

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Maggio 2018
Documento approvato dalla Commissione del PTOTA nella riunione del 22 maggio 2018

I FARMACI BIOSIMILARI TRA EFFICACIA, SICUREZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

L'introduzione dei medicinali biologici ha rivoluzionato l'approccio terapeutico al trattamento di numerose patologie croniche di importante rilievo clinico ed epidemiologico per le quali in passato non erano disponibili terapie o per le quali le terapie esistenti non erano sufficientemente efficaci.

I medicinali biologici rappresentano, pertanto, una importante risorsa, ma allo stesso tempo sono farmaci che presentano costi piuttosto elevati che gravano sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La perdita della copertura brevettuale di alcuni medicinali biologici ha permesso l'ingresso sulla scena terapeutica dei medicinali biosimilari, "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti di riferimento.

Pertanto, i medicinali biosimilari, ormai considerati dall'AIFA come intercambiabili con i rispettivi originator di riferimento, garantendo efficacia, sicurezza e qualità di trattamento, rendono l'innovazione terapeutica accessibile ad un numero più elevato di pazienti, pur in un contesto di razionalizzazione e migliore allocazione delle risorse del SSN.

Secondo la definizione dell' European Medicines Agency (EMA), con il termine di **Medicinale Biologico** viene indicato un medicinale "che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono già essere 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).

Tra i medicinali biologici sono compresi anche i **Medicinali Biotecnologici**, ovvero "medicinali il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali" (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

I farmaci biologici, essendo prodotti tramite procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogenicità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutto ciò porta ad elementi di differenziazione, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione dei medicinali biologici è talmente caratterizzante che si può affermare che "il prodotto è il processo di produzione" (Karson KL.: Nature Biotechnol, 2005).

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro **immunogenicità**, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: tali molecole, infatti, possono essere riconosciute come "non-self" dall'organismo e indurre reazioni immunitarie indesiderate con conseguente perdita di efficacia. Tuttavia, la maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e solitamente non producono effetti negativi seri.

Pertanto, i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che possono sussistere differenze anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate delle variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità Regolatorie richiedono per la caratterizzazione ed il controllo di qualità e di sicurezza dei farmaci biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare.

L'EMA definisce un **Medicinale Biosimilare** come *"un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il cosiddetto "medicinale di riferimento"). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale biologico di riferimento, anche il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza ed efficacia".* Pertanto, un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia (*"similar, but not identical"*).

Infine, esiste anche la possibilità che, in alcuni casi, il farmaco biosimilare possa essere ottenuto da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, così che il prodotto biosimilare può presentare profili di qualità, per esempio in termini di impurezze e di aggregati, persino migliori rispetto all'originatore. Tali farmaci sono noti con il termine di *"bio-better"*.

Processo di autorizzazione dei medicinali biosimilari - Comparabilità

La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari, al quale si sono ispirati l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed anche altri paesi, tra i quali USA, Canada, Australia e Giappone.

Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la **procedura centralizzata**: di conseguenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. I medicinali biologici possono, inoltre, essere autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e/o decentrate dalle Autorità Regolatorie dei singoli Stati Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso l'EMA.

Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Area Economica Europea (EEA) sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/CE. Al fine di poter disporre di dati facilmente comparabili e coerenti tra loro, deve essere utilizzato un solo prodotto "originator" negli studi comparativi.

Al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non clinici (*in vivo*) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA da parte di un'Autorità Regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA (es. Paesi ICH).

Secondo l'EMA, la "biosimilarità", intesa come comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, deve essere dimostrata attraverso il "*comparability exercise*", 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 sicurezza.

Tali studi includono la valutazione dell'immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. 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.

Monitoraggio della sicurezza dei biosimilari post-autorizzazione all'Immissione in Commercio

I farmaci biosimilari, come tutti i farmaci biologici, devono continuamente essere monitorati dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio per rilevare eventuali eventi avversi.

