

Allegato al Decreto del Commissario
ad ACTA

n. 21/2016 del 08 MAR. 2016



ALLEGATO 1



REGIONE ABRUZZO

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO ALLE AZIENDE SANITARIE:
FARMACI BIOTECNOLOGICI e BIOSIMILARI**

Marzo 2016

A CURA DEL GRUPPO DI LAVORO REGIONALE PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
Det. n.57 del 10.12.2015

Sommario

1. INTRODUZIONE	2
1.1 I Farmaci Biologici/Biotecnologici	2
1.2 I Farmaci Biosimilari	3
2. PROCEDURE DI REGISTRAZIONE DEI BIOSIMILARI	4
2.1 Iter Registrativo dei Biosimilari	4
2.2 Comparabilità	4
2.3 Estrapolazione delle indicazioni	5
3. BIOSIMILARI NELLA PRATICA CLINICA.....	6
3.1 Sostituibilità.....	6
3.2 Farmacovigilanza	8
4. FARMACI BIOSIMILARI AUTORIZZATI DALL'EMA E IN COMMERCIO IN ITALIA	9
5. UTILIZZO DEI BIOSIMILARI IN REGIONE ABRUZZO	15
5.1 Confronto con la Media Nazionale.....	15
5.2 Epoetine	18
5.3 Ormone della Crescita – Somatropina	21
5.4 Fattori di Crescita Granulocitari	23
5.5 Anti TNF ALFA.....	25
6. DISPOSIZIONI OPERATIVE	27
6.1 SCHEDA DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO	28
7. MONITORAGGIO	29
8. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	30

1. INTRODUZIONE

Lo sviluppo delle nuove biotecnologie ha reso possibile l'introduzione sul mercato di nuovi farmaci, definiti biologici, per la cura e la prevenzione di numerose malattie di grande impatto epidemiologico e clinico-assistenziale tra cui, neoplasie, sclerosi multipla, diabete e diverse malattie autoimmuni.

Il processo produttivo di tali farmaci è gravato da enormi sforzi ed investimenti in tutte le fasi che ne caratterizzano lo sviluppo ed il processo produttivo, ponendo problemi in termini di sostenibilità economica e di allocazione delle risorse disponibili.

La perdita della copertura brevettuale ha consentito l'entrata in commercio dei farmaci cosiddetti 'biosimilari', medicinali simili ai farmaci originatori, prodotti secondo procedure normative sancite da specifiche linee guida europee e commercializzati a prezzi inferiori, di almeno il 20%, rispetto ai relativi originatori. Si tratta di farmaci che non apportano valore aggiunto da un punto di vista terapeutico ma semplicemente un'opportunità di risparmio economico a parità di efficacia e sicurezza.

Lo scopo del presente documento, approvato con provvedimento regionale, è di fornire uno strumento di supporto al processo decisionale-prescrittivo, al fine di migliorare l'impiego delle risorse regionali e garantire in tal modo l'accesso alle cure al maggior numero di pazienti.

1.1 I Farmaci Biologici/Biotecnologici

Secondo la definizione dell'EMA *"Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive 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. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità"* (EMA/837505/2011).

Nell'ambito dei farmaci biologici è possibile fare una distinzione tra "farmaci biologici in senso stretto", rappresentati da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico e "farmaci biotecnologici", ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità.

I farmaci sintetizzati per via biotecnologica differiscono da quelli sintetizzati tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per:

- dimensione molecolare,
- complessità strutturale,
- stabilità del prodotto finale,
- possibilità di modifiche co- e post- traduzionali rilevanti,

ma soprattutto presentano un'eterogeneità nella produzione da sito produttivo, laboratorio o anche lotto ovvero, c'è un'unicità del prodotto riconducibile alla variabilità dei sistemi viventi utilizzati per la produzione tanto da fare affermare che "il prodotto è il processo di produzione".

Proprio il processo di produzione insieme alla struttura molecolare del farmaco biologico è determinante per la sua potenziale immunogenicità. I farmaci biologici possono infatti essere riconosciuti come *non-self*

dall'organismo, indurre una conseguente reazione immunitaria che può portare a riduzione dell'efficacia terapeutica o ad effetti negativi gravi.

Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità Regolatorie richiedono per la caratterizzazione, il controllo di qualità e di sicurezza, non solo esami fisico-chimico-biologici, ma anche informazioni sul processo di produzione e sul potenziale immunogenico e controllano rigorosamente i passaggi della filiera di produzione e di distribuzione, secondo procedure disciplinate da specifiche linee guida.

1.2 I Farmaci Biosimilari

Con il termine di **Biosimilare** si indica un **medicinale simile**, ma non identico, per struttura, qualità, efficacia e sicurezza ad un prodotto biologico di riferimento (farmaco originatore - *originator*) già autorizzato dall'EMA, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

Il concetto di **medicinale biologico simile** è stato introdotto nella legislazione dell'UE dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, recepita nella normativa italiana con il Decreto Legge n.209 del 24 aprile 2006.

L'EMA nel settembre 2012 precisa che *“Per farmaco biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile ad un farmaco biologico che è già stato autorizzato, il cosiddetto farmaco di riferimento.[...] Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato dopo aver dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.*

Nel position paper dell'AIFA (2012) viene ribadito che in taluni casi, il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di qualità, per esempio in termini di impurezze, persino migliori rispetto all'originatore.

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'iter registrativo di un prodotto biosimilare è molto differente da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II). Vengono autorizzati nell'UE mediante una procedura di registrazione abbreviata basata su rigide linee guida. Prima di arrivare all'autorizzazione, devono superare un lungo processo di sviluppo, che comprende studi preclinici e clinici finalizzati a confermarne la sicurezza e l'efficacia; questi studi non sono necessari per i generici tradizionali.

2. PROCEDURE DI REGISTRAZIONE DEI BIOSIMILARI

2.1 Iter Registrativo dei Biosimilari

La normativa europea in merito ai farmaci biosimilari costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari: tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso procedura centralizzata e l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati membri dell'UE. Per poter intraprendere tale procedura è necessario però che l'originatore, a cui il biosimilare si riferisce, abbia ottenuto l'autorizzazione sulla base di un dossier registrativo completo, in accordo con quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EC (ref 1,18 EM).

L'EMA, come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, ha pubblicato *dei Concept Paper* e delle linee guida sia generali per i prodotti biosimilari, sia riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi clinici e non clinici sia specifiche per le singole categorie di biosimilari, consultabili al seguente link http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Otherguidelinesrelevantforbiosimilars

Il principio fondamentale dello sviluppo di un biosimilare, necessario per la sua registrazione, così come per le modifiche al processo di produzione di un medicinale biologico originator, è la comparabilità con il prodotto di riferimento.

2.2 Comparabilità

La comparabilità è un concetto essenziale, che si è evoluto per confrontare versioni diverse di qualsiasi prodotto biologico nel suo ciclo di vita. Tali confronti servono a dimostrare che non vi sono differenze significative in termini di qualità, efficacia e sicurezza tra le versioni diverse del biologico stesso. Infatti ormai riconosciuto che i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficile da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, infatti, basta la modifica di un solo passaggio nella produzione, ad es. per aumentare l'efficienza produttiva, per ottenere un prodotto diverso, di cui va dimostrata l'equivalenza terapeutica. In tal caso il biologico diventa "biosimilare a se stesso".

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli **studi di qualità** (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della **comparabilità non-clinica** (studi non clinici comparativi) e **clinica** (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità ("*similarity throughout*"), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità 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.

L'esercizio di comparabilità è un'attività complessa che richiede strumenti analitici e di convalida molto sofisticati, e caratterizza i prodotti in modo dettagliato. Quando necessario, si possono condurre programmi comparativi ulteriori, clinici e non, per confermare sicurezza ed efficacia comparativa.

Lo scopo dell'esercizio di comparabilità non è tanto quello di dimostrare l'efficacia clinica del biosimilare, ma piuttosto quello di dimostrare che il biosimilare e l'*originator* sono simili e che quindi le prove di efficacia clinica prodotte per quest'ultimo possono essere trasferite al biosimilare. Si rendono invece necessarie nuove prove di efficacia clinica solo quando nelle valutazioni precliniche di evidenziano differenze che potrebbero modificare l'efficacia del biosimilare.

I risultati dell'esercizio di comparabilità possono essere diversi:

- **Il biosimilare è simile all'originator:** il farmaco viene messo in commercio per le indicazioni in cui EMA ha ritenuto che la biosimilarità è stata dimostrata
- **Il biosimilare non è simile all'originator:** l'Azienda proponente o ritira l'*application* o esegue modifiche al sistema di produzione tali da migliorare il prodotto e lo ripresenta per una nuova valutazione
- **Il biosimilare non è simile, ma per alcuni aspetti superiore all'originator:** il farmaco sarà valutato secondo l'iter registrativo per i nuovi farmaci. Un farmaco con tale percorso viene definito "bio-better"

Il problema della comparabilità negli ultimi anni è stato affrontato più volte dagli organismi regolatori, anzitutto dall'EMA (European Medicines Agency), che come già detto, ha pubblicato le prime linee guida specifiche, relative a tutti gli aspetti dello sviluppo, della produzione e dei test sui farmaci biosimilari.

