

Dott. Adriano Cristinziano
UOC Farmacia "Monaldi"
AZIENDA OSPEDALIERA DEI COLLI - NAPOLI

*L'appropriatezza terapeutica nella degenerazione
maculare legata all'età*

***Cosa cambia:
il punto di vista della Farmacia
Ospedaliera***

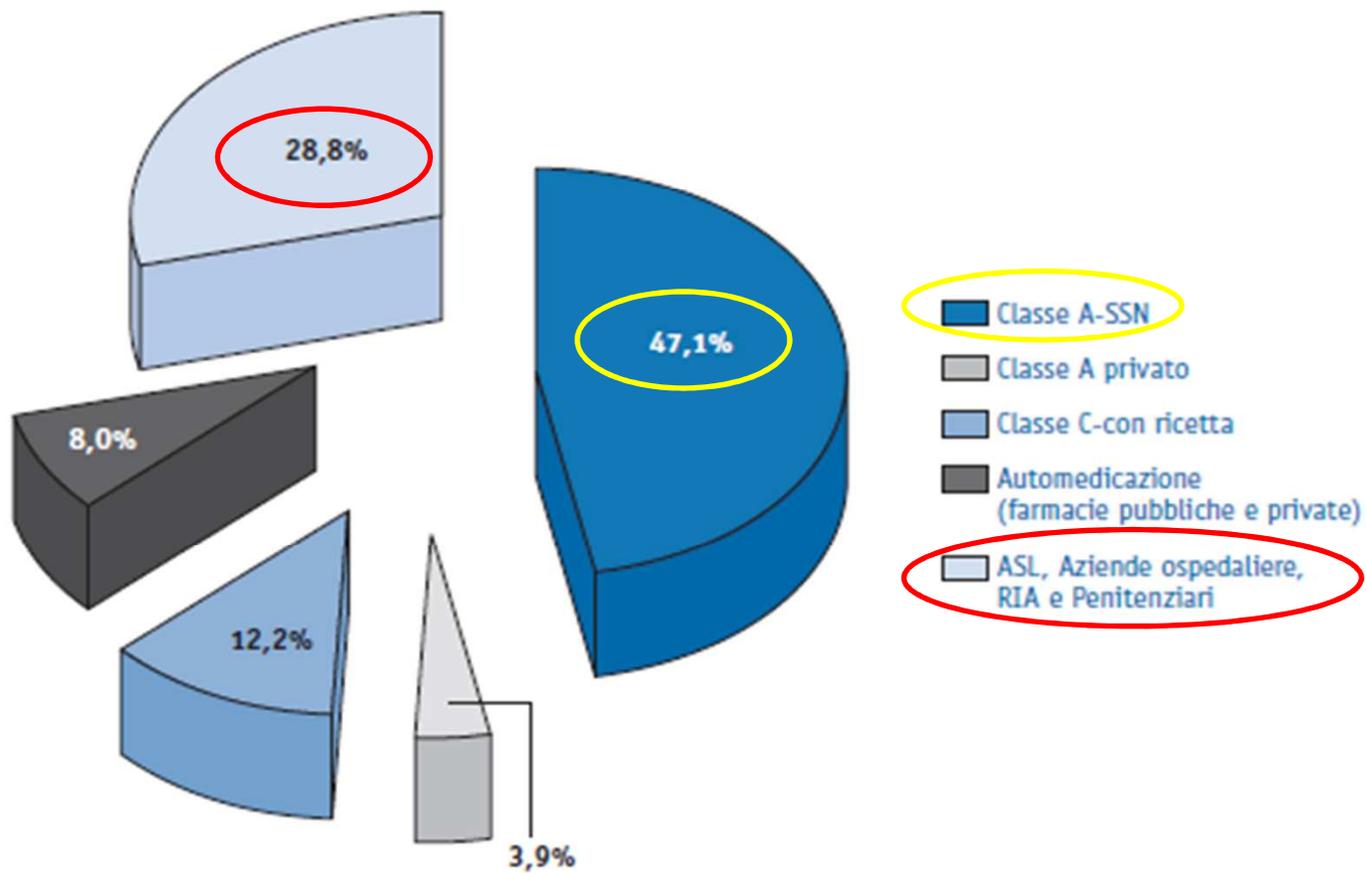
Andamento spesa farmaceutica

Complessivamente, la spesa per i farmaci nel nostro Paese ha subito un incremento del 33% dal 2005 al 2012, tant'è che quello italiano risulta essere il **sesto mercato a livello mondiale**.

Stando ai dati ISS, **tale spesa risulta coperta dal Servizio Sanitario Nazionale per il 75%**, e tra quella pubblica e privata, ha un'**incidenza sul Pil dell'1,6%**.

