

Per creare cultura su un approccio corretto ai farmaci biosimilari

position paper



AZIENDE SANITARIE E COMUNI
PER L'INTEGRAZIONE SOCIO-SANITARIA

Sommario

Ragioni per un position paper sui farmaci biosimilari.....	5
<i>metodologia e obiettivi.....</i>	8
Indicazioni del board.....	11
<i>informazione</i>	14
<i>pubblicità dei dati clinici e terapeutici.....</i>	14
<i>sostituibilità e intercambiabilità</i>	15
<i>linearità nelle decisioni</i>	15
<i>trasparenza negli acquisti</i>	16
<i>concorrenza del mercato.....</i>	16
Che cos'è il farmaco biosimilare?	17
<i>farmaci biotecnologici.....</i>	19
<i>farmaci biosimilari.....</i>	21
Come sono regolamentati i farmaci biosimilari?	25
<i>peculiarità regolatorie dei biosimilari</i>	28
<i>sostituibilità.....</i>	29
<i>elementi di farmacovigilanza</i>	31
Quali sono i vantaggi dei farmaci biosimilari?.....	33
<i>attrattività economico-finanziaria dei farmaci biosimilari.....</i>	35
<i>sostituibilità del farmaco originatore con il farmaco biosimilare (e la sua eventuale intercambiabilità) (switch)</i>	36
<i>potenzialità economiche offerte dall'introduzione dei farmaci biosimilari</i>	38
<i>le dimensioni dei mercati nazionali influenzano anche l'impatto sull'impegno finanziario.....</i>	42
Come si valutano con l'HTA i farmaci biosimilari?.....	49
Quali sono i fattori culturali che influenzano il consumo dei farmaci biosimilari?.....	55
<i>necessaria informazione al paziente da parte del personale sanitario</i>	58
<i>trasparenza nei meccanismi di intercambiabilità e sostituibilità (da farmaco originatore a farmaco biosimilare)</i>	59
<i>non similitudine fra “farmaco originatore e farmaco equivalente” e fra</i>	



Centro Studi

<i>“farmaco biologico e farmaco biosimilare”</i>	60
<i>definizione di un percorso “culturale” affinché questo tipo di farmaco venga accettato più facilmente</i>	61
Quali sono le politiche regionali e la gestione degli acquisti dei farmaci biosimilari?	63
Quali sono le esperienze internazionali sui farmaci biosimilari?	71
<i>Germania</i>	73
<i>Regno Unito</i>	74
<i>Francia</i>	75
Quali sono alcune questioni critiche che emergono nei mercati esteri dei farmaci biosimilari?	77
<i>fattori per una maggiore competitività nei mercati con farmaci biosimilari.</i>	79
<i>il rapporto “qualità-prezzo”</i>	79
<i>una filiera di produzione e assistenza per il farmaco biosimilare</i>	80
<i>la capacità dei consumatori nel comprendere i valori dei biosimilari</i>	80
Farmaci biosimilari approvati da EMA	83
Bibliografia	101



Figure

Figura 1. Risparmio effettivo e risparmio potenziale con un switch da farmaco originator a farmaco biosimilare	39
Figura 2. Fatturato farmaci biologici in Italia per categoria ATC (dati 2012)	41
Figura 3. Trend e spesa per farmaci biosimilari (Italia 2009-2011).....	44

Tabelle

Tabella 1. Numero di farmaci biosimilari approvati dalle autorità regolatorie (2014)	30
Tabella 2. Variazione del prezzo medio dei farmaci nei mercati di HGH, EPO e G-CSF dal 2006 al 2013 ($\Delta\%$)	42
Tabella 3. Numero di farmaci biosimilari approvati dalle autorità regolatorie (2014)	42
Tabella 4. Quote di mercato dei farmaci biosimilari in alcuni mercati europei (anno 2013) (valori in %)	43
Tabella 5. Farmaci biosimilari approvati dall'EMA e presenti sul mercato	45
Tabella 6. Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2013 e 2014	48
Tabella 7. Provvedimenti regionali sui biosimilari	68
Tabella 8. Farmaci biosimilari approvati (e presenti sul mercato) da EMA	85



Centro Studi



Centro Studi

RAGIONI PER UN POSITION PAPER SUI FARMACI BIOSIMILARI



Centro Studi



Il position paper di Federsanità ANCI sul tema dei biosimilari si propone di approfondire alcune questioni di carattere generale, non strettamente cliniche, al fine di rendere meno problematico l'impiego dei farmaci biosimilari.

I farmaci biosimilari – ferme restando tutte le attenzioni nella somministrazione di un prodotto biologico – rappresentano delle opportunità per il nostro SSN: sono prodotti a un costo più contenuto rispetto al farmaco biologico originator; consentono un livello di accessibilità maggiore a pazienti che necessitano un farmaco biologico; rappresentano anch'essi opportunità di sviluppo in termini di ricerca e in termini di produzione.

Questo documento, pertanto, si propone di individuare alcune aree di “criticità” principalmente su un piano culturale e organizzativo per l'accesso a questa tipologia di farmaci e proporre alcuni possibili correttivi tesi a migliorare e valorizzare l'impatto dei biosimilari sul mercato, sui pazienti e sulle finanze pubbliche.

Va evidenziato che il documento si rivolge al: (i) decisore pubblico; (ii) prescrittore; (iii) soggetto erogatore [nello specifico: il farmacista, il provveditore, ...].

Federsanità ANCI è il soggetto istituzionale che rappresenta le Aziende della sanità pubblica (ASL, AO, IRCCS, ...) e le conferenze dei sindaci dei Comuni afferenti a tali Aziende; e vede nella continua riqualificazione dell'offerta sanitaria pubblica uno dei propri obiettivi istituzionali mirando a non ridurre il grado di copertura garantita dal SSN, tenendo conto dell'attuale quadro economico-finanziario.

Sicuramente si vive in un momento economico estremamente impegnativo. Questo elemento però, da critico, può trasformarsi in un'opportunità: nuove risorse, infatti, arriveranno sempre meno e questo richiede una modifica dei comportamenti degli attori che facciano dell'efficacia condivisa, attraverso ben precisi settings diagnostico-terapeutici, il driver e il guadagno in salute.

In questo ambito, l'uso *cum grano salis* del farmaco biosimilare rappresenta uno strumento per realizzare una sfida importante con alla base una filosofia che fa della condivisione multidisciplinare il cardine del proprio assunto concettuale, tesa a coinvolgere tutti i possibili e i potenziali stakeholder, dal mondo della specialistica ospedaliera e ambulatoriale, alla medicina generale, alle società scientifiche, alle associazioni dei pazienti, per arrivare alle Aziende del SSN e alle Regioni.

Una sfida che aspira a superare il problema del rincorrere improbabili traiettorie di risparmio *sic et simpliciter* ma vuole ragionare su quali comportamenti consentono, oggi e domani, di realizzare il minor consumo di risorse della collettività.

Un tema che nell'agenda del sistema sanitario sta assumendo un peso

crescente riguarda i farmaci biosimilari. Ciò implica un percorso di discussione e la costruzione di una posizione da parte del sistema delle Aziende della sanità pubblica. Ovviamente, il dibattito non riguarda il tema clinico o quello dell'appropriatezza prescrittiva, di pertinenza dell'AIFA e delle Società scientifiche, quanto l'impatto sui processi produttivi aziendali, nonché sulla variazione della loro efficienza.

METODOLOGIA E OBIETTIVI

Per rispondere a questo bisogno emergente, Federsanità ANCI ha costituito un board che mira a porre in discussione una serie di questioni connesse a questa tipologia di farmaco, stendendo un position paper.

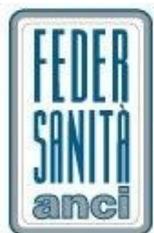
L'obiettivo di questo è quello di porre l'attenzione sui temi della conoscenza del farmaco biosimilare da parte dei pazienti (e familiari), del corpo medico e degli altri attori del sistema sanitario; in particolare saranno affrontati i temi generali dell'aderenza alla terapia, della facilità dell'uso e delle strategie funzionali all'interesse dei cittadini e del SSN.

La composizione del board scientifico vede presenti vari dirigenti di Aziende del servizio sanitario (direzione generale, provveditorato, direzione sanitaria), responsabili delle aree del farmaco di assessorati regionali, nonché di accademici esperti farmacologi.

Il position paper è anche il risultato di una serie di audizioni con soggetti istituzionali (IPASVI, Ordine dei Medici, associazioni pazienti).

Gruppo di lavoro

nome	cognome	organizzazione e ruolo
Franco	Astorina	Ufficio Provveditorato D.I.C., ASP CT (provveditore)
Giorgia	Battaglia	Federsanità ANCI-Centro Studi (ricercatrice)
Vincenzo	Castaldo	AO "San Giuseppe Moscati" Avellino (direttore sanitario)
Lorella	Lombardozi	Direzione generale salute e integrazione sociosanitaria Regione Lazio (responsabile "politiche del farmaco")
Anna Maria	Marata	Assessorato sanità e politiche sociali, Regione Emilia Romagna (coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco)
Stefano	Milani	SICS Comunicazione (project leader)
Pierluigi	Navarra	Università Cattolica, Facoltà di Medicina Roma (professore ordinario farmacologia)
Vincenzo	Panella	Federsanità ANCI (vicepresidente) ASL Roma D, (direttore generale) coordinatore del GdL
Stefano	Sagratella	Agenzia Sanitaria Regione Marche (responsabile settore)



Centro Studi

nome	cognome	organizzazione e ruolo
		“assistenza farmaceutica”)
Lorenzo	Terranova	Federsanità ANCI-Centro Studi (direttore)
Giuseppe	Visconti	Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma (direttore sanitario)

Il progetto si è avvalso di un finanziamento non condizionato da parte di Hospira.



Centro Studi



Centro Studi

INDICAZIONI DEL BOARD



Centro Studi

Va premesso che (i) il processo di produzione di un biosimilare può portare ad un principio attivo che dal punto di vista chimico non è identico all'originator, ma essenzialmente simile; (ii) tali differenze chimiche non necessariamente implicano differenze di efficacia clinica; (iii) la produzione di farmaci biologici e biosimilari è di gran lunga più impegnativa rispetto alla produzione di farmaci micromolecolari. Non è concettualmente corretto equiparare i farmaci biosimilari ai farmaci equivalenti ed applicare ad essi le stesse regole, in particolare quella della sostituibilità automatica.

La disponibilità di farmaci biosimilari rappresenta un vantaggio per il SSN: non solo si offre una possibilità di scelta al medico prescrittore, ma generando un mercato competitivo il prezzo, del biosimilare e dell'originator, tende a scendere. Questo consente, di conseguenza, un allargamento della base di pazienti che può accedere a farmaci biologici, nonché più idonee opportunità terapeutiche per i cittadini.

La diffusione nella pratica clinica dei farmaci biosimilari comporta un ruolo attivo delle Autorità regolatorie nonché dei diversi soggetti del SSN (a livello nazionale e a livello locale) che dovranno incaricarsi di svolgere una serie di azioni. Le linee strategiche che guidano le azioni di tali Autorità e di altri soggetti del SSN riguardano:

1. *informazione*
informare in modo imparziale tutti i soggetti interessati (medici, pazienti, professionisti sanitari, autorità che sovrintendono alla politica sanitaria, industria)
2. *pubblicità dei dati clinici e terapeutici, ossia pubblicità sulle procedure registrative che portano all'autorizzazione e alla commercializzazione di questi farmaci*
informare, attraverso i canali più opportuni, sulle procedure e sulle linee guida applicate in fase registrativa, raccogliere e pubblicare dati clinici basati sull'evidenza dimostrata nelle reali condizioni di impiego per rafforzare la fiducia verso la sicurezza e l'efficacia dei farmaci biosimilari
3. *sostituibilità e intercambiabilità*
usare gli esercizi di comparabilità per valutare la sostituibilità o meno di un farmaco
4. *linearità nelle decisioni*
perseguire processi decisionali chiari e trasparenti che non ritardino la disponibilità dei farmaci biosimilari sul mercato
5. *trasparenza negli acquisti*
realizzare procedure di acquisto trasparenti e condivise tra centrali di

committenza, medici, pazienti

6. *concorrenza del mercato*

promuovere e mantenere la concorrenza nel mercato farmaceutico, incentivando un adeguato uso di farmaci biosimilari in combinazione con politiche di prezzi sostenibili, anche al fine di stimolare l'innovazione e garantire un'equa remunerazione del capitale investito.

INFORMAZIONE

Ciò che emerge da analisi di studi in letteratura è una scarsa informazione in merito ai farmaci biosimilari, il che determina resistenze culturali nei medici prescrittori, nell'utilizzo, e nei pazienti nella loro accettazione.

I farmaci biosimilari attualmente disponibili sono destinati principalmente a presidi ospedalieri o comunque vengono per la gran parte prescritti da medici specialisti. In un contesto di coinvolgimento del paziente nelle scelte terapeutiche occorre che: (i) il corpo sanitario (sia i medici, sia il personale infermieristico) possa disporre di informazioni sufficienti per poter prescrivere (o descrivere, nel caso del personale infermieristico) un farmaco biosimilare rispetto al farmaco biologico, (ii) il personale sanitario sia in grado di ben spiegare al paziente le caratteristiche in termini di efficacia e sicurezza il valore, i vantaggi e i rischi dei farmaci biosimilari e il significato clinico di eventuali differenze rispetto ai farmaci biologici originator, (iii) la comprensibilità di queste informazioni sia un tassello per un più sistematico coinvolgimento del paziente.

E' pertanto importante che:

- ☞ le Autorità regolatorie pongano in essere una specifica strategia di informazione e comunicazione nei confronti del corpo sanitario sui farmaci biosimilari
- ☞ le Regioni e le Aziende del SSN sviluppino programmi integrati di informazione (e accettabilità) sui farmaci biosimilari, confronti rivolti ai pazienti, evitando di far "cadere" dall'alto il farmaco biosimilare.

PUBBLICITÀ DEI DATI CLINICI E TERAPEUTICI

In un quadro di trasparenza, anche alla luce della nuova normativa europea sulla sperimentazione clinica, è fondamentale disporre del maggior numero di studi e/o informazioni di tipo clinico.

E' da ricordare che: (i) i farmaci biosimilari sono sviluppati in modo da essere sovrapponibili al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza; (ii) la verifica che ciò sia avvenuto è affidata esclusivamente all'organismo regolatorio europeo (EMA), in quanto questi farmaci possono essere immessi in

commercio esclusivamente attraverso una procedura centralizzata regolata per ogni aspetto di qualità, efficacia e sicurezza da linee guida generali e specifiche per ogni classe di farmaci. Infatti, la banca dati UE dovrà contenere tutte le informazioni relative ai clinical trials presentati attraverso il portale UE.

SOSTITUIBILITÀ E INTERCAMBIABILITÀ

Allo stato delle conoscenze di oggi, per le considerazioni riportate sulle caratteristiche dei farmaci biotecnologici (originator e biosimilari) ben valgono le considerazioni dell'AIFA e di alcune Regioni per cui non è ammessa la sostituibilità automatica; la intercambiabilità ovvero la possibilità di passare dall'originator al biosimilare può essere decisa solo dal clinico prescrittore.

E' invece opportuno, per i pazienti che cominciano nuove terapie, valutare (congiuntamente medico e paziente) l'impiego di biosimilari come terapia di partenza. Laddove esistono, è opportuno disporre di modelli teorici di endpoint (primari e secondari) dei trattamenti farmacologici in maniera da verificare i risultati che si stanno ottenendo.

LINEARITÀ NELLE DECISIONI

Un corollario del principio di trasparenza sta nella linearità delle decisioni da parte dei soggetti pubblici. Con questo concetto si riconosce che se le scelte dei soggetti pubblici sono improntate a razionalità, con scelta dei tempi ragionevole e un coinvolgimento degli stakeholder, gli attori della filiera avranno comportamenti più collaborativi e attivi. Ovviamente, il soggetto pubblico (o i soggetti pubblici) rimangono responsabili delle proprie scelte. Questa scelta non deve incidere sui tempi di produzione delle normative/regolamenti.

Da qui, un metodo come quello della stesura del position paper dell'AIFA sui biosimilari, che vede il coinvolgimento degli attori della filiera, è auspicabile possa essere esteso anche ad altri livelli istituzionali.

Sempre seguendo questo percorso, un ruolo forte deve essere svolto dalle Regioni per incentivare l'impiego di farmaci biosimilari attraverso:

- (a) costruzione di forme di regolazione specifica. Per agevolare l'uso dei biosimilari possono adottarsi alcuni strumenti. Per esempio: le indicazioni per il trattamento con biosimilari per i pazienti naïve;
- (b) inserimento dell'uso dei biosimilari fra gli obiettivi delle Aziende del SSN;
- (c) disponibilità di specifici documenti in cui, ad esempio, vengano analizzate le maggiori criticità quali la sostituibilità e l'intercambiabilità e suggerite possibili soluzioni;
- (d) acquisto diretto. Forme di DPC (distribuzione per conto) o distribuzione diretta consentono di ottenere riduzioni nella spesa

- per farmaci;
- (e) controllo più puntuale sulla gestione dei pazienti che utilizzano farmaci biotecnologici (sia originator, sia biosimilari). Tali controlli possono ottenersi attraverso i piani terapeutici. Il fatto che i farmaci biotecnologici siano inclusi nei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio (registri on-line o meno) consente di verificare l'uso appropriato, le eventuali reazioni avverse nei pazienti, e le modalità prescrittive;
 - (f) campagne di comunicazione di sensibilizzazione.