La stessa problematica è stata poi affrontata da altri enti regolatori. Dopo le prime linee guida EMA, gli USA, prendendole a esempio, hanno aggiunto un passo significativo: l'intercambiabilità dei farmaci biosimilari tecnologicamente in grado di fornire tutte le necessarie garanzie rispetto al farmaco di riferimento, senza l'intervento dell'operatore sanitario.

Il dibattito ha chiarito che per i farmaci biotecnologici non si può parlare di una precisa struttura chimico-fisica, ma piuttosto di uno 'spazio chimico-fisico' all'interno del quale una molecola può variare senza che vi siano cambiamenti di sicurezza ed efficacia.

2.3 Estrapolazione delle indicazioni

L'estrapolazione delle indicazioni consiste nella decisione, da parte di EMA, di estendere i dati di efficacia e sicurezza dimostrati per una indicazione (condizione clinica, disturbo o malattia) per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto originator è approvato. I medicinali biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione terapeutica. E' possibile, sulla base di un'evidente sovrapposibilità generale dimostrata dall'esercizio di comparabilità e da un'adeguata giustificazione scientifica, estrapolare i dati di efficacia e sicurezza clinica riferiti ad altre indicazioni. Lo sviluppo di un biosimilare prevede la conduzione di almeno uno studio clinico sulla popolazione di pazienti più adeguata, che misuri l'esito o gli esiti clinici più sensibili. L'estrapolazione comunque deve essere considerata alla luce della totalità dei dati (di qualità, preclinici e clinici).

3 BIOSIMILARI NELLA PRATICA CLINICA

La modalità di registrazione attraverso l'esercizio di comparabilità e gli aspetti sopra descritti possono generare nei clinici perplessità sull'utilizzo dei biosimilari, in particolare sono oggetto di ampia discussione:

- la loro reale sovrapponibilità clinica con il prodotto di riferimento;
- l'estrapolazione delle indicazioni consentita dall'esercizio di comparabilità;
- il loro ruolo nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia con il prodotto di riferimento (switch);

quando fra le opportunità terapeutiche c'è quella del biosimilare, il ruolo che giocano nella scelta l'indicazione del trattamento (terapia di supporto o che modifica la storia naturale della malattia) e la sua durata.

3.1 Sostituibilità

La questione della sostituibilità, caratteristica dei farmaci equivalenti, ha aspetti peculiari per i farmaci biosimilari. Per poter definire il concetto di sostituibilità applicato ai biosimilari, è necessario chiarire le differenze tra intercambiabilità e di sostituibilità.

Il concetto di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica viene definito nelle seguenti definizioni:

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *“un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione European Generic medicines Association, EGA).

Al contrario, nel contesto esclusivamente statunitense, i termini “intercambiabile” o “intercambiabilità”, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *“il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo”* (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della FDA sulla base della documentazione che deve essere presentata rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

La **sostituibilità** fa invece riferimento alla pratica:

- da parte del medico di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità;
- da parte del farmacista di sostituire automaticamente (equivalenti), conformemente a norme nazionali o locali, il medicinale prescritto con un farmaco equivalente ed intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

Si distinguono inoltre:

- La sostituibilità primaria, con riferimento alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un farmaco equivalente o biosimilare piuttosto che con il farmaco di riferimento;

- La sostituibilità secondaria con riferimento alla pratica del medico e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. L'EMA ha comunque precisato che le raccomandazioni emanate sull'immissione in commercio non riguardano l'opportunità di utilizzo intercambiabile di un farmaco biosimilare e che la decisione compete a personale sanitario qualificato. (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

In Italia la posizione dell'AIFA ha escluso la sostituibilità terapeutica automatica tra farmaci biosimilari e gli originatori, asserendo che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, 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.

Tuttavia, L'Agenzia ha riconosciuto che i farmaci biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti *drug naïve*.

La scelta di trattamento di un paziente con un farmaco biologico o con un biosimilare è pertanto una decisione clinica affidata al medico; pur ritenendo il medico l'unico che può decidere sulla prescrizione, il Position Paper dell'AIFA ribadisce 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 nel tempo)"*.

Inoltre, resta a giudizio del medico prescrittore lo *switch* da un medicinale biologico originatore ad un altro (tanto originatore che biosimilare) considerando che alla luce delle documentazioni scientifiche (pur non numerose), non si sono evidenziati problemi di sicurezza nel passaggio nei pazienti già trattati per i quali quali il medico può valutare la possibilità di passare a molecola a minor costo.

L'assenza di segnalazioni di una maggior frequenza di eventi avversi o di eventi avversi specifici per i biosimilari, così come l'assenza di problematiche di attivazione immunologica supportano la possibilità di passare dall'originator al biosimilare anche nei pazienti già in trattamento.

Si rammenta infine che *"in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotto dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale. L'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati nel Position Paper, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di commercializzazione dei prodotti interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di pazienti trattati nella pratica clinica, agli PSUR presentati all'EMA, agli studi PAES e PASS, e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri"* dove: PSUR = Periodic Safety Update Report PASS = Post-authorisation safety studies e PAES = Post-authorisation efficacy (effectiveness) studies.

3.2 Farmacovigilanza

Come per ogni farmaco biologico, il produttore di un biosimilare, per ciascuna delle indicazioni che intende registrare, deve sottoporre all'EMA un programma di farmacovigilanza post-marketing al fine di valutare la possibile comparsa a lungo termine di problemi legati alla sicurezza.

È noto come i dati provenienti dagli studi clinici regolatori non siano sufficienti per rilevare eventi avversi rari o che si verificano a lungo termine. La farmacovigilanza diventa fondamentale nel campo dei biologici a causa della limitata possibilità di predire conseguenze cliniche di cambiamenti apparentemente innocui nel processo di produzione.

Secondo le linee guida EMA, nell'ambito della procedura autorizzativa l'Azienda farmaceutica deve presentare una descrizione del sistema di farmacovigilanza e un piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP) in accordo con l'attuale legislazione europea e con le linee guida di farmacovigilanza; tale programma deve sempre prevedere per i farmaci biologici/biotecnologici la valutazione dell'immunogenicità. I dati sull'immunogenicità richiesti per un prodotto biotecnologico nella fase di sviluppo clinico dipenderanno dalla frequenza dell'evento avverso, dal potenziale immunogeno della proteina e dalla rarità della condizione clinica di base.

Il RMP dovrebbe tenere in considerazione i rischi documentati e potenziali del medicinale di riferimento e dovrebbe illustrare come questi aspetti verranno valutati nella fase post-marketing. Nelle linee guida EMA, le Aziende farmaceutiche vengono incoraggiate a partecipare a eventuali studi farmacoepidemiologici già in corso per il medicinale di riferimento o a iniziarne di nuovi. Le attività di minimizzazione del rischio previste per il medicinale di riferimento dovrebbero essere attuate anche per il biosimilare, e dovrebbero essere incluse nel programma di gestione del rischio; ogni scostamento dovrebbe essere giustificato. Da ultimo, la Direttiva europea (2014/84/EU33), solo di recente recepita dall'Italia, impone che l'AIC di tutti i farmaci biologici/biotecnologici, inclusi quindi i biosimilari, sia subordinata alla conduzione di studi post-marketing di efficacia (PAES) e sicurezza (PASS), qualora durante la fase di sviluppo emergano incertezze che possano essere chiarite nella fase post-autorizzativa. Per le sospette reazioni avverse da farmaci biologici, inclusi quindi i biosimilari, è fondamentale l'esatta identificazione del prodotto; per questo nelle segnalazioni di sospette reazioni avverse occorre indicare l'esatta denominazione del medicinale e il numero di lotto ai fini di una corretta tracciabilità. Ciò sarebbe difficilmente praticabile in caso di sostituzione automatica tra farmaci biologici da parte del farmacista, senza che il medico ne sia informato. Per questo motivo, al contrario di quanto accade per i farmaci generici, per i farmaci biotecnologici è unanime il consenso sul fatto che l'opportunità di passare da un farmaco ad un altro non può prescindere dalla valutazione clinica da effettuare caso per caso.

Nonostante il rigoroso processo messo in campo per valutare la sicurezza dei biosimilari durante tutto il loro ciclo di vita e i molti anni trascorsi dalla registrazione del primo biosimilare (2006), ad oggi non sono emersi aspetti di sicurezza critici tali da presupporre l'esistenza di rischi non noti o di una minore efficacia rispetto al medicinale di riferimento.

