

# Secondo Rapporto di ricerca 2014

## La diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all'associazione farmaco-test per biomarker



Centro Studi e Ricerche sulle  
Biotecnologie Sanitarie e  
Settore Biotech

Centro di Ricerche sulla  
Gestione dell'Assistenza  
Sanitaria e Sociale,  
Università Bocconi

Dipartimento di  
Scienze del Farmaco,  
Università degli Studi del  
Piemonte Orientale

Novembre 2014

Il rapporto di ricerca 2014 “La diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all'associazione farmaco-test per biomarker” costituisce il secondo report annuale del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBIO).

Il CeSBIO nasce nel 2012 dalla collaborazione tra il Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS) dell'Università Bocconi, il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale e l'Associazione Italiana per lo Sviluppo delle Biotecnologie (Assobiotec).

Il CeSBIO conduce ricerca in campo economico-sociale sulle biotecnologie per la salute umana e sul loro impatto sul sistema sanitario italiano. Il rapporto 2013 si è focalizzato sui farmaci biotecnologici, che rappresentano il comparto biotech più rilevante sotto il profilo delle dimensioni di mercato e al quale sono indirizzate numerose iniziative di governo pubblico. Il presente rapporto estende l'analisi ad altre rilevanti biotecnologie nel campo della tutela della salute, in particolare ai test per biomarcatori associati ai farmaci antitumorali.

Il rapporto è stato redatto dalla prof.ssa Amelia Compagni e Silvia Sommariva del CERGAS Università Bocconi, e dal prof. Claudio Jommi e Marianna Cavazza del Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale.

Si ringrazia per il supporto e la collaborazione il Comitato Scientifico del Centro Studi, composto da: Prof. Pier Luigi Canonico e Prof. Armando Genazzani, per Università del Piemonte Orientale; Prof. Giovanni Fattore e Prof. Gianmario Verona per Università Bocconi; Dott. Riccardo Palmisano, Dott.ssa Francesca Patarnello, Dott. Daniel Martarelli, Dott.ssa Barbara De Cristofano, Dott. Leonardo Vingiani per Assobiotec; Dott. Giovanni Apolone, IRCCS di Reggio Emilia; Dott. Stefano Vella, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità; Dott. Alberto Zanobini, Regione Toscana. Si ringraziano, inoltre, il Dott. Filippo De Braud dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, la Dott.ssa Claudia Rocco di IMS Health e il dott. Claudio Clemente della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica.

Si ringraziano Margherita Battista e Paolo di Procolo del Dipartimento di Scienze del Farmaco per il supporto fornito nella raccolta degli appraisal del NICE.

Si ringraziano infine i manager delle aree Market Access e Pricing & Reimbursement di alcune imprese farmaceutiche e i funzionari dell'Area Strategie e Politiche del Farmaco di AIFA che hanno gentilmente concesso di essere intervistati sul tema dei biomarcatori associati ai farmaci nel processo di determinazione del prezzo e delle modalità di rimborso.

## Indice

<b>Parte I - L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale.....</b>	<b>4</b>
1. Introduzione .....	5
2. Fonti, dati e metodologia .....	7
3. Spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia .....	8
4. Trend nazionali di accesso (consumo/spesa) per categorie di farmaci biotecnologici	11
5. Trend nazionali di accesso (consumo/spesa) per canali di distribuzione .....	16
6. Impatto dei biosimilari (consumo/spesa) sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici.....	18
7. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia per tipologia di autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo.....	25
8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE e HAS) .....	30
<b>Parte II - I farmaci associati ai biomarcatori e i relativi test biomolecolari.....</b>	<b>34</b>
1. Le terapie targeted e l'utilizzo dei biomarcatori a scopi terapeutici .....	35
2. Metodologia.....	37
3. Approcci regolatori ai test biomolecolari associati a farmaco negli Stati Uniti e in Europa .....	38
4. Le combinazioni farmaco-biomarcatore in uso in Italia e focus sui tumori solidi .....	44
5. Il processo di prezzo e rimborso per farmaci con biomarcatore .....	49
6. Le politiche sui centri per erogazione dei test bio-molecolari in Europa: un approccio comparativo .....	52
7. Il caso Italiano: l'iniziativa Biogate, i centri accreditati e le raccomandazioni.....	56
<b>Parte III - Le analisi di costo-efficacia: le evidenze negli appraisal del NICE.....</b>	<b>63</b>
Allegato 1 .....	104
Allegato 2 .....	108
Allegato 3 .....	112
Glossario .....	115

## Parte I - L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale

The following section illustrates biotechnological drugs volumes and expenditures in the Italian health care system for the period 2009-2013.

Spending for biotech products accounts for 34.5% of total drug spending in hospital setting, for a total of 3.4 billion euros in 2013. The total growth rate, calculated as CAGR (compound annual growth rate) over the period considered, has been higher for biotechnological drugs than for the total drugs expenditure. Instead, in the hospital setting the growth rate of spending is very similar between biotechnological drugs and other drugs (7.8%). Most biotech drugs are used in this setting (38%) or distributed by hospitals or community pharmacies (55%).

Biosimilars have increased their market share over time, from 1.3% in 2009 to 24.1% in 2013 of the total spending for the overall market (biosimilar plus corresponding originators). This increase is possibly motivated by a number of regional actions aimed at promoting the prescription of cheaper drugs, including biosimilars.

Thanks to the availability of data from the European Medicines Agency, we analyzed the growth of biotech drugs on the basis of their initial and current marketing approval. In particular we distinguished between standard market authorization and 'special' authorization, such as conditional approval or approval under exceptional circumstances. The analysis shows that drugs which had an initial non traditional authorization have a slower growth over the period considered (-3%). However, among these, those that shifted from an initial non traditional approval to traditional authorization have a slower growth rate than drugs that are still approved under exceptional circumstances or conditional approval (-3% vs +11%).

We have also investigated the appraisals of biotechnological drugs published by two international HTA authorities (namely the National Institute for Health and Care Excellence in the UK and the French Haute Autorité de Santé). In general, NICE assessments seem to have an impact on market growth in Italy (drugs not recommended by the British agency tend to have a slower growth rate in Italy than recommended drugs), while evidence from HAS data is mixed.

## 1. Introduzione

Il presente capitolo illustra un aggiornamento dei dati del primo rapporto di ricerca “I farmaci biotecnologici e le politiche nazionali del loro governo 2013”. Obiettivo principale del capitolo è fornire un quadro della diffusione e utilizzo dei farmaci biotecnologici nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel quinquennio 2009-2013.

Dopo una sintetica presentazione delle fonti informative (par. 2), il paragrafo 3 analizza il trend della spesa per farmaci biotecnologici nel più ampio contesto della spesa complessiva per farmaci nel nostro sistema sanitario.

Il paragrafo 4 si focalizza su consumi e spesa per categorie di farmaci, caratteristiche delle molecole interessate e indicazione terapeutica, utilizzando la classificazione ICD-10 per le patologie di riferimento.

L’analisi successiva (par. 5) mostra i differenti canali di distribuzione dei farmaci, soffermandosi sia sui canali tradizionali che sulle forme alternative di distribuzione (distribuzione diretta e distribuzione da parte delle farmacie in nome e per conto delle aziende sanitarie).

Il paragrafo 6 analizza il trend del mercato per condizioni brevettuali, confrontando spesa e consumi per prodotti biotecnologici coperti da brevetto, biosimilari e relativi originatori.

Il paragrafo successivo analizza il livello di spesa e consumo dei farmaci sul territorio nazionale per tipologia di autorizzazione all’immissione in commercio concessa dalla European Medicines Agency (EMA). L’approvazione di un farmaco può infatti avvenire secondo tre schemi principali: oltre alla normale autorizzazione, il Comitato per i Prodotti Medici per Uso Umano (CHMP) può considerare anche l’approvazione condizionale e l’autorizzazione sotto circostanze eccezionali.

Infine, il paragrafo 8 presenta un’analisi aggiornata del trend di spesa e consumo in relazione a raccomandazioni pubblicate in altri paesi, con riferimento in particolare i) a paesi in cui l’accesso al farmaco è condizionato da valutazioni economiche: nello specifico, sono state prese in considerazione le raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese; ii) a paesi in cui la valutazione di impatto economico non rappresenta un elemento di analisi ai fini dell’accesso, ma in cui vengono effettuate valutazioni di beneficio incrementale dei nuovi farmaci. Nello specifico, sono state prese in considerazione le raccomandazioni della Haute Autorité de Santé (HAS) francese. L’obiettivo è comprendere se complessivamente il livello di accesso al SSN dipenda, tra gli altri fattori, da

raccomandazioni (positive, parzialmente positive o negative) effettuate in altri paesi. Con riferimento ai dati di consumo e spesa, si ricorda che: (i) non essendo disponibili dati regionali, non è stato possibile valutare l'impatto differenziale delle politiche regionali sull'accesso al farmaco; (ii) la valutazione della spesa è effettuata a prezzi massimi di cessione, escludendo quindi eventuali scontistiche non pubblicate in Gazzetta Ufficiale.

## 2. Fonti, dati e metodologia

Le elaborazioni presentate in questo capitolo si basano sui dati di consumo e spesa relativi ai farmaci biotecnologici in commercio e di spesa complessiva del mercato farmaceutico in Italia forniti da IMS health per il periodo 2009-2013. Si tratta di dati campionari espansi a popolazione. I dati elaborati sono riferiti a 98 molecole biotecnologiche, il cui elenco dettagliato è riportato in Allegato 2.

La spesa, espressa in euro, è a prezzi di cessione teorici, ovvero considera i prezzi negoziati dai produttori con l’Agenzia Italiana del Farmaco, inclusivi di sconti pubblicati in Gazzetta Ufficiale. Non sono inclusi eventuali sconti non pubblicati, così come le diverse forme di payback a carico delle imprese, collegate alla presenza di tetti spesa per prodotto o eventuali accordi di rimborso condizionato. Anche gli sconti commerciali ottenuti in sede di acquisto locale non sono considerati. Per quanto concerne i farmaci dispensati attraverso le farmacie aperte al pubblico, la spesa è espressa al lordo delle compartecipazioni pagate dai pazienti o degli sconti a carico della farmacia per i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario. Tali sconti risultano a carico della filiera produttiva e comportano quindi un abbattimento della spesa complessiva.

I volumi sono espressi in Unità Minime Frazionabili (UMF), identificabili più facilmente nel caso di farmaci in forma solida, come compresse o capsule, o forme liquide preconfezionate (es. siringhe pre-riempite). La determinazione delle UMF avviene secondo criteri specifici per forme meno definite come sciroppi o aerosol. I tassi di crescita medi nell’intervallo 2009-2013 per volumi e spesa sono calcolati utilizzando il tasso annuo di crescita composto (CAGR - *Compound Annual Growth Rate*).

I dati presentano alcune limitazioni. Come già menzionato, la valutazione della spesa è a prezzi massimi di cessione. I dati inoltre sono da intendersi come aggregati per molecola e non permettono quindi di distinguere tra le diverse indicazioni d’uso e il diverso posto in terapia. Non è possibile, quindi, effettuare un’analisi della spesa e dei volumi per indicazione terapeutica e per linea di trattamento. I dati sono però distinti tra farmaci originatori e farmaci biosimilari. Infine, i dati sono riferiti al livello nazionale, mentre manca il dettaglio regionale, necessario per analisi di impatto delle politiche regionali sull’accesso.

### 3. La spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia

La spesa per farmaci biotecnologici nel 2013 è pari a 3,7 miliardi di euro, quasi 13% della spesa farmaceutica complessiva e 16,4% della spesa per farmaci rimborsabili dal SSN<sup>1</sup>: entrambi i valori di incidenza subiscono un aumento dal 2009 al 2013. Escludendo i farmaci biotecnologici venduti tramite le farmacie aperte al pubblico e prendendo in considerazione solo i farmaci biotecnologici acquistati dalle aziende sanitarie, la spesa per il 2013 risulta pari a 3,4 miliardi, ovvero il 34,5% della spesa farmaceutica delle aziende sanitarie. Tale incidenza si è mantenuta piuttosto costante nel periodo considerato.

**Tabella 1 - Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (2009-2013, milioni di Euro)**

	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013	Var % 2009- 2013
Farmaci biotecnologici	2,891	3,077	3,306	3,483	3,658	6.1%	26.5%
Totale farmaci	27,070	27,897	28,278	27,955	28,458	1.3%	5.1%
- % farmaci biotecnologici	10.7%	11.0%	11.7%	12.5%	12.9%		
Totale farmaci al netto dei non rimborsabili	21,104	21,951	22,184	21,966	22,240	1.3%	5.4%
- % farmaci biotecnologici	13.7%	14.0%	14.9%	15.9%	16.4%		
Farmaci biotecnologici acquistati da aziende sanitarie	2,497	2,725	2,990	3,168	3,373	7.8%	35.1%
Totale farmaci acquistati dalle aziende sanitarie	7,232	7,932	8,507	9,183	9,782	7.8%	35.3%
- % farmaci biotecnologici	34.5%	34.4%	35.1%	34.5%	34.5%		
Farmaci biotecnologici (mercato <i>retail</i> )	395	351	316	315	285	-7.8%	-27.7%
Totale farmaci retail	19,838	19,964	19,772	18,773	18,676	-1.5%	-5.9%
- % farmaci biotecnologici	2.0%	1.8%	1.6%	1.7%	1.5%		

Fonte: Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health ed elaborazione Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi) su dati IMS Health.<sup>2</sup>

Nel periodo 2009-2013 il tasso di crescita medio annuo della spesa per farmaci biotecnologici è stato del 6%, superiore a quello della spesa farmaceutica complessiva (1,3%). Tuttavia se consideriamo solo i farmaci acquistati dalle aziende sanitarie, i tassi di crescita medi della spesa per farmaci biotecnologici e della spesa farmaceutica complessiva sono allineati (7,8%).

<sup>1</sup> Si ricorda che la spesa per farmaci rimborsabili è valutata al lordo degli sconti e delle compartecipazioni alla spesa e dell'eventuale acquisto su ricetta non rimborsata dal SSN (detto acquisto "privato"): la spesa per farmaci rimborsabili non è quindi sostenuta integralmente dal SSN. Si tratta di voci che incidono in modo trascurabile sui farmaci biotecnologici (essendo tali farmaci in gran parte utilizzati a livello ospedaliero o distribuiti direttamente dalle aziende sanitarie), ma rilevanti per i farmaci ad uso territoriale.

<sup>2</sup> Il dato AIFA (Rapporto OsMed 2013, pubblicato a luglio 2014) per la spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche, che cattura almeno parzialmente la scontistica locale, nel 2013 è pari a milioni di euro 8.425, l'86% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione (9.782 milioni di euro). Per maggiori dettagli sul confronto tra le due fonti si veda l'Allegato 1.

Dal momento però che la valorizzazione dei consumi è fatta a prezzi massimi di cessione, ed essendo con tutta probabilità maggiore la scontistica media ottenuta da farmaci più maturi e a brevetto scaduto, è possibile che l'incidenza dei farmaci biotecnologici sulla spesa effettivamente sostenuta sia in realtà maggiore di quanto rilevato nel presente studio e che il trend di crescita per i farmaci non biotecnologici sia in realtà minore di 7,8%.

L'analisi dei volumi e della spesa è stata ulteriormente differenziata per canali di distribuzione di riferimento:

- *inpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime di ricovero ordinario o di *day hospital*)
- *outpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime ambulatoriale)
- distribuzione per conto, DPC (farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e distribuiti dalle farmacie aperte al pubblico sulla base di accordi con la distribuzione intermedia e finale)
- distribuzione diretta, DD (farmaci distribuiti direttamente al paziente dalle aziende sanitarie)
- *retail* (farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in modalità ordinaria, ovvero diversa dalla distribuzione per conto).<sup>3</sup>

Il trend di spesa per canali di distribuzione risulta simile tra farmaci biotecnologici e non (Tabella 2). Per entrambe le categorie, si assiste infatti ad una maggiore crescita nelle forme di distribuzione alternative alla convenzionata (distribuzione diretta e per conto) e, in misura minore, nel canale *outpatient*. La spesa ospedaliera *inpatient* mostra una crescita contenuta, come conseguenza degli interventi di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera implementati negli anni.

Farmaci biotecnologici e non biotecnologici mostrano tuttavia composizioni della spesa molto differenti. Mentre per i farmaci di sintesi chimica il canale preponderante è il *retail* (74%), i farmaci biotecnologici vengono in prevalenza utilizzati in regime di ricovero o tramite distribuzione diretta (67%). I farmaci biotecnologici hanno infatti una formulazione parenterale (iniettiva, intramuscolo o sottocute) e vengono spesso somministrati in ambito specialistico, con un intervento raro dei Medici di Medicina Generale (MMG).

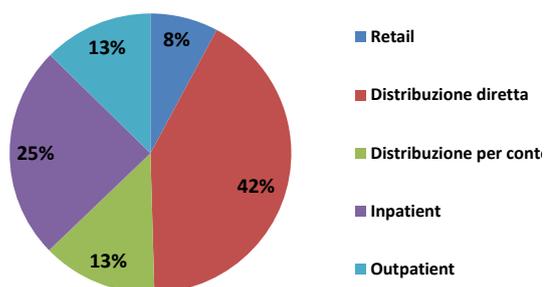
---

<sup>3</sup> Tali definizioni vengono riportate in Glossario. La spesa *retail* non include i farmaci SOP (Senza Obbligo di Prescrizione) distribuiti da canali alternativi alle farmacie aperte al pubblico (parafarmacie e *corner* farmaceutici nella GDO - Grande Distribuzione Organizzata).

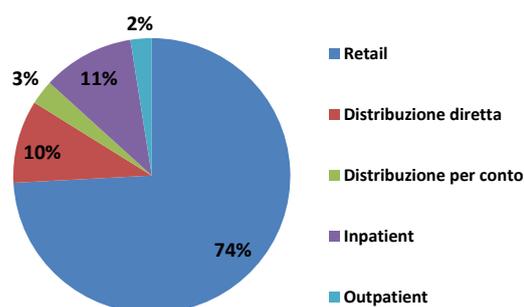
**Tabella 2 - Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (al netto dei farmaci biotecnologici) per canale distributivo (2009-2013, milioni di Euro)**

Voci di spesa	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013
<b>Farmaci biotecnologici</b>	<b>2.891</b>	<b>3.077</b>	<b>3.306</b>	<b>3.483</b>	<b>3.658</b>	6,1%
Retail	395	351	316	315	285	-7,8%
Distribuzione diretta	1.032	1.160	1.267	1.354	1.528	10,3%
Distribuzione per conto	255	313	398	437	484	17,3%
Inpatient	854	862	893	885	900	1,3%
Outpatient	355	390	432	492	461	6,7%
<b>Farmaci non biotecnologici</b>	<b>24.179</b>	<b>24.820</b>	<b>24.972</b>	<b>24.472</b>	<b>24.799</b>	0,6%
Retail	19.444	19.613	19.456	18.458	18.391	-1,4%
Distribuzione diretta	1.420	1.684	1.853	2.149	2.419	14,3%
Distribuzione per conto	375	471	563	620	712	17,4%
Inpatient	2.475	2.509	2.535	2.593	2.663	1,8%
Outpatient	465	543	567	653	614	7,2%

**Farmaci biotecnologici (% 2013)**



**Farmaci non biotecnologici (% 2013)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health e Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi).

#### 4. Trend nazionali di accesso (consumo e spesa) per categorie di farmaci biotecnologici

I farmaci biotecnologici in commercio in Italia considerati nel presente studio sono stati suddivisi in categorie sulla base di due criteri: la natura/caratteristiche delle molecole biologiche e le indicazioni terapeutiche aggregate sulla base del sistema di classificazione ICD-10<sup>4</sup>.

La prima classificazione dei farmaci si basa sulla **natura/caratteristiche delle molecole**. Una prima categoria è rappresentata dalle proteine terapeutiche (1), inclusi i peptidi, che derivano dalla sintesi mediante tecnica del DNA ricombinante; si tratta di un insieme composto di molecole che include anticoagulanti, enzimi, eritropoietine, fattori della crescita, fattori della coagulazione, ipoglicemizzanti, insuline, interleuchine, interferoni, ormoni della crescita. È stata poi considerata la categoria dei vaccini biotecnologici (2), rappresentata da due sole molecole (antigene di superficie del virus dell'epatite B ricombinante e proteina L1 del papilloma virus) e gli anticorpi monoclonali (3), incluse le proteine di fusione - abatacept ed etanercept, entrambe indicate per artrite reumatoide ed etanercept anche per psoriasi a placche - ed i frammenti anticorpali - rappresentati da ranibizumab (per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare, della diminuzione della vista per effetto di edema maculare diabetico, edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca centrale, neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica). L'ultima categoria è quella degli aptameri (4) (molecole di acido nucleico a singolo filamento), rappresentati in questo studio da una sola molecola (pegaptanib, farmaco indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare e recentemente approvato – ma ancora in C(nn) - per pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico - FOLFIRI). Per un approfondimento sulle caratteristiche di queste classi di molecole si rimanda al Glossario in appendice al rapporto. Per un elenco delle molecole (e dei relativi nomi commerciali) per classi di farmaci, si rimanda all'Allegato 2.

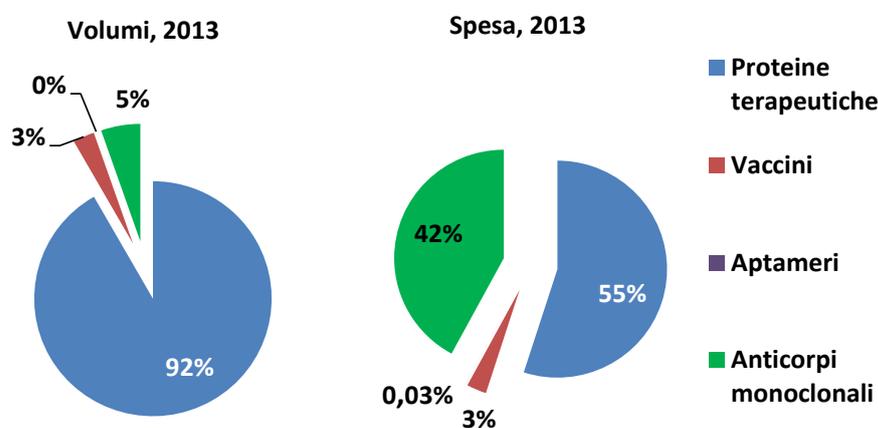
La Figura 1 mostra la composizione della spesa per classe di farmaci biotecnologici. Le proteine terapeutiche rappresentano la quasi totalità dei volumi (92%) e oltre la metà della spesa per farmaci biotecnologici (55%). Gli anticorpi monoclonali, pur ammontando al 5% dei

---

<sup>4</sup> L'ICD (International Classification Disease) è uno strumento diagnostico standard utilizzato in epidemiologia, management sanitario e a scopo clinico. Attualmente è in vigore l'ICD-10 (aggiornato al 2010). L'undicesima revisione del sistema di classificazione è già iniziata, e dovrebbe concludersi nel 2015.

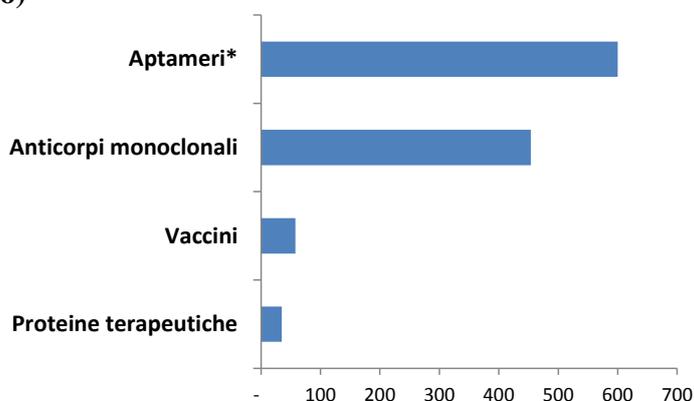
volumi venduti, rappresentano il 42% della spesa. Il loro costo medio per UMF è mediamente di dieci volte superiore a quello delle proteine terapeutiche.

**Figura 1a– Composizione della spesa e dei volumi (UMF) per farmaci biotecnologici per classi di molecole (2013)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

**Figura 1b– Costo medio per UMF dei farmaci biotecnologici per classi di molecole (2013, Euro)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

\*nella categoria Aptameri rientra solo pegaptanib

Gli anticorpi monoclonali sono la categoria che maggiormente ha trainato l'aumento della spesa e dei consumi per farmaci biotecnologici, con un CAGR nel periodo 2009-2013 pari al 10% per la spesa e al 7% per i volumi (Tabella 3). Le proteine terapeutiche invece hanno avuto un aumento di spesa pari al 3% e volumi pari a quasi 4%, spiegato soprattutto dal tasso di crescita degli enzimi (11% per i volumi e 17% per la spesa).

**Tabella 3 - Spesa (m.ia di Euro) e volumi (m.ia di UMF) per farmaci biotecnologici per classi di prodotti (2009-2013)**

Classi di farmaci	Volumi (m.ia UMF)						Spesa (m.ia EUR)					
	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013
<b>Proteine terapeutiche</b>	<b>51.890,6</b>	<b>53.518,2</b>	<b>54.684,4</b>	<b>56.536,2</b>	<b>57.986,0</b>	<b>2,8%</b>	<b>1.743.244,3</b>	<b>1.782.510,6</b>	<b>1.888.613,9</b>	<b>1.961.161,4</b>	<b>2.010.911,9</b>	<b>3,6%</b>
Anticoagulanti	11,3	9,2	7,7	1,2	0,1	-70,2%	2.591,8	2.187,4	2.038,2	140,7	3,6	-80,7%
Enzimi	322,5	323,4	406,3	444,1	499,2	11,5%	88.129,8	85.503,6	118.380,2	148.889,4	165.922,1	17,1%
Eritropoietine	6.073,7	5.988,5	5.912,8	6.248,5	6.488,7	1,7%	469.464,4	467.264,1	471.540,5	482.392,9	498.436,2	1,5%
Fattori della coagulazione	285,3	276,9	288,3	284,5	283,3	-0,2%	232.381,0	244.942,6	281.132,6	295.817,5	307.220,1	7,2%
Fattori della crescita	1.097,8	1.085,6	1.116,1	1.157,4	1.142,9	1,0%	134.422,6	142.093,9	149.718,8	149.929,7	146.920,5	2,2%
Insuline	38.392,9	40.312,1	41.273,0	42.601,5	43.749,1	3,3%	281.968,4	301.767,6	312.507,8	325.154,0	333.780,6	4,3%
Interferoni	3.262,5	3.061,0	2.901,9	2.715,1	2.643,7	-5,1%	307.301,5	302.997,9	301.998,7	293.538,7	291.334,0	-1,3%
Interleuchine	73,3	69,5	81,0	93,2	104,9	9,4%	2.778,3	2.442,5	2.554,1	2.788,8	3.016,4	2,1%
Ipoglicemizzanti	62,0	119,5	499,4	842,9	1.063,7	103,5%	842,0	3.275,6	18.293,2	32.599,4	42.736,3	166,9%
Ormoni	2.309,2	2.272,5	2.198,0	2.147,9	2.010,5	-3,4%	223.364,4	230.035,4	230.449,8	229.910,3	221.545,6	-0,2%
<b>Vaccini</b>	<b>1.887,1</b>	<b>1.813,4</b>	<b>1.837,1</b>	<b>1.767,5</b>	<b>1.846,1</b>	<b>-0,5%</b>	<b>109.182,5</b>	<b>100.683,5</b>	<b>106.747,9</b>	<b>104.938,1</b>	<b>107.915,6</b>	<b>-0,3%</b>
<b>Anticorpi monoclonali ed altri farmaci con meccanismi di azione simili</b>	<b>2.589,1</b>	<b>2.892,9</b>	<b>3.067,1</b>	<b>3.204,5</b>	<b>3.391,1</b>	<b>7,0%</b>	<b>1.035.860,7</b>	<b>1.191.229,1</b>	<b>1.307.666,7</b>	<b>1.415.877,6</b>	<b>1.539.205,9</b>	<b>10,4%</b>
Anticorpi monoclonali	1.596,3	1.844,2	1.975,1	2.086,2	2.192,8	8,3%	830.362,9	954.451,5	1.043.629,5	1.127.495,3	1.194.650,7	9,5%
Frammenti anticorpali	16,9	28,6	42,2	56,4	123,8	64,5%	16.519,2	28.912,9	43.169,3	57.648,0	106.674,7	59,4%
Proteine di fusione	975,9	1.020,1	1.049,8	1.061,9	1.074,5	2,4%	188.978,6	207.864,8	220.868,0	230.734,3	237.880,5	5,9%
<b>Aptameri</b>	<b>4,2</b>	<b>3,4</b>	<b>4,0</b>	<b>1,4</b>	<b>0,5</b>	<b>-40,2%</b>	<b>2.930,5</b>	<b>2.332,5</b>	<b>2.694,9</b>	<b>956,1</b>	<b>365,2</b>	<b>-40,6%</b>
<b>Totale</b>	<b>56.370,9</b>	<b>58.227,8</b>	<b>59.592,7</b>	<b>61.509,6</b>	<b>63.223,8</b>	<b>2,9%</b>	<b>2.891.217,9</b>	<b>3.076.755,7</b>	<b>3.305.723,4</b>	<b>3.482.933,2</b>	<b>3.658.398,6</b>	<b>6,1%</b>

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

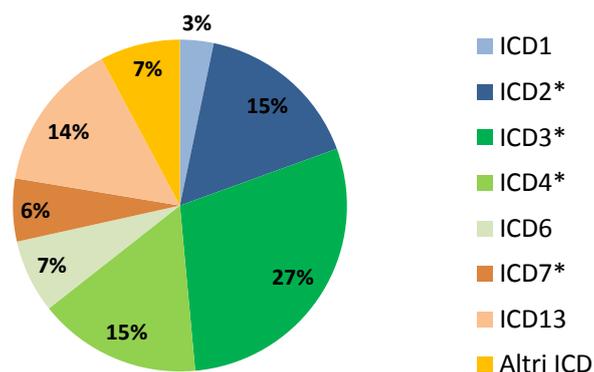
In particolare, tra gli enzimi, si evidenzia il forte aumento (CAGR 2009-13: +13%) della spesa media per UMF della molecola imuglucerasi (Cerezyme<sup>®</sup>), farmaco utilizzato per il morbo di Guacher, una sindrome congenita metabolica rara. In forte aumento anche la spesa per algasidase alfa (Replagal<sup>®</sup>, +41%) e idursulfase-Elaprase<sup>®</sup> (+63% dal 2011 al 2013). In crescita anche gli ipoglicemizzanti (+103% in termini di spesa), in particolare il farmaco Victoza<sup>®</sup> (liraglutide) che dal 2010 ha visto un aumento del 160%.

Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, un aumento sia in termini di spesa che di consumi - CAGR tra il 20% e 30% - è distinguibile per i farmaci omalizumab (Xolair<sup>®</sup>), panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>), eculizumab (Soliris<sup>®</sup>). Tra i farmaci di introduzione più recente, mostrano tassi di crescita particolarmente elevati (superiori al 300%) golimumab (Simponi<sup>®</sup>), certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) e denosumab (Prolia<sup>®</sup>). Tuttavia nessuna di queste molecole ha un peso superiore al 4% del totale della spesa per questa categoria di farmaci. Tra i farmaci a maggior spesa, trastuzumab-Herceptin<sup>®</sup> (19% della spesa per anticorpi monoclonali) ha un CAGR pari al 5% sul periodo considerato, rituximab-Mabthera<sup>®</sup> (15% della spesa per la categoria) mostra un tasso del 4%, mentre adalimumab (Humira<sup>®</sup>), pari al 18% della spesa per la categoria, ha avuto una crescita del 16%.

La seconda categorizzazione dei farmaci qui proposta si basa sull'**area terapeutica**, secondo la classificazione del sistema ICD. Come illustrato in Figura 2, le aree maggiormente rilevanti in termini di spesa sul territorio nazionale per farmaci biotecnologici sono le malattie del sangue (ICD3), le malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine (ICD4), le neoplasie (ICD2) e le malattie del sistema muscolo-scheletrico (ICD13). In linea con quanto rilevato nel precedente

rapporto 2013, il trend a maggior crescita (CAGR 2009-2013 +88%) è quello delle malattie della pelle, fra cui troviamo alcuni farmaci di ultima generazione quali ustekinumab e canakinumab, indicati per la psoriasi.

**Figura 2 - Composizione della spesa (milioni di Euro) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2013) e CAGR 2009-2013.**



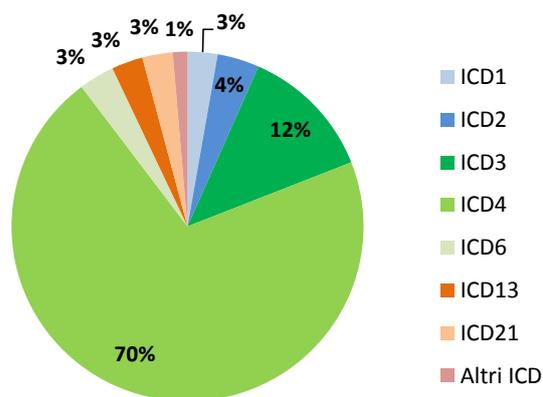
Cod_ICD	Patologie	CAGR (2009-13)
ICD1	Malattie parassitarie e infettive	-5,6%
ICD2	Neoplasie	5,1%
ICD3	Malattie del sangue	7,9%
ICD4	Malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine	8,3%
ICD6	Malattie del sistema nervoso	4,9%
ICD7	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	15,2%
ICD9*	Malattie del sistema circolatorio	-17,5%
ICD10*	Malattie del sistema respiratorio	10,1%
ICD11*	Malattie del sistema digestivo	-50,3%
ICD12*	Malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei	88,2%
ICD13	Malattie del sistema muscolo-scheletrico e connettivali	13,8%
ICD14*	Malattie del sistema genito-urinario	-4,2%
ICD19*	Traumi e fratture	4,6%
ICD20*	Cause esterne di morbilità e mortalità	9,1%
ICD21*	Vaccini HBV/HPV	-0,3%
* ICD compreso nell'aggregazione "Altri ICD"		

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health. Non essendovi un dato di spesa per indicazione terapeutica, qualora le indicazioni appartengano a ICD diverse, la relativa spesa è stata attribuita ad entrambe le ICD.

In termini di volumi, l'area terapeutica maggiormente rilevante per i farmaci biotecnologici è rappresentata dalle malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine (70% del totale), seguita

dalle malattie del sangue (12%) e dalle neoplasie (4%). Mostrano un trend fortemente in crescita le neoplasie (ICD2 +23%), le malattie respiratorie (ICD10 +16%) e le malattie dell'occhio (ICD7 +10%). In calo invece i consumi dei farmaci per malattie del sistema digerente (ICD11 -50%), rappresentato dal solo principio attivo palifermina, del sistema circolatorio (ICD9 -16%) e del sistema genito-urinario (ICD14 -11%). Le malattie della pelle e sistema nervoso (ICD12) mostrano un trend di consumi negativo sul periodo considerato.

**Figura 3 - Composizione dei volumi (milioni di UMF) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2013) e CAGR 2009-2013.**



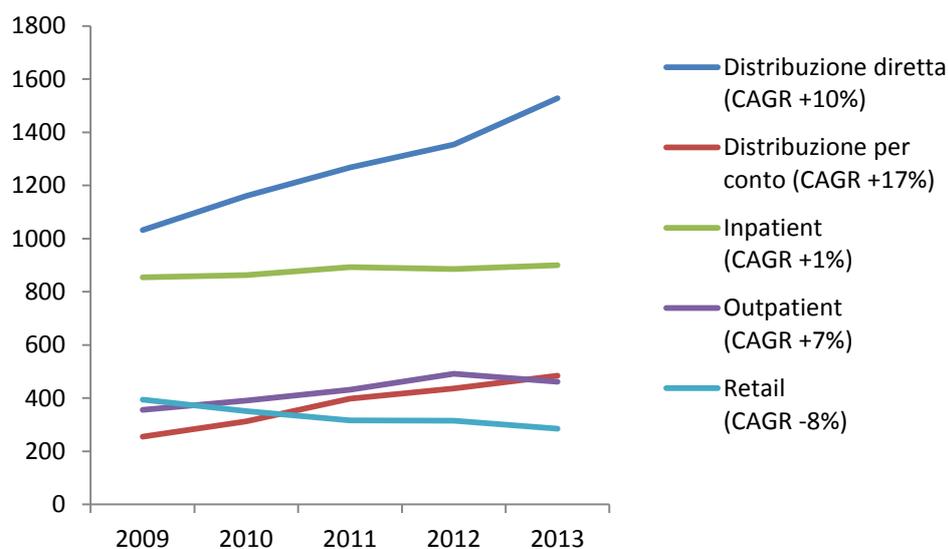
Cod_ICD	Patologie	CAGR (2009-2013)
ICD1	Malattie parassitarie e infettive	-2,8%
ICD2	Neoplasie	23,4%
ICD3	Malattie del sangue	2,5%
ICD4	Malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine	3,8%
ICD6	Malattie del sistema nervoso	-3,8%
ICD7	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	9,8%
ICD9*	Malattie del sistema circolatorio	-16,0%
ICD10*	Malattie del sistema respiratorio	15,8%
ICD11*	Malattie del sistema digestivo	-49,6%
ICD12*	Malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei	-0,4%
ICD13	Malattie del sistema muscolo-scheletrico e connettivali	7,6%
ICD14*	Malattie del sistema genito-urinario	-11,4%
ICD19*	Traumi e fratture	4,3%
ICD20*	Cause esterne di morbilità e mortalità	0,6%
ICD21*	Vaccini HBV/HPV	-0,5%
* ICD compreso nell'aggregazione "Altri ICD"		

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

## 5. Trend nazionali di accesso (consumi e spesa) per canali di distribuzione

L'andamento della spesa per farmaci biotecnologici per canale mostra una crescita delle forme alternative di distribuzione (Figura 4). Il canale ospedaliero evidenzia un andamento abbastanza stabile, mentre è in calo la spesa per farmaci biotecnologici dispensati dalle farmacie aperte al pubblico, come insuline, ormoni della crescita e ipoglicemizzanti.

**Figura 4 - Andamento della spesa per farmaci biotecnologici per canale distributivo (2009-2013, milioni di Euro e CAGR)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Il mercato *retail* rappresenta una quota contenuta della spesa per farmaci biotecnologici e praticamente solo le insuline vengono acquistate tramite questo canale. Come riportato in Tabella 4, per tutte le altre categorie di farmaci l'acquisto avviene tramite le aziende sanitarie.

**Tabella 4 - Volumi e spesa per farmaci biotecnologici per canali distributivi e tipologia di prodotti (2013)**

**A. % categorie per canale**

	Volumi 2013					Spesa 2013				
	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Anticorpi monoclonali	0.0%	5.4%	20.5%	49.5%	0.0%	0.2%	22.4%	59.7%	67.5%	0.8%
Aptameri	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Enzimi	0.0%	2.5%	2.5%	6.7%	0.0%	0.0%	3.7%	7.4%	9.2%	0.0%
Eritropoietine	10.6%	21.6%	45.7%	3.9%	0.4%	29.2%	15.2%	12.5%	0.6%	3.5%
Fattori della coagulazione	0.4%	1.7%	0.5%	0.2%	0.0%	10.8%	14.4%	2.9%	1.3%	0.7%
Fattori della crescita	2.4%	3.6%	6.1%	0.7%	0.2%	10.7%	3.7%	3.2%	0.5%	2.4%
Frammenti anticorpali	0.0%	0.0%	1.5%	5.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.7%	10.0%	0.0%
Insuline	75.0%	18.6%	13.0%	0.1%	97.5%	20.7%	1.3%	0.8%	0.0%	72.6%
Interferoni	1.6%	16.9%	6.5%	0.2%	0.1%	6.7%	14.5%	3.7%	0.0%	1.3%
Interleuchine	0.0%	0.7%	0.2%	0.6%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Ipglicemizzanti	4.6%	1.4%	0.4%	0.3%	0.7%	5.5%	0.5%	0.0%	0.0%	2.9%
Ormoni	5.2%	7.7%	0.5%	1.4%	1.0%	16.1%	5.9%	0.5%	0.9%	15.4%
Proteine di fusione	0.0%	6.9%	1.7%	13.9%	0.0%	0.0%	12.0%	2.2%	7.3%	0.0%
Vaccini	0.0%	13.0%	0.8%	17.5%	0.1%	0.0%	6.2%	0.2%	2.4%	0.3%

**B. % canali per categoria**

	Volumi 2013					Spesa 2013				
	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Anticorpi monoclonali	0.3%	30.1%	45.1%	24.1%	0.5%	0.1%	28.6%	45.0%	26.1%	0.2%
Aptameri	0.0%	0.0%	41.5%	58.5%	0.0%	0.0%	0.0%	41.5%	58.5%	0.0%
Enzimi	0.0%	61.0%	24.6%	14.3%	0.0%	0.0%	33.9%	40.4%	25.7%	0.0%
Eritropoietine	22.7%	40.7%	34.0%	0.6%	1.9%	28.3%	46.6%	22.6%	0.5%	2.0%
Fattori della coagulazione	18.8%	71.3%	8.1%	0.8%	0.9%	17.0%	71.8%	8.5%	2.0%	0.6%
Fattori della crescita	29.6%	38.2%	26.0%	0.7%	5.6%	35.3%	38.9%	19.4%	1.7%	4.7%
Frammenti anticorpali	0.0%	0.0%	56.9%	43.1%	0.0%	0.0%	0.0%	56.6%	43.4%	0.0%
Insuline	23.7%	5.2%	1.4%	0.0%	69.6%	30.1%	5.8%	2.1%	0.0%	62.0%
Interferoni	8.4%	78.3%	11.9%	0.1%	1.3%	11.1%	76.2%	11.4%	0.0%	1.3%
Interleuchine	0.0%	84.9%	9.1%	6.0%	0.0%	0.0%	81.6%	12.2%	6.3%	0.0%
Ipglicemizzanti	60.0%	16.3%	1.8%	0.3%	21.6%	62.8%	16.8%	1.1%	0.1%	19.2%
Ormoni	36.1%	46.9%	1.3%	0.7%	15.0%	35.2%	40.9%	2.1%	1.9%	19.9%
Proteine di fusione	0.0%	78.5%	7.7%	13.8%	0.0%	0.0%	77.3%	8.5%	14.2%	0.0%
Vaccini	0.0%	86.5%	2.2%	10.1%	1.2%	0.0%	87.3%	1.6%	10.3%	0.8%

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

## 6. Impatto dei biosimilari (consumi e spesa) sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici

I farmaci biosimilari attualmente sul mercato europeo riguardano principalmente tre agenti biologici ovvero le eritropoietine (epoietina alfa e zeta), il fattore G-CSF stimolante le colonie granulocitiche macrofagiche (filgrastim) e l'ormone della crescita (somatropina). A questi si aggiungono i primi biosimilari di un anticorpo monoclonale, l'infliximab, approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel settembre 2013, ma che verranno per motivi brevettuali commercializzati da Febbraio 2015, i biosimilari della follitropina alfa, approvati tra la fine del 2013 e l'inizio del 2014, e quello dell'insulina glargine, approvato a giugno di quest'anno (Tabella 5).

Dei 18 biosimilari approvati a livello europeo (escludendo Filgrastim Ratiopharm e Valtropin che sono stati in seguito ritirati), nove hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio anche in Italia. Si tratta di tre epoietine alfa/zeta (Abseamed, Binocrit e Retacrit), cinque biosimilari del filgrastim (Grastofil, Nivesti, Ratiograsti, Tevagrastim, Zarzio) e l'Omnitrope, biosimilare di Genotropin (somatropina). La Tabella 5 riporta anche i dati di prezzo al pubblico dei farmaci biosimilari a confronto con il prezzo dell'originatore.

In primo luogo è stata condotta una analisi dei trend "macro" di spesa e volumi per i farmaci biosimilari (Tabella 6). Il mercato complessivo dei farmaci biosimilari è cresciuto in maniera rilevante sia in termini di volumi che di spesa e, soprattutto, in misura maggiore rispetto al mercato degli originatori, che hanno subito una contrazione in termini di spesa tra il 2012 e il 2013. Assistiamo quindi ad uno *shift* dei consumi a favore dei biosimilari. In termini di quota di mercato delle relative molecole, i biosimilari sono quindi passati dal 1,3% del 2009 al 24,1% nel 2013 in termini di spesa, e dal 1,3% al 28,3% in termini di volumi.

La seconda analisi riguarda la penetrazione dei biosimilari sul mercato di riferimento. Questa analisi consente di evidenziare se la riduzione dei prezzi unitari delle molecole per le quali sono stati introdotti biosimilari a livello italiano ha contribuito a generare un cambiamento del mix prescrittivo a favore o a sfavore delle molecole coperte da brevetto, su spinta rispettivamente delle imprese produttrici degli originatori o del terzo pagatore. Come già menzionato, i dati riportati sono a prezzi massimi di cessione e non incorporano le scontistiche di gara. Le tre categorie di farmaci analizzate riguardano quelle per i quali sono stati ammessi biosimilari a livello nazionale, ovvero 1) eritropoietine, 2) fattori di crescita granulociti G-CSF e 3) ormoni della crescita.

**Tabella 5 - Biosimilari e originatori nel contesto Europeo e Italiano**

Nome commerciale	Produttore	Principio attivo	Farmaco originatore	AIC EMA	AIC Italia	Prezzo al pubblico biosimilare	Prezzo al pubblico originatore	Differenza di prezzo
<b>Abasria</b>	Eli Lilly GmbH	insulina glargine	Lantus (Sanofi-Aventis)	16/06/2014	-	-	-	-
<b>Abseamed</b>	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	epoetina alfa	Eprex/Erypo (Jassen-Cilag)	28/08/2007	03/11/2008	14.06	16.54	15%
<b>Binocrit</b>	Sandoz GmbH	epoetina alfa	Eprex/Erypo (Jassen-Cilag)	28/08/2007	29/10/2007	14.06	16.54	15%
<b>Epoetin Alfa Hexal</b>	Hexal AG	epoetina alfa	Eprex/Erypo (Jassen-Cilag)	28/08/2007	-	-	-	-
<b>Retacrit</b>	Hospira UK Limited	epoetina zeta	Eprex/Erypo (Jassen-Cilag)	18/12/2007	06/11/2008	14.06	16.54	15%
<b>Silapo</b>	Stada Arzneimittel AG	epoetina zeta	Eprex/Erypo (Jassen-Cilag)	18/12/2007	-	-	-	-
<b>Biograstim</b>	AbZ-Pharma GmbH	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	15/09/2008	-	-	-	-
<b>Filgrastim Hexal</b>	Hexal AG	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	06/02/2009	-	-	-	-
<b>Grastofil</b>	Apotex Europe BV	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	18/10/2013	12/12/2013	<i>in Cnn</i>		
<b>Nivestim</b>	Hospira UK Ltd.	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	08/06/2010	08/06/2010	95.18	127.95	26%
<b>Ratiograstim</b>	Ratiopharm GmbH	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	15/09/2008	16/03/2009	95.97	127.95	25%
<b>Tevagrastim</b>	Teva GmbH	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	15/09/2008	01/11/2009	95.97	127.95	25%
<b>Zarzio</b>	Sandoz GmbH	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	06/02/2009	01/11/2009	99.80	127.95	22%
<b>Bemfola</b>	Finox Biotech AG	follitropina alfa	Gonal F (Merck Serono)	27/03/2014	-	-	-	-
<b>Ovaleap</b>	Teva Pharma B.V.	follitropina alfa	Gonal F (Merck Serono)	27/09/2013	-	-	-	-
<b>Inflectra</b>	Hospira UK Limited	infliximab	Remicade (Janssen Biologics)	10/09/2013	-	-	-	-
<b>Remsima</b>	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	infliximab	Remicade (Janssen Biologics)	10/09/2013	-	-	-	-
<b>Omnitrope</b>	Sandoz GmbH	somatropina	Genotropin (Pfizer)	12/04/2006	29/10/2007	24.06	39.44	39%
<b>Filgrastim ratiopharm</b>	Ratiopharm GmbH	filgrastim	Neurpogen-Granulokine (Amgen)	Ritirato	-	-	-	-
<b>Valtropin</b>	BioPartners GmbH	somatropina	Genotropin (Pfizer)	Ritirato	-	-	-	-

\* Prezzo/UI = Unità Internazionale in euro

Fonte: nostra elaborazione su dati EMA e [www.torrimedica.it](http://www.torrimedica.it) (ultimo accesso: 3 luglio 2014)

**Tabella 6 - Andamento delle spesa e dei consumi per farmaci biotecnologici originatori (con e senza biosimilari disponibili) e biosimilari, 2009-2013**

Macro categorie di farmaci	Volumi (m.ni UMF)					CAGR 2009-2013
	2009	2010	2011	2012	2013	
Totale farmaci biotecnologici	56,37	58,32	59,72	61,56	63,22	2,9%
Originatori senza biosimilari*	52,05	53,76	54,86	56,26	57,71	2,6%
- % su totale	92,3%	92,2%	91,8%	91,4%	91,3%	
Totale molecole con biosimilari	4,33	4,56	4,87	5,30	5,51	6,2%
- % su totale	7,7%	7,8%	8,2%	8,6%	8,7%	
Originatori con biosimilari**	4,27	4,32	4,22	4,15	3,95	-2,6%
- % su totale	7,6%	7,4%	7,1%	6,7%	6,2%	
Biosimilari	0,06	0,24	0,65	1,15	1,56	129,4%
- % su totale	0,1%	0,4%	1,1%	1,9%	2,5%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	5,3%	13,3%	21,7%	28,3%	
Macro categorie di farmaci	Spesa (m.ni Euro)					
	2009	2010	2011	2012	2013	
Totale farmaci biotecnologici	2.891,22	3.076,76	3.305,72	3.482,93	3.658,40	6,1%
Originatori senza biosimilari*	2.571,02	2.734,97	2.935,39	3.089,70	3.255,88	6,1%
- % su totale	88,9%	88,9%	88,8%	88,7%	89,0%	
Totale molecole con biosimilari	320,2	341,8	370,3	393,2	402,5	5,9%
- % su totale	11,1%	11,1%	11,2%	11,3%	11,0%	
Originatori con biosimilari**	315,92	326,82	330,36	322,72	305,50	-0,8%
- % su totale	10,9%	10,6%	10,0%	9,3%	8,4%	
Biosimilari	4,28	14,96	39,97	70,51	97,03	118,2%
- % su totale	0,1%	0,5%	1,2%	2,0%	2,7%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	4,4%	10,8%	17,9%	24,1%	

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

\* Farmaci coperti da brevetto e *off-patent* senza biosimilari

\*\* Epoetina alfa, filgrastim, somatropina

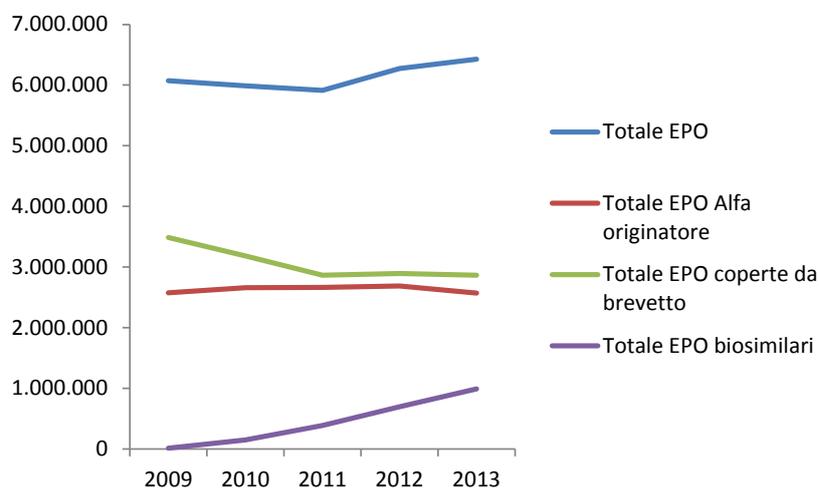
### ***Le eritropoietine***

Nel quinquennio 2009-2013 il tasso medio annuale di crescita del consumo complessivo delle eritropoietine è di 1,4%, in leggero calo rispetto al tasso 2009-2012 (1,9%). I farmaci originatori hanno subito un calo del 2,7%, mentre il tasso di crescita dei biosimilari è stato di oltre il 200%. La quota dei biosimilari sul totale del mercato dell'epoetina alfa è infatti salita a 28%, contro il 20,6% del 2012.

Con riferimento al mix dei farmaci originatori, a fronte di aumento della quota di epoetina alfa fino al 2011, negli ultimi anni si è assistito ad una leggera inversione di tendenza, proprio in coincidenza con il sensibile aumento del consumo di farmaci biosimilari.

**Tabella 7 - Trend dei consumi delle eritropoietine per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2013)**

Eritropoietine	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013
Totale EPO	6,073,725	5,988,481	5,913,004	6,275,424	6,427,001	1.4%
Totale EPO originatori	6,061,853	5,839,484	5,527,697	5,578,908	5,434,456	-2.7%
% su Totale Epo	99.8%	97.5%	93.5%	88.9%	84.6%	
-Epoetina Alfa	2,575,699	2,658,587	2,664,071	2,685,555	2,569,932	-0.1%
% su Totale Epo	42.4%	44.4%	45.1%	42.8%	40.0%	
% su Totale Epo originatori	42.5%	45.5%	48.2%	48.1%	47.3%	
-Totale EPO originatori coperti da brevetto	3,486,154	3,180,897	2,863,626	2,893,353	2,864,524	-4.8%
% su Totale Epo	57.4%	53.1%	48.4%	46.1%	44.6%	
% su Totale Epo originatori	57.5%	54.5%	51.8%	51.9%	52.7%	
-Darbepoetina	1,585,644	1,667,750	1,661,378	1,669,630	1,573,795	-0.2%
-Altre eritropoietine*	1,900,510	1,513,147	1,202,248	1,223,723	1,290,729	-9.2%
Totale EPO biosimilari	11,872	148,997	385,307	696,516	992,545	202.4%
% su Totale Epo	0.2%	2.5%	6.5%	11.1%	15.4%	
% su Epoetina Alfa	0.5%	5.3%	12.6%	20.6%	27.9%	



Fonte nostra elaborazione sui dati IMS Health.

\* Epoetina  $\beta$ , metossipolietilenglicole-epoetina  $\beta$ , epoetina delta, epoetina theta.

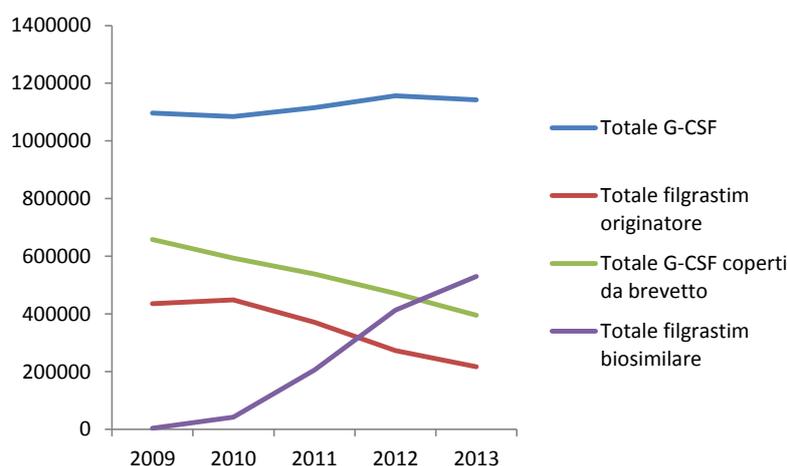
## ***IG-CSF***

Il mercato complessivo degli ormoni G-CSF cresce mediamente dell'1% nel periodo preso in considerazione, mentre il tasso annuale di crescita per i biosimilari è del 258%. I biosimilari del filgrastim raggiungono quindi una quota pari al 46% del mercato G-CSF. Sia il filgrastim originatore che il lenograstim subiscono una contrazione in termini di consumi di quasi il 16%, mentre in crescita è il pegfilgrastim, con un tasso del 6,4%.

Per quanto riguarda il mix dei farmaci originatori notiamo un trend di shift a favore delle molecole coperte da brevetto più marcato rispetto alle eritropoietine.

**Tabella 8 - Trend dei consumi dei G-CSF per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2013)**

G-CSF	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013
Totale G-CSF	1,096,597	1,084,136	1,114,910	1,156,505	1,142,331	1.0%
Totale G-CSF originatori	1,093,368	1,042,032	909,019	743,397	612,607	-13.5%
% Totale G-CSF	99.7%	96.1%	81.5%	64.3%	53.6%	
-Totale filgrastim originatore	435,153	448,359	370,967	272,707	217,197	-15.9%
% Totale G-CSF	39.7%	41.4%	33.3%	23.6%	19.0%	
% Totale G-CSF originatori	39.8%	43.0%	40.8%	36.7%	35.5%	
-Totale G-CSF coperti da brevetto	658,215	593,673	538,052	470,690	395,410	-12.0%
% Totale G-CSF	60.0%	54.8%	48.3%	40.7%	34.6%	
% Totale G-CSF originatori	60.2%	57.0%	59.2%	63.3%	64.5%	
Lenograstim	594,065	515,074	445,322	375,205	299,647	-15.7%
Pegfilgrastim	64,150	70,624	76,427	77,171	75,220	4.1%
Romiplostim	0	7,975	16,303	18,314	20,543	37.1%
Totale filgrastim biosimilare	3,229	42,104	205,891	413,108	529,724	257.9%
% su Totale G-CSF	0.3%	3.9%	18.5%	35.7%	46.4%	
% su Totale filgrastim	0.7%	8.6%	35.7%	60.2%	70.9%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

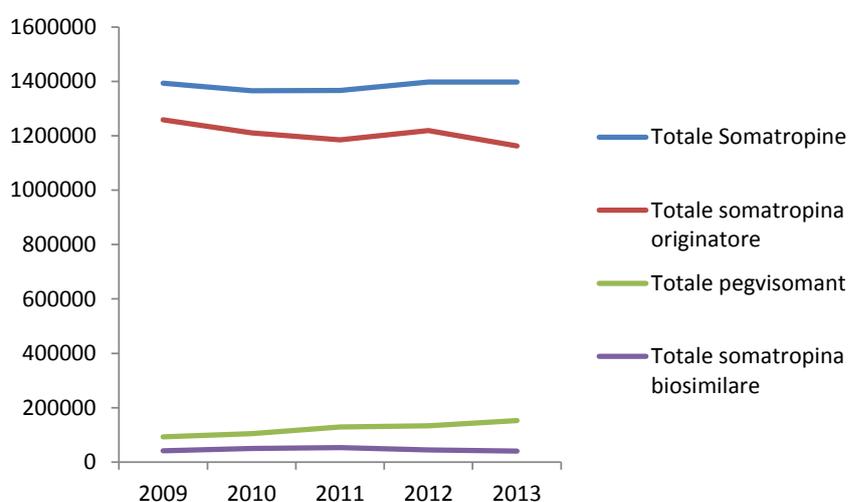
Il CAGR per Romiplostim è stato calcolato sul periodo 2010-2013

### ***Le somatropine***

I consumi degli ormoni della crescita (che includono somatropine originatori e biosimilari e il pegivosmant) sono rimasti sostanzialmente invariati nel corso del quinquennio (CAGR 0,1%). Nel dettaglio, il mercato degli originatori ha subito una contrazione di quasi l'1%, dovuto al calo di vendite della somatropina originatore, mentre il pegvisomant (pur rappresentando una quota di solo l'11,6%) ha visto un incremento del 13%. Diminuiscono le vendite del biosimilare, con una forte contrazione nel corso del 2012-2013.