TRASPARENZA NEGLI ACQUISTI

Altro fattore rilevante riguarda le modalità di regolamentazione degli acquisti. E' condiviso il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare dovrebbero essere bandite in un unico lotto che comprenda l'originator ed il suo/i suoi biosimilari, così come riconosciuto dalla sentenza 3197/2014 del Consiglio di Stato.

Poiché è l'EMA (European Medicines Agency) che stabilisce la sostanziale sovrapposibilità del biosimilare con il suo originator non occorre alcun documento tecnico a supporto, anche se sarebbe opportuno aggiungere una valutazione sulla tecnologia (HTA) o, in alternativa, l'adozione di miniHTA o analisi di costo-minimizzazione (CMA).

CONCORRENZA DEL MERCATO

Sebbene non possano applicarsi i concetti di risparmio nella stessa misura e intensità dei farmaci equivalenti, la presenza di più competitori consente non solo una maggiore possibilità di scelta nella prescrizione, ma anche una pressione sul lato del prezzo. Il biosimilare avrà comunque un prezzo inferiore rispetto all'originator, e va ricordato che

l'AIFA, sulla base delle valutazioni della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso, provvede a una revisione straordinaria del Prontuario farmaceutico nazionale sulla base del criterio costo-beneficio ed efficacia terapeutica, prevedendo anche dei prezzi di riferimento per categorie terapeutiche omogenee [L. 190/2014, art. 1, co. 585]

azione, questa, che facilita la presenza di più competitori, e consente di governare le dinamiche concorrenziali.

Non va comunque sottovalutato che uno spostamento della spesa da farmaci biologici originator a farmaci biosimilari non solo allarga la possibilità di accesso a questi ultimi anche da parte di altri cittadini, ma consente un risparmio della spesa farmaceutica.



Centro Studi

CHE COS'È IL FARMACO BIOSIMILARE?



Centro Studi

FARMACI BIOTECNOLOGICI

I farmaci o medicinali biotecnologici (biotech) rappresentano una delle novità terapeutiche più rilevanti di questi ultimi anni sia per il loro impatto sulla terapia di molte patologie sia perché hanno aperto nuove strade per interventi farmacologici innovativi.

“Per medicinale biologico si intende un medicinale che contiene una o più sostanze attive prodotte o derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell’organismo umano ad esempio proteine come l’insulina, l’ormone della crescita e l’eritropoietina”¹.

Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali.

Si differenziano per molti aspetti dai farmaci di sintesi chimica (o micromolecolari); in particolare per le dimensioni molecolari nettamente superiori, per la complessità molecolare, la stabilità, e le tecniche di produzione².

I medicinali micromolecolari sono normalmente prodotti tramite sintesi chimica, mentre la maggior parte dei medicinali biologici viene prodotta utilizzando sistemi viventi come microrganismi o cellule animali, e purificata attraverso un complesso processo produttivo.

In fase di produzione i farmaci biotecnologici possono andare incontro a una serie di modifiche post-traslazionali che ne possono modificare l’attività biologica, come ad esempio il clivaggio enzimatico, la fosforilazione e la glicosilazione. La loro produzione richiede un livello molto elevato di competenza tecnica con circa 250 test normalmente eseguiti nell’ambito del processo, rispetto a circa 50 test per i medicinali micromolecolari e la disponibilità di elevata tecnologia. Rientrano in questa categoria anche i farmaci biologici³.

¹ EMA, Domande e risposte sui medicinali biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), EMA/837805/2011, 2011.

² Ad oggi le proteine, se assunte per via orale, subiscono l’azione del sistema digerente, pertanto la maggior parte dei medicinali biologici deve essere somministrata per via iniettiva o infusionale. Ma nuove generazioni di farmaci biologici sono o stanno per entrare sul mercato e potranno essere assunte per via orale.

³ A rigore, i farmaci biologici si ottengono a partire da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica e si caratterizzano per la complessa struttura proteica tridimensionale.

I farmaci biotecnologici presentano le seguenti caratteristiche:

1. sono generati da una fonte non esistente come tale in natura (fonte non nativa). L’ingegnerizzazione del sistema biologico può consistere nella manipolazione del genoma sfruttando metodiche (es.: la tecnologia del DNA ricombinante o la generazione di un ibridoma, ...);
2. il loro meccanismo d’azione mira a replicare la funzione delle molecole biologiche endogene (endofarmaci);

Data l'elevata sensibilità di tali processi, è fondamentale che questi vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale.

Il meccanismo d'azione dei farmaci biologici è quello di indurre una reazione immunitaria. Talvolta, i medicinali biologici possono essere riconosciuti dal corpo come "estranei" e hanno il potenziale innato di indurre reazioni immunitarie indesiderate⁴.

I medicinali di sintesi chimica sono invece generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario.

Nel 2006 l'EMA ha stabilito che la procedura di autorizzazione centralizzata fosse obbligatoria per tutti i medicinali per uso umano e veterinario derivanti da processi biotecnologici⁵.

Data l'elevata sensibilità di tali processi, è fondamentale che questi vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale⁶.

In conclusione si può affermare che la variabilità rappresenta quindi un importante elemento nella produzione, nella valutazione e nell'utilizzo di questi farmaci. La struttura molecolare dipende infatti dal processo (*"the product is the process"*: cioè il processo produttivo determina l'unicità del prodotto). La stessa molecola prodotta da aziende diverse (o dalla stessa azienda in seguito a modifiche di processo o in siti di produzione diversi) può presentare modificazioni strutturali significative rispetto alle quali deve essere fatta una attenta valutazione al fine di dimostrare che tali differenze non incidono sull'efficacia clinica o sulla sicurezza del farmaco.

-
3. la produzione deve essere ottenuta in toto o in parte con le tecniche di cui al punto 1. In altre parole, la produzione non è ottenuta solo con tecniche estrattive.

Proprio per quest'ultimo aspetto non vengono considerati farmaci biotecnologici gli antibiotici che vengono prodotti in natura dai microrganismi attraverso la fermentazione.

⁴ Vale a dire un meccanismo di difesa del corpo che provoca la produzione di anticorpi da parte dell'organismo umano in risposta a una sostanza che lo invade (cioè un antigene), per es. virus e sostanze riconosciute come estranei e potenzialmente dannosi, a causa della loro composizione e della loro grande dimensione molecolare.

⁵ Va notato che alcuni medicinali biologici sono prodotti con metodi non biotecnologici, e non vengono quindi necessariamente autorizzati attraverso la procedura centralizzata (Commissione UE, Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari, 2013).

⁶ Le singole Agenzie regolatorie garantiscono l'attività ispettiva di *Good Clinical Practices* (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, il *follow* delle ispezioni, la promozione di norme e linee guida di Buona Pratica Clinica; vigilano e controllano gli impianti di produzione al fine di garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Inoltre, verificano l'applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l'importazione, l'esportazione e il corretto funzionamento delle procedure di allerta rapido e di gestione delle emergenze.

Se per copiare un farmaco ‘chimico’ tradizionale è sufficiente replicarne la struttura chimica, tale metodo non è applicabile ai biologici.

FARMACI BIOSIMILARI

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale biologico sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il cosiddetto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari non sono come i medicinali generici, che hanno strutture chimiche più semplici e sono considerati identici ai medicinali di riferimento.

Il principio attivo di un medicinale biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, benché vi possano essere leggere differenze, a causa della complessità e dei metodi di produzione. Come il medicinale di riferimento, il medicinale biosimilare presenta una certa variabilità naturale. Il medicinale viene approvato quando è dimostrato che tale variabilità ed eventuali differenze tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento non ne compromettono la sicurezza o l'efficacia.⁷

Come per i farmaci biologici anche la produzione dei biosimilari è più impegnativa rispetto alla produzione di un equivalente generico.

La maggiore complessità deriva da:

- elevato peso molecolare⁸
- complessa struttura tridimensionale
- utilizzo di sistemi cellulari viventi⁹
- difficoltà nella completa definizione delle proprietà fisico-chimiche.

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'iter registrativo cui è sottoposto è differente da quello dei farmaci generici, per i quali è sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza.

Per questi farmaci, come per tutti i farmaci biotecnologici, è prevista una registrazione centralizzata EMA.

I primi farmaci biologici hanno visto scadere i propri brevetti all'inizio del decennio degli anni 2000. A seguire, un secondo gruppo di farmaci biologici ha visto scadere nella prima metà di questo decennio il proprio brevetto.

⁷ EMA, Domande e risposte sui medicinali biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), EMA/837805/2011, 2011.

⁸ A titolo di esempio si riportano alcuni esempi (il peso molecolare è espresso in Dalton). Fra i farmaci micromolecolari: la simvastatina è pari a 419, e l'acido acetilsalicilico a 180. Fra i farmaci biotecnologici l'interferone alfa è pari a 19.000, e il rituximab a 145.000.

⁹ Sono molto meno robusti e riproducibili rispetto a quanto avviene con metodi chimici e si traducono in lievi modifiche nei processi di produzione con un forte impatto sulle caratteristiche cliniche.

Il processo registrativo dei farmaci biosimilari ha lo scopo di dimostrare la similarità (*similarity throughout*) rispetto al prodotto di riferimento (*originator*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti. Tale processo si chiama esercizio di comparabilità.

Il processo di comparabilità (“esercizio di comparabilità”) avviene *step by step* ed inizia valutando la qualità (comparabilità fisico-chimica e biofarmaceutica), prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e termina con la comparabilità clinica (studi clinici comparativi). Attraverso la comparabilità si effettuano analisi e valutazioni dell’efficacia e della sicurezza, includendo gli studi sulla immunogenicità (vedi box successivi).

I requisiti esatti di tali esercizi sono stabiliti dall’EMA attraverso una numerosa serie di linee guida. Esistono linee guida generali e linee guida specifiche per le singole classi di farmaci e sono previste tre fasi principali (EGA e Assogenerici, 2011):

1[^] fase. Comparabilità della qualità

Ciò richiede un programma di caratterizzazione approfondita che mette a raffronto gli attributi fisico-chimici e biologici del biosimilare proposto con quelli del suo prodotto di riferimento.

Il programma di sviluppo della qualità può includere un programma di caratterizzazione dettagliato che deve essere svolto per confrontare la qualità chimico-fisica e biologica, compresa la purezza, del potenziale farmaco biosimilare rispetto al prodotto di riferimento. Viene condotto utilizzando un’ampia serie di test analitici, dato che nessun test effettuato singolarmente è in grado di caratterizzare tutti gli aspetti di un prodotto

La modifica del processo di sviluppo, qualora le analisi evidenziano differenze significative, fino a quando il prodotto generato possiede un profilo corrispondente a quello del prodotto di riferimento

La modificazione continua, ad ogni singolo stadio del processo di sviluppo, in modo che il farmaco biosimilare finale possieda una qualità corrispondente a quella del farmaco di riferimento sulla base di tutti i criteri richiesti dall’EMA al momento della presentazione della documentazione relativa alla valutazione della domanda di AIC.

2^a fase. Comparabilità non clinica

Come succede per qualsiasi farmaco biologico, i biosimilari proposti devono essere sottoposti a studi pre-clinici prima di potere condurre trial sugli esseri umani. I dati relativi ai biosimilari sono solitamente ottenuti tramite un programma di test in vitro, unitamente a studi di tossicità a dosi ripetute, di farmacocinetica e farmacodinamica in modelli animali. Sono condotti test anche sulla tolleranza locale. Obiettivo di tali studi è quello di confermare ulteriormente la comparabilità o rilevare possibili differenze tra il biosimilare ed il prodotto di riferimento.

3^a fase. Comparabilità clinica

Un biosimilare proposto deve dimostrare di essere clinicamente comparabile al proprio biologico di riferimento in termini di efficacia e sicurezza.

Gli studi richiesti dipendono da ciò che si conosce del farmaco di riferimento e dalle indicazioni terapeutiche che possiede. Per ogni classe di farmaci biologici vengono prodotte specifiche linee guida.

Vengono solitamente effettuati studi di farmacocinetica e di farmacodinamica sull'uomo ed infine studi clinici comparativi di fase II e di fase III.

Ai fini di una descrizione particolareggiata delle informazioni cliniche, è necessario tenere conto dei dati di comparabilità esistenti, quali le caratteristiche fisico-chimiche, i saggi di legame al recettore e i risultati dei test su modelli animali. Maggiore è la somiglianza tra un prodotto di riferimento e il suo biosimilare, minore è la quantità di dati di compatibilità clinici richiesti dai regolatori.

Non sono mancate negli anni opinioni contrastanti sul *comparability exercise* da parte della comunità scientifica¹⁰, anche alla luce del fatto che lo scopo di questo esercizio non è dimostrare efficacia e sicurezza del farmaco biosimilare, ma la dimostrazione di comparabilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il farmaco di riferimento.

¹⁰ SIF, Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia, 2014.



Centro Studi



Centro Studi

COME SONO REGOLAMENTATI I FARMACI BIOSIMILARI?



Centro Studi

La commercializzazione di un farmaco biosimilare avviene solo alla scadenza della copertura brevettale (includendo eventuali estensioni o certificati complementari) del prodotto di riferimento.

Il concetto di “medicinale biologico e similare” fu introdotto nella legislazione europea nel 2003 ed ulteriormente sviluppato negli anni successivi¹¹.

L’Unione Europea è stata la prima grande “Regione” ad aver definito e sviluppato un quadro normativo per l’autorizzazione dei prodotti biosimilari. A seguire, negli anni, l’EMA con la collaborazione del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), del BMWP (Biosimilar Medicinal Products Working Party) ha redatto e pubblicato le Linee Guida relative a tutti gli aspetti dello sviluppo, della produzione e dei test.

Le prime Linee Guida risalgono infatti al 2005, e comprendono una guida generale nonché altre guide riguardanti la qualità del prodotto e gli aspetti di natura clinica e non clinica. Tali Linee Guida si evolvono continuamente nel tempo, con lo scopo di includere tutti gli sviluppi scientifici e tecnologici oltre all’esperienza accumulata con l’autorizzazione dei precedenti biosimilari della stessa o di altre classi¹².

La Commissione europea rilascia le autorizzazioni alla commercializzazione per questi medicinali, sulla base dei pareri scientifici espressi dall’EMA. La conseguente autorizzazione all’immissione in commercio è valida in tutti gli Stati Membri dell’UE dove le agenzie regolatorie nazionali decidono la rimborsabilità ed il prezzo del farmaco.

Occorre evidenziare che la legislazione europea non ha introdotto una definizione di medicinale biosimilare, ma ha piuttosto creato la base legale del “percorso biosimilare”.

Il fondamento giuridico si trova nell’articolo 10 della direttiva 2001/83/CE¹³ che recita:

quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni specificate nella definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

I medicinali biosimilari rientrano nella definizione normativa di medicinale

¹¹ Direttiva 2001/83/CE, Direttiva 2003/63/CE, Direttiva 2004/27/CE.

¹² EMA, *EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers*, 2015.

¹³ Modificata dalla direttiva 2004/27/CE.

biologico.

Ne deriva che un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia:

a similar biological product, also know as “biosimilar”, is a product which is similar to a biological medicine that has already been authorised, the so-called “reference medicinal product”¹⁴.

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere rappresentata da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare di AIC (autorizzazione all'immissione in commercio). Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dall'EMA come parte del processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

Va rilevato che recentemente l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha proposto un codice di identificazione univoco per tutti i farmaci biologici e anche biosimilari (BQ, *Biological Qualifier*) al fine di una corretta tracciabilità del prodotto stesso e quindi di un attento monitoraggio degli aspetti di sicurezza a livello internazionale¹⁵.

PECULIARITA' REGOLATORIE DEI BIOSIMILARI

Durante la fase di registrazione di un farmaco biotecnologico – e quindi anche di un biosimilare – viene riservata una maggiore attenzione alle caratterizzazioni del principio attivo in quanto molto più complesso rispetto ai farmaci di origine chimica¹⁶.

L'EMA ha di recente pubblicato la revisione delle Linee Guida in materia di biosimilari. Il principale cambiamento introdotto da questo nuovo orientamento è la possibilità per gli sviluppatori di farmaci di utilizzare un comparatore autorizzato al di fuori dell'EEA (European Economic Area) nel corso della sperimentazione clinica

¹⁴ EMA, *EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers*, 2015.

¹⁵ Murphy B, *Debate over naming of biosimilars intensifies ahead of WHO meeting*, in The Pharmaceutical Journal, 11/6/2015.

¹⁶ Questo vale per l'originator e per il biosimilare. I dati richiesti ai due prodotti sono gli stessi, con l'aggiunta, per il biosimilare, del comparability exercise.

per lo sviluppo di un farmaco biosimilare, in modo tale da facilitarne lo sviluppo globale ed evitare inutili ripetizioni di studi clinici¹⁷.

Passando al livello nazionale, il *position paper* dell'AIFA¹⁸ sui farmaci biosimilari stabilisce alcuni principi cardine: (i) la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore; (ii) la prescrizione dei biosimilari dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti naïve.

SOSTITUIBILITÀ

Un aspetto di grande discussione riguarda la sostituibilità fra due farmaci.

A livello europeo EMA ha espressamente delegato le decisioni sulla sostituibilità fra originator e biosimilare alle singole Agenzie nazionali.

Ha comunque specificato che, in virtù della loro similitudine ma non uguaglianza,

“la decisione di trattare il paziente con l'uno o con l'altro va presa sulla base del parere di un sanitario qualificato”.

