



Farmaci Biosimilari

Aspetti scientifici e regolatori

19/12/2014

Riassunto

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica importante per trattare malattie gravi e debilitanti, ma sono gravati da costi che rischiano di mettere in seria crisi la sostenibilità del sistema sanitario nazionale (SSN). In uno scenario come questo i farmaci biosimilari, che sono “simili” ai farmaci biologici non più soggetti a copertura brevettuale, rivestono un ruolo fondamentale, poiché offrono un adeguato accesso alle cure contribuendo contemporaneamente alla sostenibilità finanziaria del SSN. I farmaci biosimilari approvati in sede europea sono infatti di composizione molto simile al prodotto biologico di riferimento (originatore) e sono autorizzati sulla base della loro comparabilità in termini di qualità, sicurezza ed efficacia: ciò determina che i due farmaci, oltre ad avere lo stesso meccanismo d’azione, siano anche equivalenti sul piano terapeutico. Non vi sono perciò ragioni scientifiche che giustifichino la scelta del farmaco di riferimento rispetto al biosimilare. Questa affermazione è sostenuta da studi chimico-analitici, farmacocinetici, farmacodinamici e da studi clinici controllati. Inoltre, come avviene per tutti i farmaci biologici, la sicurezza dei farmaci biosimilari è costantemente monitorata attraverso specifici studi di farmacovigilanza che hanno l’obiettivo di identificare o quantificare eventuali rischi oltre che confermarne l’efficacia dopo la commercializzazione. I farmaci originali possono quindi essere sostituiti dai biosimilari e soprattutto quando si tratta di una prima prescrizione è logico preferire un prodotto biosimilare perché ciò rappresenta un risparmio per il SSN senza ledere le necessità del paziente.

Bisogna infine considerare che un vasto numero di farmaci biologici ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale (ad esempio etanercept, cetuximab, infliximab, rituximab e trastuzumab) e copie di questi farmaci biotecnologici verranno prodotte e commercializzate a costi ridotti. Analogamente a quanto avviene per i farmaci equivalenti, la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco originatore e incrementarne l'uso significa anche diminuirne il prezzo nel tempo, contribuendo in tal modo a migliorare l'accesso alle cure. E' pertanto un dovere del medico contribuire a rendere disponibili risorse che possono essere meglio impegnate considerando le difficoltà economiche in cui si ritrova la sanità anche nella nostra Regione.

Chi volesse avere maggiori informazioni sugli studi richiesti per l’approvazione dei biosimilari, il monitoraggio della loro sicurezza, l’impatto sul SSN e le modalità che regolano la loro prescrizione, le può ritrovare nelle pagine seguenti.

1) Cos'è un farmaco biologico?

Un farmaco biologico è un farmaco che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Essi possono essere presenti naturalmente nel corpo umano e possono essere proteine, quali ormoni (ormoni della crescita, insuline, eritropoietine) ed enzimi, anticorpi monoclonali, ma anche emoderivati, medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline e allergeni. Se il principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico, si parla di *medicinale biologico in senso stretto*. Se invece si ottiene da organismi viventi mediante tecniche di ingegneria genetica (es. le tecnologie del DNA ricombinante) si parla di *medicinale biotecnologico*^{1,2}.

2) Cosa è un farmaco biosimilare e come avviene il suo processo produttivo?

Con il termine “biosimilare” si intende un medicinale *simile* al prodotto biologico di riferimento (medicinale di riferimento o originator) già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale è scaduta la copertura del brevetto. Un farmaco *biosimilare* ha lo stesso principio attivo del suo medicinale di riferimento, ed è comparabile in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Potrebbero, però, essere presenti delle piccole differenze dovute alla natura complessa dei principi attivi e alle tecniche di produzione, che determinano l'unicità del prodotto finale sia per il medicinale di riferimento sia per il biosimilare. Queste differenze riguardano aspetti quali la dimensione della molecola, la complessità della struttura, la stabilità del prodotto finale e modifiche post-trasduzionali, come ad esempio il profilo di glicosilazione^{1,2}.



3) In che cosa differisce un farmaco biologico rispetto a quello “tradizionale”?

I principi attivi dei farmaci biologici sono più grandi e complessi dei farmaci non biologici. Si tratta, di solito, di proteine ad alto peso molecolare sino a 1000 volte superiori alle molecole di sintesi chimica. Per tale motivo e per il fatto che sono molecole biologicamente attive hanno inoltre la potenzialità di attivare la risposta immunitaria (immunogenicità). Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre le complessità dei farmaci biologici. La loro complessità e il modo in cui vengono prodotti determina un certo grado di variabilità nelle molecole dello stesso principio attivo anche in lotti diversi dello di uno stesso farmaco. Questa variabilità è

quindi naturale per i farmaci biologici rispetto a quelli di sintesi, per cui le tecniche di produzione sono invece più semplici e facilmente riproducibili ^{1,2}.

4) Ci sono delle differenze in termini di efficacia e sicurezza tra un farmaco biosimilare e il medicinale di riferimento?

No, un farmaco biosimilare non deve differire, in maniera rilevante, da quello di riferimento in termini di efficacia e sicurezza. I farmaci biosimilari sono prodotti seguendo gli stessi standard dei farmaci biologici.

Prima di autorizzare un biosimilare all'immissione in commercio sul mercato europeo, l'European Medicines Agency (EMA), attraverso il Comitato per i Prodotti Medicinali ad uso umano (CHMP), valuta se il farmaco ha un profilo di sicurezza ed efficacia paragonabile a quello di riferimento ^{1,2}.

5) Come avviene il processo di approvazione di un farmaco biosimilare?