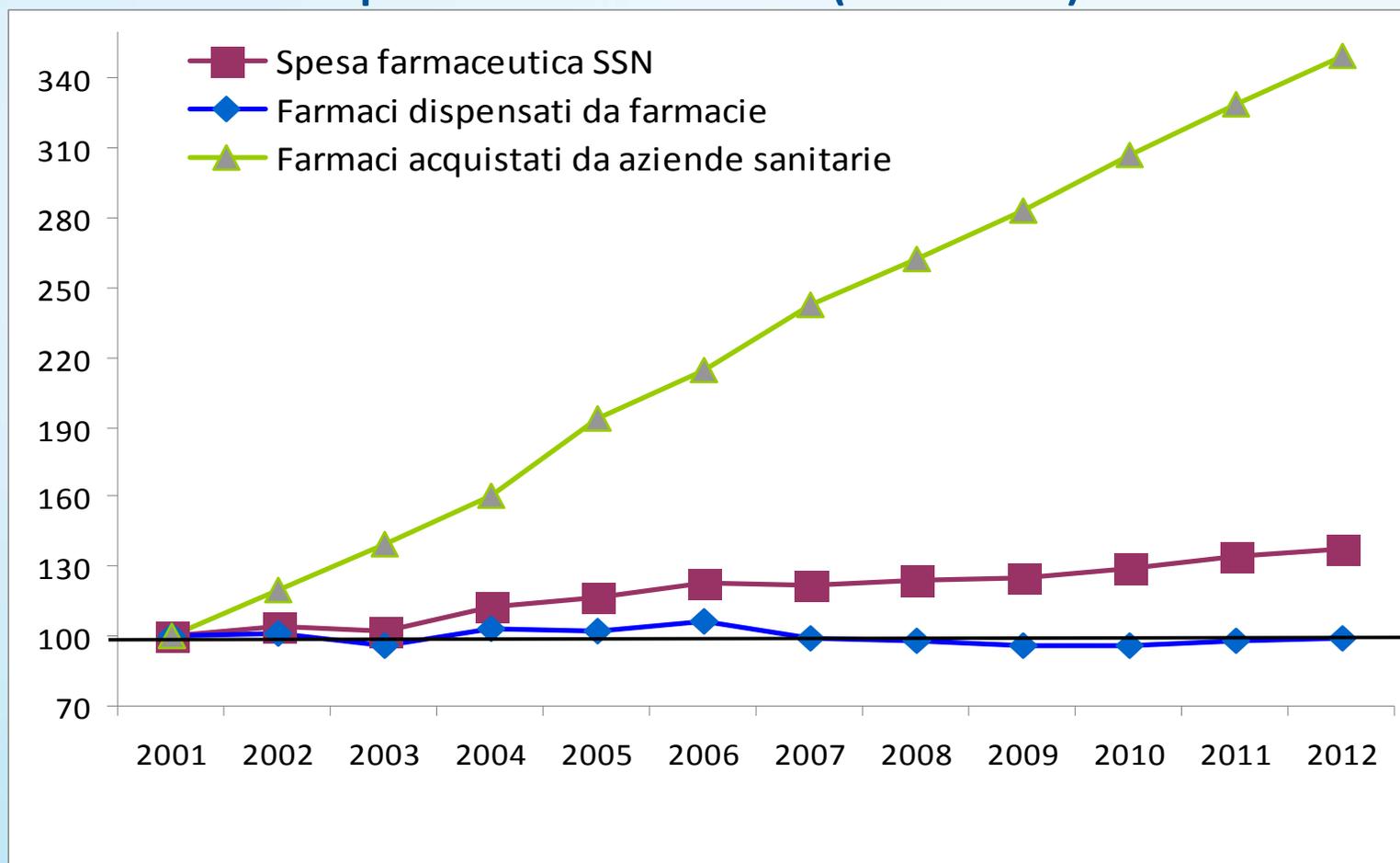
Dal Convegno "L'uso dei farmaci dal 2000 a oggi: tra sostenibilità e innovazione possibile", organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Composizione spesa farmaceutica



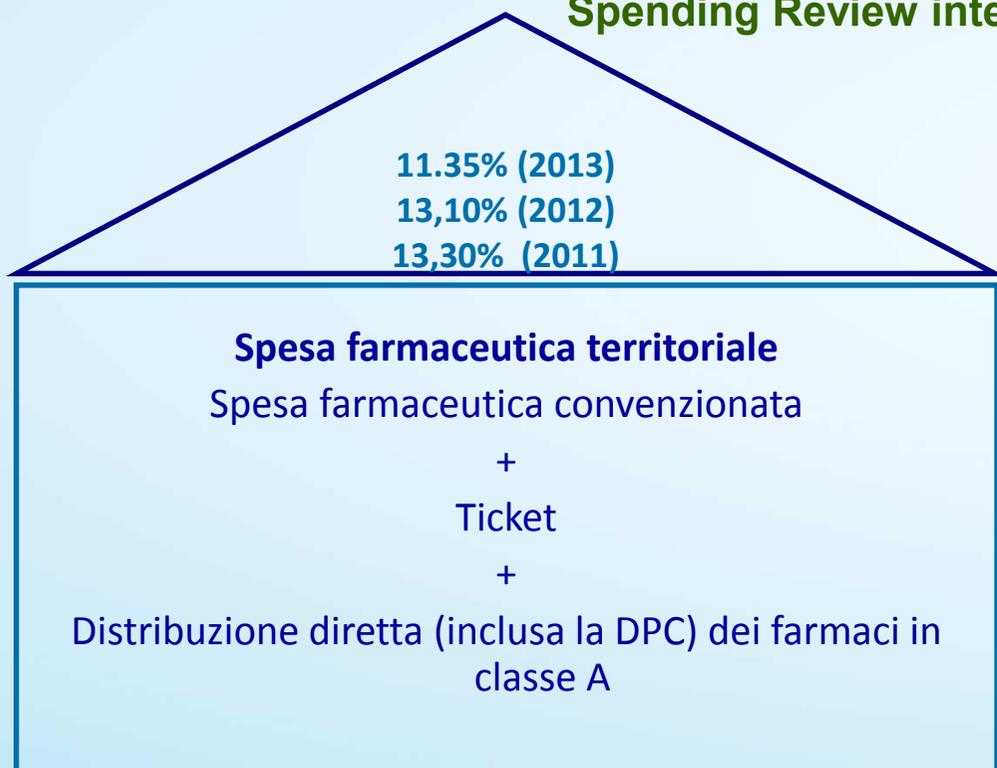
Andamento spesa farmaceutica dal 2001

Spesa farmaceutica SSN (2001 = 100)