4 FARMACI BIOSIMILARI AUTORIZZATI DALL'EMA E IN COMMERCIO IN ITALIA

B03XA01 ERITROPOETINA		
NOME COMMERCIALE	TITOLARE AIC	Modalità erogative/prescrittive
ORIGINATORE:		
EPREX (alfa)	Janssen Cilag	A-PHT; RNRL; DDE (PT: Piano Terapeutico)
BIOSIMILARI ALFA:		
BINOCRIT (alfa)	Sandoz	A-PHT; RNRL; DDE; PT
RETACRIT (zeta)	Hospira	
COPERTA DA BREVETTO		
EPORATIO (teta)	Ratiopharm	A-PHT; RNRL; DDE; PT
ORIGINATORE:		
NEORECORMON (beta)	Roche	A-PHT; RNRL; DDE; PT/C - RNRL

DDE= Distribuzione Diretta Esclusiva

H01AC01 ORMONE DELLA CRESCITA - SOMATROPINA		
NOME COMMERCIALE	TITOLARE AIC	Modalità erogative/prescrittive
ORIGINATORE: Genotropin	Pfizer	A PHT (PT: Piano Terapeutico) – DDE RRL
COPERTI DA BREVETTO:		
Humatrope	Eli Lilly Italia	
Zomacton	Ferring	
Nutropina Q	Ipsen	
Saizen	Merck Serono	
Norditropin Simplexx	Novo Nordisk Farmaceutici	
Zimoser	Merck Serono	
BIOSIMILARE:		
Omnitrope	Sandoz GmbH	

DDE= Distribuzione Diretta Esclusiva

L03AA02 FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARI - FILGRASTIM		
NOME COMMERCIALE	TITOLARE AIC	Modalità erogative/prescrittive
ORIGINATORE:		
Granulokine	Amgen-Dompè	A-PHT; Piano Terapeutico – DDE RRL
BIOSIMILARI:		
Zarzio	Sandoz	
Ratiograstim	Ratiopharm	
Tevagrastim	Teva Generics	
Nivestim	Hospira Italia Srl	

DDE= Distribuzione Diretta Esclusiva

L04AB02 Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa- INFLIXIMAB		
NOME COMMERCIALE	TITOLARE AIC	Modalità erogative/prescrittive
ORIGINATORE:		
Remicade	Janssen	H-RRL
BIOSIMILARI:		
Remsina	Mundipharma Pharmaceuticals	
Inflectra	Hospira UK Ltd	

DDE= Distribuzione Diretta Esclusiva

EPOETINE – Indicazioni terapeutiche

Farmaco	Indicazione terapeutica					
	Trattamento dell'anemia sintomatica associata a IRC in pazienti adulti e pediatrici. Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia associata ad IRC in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti sottoposti a dialisi. Somministrazione E.V.- S.C.	Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con IR non ancora sottoposti a dialisi. Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione. Somministrazione S.C.	Trattamento per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti che fanno parte di un programma di predonazione. Somministrazione E.V.	Trattamento per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati a interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva a elevato rischio di complicazioni da trasfusione Somministrazione S.C.
BIOSIMILARI ALFA						
BINOCRIT (alfa)	X Somministrazione E.V.	X Somministrazione E.V.	X Somministrazione E.V.	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione E.V.	X Somministrazione S.C.
RETACRIT (zeta)	X Somministrazione E.V.- S.C.	X Somministrazione E.V.-S.C.	X Somministrazione E.V.-S.C.	X Somministrazione S.C.	X Somministrazione E.V.	X Somministrazione S.C.
COPERTA DA BREVETTO EPORATIO (teta)	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad IRC in pazienti adulti Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi. Somministrazione S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloblastico sottoposti a chemioterapia. Somministrazione S.C.	Trattamento per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti in predonazione. Somministrazione E.V. - S.C.		
ORIGINATORE NEORECORMON (beta)	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad IRC in pazienti adulti e pediatrici Somministrazione E.V. - S.C.	Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri Somministrazione S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia. Somministrazione S.C.			
MIRCERA (metossipolietilen glicole-beta) ORIGINATORE	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad IRC in pazienti adulti Somministrazione E.V. - S.C.					
ARANESP (darbepoetina alfa) ORIGINATORE	Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad IRC in pazienti adulti e pediatrici Somministrazione E.V. - S.C.	Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi Somministrazione S.C.				

IRC= Insufficienza renale cronica

SOMATROPINA – Indicazioni terapeutiche

Specialità medicinale	1) DC in bambini da insufficiente iniezione GH anche associati a Sindrome di Turner o IRC	2) DC in bambini nati piccoli per età gestazionale	3) Sindrome di Prader Willi nei bambini	4) Deficit ormone crescita negli adulti	5) DS con alterata funzione del gene SHOX
GENOTROPIN (Originator)	X	X	X	X	
HUMATROPE (Coperto da brevetto)	X	X		X	X
NUTROPIN AQ (Coperto da brevetto)	X			X	
NORDITROPIN SIMPLEX (Coperto da brevetto)	X	X		X	
OMNITROPE (Biosimilare)	X	X	X	X	
SAIZEN (Coperto da brevetto)	X	X		X	
ZOMACTON (Coperto da brevetto)	X ^a				

X^a = solo in bambini con ritardo della crescita dovuto a carenza ormone GH o con sindrome di Turner

Indicazioni per esteso	
1	BAMBINI: Disturbi della crescita (DC) dovuti a insufficiente iniezione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica.
2	BAMBINI: Disturbi della crescita (altezza attuale < -2,5 SDS e altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1 SDS) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita (HV < 0 SDS durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre.
3	BAMBINI: Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici.
4	ADULTI: Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita. <u>Insorgenza in età infantile:</u> Pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche. I pazienti con GHD insorto in età infantile devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamico- ipofisario, livelli di IGF-I con SDS < -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno evidente di totale GHD. <u>Insorgenza in età adulta:</u> Pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un appropriato test dinamico per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita.
5	Trattamento di pazienti con deficit staturale (DS) associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA.

Fattori di Crescita Granulocitaria- Indicazioni terapeutiche

Principi attivi	Specialità medicinale	1) Proflassi NF in chemioterapia	2) Mieloadablazione pre-trapianto MO	3) Mobilizzazione cellule staminali periferiche	4) Neutropenia congenita	5) Neutropenia in HIV
Filgrastim	Granulokine (Originator)	X	X	X	X	X
	Nivestim (Biosimilare)	X	X	X	X	X
	Ratiograstim (Biosimilare)	X	X	X	X	X
	Tevagrastim (Biosimilare)	X	X	X	X	X
	Zarzio (Biosimilare)	X	X	X	X	X
Lenogastim	Granocyte 34	X ^a	X ^a	X ^a		
Pegfilgrastim	Neulasta	X ^b				
Lipegfilgrastim	Lonquex	X ^b				

X^a: esclusi bambini 0-2 anni; X^b: solo popolazione adulta

Indicazioni per esteso	
1	E' indicato nel ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).
2	Nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.
3	Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).
4	In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) < 0,5 x 10 ⁹ /l e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.
5	Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di 1,0 x 10 ⁹ /l) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

Anti TNF alfa – Principali indicazioni terapeutiche.

	INFLIXIMAB			ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB	GOLIMUMAB
	REMICADE ORIGINATOR	INFLECTRA	REMSIMA				
Patologie Reumatiche	Artrite Reumatoide	X	X	X	X	X	X
	Artrite Idiopatica giovanile			X	X		
	Artrite associata ad Entesite			X	X		
	Spondilite Anchilosante	X	X	X	X	X	X
	Spondilartrite assiale senza evidenza radiografica di SA				X	X	X
	Artrite Psoriasiaca	X	X	X	X	X	X
Patologie Gastriche	Malattia di Crohn	X	X		X		
	Malattia di Crohn nei bambini	X	X		X		
	Colite Ulcerosa	X	X		X		X
	Colite Ulcerosa nei bambini	X	X				
Patologie Dermatologiche	Psoriasi a placche	X	X	X	X		
	Psoriasi pediatrica a placche			X			

NOTA: sono state sintetizzate le principali indicazioni terapeutiche. Si rimanda alle schede tecniche delle singole specialità medicinali per le indicazioni specifiche e per le modalità di somministrazione.

5. UTILIZZO DEI BIOSIMILARI IN REGIONE ABRUZZO

Per il confronto con la media nazionale sono stati utilizzati i dati riportati sul Rapporto Nazionale OsMed – AIFA dell’anno 2014 e confrontati con i dati dei flussi NSIS dei consumi ospedalieri e in Distribuzione Diretta della Regione Abruzzo dello stesso periodo utilizzando la popolazione pesata per il calcolo delle DDD 1000 abitanti die e riproducendo gli stessi indicatori per il calcolo dell’incidenza del consumo di biosimilare.

Per l’analisi del contesto regionale e della variabilità tra ASL sono stati utilizzati i dati dei flussi NSIS dei consumi ospedalieri e in Distribuzione Diretta della Regione Abruzzo degli anni 2012, 2013, 2014 e del periodo gennaio – settembre 2015.

5.1 Confronto con la Media Nazionale

Dal confronto con i dati riportati nel Rapporto Nazionale OsMed – AIFA dell’anno 2014 risulta che le Epoetine vengono prescritte in Abruzzo in quantità inferiore alla media nazionale, mentre i Fattori di crescita granulocitaria e la Somatropina hanno livelli d’uso sovrapponibili (**Figura 5.1.1**).

In Abruzzo il consumo di farmaci biosimilari per due delle tre categorie in cui erano presenti nel 2014 è al di sotto della media nazionale. Si rileva infatti che la percentuale di eritropoetina biosimilare (Abseamed®, Binocrit®, Retacrit®) sul totale dell’eritropoetina (Eprex, Abseamed®, Binocrit®, Retacrit®) è pari al 31% contro il 37% registrato a livello nazionale e la percentuale di somatropina biosimilare (Omnitrope®) sul totale della somatropina (Genotropin®; Omnitrope®) è pari al 19% contro il 33% della media italiana (**Figura 5.1.2**).

Differente è la situazione dei fattori di crescita granulocitaria per cui la quasi totalità delle prescrizioni di Filgrastim (Granulokine®; Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) sono costituite da Filgrastim biosimilare (Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) contro l’81% della media nazionale. Se però si considera l’incidenza di filgrastim biosimilare sul totale della classe dei fattori di crescita questa risulta simile alla media italiana (24% vs 25%) (**Figura 5.1.3**).