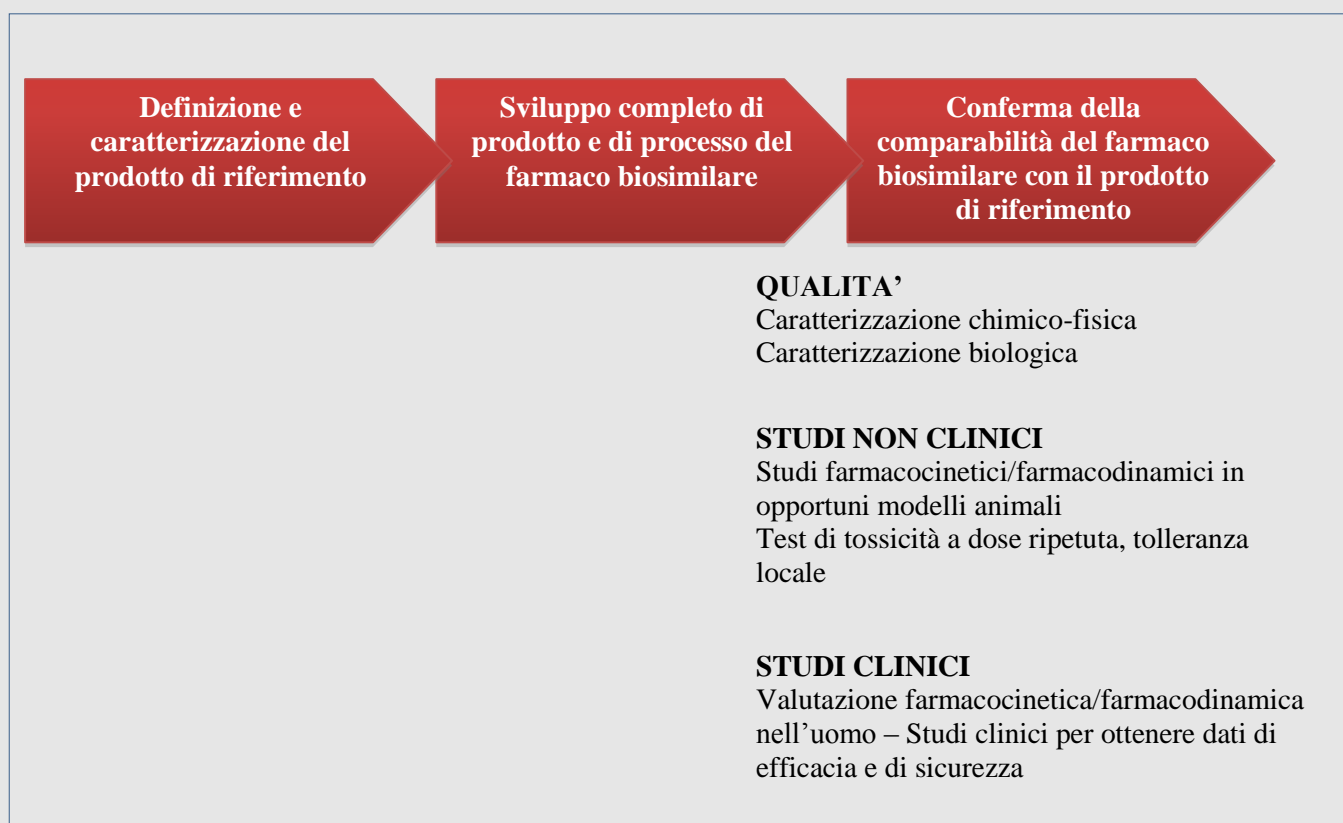
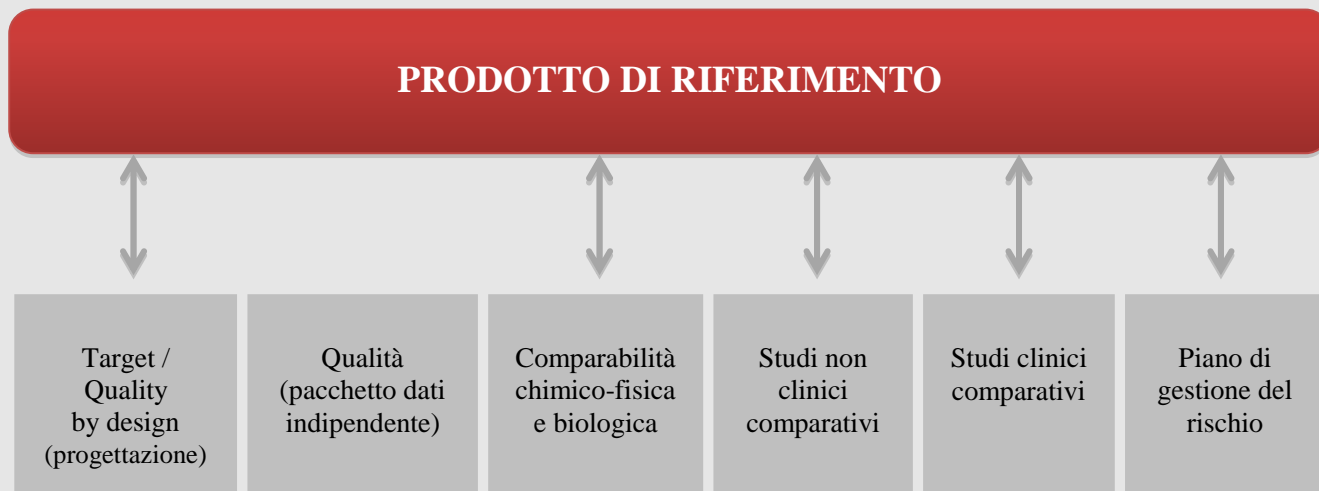
Dal 1995 tutti i medicinali biosimilari devono essere valutati con procedura centralizzata dall'EMA. La normativa richiede che si dimostri la *biosimilarità* attraverso "l'esercizio di comparabilità", una procedura di confronto che si articola in tre fasi:

- prima fase: studi di qualità (comparabilità chimico-fisica e biologica)
- seconda fase: studi comparativi non-clinici
- terza fase: studi clinici comparativi.

L'obiettivo dell'"esercizio di comparabilità" è quello di garantire che eventuali differenze osservate non abbiano alcun impatto sull'efficacia e sicurezza del medicinale biosimilare rispetto a quello di riferimento. Gli studi sulla sicurezza includono anche quelli sulla immunogenicità.

Negli studi di qualità (prima fase), la comparabilità in termini di struttura molecolare è confermata da studi chimico-analitici. Negli studi di seconda e terza fase deve essere dimostrata la comparabilità sotto il profilo tossicologico, farmacocinetico e farmacodinamico, sicurezza ed efficacia clinica.

In particolari circostanze, l'EMA non ritiene necessario condurre degli studi clinici comparativi, se si dimostra in maniera convincente la somiglianza del biosimilare al suo prodotto di riferimento in termini di proprietà fisico-chimiche, attività biologica, potenza e profilo farmacocinetico e farmacodinamico, dimostrando quindi in maniera chiara una somiglianza dei due prodotti anche in termini di efficacia e sicurezza. In generale, tali approcci semplificati devono comunque sempre essere discussi con le autorità regolatorie prima dello sviluppo del farmaco. Non bisogna inoltre trascurare la possibilità che il farmaco biosimilare, derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, presenti un profilo di efficacia e sicurezza persino superiore rispetto all'originatore. In tal caso i prodotti vengono definiti "bio-better" ^{1,2}.



6) Quali differenze ci sono tra i biosimilari e gli equivalenti?

I farmaci biosimilari non possono essere considerati gli “equivalenti” dei farmaci biologici, poiché l’impiego di sistemi cellulari per la loro produzione non consente di ottenere la “copia” identica di una molecola. Mentre la sintesi chimica dei farmaci tradizionali è un processo altamente riproducibile, la sintesi dei biosimilari dipende dal vettore di espressione e dalla linea cellulare usata. Si tratta di strumenti ed operazioni non commercialmente disponibili, che generano ceppi diversi nei diversi laboratori. Pertanto, due prodotti biologici non potranno mai essere identici. I tempi di sviluppo sono per queste ragioni estremamente più lunghi rispetto a quelli richiesti per i farmaci equivalenti ed allo stesso modo i costi. I farmaci biosimilari non sono quindi i generici dei biologici ma, vengono a tutti gli effetti considerati ‘nuovi farmaci biotecnologici non coperti da brevetto’¹⁻³.

Principali differenze fra farmaci equivalenti e biosimilari

	Equivalenti	Biosimilari
Sviluppo	6 mesi – 3 anni	6 – 9 anni
Studi clinici	Bioequivalenza (fino a 1 anno)	Studi di comparazione con il farmaco biologico di riferimento (2 – 3 anni)
Costi	0.5 – 3 milioni di dollari	20 - 50 milioni di dollari
Sostituibilità	Automatica da parte del farmacista	Affidata al medico specialista.

Modificata da: Dialogo sui farmaci 2009;3:120-123

7) Quali sono gli studi richiesti per l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari disponibili in Italia?

Studi comparativi richiesti per l'immissione in commercio dei biosimilari contenenti l'ormone della crescita (somatropina) ⁴

Studi pre-clinici

- Studi di farmacodinamica
in vitro
in vivo
- Studi tossicologici della durata di almeno 4 settimane

Studi clinici

- Studi di farmacocinetica in volontari sani, previa soppressione dell'ormone GH, cross-over a singola dose, con somministrazione sottocutanea
- Studi di farmacodinamica utilizzando come markers dell'attività della somatropina: fattore 1 della crescita insulino-simile (IGF-1) o la proteina 3 che lega il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP-3)

Studi clinici di efficacia

- L'equivalenza tra il biosimilare e l'originatore deve essere dimostrata almeno uno studio di adeguata potenza, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco.
- Lo studio deve essere condotto in una popolazione di bambini con deficit di GH mai trattati (ritenuti i più sensibili all'azione del GH). I bambini inclusi devono essere prepuberi prima del reclutamento e durante tutto lo studio.
- Obiettivo primario dello studio è: cambiamento nella velocità di crescita rispetto al basale.
- Il calcolo della velocità di crescita pre-trattamento si deve basare su un periodo di osservazione di almeno 6-18 mesi.
- Lo studio deve avere una durata di almeno 6 mesi anche se è preferibile di 12 mesi per ottenere maggiori dati di sicurezza.

Studi sulla sicurezza

- Fornire dati sull'immunogenicità a 12 mesi, con valutazioni ogni 3 mesi.
- Eseguire, periodicamente, dei prelievi ematici per il dosaggio dei fattori dipendenti dall'azione del GH, quali: IGF-1, IGFBP-3, insulina a digiuno e glicemia.

Studi di farmacovigilanza

- Presentare un piano di risk management/farmacovigilanza, con particolare attenzione alla immunogenicità.