L'azienda deve presentare, insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, EU-RMP), ovvero una descrizione dettagliata del profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, che delinea le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

L'EU-RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima dell'immissione in commercio del medicinale. Inoltre, un EU-RMP può essere richiesto durante il ciclo di vita di qualunque farmaco biologico nel caso in cui vengano apportati importanti cambiamenti nei processi produttivi o modifiche a livello della formulazione in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Dopo la commercializzazione di un medicinale, le aziende produttrici devono redigere rapporti regolari per esaminare tutti i dati di sicurezza disponibili, i cosiddetti Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR), il cui scopo è quello di rilevare eventuali cambiamenti nel rapporto rischio/beneficio di un medicinale.

Inoltre, la legislazione comunitaria di farmacovigilanza dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata all'esecuzione di studi di sicurezza post-autorizzativi (PASS, *Post-*

Authorisation Safety Study) e/o di studi di efficacia post-autorizzativi (PAES, *Post-Authorisation Efficacy Study*).

La Direttiva 2001/84/CE prevede, inoltre, che per tutti i medicinali venga incluso nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) un testo standard che inviti alla segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction - ADR*). In particolare, per quanto concerne i medicinali biologici nella segnalazione di una ADR devono essere specificati la denominazione del prodotto, così come approvato, ed il numero di lotto.

I medicinali biologici e i biosimilari, inoltre, sono considerati come prioritari per le attività di farmacovigilanza e sono stati, pertanto, inclusi nella lista dei prodotti soggetti a monitoraggio addizionale. Di conseguenza, tali medicinali devono riportare un triangolo nero capovolto (▼) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI).

L'EMA, al fine di fornire indicazioni su come monitorare e gestire meglio la sicurezza dei farmaci biologici, promuovere ed ottimizzare l'uso sicuro ed efficace di questi prodotti in Europa, ha ufficializzato il 16 agosto 2016 un nuovo capitolo delle *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)* dal titolo "Considerazioni specifiche per prodotto o popolazione II: I medicinali biologici".

Estrapolazione delle indicazioni

I farmaci biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione terapeutica. *"Nel caso in cui il farmaco originatore 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. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tenere conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo"*.

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 del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento e descritti nella letteratura del dossier.

Il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è, pertanto, automatica.

La questione della sostituibilità dei farmaci biosimilari

Il termine di **intercambiabilità** si riferisce alla *"pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore"*.

Con il termine di **sostituibilità**, invece, si fa riferimento alla "pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, a volte più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione quali-quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento, sulla base di appropriati studi di biodisponibilità".

La **sostituibilità automatica** da parte dei farmacisti, si riferisce alla "pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o regionali, a dispensare al posto del farmaco prescritto, un farmaco equivalente o intercambiabile, anche senza consultare il medico prescrittore".

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

Il 27 marzo 2018 è stato pubblicato il **Secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari**, nel quale l'AIFA chiarisce la sua posizione al riguardo, specificando e ribadendo che:

- ✓ i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici o equivalenti;
- ✓ **pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari;**
- ✓ come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo **l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura** (novità introdotta con il documento in parola);
- ✓ in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità Regolatorie Nazionali, 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.

La posizione dell'AIFA è stata sancita con la pubblicazione del Secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari in Gazzetta Ufficiale (G.U. Serie Generale n. 104 del 07/05/2018).

Nell'attuale scenario terapeutico sono in commercio i farmaci biosimilari dei seguenti principi attivi:

- Somatropina
- Epoetina alfa
- Epoetina zeta
- Filgrastim
- Follitropina alfa
- Insulina glargine
- Insulina lispro
- Enoxaparina sodica
- Infliximab
- Etanercept
- Rituximab

Farmaci biologici e biosimilari nelle malattie infiammatorie immunomediate

Le malattie infiammatorie immunomediate (IMID) rappresentano un gruppo di patologie croniche caratterizzate da meccanismi patogenetici di natura immunitaria. Le malattie più note tra le IMID sono

l'artrite reumatoide, le spondiloartropatie, l'artrite idiopatica giovanile, l'artrite psoriasica, la psoriasi, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. Gli agenti eziologici specifici responsabili delle IMID non sono ancora stati identificati. Tuttavia, è stato accertato che queste patologie dipendono da un'alterazione dei meccanismi regolatori del sistema immunitario che determina una iper-espressione e iper-attivazione di citochine pro-infiammatorie, molecole di adesione ecc, con conseguente mantenimento di uno stato infiammatorio cronico.