**Tabella 9 - Trend dei consumi delle somatropine per condizione brevettuale (UMF, m.ia; 2009-2013)**

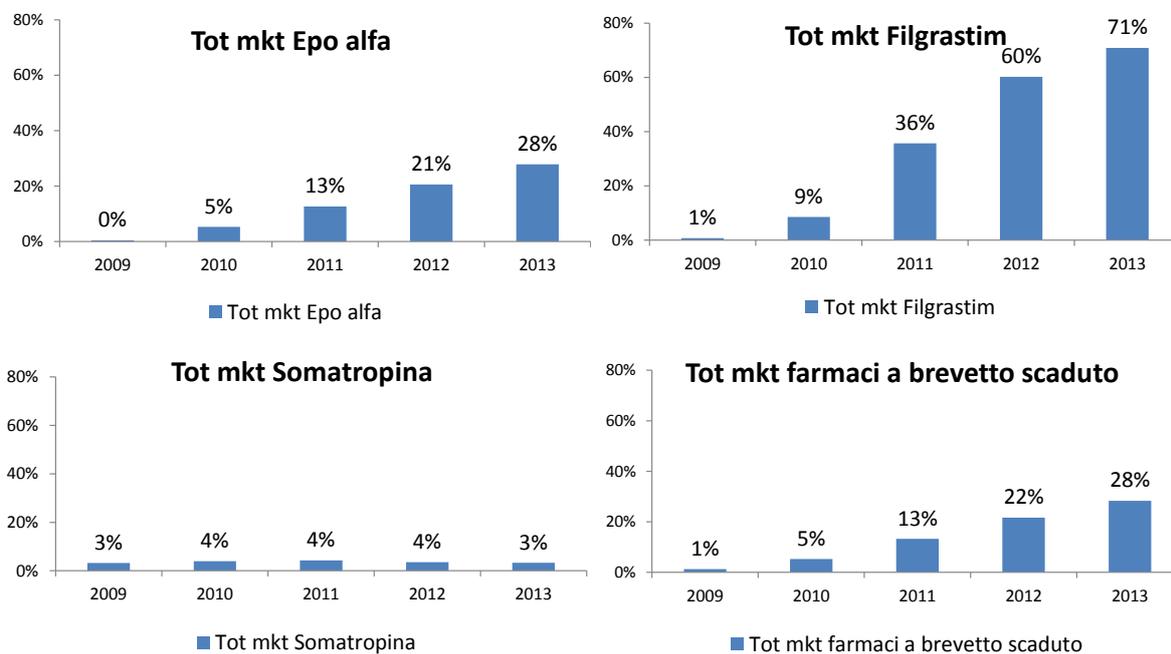
Somatropine	2009	2010	2011	2012	2013	CAGR 2009-2013
Totale ormoni della crescita	1,392,916	1,365,099	1,366,147	1,397,250	1,397,250	0.1%
Totale ormoni della crescita originatori	1,351,609	1,315,179	1,313,176	1,352,229	1,315,202	-0.7%
% Totale ormoni crescita	97.0%	96.3%	96.1%	96.8%	94.1%	
- Somatropina originatore	1,258,351	1,210,190	1,184,434	1,218,941	1,162,427	-2.0%
% Totale ormoni	90.3%	88.7%	86.7%	87.2%	83.2%	
% Totale ormoni crescita	93.1%	92.0%	90.2%	90.1%	88.4%	
- Pegvisomant	93,258	104,989	128,742	133,288	152,775	13.1%
% Totale ormoni	6.7%	7.7%	9.4%	9.5%	10.9%	
% Totale ormoni crescita	6.9%	8.0%	9.8%	9.9%	11.6%	
Somatropina biosimilare	41,307	49,920	52,971	45,021	40,110	-0.7%
% Totale ormoni	3.0%	3.7%	3.9%	3.2%	2.9%	
% Totale somatropina	3.2%	4.0%	4.3%	3.6%	3.3%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Se confrontiamo le quote di mercato dei biosimilari rispetto alle molecole di riferimento (Figura 5), notiamo i) la notevole crescita per eritropietine e, soprattutto, G-CSF e una sostanziale stabilizzazione su quote di mercato molto basse per le somatropine biosimilari (rappresentate da una sola molecola, l'Omnitrope), ii) che i biosimilari del filgrastim hanno raggiunto una quota di mercato decisamente superiore a quella dell'originatore, sostituendolo come farmaco maggiormente impiegato in ambito ospedaliero.

**Figura 5 - Trend delle quote di mercato dei biosimilari su totale molecola (biosimilare e originatore) (UMF; 2009-2013)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

## 7. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia per tipologia di autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo

Oltre alla AIC ordinaria, in alcuni casi l'EMA può fornire l'AIC anche laddove le evidenze di sicurezza e efficacia clinica non sono complete. Secondo quanto stabilito dall'agenzia<sup>5</sup>, questo avviene per i prodotti per uso umano che rientrano nelle disposizioni degli articoli 3(1) e (2) della EC Regulation n. 726/2004 e che soddisfano uno dei seguenti requisiti:

- Prodotti per il trattamento, prevenzione o diagnosi di malattie seriamente debilitanti o potenzialmente mortali
- Prodotti da utilizzare in situazioni di emergenza, in risposta a minacce pubbliche riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o dalla Comunità Europea nel framework della decisione (EC) n. 2119-98
- Prodotti designati come orfani in accordo all'articolo 3 del regolamento (EC) n. 141/2000.

In questi casi il farmaco è eleggibile per l'approvazione di tipo condizionale (*conditional marketing authorization*) qualora i) il bilancio rischio-beneficio del prodotto (come definito dall'articolo 1 (28a) della direttiva 2011/83/EC) sia positivo, ii) sia probabile che la casa produttrice fornisca i dati comprensivi in futuro, iii) siano soddisfatti bisogni medici a cui non si era ancora data risposta e iv) il beneficio per la salute pubblica del prodotto superi il rischio dovuto alla mancanza dei dati addizionali necessari.

Questo tipo di autorizzazione è valido per un anno e rinnovabile. L'azienda detentrica dell'autorizzazione è tenuta a fornire ulteriori evidenze completando i trial clinici in corso o conducendo nuovi studi. In questo contesto assumono particolare rilevanza i dati della farmacovigilanza e i dati dei registri farmaco.

Un farmaco può essere inoltre approvato con una autorizzazione in circostanze eccezionali (*under exceptional circumstances*), in base a quanto stabilito dal regolamento (EC) n. 276/2004. Questo tipo di approvazione può essere attribuita se le indicazioni d'uso del prodotto sono così rare che le evidenze non possono per forza di cose essere comprensive, se allo stato attuale del sapere scientifico le informazioni non possono essere comprensive, oppure se la raccolta delle informazioni risulterebbe contraria ai principi dell'etica medica. Per ovviare alla scarsità delle evidenze vengono introdotte procedure specifiche di controllo della safety dei prodotti.

---

<sup>5</sup>European Medicines Agency (2013). Presubmission guidelines. Disponibile [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000024.jsp&mid=W00b01ac0580022715](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000024.jsp&mid=W00b01ac0580022715) (ultimo accesso 18 Luglio 2014)

Dei 96 farmaci approvati da EMA sotto condizioni non standard, il 17% sono farmaci biotecnologici e presenti in Italia e il 2% sono prodotti chimici cosiddetti *targeted therapies*. Considerando che i farmaci biotecnologici approvati in Italia rappresentano l'11% dei farmaci il cui dossier è stato vagliato dalla agenzia europea, possiamo osservare che i prodotti biotecnologici non sono in media approvati per vie eccezionali molto più frequentemente dei farmaci chimici (Tabella 10).

**Tabella 10 – Farmaci approvati con autorizzazioni non standard (conditional approval o approval under exceptional circumstances)**

	n.	%
<b>Farmaci con conditional approval o approval under exceptional circumstances (approved, rejected, withdrawn)</b>	96	100%
<i>di cui biotecnologici approvati in Italia</i>	16	17%
<i>di cui targeted therapies approvate in Italia</i>	2	2%
<b>Totale farmaci EMA (approved, rejected, withdrawn)</b>	930	100%
<i>di cui biotecnologici approvati in Italia</i>	98	11%

Circa il 30% dei farmaci originariamente approvati in via condizionale ha ottenuto una normale autorizzazione in un secondo momento (Tabella 11). I restanti farmaci continuano ad essere approvati con *conditional approval*, che viene rinnovata annualmente. Tra i farmaci che hanno ottenuto la prima approvazione in circostanze eccezionali, il 60% è passato in seguito ad una approvazione tradizionale.

Se guardiamo al solo sottogruppo di farmaci biotecnologici, osserviamo che per i farmaci con *conditional approval* iniziale (solo due molecole) e con approvazione sotto circostanze eccezionali (quattordici farmaci), circa la metà detiene attualmente una autorizzazione all'immissione in commercio tradizionale.

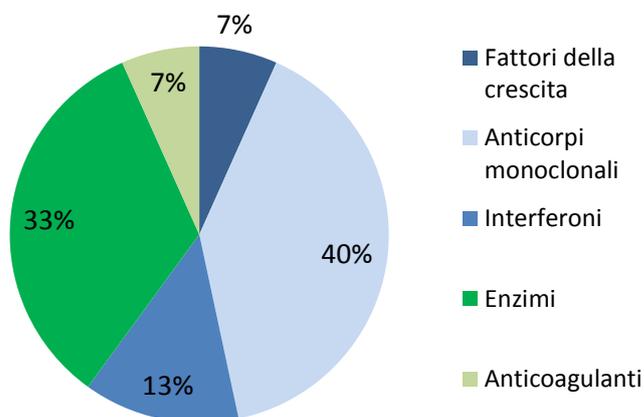
**Tabella 11 – Prima autorizzazione e autorizzazione attuale**

	Tutto i farmaci				Solo biotecnologici			
	Conditional	Exceptional	Standard	Totale	Conditional	Exceptional	Standard	Totale
<b>Conditional</b>	16		7	23	1		1	2
<b>Exceptional</b>		29	44	73		6	8	14
<b>Totale</b>	16	29	51	96	1	6	9	16

Le tipologie di farmaci biotecnologici con *conditional approval* o *approval under exceptional circumstances* sono illustrate in Figura 6. Gli enzimi e gli anticorpi monoclonali

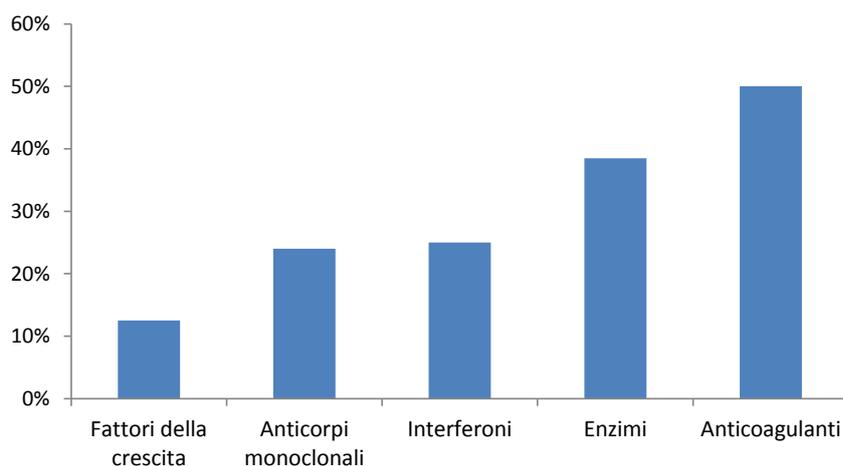
rappresentano circa due terzi delle molecole biologiche che hanno ricevuto questo tipo di autorizzazione.

**Figura 6 – Farmaci biotecnologici approvati con conditional approval o sotto exceptional circumstances da EMA, % per categoria su totale farmaci biotecnologici**



La Figura 7 illustra l'incidenza delle molecole con approvazione non standard sul totale delle approvazioni UE per categoria di farmaci.

**Figura 7 – Farmaci biotecnologici approvati con conditional approval o sotto exceptional circumstances da EMA, % su totale categoria (tutte le tipologie di autorizzazione)**



L'analisi dei volumi di vendita dei farmaci biotecnologici approvati con procedure non standard potrebbe risultare in una maggiore penetrazione all'interno del mercato, laddove una approvazione più celere del farmaco può consentire un uso anticipato rispetto alle normali

tempistiche di autorizzazione, oppure potrebbe essere invece associata ad una difficoltà di accesso al mercato dovuta alla mancanza di evidenze complete a supporto dell'utilizzo (come per i farmaci approvati con autorizzazione normale).

Nel caso dei farmaci analizzati notiamo che il tasso di crescita dei consumi per farmaci biotecnologici con approvazione condizionale o in *exceptional circumstances* risulta leggermente negativo sul periodo 2009-2013 (-3%). Tale calo è soprattutto riconducibile ad una diminuzione dei volumi di alcune molecole. Tra queste troviamo: alemtuzumab, per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata e il cui CAGR è stato pari -48% a causa del progressivo ritiro da parte dell'azienda produttrice Sanofi in vista del lancio della stessa molecola per la cura della sclerosi multipla<sup>6</sup>; ibritumomab tiuxetan (CAGR -31%), che ha visto una diminuzione delle vendite in parte dovuta ai forti effetti collaterali e le difficoltà di somministrazione del farmaco<sup>7</sup>, e drotrecogin alfa attivata che è stata ritirata dal mercato dall'azienda Eli Lilly nel 2011<sup>8</sup>.

Possiamo confrontare questi dati con le molecole biotecnologiche appartenenti alle categorie di riferimento (ovvero fattori di crescita, anticorpi monoclonali, interferoni, enzimi e anticoagulanti) ma autorizzate fin da subito con una MA (*marketing authorization*) normale: queste molecole hanno avuto una crescita positiva nel periodo 2009-2013.

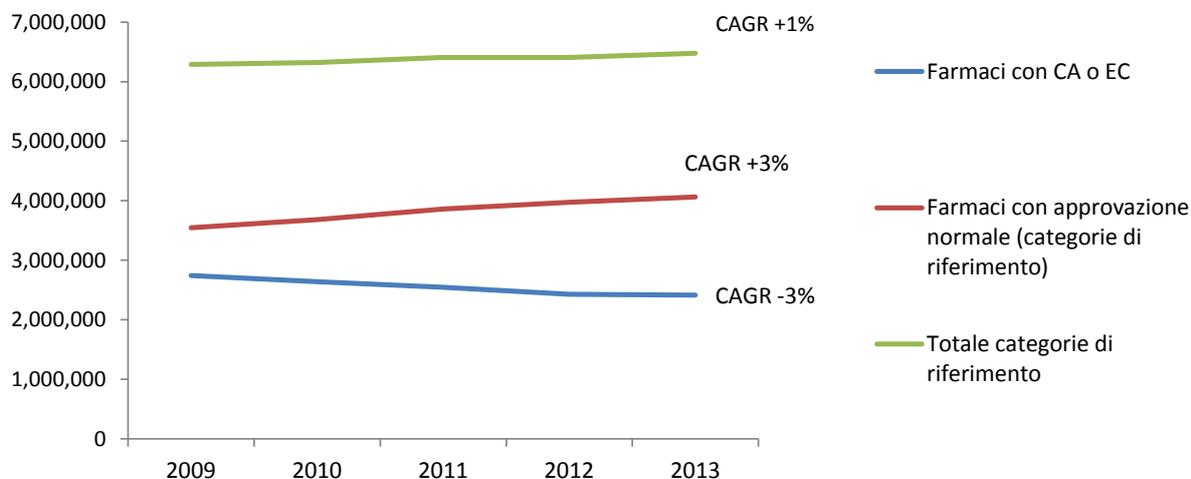
---

<sup>6</sup> Mckee S. Sanofi withdraws Campath in US and EU. Pharma times, 21 Agosto 2012. Disponibile online [http://www.pharmatimes.com/article/12-08-21/Sanofi\\_withdraws\\_Campath\\_in\\_US\\_and\\_EU.aspx](http://www.pharmatimes.com/article/12-08-21/Sanofi_withdraws_Campath_in_US_and_EU.aspx) (Ultimo accesso 18 Luglio 2014)

<sup>7</sup> Nguyen A. Spectrum Pharmaceuticals: Could This Year Mark The Return Of Gains? Seeking Alfa, 2 febbraio 2014. Disponibile online <http://seekingalpha.com/article/1986951-spectrum-pharmaceuticals-could-this-year-mark-the-return-of-gains> (Ultimo accesso 18 Luglio 2014)

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Xigris Assessment History. Disponibile online [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human\\_med\\_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human_med_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (Ultimo accesso 18 Luglio 2014)

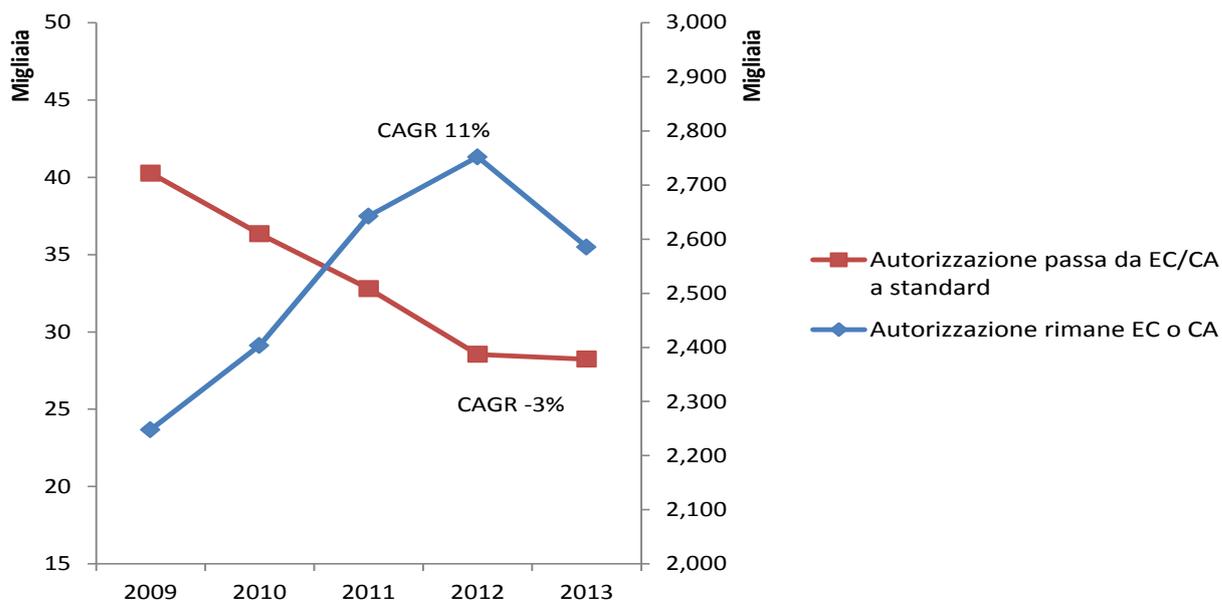
**Figura 8 – Farmaci biotecnologici inizialmente approvati con conditional approval o exceptional circumstances vs farmaci biotecnologici con approvazione standard (CAGR UMF 2009-2013)**



Nota: le categorie di riferimento sono i fattori di crescita, anticorpi monoclonali, interferoni, enzimi e anticoagulanti

La Figura 9 scompone i farmaci biotecnologici che hanno tuttora una autorizzazione non tradizionale da quelli passati ad una MA standard. Notiamo che il tasso di crescita dei farmaci ancora in approvazione eccezionale o condizionale è maggiore (+11%), rispetto a quello dei farmaci passati ad una autorizzazione standard (-3%).

**Figura 9 – Farmaci biotecnologici inizialmente approvati con conditional approval o exceptional circumstances per tipo di autorizzazione attuale (CAGR volumi 2009-2013)**



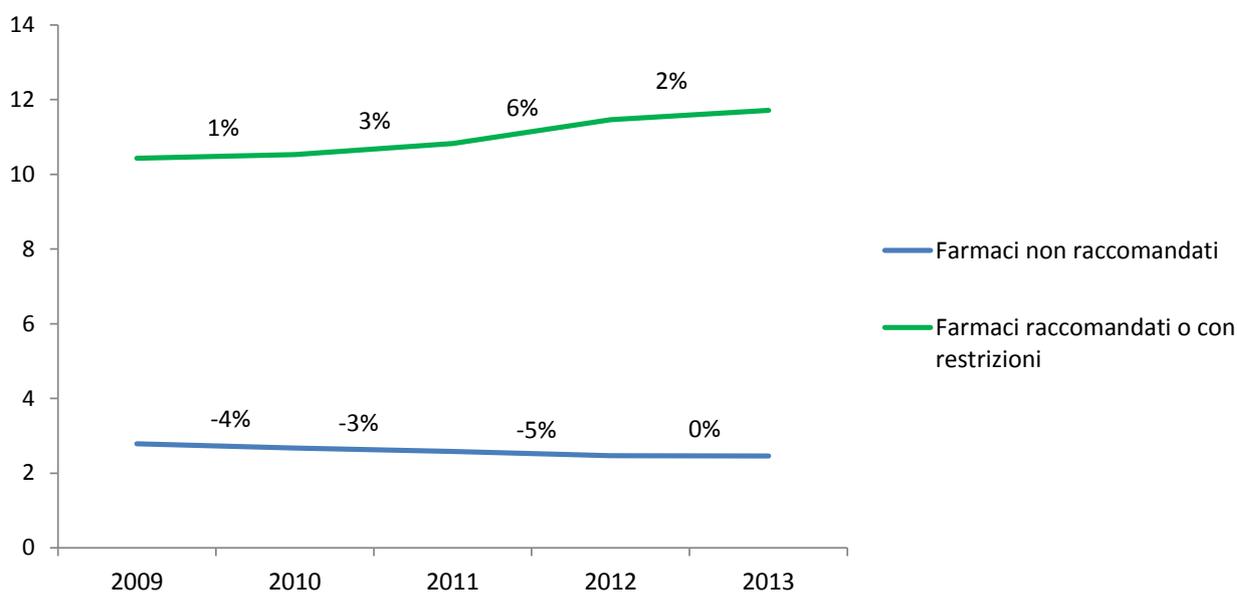
## **8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE e HAS)**

In questo paragrafo viene presentata un'analisi dei consumi e della spesa per farmaci biotecnologici in rapporto alle valutazioni tecniche effettuate da due organizzazioni europee che svolgono attività di HTA, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese e la Haute Autorité de Santé (HAS) francese. Se tali *assessment* non hanno un impatto diretto in Italia sotto il profilo regolatorio, le evidenze pubbliche (Technology Appraisals e Avis) possono essere prese in considerazione dall'AIFA o dai soggetti regionali che svolgono attività di HTA, come per esempio l'Unità di Valutazione di Efficacia del Farmaco (UVEF) della Regione Veneto.

La Figura 10 e la Figura 11 riportano l'analisi dei consumi e della spesa per le molecole biotecnologiche che hanno ricevuto un Technology Assessment (TA) dal NICE. L'agenzia inglese valuta l'opportunità di utilizzare farmaci o dispositivi medici sulla base di evidenze cliniche e di costo-utilità. I possibili pareri finali sono: i) "recommended", ovvero l'utilizzo del farmaco/device è raccomandato per le indicazioni approvate; ii) "optimized" ovvero le condizioni raccomandate sono restrittive rispetto a quelle approvate nella Autorizzazione all'Immissione in Commercio (per es. solo ad un sottogruppo di pazienti); iii) "only in research", quando il farmaco è autorizzato all'uso solo in contesti di ricerca, quali gli studi clinici; iv) "not recommended", ovvero la tecnologia non viene raccomandata, in genere per due motivazioni: se le evidenze sulla efficacia clinica sono considerate insufficienti o se il farmaco/device non è considerato costo-efficace. Su 98 farmaci considerati in questo report, 37 hanno ricevuto un *Technology Appraisal* da parte del NICE, in quanto prioritizzati nell'ambito dell'attività di Horizon Scanning.

La Figura 10 mostra i volumi aggregati, da un lato, per i farmaci che hanno ricevuto una valutazione positiva, anche se in maniera parziale (quindi farmaci "recommended", "optimized" e "only in research") e, dall'altro, per i farmaci non raccomandati. Laddove un farmaco, valutato su più indicazioni, presentasse valutazioni diverse (es. una indicazione recommended e un'altra non recommended) è stato considerato l'assessment relativo all'indicazione a maggior prevalenza in termini di pazienti target. I farmaci raccomandati o con restrizioni mostrano un trend positivo nel quinquennio considerato, mentre i farmaci non raccomandati hanno subito un calo delle vendite che si è andato stabilizzando nell'ultimo anno (0%, 2012-2013).

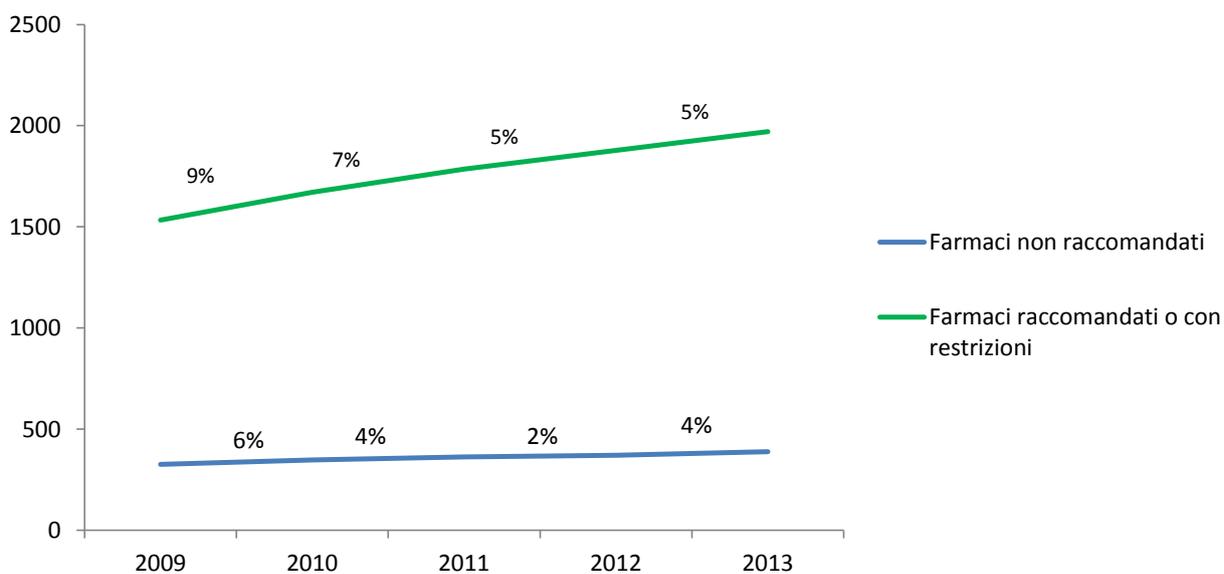
**Figura 10 - Volumi di farmaci biotecnologici raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni vs. non raccomandati dal NICE (UMF, mln)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Un trend simile riguarda la spesa per farmaci raccomandati o ristretti, in continua crescita nel periodo considerato. Anche la spesa per farmaci non raccomandati mostra un trend positivo, anche se con incrementi minori rispetto a quelli dei farmaci raccomandati.

**Figura 11 - Spesa per farmaci raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni v. farmaci sempre non raccomandati dai Technology Assessment del NICE (EUR, mln)**



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Per quanto i trend di mercato dei farmaci interessati da questa analisi comparativa dipenda da diversi fattori, l'analisi fa emergere una minore crescita di consumi e spesa per farmaci che hanno ricevuto valutazioni negative da parte del NICE.

La seconda analisi riguarda le valutazioni prodotte dalla Commissione di Trasparenza dell'HAS. L'agenzia francese valuta:

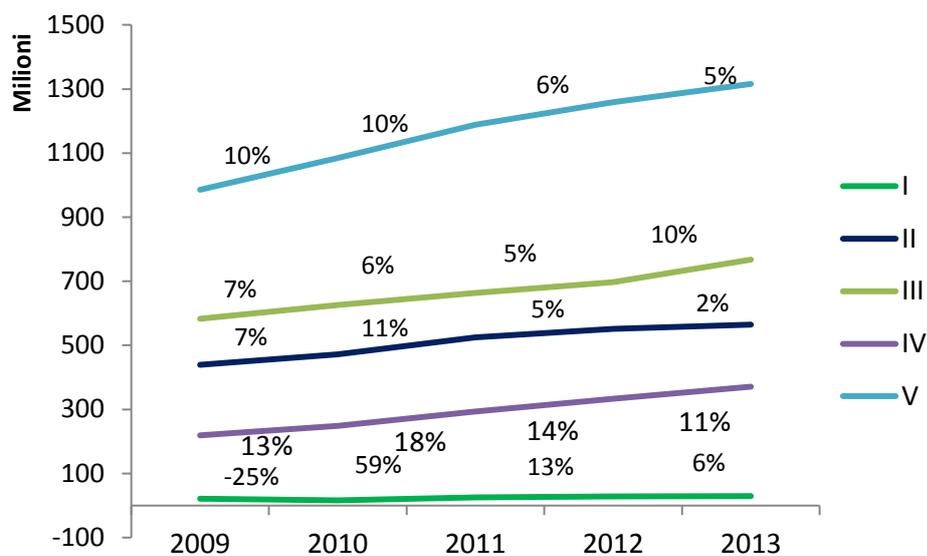
- i. il SMR (*service médical rendu*), ovvero il beneficio medico assoluto, che determina il livello di rimborso del costo del farmaco applicato al prezzo al pubblico. Esso può essere: importante (viene rimborsato il 65-100% del costo); moderato (30%); basso (15%);
- ii. l'ASMR (*amélioration du service médical rendu*), ovvero il beneficio medico incrementale. Tale beneficio incrementale viene classificato in cinque livelli: ASMR I forte beneficio terapeutico, ASMR II importanti miglioramenti in termini di efficacia o sicurezza, ASMR III progresso modesto in termini di efficacia o sicurezza, ASMR IV progresso minore in termini di efficacia o utilità, ASMR V nessun progresso terapeutico<sup>9</sup>.

Le Figure 12 e 13 mostrano l'analisi di spesa e volumi per farmaci biotecnologici relativamente al giudizio ASMR ricevuto. Poiché la valutazione di beneficio incrementale è effettuata per indicazione, qualora un farmaco abbia ricevuto diversi SMR o ASMR per le differenti indicazioni approvate è stato preso in considerazione l'indicazione a maggiore prevalenza in termini di pazienti target. Le evidenze sono piuttosto contrastanti. Il maggiore tasso di crescita sulla spesa si registra per farmaci che hanno ottenuto un ASMR IV, che include farmaci che hanno riportato, nelle valutazioni della Commissione di Trasparenza dell'HAS, un basso incremento di efficacia, e per i farmaci giudicati a maggiore impatto differenziale rispetto ad alternative presenti sul mercato. Con riferimento invece ai volumi, non vi sono chiare evidenze di correlazione con le valutazioni di HAS.