Figura 5.1.1 - Consumi espressi in DDD 1000 abitanti die dei farmaci appartenenti alle categorie terapeutiche in cui sono presenti farmaci biosimilari nell'anno 2014: confronto tra regione Abruzzo e Italia.

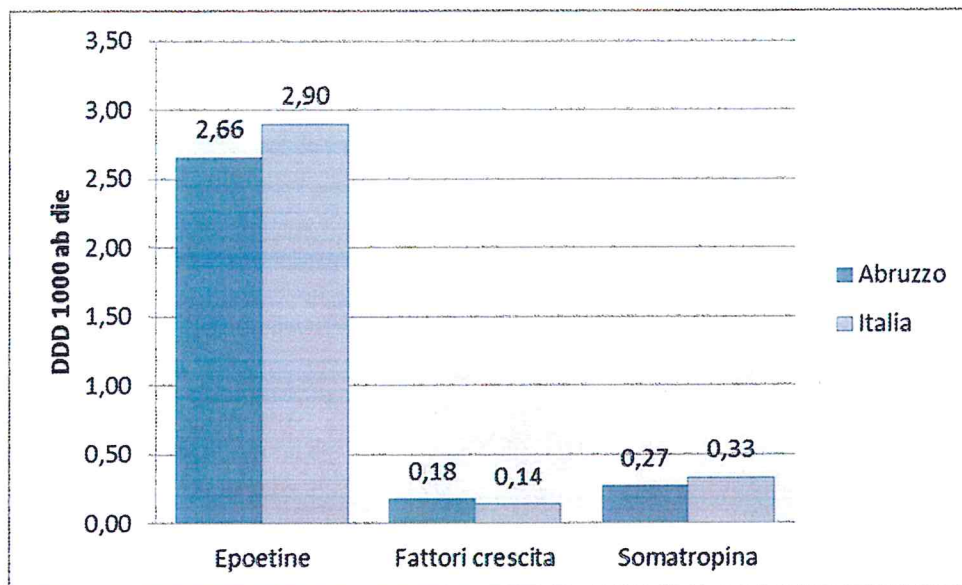


Figura 5.1.2 – Incidenza % dei consumi espressi in DDD di biosimilari sul totale del principio attivo per i farmaci appartenenti alle categorie terapeutiche in cui sono presenti farmaci biosimilari nell'anno 2014: confronto tra regione Abruzzo e Italia.

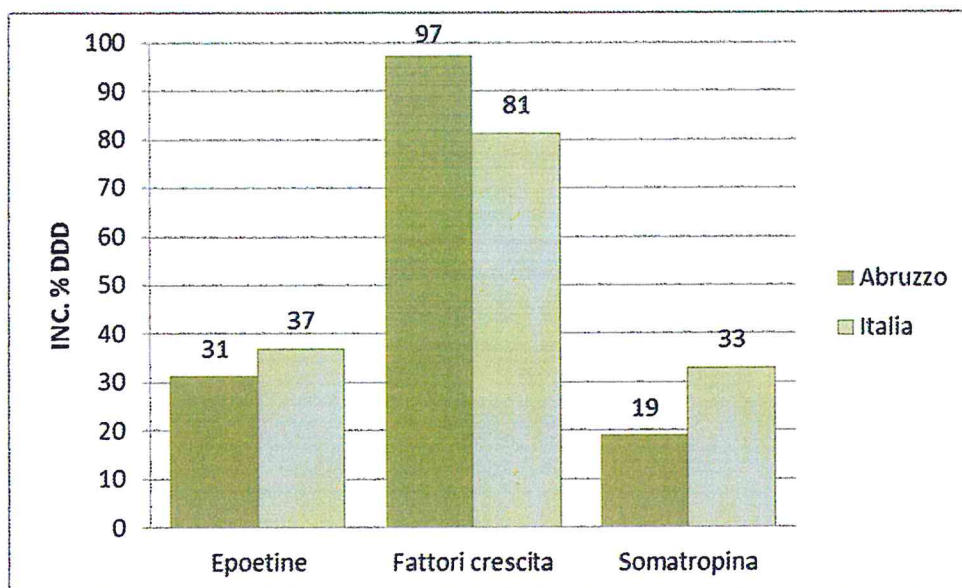
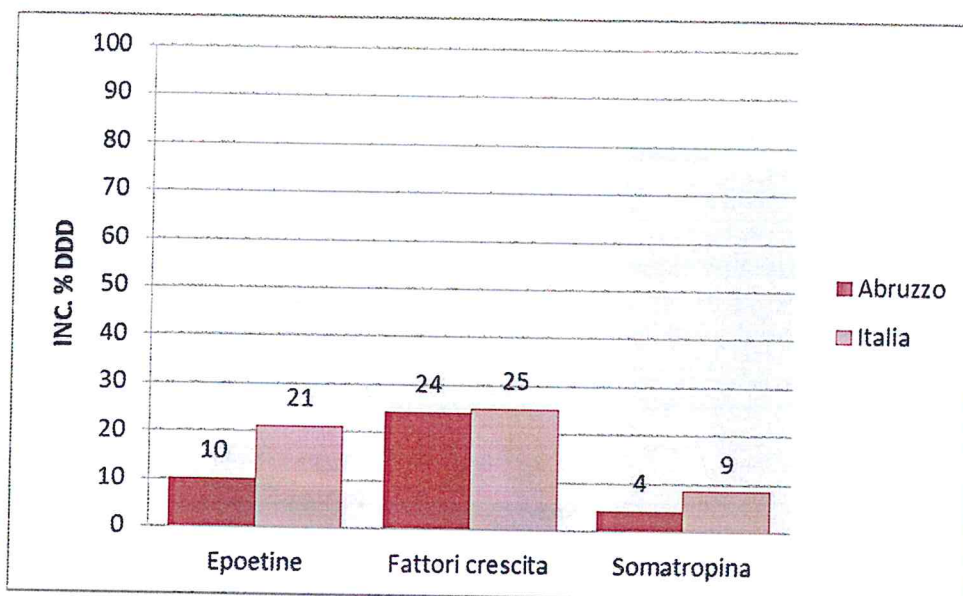


Figura 5.1.3 – Incidenza % dei consumi espressi in DDD di biosimilari sul totale delle categorie terapeutiche in cui sono presenti farmaci biosimilari nell'anno 2014: confronto tra regione Abruzzo e Italia.



5.2 Epoetine

Nei primi 9 mesi dell'anno 2015 le epoetine fanno registrare una spesa di 4,5 mln di € con una diminuzione di -8,8% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Tale diminuzione è in parte dovuta alla diminuzione delle dosi prescritte (-3,7%) e in parte all'aumento delle prescrizioni di eritropoetina biosimilare (+61,6%) che hanno determinato uno shift da darbepoietina alfa (-11,1%) e eritropoetina non biosimilare (-11,1%) (Tabella 5.2.1).

Circa il 23% delle dosi dispensate e quasi un quarto della spesa per le epoetine si rileva nei consumi farmaceutici in regime di ricovero mentre la distribuzione per principio attivo è sostanzialmente sovrapponibile tra i due tipi di dispensazione (Tabella 5.2.2).

Rispetto ai livelli di prescrizione dell'anno 2012 si osserva un marcato aumento delle prescrizioni di eritropoetina biosimilare sul totale dell'eritropoetina (Figura 5.2.1).

La Figura 5.2.2 mostra l'incidenza dei diversi principi attivi negli anni evidenziando l'aumento dell'utilizzo del biosimilare che passa dall'1,9% al 15,8%. Diminuiscono di conseguenza i consumi di eritropoetina originator e di darbepoietina alfa, mentre il consumo in termini di giornate di terapia rimane pressoché costante nel tempo con un valore di circa 2,6 dosi giornaliere per 1000 abitanti.

Nella Figura 5.2.3 è rappresentata la variabilità tra ASL dell'utilizzo dei diversi principi attivi della classe terapeutica delle epoetine. Il biosimilare è maggiormente utilizzato nelle ASL di Lanciano-Vasto-Chieti e di Pescara con quasi il 20% delle dosi prescritte mentre la ASL con il minor consumo è quella di Avezzano-Sulmona-L'Aquila con l'8%.

Tabella 5.2.1 – Consumi di epoetine nel periodo gennaio – settembre 2015: confronto con lo stesso periodo dell'anno 2014.

	DDD			SPESA		
	n.	Δ% 2015/2014	% su totale	€	Δ% 2015/2014	% su totale
DARBEPOIETINA ALFA	383.740	-11,1	39,7	2.221.053	-11,1	49,1
eritropoetina ALTRO	395.897	-11,1	41,0	1.835.445	-12,5	40,6
eritropoetina BIO	152.925	61,6	15,8	286.880	48,6	6,3
METOSSIPOLIETILENGLICOLE.- EPOETINA BETA	32.896	5,9	3,4	182.205	5,2	4,0
Totale	965.458	-3,7	100,0	4.525.583	-8,8	100,0

Tabella 5.2.2 – Consumi di epoetine nel periodo gennaio – settembre 2015: distribuzione per principio attivo e tipo di dispensazione.