Nel 2008 e successivamente nel 2013, l'AIFA nel suo *position paper* ha affermato che la scelta di utilizzare un farmaco biologico di riferimento o un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore; ha inoltre escluso la possibilità di una sostituzione automatica nei pazienti già in terapia¹⁹ e non ha mai inserito tali farmaci nelle liste di trasparenza rendendo di fatto inattuabile la sostituibilità automatica.

Diversa è invece la situazione per i pazienti di nuova diagnosi (“drug naïve”), per i quali AIFA ne consiglia l'adozione.

Molte Regioni italiane hanno indicato con grande chiarezza che il biosimilare deve essere la prima scelta per la cura dei pazienti “naïve”²⁰.

Ci sono Regioni che hanno emanato linee guida ad hoc, mentre altre come Veneto, Emilia Romagna e Toscana sono entrate ancora di più nello specifico, emanando documenti tecnici di valutazione scientifica dei diversi biosimilari.

¹⁷ EMA, *EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers*, 2015.

¹⁸ AIFA, *Position paper per i biosimilari*, 2013. Va sottolineato che dal 2014 è stata riaperta la consultazione per l'aggiornamento del *position paper*. E' previsto a breve un nuovo *position paper* a cura dell'AIFA.

¹⁹ AIFA, *Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari*, in Bollettino d'Informazione sui Farmaci, XV (3) 2008.

AIFA, *Position paper per i biosimilari*, 2013.

²⁰ Casadei G, *Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?*, in Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, 2 (5): 11-19, 2013.

Negli Stati Uniti, i farmaci biosimilari sono denominati anche col termine *follow-on biologics*; le loro valutazioni e registrazioni sono effettuate dalla FDA (Food and Drugs Administration).

L’FDA ha emesso nel febbraio 2012 le prime direttive per l’industria farmaceutica, denominate *Draft Guidance*, per lo sviluppo e l’approvazione all’uso e alla commercializzazione dei biosimilari negli Stati Uniti.

L’FDA definisce “farmaco biosimilare” un biologico altamente simile, o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento (già approvato negli Stati Uniti dalla stessa FDA), che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, malgrado minime differenze dei componenti inattivi²¹. Il primo farmaco biosimilare approvato negli Stati Uniti risulta essere il filgrastim.

Nei documenti oggi prodotti, l’FDA non esclude l’intercambiabilità, anche se afferma che per consentirla è necessario presentare studi clinici addizionali (studi di intercambiabilità). In tal caso il medicinale potrà essere sostituito anche senza il parere del medico che ha prescritto il farmaco di riferimento.

Va comunque sottolineato che nella pratica non è stata ancora applicata tale normativa.

Tabella 1. Numero di farmaci biosimilari approvati dalle autorità regolatorie (2014)

Paese	numero di farmaci biosimilari approvati ²²
Australia	8
Canada	3
Europa	20
India	3
Giappone	6
America latina	4
Corea del Sud	2
USA	1

²¹ AIFA, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fda-approva-primo-farmaco-biosimilare-negli-usa>, marzo 2015.

²² Sackman JE e Kuchenreuther MJ, *The Bullish Outlook for Biosimilars*, in *Biopharm international*, (2015) vol. 28:2

ELEMENTI DI FARMACOVIGILANZA

Con l'obiettivo di garantire la sicurezza e l'efficacia di un prodotto nel tempo e prevenire eventi avversi, è interesse di tutti, pazienti, medici, autorità sanitarie ed industria, che i medicinali siano attentamente monitorati riguardo alla sicurezza, efficacia e qualità, anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Con il termine farmacovigilanza si intende quel:

complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione²³.

L'uso e gli effetti terapeutici e collaterali devono continuamente essere soggetti a controlli da parte delle aziende farmaceutiche produttrici. Queste sono tenute a predisporre documenti di raccolta delle informazioni circa le reazioni avverse dandone tempestiva comunicazione.

Alla stregua di quanto avviene per i farmaci micromolecolari, anche per i biosimilari è prevista la stesura da parte dell'azienda di un *Piano di Gestione del Rischio* contenente oltre alle informazioni specifiche sulla sicurezza del medicinale anche le tecniche di monitoraggio, approvato dall'EMA. Una volta che il farmaco ottiene l'AIC e per tutta la durata di vita del medicinale le aziende sono obbligate ad effettuare controlli periodici e riportare eventuali cambiamenti nel rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso. Solo in alcune situazioni e per specifici farmaci vengono richiesti anche controlli di sicurezza post-autorizzazione.

²³ AIFA, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1454>, luglio 2015



Centro Studi



Centro Studi

QUALI SONO I VANTAGGI DEI FARMACI BIOSIMILARI?



Centro Studi

Nel mercato dei farmaci biologici e biosimilari utilizzare il concetto di vantaggio economico come per i farmaci equivalenti rispetto ai *branded* è concettualmente errato. Indubbiamente, però, alcuni meccanismi di carattere economico dettati dall'introduzione dei farmaci biosimilari hanno una loro rilevanza e devono essere tenuti ben presenti.

Fra i punti di rilievo e di criticità:

1. l'attrattività economico-finanziaria del farmaco biosimilare rispetto al farmaco originator²⁴
2. la possibilità della sostituibilità del farmaco originatore con il farmaco biosimilare (e la sua eventuale intercambiabilità) (lo *switch*)
3. le potenzialità economiche offerte dall'introduzione dei farmaci biosimilari
4. le dimensioni dei mercati nazionali e impatto sull'impegno finanziario

ATTRATTIVITÀ ECONOMICO-FINANZIARIA DEI FARMACI BIOSIMILARI

Un mercato di medicinali biosimilari sostenibile è un mercato che oltre ad essere in equilibrio economico-finanziario offre vantaggi continui a quattro gruppi chiave di stakeholder (medici, cittadini, pazienti e industria) sia nel breve che nel lungo periodo.

I concetti di "attrattività" e "beneficio" differiscono a seconda delle parti interessate. Questi, in base alla prospettiva, includono fra l'altro: la possibilità di trattare più pazienti con terapie appropriate, risparmi sui costi e sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari, un migliore accesso ai farmaci e un ritorno ragionevole sugli investimenti dato da una continua e sempre più attrattiva attività di ricerca e sviluppo degli investimenti in nuovi farmaci, migliore qualità nelle attività cliniche,

Concentrando l'attenzione sul paziente, questo deve necessariamente essere informato su rischi, benefici ed evidenze cliniche legate al trattamento della patologia, al fine di essere coinvolto nel proprio percorso di cura. Per ogni paziente, già in trattamento, deve essere garantita la possibilità di una continuità terapeutica.

In termini generali, quasi tutte le norme regionali prevedono la prescrizione di farmaci biosimilari per i pazienti naïve salvo differente indicazione del

²⁴ Una precisazione terminologica che focalizza la differenza fra farmaco originator e farmaco brevettato. Il farmaco originator [is] "...a biological medicine that has already been authorised, the so-called "reference medicinal product" (EMA, EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications, Questions & Answers, March 2015); il farmaco originator ha protezione brevettuale per i primi 20+5 anni dalla richiesta di brevetto (17 anni negli USA).

medico/centro prescrittore. Questa posizione è ribadita dall'AIFA²⁵.

SOSTITUIBILITÀ DEL FARMACO ORIGINATORE CON IL FARMACO BIOSIMILARE (E LA SUA EVENTUALE INTERCAMBIABILITÀ) (SWITCH)

Nella discussione intorno ai farmaci biologici e biosimilari uno dei temi più sensibili è quello della continuità terapeutica.

Un secondo tema è quello del cambiamento da un farmaco (biologico o biosimilare) verso un altro farmaco (biosimilare o biologico) (*switch*).

Per quanto riguarda il primo punto, l'AIFA sottolinea che

*i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naïve[...]*²⁶

Pertanto, la priorità deve essere e deve rimanere quella del migliore impatto per il paziente.

Nell'effettiva pratica clinica si possono avere alcuni switch fra diversi tipi di farmaco: da originator a biosimilare; oppure da micromolecolare a biosimilare. Se in teoria lo switch si dovrebbe avere nella gran parte dei casi da un farmaco originator verso un biosimilare, in realtà può aversi lo switch opposto (ossia, da biosimilare a originator)^{27 28}.

Questi aspetti introducono al secondo punto: i concetti chiave intorno a cui ruotano i farmaci biosimilari sono quelli della sostituibilità e della intercambiabilità.

Il concetto di sostituibilità viene mutuato da quello dei farmaci equivalenti, e

²⁵ AIFA, *Position paper per i biosimilari*, 2013.

²⁶ AIFA, *Position paper per i biosimilari*, 2013.

²⁷ Loiacono C, et al., *How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011*. *BioDrugs*, 2012, 26(2):113-20.

²⁸ Lo studio citato evidenzia un fenomeno che i responsabili regionali dei farmaci avevano già intuito, ossia attraverso i dati di dispensazione

è stato possibile misurare in maniera sorprendente però un'elevata frequenza di switch tra le varie epoetine (22% degli utilizzatori di epoetine nel corso del primo anno). Lo switch dal prodotto di riferimento ai biosimilari era tuttavia raro (<2% degli utilizzatori di epoetine di riferimento), mentre lo switch tra i due biosimilari e soprattutto quello tra biosimilari/prodotti di riferimento ed altri prodotti di riferimento era molto più frequente. Tali dati devono far riflettere sul concetto di continuità terapeutica che dovrebbe essere preservata, quando possibile, nel caso in cui si sostituisca un farmaco biologico sia con un biosimilare che con un altro biologico di riferimento. Trifirò G, Pizzimenti V, Caputi AP, Spesa sanitaria farmaceutica in Italia: alcune considerazioni, in Quaderni della SIF, 2014, XI(39):5-8.

fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

In merito alla sostituibilità dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia.

Infine, per quanto riguarda la sostituibilità dei biosimilari si possono distinguere:

- la sostituibilità primaria, che si riferisce alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare piuttosto che con il prodotto originator di riferimento
- la sostituibilità secondaria che si riferisce, invece, alla pratica medica di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare.

Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare debba essere affidata a personale sanitario qualificato (medici).

L'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naïve" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti).

Riguardo al concetto di intercambiabilità riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni:

- ❖ [un prodotto farmaceutico è intercambiabile, quando] "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica"²⁹
- ❖ l'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco

²⁹ OMS, *Technical Report*, 2006:937.

- con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore
- ❖ l'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore.

Allo stato delle conoscenze di oggi, per le considerazioni riportate sulle caratteristiche dei farmaci biologici (originator e biosimilari) ben valgono le considerazioni dell'AIFA per cui non è ammessa la intercambiabilità così come la eventuale sostituibilità può essere richiesta solo dal clinico prescrittore. E' invece opportuno, per i pazienti che cominciano nuove terapie, valutare (congiuntamente medico e paziente) l'impiego di biosimilari come terapia di partenza. Laddove esistono, è opportuno disporre di modelli teorici di endpoint (primari e secondari) dei trattamenti farmacologici in maniera da verificare i risultati che si stanno ottenendo.

La consapevolezza dei pazienti sull'alternativa tra farmaco biologico o biosimilare dipende in larga misura da quanto gli stessi medici si spendono per informare il paziente su tutte le implicazioni di questa scelta.

POTENZIALITÀ ECONOMICHE OFFERTE DALL'INTRODUZIONE DEI FARMACI BIOSIMILARI

A causa degli alti costi di sperimentazione, sviluppo e produzione del farmaco biologico, questi medicinali risultano al termine del processo produttivo particolarmente onerosi per il SSN.

In un quadro siffatto i medicinali biosimilari possono rappresentare un fattore di minore costo per il SSN e offrire l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici a un maggior numero di pazienti.

La commercializzazione dei biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono innescare meccanismi di competitività sul prezzo, avendo comunque per definizione un costo inferiore; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci (innovativi).

Sulla base di dati AIFA³⁰, Federsanità ANCI ha effettuato delle simulazioni per quanto riguarda i potenziali risparmi dovuti allo *switch* da quota di farmaci *originator* a quota di farmaci biosimilari. Nel 2011, ad esempio, il risparmio è stato

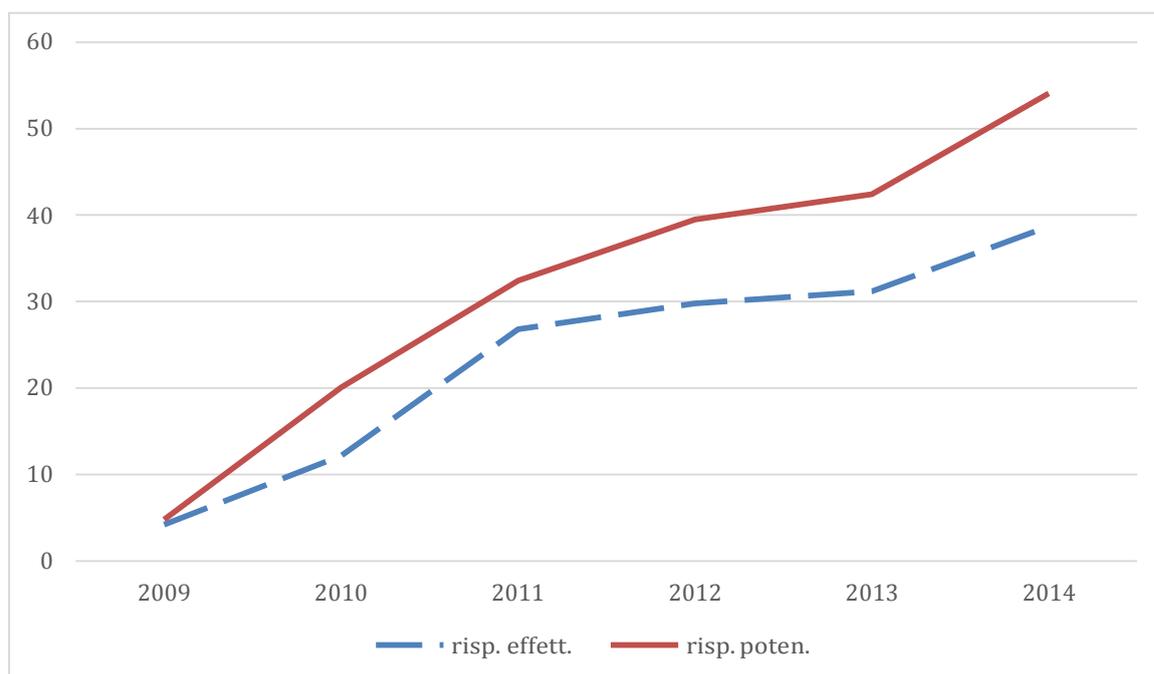
³⁰ Vedi AIFA, Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti. audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

AIFA, OssMed, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2013.

AIFA, OssMed, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2014.

del 26,8%, contro il 4% del 2009³¹. Nella figura che segue sulle ordinate vi è il risparmio effettivo e potenziale sulla spesa complessiva per i mercati in cui sono presenti i farmaci biosimilari (epoietina, fattori della crescita, somatropina).

Figura 1. Risparmio effettivo e risparmio potenziale con un switch da farmaco originator a farmaco biosimilare



Va altresì ricordato che

[...] occorrono in media 7-8 anni perché un biosimilare approdi sul mercato, per un costo che va da 100 a 250 milioni di dollari, probabilmente di più nel caso degli anticorpi³² (AIFA, 2014)

AIFA auspica lo sviluppo di mercati concorrenziali per l'ingresso di farmaci biosimilari. Infatti, ciò può consentire:

- la riduzione dei costi sanitari e il risparmio di diversi milioni di € all'anno
- l'ampliamento del numero di pazienti da trattare con lo stesso budget

³¹ Si è ipotizzato, partendo dalle tabelle presentate dall'AIFA (sia nei diversi rapporti OssMed, sia nell'audizione del direttore generale in Senato), una estrapolazione dei risparmi (basati sui consumi non ponderati) effettivi emergenti dai dati e sui quelli potenziali risultanti da uno *switch* completo da *originator* a biosimilare.

³² AIFA, *Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti negli ultimi 4 anni*, in *Pillole in breve*, 2014.