La terapia delle IMID si basa sull'utilizzo di farmaci antinfiammatori e immunosoppressori, i quali spesso non sono pienamente soddisfacenti in termini sia di efficacia che di sicurezza di impiego (ad es, epatotossicità del metotrexato o tossicità renale della ciclosporina).

Negli ultimi anni, i DMARD biotecnologici (Disease Modifyng Anti-Rheumatic Drugs biologici) hanno segnato un importante progresso nel trattamento delle IMID, dimostrandosi in grado di promuovere e mantenere la remissione di tali patologie in pazienti affetti da forme gravi, non responsive ai trattamenti farmacologici convenzionali.

Lo scenario terapeutico offre una vasta gamma di alternative tra i farmaci biologici nel trattamento delle IMID, così come riassunto in Tabella 1:

- ✓ Inibitori del Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α): Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab);
- ✓ Inibitori dell'interleuchina: Anakinra, Canakinumab, Secukinumab, Ustekinumab, Tocilizumab;
- ✓ Immunosoppressori selettivi: Abatacept;
- ✓ Anticorpi monoclonali: Rituximab, Vedolizumab.

Nel corso degli ultimi anni, le Regioni italiane hanno emanato una serie di Direttive e Decreti che, seppur differenti, sono mirati, nella maggior parte dei casi, all'incentivazione della prescrizione dei farmaci biosimilari, soprattutto nei pazienti *naïve* (*"pazienti 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"* - AIFA).

Per quel che concerne la Regione Lazio, come previsto nella nota prot. n. U0224174 del 04/05/2017, *"Nel ribadire che il farmaco biologico deve essere utilizzato come trattamento successivo ai farmaci di prima scelta (metotrexato, ecc), in caso di fallimento, intolleranza o controindicazioni al loro uso, si raccomanda l'utilizzo del farmaco biologico che presenti il miglior rapporto costo/terapia. La scelta del trattamento rimane, comunque, una decisione clinica affidata al prescrittore che nella scelta delle opzioni terapeutiche dovrà tenere in giusto conto la sostenibilità del SSN"*.

La stessa Regione Lazio, nei Programmi Operativi 2016/2018, ha definito obiettivi specifici per l'incremento dei farmaci biosimilari rispetto ai biologici di riferimento secondo i quali la prescrizione di farmaci biosimilari dovrebbe riguardare almeno il 50% dei trattamenti a naïve nel 2017 e per il 2018 l'obiettivo è arrivare al 90%.

Sulla base delle raccomandazioni e delle considerazioni farmaco-economiche della Regione Lazio e con lo scopo di rispondere agli obiettivi 2016/2018 fissati dalla stessa Regione, l'Azienda ASL di Frosinone ha redatto un proprio documento (nota Prot n. 39242 del 05/05/2017) con il quale invita i clinici *"ad arruolare al trattamento (pazienti NAÏVE) preferenzialmente con il farmaco biosimilare. Qualora ciò non fosse possibile, all'atto della richiesta del farmaco biologico e non biosimilare di riferimento, andrà allegata idonea relazione giustificativa, in assenza della quale non sarà possibile procedere all'erogazione"*.

Tab 1: Indicazioni terapeutiche autorizzate dei farmaci biologici nel trattamento delle IMID