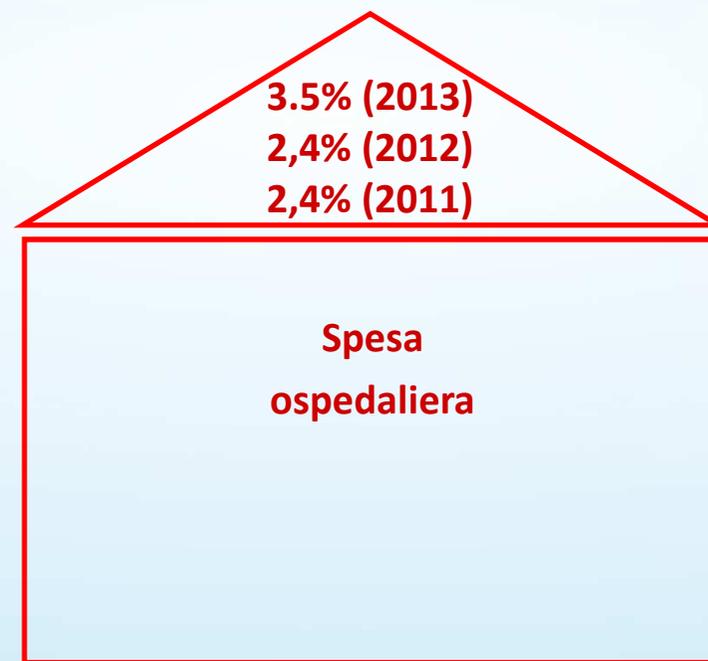


La variabile economica, per motivazioni e responsabilità diverse, ha guidato le scelte politiche in sanità degli ultimi 10 anni

Sistema tetti sulla farmaceutica: Spending Review interventi in Sanità legge 135/2012 art.15



100% sforamento sulla filiera



50% sforamento sulle Aziende Farm

Il governo della spesa farmaceutica garantisce l'equilibrio economico della spesa attraverso il sistema dei tetti di spesa programmati.

Equilibrio della spesa farmaceutica

- Farmaci generici e biosimilari
- Farmaci consolidati coperti da brevetto
- Farmaci nuovi ed innovativi

I farmaci **innovativi** sono prodotti ad elevato valore terapeutico e altrettanto elevato costo.

I farmaci **nuovi** al contrario possono avere dei costi inferiori rispetto a competitor della stessa classe terapeutica.

La sostenibilità della spesa farmaceutica isorisorse si regge sull'equilibrio tra le tre tipologie di farmaci.

Politica del farmaco

- ✓ Aziendale
- ✓ Regionale
- ✓ Nazionale

Decisioni a livello centrale per il governo della spesa farmaceutica – A.I.F.A.

Autorizzazione all'Immissione in Commercio e/o allargamento indicazioni - valida attestazione del positivo rapporto tra i benefici ed i rischi nella indicazione proposta.

Principali misure di contenimento della spesa farmaceutica

<u><i>interventi dal lato della domanda</i></u>	<u><i>interventi dal lato dell'offerta</i></u>
compartecipazione della spesa	regolamentazione del prezzo dei farmaci
strumenti di tutoraggio per l'uso appropriato dei farmaci potenzialmente innovativi e ad alto costo	reference pricing
Prontuario Nazionale: classe di rimborsabilità (fascia A,C, H, A-PHT), e limitazione alla prescrivibilità (Note limitative)	regolamentazione dei farmaci generici e biosimilari

Decisioni a livello periferico per il governo della spesa farmaceutica - Regioni

- Compartecipazione alla spesa sanitaria –Ticket
- Forme alternative di distribuzione dei farmaci (D.D. e D.P.C.)
- P.T.O.R. vincolanti
 - Ospedalieri
 - “Territoriali” basati sulle varie modalità di distribuzione
- Acquisti centralizzati (Gare regionali/area vasta)
- Governo del comportamento prescrittivo
 - Centri prescrittori

Decisioni a livello periferico per il governo della spesa farmaceutica – Aziende Sanitarie

- Prontuari Terapeutici “selettivi”
- Acquisti con gare per equivalenza terapeutica
- Governo del comportamento prescrittivo
 - Obiettivi e Budget
- Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)

P.T.O. Regione Campania

S01L	Sostanze per i disturbi vascolari dell'occhio		
S01LA	Sostanze antineovascolarizzanti		
S01LA01	Verteporfina	ev	H OSP
S01LA03	Pegaptanib	intravitreale	H OSP Monitoraggio AIFA on line (1)
S01LA04	Ranibizumab	intravitreale	H OSP Monitoraggio AIFA on line (1)

S01LA05 - Aflibercet intravitreale - H OSP Monitoraggio AIFA

Non ancora presente in PTOR, ma legato a Centri abilitati dalla Regione Campania all'accesso ai Registri AIFA e pertanto, alla luce del Decreto Commissariale n. 114/2013, acquistabile in deroga al Decreto Commissariale n. 11/2012 (che prevede l'autorizzazione del Sub Commissario per l'acquisto di farmaci non compresi nel PTOR).

Spesa farmaceutica per ATC

Tabella 6.1. Composizione della spesa farmaceutica 2012 per I livello ATC e classe di rimborsabilità

Categoria terapeutica	Classe A-SSN [~]		Acquisto private di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Sanitarie Pubbliche		Totale euro°
	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	euro°	%*	
C- Cardiovascolare	3.813	87,7	157	3,6	89	2,0	125	2,9	167	3,8	4.350
A- Gastrointestinale e metabolismo	1.907	55,5	174	5,1	237	6,9	651	19,0	465	13,5	3.434
L- Antineoplastici e immunomodulatori	260	7,8	20	0,6	9	0,3	-	-	3.034	91,3	3.323
N-SNC	1.426	43,1	131	4,0	946	28,6	253	7,6	553	16,7	3.310
J- Antimicrobici	884	33,4	131	4,9	87	3,3	<1	<0,1	1.543	58,3	2.645
B- Sangue e organi emopoietici	593	30,4	77	4,0	93	4,8	13	0,7	1.174	60,2	1.950
R- Respiratorio	1.059	61,0	111	6,4	159	9,2	354	20,4	52	3,0	1.734
M- Muscolo-scheletrico	506	38,5	176	13,4	213	16,2	333	25,3	86	6,6	1.315
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	400	32,4	33	2,7	652	52,8	48	3,9	102	8,3	1.235
D- Dermatologici	57	8,8	37	5,8	271	42,0	258	39,9	23	3,5	646
H- Ormoni sistemici	230	41,2	47	8,4	26	4,6	-	-	256	45,7	559
S- Organi di senso	212	38,0	17	3,0	172	30,8	91	16,3	67	11,9	558
V- Vari	104	23,9	<1	<0,1	44	10,0	<1	<0,1	370	84,4	438
P- Antiparassitari	12	56,5	3	13,6	4	19,6	1	4,7	1	5,5	21
Totale	11.463	44,9	1.032	4,0	3.000	11,8	2.128	8,3	7.892	30,9	25.515

[~]Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (25 milioni di euro)

° Lorda in milioni di euro

*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

Principi attivi più utilizzati in assistenza ospedaliera

Tabella 24. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera.