Studi comparativi richiesti per l'immissione in commercio dei biosimilari contenenti il fattore di crescita dei granulociti [G-CSF] (filgrastim) ⁵

Studi pre-clinici	<ul style="list-style-type: none"> - Studi di farmacodinamica in vitro in vivo - Studi tossicologici (durata di almeno 28 giorni)
Studi clinici	<ul style="list-style-type: none"> - Studi di farmacocinetica in volontari sani, di crossover a singola dose con somministrazione sottocutanea e intravenosa - Studi di Farmacodinamica conta assoluta dei neutrofili conta delle cellule CD34+
Studi di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Studi comparativi a due bracci (versus medicinale di riferimento) o tre bracci (versus medicinale di riferimento + placebo). - Il modello clinico di riferimento per dimostrare la comparabilità del biosimilare e il medicinale di riferimento è la profilassi della neutropenia severa dopo chemioterapia citotossica in un gruppo di pazienti omogeneo (ad es. tipo del tumore, stadio tumorale, schema di chemioterapia). - Obiettivo primario dello studio è dimostrare la comparabilità del biosimilare con il suo originatore nella durata della neutropenia severa (la conta assoluta dei neutrofili deve essere inferiore a $0.5 \times 10^9/l$).
Studi di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> - Studi comparativi in una coorte di pazienti sottoposti a dosi ripetute. - L'esposizione totale deve corrispondere a quella di un percorso di trattamento antitumorale convenzionale a diversi cicli (follow-up di almeno 6 mesi).
Studi di farmacovigilanza	<ul style="list-style-type: none"> - E' necessario presentare un piano di risk management/farmacovigilanza, con particolare attenzione a immunogenicità e reazioni avverse rare.

Studi comparativi richiesti per l'immissione in commercio dei biosimilari contenenti epoetina (epoetina alfa e zeta) ⁶

Studi pre-clinici

- Studi di farmacodinamica
in vitro
in vivo
- Studi tossicologici della durata di almeno 4 settimane.

Studi clinici

- Studi di farmacocinetica
in volontari sani, cross-over a singola dose, con somministrazione sottocutanea e endovena.
- Studi di farmacodinamica
utilizzando come markers dell'attività della epoetina: conta dei reticolociti.

Studi di efficacia

- L'equivalenza tra il biosimilare e l'originatore deve essere dimostrata in studi di adeguata potenza, randomizzati, a gruppi paralleli, preferibilmente in doppio cieco, sia per la somministrazione sottocute sia per quella endovena.
- Lo studio deve essere condotto in pazienti con anemia renale, suddividendo la popolazione in pazienti in pre-dialisi e dializzati.
- Obiettivo primario dello studio è: la proporzione di pazienti che raggiunge il target di emoglobina prefissato o cambiamenti nei valori di emoglobina rispetto al basale.
- Lo studio deve avere una durata di 5-6 mesi, con valutazioni ogni 4 settimane. Per le somministrazioni sottocute lo studio dovrebbe durare 12 mesi per i dati sull'immunogenicità.

Studi di sicurezza

Fornire dati sull'immunogenicità a 12 mesi

Studi di farmacovigilanza

Presentare un piano di risk management/farmacovigilanza, con particolare attenzione agli eventi aplasia delle cellule della serie rossa (immunogenicità), alle reazioni avverse serie, al potenziale tumorale.

Studi comparativi richiesti per l'immissione in commercio dei biosimilari contenenti anticorpi monoclonali (infliximab) ⁷

Studi pre-clinici	<ul style="list-style-type: none">- Studi di farmacodinamica Step 1: in vitro Step 2: valutazione della necessità di effettuare studi in vivo Step 3: in vivo
Studi clinici	<ul style="list-style-type: none">- Studi di farmacocinetica in volontari sani, di crossover o a gruppi paralleli singola dose, per via sottocutanea e endovenosa La scelta del tipo di studio di farmacocinetica dipende da:<ul style="list-style-type: none">- patologia, caratteristica dei pazienti (es. espressione dell'antigene), caratteristiche dell'anticorpo di riferimento (clearance), dosi, vie di somministrazione- Studi di Farmacodinamica
Studi di efficacia	<ul style="list-style-type: none">- Studi comparativi, randomizzati paralleli in doppio cieco (versus medicinale di riferimento)- Obiettivo degli studi è dimostrare la comparabilità del biosimilare con il suo originatore in termini di efficacia e sicurezza (<i>not patient benefit per se</i>). Specifici endpoint per gli antitumorali sono: assenza di progressione dal tumore/sopravvivenza senza malattia o sopravvivenza totale.
Studi di sicurezza	<ul style="list-style-type: none">- Studi comparativi per valutare il tipo, la severità e la frequenza delle reazioni avverse
Studi di farmacovigilanza	<ul style="list-style-type: none">- E' necessario presentare un piano di risk management/farmacovigilanza, con dati aggiuntivi sull'immunogenicità.

L'infliximab è l'unico anticorpo monoclonale di cui ad oggi è stato approvato il biosimilare dall'EMA e sarà prossimamente disponibile in Italia.

8) **Un farmaco biologico è autorizzato per le stesse indicazioni del medicinale di riferimento?**

I farmaci biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione terapeutica. L'EMA riconosce che "nel caso in cui il farmaco di riferimento sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate, o se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione.

Se la biosimilarità è stata dimostrata per un'indicazione, è possibile l'estrapolazione delle indicazioni (scientificamente giustificata), ovvero è possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento senza valutarle specificatamente durante lo sviluppo del farmaco biosimilare". La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione raggiunti dal prodotto di riferimento approvato. Quindi solo dopo che si è dimostrata la comparabilità della qualità e la comparabilità preclinica e clinica, il nuovo farmaco è accettato come biosimilare ed è concesso che nel suo dossier si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento, descritti in letteratura e nei dossier. E' comunque il CHMP di EMA che stabilisce caso per caso se l'estrapolazione per indicazioni multiple è accettabile sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Se diversi originatori sono stati autorizzati in Europa per le stesse indicazioni, uno qualunque può essere scelto per effettuare "l'esercizio di comparabilità" ^{1,2}.

9) **Come si valuta la sicurezza dei farmaci biosimilari?**

Analogamente a quanto è previsto per i produttori dei farmaci originatori, anche per i produttori di farmaci biosimilari sono previste ispezioni periodiche sia del prodotto sia degli stabilimenti di produzione da parte delle Agenzie Regolatorie. Ogni azienda produttrice di biosimilari è tenuta inoltre a presentare insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) anche un piano di gestione del rischio denominato RMP (*Risk Management Plan*), in cui il produttore deve esplicitare tutte le procedure che intende adottare e gli studi clinici che intende condurre per verificare che il proprio farmaco non presenti alcuna differenza in termini di efficacia e sicurezza rispetto al farmaco di riferimento, inclusi gli studi di immunogenicità. L'RMP deve quindi tener conto del profilo di sicurezza del corrispondente medicinale di riferimento e viene approvato dall'EMA prima che il biosimilare sia commercializzato.

L'AIC dei farmaci biosimilari, così come avviene per tutti i farmaci biologici, può inoltre essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES) ⁸:

- i PASS hanno l'obiettivo di identificare o quantificare eventuali rischi, confermare il profilo di sicurezza del farmaco oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione (tra cui i fenomeni di immunogenicità, che rappresentano un problema essenziale di qualsiasi farmaco biologico da affrontare nell'EU-RMP);
- i PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia nei casi in cui esistano incertezze che possono essere chiarite solo dopo la commercializzazione.

10) Perché vengono condotti gli studi di immunogenicità?

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è l'immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo con la formazione di anticorpi che oltre a neutralizzare l'effetto del farmaco biologico possono indurre reazioni avverse, talvolta gravi ^{1,2}. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dall'immunogenicità dei farmaci biologici sono moderate e solo in rari casi possono verificarsi risposte immunitarie responsabili di gravi reazioni avverse, come avvenuto nel caso dell'aplasia pura delle cellule rosse (PRCA), scatenata dagli anticorpi indotti dall'epoetina alfa (farmaco brand al momento dell'episodio). La PRCA è una rara forma di anemia secondaria all'assenza di precursori ematopoietici di globuli rossi. La sua incidenza ha subito un forte incremento a seguito di un cambiamento nella formulazione del farmaco (sostituzione dell'albumina con polisorbato 80 come stabilizzante) ⁹. Questa modifica nel processo di produzione ha contribuito allo sviluppo di anticorpi che hanno neutralizzato sia il farmaco sia l'eritropoietina endogena, causando la reazione avversa. Questo evento ha rappresentato un segnale importante sul problema dell'immunogenicità e sui possibili rischi dei farmaci biologici. Per questa ragione gli studi di immunogenicità sono espressamente richiesti per l'immissione in commercio di tutti i farmaci biologici (originator e biosimilari). Le attuali procedure di purificazione dei prodotti consentono tuttavia di ottenere farmaci con basso rischio di reazioni di immunogenicità ^{1,2}.