	ARTRITE REUMATOIDE (AR)	ARTRITE PSORIASICA (AP)	SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA)	ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE	MALATTIA DI CROHN	COLITE ULCEROSA	PSORIASI A PLACCHE
INIBITORI TNF-α							
ADALIMUMAB* L04AB04 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	X (con MTX o in monoterapia) BB > 2 anni	X Adulti e BB > 6 anni	X Solo Adulti	X Adulti e bambini BB > 4 anni
CERTOLIZUMAB PEGOL L04AB05 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X (con MTX o in monoterapia)	X				
ETANERCEPT ORIGINATOR L04AB01 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X (BB > 12 anni)	X	X BB > 2 anni			X Adulti e bambini > 6 anni
ETANERCEPT BIOSIMILARE L04AB01 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X (BB > 12 anni)	X	X BB > 2 anni			X Adulti e bambini > 6 anni
GOLIMUMAB 50 mg L04AB06 SC	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X	X BB con peso >40 kg		X Solo Adulti	
GOLIMUMAB 100 mg L04AB06 SC	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X			X Solo Adulti	
INFLIXIMAB ORIGINATOR L04AB02 Infusione EV	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X		X Adulti e bambini > 6 anni	X Adulti e bambini > 6 anni	X Solo Adulti
INFLIXIMAB BIOSIMILARE L04AB02 Infusione EV	X (con MTX)	X (con MTX o in monoterapia)	X		X Adulti e bambini > 6 anni	X Adulti e bambini > 6 anni	X Solo Adulti
INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA							
ANAKINRA L04AC03 SC	X (con MTX)						
TOCILIZUMAB L04AC07 EV	X (con MTX o in monoterapia)			X (con MTX o in monoterapia) BB ≥ 2 anni			
CANAKINUMAB L04AC08 SC				X BB ≥ 2 anni			
USTEKINUMAB L04AC05 SC		X (con MTX o in monoterapia)			X Solo Adulti		X Adulti e bambini > 12 anni
SECUKINUMAB L04AC10 SC		X (con MTX o in monoterapia)	X				X Solo Adulti
IMMUNOSOPPRESSORI SELETTIVI							
ABATACEPT L04AA24 Infusione EV e SC	X (con MTX)			X (in associazione con MTX) BB > 6 anni Solo EV 250 mg			
ANTICORPI MONOCLONALI							
RITUXIMAB ORIGINATOR** L01XC02 Infusione EV	X (con MTX)						
RITUXIMAB BIOSIMILARE** L01XC02 Infusione EV	X (con MTX)						
VEDOLIZUMAB L04AA33 EV					X Solo Adulti	X Solo Adulti	

* Altre indicazioni terapeutiche registrate: Idrosadenite Suppurativa; Uveite.

** Altre indicazioni terapeutiche registrate: Rituximab EV 100mg/10ml - EV 500mg/50ml: Linfoma non-Hodgkin (LNH); Leucemia Linfatica Cronica (LLC); Granulomatosi con poliangeite e poliangeite microscopica - Rituximab 1400 mg/11,7ml: LNH; Linfoma follicolare in stadio III-IV, in associazione a chemioterapia; LNH CD-20 positivo in associazione a chemioterapia CHOP
 SC: Sottocute; EV: endovena; MTX: metotrexato

Costi e regimi terapeutici dei farmaci biologici nel trattamento delle IMID

Nelle Tabelle seguenti vengono messi a confronto i costi dei farmaci biologici nel trattamento delle IMID che presentano la stessa indicazione terapeutica.

Le tabelle riportano, per ogni indicazione terapeutica autorizzata, i farmaci biologici impiegati e le rispettive posologie riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) utilizzate per l'induzione della terapia, laddove prevista, e nella terapia di mantenimento annuale.

Per il calcolo dei costi di trattamento sono stati presi in considerazione:

- prezzi di cessione da Gare Regionali, Iva esclusa, così come riassunto in Tabella 2;
- dosaggi di induzione e mantenimento annuale riportati in RCP;
- costo del solo trattamento farmacologico. Pertanto, per i farmaci che vengono somministrati per via endovenosa (Abatacept, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Vedolizumab) dovranno essere aggiunti i costi di somministrazione;
- per i farmaci per i quali il dosaggio da somministrare è in funzione del peso viene considerato un paziente adulto di 75 kg.

Per tutte le indicazioni terapeutiche di seguito analizzate, **a parità di beneficio clinico sarebbe opportuno preferire il farmaco meno costoso per il trattamento dei pazienti naïve ovvero procedere alla valutazione di un possibile switch terapeutico verso il farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia e costo/sicurezza.**