	Principio attivo	ATC I*	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Trastuzumab	L	H	124.255.243	6,6%	6,6%
2	Rituximab	L	H	90.875.358	4,8%	11,4%
3	Bevacizumab	L	H	77.864.322	4,1%	15,5%
4	Bortezomib	L	H	40.478.233	2,1%	17,7%
5	Ranibizumab	S	C/H	38.616.078	2,0%	19,7%
6	Pemetrexed	L	H	35.489.660	1,9%	21,6%
7	Infliximab	L	H	34.409.819	1,8%	23,4%
8	Cetuximab	L	H	28.772.428	1,5%	25,0%
9	Caspofungin	J	H	28.670.103	1,5%	26,5%
10	Albumina umana soluzione	B	A/H	27.001.775	1,4%	27,9%
11	Teicoplanina	J	A	26.042.576	1,4%	29,3%
12	Sodio Cloruro	B	A/H	24.979.079	1,3%	30,6%
13	Vaccino anti-Pneumococcico	J	C/H	23.649.333	1,3%	31,9%
14	Immunoglobulina umana uso endovenoso	J	H	22.855.473	1,2%	33,1%
15	Natalizumab	L	H	22.142.744	1,2%	34,3%
16	Vaccino Difterite/Epatite B/Haemofilus Influenzae B/Pertosse/Poliomelite/Tetano inattivato/Tetnico	J	C/H	22.081.267	1,2%	35,4%
17	Acido Zoledronico Monoidrato	M	H	19.933.289	1,1%	36,5%
18	Azacitidina	L	H	19.886.019	1,1%	37,5%
19	Eculizumab	L	H	19.217.085	1,0%	38,6%
20	Enoxaparina Sodica	B	A	18.805.993	1,0%	39,6%
21	Amfotericina B	J	H	18.357.654	1,0%	40,5%
22	Linezolid	J	A/H	18.309.442	1,0%	41,5%
23	Epoetina Alfa	B	A	17.354.858	0,9%	42,4%
24	Eptacog Alfa Attivato	B	H	16.608.982	0,9%	43,3%
25	Alglucosidasi Acida Umana Ricombinante	A	H	16.424.064	0,9%	44,2%
26	Doxorubicina Cloridrato	L	H	15.248.814	0,8%	45,0%
27	Immunoglobulina Umana Normale	L	H	14.874.777	0,8%	45,8%
28	Tigeciclina	J	H	14.629.316	0,8%	46,5%
29	Iomeprolo	V	H	14.406.217	0,8%	47,3%
30	Sevoflurane	N	H	12.375.637	0,7%	48,0%
	Totale Italia			1.885.979.653	100,0%	

Nota: i dati del flusso regionale sono relativi alla spesa per medicinali con AIC nel periodo gen-set 2013, consolidati al 12/12/2013.

Spesa Farmaceutica anno 2013

A.O. dei Colli

ATC	Valore
J	€ 18.694.210
L	€ 7.964.942
B	€ 3.922.100
V	€ 2.446.213
C	€ 1.464.580
R	€ 696.205
N	€ 542.344
S	€ 446.669
M	€ 252.185
A	€ 250.076
G	€ 190.613
H	€ 71.521
D	€ 48.238
P	€ 1.927
Totale	€ 36.991.830



Ranibizumab € 400.000 pari
a 510 fiale

L'appropriatezza ed il ruolo del farmacista

- Il farmacista quale esperto del farmaco, è da sempre chiamato, in quanto componente di comitati di valutazione (commissioni terapeutiche, commissioni di gara, etc), a **valutare l'utilizzo dei farmaci** secondo criteri **di appropriatezza** che rispondano alle vigenti normative, a evidenze scientifiche, a valutazioni farmacoeconomiche
- Nell'ambito delle Commissioni terapeutiche, insieme ad un team multidisciplinare il farmacista ha il compito di valutare l'efficacia degli interventi farmacologici, spesso anche in maniera comparativa rispetto a trattamenti esistenti alternativi, in termini di efficacia, sicurezza e sostenibilità economica
- Quale membro per la commissione di appropriatezza, responsabile del monitoraggio della spesa, il farmacista è tenuto a implementare indicatori di valutazione dell'appropriatezza relativi al buon uso del farmaco.

Il processo di budgeting decisionale parte dalla budget impact analysis

Identificare, misurare e confrontare elementi che concorrono a costituire un'alternativa in termini di risorse impiegate e di risultati prodotti.

Questi elementi sono i costi e i benefici dei farmaci che si intendono valutare.

Per il governo della spesa farmaceutica si considera:

- Costo terapia annuo del nuovo farmaco
- Costo terapia annuo dei farmaci di co-prescrizione
- Costi indiretti legati ai vari trattamenti farmacologici
- Benefici espressi in unità misurabili (ricoveri evitati, interventi costosi evitati, anni di vita guadagnati).