11) In quel modo è regolata la prescrizione, dispensazione e segnalazione di una sospetta reazione avversa?

In virtù delle loro caratteristiche i farmaci biologici richiedono attente procedure per identificazione del farmaco da prescrivere o di cui bisogna segnalare una sospetta reazione avversa:

- a) il medico prescrittore (specialista o medico di medicina generale) deve indicare sia sulla ricetta SSN sia sul piano terapeutico il nome commerciale del prodotto. Non è sufficiente indicare il nome della molecola biologicamente attiva (come avviene per i comuni farmaci di sintesi di cui sono disponibili gli equivalenti), così da evitare che al paziente vengano erogati, di volta in volta, prodotti commerciali diversi in farmacia della stessa molecola biologicamente attiva
- b) il farmacista è tenuto a consegnare al paziente il prodotto commerciale indicato dal medico prescrittore e le differenze di prezzo tra il farmaco biosimilare ed il suo originatore non sono a carico del paziente.
- c) I medicinali biologici rappresentano una "priorità" per le attività di farmacovigilanza e sono inseriti in un piano di monitoraggio intensivo. La segnalazione spontanea di una qualsiasi sospetta reazione avversa è quindi fortemente incoraggiata sia per i farmaci originatori sia per i loro biosimilari. A questo proposito è importante ricordare che per la comunicazione di una sospetta reazione avversa è di particolare importanza la chiara identificazione del farmaco: anche in questo caso deve essere indicato per esteso il nome commerciale del prodotto ed anche il numero di lotto.

12) Cosa si intende per sostituibilità?

La sostituibilità di un farmaco è la pratica da parte del farmacista di poter dispensare un farmaco (di norma più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente) rispetto ad un altro farmaco, senza dover consultare il medico prescrittore. La sostituibilità automatica che si applica ai farmaci equivalenti non è consentita per i biosimilari.

La sostituibilità nel campo dei biosimilari, può essere distinta in:

- a) primaria, nel caso in cui si decida di iniziare una nuova terapia con un farmaco biologico di cui è disponibili un biosimilare;
- b) secondaria, nel caso in cui si decida di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico.

In entrambi i casi essa è affidata a personale sanitario qualificato ².

13) Cosa si intende per intercambiabilità?

“Un prodotto farmaceutico intercambiabile è un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere scambiato nella pratica clinica.” ¹⁰.

L'intercambiabilità (switch) di un biosimilare con il suo originatore, ovvero la possibilità di utilizzare indifferentemente uno o l'altro farmaco in quanto ritenuti equivalenti è un punto cruciale nella gestione dei farmaci biotecnologici. Attualmente, da un punto di vista normativo, vige un atteggiamento di cautela: essendo i biosimilari simili ma non identici ai farmaci biologici di riferimento la decisione sul medicinale da impiegare viene affidata al medico specialista sia nel caso di soggetti già in trattamento con un farmaco biologico, sia nei pazienti di nuova diagnosi, pur sottolineando che in questi ultimi non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare biosimilari, che sarebbero al contrario i farmaci da preferire ^{1,2}. A questo proposito è utile fare qualche considerazione su alcuni aspetti dell'intercambiabilità che si presentano frequentemente nella pratica clinica e che riflettono le critiche per molto tempo rivolte ai farmaci equivalenti. Innanzitutto i dubbi sull'intercambiabilità dovrebbero interessare anche i farmaci originatori e non solamente il passaggio da un farmaco originatore ad un suo biosimilare: infatti anche i farmaci originatori possono subire modifiche del processo produttivo da cui potrebbero derivare modificazioni potenzialmente in grado di alterare efficacia e sicurezza del farmaco (lo stesso vale per i farmaci equivalenti: eventuali modifiche a carico del processo produttivo di un farmaco originatore o nella sua composizione in eccipienti o formulazioni richiedendo studi di bioequivalenza per verificare che tali modifiche non ne abbiano alterato la biodisponibilità). Inoltre la sostituzione fra farmaci biologici con medesima indicazione all'interno della stessa classe terapeutica non è generalmente supportata da studi clinici condotti specificamente con l'obiettivo di valutare l'effettiva sostituibilità clinica. Pertanto questa pratica, comune nell'attività clinica, dovrebbe essere messa in discussione al pari dell'intercambiabilità fra un farmaco originatore ed il suo biosimilare (analoghe considerazioni si possono fare per i farmaci equivalenti).

A questo proposito è opportuno menzionare che la *Federal Trade Commission* (FTC) ha indicato nella mancanza d'intercambiabilità il principale ostacolo competitivo dei biosimilari, che ne limita di fatto la prescrizione ai soli pazienti di prima diagnosi.

La FTC ha quindi posto una condizione: i biosimilari devono sostituire gli originatori ed essere intercambiabili così come avviene per i generici. Per questo, il Congresso degli Stati Uniti ha

dato mandato alla *Food and Drug Administration* (FDA) di emanare un processo di approvazione abbreviato per i biosimilari che arrivi a dimostrare l'intercambiabilità in base a questi criteri:

- 1) caratteristiche chimico fisiche molto simili e medesimo meccanismo di azione che permettano di ottenere la medesima efficacia clinica attesa con l'originatore;
- 2) nei trattamenti ripetuti il rischio di eventi avversi o di una minore efficacia associato alla sostituzione dell'originatore con il biosimilare e viceversa non sia maggiore rispetto al rischio di somministrare solo l'originatore ¹¹.

La bozza delle linee guida é stata pubblicata a Maggio 2014, in ampio ritardo rispetto ai tempi previsti¹². La lentezza con cui la FDA sta affrontando la definizione dei criteri di sostituibilità indica come sia necessario progredire nella caratterizzazione delle molecole in modo da definire parametri affidabili di similarità, così da coniugare i vantaggi di uno sviluppo abbreviato con il rispetto assoluto del principio bioetico del *primum non nocere*.

Inoltre, ad Aprile 2014 il governo francese ha proposto una norma che consentirebbe ai farmacisti di sostituire gli originatori con i biosimilari nei pazienti naïve, fatta salva la possibilità per il medico di specificare la non sostituibilità.

Di seguito vengono riportati i provvedimenti attualmente adottati dalle Regioni in merito alla prescrizione, sostituibilità e intercambiabilità dei biosimilari.

Regione	Riferimento normativo	Sostituibilità automatica	Equivalenza terapeutica del principio attivo (gara a lotto unico)	Prescrizione nei pazienti naïve il prodotto vincitore della gara	Possibilità di prescrivere un altro prodotto nei naïve con relazione motivata	Continuità terapeutica	Monitoraggio	Obiettivo per i Direttori Generali
Campania	Decreto 15/2009 ^a Circolare n. 350 Marzo 2010 ^b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Marche	Decreto 1152/2011 ^c	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
Molise	Decreti 5/2010 ^d e 81/2010 ^e	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Toscana	Delibera 592/2010 ^f	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Veneto	Decreto 34258/2011 ^g	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Piemonte	Decreti 49-1620/2011; 51-1622/2011; 61/2011; e 62/2011 ^h	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	File F
Sardegna	Delibera 20-5/2011 ⁱ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilia Romagna	Documento PTR 152/2011 ^l	<input checked="" type="checkbox"/> *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Puglia	Decreto 216, Febbraio 2014 ^m	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Non ammesso Previsto * Previa relazione tecnica di sovrapposibilità

(a) Regione Campania. Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Decreto n. 15, 30 Novembre 2009. BUR n. 75, 14/12/2009.

(b) Regione Campania. Circolare n. 350, 31 Marzo 2010.

(c) Regione Marche. Deliberazione n. 1152 del 1/8/2011. Bollettino ufficiale della regione Marche. 72, 19 Agosto 2011.

(d) Regione Molise. Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera. Anno 2008. Decreto n. 5, 10 Febbraio 2010.

(e) Regione Molise. Decreto n. 81 del 23/11/2010, BUR n. 38, 31 Dicembre 2010.

(f) Regione Toscana. Deliberazione n. 592, 7/6/2010. Farmaci Biosimili: direttive alle Aziende sanitarie ed agli Estav della Regione Toscana. Bollettino ufficiale della Regione Toscana, 16/6/2010; 24: 57-78.