Tabella 2: Prezzi farmaci biologici da Gare Regione Lazio

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA' MEDICINALE	DOSAGGIO	DETERMINAZIONE REGIONALE	PREZZO € UNITA' POSOLOGICA
ABATACEPT L04AA24	ORENCIA*125MG/ML SC 4SIR.AGO	125 MG/ML	G09665 del 11/07/2017	215,60
ABATACEPT L04AA24	ORENCIA*250MG IV 3FL+3SIR	250 MG	G09665 del 11/07/2017	319,60
ABATACEPT L04AA24	ORENCIA*125MG/ML SC 4SIR.	125 MG	G09665 del 11/07/2017	215,60
ADALIMUMAB L04AB04	HUMIRA*40MG SC 2PENNE+2T	40 MG	G13733 del 10/10/2017	424,33
ADALIMUMAB L04AB04	HUMIRA*40MG SC 2SIR+2TAM	40 MG	G13733 del 10/10/2017	424,33
ADALIMUMAB L04AB04	HUMIRA*PED. 40MG SC 1F+1SIR	40 MG	G13733 del 10/10/2017	424,33
ANAKINRA L04AC03	KINERET*100MG/0,67ML 7SIR.	100 MG	G09665 del 11/07/2017	26,24
CANAKINUMAB L04AC08	ILARIS 150MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE	150 MG	G13733 del 10/10/2017	10.136,50
CERTOLIZUMAB PEGOL L04AB05	CIMZIA*200MG SC 2SIR+2SAL	200 MG	G09665 del 11/07/2017	341,53
CERTOLIZUMAB PEGOL L04AB05	CIMZIA*200MG SC 2PEN+2SAL	200 MG	G09665 del 11/07/2017	341,53
ETANERCEPT L04AB01	ENBREL*50MG 4PEN 1ML+8TAMP	50 MG	G13606 del 06/10/2017	204,68
ETANERCEPT L04AB01	ENBREL*50MG 4SIR 1ML+8TAMP	50 MG	G13606 del 06/10/2017	204,68
ETANERCEPT L04AB01	ENBREL*25MG SC4FL+4SIR.S/AGO	25 MG	G09665 11/07/2017	102,34
ETANERCEPT L04AB01	ENBREL*25MG 4SIR 0,5ML+8TAMP	25 MG	G09665 del 11/07/2017	102,34
ETANERCEPT L04AB01	ENBREL*10MG/ML 4FL+4AD+8TAM	10 MG	G09665 del 11/07/2017	40,41
ETANERCEPT L04AB01	BENEPALI*50MG/ML SC 4PEN.1ML	50 MG	G09665 del 11/07/2017	157,25
ETANERCEPT L04AB01	BENEPALI*50MG/ML SC 4SIR.1ML	50 MG	G09665 del 11/07/2017	156,40
GOLIMUMAB L04AB06	SIMPONI*50MG SOL.SC P.0,5ML	50 MG	G09665 del 11/07/2017	915,33
GOLIMUMAB L04AB06	SIMPONI*100MG SOL. SC P.1ML	100 MG	G09665 del 11/07/2017	915,33
GOLIMUMAB L04AB06	SIMPONI*50MG SOL.SC SIR0,5ML	50 MG	G09665 del 11/07/2017	915,33
INFLIXIMAB L04AB02	INFLECTRA*100 MG IV 1 FL	100 MG	G16696 del 30/12/2016	240,00
INFLIXIMAB L04AB02	REMICADE*IV 1 FL 100 MG	100 MG	G13606 del 06/10/2017	442,93
RITUXIMAB L01XC02	TRUXIMA*500MG IV 1FL 50ML	500 MG	G17519 del 18/12/2017	831,60
RITUXIMAB L01XC02	MABTHERA*IV 2 FL 100 MG 10ML	100 MG	G09665 del 11/07/2017	225,48
RITUXIMAB L01XC02	MABTHERA*IV 1 FL 500 MG 50ML	500 MG	G09665 del 11/07/2017	1.127,17
RITUXIMAB L01XC02	MABTHERA*SC 1400MG 15ML	1.400 MG	G06228 del 01/06/2016	1.434,33
SECUKINUMAB L04AC10	COSENTYX*150MG/ML 1SIR PRER.	150 MG	G15666 del 17/11/2017	459,60
SECUKINUMAB L04AC10	COSENTYX*150MG/ML 1PEN PRER.	150 MG	G15666 del 17/11/2017	459,60
SECUKINUMAB L04AC10	COSENTYX*150MG/ML 2SIR PRER.	150 MG	G09665 del 11/07/2017	431,17
SECUKINUMAB L04AC10	COSENTYX*150MG/ML 2PEN PRER.	150 MG	G09665 del 11/07/2017	431,17
TOCILIZUMAB L04AC07	ROACTEMRA*162MG SC 4SIR0,9ML	162 MG / 0,9 ML	G09665 del 11/07/2017	199,52
TOCILIZUMAB L04AC07	ROACTEMRA*20MG/ML IV 1FL20ML	20 ML (20 MG/ML)	G09665 del 11/07/2017	571,40
TOCILIZUMAB L04AC07	ROACTEMRA*20MG/ML IV 1FL 4ML	4 ML (20 MG/ML)	G09665 del 11/07/2017	114,28
USTEKINUMAB L04AC05	STELARA*90MG SC SIR. 1ML	90 MG	G09665 del 11/07/2017	2.501,73
USTEKINUMAB L04AC05	STELARA*45MG SC SIR. 0,5ML	45 MG	G09665 del 11/07/2017	2.501,73
VEDOLIZUMAB L04AA33	ENTYVIO*300MG 1FL 20ML	300 MG	G09665 del 11/07/2017	1.832,44