Dati epidemiologici – Degenerazione Maculare Legata all'Età

Popolazione Campania

Dati ISTAT

I soggetti d'età maggiore o uguale a 55 anni sono **1.540.464**

- ❑ L'**incidenza** osservata della DMLE neovascolare nei soggetti di età maggiore di 55 anni è del 1.1‰ dai 55 anni in su*
- ❑ La **prevalenza** della DMLE nei soggetti anziani di età maggiore o uguale a 65 anni è del 2.29%**

CAMPANIA	%	Pop ISTAT Campania	Tot pazienti INCIDENTI
55-59	0	340158	0
60-64	0,2	331443	66
65-69	0,3	249816	75
70-74	1,3	237020	308
75-79	2,5	197448	494
>80	3,6	257565	927
	1,1	TOT	1.870

CAMPANIA	%	Pop ISTAT Campania	Tot pazienti PREVALENTI
65-69		249816	
70-74		237020	
75-79		197448	
>80		257565	
	2,29	941849	
		TOT	21.568

Posologie e costi dei trattamenti considerati

Sono stati utilizzati i costi del **trattamento farmacologico**, i costi della **tariffa ambulatoriale** vigenti in Campania per la somministrazione intravitreale e delle relative **visite di monitoraggio** ed **esami strumentali** (come da RCP).

Ranibizumab	<u>Trattamento mensile</u> <i>12 iniezioni per il primo anno</i>	<ul style="list-style-type: none">• Posologia utilizzata nei trial registrativi• Evidenze di massima efficacia¹ e di equivalenza con aflibercept (12 vs. 7 iniezioni per il 1° anno)
Aflibercept	<u>Trattamento bimestrale</u> <i>3 dosi iniziali + ogni 2 mesi per il primo anno (tot. 7)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Posologia come da 2 trial di registrazione (7 iniezioni per il 1° anno)• Pari efficacia rispetto a ranibizumab somministrato mensilmente (max outcome dimostrato)

Studi registrativi
12 vs 7 iniezioni
1° anno

Per ranibizumab è stata considerata la somministrazione mensile, vale a dire la posologia utilizzata nei trial registrativi. Per aflibercept è stata considerata la posologia approvata (7 iniezioni per il primo anno) sulla base dell'uso nei trial registrativi View 1 e View 2 per la quale esistono evidenze di massima efficacia e di equivalenza con ranibizumab.

Costo del trattamento 1° anno / paziente

Scenario - Ranibizumab Trattamento mensile vs Aflibercept (12 iniez. vs 7 iniez.)

Principio attivo	Dosaggio	N Somministrazioni	Costo farmaco ospedaliero (per iniezione)	Costo / Anno Trattamento	
ranibizumab	<u>Trattamento mensile</u> 12 iniezioni per il primo anno*	12	€ 602,40 [^]	€ 7.229	
aflibercept	<u>Trattamento bimestrale</u> 3 dosi iniziali + ogni 2 mesi per il primo anno (tot. 7)	7	€ 619,48 ^{^^}	€ 4.336	€ 2.892

Differenza/anno per paziente

[^]ultimo prezzo SO.RE.SA. Aggiornato al 15 maggio 2014

^{^^}Al netto delle due riduzioni di legge del 5% (Determinazioni AIFA del 3 Luglio 2006 e del 27 Settembre 2006) e di un ulteriore sconto negoziato con AIFA.

**- 40 % vs
Ranibizumab**

Costo del trattamento 1° anno / paziente

Quale peso economico dovuto al monitoraggio?

	COSTO PER SINGOLA INIEZIONE (DRG)	COSTO PER TUTTE LE INIEZIONI (12 vs 7)	COSTO PER LE VISITE DI SOLO MONITORAGGIO
Ranibizumab	1.522 €	18.264 €	Incluso nel DRG
Aflibercept	1.522 €	10.654 €	Incluso nel DRG

**- 41 % vs
Ranibizuma
b**

Analisi di impatto sul budget - I° anno

(dati letteratura – solo incidenti)

In questo scenario si presenta una stima per un trattamento di tutti i nuovi casi di DLMA in Campania ottenuti applicando i dati di incidenza* alla popolazione della Campania ipotizzando che il nuovo farmaco (aflibercept) si sostituisca a ranibizumab nel totale dei pazienti, considerando il solo costo del farmaco.

Scenario - Ranibizumab Trattamento mensile vs. Aflibercept (12 iniez. vs 7 iniez.)

Principio attivo	n° pazienti	n° somministrazioni	Spesa Farmaceutica Totale
ranibizumab	1.870	22.440	13.517.856 €
aflibercept	1.870	13.090	8.108.993 €
Differenza con uso di aflibercept vs. ranibizumab			- 5.408.863 €
Numero aggiuntivo di pazienti trattabili con aflibercept			1.247 (+66%)

Risparmio per la Regione Campania

Analisi di impatto sul budget - I° anno

(dati letteratura – solo incidenti)

Ipotizzando invece che il nuovo farmaco (aflibercept) si sostituisca a ranibizumab dal 20% al 50% del totale dei pazienti:

			Scenario 1 20% di Aflibercept	Scenario 2 30% di Aflibercept	Scenario 3 50% di Aflibercept
		<i>Oggi Ipotizzando un uso del 100% di ranibizumab per i nuovi pazienti affetti da DMLA – I° anno</i>	<i>Oggi 80% di ranibizumab per i nuovi pazienti affetti da DMLA (I° anno)</i>	<i>Oggi 70% di ranibizumab per i nuovi pazienti affetti da DMLA (I° anno)</i>	<i>Oggi 50% di ranibizumab per i nuovi pazienti affetti da DMLA (I° anno)</i>
Aflibercept	n° pazienti	-	374	561	935
	Farmaco	-	€ 1.621.798	€ 2.432.698	€ 4.054.496
Ranibizumab	n° pazienti	1.870	1.496	1.309	935
	Farmaco	€ 13.517.856	€ 10.814.285	€ 9.462.499	€ 6.758.928
Totale	TOT.	€ 13.517.856	€ 12.436.083	€ 11.895.197	€ 10.633.424
Risparmio (ranibizumab - aflibercept) <i>Risparmio sulla farmaceutica</i>			- 1.081.773 €	- 1.622.659 €	- 2.884.432 €

Risparmio per la
Regione
Campania

Appropriatezza

- I più recenti provvedimenti regionali hanno tutti come obiettivo il perseguimento **dell'appropriatezza nell'uso dei farmaci come strumento utile a razionalizzare le risorse disponibili**
- Appropriatezza che sia valutata nell'ottica dell'uso del farmaco secondo criteri di evidence based, al fine di promuovere e favorire l'utilizzo di risorse secondo valutati e documentati indicatori di efficacia.