Centro Studi

- *il finanziamento di altri trattamenti e lo sviluppo dell'innovazione*³³ (AIFA, 2013)

In Italia la procedura di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci è regolata da una negoziazione fra AIFA e il produttore. Pertanto,

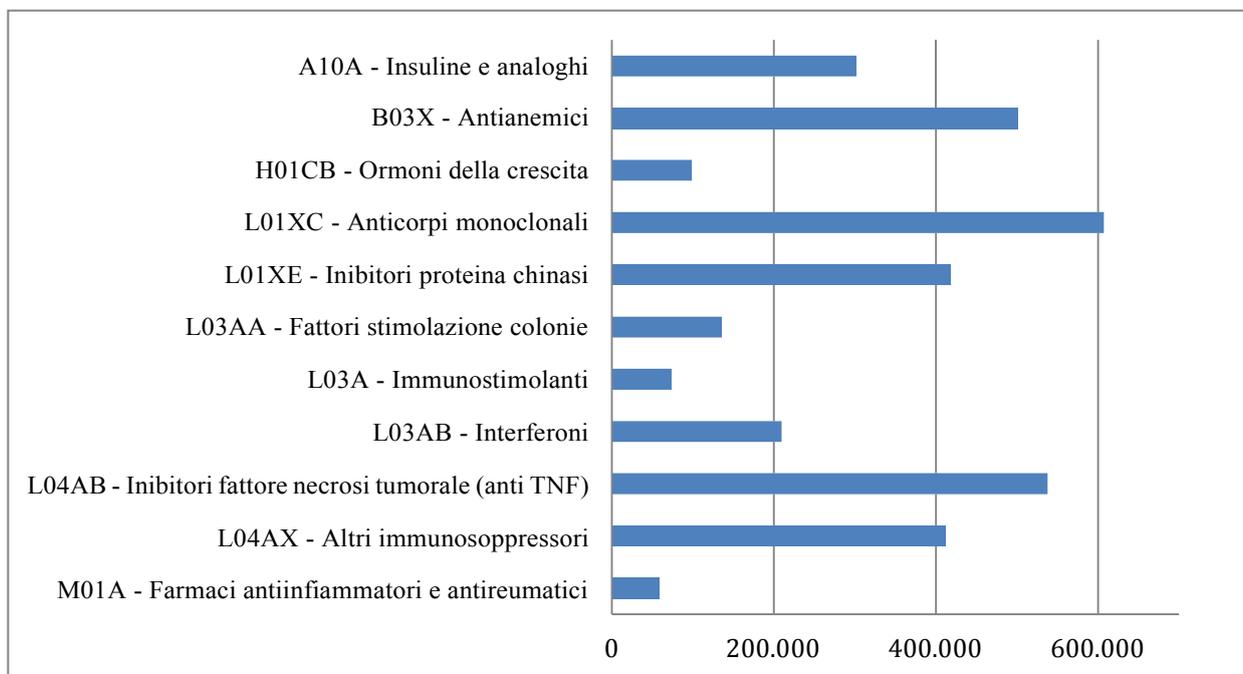
- ✓ le procedure di prezzo e rimborso dei farmaci biologici e biosimilari sono le medesime dei farmaci micromolecolari
- ✓ per i generici, la negoziazione del prezzo deve garantire una riduzione di almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco originatore, questo è stato applicato per analogia anche per i biosimilari³⁴.

³³ AIFA, *Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti*, Audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

³⁴ Va ricordata la recente L. 125/2015, *conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, recante disposizioni urgenti in materia di enti territoriali*, pubblicata sulla GU Serie Generale n. 188 del 14-8-2015 - Suppl. Ordinario n. 49, all'art. 1, co. 9ter rafforza lo strumento di governo della spesa per farmaci. In quest'ambito

Alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell'avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'Agenzia avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo, ai sensi del comma 33, con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale.

Figura 2. Fatturato farmaci biologici in Italia per categoria ATC (dati 2012)³⁵



L'intuizione che i farmaci biosimilari entrando nel mercato possano condurre anche a una riduzione dei prezzi viene confermata da uno studio della relazione fra mercato e presenza di competitori biosimilari.

In Italia, nei 3 mercati in esame (HGH, Epo, G-CSF), l'effetto dell'introduzione dei biosimilari nel periodo 2006-2013 ha portato ad una riduzione del prezzo dei farmaci rispettivamente del 9% (HGH), del 12% (EPO) e del 25% (G-CSF)³⁶: valori questi che per diversi motivi si pongono su un livello inferiore rispetto ad altri Paesi UE.

³⁵ AIFA, *Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti*, Audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

³⁶ Tali valori si riferiscono a valori medi nazionali. E' probabile che all'interno di singole Regioni ci siano variazioni anche di entità considerevole.

La fonte è: IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

Tabella 2. Variazione del prezzo medio dei farmaci nei mercati di HGH, EPO e G-CSF dal 2006 al 2013 ($\Delta\%$)³⁷

Paese	mrkt. HGH	mrkt. EPO	mrkt. G-CSF
Austria	-5%	-36%	-42%
Francia	-9%	-33%	-22%
Germania	+6%	-55%	-28%
Italia	-9%	-12%	-25%
Spagna	-19%	-22%	-40%
Svezia	-18%	-13%	-46%
UK	-16%	-25%	-14%

LE DIMENSIONI DEI MERCATI NAZIONALI INFLUENZANO ANCHE L'IMPATTO SULL'IMPEGNO FINANZIARIO

In generale, diversi economisti sostengono che nel mercato dei farmaci (e in generale nei mercati della salute) la dimensione stessa del mercato influenza il prezzo: ossia laddove il mercato assume dimensioni considerevoli si può ragionevolmente ipotizzare che il prezzo assuma una maggiore elasticità rispetto alla domanda³⁸.

Nel 2014 il mercato globale dei biosimilari rappresentava il 29% del mercato dei biologici per un valore di US\$ 159 mld..³⁹.

Tabella 3. Numero di farmaci biosimilari approvati dalle autorità regolatorie (2014)

Paese	numero di farmaci biosimilari approvati
Australia	8
Canada	3
Europa	20
India	3
Giappone	6
America latina	4
Corea del Sud	2
USA	1

Pertanto, appare rilevante comprendere nella realtà europea quali sono le quote di mercato dei farmaci biologici e biosimilari (e in un certo senso la Tabella 4

³⁷ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

³⁸ Arrow K, *Economic Welfare and the Allocation of Resources for Invention*. In R. Nelson, *The Rate and Direction of Inventive Activity*, 1962.

³⁹ Sackman J, Kuchenreuther M, *The Bullish Outlook for Biosimilars*, in *Biopharm international*, 2015 vol. 28:2.

mostra anche quali siano le potenzialità del mercato).

**Tabella 4. Quote di mercato dei farmaci biosimilari in alcuni mercati europei (anno 2013)
(valori in %)⁴⁰**

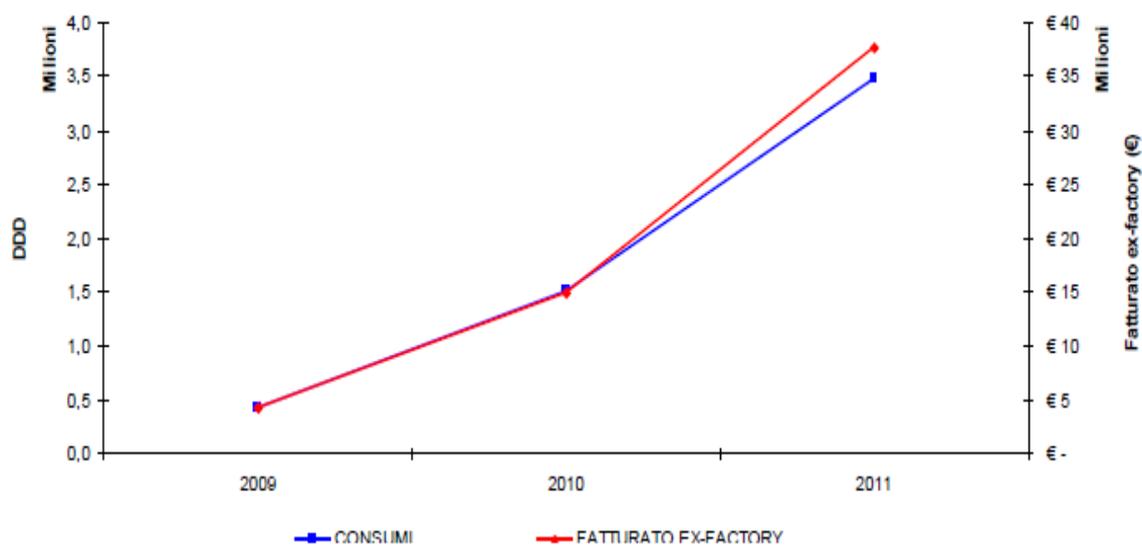
Paese	mrkt. HGH	mrkt. EPO	mrkt. G-CSF
Austria	12	27	80
Francia	12	16	35
Germania	9	53	51
Italia	8	20	53
Spagna	19	28	73
Svezia	18	53	91
UK	5	20	73

E' evidente che le diverse percentuali per tipo di mercato (HGH, EPO, G-CSF) dipendono dallo sviluppo degli stessi (ad esempio, il mercato dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie, G-CSF, è un mercato a maggiore "anzianità" e pertanto i biosimilari sono cresciuti maggiormente).

In Italia, come osservato nelle tabelle precedenti, il mercato dei biosimilari è in forte sviluppo.

⁴⁰ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

Figura 3. Trend e spesa per farmaci biosimilari (Italia 2009-2011)⁴¹



⁴¹ AIFA, *Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti*, Audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

Tabella 5. Farmaci biosimilari approvati dall'EMA e presenti sul mercato⁴²

Product name	Active substance	Therapeutic area	Authorization date	Manufacturer/Company name
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	Diabetes	9 Sep 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
Abseamed	epoetin alfa	Anaemia Cancer Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Medice Arzneimittel Pütter
Accofil	filgrastim	Neutropenia	18 Sep 2014	Accord Healthcare
Bemfola	follitropin alfa	Anovulation (IVF) ⁴³	24 March 2014	Finox Biotech
Binocrit	epoetin alfa	Anaemia Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Sandoz
Biograstim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	CT Arzneimittel
Epoetin alfa Hexal	epoetin alfa	Anaemia Cancer Chronic kidney failure	28 Aug 2007	Hexal
Filgrastim Hexal	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	6 Feb 2009	Hexal
Grastofil	filgrastim	Neutropenia	18 Oct 2013	Apotex
Inflectra	infliximab	Ankylosing spondylitis Crohn's disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis	10 Sep 2013	Hospira

⁴² EMA - Estrazione dati 7 luglio 2015.

⁴³ IVF: *in vitro* fertilization.



Centro Studi

Product name	Active substance	Therapeutic area	Authorization date	Manufacturer/Company name
Nivestim	filgrastim	Ulcerative colitis Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	8 Jun 2010	Hospira
Omnitrope	somatropin	Pituitary dwarfism Prader-Willi syndrome Turner syndrome	12 Apr 2006	Sandoz
Ovaleap	follitropin alfa	Anovulation (IVF)	27 Sep 2013	Teva Pharma
Ratiograstim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	Ratiopharm
Remsima	infliximab	Ankylosing spondylitis Crohn's disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis	10 Sep 2013	Celltrion
Retacrit	epoetin zeta	Anaemia Autologous blood transfusion Cancer Chronic kidney failure	18 Dec 2007	Hospira
Silapo	epoetin zeta	Anaemia Autologous blood transfusion Cancer Chronic kidney failure	18 Dec 2007	STADA R & D
Tevagrastim	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	15 Sep 2008	Teva Generics
Zarzio	filgrastim	Cancer Haematopoietic stem cell transplantation Neutropenia	6 Feb 2009	Sandoz



Centro Studi

Come osservato dalle tabelle e figure riportate in questo capitolo, l'impatto dei medicinali biologici sulla spesa sanitaria è aumentato nel corso degli anni e la gestione del loro utilizzo è diventata sempre più importante per i soggetti responsabili dell'assistenza farmaceutica.

I medicinali biosimilari, in conclusione, rappresentano un'alternativa meno costosa ai medicinali biologici esistenti a parità di efficacia e sicurezza, e stimolano la concorrenza.

Riguardo al tema (dei vantaggi) della concorrenza, vi sono differenti approcci in merito alla contendibilità del mercato (ossia la possibilità di accesso da parte di nuovi produttori). Un vincolo alla contendibilità è rappresentato dalla sostituibilità tra il medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento.

L'EMA delega al Paese membro la valutazione se prevedere o meno la sostituibilità a livello di farmacia.

In Germania, a partire dall'ottobre 2011, i farmacisti ospedalieri, all'interno della sostituzione aut idem, possono sostituire un prodotto biologico con un altro

In Italia, invece, solo il medico specialista può eventualmente prescrivere la sostituzione (e va ricordato che in moltissimi casi, questi farmaci sono erogati da centri prescrittori, pertanto sono solo gli specialisti di tali centri).

Nel corso del 2013 e del 2014 sono stati registrati notevoli miglioramenti rispetto all'anno precedente; infatti è stato osservato per tutti i biosimilari un incremento nei consumi, soprattutto per i biosimilari del filgrastim (+38,4% rispetto al 2012), consentendo di ottenere delle riduzioni nella spesa. Le più importanti riduzioni sono state ottenute nell'ambito delle epoetine, per le quali è stato registrato un decremento della spesa del -16,6% rispetto al 2012.

Tabella 6. Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2013 e 2014⁴⁴

	spesa lorda procapite		Δ% della spesa lorda procapite	
	2013	2014	2013/2012	2014/2013
Totale epoetina	4,9	2,2	-16,6	6,1
originator	1,7	1,6	-18,6	-8,4
biosimilari	0,3	0,6	-1,8	86,3
altri con brevetto	2,8		-16,8	
Totale somatropina	1,7	0,4	-7,7	29,9
originator	0,3	0,3	-6,4	36,3
biosimilari	0,1	0,1	5,0	6,5
altri con brevetto	1,3		-8,8	
Totale G-CSH	1,6	0,4	-15,5	-3,1
originator	0,2	0,2	-26,5	-23,3
biosimilari	0,2	0,2	-17,0	22,1
altri con brevetto	1,2		-13,1	

Secondo stime di Assogenerici,

la progressiva introduzione in diverse aree terapeutiche dei farmaci biotecnologici biosimilari nei prossimi 10 anni nel nostro paese, genererebbe risparmi per il SSN pari a 200 milioni di euro annui nel 2015 per raggiungere i 500 milioni di euro annui nel 2020. Complessivamente, le aziende sanitarie risparmierebbero il 3-4% sulla spesa complessiva per i farmaci.⁴⁵

⁴⁴ AIFA, OssMed, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2013.

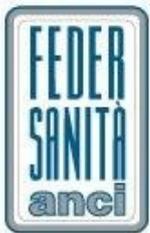
AIFA, OssMed, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2014.

⁴⁵ Assogenerici, *Biosimilari: la guida*, 2011.



Centro Studi

COME SI VALUTANO CON L'HTA I FARMACI BIOSIMILARI?



Centro Studi

Il vantaggio del prodotto biosimilare è quello di generare una maggior disponibilità di scelte e (ma non necessariamente, anche se molto probabile) un prezzo di vendita più basso, ottenendo risparmi finanziari oppure un incremento delle persone in terapia, che, comunque, genera economia di spesa in funzione del minor costo del farmaco biosimilare.

La dimensione dei risparmi finanziari dovuti ai biosimilari dipende da molti fattori: in particolare dalle dimensioni del mercato dei farmaci biologici, quindi dalla riduzione di prezzo che si realizzerà.

Uno strumento utile per analizzare aspetti economici, clinici, di efficacia e di efficienza è sicuramente l'HTA.

Le valutazioni di HTA intese come strumento di governo dell'innovazione tecnologica in sanità e nella fattispecie per l'analisi ed il confronto di farmaci biosimilari è un paradigma ormai affermatosi nell'ultimo decennio.

Il Ministero della Salute ha definito l'HTA come

[...] un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etico e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.

L'obiettivo è di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società⁴⁶.

In generale, la valutazione HTA è un ponte di collegamento fra ricerca e decisione, che cerca appunto di risolvere il problema dell'appropriatezza dell'uso di una tecnologia, sia rispetto al raggiungimento di un obiettivo di salute sia nella decisione di allocare risorse in un'attività piuttosto che in un'altra.

Ferrandiz e Towse in uno studio del 2014 definiscono i farmaci biosimilari come farmaci i cui principi attivi sono derivati da proteine (come l'ormone della crescita, insulina, anticorpi) e altre sostanze prodotte da organismi viventi (quali cellule, virus e batteri). Sostengono che il termine "biosimilare" venga usato per riferirsi ad un farmaco biologico che si sviluppa per essere simile ad un innovativo farmaco biologico esistente fuori brevetto (il "prodotto di riferimento")⁴⁷.

Partendo dalla precedente definizione, appare rilevante esaminare alcune scelte poste in essere nel Regno Unito.

⁴⁶ Ministero della Salute, *Health Technology Assessment (HTA)*, in sito WEB www.salute.gov.it/portale/temi/pd2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi-medicina&menu=tecnologie, pagina visitata luglio 2015.

⁴⁷ Ferrandiz J, Towse A, *What is the role of HTA for Biosimilar?* OHE, 2014.

Per quanto concerne le analisi di confronto e la valutazione in termini di efficacia ed efficienza di particolari farmaci (e fra questi rientrano i biosimilari), la SMC (Scottish Medicines Consortium) richiede una documentazione completa per tutti i nuovi medicinali biosimilari che descriva un confronto con il prodotto biologico di riferimento. La SMC non indica una preferenza per il tipo di analisi economica. La SMC ha fino a tutto il 2014 esaminato otto biosimilari: quattro filgrastim, tre eritropoetine e un ormone della crescita. I dossier di registrazione erano per 7 casi completi. In questi è stata effettuata un'analisi di minimizzazione dei costi. Tutti e sette i farmaci sono stati autorizzati. Pertanto, l'analisi di minimizzazione dei costi⁴⁸ è più che sufficiente a dimostrare il valore economico dei biosimilari. Le valutazioni della SMC si fondano sul principio dell'equivalenza e dell'adozione di almeno un'analisi economica.

Invece, l'AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) afferma che, in generale, le valutazioni economiche dovrebbero assumere la forma di “analisi costo utilità”, combinando insieme durata della vita e qualità della stessa (QALY).

Secondo l'AWMSG

biologically produced medicines (biosimilars) cannot be assumed to be therapeutically equivalent to (and therefore substitutable for) any other approved biological medicine⁴⁹.

Pertanto, l'AWMSG valuta i nuovi medicinali biosimilari in termini clinici e di costo-efficacia richiedendo altresì una presentazione HTA completa in tutte le sue parti. Una presentazione limitata è consentita solo per un biosimilare quando è identico a un prodotto esistente (cioè prodotto sulla stessa linea di produzione nella stessa fabbrica), ma con una licenza prodotto differente.