		Distribuzione Diretta				Consumi ospedalieri			
		Spesa	% su totale spesa	DDD	% su totale DDD	Spesa	% su totale spesa	DDD	% su totale DDD
	DARBEPOIETINA ALFA	1.652.210	48,0	290.078	38,9	568.843	52,4	93.662	42,7
ORI	Epoetina beta	698.192	20,3	176.002	23,6	118.271	10,9	30.695	14,0
ORI	Epoetina alfa	693.365	20,2	129.127	17,3	324.889	29,9	59.996	27,4
BIO	Epoetina zeta	222.170	6,5	118.708	15,9	59.258	5,5	31.391	14,3
	METOSSIPOLIETILENGLICOLE-EPOETINA BETA	169.305	4,9	30.586	4,1	12.900	1,2	2.310	1,1
BIO	Epoetina alfa	3.321	0,1	1.700	0,2	2.131	0,2	1.126	0,5
ORI	Epoetina teta	728	0,0	77	0,0	0	0,0	0	0,0
		3.439.291	100	746.278	100	1.086.292	100,0	219.180	100,0

Figura 5.2.1 – Incidenza % delle DDD di eritropoetina biosimilare sul totale dei consumi di eritropoetina .

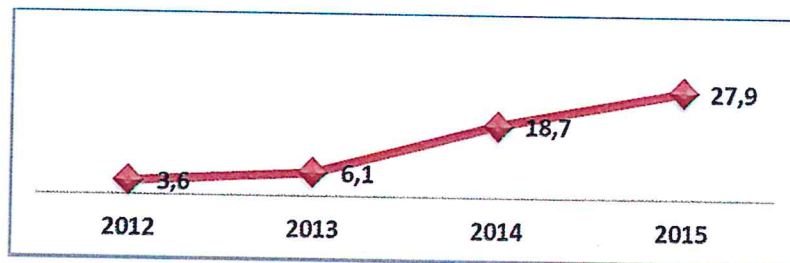


Figura 5.2.2 – Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria delle epoetine negli anni 2012, 2013, 2014, 2015 e andamento delle DDD per 1000 abitanti die.

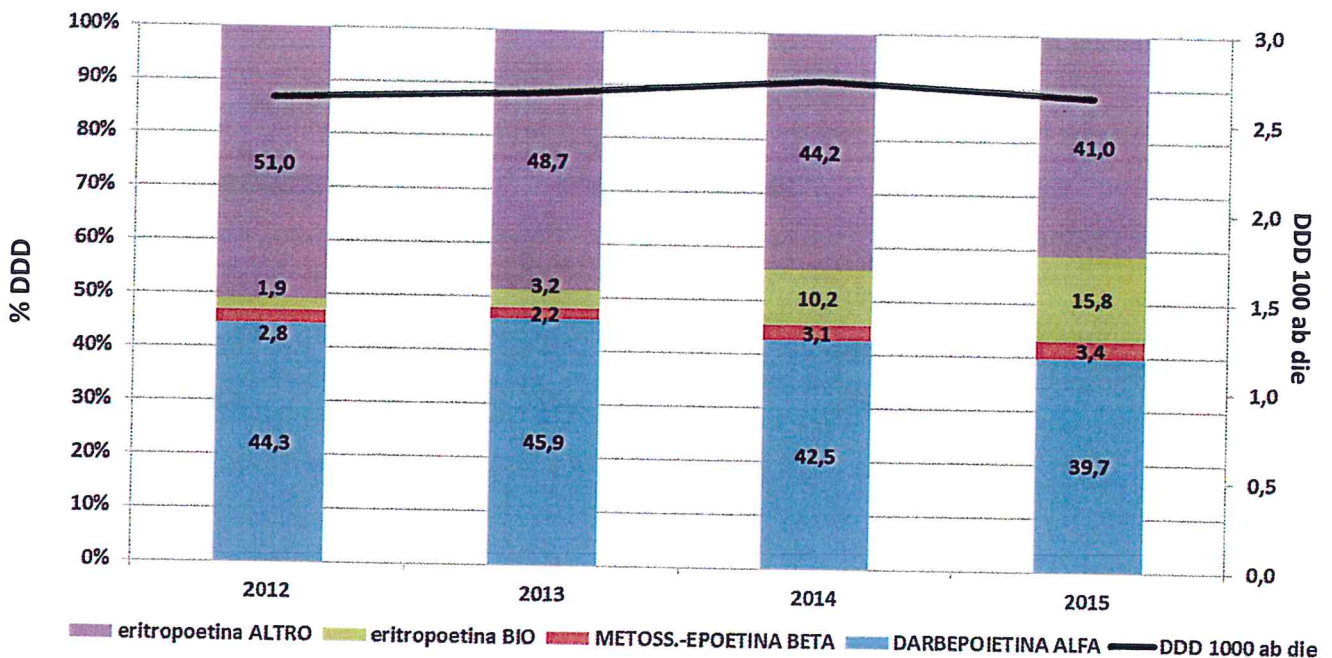
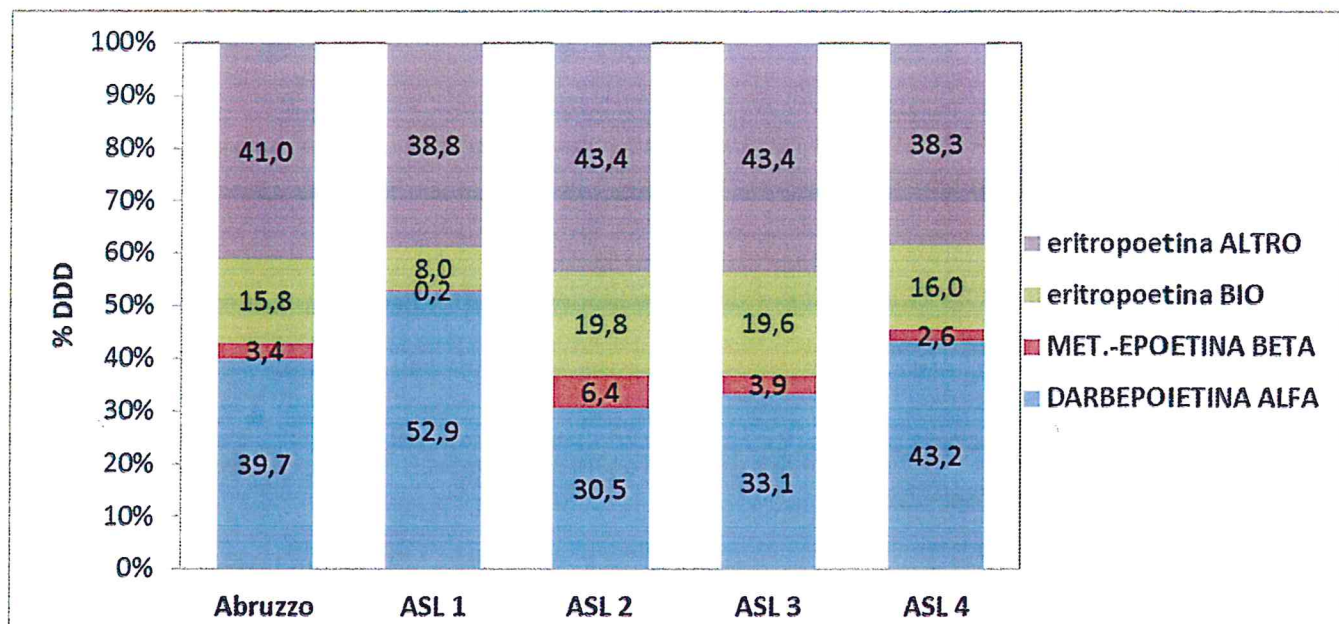


Figura 5.2.3 – Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria delle epoetine per ASL nel periodo gennaio – settembre 2015.



5.3 Ormone della Crescita – Somatropina

La spesa per l'ormone della crescita nei primi 9 mesi del 2015 è di quasi 1,5 mln di € con una diminuzione del -5,3% dovuta non ad un maggior uso del biosimilare ma ad una contrazione dei consumi (-7,6%) (Tabella 5.3.1).

Le DDD 1000 ab die mostrano un trend decrescente con una diminuzione del -27% dei consumi dal 2012 al periodo gennaio – settembre 2015 mentre l'incidenza del consumo di somatropina biosimilare rimane costante (Figura 5.3.1).

L'analisi della variabilità tra ASL mette in evidenza un'incidenza che va da 0% per la ASL di Pescara al 5% della ASL di Teramo (Figura 5.3.2).

Tabella 5.3.1 – Consumi di somatropina nel periodo gennaio – settembre 2015: confronto con lo stesso periodo dell'anno 2014.

	SPESA			DDD		
	n.	Δ% 2015/2014	% su totale	€	Δ% 2015/2014	% su totale
Somatropina BIO	36.724	-22,1	2,5	3.450	-22,0	3,9
Somatropina ORI	1.419.174	-4,8	97,5	84.130	-6,9	96,1
	1.455.898	-5,3	100,0	87.580	-7,6	100,0

Figura 5.3.1 - Incidenza % delle DDD di somatropina biosimilare e originator sul totale del principio attivo negli anni 2012, 2013, 2014, 2015 e andamento delle DDD per 1000 abitanti die.