Appropriatezza delle cure farmacologiche

L'attività curativa attraverso il farmaco può reputarsi giuridicamente appropriata, e quindi pienamente legittima, qualora il medicinale sia stato utilizzato secondo quanto preventivamente autorizzato dal Ministero per:

- **modalità di somministrazione**
- **dosaggi**
- **indicazioni terapeutiche**
- **rispetto delle controindicazioni d'uso**

Così come l'ammissione del farmaco all'interno del regime di rimborsabilità stabilito dall'AIFA può avvenire soltanto in relazione:

- **alle modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali si sia rilevato un comprovato beneficio in un numero statisticamente significativo di pazienti, per patologie di rilevante interesse sociale, secondo criteri di evidenza scientifica.**

Per i farmaci ad uso ospedaliero la rimborsabilità a carico SSN stabilita da AIFA è legata per lo più ad accordi economici.

Off Label

L'impiego dei medicinali in condizioni diverse da quelle fissate dalla scheda tecnica è piuttosto diffuso soprattutto in alcune aree terapeutiche. Questa tipologia di impiego non è facilmente definibile perché coinvolge un ambito di casistiche difficilmente standardizzabili

USO OFF-LABEL: impiego nella pratica clinica di farmaci già autorizzati all'immissione in commercio con apposito provvedimento dalle autorità sanitarie, ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica

Utilizzo dei Farmaci

Perché un farmaco possa considerarsi efficace e vantaggioso per il paziente occorre che sia impiegato in circostanze “idonee”, cioè nelle malattie o nelle condizioni studiate nel corso delle sperimentazioni clinica che ne hanno dimostrate l'efficacia.

Tutte le volte che un farmaco è utilizzato in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota, si sottopone il paziente ad un rischio a fronte di un beneficio incerto

Appropriatezza ed Informazione sul Farmaco

L'informazione sul farmaco “non deve dare un peculiare risalto ad una indicazione terapeutica secondaria del farmaco, la cui evidenziazione possa indurre il medico ad utilizzare le specialità al di fuori dell'ambito delle indicazioni terapeutiche approvate dal Ministero della Sanità”

D.M. 26 febbraio 1985

Utilizzo dei Farmaci

Perché un farmaco possa considerarsi efficace e vantaggioso per il paziente occorre che sia impiegato in circostanze “idonee”, cioè nelle malattie o nelle condizioni studiate nel corso delle sperimentazioni clinica che ne hanno dimostrate l'efficacia.

Tutte le volte che un farmaco è utilizzato in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota, si sottopone il paziente ad un rischio a fronte di un beneficio incerto

PATOLOGIA PARTICOLARE

Medicinale autorizzato al commercio in Italia per questa
patologia??

SI

il medico sceglie il
medicinale più
idoneo alla cura del
paziente

NO

Medicinale non autorizzato al commercio in Italia per questa patologia

NO

Preparazioni
galeniche

Importazione

Uso
compassionevole

Uso off-label

Elenco Legge n.648

SE NESSUNA VIA E' PERCORRIBILE SI APRE

Sperimentazione



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE XLIX

Seduta del 15 aprile 2014

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

Vista la nota della Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure (DGDFSC) avente per oggetto: «Relazione per il Consiglio superiore di sanità con richiesta di parere su “Impiego del medicinale AVASTIN (bevacizumab) nella degenerazione maculare senile”» pervenuta al Consiglio superiore di sanità (CSS) in data 5 marzo 2014;

Premesso che con tale relazione la DGDFSC chiede al Consiglio superiore di sanità, “... poiché la questione Avastin – Lucentis è stata anche oggetto di atti di sindacato ispettivo di parlamentari di diverso schieramento politico nonché, per i profili di possibile violazione della disciplina concorrenziale, di iniziative dell’Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Antitrust), si rende oggi necessario un giudizio tecnico incontrovertibile che valuti il rapporto di efficacia e sicurezza del Lucentis come sostanzialmente sovrapponibile a quello dell’Avastin, di talché si chiede a codesto elevato Consesso di voler approfondire la questione sulla base di tutti i dati disponibili e tenendo conto, in primo luogo, della posizione già espressa dall’AIFA, ma ascoltando, altresì, le società scientifiche e i maggiori esperti che hanno manifestato diversi orientamenti, nonché valutando le esperienze degli altri Paesi, comunitari e non, ove il farmaco Avastin risulti in uso.

Voglia, inoltre, codesto Consiglio valutare, nell’esercizio del compito di proposta e formulazione di schemi, norme e provvedimenti per la tutela della salute pubblica, la sussistenza dei presupposti per modificare il succitato decreto legge 536/1996, nel senso di rendere possibile l’erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali non autorizzati al commercio o proposti per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata che possiedono un profilo di sicurezza non inferiore a quello del farmaco autorizzato e quest’ultimo risulti eccessivamente oneroso per il SSN stesso”;

Vista la successiva nota della suddetta Direzione generale avente ad oggetto «Relazione per il Consiglio superiore di sanità con richiesta di parere su “Impiego del medicinale AVASTIN (bevacizumab) nella degenerazione maculare senile”», pervenuta al CSS in data 26 marzo 2014, con la quale sono stati trasmessi “...gli stralci dei verbali delle riunioni dove è stato trattato l’argomento dalla Commissione Tecnico –scientifica dell’AIFA ...”;

Visto il decreto- legge 21 ottobre 1996, n. 536, “Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996” convertito senza modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, che all’articolo 1, comma 4, prevede:



“Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione e' autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.”;

Visto il Provvedimento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 20 luglio 2000 *“Istituzione dell'elenco delle specialita' medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale”;*

Visto il decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, recante: *“Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”*, che all'articolo 3, *“Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate”*, prevede:

“1. Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialita' medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalita' di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanita'.