(g) Regione Veneto. Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV in data 11/11/2010. 25 Gennaio 2011

(h) Regione Piemonte. Bollettino Ufficiale n. 9 (Suppl. 1) 4 Marzo 2011

(i) Regione Sardegna. Deliberazione n. 20/5, 26 Aprile 2011

(l) Regione Emilia Romagna. Commissione Regionale Farmaco. Medicinali biosimilari, modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso. Documento PTR n. 152, 15 Dicembre 2011

(m) Regione Puglia. Decreto no 216 del 26 Febbraio 2014. Bollettino Regionale. 41 del 25/3/2014

http://www.regione.puglia.it/web/files/sanita/FARMACI_BIOTECNOLOGICI.pdf

14) Perché sono stati introdotti i farmaci biosimilari e che impatto hanno sul SSN?

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica importante ma sono gravati da costi ingenti che rischiano di mettere in crisi la sostenibilità del sistema sanitario nazionale. Pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica, i biosimilari consentono un più facile accesso alle cure più innovative contribuendo contemporaneamente alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari nazionali. L'utilizzo dei biosimilari è tuttavia ancora molto limitato in Italia, nonostante siano stati registrati miglioramenti in termini di consumo rispetto agli anni precedenti. Secondo il rapporto Osmed 2013 l'incremento di consumo maggiore rispetto al 2012 è stato registrato con il filgrastim (+38,4%), seguito dall'epoetina alfa (+6,3%) e dalla somatropina (+2,3%). E' tuttavia opportuno sottolineare che nonostante questo dato di crescita la prescrizione dei biosimilari all'interno della propria classe terapeutica ricopre ancora una percentuale molto bassa rispetto ai farmaci biologici ancora coperti da brevetto: 18,7% per il filgrastim rispetto ai fattori di crescita granulocitaria (10,2% in termini di spesa), 10,6% per l'epoetina alfa rispetto al totale delle epoetine (6,4% in termini di spesa) e 8,0% per somatropina biosimilare rispetto al totale della somatropine (5,3% in termini di spesa)¹³. Questo dato è confermato anche in Regione Lombardia dove si osserva uno scarso consumo di farmaci biosimilari sia rispetto al farmaco di riferimento, ma soprattutto rispetto ai farmaci della stessa classe terapeutica ancora coperti da brevetto.

In riferimento al contesto europeo il consumo dei biosimilari in Italia (24% in volume rispetto a tutti i biosimilari disponibili) è in linea, anche se inferiore, rispetto a quello osservato in Gran Bretagna (26%), Spagna (29%) e Francia (32%), ma decisamente inferiore a quello registrato in Germania (54%).

L'introduzione dei farmaci biosimilari potrebbe in futuro rappresentare un utile strumento per consentire a un numero più elevato di soggetti di avere accesso alle terapie con i farmaci biologici: i risparmi generati dall'impiego dei biosimilari e dalla riduzione dei costi dei farmaci originatori che si osservano contestualmente all'immissione in commercio di un biosimilare potrebbero infatti consentire di estendere la rimborsabilità del trattamento ai soggetti nelle fasi precoci della malattia, nei quali questi trattamenti potrebbero avere un ruolo, ma che per ragioni di costo-beneficio che non vengono attualmente avviati; così come potrebbero consentire di rimborsare farmaci innovativi e particolarmente costosi, come ad esempio il nuovo farmaco per il trattamento dell'epatite C, garantendo comunque la sostenibilità del SSN.

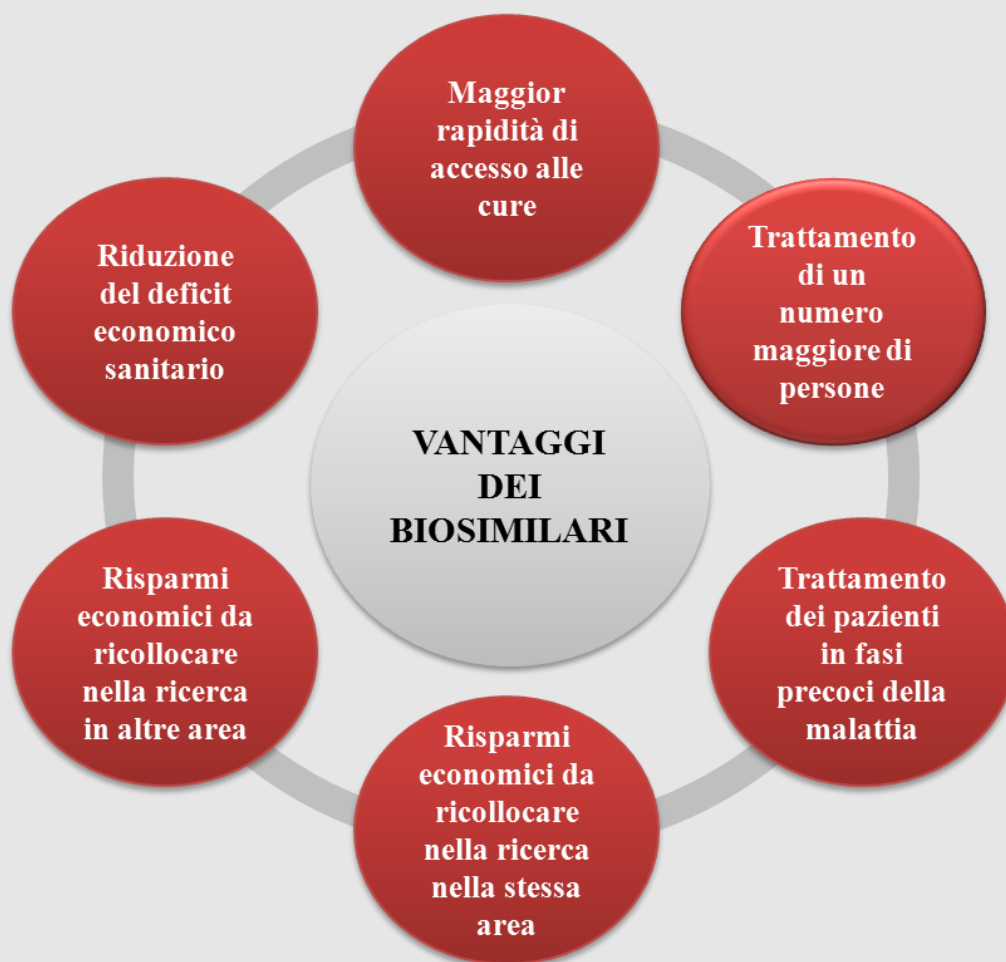


Figura adattata da GfK Market Access. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market September 09, 2014

Confronto costi per specialità di pari dosaggio (€)

Somatropina	(5MG/1,5ML)	- Specialità riferimento: 202,99	- Biosimilare: 126,62
	(10MG/1,5ML)	- Specialità riferimento: 685,76	- Biosimilare: 240,55

Epoetina alfa	(40000UI/ML 1ML)	- Specialità riferimento: 455,78	- Biosimilare: 387,27
----------------------	------------------	---	------------------------------

Filgrastim	(30MU 0,5ML)	- Specialità riferimento: 127,95	- Biosimilare: 95,18
-------------------	--------------	---	-----------------------------

Fonte: Farmadati, ottobre 2014. I prezzi sono basati sul prezzo ufficiale che può, però, variare in ragione dell'esito delle gare di acquisto.

Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2013

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	%	Δ% 13-12	DDD/1000 ab die	%	Δ% 13-12
Epoetina alfa (originator)¹	1,7	35,7	-18,6	1,1	40,5	-1,6
Biosimilari dell'epoetina alfa²	0,3	6,4	-1,8	0,3	10,6	6,3
Altre epoetine con brevetto³	2,8	57,9	-16,8	1,4	48,9	-3,1
Totale epoetine	4,9	100,0	-16,6	2,8	100,0	-1,6
Genotropin[®]	0,3	19,4	-6,4	0,1	18,2	-5,8
Biosimilari del genotropin^{®4}	0,1	5,3	5,0	0,0	8,0	2,3
Somatropina con brevetto⁵	1,3	75,2	-8,8	0,2	73,8	-6,6
Totale somatropina	1,7	100,0	-7,7	0,3	100,0	-5,8
Filgrastim (originator)⁶	0,2	12,7	-26,5	0,0	7,6	-16,0
Biosimilari del filgrastim⁷	0,2	10,2	-17,0	0,0	18,7	38,4
Altri fattori della crescita con brevetto⁸	1,2	77,2	-13,1	0,1	73,7	-4,3
Totale fattori della crescita (G-CSF)	1,6	100,0	-15,5	0,1	100,0	0,4

1 Eprex[®]

2 Abseamed[®], Binocrit[®], Retacrit[®]

3 Aranesp[®], Eporatio[®], Mircera[®], Neorecormon[®]

4 Omnitrope[®]

5 Humatrope[®], Norditropin[®], Nutropinaq[®], Salzen[®], Zomacton[®]

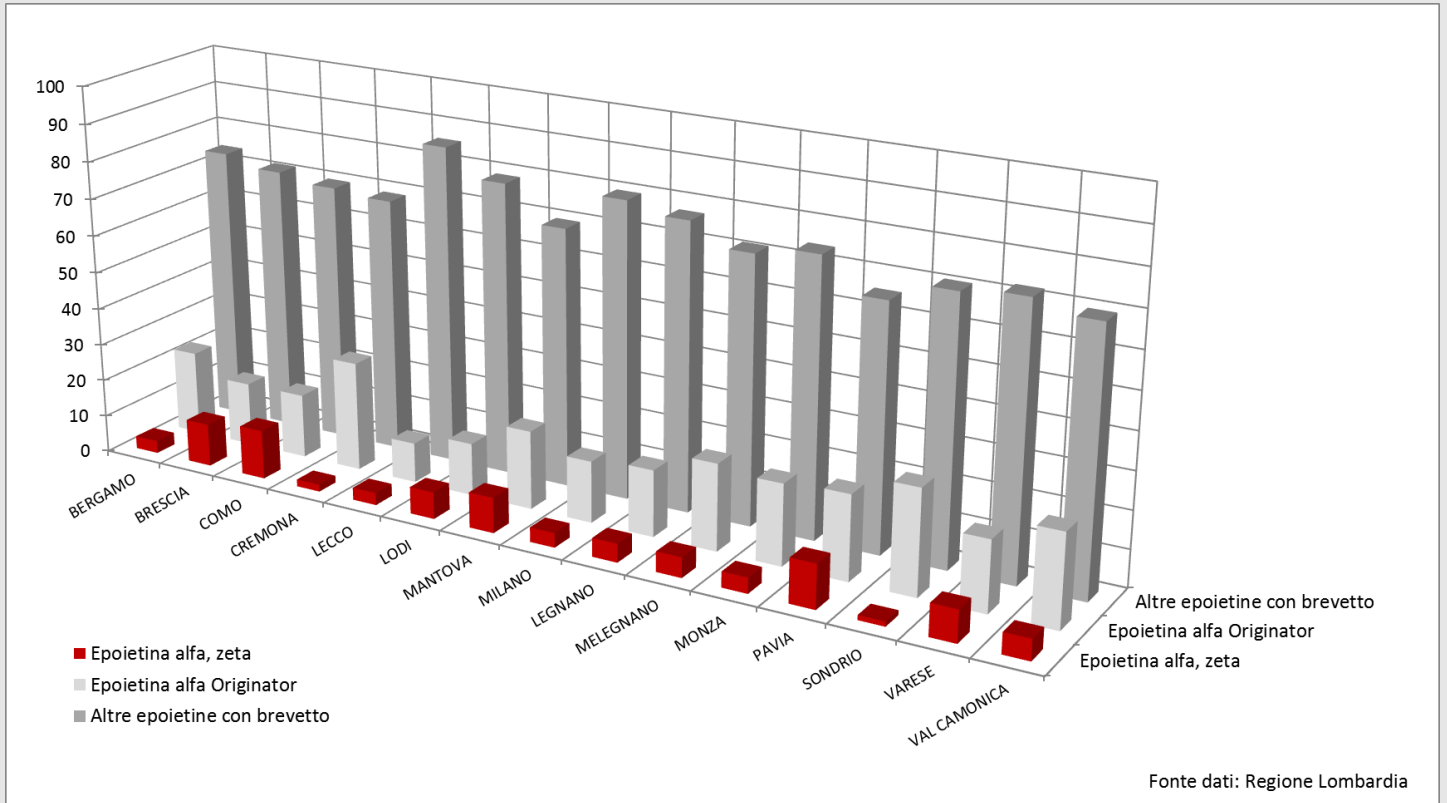
6 Granulokine[®]

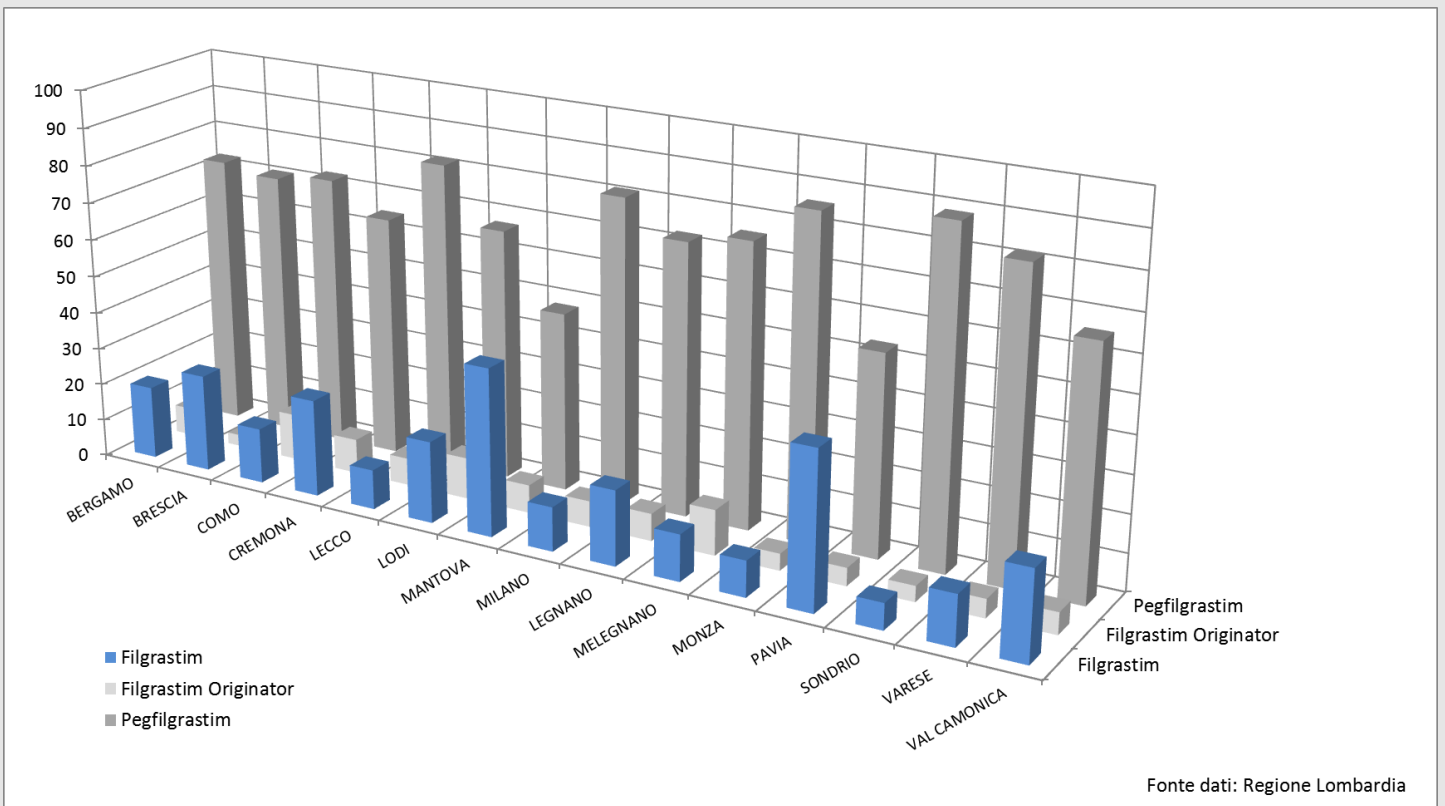
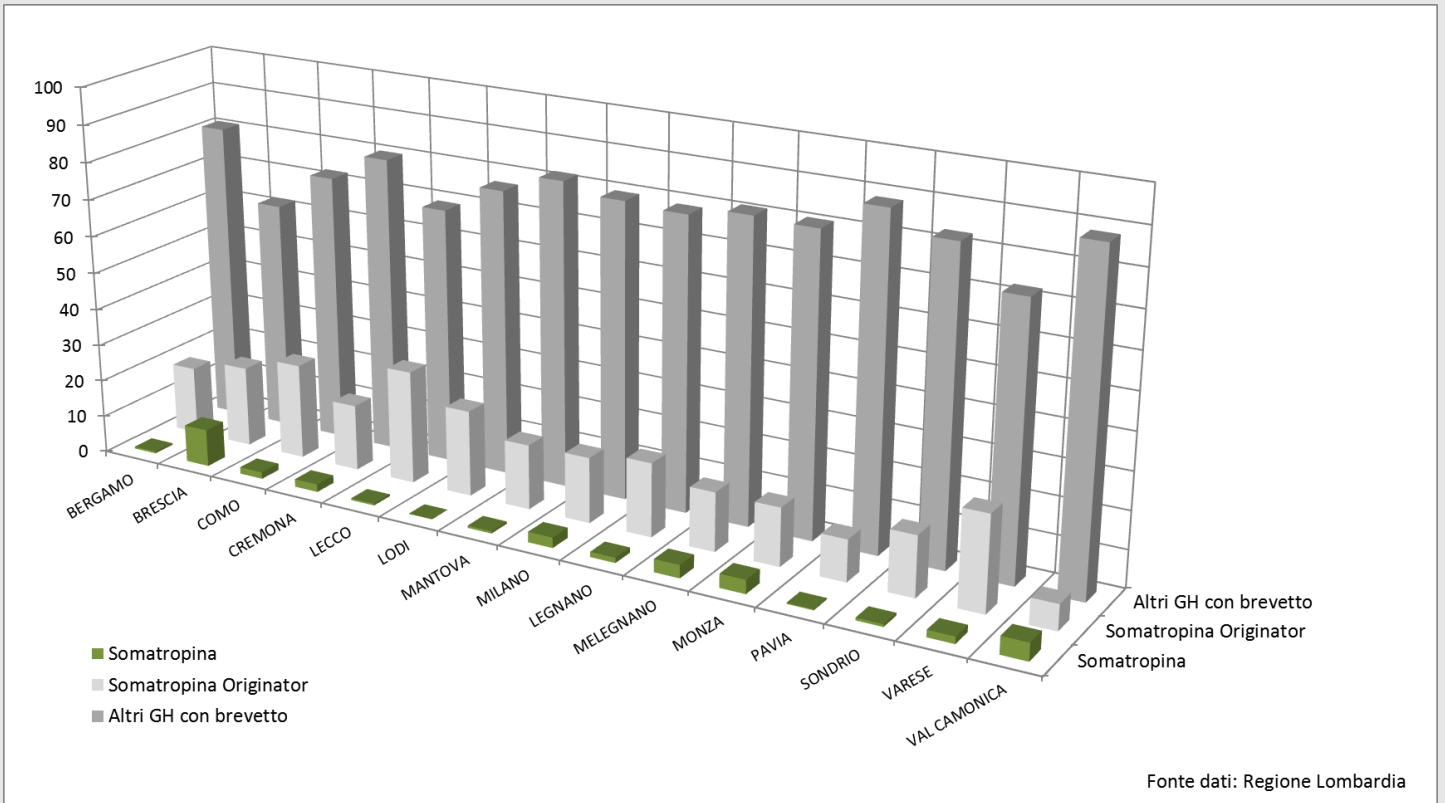
7 Lenograstim[®], Nivestim[®], Ratiograstim[®], Tevagrastim[®], Zarzio[®]