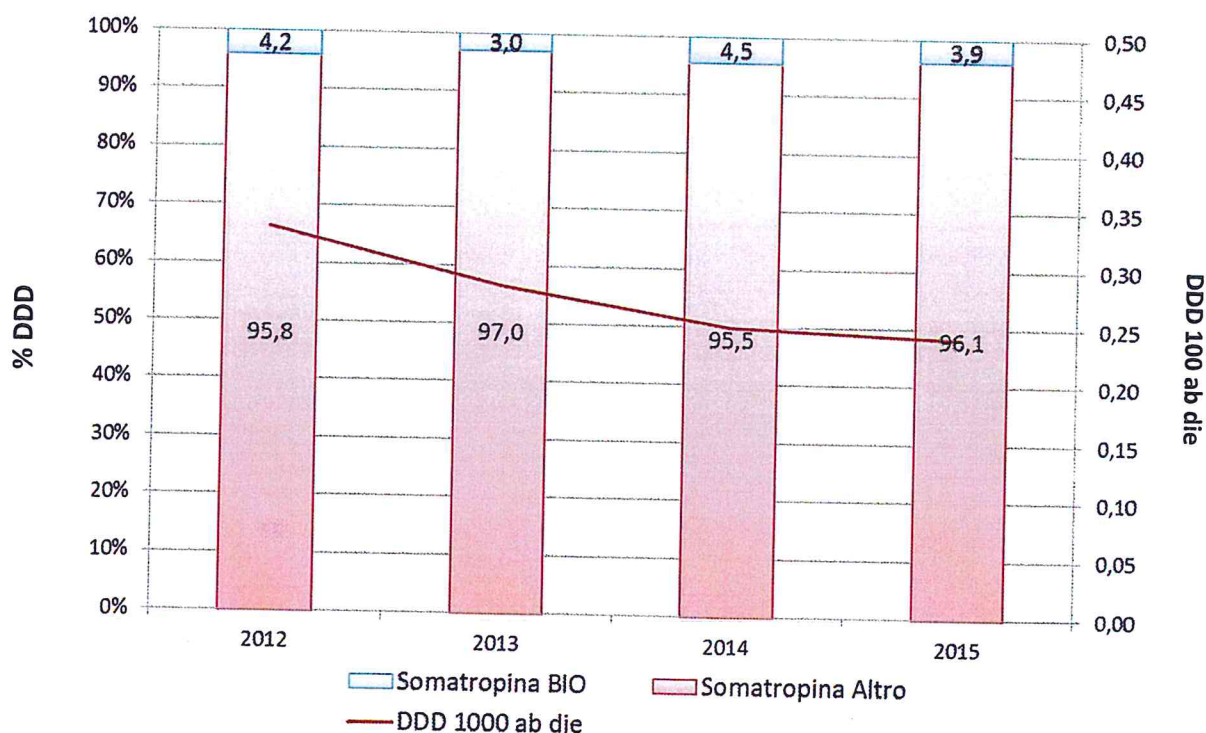
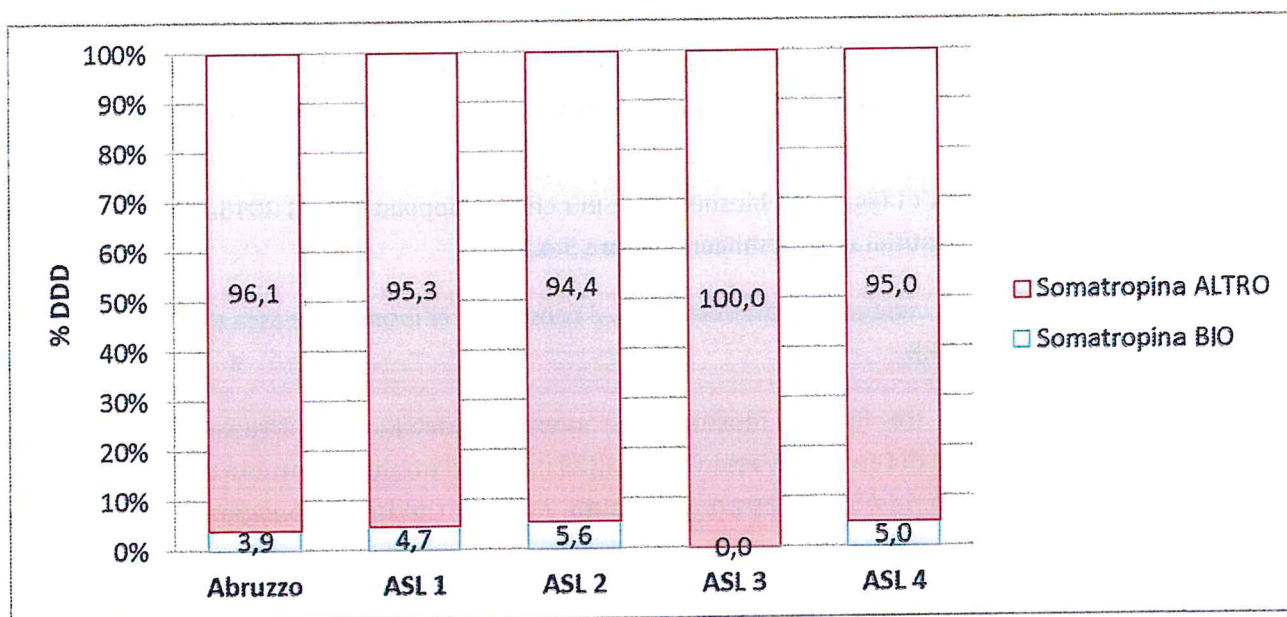


Figura 5.3.2 - Incidenza % delle DDD di somatropina biosimilare e originator sul totale del principio attivo per ASL e andamento delle DDD per 1000 abitanti die.



5.4 Fattori di Crescita Granulocitari

I fattori di crescita granulocitari vengono dispensati prevalentemente in Distribuzione Diretta: nei consumi ospedalieri si registra soltanto l'8% dei consumi e il 7,3% della spesa.

La spesa per i fattori di crescita granulocitari nel periodo gennaio – settembre 2015 è di circa 2 mln di € in diminuzione del -11,7% rispetto allo stesso periodo del 2014. Anche i consumi mostrano una flessione seppur meno marcata: -6,8%. Il principio attivo più prescritto è il pegfilgrastim con il 65% delle dosi e il 68% della spesa (Tabella 5.4.1).

Dal 2012 al 2013 l'incidenza di filgrastim biosimilare è più che raddoppiata e nel 2015 la quasi totalità di prescrizioni di filgrastim è costituita da biosimilare (Figura 5.4.1).

Se si considera il totale della classe dei fattori di crescita, il consumo di biosimilare passa dall'8,2% del 2012 al 31,4% del 2015 (Figura 5.4.2).

L'utilizzo dei principi attivi tra le ASL mostra una marcata variabilità: il filgrastim biosimilare è maggiormente usato nella ASL di Lanciano-Vasto-Chieti (42%) mentre il maggior consumo di pegfilgrastim si osserva per la ASL di Teramo, la ASL di Pescara presenta il maggior utilizzo di Lenograstim (8%) (Figura 5.1.3).

Tabella 5.4.1 – Consumi di fattori di crescita nel periodo gennaio – settembre 2015: confronto con lo stesso periodo dell'anno 2014.

	SPESA			DDD		
	n.	$\Delta\%$ 2015/2014	% su totale	€	$\Delta\%$ 2015/2014	% su totale
LENOGRASTIM	181.080	-39,8	8,8	1.936	-39,1	3,1
PEGFILGRASTIM	1.413.866	-13,8	68,7	41.280	-13,8	65,1
LIPEGFILGRASTIM	15.567	-	0,8	50	-	0,1
Filgrastim BIO	429.258	27,3	20,9	19.928	21,7	31,4
Filgrastim ORI	17.387	-66,5	0,8	171	-66,2	0,3
	2.057.157	-11,7	100,0	63.365	-6,8	100,0

Figura 5.4.1 – Incidenza % delle DDD di filgrastim biosimilare sul totale dei consumi di filgrastim.

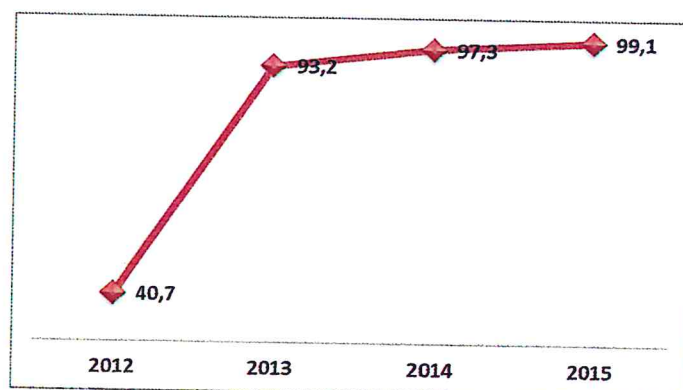


Figura 5.4.2 – Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria dei fattori di crescita negli anni 2012, 2013, 2014, 2015 e andamento delle DDD per 1000 abitanti die.