2. In singoli casi il medico puo', sotto la sua diretta responsabilita' e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalita' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia gia' approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalita' di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

3. (omissis).

4. In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facolta' prevista dai commi 2 e 3 puo' costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

5. La violazione, da parte del medico, delle disposizioni del presente articolo e' oggetto di procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.”;

Vista la legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria per il 2007), che all'art. 1, comma 796, lettera z), prevede:

“la disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, in legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e



successive modificazioni. In caso di ricorso improprio si applicano le disposizioni di cui all'articolo 3, commi 4 e 5, del citato decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94. Le regioni provvedono ad adottare entro il 28 febbraio 2007 disposizioni per le aziende sanitarie locali, per le aziende ospedaliere, per le aziende ospedaliere universitarie e per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico volte alla individuazione dei responsabili dei procedimenti applicativi delle disposizioni di cui alla presente lettera, anche sotto il profilo della responsabilità amministrativa per danno erariale. Fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni regionali di cui alla presente lettera, tale responsabilità è attribuita al direttore sanitario delle aziende sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, delle aziende ospedaliere universitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico”;

Vista la legge 24 dicembre 2007, n. 244 (Legge Finanziaria per il 2008), che all'art. 2, comma 348, prevede: *“In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda”;*

Vista la Determinazione dell'AIFA del 23 maggio 2007, “Inserimento del medicinale bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n.648, nel trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare”;

Vista la Determinazione dell'AIFA del 18 ottobre 2012, “Esclusione del medicinale «bevacizumab (Avastin)» dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648”;

Visto il decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 “Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale” che all'articolo 3 prevede:

“1. Dopo il comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, sono inseriti i seguenti:

«4-bis. Nel caso in cui l'Autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un motivato interesse pubblico all'utilizzo, l'Agenzia Italiana del Farmaco può procedere, nei limiti delle risorse del fondo di cui all'articolo 48, comma 18, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 236, destinate alle finalità di cui al comma 19, lettera b), numero 3), alla registrazione della medesima, previa cessione a titolo gratuito al Ministero della salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'AIC o altro avente causa. Qualora il titolare dell'AIC o altro avente causa dichiarerà di voler procedere direttamente alla registrazione dell'indicazione di interesse, sono definiti con l'Agenzia Italiana del Farmaco i termini e le modalità di avvio degli studi registrativi relativi alla medesima indicazione. Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o altro avente causa si



opponga immotivatamente alla registrazione dell'indicazione terapeutica di interesse pubblico ne viene data adeguata informativa nel sito istituzionale dell'AIFA.

4-ter. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, l'indicazione terapeutica per la quale sia stata avviato l'iter di registrazione ai sensi del comma 4-bis può essere inserita provvisoriamente nell'elenco di cui al precedente comma 4 con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, nel caso in cui, a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, tenuto anche conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il Servizio sanitario nazionale, il farmaco sia sicuro ed efficace con riferimento all'impiego proposto rispetto a quello autorizzato. In tal caso AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni.
4-quater. L'inserimento provvisorio ai sensi del comma 4-ter è disposto in attesa che siano disponibili i risultati delle sperimentazioni cliniche condotte sul farmaco e diviene definitivo previa valutazione positiva della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA ai sensi dell'articolo 2, comma 349, della legge 24 dicembre 2007, n. 244.»

Sentiti, in audizione, nella seduta straordinaria della Sezione V del 14 aprile 2014:

- il Direttore generale dell'AIFA;
- il Presidente della Società Oftalmologica Italiana (SOI);
- il Presidente della Società Italiana della Retina (SIR);
- i rappresentanti della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), delegati dalla presidente della stessa Società;

Valutate le relazioni illustrate dai rappresentanti dei citati organismi;

Uditi i proff. Silvio Garattini e Francesco Rossi, designati relatori sull'argomento;

Sentito il prof. Mario Stirpe, Presidente dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Fondazione G. B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia", componente della Sezione II del CSS;

Considerato che la degenerazione maculare senile (AMD – Age related Macular Degeneration) è una patologia legata all'invecchiamento ed è la principale causa di riduzione visiva nei soggetti con età superiore ai 65 anni;

Considerato, inoltre, che le terapie a disposizione per l'AMD neovascolare sono la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica e i farmaci antiangiogenici;

Tenuto conto che:

- non essendo ancora disponibile in Italia, nel 2007, un trattamento antiangiogenico valido per l'AMD, l'AIFA ha autorizzato l'impiego per via intravitreale della molecola Bevacizumab (Avastin; ATC L01XC07; Roche; autorizzazione EMA nel 2005) per il trattamento di tale patologia, in modalità *off-label*, inserendola nell'elenco di cui alla legge n. 648/1996, per poi escluderla da suddetto elenco con la determinazione del 18 ottobre 2012 in considerazione dei *"dati di recente pubblicazione, che hanno portato alle modifiche/integrazioni del paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, da parte del CHMP mediante decisione EMA del 30 agosto 2012..."*;
- Bevacizumab è un farmaco antineoplastico usato per via endovenosa ed è indicato in pazienti adulti per il carcinoma metastatico del colon e del retto; carcinoma mammario



- metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico; carcinoma renale avanzato e/o metastatico, o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamo-cellulare; carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato, in combinazione con altri chemioterapici (es. fluoropirimidine, carboplatino, paclitaxel, capecitabina, taxani o antracicline, platino, interferone alfa, gemcitabina);
- dal 2008 sono stati, peraltro, introdotti sul mercato italiano due farmaci, con specifica indicazione per l'AMD, quali Ranibizumab (Lucentis; ATC S01LA04; Novartis; autorizzazione EMA nel 2007) e Pegaptanib (Macugen; ATC S01LA03; Pfizer; autorizzazione EMA nel 2006);
- tutte le molecole (Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib) hanno in comune il meccanismo d'azione, poiché riconoscono lo stesso bersaglio molecolare, ovvero le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (vascular endothelial growth factor-VEGF) di tipo A (VEGF-A). Esse si legano a tali isoforme, prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Poiché il legame tra il VEGF-A e i suoi recettori porta ad una proliferazione delle cellule endoteliali con neovascolarizzazione, e ad un aumento della permeabilità vasale, il blocco dell'attività biologica di tale fattore di crescita fa regredire la progressione della forma neovascolare sia nella degenerazione maculare senile sia nei tumori, impedendo pertanto la crescita tumorale;