Per quanto riguarda l'analisi di minimizzazione dei costi, l'AWMSG sostiene che le analisi di minimizzazione dei costi (CMA) sono appropriate per biosimilari solo quando il prodotto di riferimento è stato raccomandato già dal NICE o dall'AWMSG per l'indicazione prevista o quando il prodotto di riferimento è già in uso e diffuso per l'indicazione. Tuttavia, quando il prodotto di riferimento non è stato raccomandato dal NICE o dall'AWMSG per l'indicazione prevista, o se il prodotto di riferimento non è in uso o molto diffuso, è necessaria un'analisi costo-utilità, confrontando il nuovo farmaco biosimilare con qualche altro farmaco ad esso pertinente.

Per quanto riguarda la sostituzione dell'originator con un biosimilare, la SMC

⁴⁸ Una particolare tipologia di analisi costo-efficacia, in cui vengono solo confrontati i costi dell'intervento; l'efficacia viene considerata o ipotizzata uguale fra le alternative cliniche considerate: questo può avvenire anche a seguito di una sperimentazione clinica che abbia messo a confronto due interventi sanitari e che non abbia evidenziato differenze in termini di esito ed il cui obiettivo è quello di individuare l'alternativa meno costosa

⁴⁹ Ferrandiz J, Towse A, *What is the role of HTA for Biosimilar?* OHE, 2014.

afferma che sotto il profilo clinico i medicinali biosimilari devono essere attentamente monitorati su base continuativa durante la fase di post-approvazione, includendo una continua valutazione del rischio-beneficio. La sostituzione risulta possibile solo se il medico prescrittore dà consenso preventivo.

Veniva sin dal 2010 evidenziato che esisteva una discordanza negli atteggiamenti fra le Autorità di regolazione e quelle di HTA verso i farmaci biosimilari. Le prime considerano i biosimilari sufficientemente simili al prodotto di riferimento chiedendo quindi una presentazione abbreviata; le autorità HTA considerano i biosimilari non così simili al prodotto originator tali da richiedere una presentazione completa ed una analisi economica⁵⁰.

Appare opportuna una serie di riflessioni sul tema dell'HTA. Questa rappresenta certamente uno strumento di valutazione sull'opportunità di un biosimilare. Ma deve essere valutato un altro aspetto che è il costo che implica l'adozione di uno studio di HTA. Pertanto, sarà da considerare l'opportunità di sviluppare delle vere e proprie analisi di HTA o mini-HTA.

In questo contesto uno studio di mini-HTA ha l'obiettivo di qualificare una serie di evidenze primarie e secondarie, utile ai decisori e agli utilizzatori e sintetizzano valutazioni di tipo clinico e di tipo economico legate all'introduzione di farmaci biosimilari.

Va ricordato che nella realtà italiana, non sono moltissimi i rapporti di HTA dedicati, ossia una valutazione che usa dati diretti italiani produzione di queste valutazioni. Pertanto, un approccio di miniHTA rappresenta una semplificazione ma comincia ad essere uno strumento di informazione.

⁵⁰ Stewart A, Aubrey P, Belsey J, (2010), *Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals*, in Current Medical Research Opinions, (2010):2119-2126.

Secondo gli studiosi infatti l'analisi costo-utilità è appropriata per biosimilari solo quando l'esperienza clinica dimostra una differenza di eventi avversi rari o l'utilizzo differenziato delle risorse tra l'originator e il biosimilare, o tra biosimilari. Sostengono altresì che, una volta approvati, i produttori di farmaci biosimilari e gli enti regolatori dovrebbero mantenere una rigorosa farmacovigilanza per escludere eventi di immunoreattività o di altri eventi avversi rari.



Centro Studi



Centro Studi

**QUALI SONO I FATTORI CULTURALI
CHE INFLUENZANO IL CONSUMO DEI
FARMACI BIOSIMILARI?**



Centro Studi

La complessità delle caratteristiche dei farmaci biosimilari richiede una serie di considerazioni su diversi punti, in parte maturati dalle esperienze estere, in parte da percorsi già intrapresi nella realtà italiana (a livello nazionale o locale):

- (1) necessaria informazione al paziente da parte del personale sanitario.

Oggi, i farmaci biosimilari, in Italia, sono destinati principalmente a presidi ospedalieri o comunque vengono somministrati per la gran parte da personale sanitario. In un contesto di coinvolgimento del paziente nelle scelte terapeutiche occorre che: (i) il corpo sanitario possa disporre di informazioni sufficienti per poter prescrivere un farmaco biosimilare rispetto al farmaco biologico, (ii) il personale sanitario sia in grado di ben spiegare al paziente il valore, i vantaggi e i rischi dei farmaci biosimilari, (iii) la comprensibilità di queste informazioni sia un tassello per un più sistematico coinvolgimento del paziente.

- (2) trasparenza nei meccanismi di intercambiabilità e/o sostituibilità (da farmaco originatore a farmaco biosimilare).

In teoria, soprattutto per i farmaci acquistati dal SSN, la sostituibilità del farmaco originatore con un farmaco biosimilare è semplice possibile (anzi, raccomandata per i pazienti naïve). Ma occorre, al fine di evitare conflitti o incomprensioni, rendere trasparenti i meccanismi che regolano la sostituzione.

- (3) non similitudine fra “farmaco originatore e farmaco equivalente/generico” e “farmaco biologico e farmaco biosimilare”.

Il farmaco equivalente/generico si fonda sul concetto di bioequivalenza⁵¹, mentre quello biosimilare si fonda sul concetto di biosimilarità. Questa seconda caratteristica è sicuramente più complessa da spiegare, e concettualmente la biosimilarità e la bioequivalenza non sono sovrapponibili.

- (4) definizione di un percorso “culturale” affinché questo tipo di farmaco venga accettato più facilmente.

In Italia, quando vennero introdotti i farmaci generici (equivalenti) ci fu certamente una difficoltà comunicativa da parte delle Autorità regolatorie. Ciò portò – nelle fasi di introduzione del farmaco equivalente – ad un effettivo ritardo nella conquista di quote di mercato⁵². Intervenero diversi atti normativi volti a rendere più

⁵¹ La bioequivalenza può essere definita come assenza di differenze significative, misurate secondo metodi statistici prestabiliti fra farmaco originatore e farmaco equivalente in termini di biodisponibilità.

⁵² La discussione su questo punto può essere lunga e controversa. Il sistema delle industrie del

conveniente nonché più accessibile il farmaco generico (nel frattempo ridenominato equivalente) ai consumatori. Il percorso di diffusione dei farmaci biosimilari, sebbene meno evidente rispetto agli equivalenti, visto che la decisione di prescrizione spetta solo al personale medico, rischia le medesime difficoltà di introduzione riscontrate negli stessi equivalenti.

NECESSARIA INFORMAZIONE AL PAZIENTE DA PARTE DEL PERSONALE SANITARIO

Alcuni studi avvalorano il principio che un percorso di condivisione delle informazioni con il paziente consente di spostare permanentemente il consumo da un farmaco biologico a un farmaco biosimilare.

Un esempio è dato dall'esperienza dello *Skånes universitetssjukhus*⁵³.

Nel giugno 2009, la direzione dell'ospedale (centro prescrittore dell'intera Regione) ha approvato un nuovo PDTA che prevedeva la somministrazione di farmaci biosimilari per bambini che necessitavano di rhGH (ormone della crescita). Si è adottato un approccio di dialogo, senza optare scelte *top-down* ma discutendo prima fra i professionisti e poi con i familiari dei pazienti⁵⁴. Associato alla strategia del dialogo, è stato adottato un modello di previsione della crescita dei bambini utilizzando il farmaco biologico originatore; se durante la somministrazione del farmaco biosimilare si fosse verificato uno scostamento rispetto alle previsioni del modello di crescita, il Centro immediatamente avrebbe ripreso la somministrazione del farmaco biologico originatore. I risultati sono stati molto positivi: su 102 pazienti, 98 hanno accettato la sostituzione con il biosimilare e su tali pazienti non sono state riscontrate differenze di risultato rispetto ai farmaci originatori.

La necessità di un dialogo costruttivo con i pazienti viene confermato da un altro studio⁵⁵. Questo riguardava l'uso di insulina, e prevedeva la somministrazione di un questionario a cui hanno risposto oltre 3.200 pazienti. Il questionario e lo

farmaco sosteneva che i prezzi dei farmaci originatori (e dei *me-too*) essendo più basso rispetto alla media europea non spingeva i produttori di farmaci generici ad effettuare investimenti consistenti per entrare in maniera decisa sul mercato. Le Autorità pubbliche, invece, ritenevano che il ritardo fosse determinato: (i) da una scarsa conoscenza/diffidenza di parte del personale sanitario, (ii) un modello di remunerazione della farmacia che non facilitava l'accesso di questi farmaci, (iii) una strategia delle aziende proprietarie di originatori (o *me-too*) volta a evidenziare possibili effetti collaterali prodotti da farmaci equivalenti.

⁵³ Flodmark C, Lilja K, Woehling H, Järholm K, *Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden*, in *Biologics in Therapy*, (2013)3:35-43.

⁵⁴ Essendo l'ospedale l'unico centro prescrittore della Regione, i sanitari potevano anche evitare questa strategia e imporre una scelta del biosimilare.

⁵⁵ Wilkins A, et al., *Patient Perspectives on Biosimilar Insulin* in *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2014 Vol. 8(1) 23-25.

studio sono stati sviluppati negli USA, e pertanto il fattore prezzo è una variabile determinante dei comportamenti dei diabetici. Dall'indagine condotta risulta che circa il 66% della popolazione analizzata sarebbe ben disposta ad usare insulina biosimilare, ma di converso esiste una parte della popolazione che non la userebbe mai (circa il 20%). Le ragioni per il non uso di biosimilari, dipendono da alcune perplessità sull'efficacia (21%) e sugli effetti collaterali negativi (7%). Inoltre, molti dei rispondenti hanno sottolineato che l'efficacia del biosimilare deve essere esattamente la stessa del farmaco originatore⁵⁶. Un ulteriore elemento di riflessione riguardava anche il *device* che aveva una grande importanza nell'efficacia del farmaco (problemi nella distribuzione o problemi nella semplicità d'uso). A favore dei farmaci originatori, sempre secondo lo studio, c'è la sicurezza rappresentata dal *brand* (40% dei rispondenti considera il *brand* come fattore di qualità e che offre fiducia). Inoltre, le precedenti esperienze negative di diversi rispondenti con farmaci generici (non biosimilari) (32%) hanno creato perplessità verso questo tipo di farmaco.

I due articoli dimostrano come la conoscenza del farmaco biosimilare sia fondamentale per la sua accettabilità fra i pazienti.

Nel caso svedese la costituzione di un team apposito per comunicare con i familiari dei pazienti (composto da 1 endocrinologo e 1 infermiere specialista, e la frequente presenza del direttore dell'unità pronto a risposte su qualsiasi dubbio), nonché la disponibilità a verificare se il modello predittivo dello sviluppo dei bambini trattati con farmaci originatori dava risultati eguali a quelli osservati con trattamento con farmaci biosimilari, hanno rappresentato un punto di forza notevole per la riuscita del progetto.

Invece, nel caso USA, dove la variabile del prezzo incide considerevolmente nelle scelte degli individui, la sostanziale assenza di conoscenza nei pazienti del farmaco biosimilare si qualifica con una serie di giudizi spesso fondati su sospetti non comprovati⁵⁷.

L'esperienza svedese, ricordando che la copertura pubblica dei farmaci è simile a quella italiana, evidenzia che solo un percorso formativo del paziente consente l'accettazione ad usare un biosimilare.

TRASPARENZA NEI MECCANISMI DI INTERCAMBIABILITÀ E SOSTITUIBILITÀ (DA FARMACO ORIGINATORE A FARMACO BIOSIMILARE)

Un farmaco si definisce “intercambiabile” se questo può essere somministrato

⁵⁶ Nell'indagine in questione i farmaci biologici originatori erano: Lantus di Sanofi; Novolog di Novo Nordisk; Levemir di Novo Nordisk.

⁵⁷ Oltre a misurarsi come proxy attraverso risposte che denotano una non conoscenza del biosimilare.

o dispensato al posto di un altro prodotto cl clinicamente equivalente previo il consenso del prescrittore. Esemplicando, il farmaco può essere “intercambiabile” dal farmacista ospedaliero, sempre che il medico prescrittore dia il proprio consenso.

Un farmaco si definisce “sostituibile” se questo può essere somministrato o dispensato al posto di un altro prodotto clinicamente equivalente senza il consenso del medico prescrittore. Esemplicando, il farmaco può essere “sostituito” dal farmacista senza che necessariamente il medico dia il proprio consenso. In alcuni casi è prevista dalla regolamentazione nazionale (o regionale) la “sostituibilità automatica”, comunque ben regolata dalla stessa norma. Questa è una pratica per cui i farmacisti, sulla base di una norma, possono dispensare un altro farmaco.

I concetti di “intercambiabilità” e di “sostituibilità” contengono implicazioni differenti fra EMA e FDA.

Secondo l’FDA l’intercambiabilità implica anche sostituibilità automatica. Nel *Purple Book* vi è l’elenco dei farmaci biologici, compresi eventuali biosimilari e prodotti biologici intercambiabili autorizzati dalla FDA stessa ai sensi del Public Health Service (PHS Act). Negli USA al momento della Market Authorization (MA) viene anche definita l’intercambiabilità⁵⁸.

L’EMA lascia ai singoli Stati i criteri di definizione della sostituzione (e indirettamente della intercambiabilità) sia essa automatica o meno.

L’EMA individua 3 fattispecie (i. interscambiabilità; ii. sostituibilità; iii. sostituibilità automatica). Ciascuna di queste fattispecie risponde all’appropriatezza della terapia. Ma queste potrebbero generare confusione nel paziente e alimentare una scarsa chiarezza sul farmaco biosimilare (anche alla luce del fatto che il farmaco biosimilare non è come il farmaco equivalente). Appare opportuno che l’applicazione concreta delle 3 fattispecie sia omogenea in tutto il territorio EMA.

NON SIMILITUDINE FRA “FARMACO ORIGINATORE E FARMACO EQUIVALENTE” E FRA “FARMACO BIOLOGICO E FARMACO BIOSIMILARE”

Un primo elemento chiave nell’approvazione di un farmaco biosimilare sta proprio del nuovo paradigma farmacologico implicito. Questo comporta che il farmaco biosimilare non possa replicare alla totalità delle informazioni cliniche rispetto al prodotto di riferimento. Ne consegue che il corpo medico dovrà far propria questa caratteristica (biosimilarità), ben differente rispetto alla bioequivalenza. Ad esempio, l’azienda che richiede l’approvazione di una versione biosimilare di un

⁵⁸ FDA, *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations*, su <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

farmaco originatore non deve replicare la totalità dei dati clinici per dimostrare che il proprio prodotto è efficace, quanto dimostrare un elevato grado di somiglianza fra il farmaco originatore e quello biosimilare. Tale somiglianza sarà valutata sulle basi precedentemente accennate.

Nei farmaci micromolecolari, il fatto che il principio attivo, nel farmaco originator e nel farmaco equivalente, sia lo stesso così come la forma farmaceutica, fa sì che si abbia una bioequivalenza. La differenza invece fra farmaco biologico originatore e farmaco biologico simile risiede nella bassa probabilità di differenze clinicamente significative e sostanzialmente equivalenti, ricordando che l'uguaglianza assoluta è impossibile da ottenere vista la complessità di struttura e di produzione dei farmaci biologici.

Appare pertanto rendere molto più chiara la differenza per evitare possibili incomprensioni.

DEFINIZIONE DI UN PERCORSO “CULTURALE” AFFINCHÉ QUESTO TIPO DI FARMACO VENGA ACCETTATO PIÙ FACILMENTE

L'osservazione del percorso che ha visto introdotti i farmaci generici consente di individuare alcuni punti di forza e punti di debolezza che possono essere d'aiuto per definire eventuali aspetti ottimali.

Un primo aspetto che ha caratterizzato la difficoltà nel percorso di rafforzamento delle quote di mercato di farmaci generici è stato quello di trasmettere il messaggio (a tutti: pazienti, medici e farmacisti) che questi farmaci non sono meno efficaci o meno sicuri di quelli originali, "di marca". All'inizio, il messaggio sull'essenza dell'equivalente, ossia si usa il medesimo principio attivo nel farmaco micromolecolare originator e farmaco equivalente non è stato ben veicolato. Ne sono esempi la scarsa informazione relativa all'equivalenza farmacologica fra il farmaco equivalente e il medicinale di marca corrispondente, le abitudini o le necessità di alcuni pazienti riguardo agli aspetti tecnologici ed organolettici del farmaco da assumere, l'eventuale acquisto per conto di terzi e l'importanza che il paziente attribuisce alla prescrizione del proprio medico curante.

Strettamente connesso a questo aspetto, è la considerazione che diventa difficile per il paziente rendersi autonomo dalla prescrizione del medico. Sotto questo punto di vista, la prescrizione da parte del medico del solo principio attivo, accompagnata da un'introduzione informativa, è l'unica soluzione.

Le risposte offerte nelle diverse Regioni hanno comportato una serie di soluzioni volte a incentivare l'uso di farmaci equivalenti.