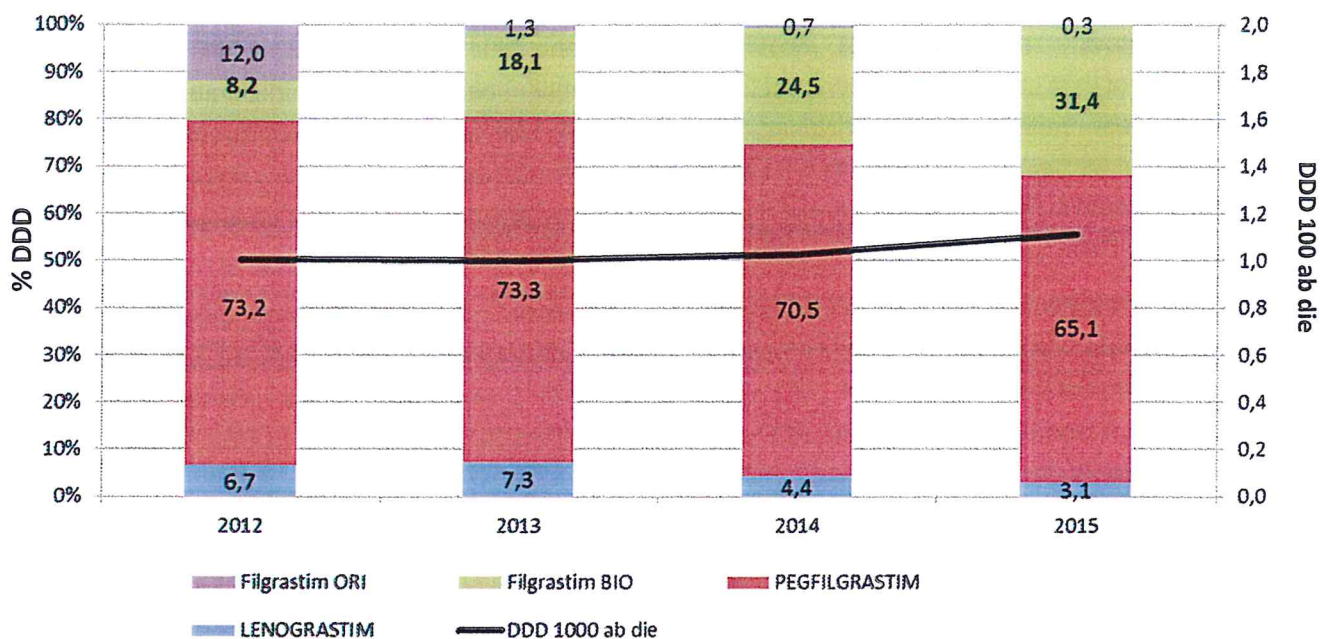
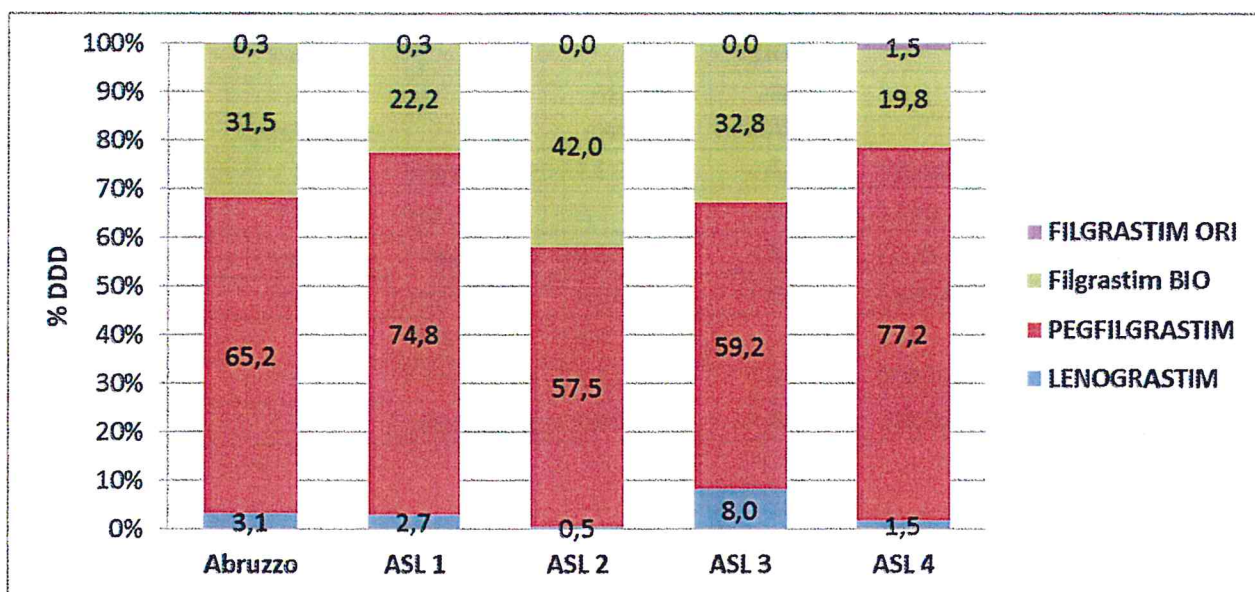


Figura 5.4.3 – Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria dei fattori di crescita per ASL nel periodo gennaio – settembre 2015.



5.5 Anti TNF ALFA

Gli anti TNF alfa granulocitari vengono dispensati prevalentemente in Distribuzione Diretta: nei consumi ospedalieri si registra il 2,7% dei consumi e il 4,7% della spesa.

Tra le categorie considerate, gli anti TNF alfa, oltre a presentare la spesa maggiore (circa 13,2 mln di € nel periodo gennaio – settembre 2015), mostrano un aumento della spesa (+9,7%) e delle dosi prescritte (+8,4%). Per questa categoria, a partire dal 2015, è disponibile il biosimilare dell'infliximab anche se il suo utilizzo è ancora molto limitato. I principi attivi appartenenti a tale categoria hanno differenti indicazioni e il più utilizzato nel periodo considerato è l'adalimumab che costituisce il 33,7% dei consumi. Gli aumenti maggiori di spesa e DDD si registrano per il certolizumab e il golimumab, mentre l'unico principio attivo a mostrare una diminuzione di spesa e consumi è l'infliximab (Tabella 5.5.1).

In termini di incidenza sulla categoria terapeutica, l'etanercept e l'adalimumab mantengono costanti le quote nel tempo, il golimumab mostra un aumento dell'incidenza passando dal 4,5% al 10,1% delle DDD e l'infliximab diminuisce dal 30,5% del 2012 al 22,2% del 2015. Il certolizumab, pur rimanendo il principio attivo meno prescritto, presenta nel 2015 un'incidenza delle DDD quasi doppia (2,9%) rispetto al 2012 (1,5%) (Figura 5.5.1).

Per quanto riguarda la variabilità tra ASL, tre delle quattro ASL abruzzesi presentano un'incidenza simile dei principi attivi sul totale delle DDD a differenza della ASL di Teramo in cui si prescrive più etanercept (43,7% vs 30,9% della media regionale) e meno infliximab (5,7% vs 22,2% della media regionale) (Figura 5.5.2).

Tabella 5.5.1 - Consumi di anti TNF alfa nel periodo gennaio – settembre 2015: confronto con lo stesso periodo dell'anno 2014.

	DDD			SPESA		
	n.	Δ% 2015/2014	% su totale	€	Δ% 2015/2014	% su totale
ADALIMUMAB	136.028	8,5	33,7	5.280.890	8,1	39,9
CERTOLIZUMAB PEGOL	11.886	54,1	2,9	292.520	54,8	2,2
ETANERCEPT	124.849	7,8	30,9	4.585.649	7,9	34,6
GOLIMUMAB	40.663	43,3	10,1	1.438.256	42,6	10,9
INFLIXIMAB BIO	773	-	0,2	11.993	-	0,1
INFLIXIMAB Altro	89.840	-5,9	22,2	1.629.213	-5,8	12,3
	404.038	8,4	100,0	13.238.520	9,7	100,0

Figura 5.5.1 - Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria anti TNF alfa negli anni 2012, 2013, 2014, 2015 e andamento delle DDD per 1000 abitanti die.