Rilevato, alla luce del quesito posto dalla Direzione generale, che, pur condividendo lo stesso bersaglio, sussistono, tuttavia, varie differenze sia di tipo strutturale sia di tipo farmacologico tra le molecole di Bevacizumab e Ranibizumab;

Evidenziato, in particolare, che:

- Bevacizumab (Avastin®), è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese e Ranibizumab (Lucentis®) è, invece, costituito unicamente dal frammento Fab dell'anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule di *Escherichia coli*;
- Ranibizumab e il suo precursore Bevacizumab sono, pertanto, due anticorpi monoclonali che differiscono per l'assenza /presenza del frammento Fc;
- Ranibizumab e Bevacizumab condividono lo stesso bersaglio al quale però si legano con diversa affinità di legame: Ranibizumab è caratterizzato da una maggiore affinità nei confronti del VEGF-A rispetto al Bevacizumab;
- Ranibizumab e Bevacizumab presentano, inoltre, differenze nella dimensione e nello stato di glicosilazione;
- Ranibizumab presenta un'emivita media di eliminazione dal vitreo di 9 giorni, mentre quella di Bevacizumab è leggermente inferiore (6,7 giorni); inoltre, l'emivita sistemica di eliminazione del Ranibizumab è pari a 2 ore mentre per Bevacizumab è di 18 giorni;
- un'altra differenza riguarda il confezionamento dei due farmaci: infatti, Ranibizumab è costituito da una formulazione iniettiva (2,3 mg in 0,23 ml di soluzione per flacone) ad uso intravitale utilizzabile una sola volta al dosaggio di 0,5 mg (corrisponde ad un volume iniettato di 0,05 ml) al mese mentre Bevacizumab è commercializzato, invece, come flacone contenente 4 ml di soluzione di farmaco (25 mg/ml concentrato; 100 mg in 4 ml di soluzione per flacone) alla dose di 1,25 mg e ciò permette più somministrazioni di Bevacizumab dallo stesso flacone. Pertanto, la modalità di somministrazione intravitale di Bevacizumab potrebbe essere soggetta a più rischi di contaminazione;



Tenuto conto che l'allestimento di Bevacizumab per uso intravitale è una preparazione galenica magistrale sterile;

Ritenuto necessario che la preparazione di Bevacizumab per uso intravitale debba essere effettuata, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NPB), da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti;

Rilevato, inoltre, che il Lucentis (Ranibizumab) ha un costo per confezione pari a euro 902,00 rispetto all'Avastin (Bevacizumab) il cui costo è pari a euro 82,00;

Considerato che nell'aprile 2013 la World Health Organization (WHO) ha inserito il Bevacizumab nella Model List of Essential Medicines quale unico farmaco anti-VEGF nella sezione dei preparati oftalmici.(WHO 18th list – April 2013);

Tenuto conto dei risultati dei diversi studi clinici che hanno confrontato i due farmaci (head - to head) sia in termini di efficacia che di sicurezza e, in particolare degli studi clinici noti con gli acronimi di: CATT -1 (2011), CATT-2 (2012), IVAN (2012), MANTA (2013), GEFAL (2013);

Sentito il direttore della Direzione generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure;

all'unanimità

ESPRIME IL SEGUENTE PARERE

I dati attualmente valutabili dalla comunità scientifica evidenziano che i medicinali LUCENTIS (RANIBIZUMAB) e AVASTIN (BEVACIZUMAB), pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile;

RITIENE

pertanto, che sussistano le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA delle procedure al di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n.36, al fine di consentire, il più presto possibile, l'impiego dell' AVASTIN per il trattamento della degenerazione maculare senile;

REPUTA NECESSARIO

allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodosi del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, che ne assicurino la distribuzione, in attesa dell'auspicabile registrazione del farmaco per l'indicazione in esame;

AUSPICA

inoltre, l'immediata attivazione da parte di AIFA di idonei strumenti di monitoraggio;



RACCOMANDA

infine, in considerazione dell'evolutivezza scientifica e assistenziale delle maculopatie, l'utilizzo appropriato dei suddetti farmaci in centri di alta specializzazione.

p. IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
(f.to Stefano Moriconi)

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE
(f.to Andrea Lenzi)

p.p.v.

IL DIRETTORE GENERALE DELLA DGOCTS
(f.to Giuseppe Viggiano)

VISTO
IL PRESIDENTE DEL C.S.S.
(f.to Enrico Garaci)



PER COPIA CONFORME

Uario Auro

Bevacizumab – Off Label

Il trattamento intravitreale con Bevacizumab è doppiamente Off Label:

- **Autorizzato per il trattamento cancro colonrettale, carcinoma mammario metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule in prima linea, carcinoma renale avanzato e/o metastatico, carcinoma ovarico**
- **Non è prevista la somministrazione per via intravitreale**

Valutazione Economica sui farmaci per la Degenerazione Maculare Legata all'Età

Le scelte sui farmaci per trattamento della DMLA devono essere in linea con l'efficacia ed l'efficienza dei trattamenti, in un ottica di sostenibilità della spesa.

L'utilizzo di alternative terapeutiche a costi inferiori può essere una importante opportunità di risparmio per il SSN e SSR a seconda della quota di pazienti trattati.

Il farmaco è uno strumento importante per la sostenibilità del Servizio Sanitario

La valutazione sui farmaci: rappresenta uno strumento di supporto alle politiche pubbliche di regolazione del settore farmaceutico.

Il trade-off tra la sostenibilità ed innovazione potrebbe essere quello di considerare il farmaco non solo come un elemento di spesa ma anche come opportunità in termini di benessere.