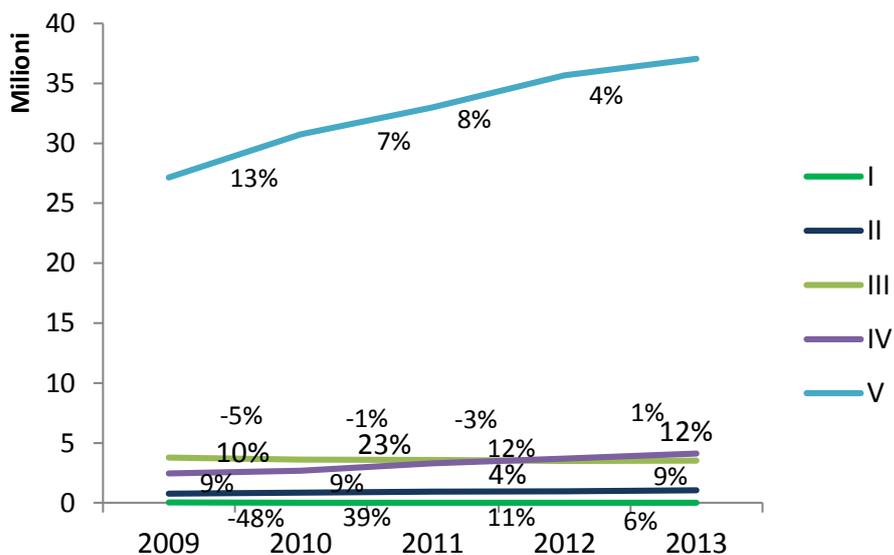
---

<sup>9</sup> Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) Disponibile online (Ultimo accesso 17 Luglio 2014)

**Figura 12 – Spesa per farmaci biotecnologici per ASMR ricevuto da HAS (EUR, mln)**



**Figura 13 – Volumi per farmaci biotecnologici per ASMR ricevuto da HAS (UMF, mln)**



## Parte II - I farmaci associati ai biomarcatori e i relativi test biomolecolari

Biomarkers have become of increasing interest for clinicians and regulators for the role they play in association with certain drug treatments in several therapeutic areas, particularly oncology. Starting from the Food and Drug Agency list of biomarker-drug associations, we have analyzed the role of biomarkers and associated treatments in the Italian healthcare system, with a focus on solid tumors. Out of 51 combinations in which the presence of a specific biomarker helps clinicians deciding whether or not to prescribe a certain drug, 41 relate to drugs approved in Italy, 70% are used in oncology and 12 are associated to the treatment of solid tumors. The analysis focuses on i) the characteristics of price and reimbursement negotiations for drugs associated with a molecular test to identify a certain biomarker; ii) the main managerial issues related to biomarkers and tests associated. Regarding the last point we first provide a comparative overview of policies related to the management of molecular tests across Europe, uncovering similarities between the Spanish and the Italian context, mostly driven by the initiative of the scientific community, and comparing them with the more centralized policies of UK and France. Second, we focus on the Italian context, describing the Biogate initiative for quality assessment of centers undertaking molecular tests and the characteristics of center that passed the assessment. The analysis shows that laboratories obtaining the certificate (119) belong, in general, to centers with an higher number of beds, smaller oncological units in terms of oncological beds, but with an high number of cases (measured as discharges in the oncological unit).

## 1. Le terapie targeted e l'utilizzo dei biomarcatori a scopi terapeutici

Sin dalla mappatura del genoma umano nel 2003, il collegamento tra il *make-up* genetico degli individui e l'efficacia terapeutica delle terapie è stato oggetto di crescente dibattito, nell'ambito di quella che viene definita "medicina personalizzata". Adottando una definizione circoscritta, con questa espressione si intende l'uso di tecniche diagnostiche basate su marcatori biomolecolari per determinare terapie *ad hoc* per ciascun paziente (Ginsburg et al. 2001)<sup>10</sup>.

Coerentemente ai nuovi studi di farmacogenomica, l'industria farmaceutica ha visto uno *shift* dal modello *blockbuster* di sviluppo di farmaci adatti al "paziente medio" ad un modello *nichebuster*, ovvero di medicinali sviluppati per specifici sottogruppi di pazienti (Issa 2007)<sup>11</sup>. Condizione chiave per l'utilizzo di terapie *targeted* è la categorizzazione dei pazienti in specifici sotto-gruppi (Hu et al. 2005)<sup>12</sup>: a) *responders*, ovvero pazienti che rispondono positivamente ad un dato farmaco; b) *super-responders*, ovvero pazienti che hanno una risposta significativamente migliore del primo gruppo; c) *non responders*, pazienti che non traggono benefici dal farmaco; d) *negative responders*, pazienti che hanno forti reazioni avverse al farmaco.

Tale segmentazione richiede la disponibilità di strumenti che distinguano i pazienti sulla base di specifiche caratteristiche genetico-molecolari. I biomarcatori consentono dunque di effettuare una preselezione sulla popolazione da trattare con un determinato farmaco, in modo da aumentare la probabilità che il trattamento risulti efficace e/o limitare gli effetti collaterali.

La combinazione Rx/Dx (farmaco/device) è oggetto crescente di interesse da parte sia dei regolatori che per le imprese; per i primi la presenza di un *biomarcatore* può significare una più accurata selezione dei beneficiari e migliori risultati in termini di efficacia; per i secondi si tratta di sviluppare i test *in-house* per i propri farmaci (Trusheim et al. 2007)<sup>13</sup> o allearsi durante le fasi di sviluppo del farmaco con imprese produttrici di test diagnostici. L'avvento dei biomarcatori ha inoltre innescato un dibattito relativo alla revisione degli standard di valutazione dei trial clinici nei quali, proprio alla luce dei benefici derivanti dalla

---

<sup>10</sup> Ginsburg GS e McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends in Biotechnologies 2011, 19(12): 491-496.

<sup>11</sup> Issa, AM. Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century. McGill Journal of Medicine 2007, 10(1).

<sup>12</sup> Xinghua Hu S, Foster T, Kieffaber A. Pharmacogenomics and personalized medicine: mapping of future value creation. BioTechniques 2005, 39(10 Suppl):S1-6.

<sup>13</sup> Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. Nat Rev Drug Discov 2007, 6(4): 287-93.

personalizzazione delle terapie e dall'introduzione di biomarcatori sempre più avanzati, si assiste ad un progressivo miglioramento degli esiti clinici per i pazienti<sup>14</sup>. La presenza di biomarcatori ha sollevato anche l'interesse dei pagatori: da una parte la selezione dei pazienti consente di ridurre la popolazione target e la spesa, dall'altra le più elevate potenzialità di risposta e/o ridotti effetti collaterali consentono alle imprese di richiedere un prezzo unitario più elevato. Di fatto, i termini di un'allocazione inefficiente delle risorse in caso di prescrizione inappropriata si presentano amplificati rispetto agli altri farmaci.

Il presente capitolo fornisce un quadro circa lo stato e l'impatto delle associazioni tra farmaco e test biomolecolari sul sistema regolatorio e, più in generale, sul sistema sanitario nazionale (par. 3). A partire dalle associazioni individuate dall'FDA, vengono selezionate le combinazioni approvate nel nostro sistema sanitario nazionale, con una focalizzazione sui farmaci per il trattamento dei tumori solidi, tra i casi più rilevanti di applicazione di queste associazioni (par. 4). Nel paragrafo 5 vengono fornite alcune indicazioni sul tema del rimborso dei farmaci con test per l'identificazione dei biomarcatori. Dagli aspetti regolatori e di accesso al mercato, si passa ad un quadro comparativo delle politiche di gestione dei laboratori che effettuano test biomolecolari in alcuni Paesi europei (par. 6) e ad un focus nel paragrafo 7 sull'iniziativa italiana Biogate promossa dalla Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica (SIAPEC-IAP) e dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

---

<sup>14</sup> Ellis LM et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32(12): 1277-1280.

## 2. Metodologia

Per indagare circa l'eventuale ruolo del biomarcatore associato al farmaco nel processo di determinazione del prezzo e delle modalità di rimborso di quest'ultimo, abbiamo intervistato manager dell'area market access e pricing & reimbursement delle imprese farmaceutiche che nel corso degli anni hanno seguito le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e hanno contrattato con AIFA il prezzo e le condizioni di rimborso da parte del SSN dei rispettivi prodotti.

In particolare, si sono considerate la documentazione e l'attenzione data ai biomarcatori nella stesura del dossier richiesto per la presentazione del nuovo prodotto. Si è, quindi, indagato circa l'atteggiamento della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA rispetto all'associazione di un biomarcatore al farmaco. Infine, si è entrati nel merito dell'eventuale ruolo del biomarcatore nella negoziazione con la Commissione Prezzi e Rimborsi (CPR) di AIFA per le condizioni di rimborsabilità e di prezzo dei relativi farmaci.

In sintesi, l'obiettivo è stato ricostruire se e come la presenza di un biomarcatore, e quindi la natura targeted della patologia, avesse un qualche ruolo /impatto sul normale iter di negoziazione delle condizioni di rimborso e di prezzo rispetto a quanto avviene per i farmaci privi di questo dispositivo diagnostico.

Tale analisi è stata condotta su 12 farmaci associati a biomarcatori attualmente commercializzati in Italia e destinati al trattamento di tumori solidi. Queste sono state tra le prime molecole associate a test ad essere commercializzate in Italia e la cui introduzione è proseguita nell'arco di circa dieci anni fino ad oggi. Questo aspetto ha consentito di considerare con i nostri interlocutori anche l'evoluzione nel tempo dei termini negoziali.

Dal lato di AIFA sono stati intervistati alcuni funzionari dell'Area Strategie e Politiche del Farmaco.

### 3. Approcci regolatori ai test biomolecolari associati a farmaco negli Stati Uniti e in Europa

I sempre più evidenti limiti della strategia “*one size fits all*” ed il fatto che la maggior parte dei farmaci non sono efficaci sul 30-40% dei pazienti (Spear et al. 2001), oltre all’elevato costo di alcune terapie innovative hanno reso il tema dei biomarcatori centrale a livello regolatorio.

Nonostante gli sforzi comuni di EMA e FDA, che hanno collaborato nella qualifica dei biomarcatori legati alla nefrotossicità<sup>15</sup>, permangono differenze nel processo regolatorio e nei meccanismi di approvazione di questi test da parte delle due agenzie.

L’FDA ha infatti sviluppato un processo ad hoc per gli “In Vitro Companion Diagnostic Devices” (ovvero gli esami diagnostici di accompagnamento ai trattamenti, come i test per identificare i biomarcatori)<sup>16</sup>. La Tabella 12 mostra alcuni esempi di *companion diagnostics* richiesti o raccomandati dall’FDA e i farmaci a questi associati (Moore et al., 2012). Ad esempio, il test per individuare pazienti positivi per *ALK* affetti da cancro polmonare non a piccole cellule è necessario ai fini del trattamento con il farmaco crizotinib<sup>17</sup>. Qualora la sicurezza di un farmaco dipenda dalle informazioni fornite dal *companion diagnostic tool*/biomarcatore, l’assessment e approvazione vengono effettuati in maniera congiunta dall’FDA<sup>18,19</sup>.

**Tabella 12 - Alcuni esempi di companion diagnostics richiesti o raccomandati dall’FDA**

Farmaco	Produttore	Indicazioni	Test associato	Decisione US FDA
<b>retinoid, arsenic trioxide</b>	Roche, Cell therapeutics, Inc.	Traslocazione cromosoma t(15 ;17) o espressione gene PML/RARalfa in leucemia acuta promielocitica	Analisi PML/RARalfa	Richiesto
<b>trastuzumab, lapatinib</b>	Genentech, Inc. / SmithKlineBeecham	Sovraespressione di HER2 nelle cellule tumorali del carcinoma mammario metastatico	HerceptTest™ per HER2/neu	Richiesto

<sup>15</sup> European Medicines Agency. Biomarkers. Disponibile online [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000349.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000349.jsp) (ultimo accesso 20 settembre 2014)

<sup>16</sup> Miossec P et al. Biomarkers and personalized medicine in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011,70(10):1713-1718.

<sup>17</sup> Jan Müller-Berghaus. Biomarker Regulation Regulator’s perspective [PDF document].

<sup>18</sup> Moore et al. Challenges in the codevelopment of companion diagnostics. *Personalized Medicine* 2012, 9(5), 485–496.

<sup>19</sup> FDA. In Vitro Companion Diagnostic Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Disponibile online <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262292.htm> (ultimo accesso 20 settembre 2014)

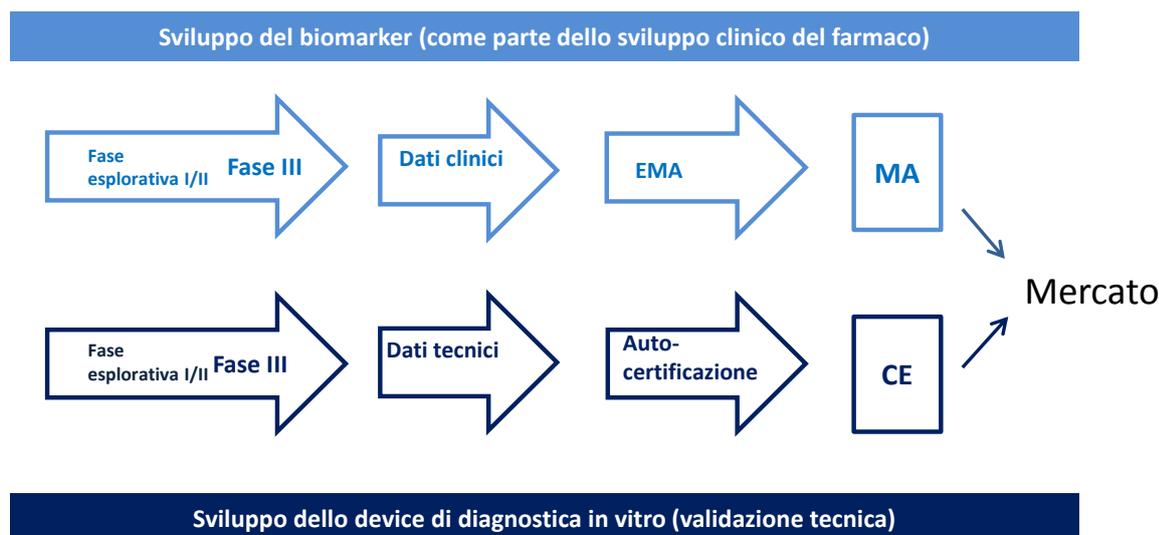
<b>imatinib</b>	Novartis	Leucemia mieloide cronica in fase cronica con cromosoma philadelphia positivo (BCR-ABL1)	Analisi BCR-ABL1	Richiesto
<b>imatinib</b>	Novartis	Riarrangiamenti del gene PDGFR in malattie MDS/mieloproliferative	Analisi PDGFR	Richiesto
<b>tositumomab</b>	Corixa	Linfoma Hodgkins con espressione dell'antigene CD20	Analisi antigene CD20	Richiesto
<b>cetuximab, panitumumab</b>	Eli Lilly, Amgen	Sovraespressione di EGFR in cancro coloretale metastatico	DakoCytomation EGFR pharmDx™ assay (Dako)	Richiesto
<b>lenalidomide</b>	Celgene Corporation	Cancellazione cromosoma 5q associato con anemia trasfusione-dipendente, dovuta a MDS a basso o intermedio1 rischio, con o senza ulteriori anomalie citogenetiche	5q delezione	Richiesto
<b>dasatinib</b>	Bristol-Myers Squibb	Leucemia linfoblastica acuta con cromosoma philadelphia positivo con resistenza o intolleranza a terapie precedenti	Analisi BCR-ABL1	Richiesto
<b>denileukin diftiox</b>	Eisai Medical Research	Espressione della componente CD25 del ricettore IL2 in linforma celluleT persistente o ricorrente	Espressione assay CD25	Richiesto
<b>crizotinib</b>	Pfizer	Traslocazione ELM4-ALK per cancro polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico	Traslocazione EML4-ALK	Richiesto
<b>vemurafenib</b>	Genentech, Roche	Mutazione BRAF V600E in melanoma metastatico	Mutazione BRAF V600E	Richiesto
<b>maraviroc</b>	Pfizer	Trattamento di CCR5 HIV tropical in pazienti adulti in combinazione con altri agenti retrovirali	Trofile™ (Monogram Biosciences) tropism assay per recettore CCR5	Richiesto
<b>valproic acid</b>	Abbott Laboratorie	Trattamento di disordine bipolare, attacchi epilettici, depressione, autismo, dolore cronico con neuropatie e emicranie. Encefalopatia iperammoniemica (talvolta fatale) è stata riportata in seguito all'inizio di terapia con acido valproico in pazienti con disordini del ciclo di urea	Test metabolico e/o molecolare per disordini ciclo urea	Raccoman dato
<b>warfarin</b>	Bristol-Myers Squibb, vari produttori	Anticoagulante usato per ridurre il rischio di o trattare la trombosi, o come seconda profilassi per ridurre il rischio di embolie. I pazienti con certe mutazioni negli enzimi CYP2C9 e VKORC1 CYP450 metabolizzano warfarin in maniera differente	Genotipi CYP2C9 e VKORC1	Raccoman dato
<b>atorvastatin</b>	Pfizer	Trattamento della ipercolesterolemia (familiare e non). Pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote o eterozigote devono ricevere dosi specifiche	Analisi LDLR, PCSK9 mutazioni APOB,	Raccoman dato
<b>carbamazepine</b>	Novartis, vari produttori	Trattamento dell'epilessia. Reazioni dermatologiche gravi sono associate con gli alleli HLA-B*1502, trovati in alcuni pazienti asiatici	Genotipo HLA-B*1502	Raccoman dato
<b>peginterferon alfa2a</b>	Genentech	Trattamento dell'epatite C cronica (CHC) compensata. Un SNP vicino al gene che codifica IFN λ 3 (IL 28B) è associato con un tasso di risposta virologica sostenuta variabile.	Genotipo IL-28b	Raccoman dato
<b>abacavir</b>	GlaxoSmith Kline	Trattamento retrovirale dell'HIV. Pazienti portatore dell'allele HLA-B*5701 sono ad alto rischio di sensazioni ipersensibili ad abacavir	Genotipo HLA-B*5701	Raccoman dato

<b>chloroquine</b>	vari produttori	Trattamento antiparassitario della malaria. Può trattare anche il lupus. Aumento del rischio di crisi emolitiche quando somministrato a pazienti con deficienza di G6PD	Test metabolico e/o molecolare per deficienza G6PD	Raccoman dato
--------------------	-----------------	---	--	---------------

Fonte Moore et al. Challenges in the codevelopment of companion diagnostics. *Personalized Medicine* 2012, 9(5), 485–496.

Nel contesto europeo i test biomolecolari in vitro (IVD) sono descritti come medical devices: la loro valutazione non è quindi di responsabilità di EMA<sup>20</sup>. Di conseguenza, la valutazione del test avviene separatamente dalla valutazione del biomarcatore che accompagna invece il processo di sviluppo del farmaco (si veda Figura 14)<sup>21</sup>. Secondo alcuni esperti, sarebbe auspicabile che, al fine di una maggior razionalità del processo regolatorio, dovuta alla condivisione dei dati clinici e di quelli della validazione tecnica, anche in Europa venisse adottato l'approccio dell'FDA, sorpassando la distinzione attuale tra biomarcatore e IVD.

**Figura 14 - Percorso di approvazione biomarcatore e IVD a livello europeo**



Fonte Jan Müller-Berghaus. Biomarcatore Regulation Regulator's perspective [PDF document].

A fronte delle differenti procedure, le agenzie hanno mostrato una forte propensione alla collaborazione con tutti gli *stakeholder* coinvolti, per la creazione di un ambiente favorevole allo sviluppo di test per i biomarcatori in associazione ai trattamenti.

Una prima iniziativa risale al 2004, quando l'FDA ha lanciato, in collaborazione con la University of Arizona, il progetto Critical Path Initiative volto ad analizzare le ragioni del gap

<sup>20</sup> Miossec P et al. Biomarcadores and personalized medicine in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011, 70(10):1713-1718.

<sup>21</sup> Jan Müller-Berghaus. Biomarcatore Regulation Regulator's perspective [PDF document].

tra le crescenti scoperte scientifiche e i risvolti in termini di sviluppo di tecnologie innovative.<sup>22,23</sup> Nel 2005 alcune di queste considerazioni sono state tradotte nel concept paper Drug-Diagnostic Co-Development<sup>24</sup>, in cui l'FDA sottolineava l'importanza del co-sviluppo farmaco/test e discuteva alcune criticità inerenti al processo con l'obiettivo di alimentare un dibattito produttivo sul tema. Il concept paper proponeva un modello di co-sviluppo che richiedeva un impegno da parte delle aziende allo sviluppo di companion diagnostics fin dalle prime fasi di sperimentazione del farmaco. Numerosi incontri tra i rappresentanti dell'agenzia e dell'industria (ad esempio, FDA-Industry Pharmacogenomics Workshops, 2005, 2007 e 2010) hanno portato a discutere il modello proposto dall'agenzia, le cui aspettative erano ritenute non realistiche da molte aziende (Hinman et al. 2009)<sup>25</sup>. Nonostante non sia stato pubblicato alcun nuovo concept paper dopo quello del 2005<sup>26</sup>, l'FDA continua a portare avanti numerose conversazioni con le singole aziende sulle difficoltà legate al co-sviluppo Rx/Dx. L'agenzia inoltre pubblica e aggiorna trimestralmente (ultimo aggiornamento agosto 2014)<sup>27</sup>, la Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling che elenca i farmaci nei cui fogli illustrativi sono riportate indicazioni farmacogenomiche. Per alcuni di questi farmaci l'informazione fornita dal test permette di determinare se il farmaco verrà o non verrà somministrato al paziente, mentre per altri farmaci il biomarcatore aiuta a stabilire il dosaggio da somministrare. Nella Figura 15 e nella Figura 16 sono riportate alcune statistiche relative ai dati pubblicati dalla FDA, che forniscono indicazioni circa le aree terapeutiche maggiormente coperte e i test maggiormente utilizzati per la somministrazione di questi farmaci. I dati mostrano che tra i 158 farmaci elencati dall'FDA e dotati di biomarcatore associato, prevale un'indicazione oncologica. I biomarcatori associati a più farmaci (es CYP26D) indicano il livello di metabolismo del farmaco raggiungibile da una persona

---

22 FDA. Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, 2004. Disponibile online.

<http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/criticalpathopportunitiesreports/ucm077262.htm> (ultimo accesso 20 settembre 2014).

<sup>23</sup> OECD. Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health, 2011. Disponibile online <http://www.oecd.org/health/biotech/49023036.pdf> (ultimo accesso 22 settembre 2014).

<sup>24</sup> FDA. Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper, 2005. Disponibile online <http://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm116689.pdf> (ultimo accesso 20 settembre 2014).

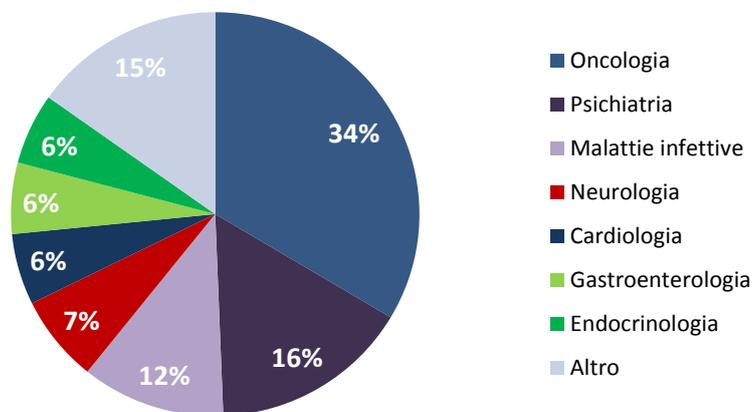
<sup>25</sup> Hinman L et al. Drug-diagnostic codevelopment strategies: FDA and industry dialog at the 4th FDA/DIA/PhRMA/PWG/BIO Pharmacogenomics Workshop. Pharmacogenomics 2009, 10(1), 127-136.

<sup>26</sup> FDA. Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper, 2005. Disponibile online <http://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm116689.pdf> (ultimo accesso 20 settembre 2014).

<sup>27</sup> FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Ultimo aggiornamento agosto 2014. Disponibile online <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> (Ultimo accesso 10 settembre 2014)

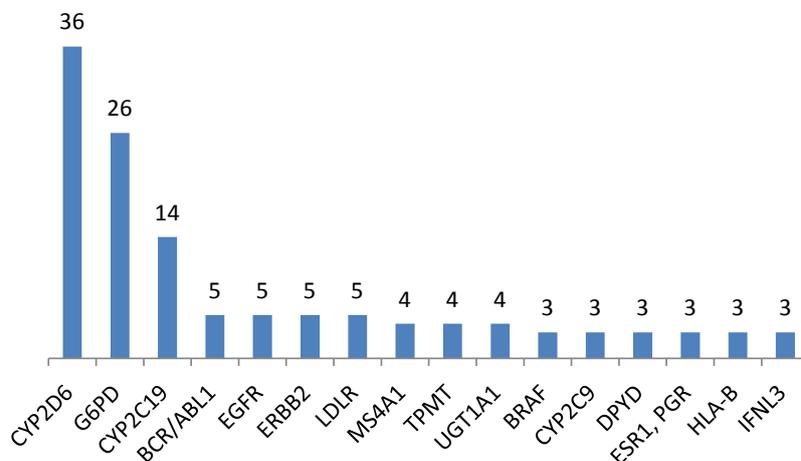
rispetto al make-up genetico evidenziato dal test e, di conseguenza, la possibilità di rispondere al farmaco e di rispondere con una reazione avversa. Questo tipo di biomarcatore, che rappresenta il 67% della lista FDA, si differenzia da altri tipi di biomarcatore, focus dei paragrafi successivi, che forniscono invece un'informazione specifica sulla possibilità di risposta al farmaco da parte di un soggetto malato, perché indicano la presenza di un determinato target molecolare, ad esempio nel tessuto canceroso. A differenza dei primi per cui i test possono essere sul sangue del soggetto, questa seconda categoria di biomarcatore necessita di una biopsia del tessuto malato.

**Figura 15 - Combinazioni farmaco/biomarcatore associati per area terapeutica (n=158) registrate presso la FDA**



Elaborazione su dati FDA.

**Figura 16 - Biomarcatori più frequentemente menzionati nei fogli illustrativi (presenti in >2 farmaci), registrati presso la FDA**



Elaborazione su dati FDA

Rispetto al tema del co-sviluppo, EMA ha pubblicato nel 2010 un *reflection paper* dal titolo *Co-Development of Pharmacogenomics Biomarkers and Assays in the Context of Drug Development*<sup>28</sup> che, in linea con quanto specificato dalla FDA, sottolinea l'importanza del co-sviluppo fin dalle prima fase di sperimentazione del farmaco. Le aziende possono infatti contattare il *Pharmacogenomics Working Party*, la *Innovation Task Force* e il *Committee for Medicinal Products for Human Use* per confrontarsi e accelerare il processo di validazione del biomarcatore<sup>29</sup>. In questo senso, una versione del febbraio 2011 della direttiva EC sugli IVD ha indicato come le competenze di EMA potrebbero essere estese alla farmacogenomica, considerando l'impatto degli IVD nell'assessment del profilo di rischio-beneficio dei farmaci (Moore et al. 2012). Oltre alle criticità legate alla fase di sviluppo, EMA ha evidenziato anche l'importanza dei dati post-marketing: dei nove farmaci oncologici approvati tra il 2000 e il 2008 che avevano implicazioni farmacogenomiche, otto sono oggetto di monitoraggio addizionale, ovvero sono inserite in un programma di farmacovigilanza, da parte della *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP* (Abadie, 2009)<sup>30</sup>. Tale importanza è stata ribadita in un recente *concept paper* ancora in fase di consultazione dal titolo "*Key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal product*"<sup>31</sup>.

---

<sup>28</sup> EMA. Reflection paper on co-development of pharmacogenomics biomarkers and Assays in the context of drug development. Disponibile online [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/07/WC500094445.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf) (Ultimo accesso 22 settembre 2014)>

<sup>29</sup> Boulton M, Dally J. Biomarkers in oncology drug development. *Regulatory Rapporteur* 2010, 7(4).

<sup>30</sup> Abadie E. Regulatory perspectives on Personalized Medicine, 2009 [PDF]. Disponibile online <http://tinyurl.com/yf7z46r> Ultimo accesso (22 settembre 2014)>

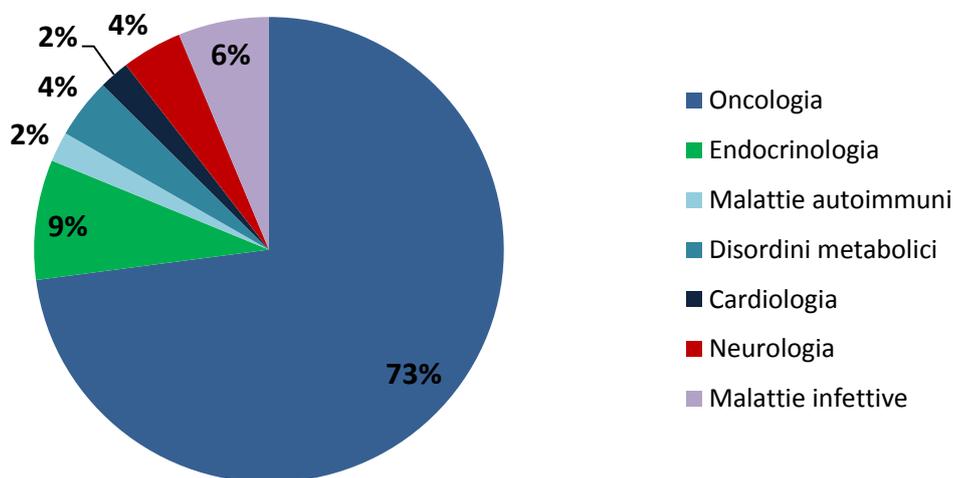
<sup>31</sup> EMA. Concept paper on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products, 2012. Disponibile online [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/01/WC500120775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120775.pdf) (Ultimo accesso 22 settembre 2014)

#### 4. Le combinazioni farmaco-biomarcatore in uso in Italia e focus sui tumori solidi

Tra le 158 combinazioni biomarcatore e farmaco segnalate dall'FDA<sup>32</sup>, solo nel 32% (51 combinazioni) dei casi circa l'informazione data dal biomarcatore ha un impatto sulla scelta da parte del medico di prescrivere o non prescrivere un determinato farmaco. Come sopra menzionato, nei rimanenti casi il test biomolecolare fornisce indicazioni circa la posologia o il rischio di eventi avversi, ma non è determinante nella decisione di prescrivere (o non prescrivere) un dato trattamento.

Tra le 51 combinazioni in cui il biomarcatore dà indicazioni di prescrizione, troviamo 41 farmaci attualmente approvati in Italia<sup>33</sup>. Di questi, oltre il 50% è stato o è attualmente monitorato attraverso i registri AIFA. Tra i 23 farmaci monitorati, 15 schede registro richiedono esplicitamente i risultati del test sui biomarcatori. Dei 41 farmaci in uso in Italia, oltre il 70% (29) ha applicazione in oncologia e di questi, 12 sono associati a farmaci per la cura dei tumori solidi<sup>34</sup>.