- (g) adeguamento del sistema incentivante. Vengono introdotte per questa tipologia di farmaci forme di incentivazione da parte dei medici (incentivi

- di tipo finanziario, forme di coinvolgimento progettuale e consapevole dei medici, ...). In generale, si è sviluppato un adeguato sistema di informazione a livello dei medici per evitare che la comparsa di un equivalente sia accompagnata da un automatico spostamento delle prescrizioni verso un farmaco di marca più costoso;
- (h) costruzione di una normativa specifica. Per agevolare l'uso degli equivalenti state definite diverse azioni per rendere alcuni mercati meno contendibili (abbassamento della durata della protezione brevettuale, norme sui prezzi, obblighi a cura del farmacista, ...);
 - (i) acquisto diretto (dal SSN). Molto spesso l'impostazione di gare basate su un obiettivo di spesa hanno consentito di ottenere risparmi medi elevati;
 - (j) controllo più efficace sulle prescrizioni dei MMG. Sono stati previsti, ad esempio, bonus o sconti, o meccanismi di premialità. Va però rilevato che la percezione del valore spesso sfugge al payer, pubblico o privato che sia;
 - (k) campagne di comunicazione di sensibilizzazione.

Alcune delle azioni adottate dalle Regioni per sollecitare l'adozione di farmaci equivalenti possono, con tutte le cautele, estendersi anche ai farmaci biosimilari.

Per quanto riguarda il tema della normativa specifica, punto (b), il modello adottato oggi (ossia un position paper AIFA e le norme regionali) ben risponde alle esigenze di trasparenza e salvaguardia del paziente e di un governo del settore dei biologici.

Per quanto riguarda il tema degli acquisti, punto (c), oltre alle indicazioni nella successiva parte, la vera sfida è rappresentata dall'effettivo avvio e grado di copertura delle Centrali di committenza che la norma prevede in 35 per tutti gli acquisti della PA.

Per quanto riguarda il tema del controllo, punto (d), già alcuni studi hanno rilevato episodi di switch da biosimilare a originator con una variabilità maggiore rispetto ad altri Paesi⁵⁹. Pertanto, un controllo più approfondito delle prescrizioni in relazione con la scheda paziente può verificare, ad esempio, se vi erano le condizioni per la prescrizione corretta di un biosimilare quando in quel caso sarebbe stato preferibile un originator.

⁵⁹ Loiacono C, et al., *How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011*. *BioDrugs*, 2012, 26(2):113-20.



Centro Studi

**QUALI SONO LE POLITICHE REGIONALI
E LA GESTIONE DEGLI ACQUISTI DEI
FARMACI BIOSIMILARI?**



Centro Studi

In Italia la prima norma statale che fa riferimento esplicito ai farmaci biosimilari è rappresentata da un provvedimento del 2006 (D. Lgs. n. 219/2006) nel quale si sottolinea la necessità di condurre studi pre-clinici e clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'autorizzazione per la loro entrata nei mercati.

E' noto il position paper dell'AIFA (ora in corso di revisione), che però non è entrato nel merito di alcuni aspetti legati alle politiche nazionali o regionali.

Va ricordato che le diverse Regioni negli scorsi anni hanno emanato direttive a favore dell'indicazione del principio attivo come riferimento anche per le gare di acquisto dei farmaci biologici.

Le iniziative regionali sono state possibili grazie a un contesto giuridico favorevole consolidato da due sentenze del Consiglio di Stato.

Nel 2009⁶⁰ e 2011⁶¹, la Corte ha affermato che, in base allo stato delle conoscenze, biosimilari e originatori "possono essere usati come equivalenti" con la "cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto". Viene perciò riconosciuto il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico, mettendo in concorrenza originatori e biosimilari; è garantita altresì la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento ma i medici sono tenuti a prescrivere il prodotto vincitore nei pazienti naïve, dovendo essere motivata per iscritto qualsiasi eccezione.

Diverse Regioni hanno già emanato decreti che orientano alla prescrizione dei biosimilari per il trattamento dei pazienti "*drug naïve*" (ossia quelli mai trattati in precedenza). Si prevede, inoltre, che il medico debba motivare la scelta di non prescrivere il farmaco a minor costo terapia al paziente naïve; per i pazienti in trattamento con il biologico originator è garantita la continuità terapeutica, per cui il medico può continuare la terapia già iniziata.

Il quadro italiano (nazionale) regola in parte gli acquisti dei biosimilari, rimandando alle indicazioni europee.

In linea di principio, si sono nel nostro Paese rilevate due posizioni: (i) quella della non sostituibilità automatica tra farmaco biotecnologico 'originator' e biosimilare. In questo caso, la decisione è subordinata al consenso del medico curante. Pertanto, ciò implica che possa trattarsi di non equivalenza terapeutica⁶² tra biofarmaci e tale rapporto di equivalenza deve essere accertato caso per caso, con

⁶⁰ Sentenza del Consiglio di Stato n. 7690 del 2009 e n. 7691 del 2009.

⁶¹ Sentenza del Consiglio di Stato n. 3572 del 2011.

⁶² Per equivalenza terapeutica si intende: "gruppo di farmaci che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da una efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive..." (Gazzetta Ufficiale n. 155 del 5 luglio 1999).

un'istruttoria pre-gara volta a determinare per quali indicazioni i farmaci diversi possono essere ritenuti equivalenti; (ii) quella che privilegia il principio dell'equivalenza terapeutica tra le due categorie di prodotti⁶³.

La scelta dalle stazioni appaltanti quindi è stata quella di confermare l'indispensabilità della gara fra originator e biosimilare poiché è prioritario il principio della concorrenza. Infatti,

“...tutti i prodotti a base di epoetina alfa rispondono alle stesse esigenze terapeutiche, e sono parimenti efficaci; e che non è possibile affermare la superiorità qualitativa di alcuno di essi (“originator” incluso) rispetto agli altri”⁶⁴.

Quindi è corretto aprire una gara fra farmaci biotecnologici e biosimilari a lotto unico legato al fabbisogno prevalente (ossia al fabbisogno ipotizzato per il trattamento delle patologie in cui essi sono effettivamente interscambiabili ed equivalenti). Con questo tipo di gare viene anche garantita la libertà prescrittiva del medico, che può comportare la necessità di acquistare separatamente e direttamente anche farmaci non aggiudicati.

Come emerge dalla tabella 1 http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/img_articoli/n16/n16_pol_san-tab1.png, i criteri scientifici e normativi adottati dalle Regioni sono:

- ✓ non sostituibilità automatica
- ✓ garanzia della continuità terapeutica
- ✓ principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico⁶⁵
- ✓ i medici sono tenuti a prescrivere il lotto vincitore nei pazienti *naïve* dovendo motivare per scritto le eccezioni.

Ad oggi tutte le gare effettuate in questo modo, ossia con raffronto concorrenziale tra farmaci biologici sono state dichiarate legittime dalla giurisprudenza (TAR e Consiglio di Stato). Infatti, oramai copiosa giurisprudenza mette in evidenza la opportunità del maggior *favor* verso l'apertura concorrenziale e consente la partecipazione alle gare anche ai produttori di farmaci biosimilari.

⁶³ Segnalazione pubblicata sul Bollettino AGCM n. 11/2011.

⁶⁴ Sentenza Consiglio di Stato n. 3572/2011.

⁶⁵ La giurisprudenza però consegna pareri circa la non censurabilità della scelta di porre i due prodotti (originator e biosimilare) in lotti distinti, anziché in un lotto unico, purché questa si accompagni alla congruità del rapporto percentuale del fabbisogno di ciascuna tipologia di farmaco, sulla scorta di una indagine sulle indicazioni terapeutiche e sulle condizioni cliniche (cfr. sentenza TAR Lombardia n. 817/2011 e TAR Sardegna n. 136/2011: “La scelta di operare un confronto concorrenziale tra le due tipologie di farmaci non è, pertanto, esclusa in radice ma va motivata in relazione alle esigenze cliniche, dalla cui valutazione deve emergere anche il livello del fabbisogno da acquisire mediante la procedura di gara pubblica; e quindi anche la distribuzione del fabbisogno tra il farmaco biotech e quello biosimilare”).

Un secondo aspetto emergente dalla giurisprudenza del Consiglio di Stato riguarda l'autonomia prescrittiva del medico in relazione a indicazioni penetranti regionali. Pertanto è prevista,

la possibilità che il medico richieda uno specifico medicinale [a base di un principio attivo che ha anche un suo biosimilare] [anche se più costoso] [...] previa la compilazione di una specifica relazione.

Il previsto obbligo di compilazione della relazione da un lato non possa considerarsi, di per se, limitativo della libertà prescrittiva del medico, che attraverso questa specifica procedura potrà comunque ottenere l'utilizzazione del farmaco da lui ritenuto maggiormente appropriato al caso di specie; dall'altro non possa considerarsi adempimento privo di utilità anche quando la prescrizione si riferisca a pazienti non naïve, tenendo conto che anche per i pazienti di questo tipo, secondo il position paper dell'AIFA e l'ulteriore letteratura scientifica richiamata nell'atto d'appello, sussistono casi in cui il farmaco già utilizzato può o addirittura deve essere sostituito con un altro biosimilare (quando la precedente esposizione al farmaco sia sufficientemente distante nel tempo e quando dall'impiego dello specifico farmaco siano emersi degli inconvenienti per il paziente).⁶⁶

Ogni Regione ha emanato atti normativi che regolamentano la sostituibilità e l'intercambiabilità con il prodotto di riferimento. Inoltre, per il contesto giuridico favorevole e la necessità di contenere la spesa ospedaliera la scelta di molte Regioni è stata quella di emanare direttive a favore del lotto unico.

⁶⁶ Consiglio di Stato, Ordinanza n. 4516/2015.

Tabella 7. Provvedimenti regionali sui biosimilari⁶⁷

Regione	riferimento normativo	sostituibilità e intercambiabilità	prescrizione nei pazienti naïve	continuità terapeutica
Basilicata	DGR 492/2014	si – solo prescrittore	si	si
Campania	DCA 15/2009	no	si	si
	Circ. 350/2010			
	DCA 27/2013			
Calabria	DCA 37/2014	si – solo prescrittore	si	si
Emilia Romagna	DGR 1540/2006	si – solo prescrittore	si	si
	DGR 2129/2010			
	DGR 490/2011			
	Doc. PTR 152/2011			
Friuli Venezia Giulia	LR 14/2011	si – solo prescrittore	si (almeno 80% dei pazienti naïve)	si
	DGR 153/2015			
Lombardia	DGR 2989/2014		si	si
Liguria	DGR 878/2014	si – solo prescrittore	indifferente nella prescrizione	si
Marche	DGR 1152/2011	si – solo prescrittore	si	si
	DGR 528/2012			
	DGR 974/2014			
	Linee attuazione PSR			
Molise	Dec. 5/2010	si – solo con parere del prescrittore	si	si
	Dec. 81/2010			
Piemonte	DGR 49/2007	si (anche dal farmacista) con l'eccezione dell'oncoematologia	si	
	DGR 51/2007			

⁶⁷Ns elaborazioni e aggiornamenti da dati in Casadei G, *Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?* in Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione 2013, 2 (5): 11-19.



Centro Studi

Regione	riferimento normativo	sostituibilità e intercambiabilità	prescrizione nei pazienti naïve	continuità terapeutica
	DGR 49-1620/2011			
	DGR 51-1622/2011			
Puglia	DGR 216/2014	si (anche dal farmacista) ⁶⁸	si	si
Sardegna	Del. 20-5/2011	si – solo prescrittore	si	si
Sicilia	Dec. Ass. 540/2014	si – solo prescrittore	si	si
Toscana	Del. 592/2010	si – solo prescrittore	si	si
Umbria	DGR 799/2013		si (dopo valutazione post-gara)	
Valle d’Aosta	DGR 1875/2014		si	
	DGR 240/2015			
Veneto	Dec. 34258/2011			
	DGR 2525/2013	si – solo prescrittore	si	si
	DGR 384/2014			

⁶⁸ La DGR non indica la sostituibilità, ma una circolare l’autorizza.



Centro Studi

In generale, la dimostrazione di similarità implica una equivalenza terapeutica e, di conseguenza, l'intercambiabilità sarebbe ammessa sotto il profilo normativo.

Tuttavia, l'EMA ha affermato che le linee guida non prendono in esame questo aspetto e ogni decisione di sostituire un originator con il biosimilare deve essere presa esclusivamente dal medico.

La posizione dell'EMA nella maggior parte dei Paesi europei è stata tradotta in divieto.

In Francia ed in Spagna, Grecia, Svezia e Finlandia la sostituzione è proibita o non raccomandata. E' assolutamente proibita in Germania mentre in Gran Bretagna e nel nostro Paese la responsabilità è demandata al medico.

Al di fuori dell'Europa, l'autorità sanitaria canadese ha ufficialmente dichiarato di non raccomandare la sostituzione automatica.



Centro Studi

QUALI SONO LE ESPERIENZE INTERNAZIONALI SUI FARMACI BIOSIMILARI?

In via preliminare va sottolineato che l'introduzione di farmaci biosimilari ha implicato una serie di revisioni normative, non potendo *sic et simpliciter* applicare la quella relativa ai farmaci equivalenti; ciò sia in Europa, sia negli altri Paesi non europei.

Sebbene il primo prodotto biosimilare (Omnitrope⁶⁹ di Sandoz) sia stato approvato e introdotto in Australia, l'Europa è stata la prima realtà a dotarsi di una regolamentazione quadro per i farmaci biosimilari. Infatti, la direttiva 2001/83/EC (2001) e le successive linee guida del 2004 contribuirono a rendere trasparente il quadro^{70 71}. Attualmente, l'Europa domina il mercato dei farmaci biosimilari con circa una quota del 40% del mercato mondiale (anno 2013).

The factors driving the European market are its well-defined regulatory guidelines; presence of various biosimilar drugs such as omnitrope, tevagrastim, and binocrits; numerous pipeline products; and more than 15 biologics going off-patent in the coming years. Although the penetration of biosimilars varies by country, it also depends on various other factors, including local pricing and reimbursement policies, stakeholder influence, and attitudes towards the adoption and use of biosimilars. Currently, Germany commands the highest share in the European market due to the presence of a reference pricing system.⁷²

Negli Stati Uniti, nel 2006 venne autorizzato il medesimo farmaco biosimilare (Omnitrope). Questa approvazione da parte dell'FDA diede però adito a una serie di controversie, portando l'Agenzia stessa a dichiarare che fino a quando non fossero state approvate norme chiare di riferimento, ogni altro biosimilare non sarebbe stato registrato. Solo con il *Pathway for Biosimilars Act* (2009) e il *Patient Protection and Affordable Care Act* (2010) la cornice legislativa è stata resa più chiara. In pratica, l'adozione tardiva dei due *Act* ha fatto sì che l'entrata sul mercato del primo biosimilare risalisse a aprile 2015.

Il Canada ha pubblicato nel 2010 delle Guidelines per l'approvazione dei biosimilari⁷³.

⁶⁹ E' un farmaco a base di somatropina (ormone della crescita).

⁷⁰ Direttiva 2003/63/CE e direttiva 2004/27/CE.

⁷¹ Kirchlechner T, *Biosimilar Regulatory Overview*, 2013 Tratto da Portal.anvisa.gov.br/: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d9517880410c414b93dd939cca79f4cf/Panorama+mundial+do+desenvolvimento+de+produtos+biotecnol%C3%B3gicos+-+Thomas+Kichlechner.pdf?MOD=AJPERES>

Sekhon B, Saluja V, *Biosimilars: an overview*, in *Biosimilar*, (2011)I:1-11.

⁷² Grabowski H, Guha R, Salgado M, *Biosimilar competition: lessons from Europe*, in *Nature Reviews | Drug Discovery*, 2014(vol. 13) 99-100.

⁷³ SEBs, Subsequent Entry Biologics.

The term "subsequent entry biologic" (SEB) is used by BGTD [Biologics and Genetic

L’Australia ha optato di far proprie le Guidelines dell’EMA, mentre in Giappone le Guidelines sono state approvate nel 2009.

In generale, tutti i Paesi si sono dotati di una regolamentazione quadro per i farmaci biosimilari. Comincia ad emergere, altresì, la necessità di raggiungere un accordo globale sui criteri e sulle linee guida per tali prodotti.

I percorsi intrapresi da alcuni Paesi europei nell’introduzione di farmaci biosimilari sono interessanti poiché consentono, all’interno di una normativa quadro, di evidenziare alcune specificità e soluzioni adottate.

GERMANIA

Attualmente, la Germania è il Paese in Europa con la maggiore domanda aggregata di farmaci biosimilari e quota di mercato⁷⁴.

Vi sono diverse ragioni per una diffusione così elevata:

- (i) c’è sempre stata una grande tradizione di consumo di farmaci generici, e tale tradizione si fonda su un sistema industriale che da decenni ha sviluppato specifiche expertise sul settore. Questo quadro si sta replicando anche nel settore dei farmaci biosimilari;
- (ii) il sistema delle Casse malattia ha posto specifici obiettivi (o quote) ai medici e ai Fondi malattia in materia di prescrizione e rimborsabilità dei biosimilari. Tali obiettivi variano per Länd, ma possono arrivare a prevedere, per le aree terapeutiche dove sono presenti biosimilari, prescrizioni di tali farmaci in una misura fino al 50%;
- (iii) inoltre, il modello del prezzo di riferimento di rimborso avvantaggia il farmaco biosimilare rispetto al suo originator.

Probabilmente, il metodo delle quote, punto (ii), è quello che spiega meglio la diffusione dei farmaci biosimilari⁷⁵, ossia vengono posti obiettivi (ragionevoli) di prescrizione di farmaci biosimilari⁷⁶.