8 Neulasta[®] (pegfilgrastim)

Fonte: Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013.

Prescrizioni in volume di farmaci biosimilari all'interno della propria classe terapeutica nelle ASL della Regione Lombardia nel 2013





Farmaci biosimilari in commercio in Italia

Principio attivo	Biosimilare	Area terapeutica	AIC in Europa
Somatropina	Ommitrope [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Nanismo ipofisario · Sindrome Prader-Willi · Sindrome di Turner 	2006
Epoetina alfa	Binocrit [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia · Insufficienza Renale Cronica 	2007
	Abseamed [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia · Oncologia · Insufficienza Renale Cronica 	2007
Epoetina zeta	Retacrit [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia · Trasfusione autologa · Oncologia · Insufficienza Renale Cronica 	2007
Filgrastim	Ratiograstim [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Oncologia 	2008
	Tevagastim [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Trapianto di cellule 	2008
	Zarzio [®]	<ul style="list-style-type: none"> · staminali ematopoietiche 	2009
	Nivestim [®]	<ul style="list-style-type: none"> · Neutropenia 	2010

AIC: Autorizzazione Immissione in Commercio

Farmaci biologici con brevetto scaduto in Europa

Principio attivo	Nome commerciale	Area terapeutica	Biosimilare in commercio in Italia
Follitropina alfa	Gonal F	<ul style="list-style-type: none"> · Anovulazione · Ipogonadismo · Infertilità femminile · Riproduzione assistita 	Approvato da EMA nel 2013. <i>Non ancora disponibile in Italia</i>
Infliximab	Remicade	<ul style="list-style-type: none"> · Artrite Psoriatca · Artrite reumatoide · Colite ulcerativa · Malattia di Chron · Psoriasi · Spondilite anchilosante 	Approvato da EMA nel 2013. <i>Non ancora disponibile in Italia</i>
Interferone beta	Avonex Betaferon Extavia Rebif	<ul style="list-style-type: none"> · Sclerosi Multipla 	No
Rituximab	Mabthera	<ul style="list-style-type: none"> · Artrite reumatoide · Leucemia cronica a linfociti B · Linfoma non-Hodgkin 	No
Cetuximab	Erbitux	<ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma del colon-retto · Neoplasma testa e collo 	No
Trastuzumab	Herceptin	<ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma della mammella e dello stomaco 	No
Etanercept	Enbrel	<ul style="list-style-type: none"> · Artrite reumatoide giovanile · Artrite Psoriatca · Artrite reumatoide · Psoriasi · Spondilite anchilosante 	No

Fonte: Ministero Sviluppo Economico, Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Considerazioni farmacoeconomiche

Biosimilari: solo strumenti per risparmiare?

Generico, equivalente e, più recentemente, biosimilare vengono equiparati a termini da sempre mal tollerati in sanità come risparmio o, ancor peggio, tagli della spesa, magari a scapito della qualità delle cure. Per quanto frequente, questa “semplificazione” può esitare in semplicismo. Vediamo perché. La spesa sanitaria è in continua crescita a causa di diversi fattori concomitanti: il progressivo invecchiamento della popolazione, il progresso tecnologico, l’ampliamento della domanda e la maggiore diffusione delle prestazioni sanitarie. La crisi economica ha fatto emergere il problema anche in molte nazioni cosiddette “benestanti”. Già a giugno 2011 il ministro della salute britannico aveva anticipato che il *National Health Service* non sarà in grado di gestire il raddoppio della spesa sanitaria previsto per il 2030¹⁴. In Italia è aperta da tempo la discussione se e a quali condizioni sia possibile mantenere l’universalismo sanitario, perché il Fondo Sanitario Nazionale è (o sembra essere) insufficiente sebbene la spesa sanitaria pubblica italiana sia cresciuta, nonostante la crisi economica, al 6,9% del Pil nel 2013 rispetto al 5,6% nel 2000¹⁵. La sostenibilità attuale e futura della spesa sanitaria in oncologia è un esempio rappresentativo e condivisibile. Le stime, pur approssimative, la collocano intorno al 6-7% della spesa annuale italiana¹⁶. Più preciso il dato di costo per le terapie: nel 2013 il SSN ha erogato farmaci oncologici per circa €2 miliardi, rappresentati per un terzo dagli anticorpi monoclonali e per un quarto dagli inibitori delle tirosin-chinasi. E la Lombardia è fra le regioni dove si prescrivono più farmaci oncologici¹³. La questione della sostenibilità diviene evidente quando si pensa al prossimo futuro, quando rispetto al 2012 l’incidenza di nuove neoplasie in Italia dovrebbe crescere del 10% nel 2020 e del 16% nel 2025¹⁷. Gli antivirali per la terapia dell’epatite C sono un altro esempio di farmaci che stanno mettendo in crisi i sistemi sanitari, pubblici e privati, grazie alla combinazione di tre fattori destabilizzanti: condizioni (temporanee) di monopolio quasi assoluto, prezzo molto elevato, promessa (da verificare) di curare milioni di pazienti. A partire dal 2002, la “genericizzazione” di numerose molecole di ampio impiego è uno dei fattori chiave che permesso fino ad oggi di rispettare il tetto di spesa per la farmaceutica territoriale. Anzi, i “risparmi” realizzati hanno consentito di allocare nuove risorse per contenere il deficit strutturale della farmaceutica ospedaliera e permettere di dare accesso a nuove terapie farmacologiche ad alto costo, quali appunto i farmaci biologici antineoplastici e immunomodulatori. La disponibilità (e l’impiego) dei biosimilari di farmaci di vasto impiego quali infliximab, rituximab, cetuximab, trastuzumab, fino ad arrivare a bevacizumab rappresenta uno strumento importante (e insostituibile in un contesto di crisi economica) per trovare le risorse necessarie per dare (pronto) accesso ai nuovi farmaci. In conclusione, non risparmio o taglio di spesa ma possibilità di reperire nuove risorse sanitarie. In sintesi: biosimilari, una questione di sostenibilità della spesa farmaceutica per gli anni a venire.