**Figura 17 - Combinazioni farmaco/biomarcatore associati per area terapeutica per farmaci approvati in Italia**



<sup>32</sup> FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Ultimo aggiornamento agosto 2014. Disponibile online <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> (Ultimo accesso 10 settembre 2014)

<sup>33</sup> Non sono approvati in Italia Ivacftor, Mipomersen, Tositumomab, Trametinib e Obinutuzumab.

<sup>34</sup> Rimangono esclusi i farmaci per tumori non solidi (linfomi etc) e tre farmaci per tumore alla mammella associati a test basati su recettori ormonali.

La Tabella 13 mostra i farmaci per trattamento dei tumori solidi che hanno ricevuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio in Italia a cui è associato un test biomolecolare che ne determina la prescrizione. Tutti, ad eccezione di Dabrafenib e Afatinib<sup>35</sup>, sono monitorati tramite registri AIFA.

I biomarcatori legati a farmaci per la cura dei tumori solidi individuati sono:

- i) Mutazioni attivanti del **recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)** per pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, da trattare con inibitori tirosino-kinasi della prima generazione (*erlotinib* e *gefitinib*) o di seconda generazione (*afatinib*);
- ii) Mancanza di mutazioni nel gene **KRAS (wild-type)** per carcinoma metastatico al colon retto esprimente EGFR in pazienti da trattare con *cetuximab* e *panitumumab*, entrambi anticorpi monoclonali diretti contro EGFR;
- iii) Sovraespressione del **recettore 2 per il fattore di crescita epidermico (HER2)** o amplificazione del **gene Her2/neu** in pazienti con carcinoma mammario per la somministrazione di *trastuzumab* (anticorpo monoclonale contro HER2), *lapatinib* (inibitore tirosino-kinasi a doppia azione) e *perjeta* (anticorpo monoclonale contro HER2);
- iv) Sovraespressione di **HER2** in pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco per *trastuzumab*;
- v) Carcinoma mammario avanzato con **HER2/neu negativo** ma positivo per i recettori ormonali in pazienti da trattare con *everolimus* (inibitore di mTOR, molecola a valle del recettore HER2);
- i) Mutazione V600 nel gene **BRAF** per pazienti con melanoma inoperabile o metastatico da trattare con *vemurafenib* (inibitore di B-Raf) e con *dabrafenib* (inibitore della RAF chinasi);
- ii) Mutazioni nel gene **ALK** con creazione di proteina di fusione attiva in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, per la somministrazione di *crizotinib* (inibitore della chinasi di fusione ALK-EML4).

---

<sup>35</sup> Questi due farmaci sono attualmente nella classe C(nn) e quindi non sono ancora state determinate le condizioni di rimborsabilità nel SSN.

**Tabella 13 - Farmaci approvati in Italia con biomarcatore per la cura dei tumori solidi**

Molecola	Brand	Data AIC	Test riportato in schede registro (per i farmaci monitorati) o in delibera GU	Fascia	Registro AIFA	Tipologia	Indicazione che richiede il test/sottoposta a registro (per farmaci monitorati)
<b>Afatinib</b>	Giotrif	2013	EGFR	Cnn	-		GIOTRIF in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TK) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR
<b>Cetuximab</b>	Erbix	2004	EGFR /KRAS	H	Si	SMR con RS al 50% per 2 mesi per non responders	ERBITUX in combinazione con irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprimente il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan. ERBITUX è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type): - in combinazione con chemioterapia; - in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan
<b>Crizotinib</b>	Xalkori	2012	ALK	Cnn	Si	SMR 648	XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti non pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato. (Legge 648/96)
<b>Dabrafenib</b>	Tafinlar	2013	BRAF	Cnn	-	-	Dabrafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.
<b>Erlotinib</b>	Tarceva	2005	EGFR	H	Si	SMR con CS (50% per i primi 2 cicli – 2 mesi)	TARCEVA è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico
<b>Everolimus</b>	Afinitor	2009	HER2/neu negativo	H	Si	SMR con Pbr a 6 mesi	Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa

			VEGFR	H	Si	SMR con Pbr a 3 mesi	AFINITOR e' indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF
<b>Gefitinib</b>	Iressa	2011	EGFR	H	Si	SMR con Pbr	IRESSA è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR- TK
<b>Lapatinib</b>	Tyverb	2008	HER2	H	Si	SMR con Pbr a 6 mesi	TYVERB e' indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2); in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non e' indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi
<b>Panitumumab</b>	Vectibix	2009	EGFR/KRAS	H	Si	SMR con RS al 50% per 2 mesi per non responders	VECTIBIX è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (wild-type)
						SMR con RS	VECTIBIX è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type in prima linea in combinazione con FOLFOX
						SMR con RS	VECTIBIX è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan)
						SMR con RS	VECTIBIX è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan

<b>Trastuzumab</b>	Herceptin	2000	HER2	H	Si	SMR con Prb a 2 mesi	HERCEPTIN in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. HERCEPTIN deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati
<b>Vemurafenib</b>	Zelboraf	2012	BRAF	H	Si	SMR con PbR a 3 mesi	Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600
<b>Pertuzumab</b>	Perjeta	2013	HER2	H	Si	SMR	PERJETA è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

Legenda: SMR, Standard Monitoring Registry PBR, Payment by result; CS, cost sharing; RS, risk sharing

## 5. Il processo di prezzo e rimborso per farmaci con biomarcatore

Le caratteristiche dei farmaci associati a test, mirati a individuare la propria popolazione target, rappresentano certamente un elemento di interesse per i soggetti pagatori. In particolare, due sono gli aspetti che possono essere valutati come fattori differenziali rispetto agli altri farmaci: (i) la possibilità di individuare una popolazione target, con conseguente maggiore probabilità di appropriatezza prescrittiva; (ii) maggiore garanzia di una risposta positiva del paziente rispetto ad una terapia non targeted, dando quindi al farmaco un valore maggiore e fornendo un razionale per poter fissare un prezzo più elevato.

Data la presenza di questi elementi, si è ipotizzato che la disponibilità del test avesse un ruolo differenziale nell'ambito del processo negoziale per il prezzo e il rimborso di questo tipo di farmaco. Dalla lettura della documentazione disponibile è emerso, tuttavia, che operativamente solo in pochissimi casi il test è stato oggetto diretto della negoziazione, prevedendone il suo rimborso da parte delle imprese o l'erogazione, sempre da parte delle imprese, di servizi per facilitarne l'uso. Inoltre, dalla rilevazione svolta nell'ambito del progetto FarmaOnco<sup>36</sup> e dalle schede dei registri AIFA è emersa una frequente applicazione, anche per tali farmaci, di meccanismi di rimborso condizionato, segno di un'incertezza nel raggiungimento dei target e/o delle necessità di stipulare tali accordi con condizione di accettabilità delle proposte di prezzo da parte delle imprese. Si è pertanto deciso di indagare, a partire dalla documentazione disponibile, la dinamica delle negoziazioni per questi specifici farmaci rilevando l'eventuale impatto della disponibilità dei test sulla contrattazione. Come già accennato, per ottenere tale obiettivo, ci si è rivolti sia al mondo delle imprese sia al soggetto regolatore ossia AIFA. In particolare, per i referenti di impresa ci si è indirizzati a referenti dell'area del Market Access a livello nazionale e sue funzioni collegate (es. Pricing & Reimbursement, Health Economics and Outcome Research). Per AIFA, invece, sono stati interpellati funzionari dell'Area Strategie e Politiche del Farmaco<sup>37</sup>.

In termini generali, le imprese percepiscono un atteggiamento positivo da parte di AIFA rispetto ai farmaci con queste specifiche caratteristiche. La motivazione è l'opportunità di un'efficace identificazione della popolazione eleggibile al trattamento e quindi la possibilità

---

<sup>36</sup> A cura del Progetto FarmaOnco, Tipologie di rimborso e tempistiche di rivalutazione 2012. Disponibile online [http://www.progettorol.it/doc/fv/tipologie\\_rimborso\\_11\\_giugno.pdf](http://www.progettorol.it/doc/fv/tipologie_rimborso_11_giugno.pdf) (ultimo accesso 10 settembre 2014)

<sup>37</sup> Nello specifico sono stati intervistati cinque manager di imprese farmaceutiche e tre funzionari di AIFA. Nelle interviste a questi ultimi, la questione è stata affrontata in termini generali con un approccio complessivo alla materia, e non con riferimento a specifici prodotti.

di prevedere con relativa certezza l'impatto sulla spesa farmaceutica. Questo aspetto sembra favorire il riconoscimento della rimborsabilità, in particolare per le molecole ad alto impatto sulla spesa o dall'indicazione ancora poco consolidata, benché sembri poi essere meno impattante sulla scelta di stipulare un accordo di rimborso condizionato e sul tipo di accordo (Payment by result, Cost-sharing, Sconto alle strutture SSN, Tetto di spesa sul prodotto). Alcune imprese hanno però segnalato un impatto differenziale sulle modalità di applicazione degli accordi, modalità che ne influenzano l'impatto (per esempio lunghezza del follow-up per i Payment by result, numerosità dei cicli di terapia soggetti a Cost-sharing, livello di sconto e/o entità del tetto di spesa).. La percezione positiva delle imprese trova riscontro anche nelle valutazioni espresse dai funzionari di AIFA a cui si deve aggiungere la consapevolezza, accumulata negli anni, che sono comunque presenti diversi livelli di efficacia tra i potenziali responder (cfr. *supra*), aspetto di cui tenere conto nell'ambito della negoziazione.

Entrando nel merito delle motivazioni all'origine delle posizioni appena descritte, tra le imprese l'uso di meccanismi di rimborso condizionato è visto come un elemento in qualche modo contraddittorio rispetto all'atteggiamento molto positivo di AIFA circa le target therapies. È, infatti, interpretato come indicatore del prevalere di dinamiche e aspetti del mercato e del farmaco diverse dalle maggiori opportunità di appropriatezza prescrittiva di quest'ultimo. Da parte di AIFA si considerano anche altri aspetti: si riconosce naturalmente il grande vantaggio della garanzia di una risposta positiva al farmaco, ma questa dovrebbe poi essere declinata su diversi livelli di efficacia che restano spesso di incerta determinazione. A tutto ciò si deve poi aggiungere la percezione del regolatore di dover disporre di strumenti di monitoraggio su eventuali prescrizioni inappropriate da parte di clinici che cercano così di superare la mancanza di alternative terapeutiche per il trattamento di specifiche patologie.

Circa i test, emerge che generalmente le imprese nei propri dossier identificano il test associato, fornendo insieme alle indicazioni per il suo uso e il relativo costo e stima di spesa per il SSN anche le condizioni di eleggibilità dei pazienti già individuate in fase di sperimentazione clinica. Dal proprio canto, la Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA fa riferimento, oltre che a queste ultime evidenze, alla validazione svolta dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) di EMA circa la corretta associazione tra test diagnostico utilizzato e la popolazione target da identificare (ad esempio, il tipo di mutazione o sovraesposizione nella popolazione da identificare). In caso di introduzione di nuove

metodiche oppure di nuovi test per l'individuazione dello stesso biomarker, viene richiesto dalle imprese farmaceutiche un approfondimento con il coinvolgimento dell'expertise interna dell'Agenzia, delle commissioni consultive tecnico-scientifiche e di eventuali altri clinici esperti esterni, in osservazione della regolamentazione interna del conflitto di interessi. Se invece EMA introduce l'uso di un nuovo test con una relativa nuova popolazione, allora tale innovazione è trattata come variazione di AIC con l'avvio di un nuovo percorso autorizzativo.

Le modalità di erogazione del test e il relativo costo a carico del SSN, seppure richiesto nel dossier, non è generalmente oggetto di negoziazione poiché fino ad ora ampiamente inferiore al costo del farmaco associato. È, inoltre, quest'ultimo ad incidere sulla spesa farmaceutica, oggetto della mission di AIFA. Tuttavia, vi sono stati recentemente un paio di casi in cui il costo del test è stato un elemento di negoziazione, arrivando a prevederne il rimborso da parte dell'impresa titolare dell'AIC. A ciò si aggiungono casi in cui l'impresa farmaceutica offre la copertura del servizio di trasporto dei campioni dalla struttura in cui è avvenuto il prelievo del materiale biotico al laboratorio di analisi specializzato nel relativo test diagnostico.

L'interpretazione fornita dalle imprese intervistate è che siano comunque casi da considerare nell'ambito di dinamiche negoziali più ampie in cui è stata inserita anche la componente del test. Gli esperti di AIFA intervistati hanno segnalato come la valutazione di tali proposte possa mutare a seconda della presenza o meno di potenziali concorrenti sul mercato per il nuovo prodotto oggetto di negoziazione e come il test possa diventare un eventuale strumento per accedere al mercato. In prospettiva, è poi da tenere presente che regioni, aziende sanitarie ed operatori potrebbero segnalare ad AIFA la complessità di gestire operativamente le procedure di rimborso dei test, rendendo di fatto meno accattivante la proposta.

Una volta che il farmaco con il test associato è stato autorizzato all'immissione in commercio e sono state negoziate le condizioni di rimborso tra AIFA e il produttore, la gestione del farmaco e della correlata fase diagnostica diventano oggetto delle politiche regionali. Si tratta di realtà assai articolate e diverse tra loro. Ad indicazione della complessità, basti pensare alle differenti modalità di rimborso dei test, che vanno dalla somma di tariffe di esami già presenti nel nomenclatore regionale a tariffe per pacchetti di prestazioni o ancora alla totale assenza di qualsiasi indicazione. Le politiche regionali saranno oggetto di un ulteriore approfondimento di ricerca del Centro Studi.

## 6. Le politiche sui centri per erogazione dei test bio-molecolari in Europa: un approccio comparativo

Una volta ricevuta l'approvazione da parte dell'Unione (il CE-IVD label), i test per biomarcatori diventano disponibili per uso nei diversi contesti nazionali, che ne regolamentano l'accesso.<sup>38</sup> Questo paragrafo affronta il tema dell'accesso, in termini di organizzazione e numerosità di strutture accreditate per l'erogazione dei test. La Tabella 14 mostra un quadro sinottico delle iniziative di coordinamento e gestione dei laboratori che erogano test biomolecolari in quattro paesi europei: Francia, Regno Unito, Spagna e Italia.

Nei primi due paesi, il coordinamento e accreditamento dei centri è stato promosso da un attore pubblico (Ministero della Salute), che ha svolto un processo di selezione e razionalizzazione del numero di centri di riferimento per l'erogazione dei test. Nel caso italiano e spagnolo si tratta invece di iniziative promosse dalle società scientifiche di riferimento, ovvero quelle degli oncologi medici e degli anatomopatologi, che volontariamente hanno messo la propria *expertise* a servizio dei laboratori, offrendo la possibilità di accreditarsi e fornendo linee guida per l'erogazione dei test.

Tutte le iniziative hanno l'obiettivo di garantire l'equità di accesso ai trattamenti personalizzati e monitorare la qualità del servizio, particolarmente critica trattandosi di processi complessi. Per questo motivo, vengono redatte e diffuse linee guida per i laboratori sulla gestione dei campioni, sulle tecniche utilizzate per il test e sulla lettura dei risultati. Ad esempio, l'iniziativa spagnola promossa dalla Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) e dalla Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) suggerisce che gli stessi laboratori di patologia che effettuano i test siano responsabili della conservazione dei campioni, in modo da ridurre l'incertezza intorno al processo di erogazione del test<sup>39,40,41</sup>.

In Francia i centri facenti parte del network sono 28 e risultano distribuiti in maniera uniforme sul territorio (circa un centro ogni regione amministrativa). La selezione è avvenuta tramite una call competitiva, che ha permesso ai centri vincitori di ricevere finanziamenti per

---

<sup>38</sup> Andre F et al. Biomarker Discovery, Development, and Implementation in France: A Report from the French National Cancer Institute and Cooperative Groups Clin Cancer Res 2012; 18(6).

Nowak F et al. Europe does it better: molecular testing across a national healthcare system: the French example. 2013 ASCO Educational Book.

<sup>39</sup> Garcia-Alfonso P et al. Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) Clin Transl Oncol, 2012.

<sup>40</sup> Martin-Algarra et al. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol 2014;16:362–373.

<sup>41</sup> Garrido P et al. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. Clin Transl Oncol 2012, 14:338-349

l'erogazione di alcuni test. Il budget complessivo viene in seguito rivisto e aggiustato sulla base dei report semestrali o annuali. In alcuni casi le imprese vendono ai laboratori i kit per fare i test, mentre ancora non esistono casi nei quali l'impresa svolga la funzione di lettura e interpretazione del test e/o si occupi di effettuare il test direttamente<sup>42</sup>. Il National Health Service inglese ha accreditato invece 31 laboratori facenti parte del servizio sanitario nazionale, tra cui i 22 laboratori regionali di genetica molecolare.

In Italia nel corso degli anni hanno ottenuto l'accreditamento del progetto Biogate, per uno o più biomarcatori, 119 strutture presenti sul territorio nazionale. Una più dettagliata descrizione del progetto e anagrafica dei laboratori coinvolti è presentata nel paragrafo 7.

---

<sup>42</sup> Kroese. Evaluation of genetic test: the experience of the UK Genetic Testing Network [PDF]. Presentazione Diagnostic Summit, Hinxton 14-15 Gennaio 2008.

**Tabella 14 - Organizzazione dei laboratori per l'erogazione dei test biomolecolari associati a farmaci in quattro Paesi europei**

	Francia	UK	Spagna	Italia
<b>Numero abitanti</b>	66 m	64 m	47 m	60 m
<b>Istituzione promotrice dell'iniziativa</b>	Ministère des Affaires sociales et de la Santé (MdS)	UK Genetic Testing Network del Department of Health	Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) e Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica (SIAPEC-IAP) e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) nel progetto Biogate
<b>Obiettivi</b>	Assicurare l'equità di accesso e la qualità dei trattamenti oncologici personalizzati (Cancer Plan 2000-2013 Cancer Plan)	Assicurare l'equità di accesso ai servizi genetici, la valutazione dei test, accreditamento dei laboratori, il controllo di qualità. L'iniziativa è partita nel 2002	Fornire linee-guida per l'erogazione di alcuni test molecolari e promuovere la qualità attraverso una iniziativa di accreditamento.	Fornire linee-guida per l'erogazione di alcuni test molecolari e promuovere la qualità attraverso una iniziativa di accreditamento (primo accreditamento nel 2010 per il test KRAS)
<b>Num centri accreditati</b>	28	31	nd	119
<b>Struttura del network</b>	<p>Nel 2006 il MdS e l'Istituto Nazionale Tumori Francese (INCa) hanno creato un network di 28 laboratori finanziati annualmente per l'erogazione gratuita di test molecolari</p> <p>Nel 2006 sono stati erogati 4 m euro; nel 2008 3,5 m euro dal INCa e 8,5 m dal Ministero</p> <p>I centri sono stati selezionati con una call competitiva, e vi è una media di un centro per regione amministrativa.</p> <p>Ciascun centro è composto da diversi laboratori molecolari e ospedali universitari con specializzazione in test molecolari sia ematologici che per tumori solidi.</p> <p>Entro il 2018 tutti i laboratori devono ottenere l'accreditamento (legge n. 2009-879, 21 Luglio 2009, 13 Gennaio 2010) se vogliono continuare ad erogare i test</p>	Il network comprende 31 laboratori di genetica molecolare del NHS, che includono tutti i 22 laboratori di genetica regionali, e 1 azienda privata basata in UK	Nelle linee guida viene segnalato che idealmente dovrebbero essere gli stessi laboratori di patologia responsabili della conservazione dei sample ad effettuare i test. In alternativa possono essere laboratori molecolari annessi alle oncologie o alle fondazioni ospedaliere. L'organizzazione di network di laboratori certificati è competenza delle autorità sanitarie regionali	La partecipazione è volontaria e i risultati sono pubblicati sul sito del progetto, in cui sono disponibili anche i contatti dei responsabili per ciascun centro
<b>Test erogati</b>	Nel 2010 i laboratori del network hanno erogato 144.000 test, tra cui 50.000 per la predizione dell'efficacia di un agente targeted -INCa è responsabile per l'aggiunta di nuovi	Tutti i test sono elencati nella directory <a href="http://ukgt.nhs.uk/find-a-test/">http://ukgt.nhs.uk/find-a-test/</a> . I test biomolecolari coprono 359 patologie.	SEAP e SEOM hanno prodotto linee guida per KRAS, HER2, BRAF, ALK	L'accreditamento è stato fatto per i test BRAF, KRAS, RAS, ALK, EGFR mentre le raccomandazioni pubblicate riguardano EGFR, ALK, BRAF, HER2

biomarcatore alla lista, sulla base delle raccomandazioni di un panel di esperti

I test erogati sono: BCR-ABL per la prescrizione di Imatinib per la leucemia mieloide cronica/leucemia linfoblastica acuta; KIT e PDGFRA per Imatinib per tumore gastrointestinale; HER2 per trastuzumab per tumore gastrico o mammario; KRAS per panitumumab per cancro al colon retto; EGFR per gefitinib e erlotinib per cancro ai polmoni; EML4-ALK per crizotinib per cancro ai polmoni; BRAF V600E per vemurafenib per melanoma

E' stato lanciato un programma dal 2010 per lo sviluppo e utilizzo di biomarcatori legati a terapie target emergenti: due nuove terapie sono diventate disponibili ai pazienti affetti da melanoma metastatico (Vemurafenib per pazienti con BRAF V600 mutato) e affetti da cancro ai polmoni avanzato (crizotinib per pazienti con ALK traslocato)

per carcinoma gastrico e mammario. I laboratori italiani accreditati sono per il test BRAF sono 74; per KRAS 54 nel 2010 e 74 nel 2012, di cui 35 lo erano già nel 2010; per ALK 38; per EGFR 40 nel 2011 e 67 nel 2013, di cui 33 lo erano già nel 2011; per RAS 77

**Controllo di qualità** di Report trimestrali o annuali per monitorare l'attività dei centri.  
Pubblicazione di guidelines da parte di INCa  
Il network coordinato a livello nazionale da INCa associa in ciascun centro figure professionali diverse (anatomo-patologi, oncologi etc.), cosa che contribuisce a garantire la qualità del servizio  
Sono state fatte campagne di quality assessment esterni per EGFR, KRAS e BCR-ABL (BRAF prevista per il 2013), su base annuale, con obbligo di partecipazione per tutti i 28 centri  
Tutti i laboratori sono inoltre tenuti ad ottenere un accreditamento ISO 15189 entro il 2016

UKGTN si occupa di valutare laboratori che fanno domanda di accreditamento rispetto agli standard di qualità e di coordinare le attività del network per garantire l'interazione tra professionisti e organizzazioni nella garanzia della qualità dei servizi. UKGTN fornisce anche linee guida sui criteri di erogazione dei test

La SEAP ha sviluppato un programma di controllo di qualità durante la fase pre-test, test, e post-test per i laboratori che erogano test HER2, KRAS, BRAF e ALK. Ad esempio per accreditare laboratori all'erogazione del test ALK tramite tecnica FISH, SEAP/SEOM suggeriscono che siano fatti più di 100 FISH test all'anno

Sono stati effettuati diversi round di accreditamento per i test: l'ultimo è stato RAS nel 2014. In precedenza ci sono stati controlli di qualità per EGFR nel 2013 e 2011, per ALK nel 2013, per KRAS nel 2012 e 2010, e per BRAF nel 2012

## 7. Il caso Italiano: l'iniziativa Biogate, i centri accreditati e le raccomandazioni

Come menzionato, il programma Biogate rappresenta una iniziativa di regolamentazione spontanea nata dalla collaborazione tra due società scientifiche (AIOM e SIAPEC) che hanno coinvolto le diverse figure professionali (rispettivamente oncologi e anatomo-patologi) al fine di creare un sistema di accreditamento e controllo della qualità dei centri erogatori di test molecolari per patologie oncologiche, nonché linee-guida/raccomandazioni sulla loro erogazione. Il seguente paragrafo mira a fornire una anagrafica e descrizione dei centri accreditati.

Il progetto Biogate consente ai centri che volontariamente si sottopongono al processo di accreditamento, di ottenere un riconoscimento della qualità di erogazione dei test da parte del proprio servizio. Sono stati inoltre redatti protocolli e raccomandazioni che aiutano i laboratori a orientarsi nel processo. La Tabella 15 mostra lo stato di avanzamento delle attività del Progetto Biogate, in base a quanto rilevato dal monitoraggio del sito.

**Tabella 15 - Attività del progetto AIOM-SIAPEC Biogate**

Biomarcatore	Neoplasia	Inizio attività	Raccomandazioni/ aggiornamenti	Controllo di qualità	di
<b>HER-2</b>	Carcinoma della mammella	Settembre 2005	2009, 2010	-	
<b>KRAS</b>	Carcinoma del colon-retto	Settembre 2008	2009, 2010	2010, 2012	
<b>EGFR</b>	Carcinoma del polmone	Dicembre 2009	2010, 2014	2011, 2013	
<b>HER-2</b>	Carcinoma dello stomaco	Aprile 2010	2010	-	
<b>ALK-EML4</b>	Carcinoma del polmone	Luglio 2011	2012	2012	
<b>BRAF</b>	Melanoma	Luglio 2011	2012	2012	
<b>RAS</b>	Carcinoma del colon-retto	-	-	2014	

Fonte: Sito web del Progetto Biogate, aggiornamento agosto 2013

Tra il 2010 e il 2014 sono stati accreditati 119 laboratori presenti sul territorio nazionale, oltre a quattro laboratori non situati in Italia<sup>43</sup>. La Tabella 16 riporta l'evoluzione del numero di centri accreditati per ciascun tipo di test dal 2010 al 2014, mentre la Figura 18 mostra la distribuzione dei

<sup>43</sup> Gritzman Labs a Bordeaux, Randburg (Sud Africa), Institutul National de Cercetare Dezvoltare a Bucarest (Romania), Genekor a Gerakas –Atene (Grecia), Istituto Cantonale di Patologia a Locarno (Svizzera).

centri per numerosità dei test per cui sono stati accreditati. Il numero dei laboratori accreditati per il test KRAS è passato da 54 nel 2010, a 79 nel 2012 e è rimasto 79 nel 2014 (ora test RAS), e un trend simile è riscontrabile per EGFR (da 41 nel 2011 a 73 nel 2013).

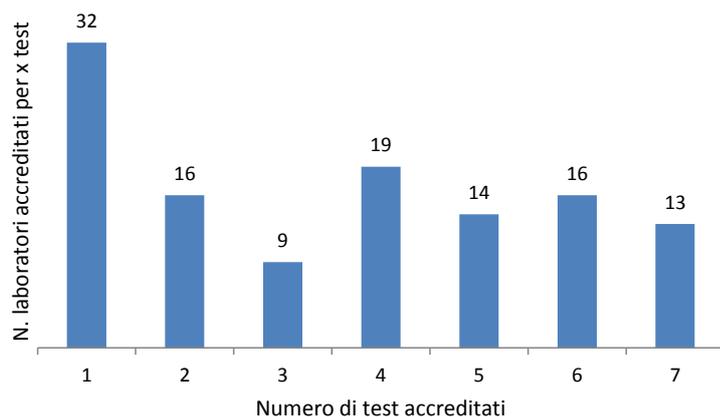
**Tabella 16 - Centri italiani accreditati per test biomolecolare**

Test	Anno	Numero di laboratori accreditati	Non accreditati
<b>KRAS</b>	2010	54	nd
<b>EGFR</b>	2011	41	6
<b>BRAF</b>	2012	73	7
<b>ALK</b>	2012	37	5
<b>KRAS</b>	2012	79	4
<b>EGFR</b>	2013	73	12
<b>RAS</b>	2014	79	9

Fonte: nostra elaborazione su dati AIOM-SIAPEC

Circa un terzo dei laboratori ha superato la procedura di accreditamento per un solo test, mentre un altro terzo circa ha ricevuto l'accREDITamento per 5 o più test biomolecolari. Non sono disponibili elenchi completi di tutte le strutture che hanno fatto richiesta di accREDITamento<sup>44</sup>, anche se esistono informazioni specifiche su alcuni test: per il test EGFR nel 2011, ad esempio, sei laboratori non passarono la fase di accREDITamento<sup>45</sup>.

**Figura 18 - Centri accreditati con il progetto Biogate numero di test (n=119)**

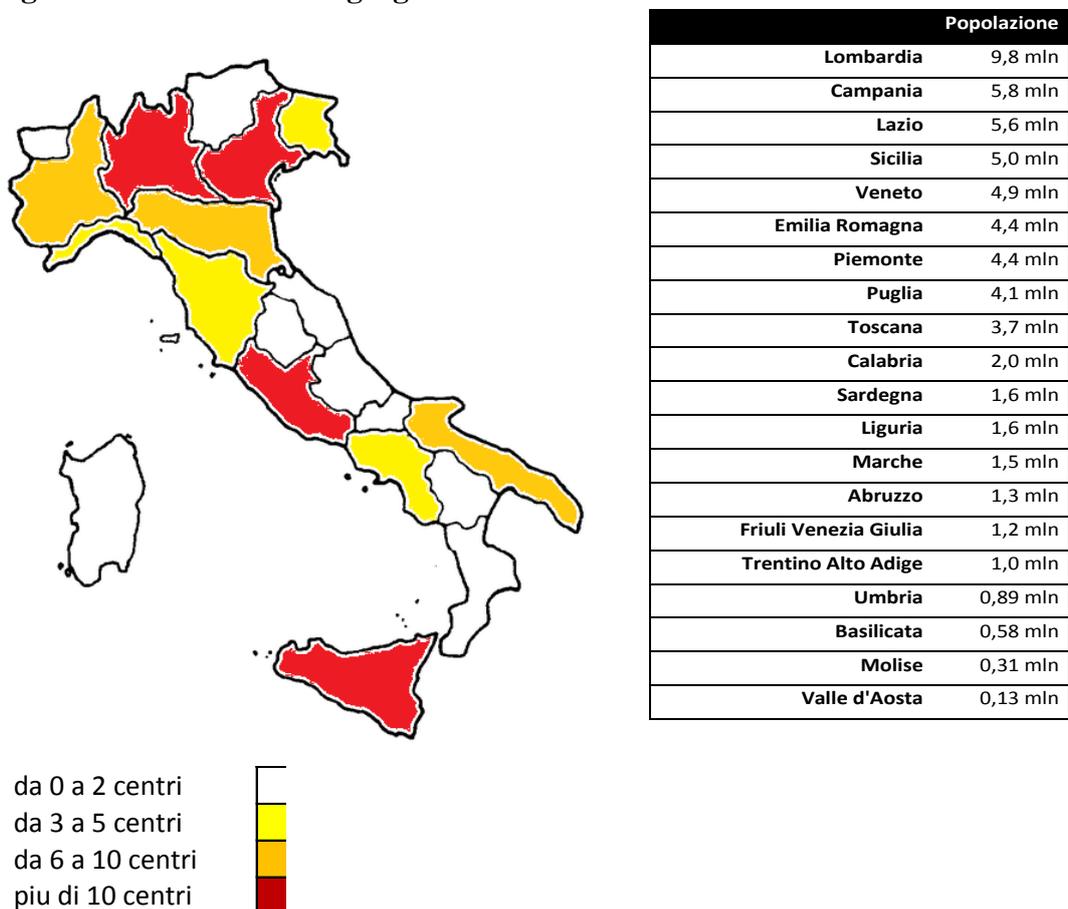


<sup>44</sup> Non sono disponibili i dati sui centri che non hanno superato l'accREDITamento; di conseguenza se un centro non compare tra l'elenco degli accREDITati al test, tale centro potrebbe a) non aver superato l'accREDITamento o b) non aver fatto domanda per farsi accREDITare per quello specifico test.