Therapies Directorate of the Canadian Government] to describe a biologic product that would be similar to and would enter the market subsequent to an approved innovator biologic. This term was chosen as an alternative to "biogeneric" so as to clearly indicate a distinction between the provisional, but evolving, regulatory process for SEBs and that currently used for generic drugs. Other terms used include "similar biological medicinal products" in the European Union and "follow-on protein products" in the United States.

Health Canada, *Fact Sheet: Subsequent Entry Biologics in Canada*, in http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-eng.php (visitato 9 ottobre 2015)

⁷⁴ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

⁷⁵ Walsh K, Berger D, Boedenmuller W, Whitehouse J, *The German Quota System as a Model for Biosimilar Cost Savings in Epoetin Treatment*, in *Value in Health*, (2013)16-A427.

⁷⁶ Nello specifico, lo studio citato era focalizzato sull’epoietina, il farmaco biosimilare già da tempo

A differenza di altri Paesi, la tradizione di consumo dei farmaci equivalenti ha contribuito all'accettabilità maggiore dei farmaci biosimilari. Pertanto, il fattore "buona conoscenza" da parte dei pazienti non sembra che sia stato particolarmente rilevante.

REGNO UNITO

Le politiche di forte contenimento della spesa pubblica nel Regno Unito, nonché di riorganizzazione del NHS (e degli altri servizi sanitari nazionali) hanno visto nell'incremento del consumo dei farmaci biosimilari uno strumento per raggiungere gli obiettivi⁷⁷.

Nei diversi sistemi sanitari del Regno Unito, le strategie pubbliche hanno dovuto mediare fra obiettivi finanziari (riduzione della spesa) e interessi dei pazienti (miglior farmaco). Nel caso specifico, i farmaci biologici (*originator* o biosimilari) possono essere prescritti solo dai medici e non sono previste forme di sostituibilità fra farmaco *originator* e biosimilare⁷⁸.

Una strategia che merita attenzione, adottata nel NHS inglese, vede le analisi di HTA come strumento base per definire il valore di un farmaco. Quando entra sul mercato un farmaco biosimilare, il prezzo di questo è più basso e vi è una conseguente riduzione del costo per QALY. In diversi casi, si è osservato che il farmaco biosimilare rendeva sostenibile l'impiego di un prodotto biologico in alcune terapie, a differenza del farmaco *originator*.

Un fattore di criticità riguarda il tema della qualità secondo la percezione dei pazienti e dei medici. Già nel 2010 il NICE stese la sua prima HTA su un biosimilare (ormone della crescita), evidenziando che:

The Committee noted that the manufacturer of the biosimilar product had undertaken head-to-head trials with the originator product as part of its regulatory submission to the EMEA and that the studies had provided evidence of the equivalence of the two

presente sul mercato.

⁷⁷ Naturalmente, proprio per le caratteristiche tecnologiche e del mercato, le riduzioni di prezzo dei farmaci generici tradizionali non possono essere dello stesso grado dei biosimilari. Più precisamente, la riduzione media di prezzo rispetto all'*originator* nel caso di farmaci micromolecolari è circa il 70%, la riduzione media di prezzo rispetto all'*originator* nel caso di farmaci biologici è circa il 30%.

⁷⁸ In generale, non per i farmaci biologici, va ricordato che l'atto prescrittivo non è esclusivo dei medici. Infatti, infermieri, farmacisti e alcuni professionisti sanitari (podologi e fisioterapisti) possono prescrivere secondo due modalità: la prima è una prescrizione indipendente (in assenza, cioè, di un'indicazione del medico) e vale esclusivamente per alcuni tipi di farmaci; la seconda è la prescrizione concordata con il medico curante ed effettuata nell'ambito di specifici programmi terapeutici del paziente. Per le categorie professionali quali podologi e fisioterapisti la possibilità di prescrivere è limitata ad alcuni tipi di farmaci, tipicamente utilizzati per le patologie trattate da queste categorie.

products.⁷⁹

Sempre muovendosi sulla linea di una maggiore trasparenza e informazione sui farmaci biosimilari, sono emerse alcune criticità per quanto riguarda la farmacovigilanza. Infatti, l'apparente riluttanza tra i medici ad utilizzare farmaci biosimilari risiede nella mancanza di alcuni dati di conoscenza sugli effetti dei biosimilari rispetto agli originatori, nonché sulla sicurezza, qualità e efficacia⁸⁰.

Un'ulteriore difficoltà risiede nelle difficoltà di sviluppare alcune sperimentazioni cliniche⁸¹.

Gli sforzi verso cui si orientano i servizi sanitari nazionali sono:

1. offrire maggiori informazioni, che dovranno essere messe a disposizione da organismi di valutazione dei servizi sanitari (NICE per il NHS inglese, SMC⁸² per il National Service Scotland, AWMSG⁸³ per il NHS Wales);
2. garantire maggiore impegno da parte del NHS nel sollecitare i medici a:
(i) prescrivere, per i nuovi pazienti (pazienti naïve), il farmaco biosimilare piuttosto che l'*originator*; (ii) attenzione al costo-efficacia del farmaco originator e/o biosimilare quando diventano disponibili nuove prove e risultati.

FRANCIA

Il contesto francese presenta alcune analogie con quello italiano.

La maggiore attenzione a questo tipo di farmaco è connessa alla necessità di governo della spesa sanitaria.

Questo aspetto non si palesa solo come richiesta di maggiore prescrivibilità dei farmaci biosimilari già presenti sul mercato, ma principalmente in vista dell'entrata dal 2015 di un rilevante numero di farmaci biosimilari.

La recente riforma sanitaria francese consente una limitata sostituibilità da parte del farmacista (precedentemente questa non era assolutamente consentita). In pratica, i farmacisti francesi possono sostituire un farmaco biologico originator con un farmaco biosimilare, con precisi vincoli: (a) vale per i nuovi pazienti (pazienti naïve), che iniziano un trattamento; (b) il farmaco biosimilare deve appartenere al medesimo "gruppo biologico" del prescritto biologico; (c) la sostituibilità non è ammessa se nella prescrizione è esplicitata "la non sostituibilità".

⁷⁹ NICE, *Human growth hormone (somatropin) for the treatment of the growth failure in children*, TA188, 2010

⁸⁰ BGMA, *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*, 2013.

⁸¹ BGMA, *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*, 2013.

⁸² Scottish Medicines Consortium.

⁸³ All Wales Medicines Strategy Group.

La normativa presenta alcune aree che necessitano di approfondimenti, come la definizione di pazienti naïve⁸⁴, così il concetto di gruppo biologico.

Sempre avendo ben presente, l'obiettivo delle misure di contenimento finanziario, sono previsti altri interventi per incrementare l'impiego di farmaci biosimilari: (a) rafforzamento dell'informazione al corpo medico in termini di maggiore formazione; (b) pubblicazione di raccomandazioni cost-effectiveness per classi di farmaci inclusi quelle che hanno i biosimilari.

⁸⁴ Premesso che ogni paziente presenta una realtà clinica propria,

[...] si può peraltro ipotizzare che i pazienti di nuova diagnosi che siano “drug naïve” [ossia che non abbiano mai utilizzato farmaci biologici per il trattamento di una specifica patologia]. Pazienti con storia clinica complessa in termini di raggiungimento della risposta terapeutica, magari con tentativi ripetuti con i vari farmaci originatori (se ve ne fossero stati in alternativa l'uno con l'altro) o con diverse dosi, sarebbero senz'altro da spostare con estrema cautela dal trattamento nel quale sono stati stabilizzati. È chiaro che solo il personale medico si troverà nella condizione di poter intravedere tutte le implicazioni di un passaggio al biosimilare, decisione alla quale deve concorrere non solo il fattore economico, pur importantissimo, ma anche la conoscenza dell'anamnesi farmacologica e della storia clinica del singolo paziente.

SIF position paper, *Biosimilari. Opportunità e Problematiche*, in i Quaderni SIF III(10)2-5:2007



Centro Studi

**QUALI SONO ALCUNE QUESTIONI
CRITICHE CHE EMERGONO NEI
MERCATI ESTERI DEI FARMACI
BIOSIMILARI?**



Centro Studi

Dall'analisi di alcune esperienze europee, emergono aspetti di effettiva o potenziale criticità alla diffusione di farmaci biosimilari. Queste possono essere schematizzate come:

- fattori di limitazione della competitività dei farmaci biosimilari;
- capacità dei pazienti nel comprendere i valori del biosimilare.

Per quanto riguarda il primo punto, in mercati particolari quale quello dei farmaci, la presenza di più produttori genera meccanismi di competizione che possono generare una riduzione dei prezzi diretta o per quantità.

Il comparto dei farmaci biologici (*originator* e biosimilari) presenta alcune caratteristiche che lo differenziano da altri settori:

1. la presenza di pochi “acquirenti”⁸⁵;
2. un mercato con elevate barriere tecnologiche (e finanziarie) all'entrata, che consentono solo a poche imprese di produrre quei prodotti⁸⁶.

Per quanto riguarda il secondo punto, è necessario lavorare sulla formazione dei “pazienti” di accettare l'idea di assumere un prodotto biosimilare.

FATTORI PER UNA MAGGIORE COMPETITIVITA' NEI MERCATI CON FARMACI BIOSIMILARI

Per un'analisi dei processi competitivi è preferibile partire da alcune considerazioni empiriche, relative al funzionamento dei mercati.

IL RAPPORTO “QUALITÀ-PREZZO”

Allo stato attuale i mercati dove esistono farmaci biosimilari sono: (i) epoietina [alfa e zeta]; (ii) filgrastima; (iii) follitropina alfa; (iv) infliximab; (v) insulina; (vi) somatropina⁸⁷.

Di questi mercati, quello più interessante è la filgrastima. In questo sembra esservi una maggiore accettazione del biosimilare poiché i risultati in termini di efficacia e i vantaggi come rimborsabilità dei G-CSFs (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)⁸⁸ sono enormi. Inoltre, questo mercato ha visto l'entrata di

⁸⁵ Va ricordato che la riforma delle Centrali Uniche di Committenza (soggetti aggregatori) per gli acquisti oltre un determinato importo faciliterà gli acquisti programmati.

⁸⁶ In particolare, il mercato di questo tipo di farmaci presenta livelli molto elevati di complessità, ossia i livelli di sostituibilità fra prodotti competitori sono bassi. Generalmente, questi mercati hanno prodotti molto complessi e dimensioni di mercato continentale o mondiale [mercati con bassa contendibilità].

⁸⁷ Estrazione da database EMA del 9 ottobre 2015..

⁸⁸ IMS, *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape*, 2011.

farmaci biosimilari di seconda generazione, che durano più a lungo e richiedono un numero minore di infusioni.

Dall'osservazione di questo mercato, si osserva che:

1. il fattore prezzo (principalmente nei modelli a prezzo di riferimento di rimborso) sembra essere un fattore determinante nella competizione⁸⁹. Infatti, ricordando che in molti Paesi la somministrazione (e l'acquisto) dei farmaci non è a carico del singolo cittadino ma del sistema sanitario questo fa sì che quando sono presenti sul mercato anche prodotti biosimilari, i produttori di "farmaci originatori" fanno offerte competitive rispetto ai farmaci biosimilari, in termini di sconto, a favore degli ospedali acquirenti⁹⁰;
2. i prodotti di 2° generazione sono quelli che dominano già o si preparano a dominare i singoli mercati nazionali. Questi prodotti, rispetto a quelli di 1° generazione, probabilmente registrano un costo maggiore, ma portano maggiore efficacia. Pertanto, nella fase di prescrizione va rafforzandosi il concetto di valore complessivo del farmaco anche a scapito di un risparmio maggiore⁹¹;
3. sempre i prodotti di 2° generazione – pur essendo più costosi – possono necessitare di una riorganizzazione del modello gestionale di erogazione, coinvolgendo principalmente il corpo sanitario⁹².

UNA FILIERA DI PRODUZIONE E ASSISTENZA PER IL FARMACO BIOSIMILARE

Un altro fattore che viene notato in alcune realtà, ma che presumibilmente verrà superato nel medio periodo, è l'assenza di una struttura di servizio dell'azienda produttrice di biosimilari localizzata nel Paese che utilizza il farmaco. Tale assenza, note le complessità di questo tipo di farmaci, in diversi casi produce l'effetto di preferire aziende con sede nel proprio Paese al fine di rispondere rapidamente e agevolmente ai bisogni del corpo sanitario o dei pazienti. E' chiaro che questo fattore si manifesta nei Paesi UE di minori dimensioni⁹³.

LA CAPACITÀ DEI CONSUMATORI NEL COMPRENDERE I VALORI DEI BIOSIMILARI

Questo aspetto presenta diverse complessità legate ai valori che una società

⁸⁹ IMS, *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape*, 2011.

⁹⁰ Questo processo sembra aver un maggior peso in Paesi quali la Svezia e il Regno Unito.

⁹¹ Grabowski H, Guha R, Salgado M, *Biosimilar competition: lessons from Europe*, in [Nature Reviews | Drug Discovery](#), (vol. 13) 2014:99-100.

⁹² Grabowski H, Guha R, Salgado M, *Biosimilar competition: lessons from Europe*, in [Nature Reviews | Drug Discovery](#), (vol. 13) 2014:99-100.

⁹³ KCE, *Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium*, 2014.

trasmette e soprattutto nella fiducia nelle proprie Istituzioni nonché nei player coinvolti.

Diversi studi econometrici hanno evidenziato come la domanda per farmaci sia piuttosto anelastica rispetto al prezzo, ma via via che vengono introdotti farmaci generici e si conferma la loro bontà, tale anelasticità si riduce. Pertanto, la domanda di farmaci assume maggiore sensibilità al prezzo sia per le ordinarie dinamiche concorrenziali (variazione prezzo), ma anche per un'accresciuta fiducia nei prodotti.

Al riguardo, per monitorare al meglio le problematiche dal punto di vista dei pazienti, va rilevato quanto approfondito dal National Comprehensive Cancer Network⁹⁴. Da una serie di indagini, i pazienti-consumatori: (i) individuano come preoccupazione primaria quella relativa alla sicurezza, all'efficacia e alla qualità dei farmaci biosimilari; (ii) evidenziano nella trasparenza e chiarezza della regolamentazione una strategia per evitare/ridurre potenziali rischi.

Quando queste condizioni sono rispettate, allora si genera una maggiore fiducia nello sviluppo scientifico in generale, e in concreto una migliore comprensione di come i farmaci biosimilari agiscono e quando la sostituzione rispetto all'originator può avvenire.

Il tempo necessario per effettuare studi clinici, dimostrare la sicurezza e l'efficacia del biosimilare è spesso lungo; ma questi studi devono essere condotti in modo che prendano il tempo necessario per soddisfare standard di efficacia e di sicurezza e assicurare che i pazienti con malattie gravi possano avere accesso a tutti i trattamenti disponibili.

Però, almeno in mercati dove il paziente deve farsi carico in parte del costo dei farmaci, il paziente si trova a dover mediare fra la disponibilità/possibilità a spendere e la qualità del prodotto.

Sempre il NCCN – che opera nel contesto USA – evidenzia che quando biosimilari sono disponibili e sono in grado di garantire una maggiore concorrenza ai farmaci biologici esistenti, l'effetto si riversa sul prezzo^{95 96}.

A questo riguardo (elasticità della funzione della domanda in relazione al prezzo), il Rapporto del Patient Data Analysis ha evidenziato che ben il 27% della popolazione USA ha superato il proprio limite massimo di copertura di farmaci (dato

⁹⁴ NCCN, *NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives*, in Journal of National Comprehensive Cancer Network, 2011(vol. 9) s1-s22.

⁹⁵ Va ricordato che negli USA, per il modello di assistenza sanitaria, il costo dei farmaci è parzialmente o totalmente a carico dell'assicurato. Pertanto, il prezzo rende in questo contesto elastica la domanda.

⁹⁶ NCCN, *NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives*, in Journal of National Comprehensive Cancer Network, 2011(vol. 9) s1-s22.



del 2011)⁹⁷. Questo valore è destinato ad aumentare. Da qui una breve serie di valutazioni: (a) la necessità di disporre di un meccanismo di competizione basato sul prezzo; (b) la valutazione di rimodulare la durata della protezione brevettuale; (c) il prezzo dei farmaci dipende anche dalla quantità acquistata dai sistemi sanitari dei diversi Paesi. Nel caso di farmaci biologici, una maggiore centralizzazione degli acquisti consente di disporre di un potere negoziale da parte dell'Amministrazione pubblica maggiore.

Nel panorama europeo il fattore prezzo è certamente meno incidente rispetto a quello USA; in quest'ambito pertanto considerazioni più connesse a temi quali la sicurezza e l'efficacia incidono in misura maggiore.

Il fattore "dialogo", ossia comunicazione da parte del corpo sanitario assume quindi una grande importanza.

Pertanto, la conoscenza la più completa possibile del farmaco biosimilare da parte del paziente (o dei suoi familiari) è fondamentale affinché venga accettato.

Quando il dialogo prevede la costruzione di un team apposito per comunicare con i pazienti nonché la disponibilità a verificare se il modello predittivo di due trattamenti (con farmaco originatore e con biosimilare) rappresenta un punto di forza notevole per l'accettabilità stessa⁹⁸.

⁹⁷ Patient Advocate Foundation, *Patient Data Analysis Report*, 2013.