Biosimilari sono meno competitivi degli equivalenti.

I servizi sanitari sono interessati ai farmaci biosimilari perché sperano di replicare i risultati ottenuti con i generici. Questa attesa appare oggi tutt’altro che giustificata. Una qualificata analisi sulla competitività dei biosimilari, –condotta dall’agenzia americana per la concorrenza, la *Federal Trade Commission*, – ha chiaramente sottolineato che le dinamiche di mercato sono differenti¹⁸.

L'immissione in commercio di farmaci equivalenti determina una rapida erosione del mercato dei farmaci di marca riferibile a diversi fattori fra loro interdipendenti: ampia disponibilità di prodotti, marcata riduzione del prezzo e possibilità di una sostituzione automatica. Questo scenario cambia radicalmente nel caso dei biosimilari dove i concorrenti sono certamente in numero inferiore perché lo sviluppo e la produzione di biologici richiede ingenti investimenti. Quindi è ragionevole aspettarsi non più di 2 o 3 biosimilari per originatore e lo sconto iniziale di prezzo dovrebbe essere contenuto entro il 30%. Comunque, i ribassi di prezzo attesi dovrebbero essere compatibili con i costi produttivi per garantire il necessario standard qualitativo dei farmaci acquistati. Giusto segnalare che la posizione dell'autorità sanitaria italiana è differente, tanto che non ha distinto fra generici e biosimilari quando ha fissato la cosiddetta "evidente convenienza" quale condizione per avere immediato accesso al rimborso senza passare per la negoziazione¹⁹. Si tratta di una norma aggiuntiva rispetto alla riduzione obbligatoria del 20% di decennale memoria e, in pratica, è uno sconto minimo direttamente correlato alla spesa media annuale sostenuta dal SSN per il farmaco originatore nei precedenti tre anni solari. Ad esempio, un biosimilare di cetuximab (fatturato medio annuale di circa €57 milioni nel 2011-13) dovrebbe offrire uno sconto di almeno il 36,7%, infliximab (€92 milioni), non meno del 40%, bevacizumab (€128 milioni) il 43,3% mentre i biosimilari di adalimumab (€208 milioni), di etanercept (€213 milioni) e di trastuzumab (€235 milioni) dovrebbero addirittura dimezzare il prezzo ospedaliero dell'originatore. Occorre ammettere che la complessità delle variabili in campo che ne influenzano la diffusione dei biosimilari, – a partire dalla loro disponibilità e intercambiabilità, senza dimenticare la sostituzione con nuovi farmaci brevettati, – non è facile approssimare una stima del possibile ricupero di risorse. Si parte da (sotto)stime del 3-4% a regime²⁰ per arrivare al 18-26% nell'ipotesi ottimistica che tutti i biosimilari accettino la clausola dell'evidente convenienza.

Inoltre gli attuali esiti di gare aggregate consentono quotazioni offerte pressoché identiche fra originator e biosimilare che in caso di distribuzione diretta e/o "per conto" permettono di ottenere parità di costi a carico del SSN. Se da un lato questo rappresenta un vantaggio per il SSN non bisogna dimenticare che ciò è e sarà possibile solo grazie alla concorrenza esercitata dall'immissione in commercio dei farmaci biosimilari.

Intercambiabilità, fattore chiave per lo sviluppo dei biosimilari.

Come già anticipato (vedi "Perché sono stati introdotti i farmaci biosimilari e che impatto hanno sul SSN?"), la diffusione dei biosimilari disponibili è significativa solo in Germania: un "successo" dovuto a diversi fattori, a cominciare dall'elevata immagine di affidabilità di cui godono i generici sia presso i medici che i pazienti, tanto da essere considerati alla pari dei farmaci di marca. I risultati appaiono invece piuttosto modesti in altri paesi europei e, in particolare, in Italia. I fattori chiave di questo "insuccesso" sarebbero due: la contenuta riduzione di prezzo rispetto agli originatori e i dubbi, spontanei o sollecitati, in merito alla loro sicurezza d'impiego²¹. La già citata *Federal Trade Commission* (FTC) ha indicato nella mancanza d'intercambiabilità il principale ostacolo competitivo dei biosimilari, che ne limita di fatto la prescrizione ai soli pazienti di prima diagnosi.

Biosimilari: una questione di confidenza

La piena confidenza del medico sulla sicurezza d'impiego è cruciale nel momento in cui si assume in prima persona la responsabilità di iniziare un nuovo trattamento con un biosimilare o di sostituirlo a un originatore in corso di trattamento (*switch*). La valutazione dell'autorità regolatoria europea è un riferimento sostanziale e necessario ma non è sufficiente nella pratica clinica, dove è indispensabile una chiara presa di posizione (responsabilizzazione) da parte dell'autorità sanitaria nazionale o regionale. In Germania, dove l'intercambiabilità è affidata esclusivamente al medico, l'associazione medica tedesca ha dichiarato che non sussistono particolari problemi di sicurezza d'impiego nel caso di prescrizione dei biosimilari, citando a supporto le linee guida dell'EMA²². Negli USA hanno appena inaugurato il *purple book*, la lista dei farmaci biologici approvati che verrà man mano integrata con informazioni sulla intercambiabilità con i biosimilari che saranno messi a disposizione dei medici statunitensi²³. Questi sostegni alla responsabilità prescrittiva contribuiscono al raggiungimento della necessaria confidenza prescrittiva, in particolare nei pazienti naïve e probabilmente, con una efficienza maggiore rispetto al solo approccio impositivo.

IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

M. Baviera, G. Casadei, C. Franchi, L. Garattini, S. Garattini, A. Nobili, L. Pasina, MC. Roncaglioni

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medical products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Position Paper. I farmaci biosimilari. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf.
3. Dialogo sui farmaci. I biosimilari: il processo di sviluppo, la tracciabilità e il posizionamento terapeutico (2009); 3:120-123.
4. European Medicines Agency (EMA). Guidance on similar medicinal products containing somatropin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003956.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003955.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non-clinical and clinical issues

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.

8. EMA. Pharmacovigilance: Regulatory and procedural guidance. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3.
9. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002 14;346(7):469-75
10. World health Organization. Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_937_eng.pdf.
11. Congress USA. Patient Protection and Affordable Care Act. Title VII - Improving Access to Innovative Medical Therapies. Subtitle A - Biologic Price Competition and Innovation. 2009.
12. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. Draft guidance. Maggio 2014. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>.
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>
14. Appleby J. Can we afford the NHS in future? *BMJ*. 2011;343:d4321-d4321.
15. OECD. Health expenditure indicators 1960-2013. doi:10.1787/data-00349-en.
16. Guzzinati S. Analisi dei costi oncologici in Italia. Roma, 4 febbraio 2014. http://www.epicentro.iss.it/temi/tumori/pdf/4feb2014/Guzzinati_costi%20sanitari.pdf
17. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
18. Federal Trade Commission (FTC). Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition. 2009.
19. Ministero della Salute. Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari. Decreto 4 Aprile 2013. G. U. 131 del 6/6/13.
20. Jommi C. Biosimilari: Aspetti economici e prospettive per il mercato italiano. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2010; 12:17-31.
21. Health IMS. Shaping the Biosimilars Opportunity: a Global Perspective on the Evolving Biosimilars Landscape. New York, USA: IMS Health; 2011.
22. Ärzteschaft Add. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. Berlin: 2008.
23. U.S. Food and Drug Administration. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. Ottobre 2014. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.