<sup>45</sup> Carmine Pinto. Il future dell'oncologia italiana.2012.

La Figura 19 mostra il numero di centri accreditati per Regione. Valle d'Aosta e Molise sono le uniche due Regioni senza alcun centro accreditato.

**Figura 19 - Distribuzione geografica dei centri accreditati**



Per meglio comprendere le caratteristiche dei centri accreditati, abbiamo associato a ciascun centro partecipante al progetto Biogate i rispettivi dati sulle strutture di riferimento tratti dalla banca dati del Ministero della Salute per l'anno 2011<sup>46</sup> sulle seguenti variabili: a) posti letto totali utilizzati, b) numero di ricoveri totali, c) giornate di degenza totali e d) posti letto in DH oncologico, e) posti letto in day surgery (DS) oncologico, g) posti letto oncologici utilizzati, h) dimessi oncologici e i) dimessi chirurgici oncologici, l) giornate di degenza oncologica. Seppur in mancanza di dati sul numero di test erogati da ciascun centro, è possibile in questo modo delineare un quadro delle dimensioni delle strutture a cui i laboratori che effettuano test biomolecolari per la cura dei tumori afferiscono ed in particolare, laddove possibile, le dimensioni delle oncologie mediche presenti in

<sup>46</sup> Ministero della Salute. Open data. Disponibili online <http://www.dati.salute.gov.it/>

tali strutture. Delle 119 strutture accreditate attraverso il programma Biogate, 28 (24%) non risultano avere una unità operativa di oncologia e quindi si può presupporre che svolgano test per strutture vicine. Per 13 laboratori (11%), infine, i dati riguardo al numero di posti letto delle rispettive strutture non erano disponibili attraverso il Ministero della Salute.

Osservando la Tabella 17 possiamo già notare come in media le strutture con laboratori accreditati tramite l'iniziativa Biogate siano più grandi della media complessiva delle strutture sanitarie SSN e private accreditate (si veda la media nazionale). La media dei posti letto ospedalieri nelle strutture accreditate attraverso Biogate è circa il doppio della media nazionale (616 contro 281), e anche le oncologie Biogate appaiono avere in media un maggior numero di posti letto (25 posti letto oncologici contro 16) e di dimessi (1152 dimessi oncologici contro 721).

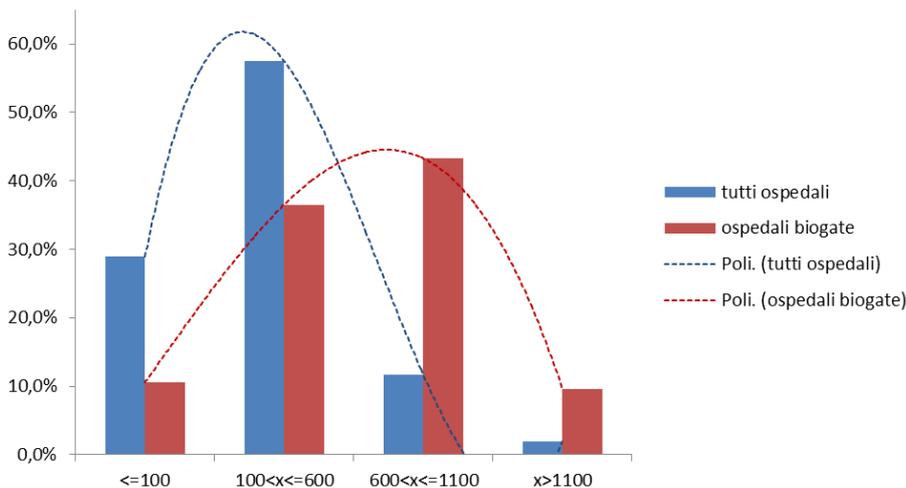
**Tabella 17 - Variabili relative ai centri accreditati attraverso il progetto Biogate**

	PL ospedale	Ricoveri	GG deg.	PL DH onco	PL DS onco	PL deg. onco	PL onco utiliz.	Dimessi onco	Dimessi chir. onco	GG deg. onco
<b>Max</b>	1586	63021	502075	65	8	162	163	9166	6805	47838
<b>Min</b>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<b>Mediana</b>	612	24274	181882	12	0	18	18	716	339	6341
<b>Media</b>	616	23751	189483	14	0	25	25	1152	658	8211
<b>Media nazionale<sup>47</sup></b>	281	10673	83753	11	0	17	16	721	394	5525

Andando, però, ad analizzare come le varie popolazioni (tutte gli ospedali vs. gli ospedali Biogate; tutte le oncologie vs. le oncologie Biogate) si distribuiscano rispetto alle variabili più rilevanti, si possono notare alcune importanti differenze. La Figura 20 mostra ad esempio a confronto la distribuzione in base al numero di posti letto totali delle due popolazioni, quella generale italiana e la sottopopolazione degli ospedali Biogate. Il grafico conferma che gli ospedali Biogate sono in effetti più grandi rispetto al quadro nazionale.

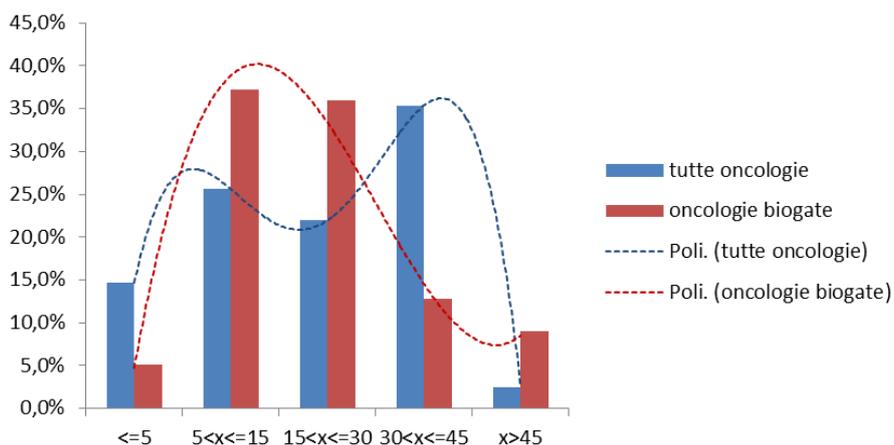
<sup>47</sup> Open data Ministero della Salute. I dati relativi alle strutture nel loro complesso (n=590) provengono dal file "Posti letto per struttura ospedaliera", anno 2011. Il data-set contiene i posti letto accreditati e a carico del Servizio Sanitario Nazionale, presenti al 1° gennaio dell'anno di riferimento in ciascuna struttura ospedaliera pubblica, equiparata o casa di cura privata accreditata. Per i dati relativi alle oncologie mediche (n=574) è stato utilizzato il file "Posti letto per Regione e Disciplina". Il data-set contiene i posti letto accreditati e a carico del Servizio Sanitario Nazionale, presenti al 1° gennaio dell'anno di riferimento in ciascuna struttura ospedaliera pubblica, equiparata o casa di cura privata accreditata.

**Figura 20 - Distribuzioni degli ospedali italiani e degli ospedali Biogate rispetto al numero dei posti letto totali**



In Figura 21, invece, si considerano solo i posti letto oncologici e si confrontano tutte le oncologie italiane con quelle Biogate. Come evidente dal grafico, le oncologie accreditate tendono a discostarsi dalla distribuzione nazionale (in particolare per il secondo picco) e più del 70% si concentra su dimensioni mediamente piccole (tra i 5 e i 30 letti) a differenza del 40% nella popolazione complessiva nazionale.

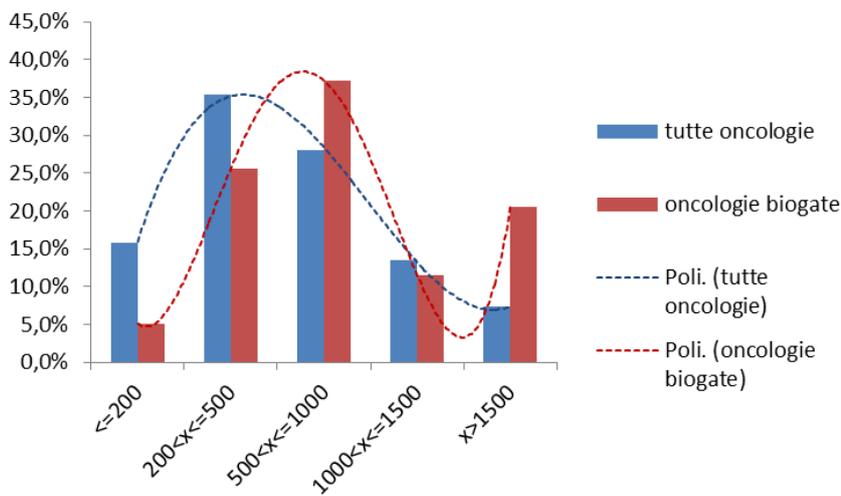
**Figura 21 - Distribuzioni delle oncologie italiane e delle oncologie Biogate rispetto al numero dei posti letto oncologici**



La Figura 22, infine, affronta i volumi di attività di queste oncologie attraverso il numero dei dimessi oncologici. Come evidente dalla figura, i due gruppi non mostrano differenze rilevanti nei

range di dimessi oncologici annui centrali (tra i 200 e i 1000), sui cui si concentrano più dei 60% dei centri nelle due popolazioni. Rimane invece un 20% delle oncologie Biogate (versus il 7% a livello nazionale) con volumi di dimessi alti (>1500). In generale quindi, pur essendo talvolta di medie dimensioni, le oncologie accreditate da Biogate rappresentano centri con un numero elevato di casi trattati annualmente.

**Figura 22 - Distribuzioni delle oncologie italiane e delle oncologie Biogate rispetto al numero dei dimessi oncologici**



## Riferimenti bibliografici (Tabella 14)

1. Andre F et al. Biomarker Discovery, Development, and Implementation in France: A Report from the French National Cancer Institute and Cooperative Groups *Clin Cancer Res* 2012; 18(6).
2. Nowak F et al. Europe does it better: molecular testing across a national healthcare system: the French example. 2013 ASCO Educational Book.
3. Garcia-Alfonso P et al. Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) *Clin Transl Oncol*, 2012.
4. Martin-Algarra et al. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014;16:362–373.
5. Garrido P et al. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012, 14:338-349.

## Parte III - Le analisi di costo-efficacia: le evidenze negli appraisal del NICE

Budget constraints and the necessity to cover sustainable drugs that provide the health care system value for money has increased the importance of cost-effectiveness and budget impact estimates in price and reimbursement regulation.

The UK, with NICE (National Institute for Health and Care Excellence) and SMC (Scottish Medicine Consortium), is one of the European countries where cost-efficacy has been playing a crucial role in recommendations. For prioritized drugs in England and almost all drugs in Scotland, pharmaceutical companies are required to provide evidence on the cost-efficacy of the new drugs.

The present session aims at analyzing the appraisals for biotech drugs by NICE and is part of a wider Cesbio project aimed at revising systematically both peer-reviewed references for cost-effectiveness studies and appraisals by other HTA agencies for biotech drugs.

The main findings of this session are that: (i) only one orphan drug (*panitumumab*) has been prioritised for NICE appraisal, which is an indirect proof that cost-efficacy is not the most appropriate way to assess value for money for orphan drugs, until they are orphan; (ii) non-assessed, recommended, recommended with restriction (sub-populations and more restricted place in therapy) and not recommended drugs/indications represent, respectively, 36.5%, 27.7%, 20.1% and 15.7% of the 159 biotech drugs/indications scrutinised; (iii) Patient Access Schemes, mostly represented by hidden discounts, have been agreed upon for 23.7% of drugs with a positive recommendation, i.e. for 11% of total drugs; (iv) 44% of not recommended drugs/indications have been included in the cancer drugs fund; (v) only 4 drugs have been classified as end-of-life and life-extending treatments (ELT), for which a higher threshold for the ICER is provided (Incremental Cost-Efficacy Ratio); (vi) the ICER for most recommended drugs (apart from ELTs) is under the threshold of £30,000, whereas for most not recommended drugs the ICER is well over this value.

Il presente paragrafo illustra, con un quadro sinottico, la costo-efficacia dei farmaci biotecnologici, attraverso le valutazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Il NICE (Special Health Authority), è il soggetto che a livello europeo più si è basato in modo sistematico e strutturato su tale parametro ai fini della raccomandazione (appraisal) di un nuovo farmaco.

Tale sezione è parte di un più strutturato progetto di ricerca in corso presso il Centro Studi e finalizzato ad un'analisi sistematica dell'uso e dell'esito delle valutazioni di costo-efficacia da parte delle agenzie di Health Technology Assessment e delle evidenze di letteratura per i farmaci biotecnologici.

Con riferimento al NICE che ha competenza su Inghilterra e, di fatto, Galles, il processo di valutazione (assessment) avviene sui soli farmaci prioritizzati: la richiesta di prioritizzazione può essere effettuata da qualunque stakeholder del National Health Service inglese.

L'assessment tecnico, predisposto dall'impresa titolare dell'AIC, contiene una stima della costo-efficacia, espressa come ICER (Incremental Cost-Efficacy Ratio), obbligatoriamente riportata come costo per QALY (Quality Adjusted Life Years Saved). Tale stima avviene nel quadro (con riferimento soprattutto al/i comparatore/i utilizzato/i) del documento di scoping già predisposto dal NICE successivamente alla prioritizzazione del farmaco. Il documento tecnico viene poi affidato ad un soggetto terzo (ERG - Evidence Review Group, prima definito AG - Assessment Group) ai fini di una contro-valutazione critica. La valutazione dell'impresa e dell'ERG viene poi discussa all'interno di un Appraisal Committee, che formula un giudizio complessivo ed una raccomandazione (appraisal) positiva (per l'indicazione registrata), ristretta (ad esempio, in termini di sottopopolazione o di place in therapy successivo rispetto a quello previsto in scheda tecnica di prodotto) o negativa.

In termini generali, il NICE ha utilizzato come valore-soglia di accettabilità all'ICER un valore compreso tra £20.000 e £30.000. L'uso del costo per QALY e dell'associato valore soglia, in presenza di prezzi particolarmente elevati dei farmaci con popolazione *target* limitata, nonché la valutazione della costo-efficacia nella prospettiva del *National Health Service* e dei *Personal Social Services* che non consente di valutare l'impatto del farmaco sui costi sociali evitati a carico del paziente e della famiglia, ha determinato nel tempo una riduzione del numero di raccomandazioni positive per l'indicazione autorizzata, soprattutto in ambito oncologico<sup>48</sup>. Questo ha portato

---

<sup>48</sup>Mason AR and Drummond MF (2009). Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer*; 45(7): 1188-92

all'introduzione di numerosi strumenti di flessibilità rispetto ai valori-soglia. Tra questi hanno assunto particolare rilevanza:

- i PAS (*Patient Access Scheme*), ovvero, nella maggior parte dei casi, sconti o tetti ai dosaggi rimborsati. Alla data del 10 Gennaio 2015<sup>49</sup> sono 46 i farmaci/indicazioni coperti da PAS, di cui 22 farmaci onco-ematologici;
- valori-soglia più elevati per i farmaci *end-of-life*, ovvero per pazienti con una bassa aspettativa di vita (inferiore ai due anni), con una robusta evidenza di incremento della vita attesa di almeno tre mesi e con una popolazione target più limitata.
- l'esclusione dalle procedure NICE dei farmaci ultra-orfani (fino a luglio 2013);
- la creazione da Aprile 2011 di un fondo ad hoc £280 milioni per i farmaci oncologici in attesa di raccomandazione o non raccomandati (*cancer drugs fund*), cui accedono direttamente, su richiesta, gli specialisti oncologi.

Il processo di valutazione in capo all'altro soggetto britannico di HTA (SMC – Scottish Medicine Consortium) è abbastanza simile in termini di esito (ovvero farmaci raccomandati, raccomandati con restrizioni all'uso rispetto alle indicazioni registrate e non raccomandati). Le principali differenze sono rappresentate (i) da una valutazione di fatto di tutti i nuovi farmaci / indicazioni, tendenzialmente più rapida rispetto a quella del NICE, (ii) dall'introduzione più recente (2009 in Inghilterra; 2010 in Scozia) dei PAS, (iii) dall'assenza di un cancer drugs fund, con la conseguente necessità di attivare eventuali risorse a livello locale in caso di prescrizione di farmaci non raccomandati, (iv) dalla possibilità che, a fronte di una raccomandazione negativa per effetto di mancata sottomissione del dossier da parte delle imprese, lo SMC decida di riferirsi alla valutazione da parte del NICE (raccomandazione negativa “superseded”).

Nell'analisi di appraisal e costo-efficacia di NICE sono stati inclusi tutti i farmaci contenuti in Allegato 2 al presente rapporto, esclusi quelli ritirati dal commercio (drotregogin alfa - Xigris<sup>®</sup>, reteplase - Rapilysin<sup>®</sup>, abciximab - Reopro<sup>®</sup>). Sono stati aggiunti i farmaci ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>), pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>), per un totale di 88 molecole e 159 indicazioni.

Il prospetto seguente illustra:

---

<sup>49</sup><http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/paslu/ListOfPatientAccessSchemesApprovedAsPartOfANICEAppraisal.jsp> (ultimo accesso, 10 Gennaio 2014).

- i farmaci designati come orfani<sup>50</sup>: per quanto le competenze del NICE si estendano anche agli orfani, con la sola eccezione, fino al 2013, degli ultra-orfani, la cui valutazione è stata affidata all'Advisory Group for National Specialised Services, l'applicazione di valori-soglia alla costo-efficacia per farmaci senza alternative terapeutiche e per un target di popolazione limitato è stato messo spesso in discussione. Tra i 159 farmaci/indicazioni presi in considerazione, il 4,4% sono orfani ed il 3,8% erano orfani al momento dell'appraisal da parte di NICE. Dei farmaci orfani solo uno (ofatumumab) è stato prioritizzato per la valutazione NICE;
- l'indicazione europea e le eventuali restrizioni a tale indicazione sulla base dell'appraisal. Il 36,5% di farmaci/indicazioni non è stato prioritizzato ai fini della valutazione, il 27,7% è stato raccomandato alle indicazioni previste da scheda tecnica di prodotto, il 20,1% è stato raccomandato a condizioni più restrittive (sottopopolazione, diverso place in therapy, sequenza terapeutica pre-trattamento con il farmaco oggetto di valutazione più lunga) ed il restante 15,7% è rappresentato da farmaci non raccomandati;
- l'applicazione di PAS: dei farmaci raccomandati, il 23,7% è interessato da un PAS, prevalentemente rappresentato da uno sconto nascosto;
- l'inclusione nel cancer drugs fund, che riguarda 12 farmaci/indicazioni, di cui uno (pertuzumab) ancora in valutazione ed 11 non raccomandati (su 25);
- i farmaci cui è stato riconosciuto lo status di ELT (end of life) treatment. Si tratta di: ipilimumab per il melanoma metastatico in prima e seconda linea; trastuzumab per l'adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo; panitumumab per il carcinoma coloretale metastatico RAS wild-type (indicazione però non coperta dal NHS); in molti casi (in particolare, per le indicazioni in fase metastatica) la richiesta di farmaco ELT non è stata accordata per mancanza di dati robusti sull'incremento di sopravvivenza di almeno tre mesi;
- l'ICER (costo per QALY, se non diversamente specificato): nel prospetto è stato inserito il dato ritenuto più plausibile dall'Appraisal Committee o, qualora questo non sia stato indicato nel Technology Appraisal, il valore "base-case" per l'ERG o l'AG. La mancata indicazione di un valore di ICER è motivata dal fatto che vengono individuati diversi ICER senza che sia specificato un range di variazione plausibile dall'Appraisal Committee. I valori dell'ICER per i farmaci non raccomandati sono decisamente più elevati di £30.000,

<sup>50</sup> [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs\\_ListOrphanDrugs.php?lng=IT](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDrugs.php?lng=IT), ultimo accesso 10 gennaio 2014.

mentre per quelli raccomandati, con l'eccezione degli ELT, sono generalmente inferiori a £30.000.

### Acronimi usati nel Prospetto 1 e 2

AC	Appraisal Committee
AG	Assessment Group
BSC	Best Supportive Care
Canc	(Orphan Drug Status) Cancelled
CG	Clinical Guideline
CT	Conventional Treatment
DMARDs	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
ELT	End of Life Treatment
ERG	Evidence Review Group
FIS	Free Initial Stock
FS	Free Stock
LYG	Life Years Gained
MTX	Metotressato
NR	Non Raccomandato
OD	Orphan Drugs
PAS	Patient Access Scheme
PUVA	Associazione psoraleni e esposizione a raggi ultravioletti A
R	Raccomandato
RE	Rebate
RR	Raccomandato con restrizioni
RT	Rescue Therapy
SC	Standard of Care
SD	Simple Discount
TA	Technology Appraisal

## Prospetto 1- Un'analisi sistematica degli appraisal del NICE

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ABATACEPT	Proteine di fusione	Orencia®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più DMARDs incluso MTX o un inibitore del TNF-alfa, in combinazione con MTX	Apr 2013	280	RR	Almeno 2 trattamenti convenzionali con DMARD, attività della malattia dimostrata da Disease Activity Score (DAS28) >5,1 rilevata in due occasioni a distanza di almeno un mese	SD	No	DMARDs convenzionali	< £ 30.000	AC	-	No
ABATACEPT	Proteine di fusione	Orencia®	No	Artrite idiopatica giovanile poliarticolare-da moderata a grave, pazienti pediatrici ≥ 6 anni che hanno avuto una risposta insufficiente agli altri DMARDs incluso almeno un inibitore del TNF, in associazione a MTX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Spondilite anchilosante (SA) attiva grave, pazienti adulti, in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata Spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata a o sono intolleranti a farmaci antiinfiammatori non steroidei	Mag 2008	143	RR	Valutazione di gravità e attività due volte con intervallo temporale di almeno 12 settimane Trattamento successivo a fallimento di almeno due farmaci anti-infiammatori non steroidei	No	No	Antiinfiammatori non steroidei	£ 22.000 - £ 31.000	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo, pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o che sono intolleranti o presentano controindicazioni alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina o l'azatioprina	Giu 2008	262	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda	No
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Malattia di Crohn attiva grave, pazienti ≥ 6 anni che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti o hanno controindicazioni alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore	Mag 2010	187	R	-	No	No	-	-	-	-	No
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, pazienti adulti quando la risposta a farmaci DMARDs risulta inadeguata, in associazione con MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	Ago 2010	195	RR	Inclusione tra precedente trattamento di un inibitore del TNF e che non possono essere trattati con rituximab per controindicazioni o effetti collaterali al farmaco	No	No	Inibitori del TNF	£ 23.800	AC	-	No
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Artrite psoriasica attiva e progressiva, pazienti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci DMARDs è stata inadeguata	Ago 2010	199	RR	Artrite periferica con tre o più articolazioni dolenti o gonfie. Almeno due farmaci DMARDs somministrati come monoterapia o in associazione	No	No	Dominato da etanercept	-	AC	-	No
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo, pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono risultati intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui il trattamento a base di ciclosporina, MTX o PUVA	Lug 2012	146	R	-	No	No	Etanercept	Da dominante a £ 36.700	AC	-	No
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, pazienti ≥ 2 anni che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci DMARDs, in associazione a MTX o in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT	
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Artrite idiopatica giovanile associata ad entesite attiva, pazienti ≥ 6 anni, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti alla terapia convenzionale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ADALIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Humira®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, pazienti adulti quando la risposta a farmaci DMARDs risulta inadeguata, in associazione con MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	Ott 2007	130	RR	Almeno 2 trattamenti convenzionali con DMARD, attività della malattia dimostrata da Disease Activity Score (DAS28) > 5,1 rilevata in due occasioni a distanza di almeno un mese	No	No	-	-	-	-	-	No
AGALSIDASE ALFA	Enzimi	Replagal®	Canc	Malattia di Fabry (carezza di α-galattosidasi A), terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
AGALSIDASE BETA	Enzimi	Fabrazyme®	Canc	Malattia di Fabry (carezza di α-galattosidasi A), terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, ≥ 8 anni	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ALDESLEUKIN	Interleuchine	Proleukin®	No	Carcinoma renale metastatico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ALEMTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Lemtrada®	No	Sclerosi multipla recidivante-remittente, pazienti adulti con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica	Mag 2014	312	R	-	No	No	Glatiramer acetato Fingolimod	£ 13.600 - £ 24.500 £ 8.900	AC	-	No	
ALGLUCOSIDASE ALFA	Enzimi	Myozyme®	Si	Malattia di Pompe, terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ALTEPLASE	Enzimi	Actilyse®	No	Trattamento trombolitico nell'infarto miocardico acuto Trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto	Set 2012	264	RR	Trattamento dell'infarto ischemico acuto nelle 4½ ore dai sintomi dell'evento e esclusione di emorragia intracranica escusa sulla base di tecniche di imaging	No	No	SC	< £ 10.000	AC	-	No	