Tabella 3: Costi e regimi terapeutici per Artrite reumatoide

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/Induzione	Costo di induzione €	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose/anno	Costo 12 mesi mantenimento €
Adalimumab	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	40 mg/2 settimane	26	11.032,58
				40 mg/settimana	52	22.065,16
Certolizumab pegol	400 mg settimane 0, 2 e 4	6	2.049,18	200 mg/2 settimane	26	8.879,78
Etanercept originator	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	10.643,36
Etanercept biosimilare	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	8.132,80 **
Golimumab	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	50 mg/mese	12	10.983,96
Infliximab* Originator	3 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	9	3.986,37 ***	3 mg/kg/ 8 settimane ^	18	7.972,74 ***
				Fino a 7,5 mg/kg ogni 8 settimane ^^	36	15.945,48 ***
				3 mg/kg /4 settimane ^	39	17.274,27 ***
Infliximab* Biosimilare	3 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	9	2.160,00 ***	3 mg/kg/ 8 settimane ^	18	4.320,00 ***
				Fino a 7,5 mg/kg /8 settimane ^^	36	8.640,00 ***
				3 mg/kg /4 settimane ^	39	9.360,00 ***
Anakinra	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	100 mg/die	365	9.577,60
Tocilizumab (IV)*	Formulazione EV: Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	8 mg/kg /4 settimane (max 800 mg/ somministrazione)^^^	13 fl 20 ML + 39 fl 4 ML	11.885,12 ***
	Formulazione SC: Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	162 mg/settimana	52	10.375,04

Tabella 3: Costi e regimi terapeutici per Artrite reumatoide

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/Induzione	Costo di induzione €	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose/anno	Costo 12 mesi mantenimento €
Abatacept*	Formulazione EV: Peso < 60 kg: 500 mg settimane 0, 2 e 4	6	1.917,60	Peso < 60 kg: 500 mg/4 settimane	26	8.309,60
	Peso 60-100 kg: 750 mg settimane 0, 2 e 4	9	2.876,40	Peso 60-100 kg: 750 mg/4 settimane	39	12.464,40
	Peso > 100 kg: 1.000 mg settimane 0, 2 e 4	12	3.835,20	Peso > 100 kg: 1.000 mg/4 settimane	52	16.619,20
	Formulazione SC: (dose di carico opzionale singola infusione EV):	2	639,20	125 mg/settimana	52	11.211,20
	Peso < 60 kg: 500 mg	3	958,80			
	Peso 60-100 kg: 750 mg	4	1.278,40			
Peso > 100 kg: 1.000 mg						
Rituximab* Originator	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	1.000 mg settimane 0 e 2 (valutazione ed eventuale ulteriore somministrazione 1.000 mg dopo 24 settimane dal ciclo precedente)	4 fl 500 mg (1 ciclo)	4.508,68 (Costo singolo ciclo) 9.017,36 (Costo terapia con eventuale secondo ciclo)
Rituximab* biosimilare	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	1.000 mg alle settimane 0 e 2 (valutazione ed eventuale ulteriore somministrazione dopo 24 settimane dal ciclo precedente)	4 fl 500 mg (1 ciclo)	3.326,40 (Costo singolo ciclo) 6.652,80 (Costo terapia con eventuale secondo ciclo)

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

** Prezzo utilizzato per il calcolo: € 156,40 (siringa preriempita, Gara G09665 del 11/07/2017)

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

^ Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 75 mg di prodotto, pari a 180 € per il biosimilare e 332 € per l'originator

^^ Se entro 12 settimane un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta, potrebbe essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg. In questo caso, si ha uno spreco di 37,5 mg di prodotto, pari a 90 € per il biosimilare e 166 € per l'originator.