⁹⁸ Flodmark C, Lilja K, Woehling H, Järholm K, *Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden*, in *Biologics in Therapy*, (2014)3:35-43.



Centro Studi

FARMACI BIOSIMILARI APPROVATI DA EMA



Centro Studi

Tabella 8. Farmaci biosimilari approvati (e presenti sul mercato) da EMA⁹⁹

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	insulin glargine	A10AE04	Eli Lilly Regional Operations GmbH 09/09/2014	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 2 years and above.
Abseamed	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG 28/08/2007	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic renal failure (CRF) in adult and paediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment of anaemia associated with chronic renal failure in paediatric and adult patients on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis; • treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis. <p>Treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre existing anaemia at the start of chemotherapy). Abseamed can be used to increase the yield of autologous blood from patients in a predonation programme. Its use in this indication must be balanced against the reported risk of thromboembolic events. Treatment should only be given to patients with moderate anaemia (haemoglobin (Hb) 10-13 g/dl [6.2-8.1 mmol/l], no iron deficiency), if blood saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a</p>

⁹⁹ Estrazione effettuata il 9 ottobre 2015.

Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					large volume of blood (4 or more units of blood for females or 5 or more units for males). Abseamed can be used to reduce exposure to allogeneic blood transfusions in adult non iron deficient patients prior to major elective orthopaedic surgery, having a high perceived risk for transfusion complications. Use should be restricted to patients with moderate anaemia (e.g. Hb 10-13 g/dl) who do not have an autologous predonation programme available and with an expected blood loss of 900 to 1800 ml.
Accofil	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Accord Healthcare Ltd 18/09/2014	<p>Accofil is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of Accofil are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Accofil is indicated for the mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).In patients, children or adults with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/L$, and a history of severe or recurrent infections, long term administration of Accofil is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events. Accofil is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.</p>
Bemfola	follitropin alfa	follitropin alfa	G03GA05	Finox Biotech AG 27/03/2014	<p><u>In adult women</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anovulation (including polycystic ovarian disease, PCOD) in women who have been unresponsive to treatment with clomiphene citrate



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<ul style="list-style-type: none"> Stimulation of multifollicular development in patients undergoing superovulation for assisted reproductive technologies (ART) such as in vitro fertilisation (IVF), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) and zygote intra-fallopian transfer (ZIFT) <p>Follitropin alfa in association with a luteinising hormone (LH) preparation is recommended for the stimulation of follicular development in women with severe LH and FSH deficiency. In clinical trials these patients were defined by an endogenous serum LH level 1.2 IU/l</p> <p><u>In adult men</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Follitropin alfa is indicated for the stimulation of spermatogenesis in men who have congenital or acquired hypogonadotropic hypogonadism with concomitant human Chorionic Gonadotrophin (hCG) therapy
Binocrit	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Sandoz GmbH 28/08/2007	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic renal failure (CRF) in adult and paediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment of anaemia associated with chronic renal failure in paediatric and adult patients on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis; treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis; <p>Treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre-existing anaemia at the start of chemotherapy).</p>
Biograstim	filgrastim	filgrastim	L03AA02	AbZ-Pharma GmbH 15/09/2008	<p>Biograstim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception</p>



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Biograstim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).</p> <p>In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$, and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of Biograstim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Biograstim is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.</p>
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Hexal AG 28/08/2007	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic renal failure (CRF) in adult and paediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment of anaemia associated with chronic renal failure in paediatric and adult patients on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis; <p>Treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis.</p> <p>Treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre-existing anaemia at the start of chemotherapy).</p>
Filgrastim	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hexal AG	Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
Hexal				06/02/2009	<p>neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy. Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs). In children and adults with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$, and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Treatment of persistent neutropenia (ANC $0.5 \times 10^9/l$), and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other therapeutic options are inappropriate.</p>
Grastofil	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Apotex Europe BV 18/10/2013	<p>Grastofil is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of Grastofil are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Grastofil is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).</p> <p>In patients, children or adults with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times$</p>

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					10 ⁹ /L, and a history of severe or recurrent infections, long term administration of Grastofil is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events. Grastofil is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to 1.0 x 10 ⁹ /L) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.
Inflectra	infliximab	infliximab	L04AB02	Hospira UK Limited 10/09/2013	<p><u>Rheumatoid arthritis</u></p> <p>Inflectra, in combination with methotrexate, is indicated for the reduction of signs and symptoms as well as the improvement in physical function in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adult patients with active disease when the response to diseasemodifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate; • adult patients with severe, active and progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs. <p>In these patient populations, a reduction in the rate of the progression of joint damage, as measured by Xray, has been demonstrated.</p> <p><u>Adult Crohns disease</u></p> <p>Inflectra is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment of moderately to severely active Crohns disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and / or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies; • treatment of fistulising, active Crohns disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with conventional treatment (including antibiotics, drainage and immunosuppressive therapy). <p><u>Paediatric Crohns disease</u></p> <p>Inflectra is indicated for treatment of severe, active Crohns disease in</p>



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>children and adolescents aged six to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Infliximab has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.</p> <p><u>Ulcerative colitis</u> Inflectra is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6mercaptopurine (6MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p><u>Paediatric ulcerative colitis</u> Inflectra is indicated for treatment of severely active ulcerative colitis in children and adolescents aged six to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p><u>Ankylosing spondylitis</u> Inflectra is indicated for treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.</p> <p><u>Psoriatic arthritis</u> Inflectra is indicated for treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate.</p> <p>Inflectra should be administered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in combination with methotrexate; • or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated. <p>Infliximab has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by Xray in patients with polyarticular</p>

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>symmetrical subtypes of the disease.</p> <p><u>Psoriasis</u></p> <p>Inflectra is indicated for treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or psoralen ultra-violet A (PUVA).</p>
Nivestim	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hospira UK Ltd 08/06/2010	<p>Filgrastim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Filgrastim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs).</p> <p>In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$ and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Filgrastim is indicated for the treatment of persistent neutropenia ($ANC 1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.</p>
Omnitrope	somatropin	somatropin	H01AC01	Sandoz GmbH 12/04/2006	<p><u>Infants, children and adolescents</u></p> <p>Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone (GH).</p> <p>Growth disturbance associated with Turner syndrome.</p> <p>Growth disturbance associated with chronic renal insufficiency.</p>

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>Growth disturbance (current height standard-deviation score (SDS) -2.5 and parental adjusted SDS -1) in short children / adolescents born small for gestational age (SGA), with a birth weight and / or length below -2 standard deviations (SDs), who failed to show catch-up growth (height velocity (HV) SDS 0 during the last year) by four years of age or later. Prader-Willi syndrome (PWS), for improvement of growth and body composition. The diagnosis of PWS should be confirmed by appropriate genetic testing.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>Replacement therapy in adults with pronounced growth hormone deficiency. Patients with severe growth hormone deficiency in adulthood are defined as patients with known hypothalamic pituitary pathology and at least one known deficiency of a pituitary hormone not being prolactin. These patients should undergo a single dynamic test in order to diagnose or exclude a growth hormone deficiency. In patients with childhood-onset isolated GH deficiency (no evidence of hypothalamic-pituitary disease or cranial irradiation), two dynamic tests should be recommended, except for those having low insulin-like-growth-factor-I (IGF-I) concentrations (SDS -2) who may be considered for one test. The cut-off point of the dynamic test should be strict.</p>
Ovaleap	follitropin alfa	follitropin alfa	G03GA05	Teva Pharma B.V. 27/09/2013	<p><u>In adult women</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anovulation (including polycystic ovarian syndrome) in women who have been unresponsive to treatment with clomifene citrate Stimulation of multifollicular development in women undergoing superovulation for assisted reproductive technologies (ART) such as in vitro fertilisation (IVF), gamete intra-fallopian transfer and zygote intra-fallopian transfer. <p>Ovaleap is indicated for the stimulation of spermatogenesis in men who have congenital or acquired hypogonadotropic hypogonadism with concomitant human chorionic gonadotropin (hCG) therapy.</p> <p>Ovaleap is indicated for the stimulation of spermatogenesis in men who</p>

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>have congenital or acquired hypogonadotropic hypogonadism with concomitant human chorionic gonadotropin (hCG) therapy.</p> <p><u>In adult men</u></p> <p>Ovaleap in association with a luteinising hormone (LH) preparation is recommended for the stimulation of follicular development in women with severe LH and FSH deficiency. In clinical trials these patients were defined by an endogenous serum LH level 1.2 IU/L.</p>
Ratiograstim	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm GmbH 15/09/2008	<p>Ratiograstim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Ratiograstim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).</p> <p>In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$, and a history of severe or recurrent infections, long term administration of Ratiograstim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Ratiograstim is indicated for the treatment of persistent neutropenia ($ANC 1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.</p>
Remsima	infliximab	infliximab	L04AB02	Celltrion Healthcare Hungary Kft. 10/09/2013	<p><u>Rheumatoid arthritis</u></p> <p>Remsima, in combination with methotrexate, is indicated for the reduction of signs and symptoms as well as the improvement in physical function in:</p>

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<ul style="list-style-type: none"> adult patients with active disease when the response to diseasemodifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate; adult patients with severe, active and progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs. <p>In these patient populations, a reduction in the rate of the progression of joint damage, as measured by Xray, has been demonstrated.</p> <p><u>Adult Crohns disease</u></p> <p>Remsimais indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment of moderately to severely active Crohns disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and / or an immunosuppressant or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies; treatment of fistulising, active Crohns disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with conventional treatment (including antibiotics, drainage and immunosuppressive therapy). <p><u>Paediatric Crohns disease</u></p> <p>Remsimais indicated for treatment of severe, active Crohns disease in children and adolescents aged six to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Infliximab has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.</p> <p><u>Ulcerative colitis</u></p> <p>Remsimais indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6mercaptopurine (6MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p>

Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p><u>Paediatric ulcerative colitis</u> Remsimais indicated for treatment of severely active ulcerative colitis in children and adolescents aged six to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p><u>Ankylosing spondylitis</u> Remsimais indicated for treatment of severe, active ankylosing spondylitis, in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.</p> <p><u>Psoriatic arthritis</u> Remsimais indicated for treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Remsima should be administered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in combination with methotrexate; • or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated. <p>Infliximab has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by Xray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease.</p> <p><u>Psoriasis</u> Remsimais indicated for treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or psoralen ultra-violet A (PUVA).</p>
Retacrit	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Hospira UK Limited 18/12/2007	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic renal failure (CRF) in adult and paediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment of anaemia associated with chronic renal failure in adult and paediatric patients on haemodialysis and adult

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<p>patients on peritoneal dialysis;</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis. <p>Treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre-existing anaemia at the start of chemotherapy).</p> <p>Retacrit can be used to increase the yield of autologous blood from patients in a predonation programme. Its use in this indication must be balanced against the reported risk of thromboembolic events. Treatment should only be given to patients with moderate anaemia (no iron deficiency), if blood-saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (four or more units of blood for females or five or more units for males).</p> <p>Retacrit can be used to reduce exposure to allogeneic blood transfusions in adult non-iron-deficient patients prior to major elective orthopaedic surgery, having a high perceived risk for transfusion complications. Use should be restricted to patients with moderate anaemia (e.g. Hb 10-13 g/dl) who do not have an autologous predonation programme available and with expected moderate blood loss (900 to 1800 ml).</p>
Silapo	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Stada Arzneimittel AG 18/12/2007	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic renal failure (CRF) in adult and paediatric patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment of anaemia associated with CRF in adult and paediatric patients on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis (see section 4.4); treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis (see section 4.4);



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
					<ul style="list-style-type: none"> treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements in adult patients receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, preexisting anaemia at the start of chemotherapy). <p>Silapo can be used to increase the yield of autologous blood from patients in a predonation programme. Its use in this indication must be balanced against the reported risk of thromboembolic events. Treatment should only be given to patients with moderate anaemia (no iron deficiency), if blood saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (4 or more units of blood for females or 5 or more units for males).</p>
Tevagrastim	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Teva GmbH 15/09/2008	<p>Tevagrastim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Tevagrastim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).</p> <p>In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$, and a history of severe or recurrent infections, long term administration of Tevagrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Tevagrastim is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV</p>



Centro Studi

Medicine Name	Active Substance	Common name	ATC code	Marketing Authorisation Holder and Authorisation date	Indication
Zarzio	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Sandoz GmbH 06/02/2009	<p>infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.</p> <p>Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone-marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia. The safety and efficacy of filgrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.</p> <p>Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).</p> <p>In children and adults with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $0.5 \times 10^9/l$, and a history of severe or recurrent infections, long term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.</p> <p>Treatment of persistent neutropenia ($ANC 1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other therapeutic options are inappropriate.</p>



Centro Studi



Centro Studi

BIBLIOGRAFIA



Centro Studi

- AIFA. (2008). Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, XV:3 128-129.
- AIFA. (2015, luglio 1). *Cos'è un farmaco*. Tratto da AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/cose-un-farmaco-0>
- AIFA. (2015, luglio). *Farmacovigilanza*. Tratto da www.aifa.gov.it
- AIFA. (2013). Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti. *audizione Commissione Sanità Senato*.
- AIFA. (2015, marzo). *Notizie AIFA*. Tratto da AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fda-approva-primario-farmaco-biosimilare-negli-usa>
- AIFA. (2013). *Position paper per i biosimilari*.
- AIFA. (2014). Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti negli ultimi 4 anni. *Pillole in breve*.
- AIFA, OssMed. (2014). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2013*.
- AIFA, OssMed. (2015). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2014*.
- AIOM. (2014). *Farmaci biotecnologici e biosimilari. La rivoluzione dei biotech:dalle eritropoietine agli anticorpi monoclonali in oncologia*.
- Arrow, K. (1962). Economic Welfare and and the Allocation of Resources for Invention. In R. Nelson, *The Rate and Direction of Inventive Activity*.
- Assogenerici. (2015, luglio). *Biosimilari*. Tratto da Assogenerici: <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari>
- Assogenerici. (2011). *Biosimilari: la guida*.
- BGMA. (2013). *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*.
- Casadei, G. (2013). Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo? *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2013*, 2 (5): 11-19.
- Commissione Regionale del Farmaco dell'Emilia Romagna. (2011). *Medicinali biosimilari: modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso PTR*.
- Commissione UE. (2013). *Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari*.
- Commissione UE. (2013). *Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari*.
- EGA e Assogenerici. (2011). *Biosimilari: la guida*.
- EMA. (2015, marzo). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedures fo Similar Biological Medicinal Products applications. *Questions & Answers*.



Centro Studi

EMA. (2011). EMA/837805/2011.

FDA. (2015, giugno 2). <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241718.htm>. Tratto da www.fda.gov.

FDA. (2015, giugno 3). *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations*. Tratto da FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

Ferrandiz, J., & Towse, A. (2014). *What is the role of HTA for Biosimilar?*

Flodmark, C., Lilja, K., Woehling, H., & Järholm, K. (2013). Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biologics in Therapy*, 3:35-43.

Grabowski, H., Guha, R., & Salgado, M. (2014). Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nature Reviews / Drug Discovery*, (vol. 13) 99-100.

Grabowsky, H. (2015). *Biosimilar Competition: Lessons from Europe and Prospects for the US*.

IMS Institute for Healthcare Informatics. (2014). *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*.

IMS. (2011). *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape*.

KCE. (2014). *Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium*.

Kirchlechner, T. (2013). *Biosimilar Regulatory Overview*. Tratto da [Portal.anvisa.gov.br/](http://portal.anvisa.gov.br/): <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d9517880410c414b93dd939cca79f4cf/Panorama+mundial+do+desenvolvimento+de+produtos+biotecnol%C3%B3gicos+-+Thomas+Kichlechner.pdf?MOD=AJPERES>

Loiacono, C., Sgroi, C., Coppolino, S., Cannata, A., Ferrara, R., Arcoraci, V., et al. (2012). How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs*, 26(2):113-20.

Ministero della Salute. (2015, luglio). *Health Technology Assessment (HTA)*. Tratto da Ministero della Salute: www.salute.gov.it/portale/temi/pd2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi

-medici&menu=tecnologie

Murphy, B. (2015, giugno 11). Debate over naming of biosimilars intensifies ahead of WHO meeting. *The Pharmaceutical Journal* .

NCCN. (2011). NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* , (vol. 9) s1-s22.

NICE. (2010). *Human growth hormone (somatropin) for the treatment of the growth failure in children*.

OMS. ((937) 2006). *Technical Report*.

Patient Advocate Foundation. (2013). *Patient Data Analysis Report*.

Sackman, J., & Kuchenreuther, M. ((2015) vol. 28:2). The Bullish Outlook for Biosimilars. *Biopharm international* .

Sekhon, B., & Saluja, V. (2011, Bhupinder Singh). Biosimilars: an overview. *Biosimilar* , I:1-11.

SIF. (2014). *Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia*.

Simoens, S. (2011). Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEconomics and Outcome Research* , (3) 29-36.

Stewart, A., Aubrey, P., & Belsey, J. (2010). Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. *Current Medical Research Opinions* , 2119-2126.

Walsh, K., Berger, D., Boedenmuller, W., & Whitehouse, J. (2013). The German Quota System as a Model for Biosimilar Cost Savings in Epoetin Treatment. *Value in Health* , 16-A427.

Wilkins, A., Venkat, M., Brown, A., Dong, J., Ran, N., Hirsch, J., et al. (2014). Patient Perspectives on Biosimilar Insulin. *Journal of Diabetes Science and Technology* , Vol. 8(1) 23–25.