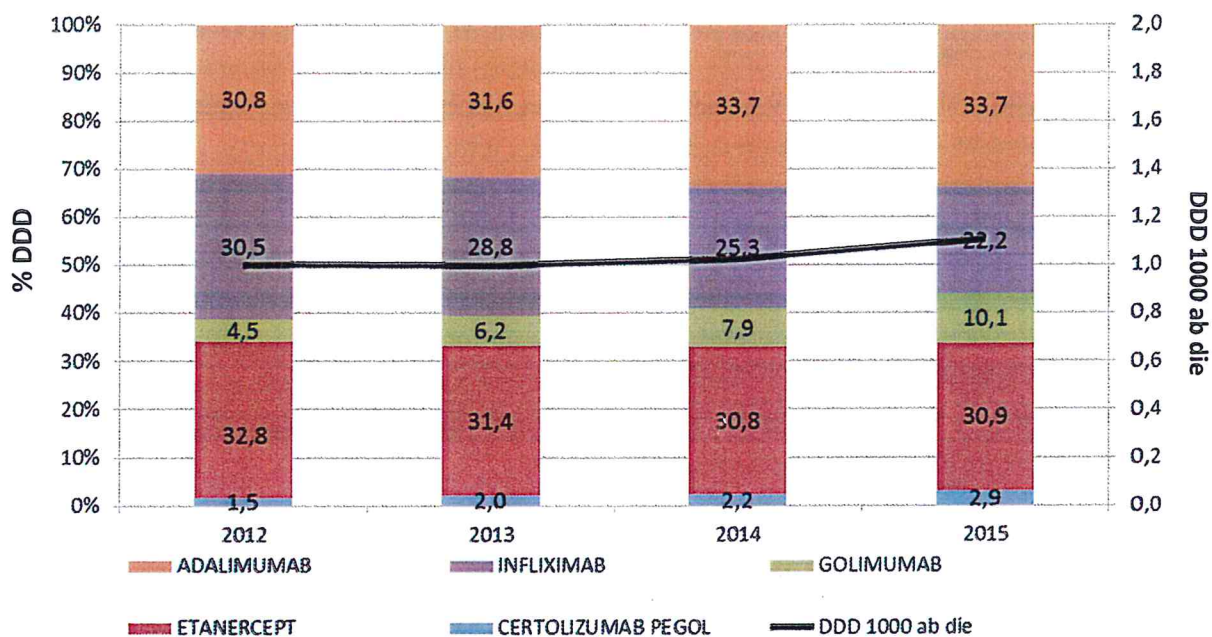
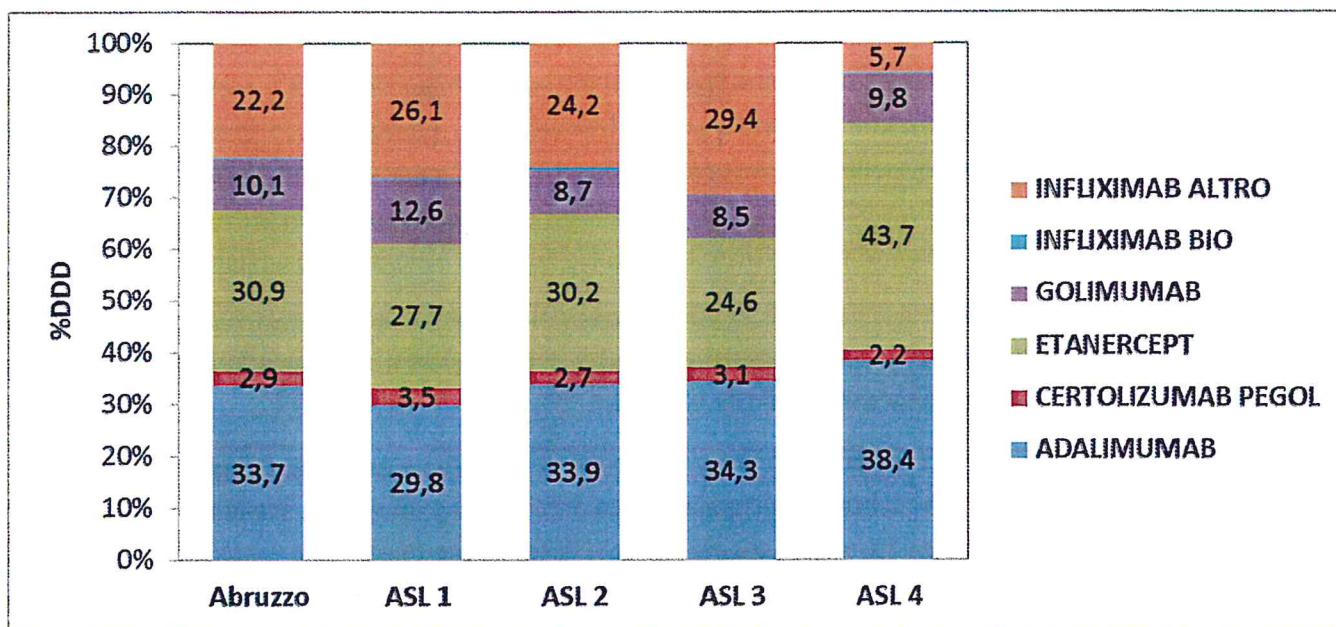


Figura 5.5.2 - Incidenza % delle DDD per principio attivo sul totale della categoria dei anti TNF alfa per ASL nel periodo gennaio – settembre 2015.



6 DISPOSIZIONI OPERATIVE

Nel Bando Semplificato SDAPA n. 852708 "Appalto specifico indetto dalla A.S.L. Lanciano Vasto Chieti quale capofila dell'unione di acquisto delle aziende sanitarie della Regione Abruzzo per la fornitura di prodotti farmaceutici, radiofarmaci e vaccini" del 30 settembre 2015, in merito all'acquisto dei farmaci biologici, viene riportato nel capitolato tecnico al paragrafo 1.4 il criterio per cui *"per ogni lotto relativo a farmaci biologici, oggetto della gara sarà il principio attivo, non differenziando il farmaco originator con brevetto scaduto ed il farmaco biosimilare"*.

Nel paragrafo 1.4 del succitato capitolato viene altresì specificato: *"l'aggiudicazione del lotto sarà in favore del principio attivo biologico che otterrà il prezzo più basso, e questo dovrà essere prescritto ai pazienti di nuova diagnosi, fatta salva la diversa, specifica per singolo paziente indicato nominativamente, e motivata indicazione avanzata dal medico prescrittore agli organismi individuati da ogni Direzione Aziendale di ogni singola Asl aderente all'unione di acquisto"*.

Inoltre è prevista la garanzia della continuità di somministrazione del farmaco già in trattamento, salva diversa indicazione del medico prescrittore: *"la continuità terapeutica per farmaci già utilizzati in terapia al momento dell'aggiudicazione, e diversi dalla specialità che risulterà aggiudicataria, sarà garantita, fatta salva la possibilità per il medico prescrittore di formulare diversa indicazione, da effettuarsi per singolo paziente indicato nominativamente, con motivata relazione agli organismi individuati da ogni Direzione Aziendale di ogni singola Asl aderente all'unione di acquisto; ai fini della continuità terapeutica, l'acquisto sarà effettuato utilizzando le percentuali di sconto risultanti dalla graduatoria di gara che avranno validità fino alla scadenza del contratto"*.

Tali indicazioni sono in linea con quanto riportato dal Position Paper dell'AIFA e mettono in evidenza che il farmaco biologico, originatore o corrispondente biosimilare, a **minor costo terapia**, debba essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive (mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out) salvo diverso giudizio clinico. In caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o giustificata decisione clinica, va garantito il ricorso ad un altro farmaco biologico/biosimilare.

Per tanto, tenuto conto dei prezzi di aggiudicazione dei farmaci di cui trattasi, sarà compito delle Farmacie Ospedaliere fornire ai medici prescrittori tutte le informazioni sui farmaci in oggetto affinché questi possano effettuare la giusta scelta di costo/terapia.

Nel caso in cui il clinico ritenga che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto, ossia del farmaco biologico, originatore o biosimilare, a minor costo terapia, sia nel caso di paziente naive (Prima Prescrizione) che nel caso di "switch" (Prosecuzione del trattamento), lo stesso dovrà provvedere a motivare la scelta, tramite apposita relazione secondo il modello "SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA".

Tale scheda dovrà essere fornita, unitamente alla prescrizione, alla Farmacia che effettua la dispensazione del farmaco.

6.1 *SCHEDA DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA*

Centro prescrittore _____

Medico prescrittore _____

Paziente _____

Luogo e data di nascita _____ Sesso **M** **F**

Codice Fiscale _____

Residenza _____

Regione _____

ASL di residenza _____

MMG/PLS _____

Diagnosi _____

Farmaco biologico originatore o biosimilare a costo maggiore prescritto _____

Motivazione della prescrizione del Farmaco biologico originatore o biosimilare a costo maggiore prescritto

Dosaggio: _____

Indicazione terapeutica: _____

Via di somministrazione: _____

Documentata storia della fragilità del paziente: _____

Altro _____

Durata prevista per il trattamento _____

Prima prescrizione

Prosecuzione del trattamento

Reparto DH

Ambulatorio

Data

Firma e timbro del medico prescrittore

7 MONITORAGGIO

Relativamente ai farmaci biologici le Aziende Sanitarie, dovranno fornire trimestralmente i seguenti indicatori di esito calcolati sui consumi espressi in DDD:

Eritropoietina (ATC=B03XA01):

1. incidenza % dei consumi dei farmaci aggiudicati erogati rispetto al totale della molecola, in distribuzione diretta o utilizzati all'interno dei presidi sanitari;
2. incidenza % dei consumi dei farmaci a base di eritropoietina alfa in termini di unità posologica rispetto al totale delle UP del gruppo B03XA.

Somatotropina (ATC=H01AC01):

3. incidenza % dei consumi dei farmaci aggiudicati, erogati rispetto al totale della molecola, in distribuzione diretta o utilizzati all'interno dei presidi sanitari.

Fattori Stimolazione delle Colonie (ATC=L03AA):

4. incidenza % dei consumi dei farmaci aggiudicati, erogati rispetto al totale della molecola, in distribuzione diretta o utilizzati all'interno dei presidi sanitari;
5. incidenza % dei farmaci a base di filgrastim in termini di unità posologica rispetto al totale delle UP del gruppo L03AA = Fattori di stimolazione delle colonie.

Infliximab (ATC =L04AB02)

6. incidenza % dei consumi dei farmaci aggiudicati, erogati rispetto al totale della molecola, in distribuzione diretta o utilizzati all'interno dei presidi sanitari;
7. incidenza % dei farmaci a base di infliximab in termini di unità posologica rispetto al totale delle UP del gruppo L04AB.

8 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA position paper - I farmaci biosimilari, maggio 2013

EMA. Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Maggio 2014.

EMA. Guidelines on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. Ottobre 2014.

Direttiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

EMA. Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Dicembre 2014.

EMA. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Doc. Ref EMEA/CHMP/ BMWP/14327/2006. Dicembre 2007

EMA. Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Febbraio 2006.

WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

Assogenerici. Rapporto GfK sui farmaci biosimilari.

PILLOLE Buona Pratica Clinica 2016 n. 129-130.

Carson KL. Flexibility – The guiding principle for antibody manufacturing. Nat Biotech 2005; 23:1054-8

Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012

Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b