^^^ Per ogni somministrazione di Tocilizumab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 40 mg di prodotto, pari a 57,14 €

Tabella 4: Costi e regimi terapeutici per Artrite psoriasica

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/Induzione	Costo di induzione	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose /anno	Costo 12 mesi mantenimento
Adalimumab	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	40 mg /2 settimane	26	11.032,58
Certolizumab pegol	400 mg settimane 0, 2 e 4	6	2.049,18	200 mg/2 settimane	26	8.879,78
Etanercept originator	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	10.643,36
Etanercept biosimilare	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	8.132,80**
Golimumab^{oo}	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	50 mg 1 volta al mese	12	10.983,96
Infliximab* originator	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	5.315,16 ***	5 mg/kg/ 8 settimane [^]	24	10.630,32 ***
Infliximab* biosimilare	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	2.880,00 ***	5 mg/kg /8 settimane [^]	24	5.760,00 ***
Ustekinumab^o	Peso < 100 kg: 45 mg settimane 0 e 4	2 fl 45 mg	5.003,46	Peso < 100 kg: 45 mg/12 settimane	4 fl 45 mg	10.006,92
	Peso > 100 kg: 90 mg settimane 0 e 4	2 fl 90 mg	5.003,46	Peso > 100 kg: 90 mg/12 settimane	4 fl 90 mg	10.006,92
Secukinumab	150 mg settimane 0, 1, 2 3	4	1.838,40	150 mg/mese	12	5.515,20
	Pz con concomitante psoriasi a placche: 300 mg settimane 0, 1, 2 e 3	8	3.449,36	300 mg/mese	24	10.348,08

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

** Prezzo utilizzato per il calcolo: € 156,40 (siringa preriempita, Gara G09665 del 11/07/2017)

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

[^] Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco , per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 25 mg di prodotto, pari a 60 € per il biosimilare e 110 € per l'originator

^o Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie

^{oo} Nei pazienti con peso > 100 kg, qualora non venga raggiunta una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di Golimumab fino a 100 mg 1 volta al mese. Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie

Tabella 5: Costi e regimi terapeutici per Spondilite anchilosante

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/ Induzione	Costo di induzione	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose /anno	Costo 12 mesi mantenimento
Adalimumab	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	40 mg /2 settimane	26	11.032,58
Certolizumab pegol	400 mg settimane 0, 2 e 4	6	2.049,18	200 mg/2 settimane	26	8.879,78
Etanercept originator	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	10.643,36
Etanercept biosimilare	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (oppure 50 mg/settimana)	52	8.132,80**
Golimumab^{oo}	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	50 mg/mese	12	10.983,96
Infliximab* originator	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	5.315,16 ***	5 mg/kg /8 settimane [^]	24	10.360,32 ***
Infliximab* biosimilare	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	2.880,00 ***	5 mg/kg /8 settimane [^]	24	5.760,00 ***
Secukinumab	150 mg settimane 0, 1, 2 e 3	4	1.838,40	150 mg/mese	12	5.515,20

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

** Prezzo utilizzato per il calcolo: € 156,40 (siringa preriempita, Gara G09665 del 11/07/2017)

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

[^] Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco , per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 25 mg di prodotto, pari a 60 € per il biosimilare e 110 € per l'originator

^{oo} Nei pazienti con peso > 100 kg, qualora non venga raggiunta una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di Golimumab fino a 100 mg 1 volta al mese. Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie.

Tabella 6: Costi e regimi terapeutici per Malattia di Crohn

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/ Induzione	Costo di induzione	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose /anno	Costo 12 mesi mantenimento
Adalimumab (adulti e bambini)	80 mg/settimana 0 40 mg/settimana 2	3	1.272,99	40 mg/2 settimane	26	11.032,58
	160 mg/settimana 0 80 mg/settimana 2	6	2.545,98			
Infliximab* originator	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	5.315,16 ***	5 mg/kg /8 settimane [^]	24	10.630,32 ***
Infliximab* biosimilare	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 [^]	12	2.880,00 ***	5 mg/kg /8 settimane [^]	24	5.760 ***
Ustekinumab^o	130 mg EV			1° dose sc dopo 8 settimane, in seguito 90 mg/12 settimane		
Vedolizumab*	300 mg settimane 0, 2 e 6	3	5.497,32	300 mg/ 8 settimane	6	10.994,64