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ANAKINRA	Interleuchine	Kineret®	No	Segni e sintomi dell'artrite reumatoide, pazienti adulti con risposta inadeguata al MTX, in associazione a MTX	Ago 2013	CG 79	NR	-	No	No	-	-	-	TA72 del 2003 confermata dalla CG79	No
BASILIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Simulect®	No	Profilassi del rigetto acuto, pazienti ≥ 1 anno sottoposti a trapianto renale allogenico de novo, in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile	Set 2004	85	RR	Adulti, in associazione a farmaci con ciclosporine e inibitori della calcineurina	No	No	Terapia triplice a base di ciclosporine	Dominante	AG	-	No
BASILIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Simulect®	No	Profilassi del rigetto acuto, pazienti ≥ 1 anno sottoposti a trapianto renale allogenico de novo, in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile	Apr 2006	99	RR	Bambini ed adolescenti, in associazione solo a farmaci con ciclosporine	No	No	-	-	-	-	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o ricorrente, con istologia a predominanza non squamocellulare, prima linea, pazienti adulti, in associazione con chemioterapia a base di platino	Giu 2008	148	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma a cellule renali avanzato / metastatico, prima linea, in associazione con interferone $\alpha$ -2a	Ago 2009	178	NR	-	No	Sì	Placebo + Interferone $\alpha$	£53.800	AC	-	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma metastatico del colon e del retto, pazienti adulti, in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine	Dic 2010	212	NR	-	No	Sì	Oxaliplatino e capecitabina FOLFOX (oxaliplatino + fluororacile + acido folinico)	£ 105.000 £ 108.000	AC	-	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma metastatico del colon e del retto, pazienti adulti, in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine, seconda linea	Gen 2012	242	NR	-	No	Sì	-	-	-	La costo-efficacia in seconda linea è meno favorevole rispetto alla prima linea	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma mammario metastatico, prima linea, in associazione con taxani	Feb 2011	214	NR	-	No	Sì	Gemcitabine + tre settimane di paclitaxel Docetaxel	£ 110.000 - £ 259.000 £ 115.000	ERG	-	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma mammario metastatico, prima linea, in associazione con capecitabina quando altri trattamento chemioterapici non sono indicati	Ago 2012	263	NR	-	No	Sì	Capecitabina	> £ 82.000	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma ovarico avanzato (Stadi IIIB, IIIC e IV secondo l'International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO], epiteliale, alle tube di falloppio e peritoneale primario), prima linea, in associazione con paclitaxel e carboplatino	Mag 2013	285	NR	-	No	Sì	Gemcitabina e carboplatino	£ 149.000	ERG	-	No
BEVACIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Avastin®	No	Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primario platino-sensibili, pazienti adulti con prima recidiva, che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) o altri agenti mirati al recettore VEGF	Mag 2013	284	NR	-	No	Sì	Gemcitabina e carboplatino	£ 128.000 - £ 161.000	ERG	-	No
CANAKINUMAB	Anticorpi monoclonali	Ilaris®	Canc	Artrite gottosa, trattamento sintomatico di attacchi frequenti (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi), nei quali i farmaci anti infiammatori non steroidei e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e nei quali non sono appropriati cicli ripetuti di corticosteroidi	Apr 2013	281	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda	No
CANAKINUMAB	Anticorpi monoclonali	Ilaris®	Canc	Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica in fase attiva, $\geq 2$ , pazienti che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei e corticosteroidi sistemici, monoterapia o in associazione a MTX	Nov 2013	302	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
CANAKINUMAB	Anticorpi monoclonali	Ilaris®		Sindromi Periodiche Associate a Criopirina, pazienti ≥ 2 anni di età con peso corporeo pari o superiore a 7,5 kg, comprese	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CATUMAXOMAB	Anticorpi monoclonali	Removab®	No	Ascite maligna negli adulti con carcinomi EpCAM-positivi, trattamento intraperitoneale, quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CERTOLIZUMAB PEGOL	Anticorpi monoclonali	Cimzia®	No	Artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave, pazienti adulti quando la risposta ai farmaci DMARDs sia risultata inadeguata, in associazione con MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	Feb 2013	186	RR	Artrite reumatoide solo grave Inclusione tra precedente trattamento di MTX ed un altro DMARD	FIS	No	Inibitori del TNF	£ 20.000	AC	-	No
CERTOLIZUMAB PEGOL	Anticorpi monoclonali	Cimzia®	No	Spondilite anchilosante (SA) attiva grave, pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei Spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di SA, ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CERTOLIZUMAB PEGOL	Anticorpi monoclonali	Cimzia®	No	Artrite psoriasica attiva, pazienti adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARDs sia risultata inadeguata, in associazione a MTX o in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
CETUXIMAB	Anticorpi monoclonali	Erbitux®	No	Carcinoma metastatico del colon-retto (con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e senza mutazioni di RAS (wildtype)), in prima linea in associazione con 5-fluorouracile (5-FU), acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX)	Set 2009	176	R	-	RE	No	FOLFOX	£ 23.500	AC	-	No
CETUXIMAB	Anticorpi monoclonali	Erbitux®	No	Carcinoma metastatico del colon-retto (con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e senza mutazioni di RAS (wildtype)), in associazione con chemioterapia a base di irinotecan, in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan	Gen 2012	242	NR	-	No	Sì	BSC	£ 90.000 (+BSC) £ 88.000 (+irinotecan)	AC	-	No
CETUXIMAB	Anticorpi monoclonali	Erbitux®	No	Carcinoma a cellule squamose testa e collo, localmente avanzato, in associazione a radioterapia	Giu 2008	145	R	-	No	No	Radioterapia	£ 6.400	AC	-	No
CETUXIMAB	Anticorpi monoclonali	Erbitux®	No	Carcinoma a cellule squamose testa e collo, metastatico in associazione a chemioterapia a base di platino	Giu 2009	172	NR	-	No	Sì	Chemioterapia	£ 166.307 - £ 208.266	ERG	-	No
CORIOGONADOTROPINA ALFA	Ormoni	Ovitrelle®	No	Induzione della maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare, donne adulte sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF) Stimolazione della crescita follicolare, ovulazione e luteinizzazione, donne anovulatorie o oligo-ovulatorie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
DARBEPOETINA ALFA	Eritropietine	Aranesp®	No	Anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi	Nov 2014	323	R	-	No	No	Nessun trattamento	<£20.000	AC	-	No
DARBEPOETINA ALFA	Eritropietine	Aranesp®	No	Anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DENOSUMAB	Anticorpi monoclonali	Prolia®	No	Osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture	Ott 2010	204	R	-	No	No	Stronzio ranelato	£ 12.400 - £ 40.600	ERG	-	No
DENOSUMAB	Anticorpi monoclonali	Prolia®	No	Perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture	Gen 2014	CG 175	RR	Pazienti non eleggibili a bifosfonati	No	No	-	-	-	-	-
DENOSUMAB	Anticorpi monoclonali	Xgeva®	No	Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi. Trattamento di adulti e adolescenti scheletricamente maturi con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare grave morbidità	Ott 2012	265	RR	Prevenzione di eventi scheletrici in adulti con metastasi ossee dovute a carcinoma mammario o altri tumori solidi tranne quello prostatico	SD	No	Acido zoledronico	<£ 16.000	AC	-	No
DORNASE ALFA	Enzimi	Pulmozyme®	No	Fibrosi cistica, pazienti ≥ 5 anni con una capacità vitale forzata superiore al 40% di quella prevista	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ECULIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Soliris®	Si	Emoglobinuria parossistica notturna Sindrome emolitico uremica atipica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EFALIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Raptiva®	No	Psoriasi cronica a placche da moderata a severa, pazienti che non rispondono o per i quali vi è una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotressato e PUVA	Lug 2006	103	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda Sospensione AIC raccomandata da EMA	No
EPOETINA ALFA	Eritropietine	Eporex® Binocrit® Retacrit®	No	Anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente	Nov 2014	323	R	-	No	No	Nessun trattamento	< € 20.000	AC	-	No
EPOETINA ALFA	Eritropietine	Eporex® Binocrit® Retacrit®	No	Anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale Anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No
EPOETINA ALFA	Eritropietine	Eporex® Binocrit® Retacrit®	No	Incremento della quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No
EPOETINA BETA	Eritropietine	NeoRecormon®	No	Anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloidi sottoposti a chemioterapia	Nov 2014	323	R	-	No	No	Nessun trattamento	< € 20.000	-	-	No
EPOETINA BETA	Eritropietine	NeoRecormon®	No	Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
EPOETINA BETA	Eritropietine	NeoRecormon®	No	Incremento della quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPOETINA THETA	Eritropietine	Eporatio®	No	Anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi	Nov 2014	323	R	-	No	No	Nessun trattamento	< £ 20.000	-	-	No
EPOETINA THETA	Eritropietine	Eporatio®	No	Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPOETINA ZETA	Eritropietine	Retracrit®	No	Anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi	Nov 2014	323	R	-	No	No	Nessun trattamento	< £ 20.000	-	-	No
EPOETINA ZETA	Eritropietine	Retracrit®	No	Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPTACOG ALFA (ATTIVATO)	Fattori coagulazione	Novo Seven®	No	Episodi emorragici e prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici / procedure invasive in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB), con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX, in pazienti con emofilia acquisita, in pazienti con deficit del fattore VII congenito, in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPTOTERMINA ALFA	Fattori della crescita	Opgenra® Osigraft®	No	Fusione spinale lombare posterolaterale in pazienti adulti con spondilolistesi nei quali l'innesto di osso autologo non ha avuto successo oppure è controindicato	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Poliartrite e oligoartrite estesa, bambini e adolescenti ≥ 2 anni che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al MTX Artrite psoriasica, adolescenti ≥ 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al MTX Artrite correlata ad entesite, adolescenti ≥ 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale	Mar 2002	35	RR	Artrite idiopatica giovanile, popolazione di età tra 4 e 17 anni, con almeno cinque articolazioni coinvolte, non rispondente o intollerante a metotressatio	No	No	Metrotressato (usato off-label)	£ 15.000 / £ 30.000	AC	-	No
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, MTX o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) Psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.	Lug 2006	103	R	-	No	No	-	-	-	-	No
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale Spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica, negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei	Mag 2008	143	RR	Valutazione di gravità e attività due volte con intervallo temporale di almeno 12 settimane Trattamento successivo a fallimento di almeno due farmaci anti-infiammatori non steroidei	No	No	Comparatore attivo (Antiinfiammatori o non steroideo)	£ 22.000 / £ 31.000	AC	-	No

c	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci DMARDs è risultata inadeguata, in associazione a MTX o in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuo con il MTX è inappropriato Artrite reumatoide grave, attiva e progressiva, pazienti adulti non trattati precedentemente con MTX	Ago 2010	195	RR	Inclusione tra precedente trattamento di un inibitore del TNF e che non possono essere trattati con rituximab per controindicazioni o effetti collaterali al farmaco	No	No	Inibitori del TNF	> £ 23.800; <£ 27.400	AC	-	No
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, adulti quando la risposta ai DMARDs è risultata inadeguata	Ago 2010	199	RR	Artrite periferica con tre o più articolazioni dolenti o gonfie Almeno due farmaci DMARDs somministrati come monoterapia o in associazione	No	No	Trattamento palliativo	£ 18.000	AC	-	No
ETANERCEPT	Proteine di fusione	Enbrel®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, pazienti adulti quando la risposta a farmaci DMARDs risulta inadeguata, in associazione con MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	Ott 2007	130	RR	Almeno 2 trattamenti convenzionali con DMARD, attività della malattia dimostrata da Disease Activity Score (DAS28) > 5,1 rilevata in due occasioni a distanza di almeno un mese	No	No	-	-	-	-	No
FILGRASTIM	Fattori della crescita	Granulokine®	No	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) Riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablative seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
FOLLITROPINA ALFA	Ormoni	Gonal-F® Ovaleap®	No	Anovulazione in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro (In Vitro Fertilisation, IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube Stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con grave insufficienza di LH ed FSH, in associazione ad una preparazione a base di ormone luteinizzante Induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FOLLITROPINA BETA	Ormoni	Puregon®	No	Anovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita Insufficiente spermatogenesi da ipogonadismo ipogonadotropo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GALSULFASE	Enzimi	Naglazyme®	Sì	Mucopolisaccaridosi VI, terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GLUCAGON	Ipoglicemizzanti	GlucaGen	No	Episodi ipoglicemici gravi, pazienti con diabete mellito trattati con insulina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Simponi®	No	Artrite psoriasica attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti DMARDs, in monoterapia o associazione con MTX	Apr 2011	220	RR	Almeno tre articolazioni dolenti e gonfie ed almeno due farmaci DMARDs già utilizzati	FS	No	Adalimumab Infliximab	£ 24.000 £ 45.000	AC	-	No
GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Simponi®	No	Artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave, pazienti adulti, quando la risposta ai medicinali DMARDs sia stata inadeguata, in associazione con MTX	Giu 2011	225	R	-	FS	No	-	£ 25.000 - £ 28.000	AC	-	No
GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Simponi®	No	Spondilite anchilosante grave in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali	Ago 2011	233	RR	Attività della malattia valutata in due occasioni separate a distanza di almeno 12 settimane Precedente trattamento con almeno due anti-infiammatori non steroidei	FS	No	CT	£ 26.954	AC	-	No
GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Simponi®	No	Artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX	Giu 2014	224	NR	-	No	No	-	-	-	Evidenze non fornite dall'azienda	No
GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Simponi®	No	Colite ulcerosa attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
IBRITUMOMAB TIUXETANO	Anticorpi monoclonali	Zevalin®	No	Induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non pretrattati, terapia di mantenimento, pazienti adulti Linfoma non-Hodgkin follicolare a cellule B CD20+, pazienti adulti recidivanti o refrattari a rituximab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IDURSULFASE	Enzimi	Elaprase®	No	Sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II), trattamento a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMIGLUCERASE	Enzimi	Cerezyme®	No	Malattia di Gaucher non neuropatica (Tipo 1) o neuropatica cronica (Tipo 3), terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, pazienti che evidenziano significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Psoriasi a placche di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il MTX o il trattamento PUVA	Gen 2008	134	R	-	No	No	Terapia continua con etanercept	£ 26.000 - £ 35.000	AC	-	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Colite ulcerosa - in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina o azatioprina, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie - in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie	Apr 2008	140	NR	-	No	No	SOC	£ 33.000 - £ 61.000	AC	-	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Spondilite anchilosante grave in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali	Mag 2008	143	NR	-	No	No	Comparatore attivo (Antiinfiammatori non steroidei)	£ 49.000 / £ 65.000	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Colite ulcerosa - in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina o azatioprina, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie - in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie	Dic 2008	163	RR	Solo se ciclosporina è inappropriata	No	No	Ciclosporina	£20.000-£48.000	AC	Il TA 140 (Apr 2008) non raccomanda il trattamento in caso di colite sub-acuta, con valori di costo per QALY tra £33.000-£61.000 rispetto a SOC	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Malattia di Crohn - in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori, o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie - fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva) - in fase attiva grave, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie	Mag 2010	187	RR	Solo malattia grave Solo popolazione adulta	No	No	-	-	-	-	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Artrite reumatoide, riduzione dei segni e dei sintomi e miglioramento della funzione fisica in associazione con MTC in: - pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci DMARDs sia stata inadeguata - pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata con DMARDs	Ago 2010	195	RR	Inclusione tra precedente trattamento di un inibitore del TNF e che non possono essere trattati con rituximab per controindicazioni o effetti collaterali al farmaco	No	No	Inibitori del TNF	£ 27.400	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Artrite reumatoide, riduzione dei segni e dei sintomi e miglioramento della funzione fisica in associazione con MTC in: - pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci DMARDs sia stata inadeguata - pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con MTX o altri DMARDs	Ago 2010	195	RR	Inclusione tra precedente trattamento di un inibitore del TNF e che non possono essere trattati con rituximab per controindicazioni o effetti collaterali al farmaco	No	No	Inibitori del TNF	£ 27.400	AC	-	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD	Ago 2010	199	RR	Artrite psoriasica attiva e progressiva, se: - artrite periferica con tre o più articolazioni dolenti e tre o più articolazioni gonfie - artrite psoriasica non ha risposto ad almeno due farmaci DMARDs, somministrati singolarmente o in associazione	No	No	Etanercept	£ 44.000	AC	-	No
INFLIXIMAB	Anticorpi monoclonali	Remicade®	No	Artrite reumatoide attiva da moderata a grave, pazienti adulti quando la risposta a farmaci DMARDs risulta inadeguata, in associazione con MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato	Ott 2007	130	R	-	No	No	-	-	-	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INSULINA ASPART	Insuline	Novo Rapid® Novo Mix®	No	Diabete mellito, pazienti ≥ 2 anni	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No
INSULINA DETEMIR	Insuline	Levemir®	No	Diabete mellito, pazienti ≥ 2 anni	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INSULINA GLARGINE	Insuline	Lantus® Optisulin®	No	Diabete mellito, pazienti ≥ 2 anni	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No
INSULINA GLULISINE	Insuline	Apidra®	No	Diabete mellito, pazienti ≥ 6 anni	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INSULINA HUMAN BASE	Insuline	Actraphane® Insulatard® Insulin Human Winthrop® Insuman® Mixtard® Protaphane®	No	Diabete mellito	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No
INSULINA LISPRO	Insuline	Humalog® Liprolog®	No	Diabete mellito, pazienti che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio Stabilizzazione iniziale del diabete mellito	Dic 2014	CG87	R	-	No	No	-	-	-	Non esistono TA specifici ma clinical guidelines (CG87) su diabete di tipo-2 che forniscono indicazioni si massima sulla sequenza terapeutica	No
INTERFERONE ALFA-2B	Interferoni	Intron A®	No	Epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi, pazienti adulti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
INTERFERONE ALFA-2B	Interferoni	Intron A®	No	Epatite cronica C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INTERFERONE ALFACON-1	Interferoni	Infergen®	No	Epatite cronica C istologicamente provata e marker sierici dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV), pazienti adulti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INTERFERONE BETA-1A	Interferoni	Avonex® Rebif®	No	Sclerosi multipla con recidive	Ott 2002	32	NR	-	No	No	-	-	-	Risk-sharing agreement	No
INTERFERONE BETA-1B	Interferoni	Betaferon® Extavia®	No	Sclerosi multipla - pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita - sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni - pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive	Ott 2002	32	NR	-	No	No	-	-	-	Risk-sharing agreement	No
IPILIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Yervoy®	No	Melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti	Dic 2012	268	R	-	SD	No	BSC	£ 42.200	ERG	-	Si
IPILIMUMAB	Anticorpi monoclonali	Yervoy®	No	Melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti	Giu 2104	319	R	-	SD	No	Dacarbazina Vemurafenib	£ 47.900 £ 28.600	AC	-	Si

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
LARONIDASE	Enzimi	Aldurazyme®	Canc	Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di alfa-L-iduronidasi), trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia, terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LENOGRASTIM	Fattori della crescita	Granocyte® Myelostim®	No	Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablativa, seguita da trapianto di midollo osseo e considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata Riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti e anche nei donatori sani	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LEPIRUDIN	Anticoagulanti	Refludan®	No	Attività anticoagulante nei pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cessata produzione e commercializzazione del farmaco	-
LIRAGLUTIDE	Ipglicemizzanti	Victoza®	No	Diabete mellito tipo 2, pazienti adulti, in associazione con - metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia - metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci	Ott 2010	203	RR	Solo dosaggio da 1,2 mg al giorno	No	No	Exenatide tripla terapia	£ 10.100	AC	I dosaggi superiori non sono costo-efficaci	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
LUTROPINA ALFA	Ormoni	Luveris® Pergoveris®	No	Stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di ormone luteinizzante, in associazione con una preparazione a base di ormone follicolo stimolante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MECASERMINA	Fattori della crescita	Increlex®	Si	Deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti dai 2 ai 18 anni con deficit primario grave del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
METOSSIPOLIETILENGLICOLE- EPOETINA BETA	Eritropietine	Mircera®	No	Anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOROCTOCOG ALFA	Fattori coagulazione	ReFacto AF®	No	Emofilia A (deficienza congenita del fattore VIII), trattamento e profilassi di episodi emorragici	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NATALIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Tysabri®	No	Sclerosi multipla recidivante remittente ad elevata attività, pazienti adulti con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta o glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e devono presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica cerebrale o almeno 1 lesione captante Gadolinio Sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più 3 lesioni captanti Gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente, pazienti adulti	Giu 2007	127	R	-	No	No	Beta interferone	£ 32.000	ERG	-	No
NONACOG ALFA	Fattori coagulazione	BeneFIX®	No	Emofilia B (deficit congenito di fattore IX), trattamento e profilassi delle emorragie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
OCTOCOG ALFA	Fattori coagulazione	Advate® HelixateNexGen® Kogenate®	No	Emofilia A (deficit congenito di fattore VIII), trattamento e profilassi di episodi emorragici	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OFATUMUMAB	Anticorpi monoclonali	Arzerra®	Sì	Leucemia linfatica cronica nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab	Ott 2010	202	NR	-	No	Sì	BSC	£ 50.300 - £ 81.500	ERG	-	No
OMALIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Xolair®	No	Asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV1 <80%) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria, pazienti ≥ 6 anni, terapia aggiuntiva, asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata	Apr 2013	278	R	-	SD	No	SC	£ 23.200	AC	-	No
ORMONE PARATIROIDEO	Ormoni	Preotact®	No	Osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
PALIFERMIN	Fattori della crescita	Kepivance®	No	Mucosite orale in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche che ricevono una radiochemioterapia mieloablattiva associata ad un'alta incidenza di mucosite grave per cui si rende necessario il supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PALIVIZUMAB	Anticorpi monoclonali	Synagis®	No	Prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS - bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS - bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi - bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PANITUMUMAB	Anticorpi monoclonali	Vectibix®	No	Carcinoma coloretale metastatico RAS wild-type - in prima linea in associazione con FOLFOX - in seconda linea in associazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) - come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan	Gen 2012	242	NR	-	No	Si	BSC	£ 110.000 - £ 150.000	AC	-	Si

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note
PEGAPTANIB	Aptameri	Macugen®	No	Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD), pazienti adulti	Ago 2008	155	NR	-	No	No	BSC	£ 34.700 £ 60.900 £ 172.900	AC	sottogruppo con una acuità visiva da 6/12 a 6/24 sottogruppo con una acuità visiva da 6/24 a > 6/60 sottogruppo con una acuità visiva da 6/60 a > 3/60 (incluso il trattamento del primo occhio)
PEGFILGRASTIM	Fattori della crescita	Neulasta®	No	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEGINTERFERONE ALFA-2A	Interferoni	Pegasys®	No	Epatite cronica C, in pazienti con malattia epatica compensata, in associazione con altri farmaci	Set 2010	200	R	-	No	No	BSC Trattamento standard di 48 settimane	<£ 10.000 £ 34.500 - £ 64.900	AC	-
PEGINTERFERONE ALFA-2A	Interferoni	Pegasys®	No	Epatite cronica C in pazienti naïve, bambini e adolescenti ≥ 5 anni, positivi per HCV-RNA sierico, in associazione a ribavirina	Nov 2013	300	R	-	No	No	BSC	Dominante in gran parte dei casi	AC	-
PEGINTERFERONE ALFA-2A	Interferoni	Pegasys®	No	Epatite cronica B, pazienti adulti positivi o negativi per l'antigene dell'envelope (HBeAg) con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli di ALT aumentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente confermata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
PEGINTERFERONE ALFA-2B	Interferoni	Pegintron® ViraferonPeg®	No	Epatite C cronica di genotipo 1, in associazione con ribavirina e boceprevir, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto ad una precedente terapia, e pazienti positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA), incluso pazienti con cirrosi compensata e/o co-infetti con HIV clinicamente stabile Epatite C cronica in associazione con ribavirina, in pazienti adulti che non sono stati trattati in precedenza incluso pazienti con co-infezione da HIV clinicamente stabile ed in pazienti adulti in cui un precedente trattamento di associazione con interferone alfa (pegilato o non pegilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa hanno fallito	Set 2010	200	R	-	No	No	BSC Trattamento standard di 48 settimane	<£ 10.000 £ 34.500 -£ 64.900	AC	-	No
PEGINTERFERONE ALFA-2B	Interferoni	Pegintron® ViraferonPeg®	No	Epatite C, in associazione con ribavirina, bambini ≥ 3 anni e più e adolescenti, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA	Nov 2013	300	R	-	No	No	BSC	<£ 10.000 £ 34.500 -£ 64.900	AC	-	No
PEGVISOMANT	Ormoni	Somavert®	Canc	Acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un' appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
PERTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Perjeta®	No	Carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, pazienti adulti non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica, in associazione con trastuzumab e docetaxel	-	-	-	-	-	Sì	-	-	-	-	-
RANIBIZUMAB	Frammenti anticorpali	Lucentis®	No	Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età	Ago 2008	155	RR	Acutezza visiva massima con correzione da occhiali e lenti tra 6/12 e 6/96.no permanent damage to the fovea (the part of the eye that helps people to see things in sharp detail). Assenza di danno permanente alla fovea L'area affetta dalla degenerazione maculare non è superiore a 12 volte l'area di connessione tra nervo ottico e retina. Esistono segni che la condizione sta peggiorando	SD	No	BSC	£ 14.800 - £ 29.900	AC	-	No
RANIBIZUMAB	Frammenti anticorpali	Lucentis®	No	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico	Apr 2013	274	RR	L'occhio deve avere uno spessore centrale della retina di 400 micrometri o più	SD	No	Fotocoagulazione laser	< £ 25.000	ERG	> £ 30.000 secondo AC nei casi non raccomandati	No
RANIBIZUMAB	Frammenti anticorpali	Lucentis®	No	Diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)	Mag 2013	283	R	-	SD	No	BSC	£ 26.200 £ 44.800	Occlusione retinica centrale Occlusione retinica arteriosa	-	No
RANIBIZUMAB	Frammenti anticorpali	Lucentis®	No	Diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica	Nov 2013	298	R	-	SD	No	Terapia fotodinamica con verteporfina	Dominante	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
RASBURICASE	Enzimi	Fasturtec®	No	Iperuricemia acuta, trattamento e profilassi allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta, pazientio con neoplasie ematologiche maligne con cospicua massa tumorale e a rischio di lisi o riduzione tumorale rapida all'inizio della chemioterapia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone)	Set 2003	65	R	-	No	No	Associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone	£7.500 - £10.500	AG	-	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Linfoma follicolare in III-IV stadio, pazienti chemioresistenti o in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia, in monoterapia	Feb 2008	137	R	-	No	No	No trattamento	£16.000 - £43.000		-	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata, in associazione a chemioterapia	Lug 2009	174	RR	Solo in associazione a fludarabina e ciclofosfamide	No	No	Fludarabina Ciclofosfamide	£ 13.000 £ 30.000	AC	-	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Leucemia linfatica cronica recidiva/refrattaria, in associazione a chemioterapia	Lug 2010	193	RR	Solo in associazione a fludarabina e ciclofosfamide	No	No	Fludarabine e ciclofosfamide	£ 20.000 - £30.000	AC	-	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci DMARDs, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)	Ago 2010	195	R	-	No	No	Inibitori del TNF	£ 20.000 - £30.000	AC	-	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Linfoma follicolare in III-IV stadio, terapia di mantenimento indicata per i pazienti che rispondono a terapia di induzione	Giu 2011	226	R	-	No	No	No trattamento	£ 24.600 - £35.000	ERG	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.	Gen 2012	243	R	-	No	No	Chemioterapia	£ 7.720 £ 10.800 £ 9.320 £ 20.000 - £ 30.000	AC	In associazione con: - ciclofosfamide, vincristina e prednisolone - ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone - mitoxantrone, clorambucile e prednisolone - ciclofosfamide, doxorubicina, etoposide, prednisolone e interferone-α - clorambucile (non noto l'ICER)	No
RITUXIMAB	Anticorpi monoclonali	MabThera®	No	Granulomatosi con poliangite (di Wegener) e poliangite microscopica attiva di grado grave, pazienti adulti, trattamento per induzione della remissione, in associazione con glucocorticoidi	Mar 2014	308	RR	Pazienti non eleggibili a ciclofosfamide o non rispondenti a ciclofosfamide	No	No	Ciclofosfamide Micotenolo mofetile / MTX	£ 12.100 <£ 30.000	ERG	-	No
ROMIPLOSTIM	Fattori della crescita	Nplate®	Si	Porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica, pazienti splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti	Apr 2011	221	R	-	SD	No	RT	£ 20.000 - £ 30.001	AC	-	No
SOMATROPIN	Ormoni	NutropinAq® Omnitrope® Somatropin Biopartners®	No	Pazienti adulti con deficit di ormone della crescita endogeno ad esordio infantile o in età adulta	Ago 2003	64	R	-	No	No	No trattamento	£ 25.000 - 45.000	-	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
SOMATROPIN	Ormoni	NutropinAq® Omnitrope® Somatropin Biopartners®	No	Deficit di accrescimento nei bambini dovuto a - insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno - sindrome di Turner. Deficit staturale in bambini in età prepuberale affetti da insufficienza renale cronica, fino al momento del trapianto di rene.	Mag 2010	188	R	-	No	No	No trattamento, Estrogeni No trattamento No trattamento	£ 20.000 - £ 30.000 < £ 20.000 £ 32.500 - £ 54.800	AC	Deficit di ormone della crescita, Sindrome di Turner, Carezza del short stature home o box-containing gene (SHOX) Associato a insufficienza renale cronica Associato a Sindrome di Prader-Willi	No
TASONERMIN	Fattori della crescita	Beromun®	No	Sarcomi inoperabili dei tessuti molli degli arti, pazienti adulti - terapia adiuvante alla terapia chirurgica finalizzata alla rimozione del tumore, al fine di prevenire o ritardare l'amputazione dell'arto - terapia palliativa somministrata in associazione al melfalan per perfusione locoregionale ipertermica moderata dell'arto (ILP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TENECTEPLASE	Enzimi	Metalyse®	No	Trattamento trombolitico dell'infarto miocardico sospetto con persistente elevazione del ST (Stemi) o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto	Ott 2002	52	R	-	No	No	Streptokinasi	\$ 32.678 - \$ 36.402 (LYG)	Trial GUSTO-I	-	No
TERIPARATIDE	Ormoni	Forsteo®	No	Osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura Osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura	Ott 2008	161	R	-	No	No	-	-	-	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
TIMALFASINA	Ormoni	Zadaxin®	No	Coadiuvante della vaccinazione antiinfluenzale in soggetti immunocompromessi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TIREOTROPINA ALFA	Ormoni	Thyrogen®	No	Test della tireoglobulina sierica per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide nei pazienti che, in seguito a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva Stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo per l'ablazione dei residui di tessuto tiroideo, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia sub-totale o totale in presenza di cancro della tiroide ben differenziato, che non evidenziano cancro tiroideo con metastasi a distanza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOCILIZUMAB	Anticorpi monoclonali	RoActemra®	No	Artrite idiopatica giovanile sistemica attiva e Poliartrite idiopatica giovanile in pazienti ≥ 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei e corticosteroidi sistemici, in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX	Dic 2011	238	R	-	SD	No	Infliximab, seguito da anakinra	£ 32.331	ERG	Tocilizumab, seguito da infliximab	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
TOCILIZUMAB	Anticorpi monoclonali	RoActemra®	No	Artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX, in associazione con MTX Artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci DMARDs o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF), in associazione a MTX o in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX	Feb 2012	247	RR	Almeno 2 trattamenti convenzionali con DMARD, attività della malattia dimostrata da Disease Activity Score (DAS28) > 5,1 rilevata in due occasioni a distanza di almeno un mese	SD	No	DMARD	£ 28.400 £ 10.700 £ 30.100 £ 18.500	ERG	Post DMARD e pre-TNF Intolleranza a rituximab nella sequenza in cui etanercept è seguito da tocilizumab Intolleranza a rituximab nella sequenza in cui tocilizumab è seguito da etanercept Trattamento in popolazione TNF trattata (con risposta inadeguata)	No
TRASTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Herceptin®	No	Carcinoma mammario metastatico HER2 positivo in associazione a paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline	Mar 2002	34	RR	Alti livelli di sovra-espressione dell'HER-2 (IHC3 positive)	No	No	Paclitaxel	< £ 37.500	AC	-	No
TRASTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Herceptin®	No	Carcinoma mammario metastatico HER2 positivo in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno un'antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti	Mar 2002	34	RR	Alti livelli di sovra-espressione dell'HER-2 (IHC3 positive)	No	No	Vinorelbina	-	AC	L'AC ha giudicato non sufficientemente robuste le stime dell'ICER fornite dall'azienda	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
TRASTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Herceptin®	No	Carcinoma mammario in fase iniziale HER2 positivo: - dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se pertinente) - dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel - in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino - in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia adiuvante con Herceptin, nella malattia localmente avanzata	Ago 2006	107	R	-	No	No	Chemioterapia	£ 18.000	ERG	-	No
TRASTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Herceptin®	No	Adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, pazienti che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica, con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+, in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino	Nov 2010	208	RR	Alti livelli di sovra-espressione dell'HER-2 (IHC3 positive)	No	No	Epirubicina + cisplatino + capecitabina	£ 63.100 - £ 71.500 (Popolazione e MA) £ 45.000 - £ 50.000 (Popolazione e coperta)	ERG	ELT	Si
TRASTUZUMAB	Anticorpi monoclonali	Herceptin®	No	Carcinoma mammario metastatico HER2 positivo in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affette da cancro positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab	Giu 2012	257	NR	-	No	No	Inibitori dell'aromatasi	£ 51.000	AC	-	No

Molecola	Tipologia	Brand	OD	Indicazione EMA	Data	Numero TA	Esito TA	Ulteriori specifiche	PAS	CF	Comparatore/i	Costo per QALY	Fonte costo per QALY	Ulteriori note	ELT
USTEKINUMAB	Anticorpi monoclonali	Stelara®	No	Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, MTX o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A)	Set 2009	180	R	-	FS	No	SC Etanercept	£ 29.600 £ 27.100	AC	-	No
USTEKINUMAB	Anticorpi monoclonali	Stelara®	No	Artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci DMARDs è risultata inadeguata, in monoterapia o associazione con MTX	Mag 2014	313	NR	-	No	No	Inibitori del TNF	> £ 30.000	ERG	-	No
VACCINO ANTIEPATITE B (rdNA)	Vaccini	Fendrix® HBVaxPro®	No	Immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causato da tutti i sottotipi conosciuti in pazienti, affetti da insufficienza renale (inclusi i pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VACCINO PAPILLOMA VIRUS (HPV)	Vaccini	Cervarix® Gardasil® Silgard®	No	Vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva e della vagina) e del cancro della cervice uterina causati da determinati Papilloma Virus umani (HPV) oncogeni	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VELAGLUCERASE ALFA	Enzimi	Vpriv®	Si	Malattia di Gaucher di tipo 1, terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

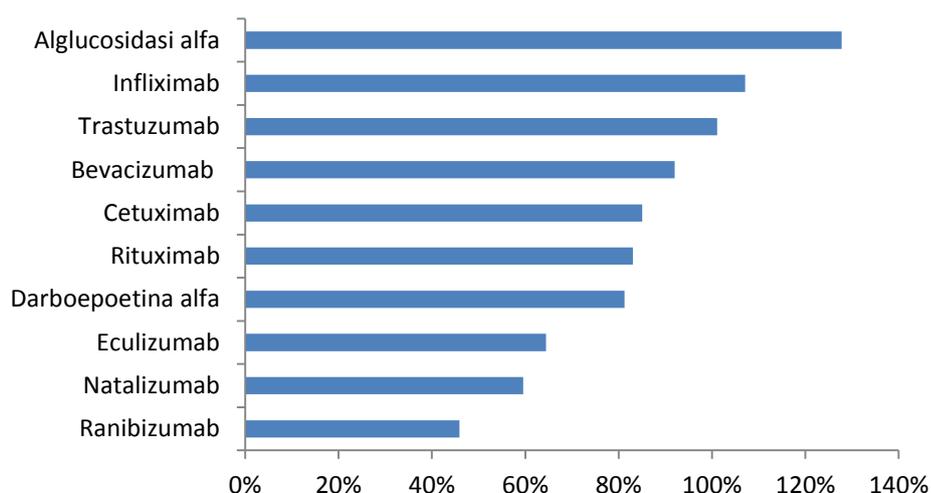
## Allegato 1 - Confronto con i dati OsMed

Il presente allegato confronta i dati di questo capitolo con quelli del Rapporto OsMed. Si ricorda che i dati OsMed derivano dal flusso di tracciabilità e dal flusso della spesa per distribuzione diretta e per conto e che i consumi sono valorizzati a prezzi effettivi di cessione, mentre la fonte dei dati del presente rapporto è IMS Health e la valorizzazione viene effettuata a prezzi massimi di cessione. Il dato AIFA (Rapporto OsMed 2013, pubblicato a luglio 2014) per la spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche, che cattura almeno parzialmente la scontistica locale, è pari a milioni di euro 8.425 per il 2013 (Tabella 6.1 OsMed), l'86% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione (9.782 milioni di euro).

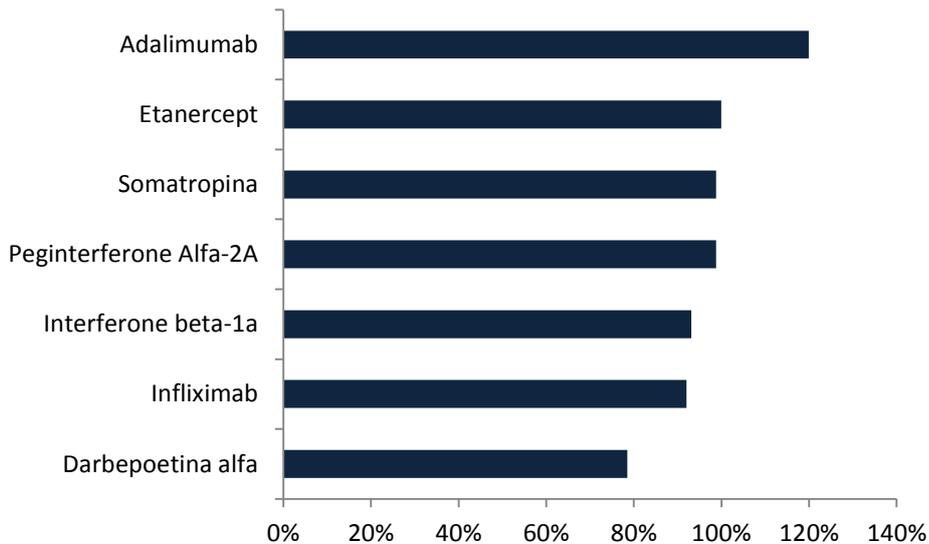
La Figura 23 riporta il confronto tra i dati espressi come rapporto percentuale tra i dati OsMed e i dati IMS. Il confronto avviene su singole molecole, in relazione alla disponibilità del dato sul Rapporto OsMed per il 2013. I dati riportati in Figura 23a fanno riferimento ai farmaci biotecnologici erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera (canali inpatient e outpatient) che compaiono nella lista OsMed dei 30 principi attivi per spesa regionale in questo canale distributivo. La Figura 23b fa riferimento ai farmaci biotecnologici distribuiti in distribuzione diretta o per conto per i farmaci presenti nella lista OsMed dei 30 principi attivi per spesa regionale in questo canale distributivo.

### Figura 23 - Rapporto tra dati di spesa OsMed e CeSBio

#### 23a – Spesa dell'assistenza farmaceutica ospedaliera



#### 23b – Spesa per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto



Se i due dati coincidessero a volumi come valore complessivo e come mix tra canali distributivi, i dati OsMed dovrebbero essere sistematicamente pari o inferiori a quelli di IMS, essendo la valorizzazione dei volumi rispettivamente a prezzo effettivo e massimo di cessione. Questo non sempre avviene ed è possibile quindi che ci siano dati di consumo diversi.

Per quanto riguarda il dato AIFA della spesa per molecole con biosimilari acquistati dalle aziende sanitarie e prescrizione territoriale SSN, esso è pari a 208,9 milioni di euro, circa il 68% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione individuata dai dati IMS Health. La spesa per biosimilari tracciata da AIFA è pari a 35,8 milioni di euro, pari al 37% della spesa tracciata dai dati IMS (70,7 m). Questa differenza può dipendere dal fatto che i dati AIFA dovrebbero incorporare almeno in parte la scontistica locale<sup>51</sup>. La spesa per originatori che hanno biosimilari (eritropoietine, filgrastim e somatropina) riportata dal rapporto OsMed è 166,3 milioni di euro, pari al 52% del dato IMS. La percentuale dei biosimilari sul totale delle molecole con biosimilari è pari al 17,6% secondo i dati AIFA (18% secondo i dati elaborati in questo rapporto).

La Tabella 18 confronta i dati di spesa per eritropoietine analizzati nel presente report con i dati OsMed (tratti dalla tabella 7.3.4 del rapporto 2013): la spesa riportata da AIFA varia dal 29%

<sup>51</sup> Secondo uno studio condotto da Curto et al., tra il 2008 e il 2012 otto autorità regionali hanno ammesso gare di appalto pubbliche per l'acquisto di biosimilari per le proprie strutture, per un totale di 191 lotti (124 per somatropina, 41 epoetina e 16 filgrastim) in 24 gare. Lo sconto rispetto al prezzo base d'asta è stato (non al prezzo massimo di cessione SSN) del 61,4% (62,7% nei lotti semplici / 52,4% nelle gare in equivalenza terapeutica) per epoetina, del 59,9% per filgrastim e del 17,4% per somatropina (Curto S. et Al. Regional tenders on biosimilars in Italy: An empirical analysis of awarded prices. Health Policy. 2014)

all'71% della spesa a prezzi massimi di cessione. Le quote percentuali di originator, altre eritropoietine con brevetto e biosimilari sono abbastanza coerenti tra le due fonti.

**Tabella 18 - Spesa per eritropoietine, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2013)**

Eritropoietine	OsMed 2013			CeSBio 2013**		OsMed/ CeSBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2013*	% sul totale epoietine	Spesa 2013	% sul totale epoietine	
Epoetina alfa (originator)	1.7	101,464,500	35.4%	201,040,899	40.3%	50%
Biosimilari epoetina alfa (epo alfa e zeta)	0.3	17,905,500	6.3%	60,819,842	12.2%	29%
Altre epoetine con brevetto (darboepoetina alfa, epoetina theta, epoetina beta, metossi)	2.8	167,118,000	58.3%	236,575,501	47.5%	71%

\* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 128 del Rapporto OsMed 2013

\*\*elaborazioni su dati IMS Health

I dati di spesa per G-CSF pubblicati da AIFA (tabella 7.3.4 Rapporto OsMed 2013) rappresentano tra il 38% e il 116% della spesa a prezzi massimi di cessione elaborata da IMS Health. La ripartizione percentuale tra originator, altri fattori di crescita con brevetto e biosimilari è abbastanza coerente tra le due fonti, anche se nei dati IMS i biosimilari mostrano una maggiore quota di mercato (24% vs 10%).

**Tabella 19 - Spesa per G-CSF, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2013)**

G-CSF	OsMed 2013			CeSBio 2013**		OsMed/ CeSBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2013*	% sul totale G-CSF	Spesa 2013	% sul totale G-CSF	
Filgrastim (originator)	0.2	11,937,000	10.0%	16,826,181	12.9%	71%
Biosimilari del filgrastim	0.2	11,937,000	10.0%	31,578,267	24.1%	38%
Altri fattori della crescita con brevetto (lenograstim e pegfilgrastim)	1.6	95,496,000	80.0%	82,514,185	63.0%	116%

\* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 128 del Rapporto OsMed 2013

\*\*elaborazioni su dati IMS Health

La spesa per somatropina riportata da AIFA (tabella 7.3.4 rapporto OsMed) risulta maggiore del dato IMS. Una possibile spiegazione riguarda la differenza dei brand inclusi, che potrebbero non essere gli stessi nelle due fonti (si veda nota \*\*\*). La ripartizione percentuale tra non biosimilari e biosimilari è coerente tra le due fonti.

**Tabella 20 - Spesa per somatropina, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2013)**

Somatropina	OsMed 2013			CeSBio 2013**		OsMed/ CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa 2013*	% sul totale somatropina	Spesa 2013	% sul totale somatropina	
Genotropin®	0.3	17,905,500				
Somatropina con brevetto	1.3	77,590,500				
Totale somatropina non biosimilare***	1.6	95,496,000	94.1%	87,628,513	95.0%	109%
Biosimilari del Genotropin® (Omnitrope®)	0.1	5,968,500	5.9%	4,630,921	5.0%	129%

\* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata riportato a p. 128 del Rapporto OsMed 2013

\*\*elaborazioni su dati IMS Health

\*\*\* I brandi inclusi da Aifa sono: Genotropin, Humantrope, Norditropin, Nutropinaq, Saizen, Tomacton. Il dato IMS è aggregato per molecola, di conseguenza i brand inclusi potrebbero non essere gli stessi

## Allegato 2 - Categorie di farmaci, molecole, brand e ICD

Categoria	Molecola	Brand	ICD
<b>Proteine terapeutiche</b>			
<b>Anticoagulanti</b>	DROTRECOGIN ALFA (ACTIVATED)	Xigris	ICD1, 3
<b>Anticoagulanti</b>	LEPIRUDIN	Refludan	ICD3
<b>Enzimi</b>	AGALSIDASE ALFA	Replagal	ICD3, 4
<b>Enzimi</b>	AGALSIDASE BETA	Fabrazyme	ICD3, 4
<b>Enzimi</b>	ALGLUCOSIDASE ALFA	Myozyme	ICD4
<b>Enzimi</b>	ALTEPLASE	Actilyse	ICD 9
<b>Enzimi</b>	DORNASE ALFA	Pulmozyme	ICD4
<b>Enzimi</b>	GALSULFASE	Naglazyme	ICD4
<b>Enzimi</b>	IDURSULFASE	Elaprase	ICD4
<b>Enzimi</b>	IMIGLUCERASE	Cerezyme	ICD3
<b>Enzimi</b>	LARONIDASE	Aldurazyme	ICD4
<b>Enzimi</b>	RASBURICASE	Fasturtec	ICD4
<b>Enzimi</b>	RETEPLASE	Rapilysin	ICD9
<b>Enzimi</b>	TENECTEPLASE	Metalyse	ICD9
<b>Enzimi</b>	VELAGLUCERASE ALFA	Vpriv	ICD4
<b>Eritropoietine</b>	DARBEPOETIN ALFA	Aranesp	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	EPOETIN ALFA	Epex, Abseamed, Globuren, Binocrit	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	EPOETIN BETA	Neorecormon	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	EPOETIN DELTA	Dynepo	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	EPOETIN THETA	Eporatio	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	EPOETIN ZETA	Retacrit	ICD3
<b>Eritropoietine</b>	METHOXY PEG-EPOETIN BETA	Mircera	ICD3
<b>Fattori della coagulazione</b>	EPTACOG ALFA (ACTIVATED)	Novoseven	ICD20
<b>Fattori della coagulazione</b>	MOROCTOCOG ALFA	ReFacto	ICD3
<b>Fattori della coagulazione</b>	NONACOG ALFA	Provertinum, Aimafix DI, Mononine, Alphanin, Benefix	ICD3
<b>Fattori della coagulazione</b>	OCTOCOG ALFA	Emoclot DI, Advate, Haemate P, Fanhdi, Kogenate, Alphanate, Helixate Nexgen, Beriate P, Hemofil M,	ICD3
<b>Fattori della crescita</b>	EPTOTERMIN ALFA	Osigraft	ICD13
<b>Fattori della crescita</b>	FILGRASTIM	Nivestim, Tevagrastim, Granulokine, Zarzio, Ratiograstim	ICD3
<b>Proteine terapeutiche</b>			

<b>(segue)</b>			
<b>Fattori della crescita</b>	LENOGRASTIM	Myelostim, Granocyte	ICD3
<b>Fattori della crescita</b>	MECASERMIN	Increlex	ICD4
<b>Fattori della crescita</b>	PALIFERMIN	Kepivance	ICD11
<b>Fattori della crescita</b>	PEGFILGRASTIM	Neupopeg	ICD3
<b>Fattori della crescita</b>	ROMIPLOSTIM	Nplate	ICD3
<b>Fattori della crescita</b>	TASONERMIN	Beromun	ICD2
<b>Insuline</b>	INSULIN ASPART	Novorapid	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN ASPART PROTAMINE CRYSTALLINE	Novomix	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN DETEMIR	Levemir	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN GLARGINE	Lantus	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN GLULISINE	Apidra	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN HUMAN BASE	Humalog	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN HUMAN ISOPHANE	Protaphane	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN HUMAN ZINC SUSPENSION (COMPO	Humulin	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN HUMAN ZINC SUSPENSION (CRYST	Humulin U	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN LISPRO	Humalog	ICD4
<b>Insuline</b>	INSULIN LISPRO PROTAMINE	Humalog	ICD1
<b>Interferoni</b>	INTERFERON ALFA-2A	Roferon A	ICD2
<b>Interferoni</b>	INTERFERON ALFA-2B	Introna	ICD1
<b>Interferoni</b>	INTERFERON ALFACON-1	Infergen	ICD1
<b>Interferoni</b>	INTERFERON BETA-1A	Avonex, Rebif	ICD6
<b>Interferoni</b>	INTERFERON BETA-1B	Betaferon, Extavia	ICD6
<b>Interferoni</b>	INTERFERON GAMMA-1B	Imukin	ICD4
<b>Interferoni</b>	PEGINTERFERON ALFA-2A	Pegasys	ICD1
<b>Interferoni</b>	PEGINTERFERON ALFA-2B	Pegintron	ICD1
<b>Interleuchine</b>	ALDESLEUKIN	Proleukin	ICD2
<b>Interleuchine</b>	ANAKINRA	Kineret	ICD13
<b>Ipoglicemizzanti</b>	GLUCAGON	Glucagen Hypokit	ICD4
<b>Ipoglicemizzanti</b>	LIRAGLUTIDE	Victoza	ICD4
<b>Ormoni</b>	CHORIOGONADOTROPIN ALFA	Ovitrelle	ICD14
<b>Ormoni</b>	FOLLITROPIN ALFA	Pergoveris, Gonal F, Puregon	ICD14
<b>Ormoni</b>	FOLLITROPIN BETA	Puregon	ICD14
<b>Ormoni</b>	LUTROPIN ALFA	Luveris	ICD4
<b>Ormoni</b>	PARATHYROID HORMONE	Preotact	ICD13
<b>Ormoni</b>	PEGVISOMANT	Somavert	ICD4

Proteine terapeutiche (segue)			
<b>Ormoni</b>		Humatrope, Norditropin, Saizen, Genotropin, Zomacton, Nutropin AQ, Omnitrope	ICD4
	SOMATROPIN		
<b>Ormoni</b>	TERIPARATIDE	Forsteo	ICD13
<b>Ormoni</b>	THYMALFASIN	Zadaxin	ICD1
<b>Ormoni</b>	THYROTROPIN ALFA	Thyrogen	ICD2, 3
Anticorpi monoclonali			
<b>Anticorpi monoclonali</b>	ABCIXIMAB	Reopro	ICD9
<b>Anticorpi monoclonali</b>	ADALIMUMAB	Humira	ICD13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	ALEMTUZUMAB	Mabcampath	ICD1
<b>Anticorpi monoclonali</b>	BASILIXIMAB	Simulect	ICD19
<b>Anticorpi monoclonali</b>	BEVACIZUMAB	Avastin	ICD2, 7
<b>Anticorpi monoclonali</b>	CANAKINUMAB	Ilaris	ICD4, 12
<b>Anticorpi monoclonali</b>	CATUMAXOMAB	Removab	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	ICD13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	CETUXIMAB	Erbix	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	DACLIZUMAB	Zenapax	ICD19
<b>Anticorpi monoclonali</b>	DENOSUMAB	Prolia	ICD13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	ECULIZUMAB	Soliris	ICD3
<b>Anticorpi monoclonali</b>	EFALIZUMAB	Raptiva	ICD12
<b>Anticorpi monoclonali</b>	GOLIMUMAB	Simponi	ICD13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	IBRITUMOMAB TIUXETAN	Zevalin	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	INFLIXIMAB	Remicade	ICD 11,13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	NATALIZUMAB	Tysabri	ICD6
<b>Anticorpi monoclonali</b>	OFATUMUMAB	Arzerra	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	OMALIZUMAB	Xolair	ICD10
<b>Anticorpi monoclonali</b>	PALIVIZUMAB	Synagis	ICD10
<b>Anticorpi monoclonali</b>	PANITUMUMAB	Vectibix	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	RITUXIMAB	Mabthera	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	TOCILIZUMAB	Roactemra	ICD13
<b>Anticorpi monoclonali</b>	TRASTUZUMAB	Herceptin	ICD2
<b>Anticorpi monoclonali</b>	USTEKINUMAB	Stelara	ICD12
<b>Frammenti anticorpali</b>	RANIBIZUMAB	Lucentis	ICD7
<b>Proteine di fusione</b>	ABATACEPT	Orencia	ICD13
<b>Proteine di fusione</b>	ETANERCEPT	Enbrel	ICD13

<b>Aptameri</b>			
<b>Aptameri</b>	PEGAPTANIB	Macugen	ICD7
<b>Vaccini</b>			
<b>Vaccini</b>	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	Fendrix, Twinrix, HBVaxpro, Engerix B,	ICD1, 21
<b>Vaccini</b>	VACCINE, HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)	Gardasil, Cervarix	ICD21

## Allegato 3 - Prodotti biotecnologici che hanno avuto approvazione condizionale o autorizzazione in circostanze eccezionali

Product Name	Molecola	Categoria	Application Number	Application Type	Marketing Authorisation Type	Marketing Authorisation Limit	Outcome Date	EU Birth date	Current - MA Authorisation Type	Current - MA Authorisation Limit
<b>Betaferon</b>	Interferone beta 1B	Interferoni	EMEA/H/C/000 081/R/0023	RENEWAL	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	16/11/2000	30/11/1995	STANDARD	FIVE_YEARS
<b>Elaprase</b>	Idursulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 700/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	18/10/2006	08/01/2007	STANDARD	FIVE_YEARS
<b>Elaprase</b>	Idursulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 700/S/0044	ANNUAL_REASSESSMENT	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	25/07/2013	08/01/2007	STANDARD	FIVE_YEARS
<b>Fabrazyme</b>	Agalsidase beta	Enzimi	EMEA/H/C/000 370/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	03/08/2001	STANDARD	UNLIMITED
<b>Fabrazyme</b>	Agalsidase beta	Enzimi	EMEA/H/C/000 370/R/0020	RENEWAL	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	03/08/2001	STANDARD	UNLIMITED
<b>ILARIS</b>	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 109/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	23/07/2009	23/10/2009	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>ILARIS</b>	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 109/S/0012	ANNUAL_REASSESSMENT	EXCEPTIONAL	ONE_YEAR	17/11/2011	23/10/2009	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>ILARIS</b>	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 109/S/0029	ANNUAL_REASSESSMENT	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	18/12/2013	23/10/2009	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>Increlex</b>	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000 704/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	04/06/2007	03/08/2007	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>Increlex</b>	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000 704/S/0021	ANNUAL_REASSESSMENT	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	21/02/2013	03/08/2007	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>Increlex</b>	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000 704/S/0024	ANNUAL_REASSESSMENT	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	25/04/2014	03/08/2007	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>MabCampath</b>	Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 353/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	06/07/2001	STANDARD	UNLIMITED

<b>MabCampath</b>	Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 353/R/0022	RENEWAL	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	06/07/2001	STANDARD	UNLIMITED
<b>Naglazyme</b>	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 640/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	15/09/2005	24/01/2006	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Naglazyme</b>	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 640/R/0028	RENEWAL	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	18/11/2010	24/01/2006	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Naglazyme</b>	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 640/S/0043	ANNUAL_REA SSESSMENT	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	21/11/2013	24/01/2006	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Rebif</b>	Interferone beta 1A	Interferoni	EMEA/H/C/000 136/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	17/12/1997	04/05/1998	STANDARD	UNLIMITED
<b>Remicade</b>	Infliximab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 240/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	20/05/1999	13/08/1999	STANDARD	UNLIMITED
<b>Replagal</b>	Algasidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	03/08/2001	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Replagal</b>	Algasidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/R/0030	RENEWAL	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	03/08/2001	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Replagal</b>	Algasidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/S/0075	ANNUAL_REA SSESSMENT	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	25/04/2013	03/08/2001	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Replagal</b>	Algasidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/S/0080	ANNUAL_REA SSESSMENT	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	23/01/2014	03/08/2001	EXCEPTIONAL	UNLIMITED
<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/0000	INITIAL_MA	CONDITIONAL	ONE_YEAR	20/09/2007	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR
<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0009	RENEWAL	CONDITIONAL	ONE_YEAR	18/12/2008	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR
<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0012	RENEWAL	CONDITIONAL	ONE_YEAR	17/12/2009	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR
<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0018	RENEWAL	CONDITIONAL	ONE_YEAR	27/09/2010	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR

<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0034	RENEWAL	CONDITIONAL	ONE_YEAR	15/12/2011	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR
<b>Vectibix</b>	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0043	RENEWAL	CONDITIONAL	ONE_YEAR	15/11/2012	03/12/2007	STANDARD	ONE_YEAR
<b>Xigris</b>	Drotrecogin alfa (activated)	Anticoagulante	EMEA/H/C/000 396/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	30/05/2002	22/08/2002	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS
<b>Zevalin</b>	Ibritumomab tiuxetan	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 547/0000	INITIAL_MA	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	25/09/2003	16/01/2004	STANDARD	UNLIMITED

## Glossario

**Anticoagulante:** sostanza in grado di rallentare o interrompere il processo di coagulazione del sangue. Sono anticoagulanti di origine sintetica il warfarin e il citrato; l'eparina è considerata l'anticoagulante naturale per eccellenza, in quanto presente a bassi livelli nel sangue e nei tessuti.

**Anticorpo monoclonale:** anticorpo prodotto mediante tecnica del DNA ricombinante, e diretto contro un unico antigene o porzione di esso.

**Aptamero:** molecola formata da una breve sequenza nucleotidica (DNA o RNA) che ha come bersaglio una proteina, che lega e inattiva con elevata selettività.

**Bioequivalenza:** caratteristica di un principio attivo che consente, ad una formulazione farmaceutica generica, di rilasciare con equivalente modalità, frequenza e concentrazione lo stesso principio attivo del farmaco di riferimento (equivalenza nella biodisponibilità).

**Biomarcatore/Biomarker:** caratteristiche molecolare usata come indicatore di un particolare processo normale o patologico (ad esempio uno stato tumorale) o della risposta a un determinato farmaco. In oncologia, i biomarcatori sono usati in fase di diagnosi o per predire la risposta ad un trattamento.

**Cost sharing:** accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche, in base ai quali viene applicato uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento secondo le indicazioni terapeutiche.

**Distribuzione diretta:** distribuzione dei farmaci direttamente da parte delle aziende sanitarie.

**Distribuzione per conto:** distribuzione dei farmaci da parte delle farmacie aperte al pubblico in nome e per conto delle aziende sanitarie.

**Enzima:** proteina con proprietà di catalizzatore. Gli enzimi facilitano le reazioni attraverso l'interazione tra il substrato (ovvero le molecole che partecipano alla reazione) e il proprio sito attivo (la parte in cui avvengono le reazioni), formando un complesso. Una volta avvenuta la reazione, il prodotto viene allontanato dall'enzima, che ritorna disponibile per iniziare una nuova azione.

**Eritropoietina (epoetina):** l'eritropoietina o epoetina è un ormone glicoproteico prodotto principalmente dai reni, ma anche dal fegato e dal cervello. La sua funzione principale è la regolazione dell'eritropoiesi, ovvero la produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo. L'eritropoietina è prodotta anche per via ricombinante e utilizzata come farmaco per curare le anemie in pazienti affetti da malattie renali o da malattie del sangue, o per velocizzare il recupero per i pazienti malati di cancro che hanno ricevuto cure chemioterapiche.

**Farmaci sottoposti a monitoraggio:** farmaci inseriti nei registri di monitoraggio dell'AIFA al fine di assicurare il rispetto delle condizioni di registrazione e raccogliere informazioni sulla popolazione target e dati post marketing sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti.

**Farmaco biologico o biotecnologico:** medicinale che mima sostanze che l'organismo sarebbe in grado di produrre da sé: anticorpi, sostanze che mediano l'infiammazione e la risposta immunitaria (detti citochine, come interferoni e interleuchine) e fattori di crescita dei tessuti. Esso è in grado di agire in modo selettivo sui meccanismi di regolazione delle cellule: ad esempio, per quelle neoplastiche, bloccandone fattori che ne favoriscono la crescita, inibendo la formazione di vasi che portano al tumore il nutrimento e così via.

**Farmaco biosimilare:** farmaco biotecnologico prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante dopo che il farmaco di riferimento – detto originatore – ha perso la propria protezione brevettuale, e approvato a seguito di esercizio di comparabilità.

**Fattori di crescita:** proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare. Sono tipiche molecole segnale usate per la comunicazione tra le cellule di un organismo. La funzione principale dei fattori di crescita è il controllo esterno del ciclo cellulare, mediante l'abbandono della quiescenza cellulare (fase G<sub>0</sub>) e la entrata della cellula in fase G<sub>1</sub> (di crescita). Regolano anche l'entrata in mitosi, la sopravvivenza cellulare, la migrazione e il differenziamento cellulari. Insieme alla proliferazione essi promuovono contemporaneamente il differenziamento e la maturazione delle cellule.

**Fattori della coagulazione:** proteine che intervengono nel processo di coagulazione del sangue. Sono tredici, numerati con numeri romani e con un nome; il fattore VIII e il fattore IX sono spesso assenti nei soggetti affetti da emofilia.

**Frammento anticorpale:** porzione di anticorpo monoclonale, realizzato in laboratorio a partire da un anticorpo monoclonale, di cui mantiene l'attività migliorandone l'affinità per la propria molecola bersaglio

**Inpatient:** sono definiti inpatient i farmaci utilizzati per pazienti degenti nelle strutture ospedaliere.

**Insulina:** ormone prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas. La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

**Interferoni:** famiglia di proteine prodotte sia da cellule del sistema immunitario (globuli bianchi) sia da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni come virus, batteri, parassiti ma anche di cellule tumorali. Gli interferoni appartengono alla vasta classe di glicoproteine note come citochine.

**Interleuchine:** proteine secrete da cellule del sistema immunitario e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali durante la risposta immunitaria.

**Ipoglicemizzante:** sostanza in grado di ridurre la concentrazione di insulina nel sangue.

**Ormone:** messaggero chimico con la funzione di trasmettere segnali da una cellula ad un'altra. Gli organismi producono ormoni per modularne il proprio metabolismo o l'attività di tessuti ed organi.

**Outpatient:** termine per indicare farmaci distribuiti a pazienti nell'ambito di setting ambulatoriali.

**Payment by result:** accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la condivisione del rischio post-marketing, in base ai quali in caso di fallimento della terapia, il prezzo dei trattamenti viene totalmente coperto dall'azienda produttrice

**Proteina di fusione:** proteina chimerica creata mediante tecnologia del DNA ricombinante e formata dalla fusione di due o più geni che originariamente codificano proteine differentogene di fusione si esplica nella produzione di un singolo polipeptide che ha proprietà funzionali differenti dalle proteine di origine. Le proteine di fusioni sono diffuse in natura soprattutto nelle cellule cancerose; la proteina *bcr-abl* è un esempio noto di proteina di fusione oncogenica, causa della leucemia mieloide cronica.

**Registro farmaco:** raccolta di dati riguardanti i pazienti sottoposti ad un particolare trattamento

**Retail:** canale di vendita al dettaglio. In campo farmaceutico è il canale di vendita attuato attraverso le farmacie aperte al pubblico.

**Risk sharing:** accordi istituiti tra AIFA e le aziende farmaceutiche per la condivisione del rischio post-marketing, in base ai quali viene applicato uno sconto sul prezzo della terapia per tutti i pazienti eleggibili che non sono risultati responsivi ai primi cicli.

**Somatropina:** nota anche come ormone somatotropo, ormone della crescita, STH o GH (growth hormone), è un ormone peptidico prodotto dall'adenoipofisi, la cui funzione principale è di stimolare lo sviluppo dell'organismo umano e di molti vertebrati, promuovendo l'accrescimento e la divisione mitotica delle cellule di quasi tutti i tessuti corporei.

**Tumori solidi:** tessuto anormale che non contiene aree liquide. Sono considerati tumori solidi i sarcomi, i carcinomi e i linfomi, mentre non sono tumori solidi le leucemie (tumori del sangue)

**Vaccino:** prodotto costituito da una piccolissima quantità di microrganismi (virus o batteri) uccisi o attenuati o da una parte di essi, progettato in modo da stimolare nel corpo la naturale reazione immunitaria. I vaccini usano il meccanismo naturale di difesa immunitaria del nostro organismo per costruire una specifica resistenza alle infezioni. Questa difesa immunitaria, simile a quella che è provocata dalla malattia, protegge dall'attacco dei microrganismi presenti nell'ambiente e nelle persone senza che si sviluppino i sintomi e le complicanze della malattia.