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

[^] Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 25 mg di prodotto, pari a 60 € per il biosimilare e 110 € per l'originator

^o Nel trattamento della Malattia di Crohn, secondo quanto indicato in RCP per la terapia di induzione si utilizza la formulazione "130 mg concentrato per soluzione per infusione", inserito in classe CNN con Determina AIFA n. 1373 del 20 luglio 2017 (G.U. Serie Generale n. 192 del 18/08/2017)

Tabella 7: Costi e regimi terapeutici per Colite ulcerosa

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/ Induzione	Costo di induzione	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose /anno	Costo 12 mesi mantenimento
Adalimumab	160 mg settimana 0 80 mg settimana 2	6	2.545,98	40 mg/2 settimane	26	11.032,58
Golimumab°	Pz con peso < 80 kg: 200 mg settimana 0 100 mg settimana 2	3 fl 100 mg	2.745,99	50 mg/4 settimane	13 fl 50 mg	11.899,29
	Pz con peso ≥ 80 kg: 200 mg settimana 0 100 mg settimana 2	3 fl 100 mg	2.745,99	100 mg/4 settimane	13 fl 100 mg	11.899,29
Infliximab* originator	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	12	5.315,16 ***	5 mg/kg /8 settimane ^	24	10.630,32 ***
Infliximab* biosimilare	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	12	2.880,00 ***	5 mg/kg /8 settimane ^	24	5.760,00 ***
Vedolizumab*	300 mg alle settimane 0, 2 e 6	3	5.497,32	300 mg/8 settimane	6	10.994,64

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

^ Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 25 mg di prodotto, pari a 60 € per il biosimilare e 110 € per l'originator

° Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie

Tabella 8: Costi e regimi terapeutici per Psoriasi a placche

Farmaco	Dosaggio di induzione	Stima consumo dose/ Induzione	Costo di induzione	Dosaggio di mantenimento	Stima consumo dose /anno	Costo 12 mesi mantenimento
Adalimumab	80 mg settimana 0	2	848,66	40 mg/2 settimane	26	11.032,58
Etanercept originator	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (o 50 mg/settimana)	52	10.643,36
				50 mg/2 volte a settimana per 12 settimane seguiti se necessario da 25 mg /2 volte a settimana Max 24 mesi di trattamento	36	7.368,48
Etanercept biosimilare	Non previsto in scheda tecnica	-----	-----	25 mg/2 volte a settimana (o 50 mg/settimana)	52	8.132,80**
				50 mg/2 volte a settimana per 12 settimane seguiti se necessario da 25 mg / 2 volte a settimana Max 24 mesi di trattamento	36	5.630,40
Infliximab* originator	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	12	5.315,16 ***	5 mg/kg /8 settimane ^	24	10.630,32 ***
Infliximab* biosimilare	5 mg/kg settimane 0, 2 e 6 ^	12	2.880,00 ***	5 mg/kg /8 settimane ^	24	5.760,00 ***
Ustekinumab°	Peso < 100 kg: 45 mg settimane 0 e 4	2 fl 45 mg	5.003,46	Peso < 100 kg: 45 mg/12 settimane	4 fl 45 mg	10.006,92
	Peso > 100 kg: 90 mg settimane 0 e 4	2 fl 90 mg	5.003,46	Peso > 100 kg: 90 mg/12 settimane	4 fl 90 mg	10.006,92
Secukinumab	300 mg settimane 0, 1, 2 e 3	8	3.449,36	300 mg/mese	24	10.348,08

* Per i farmaci somministrati per via EV dovranno essere addizionati i costi di somministrazione

** Prezzo utilizzato per il calcolo: € 156,40 (siringa preriempita, Gara G09665 del 11/07/2017)

*** I dosaggi sono stati calcolati su un paziente di 75 kg di peso

^ Per ogni somministrazione di Infliximab, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco , per un paziente di 75 kg di peso si ha uno spreco di 25 mg di prodotto, pari a 60 € per il biosimilare e 110 € per l'originator

° Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie

Conclusioni

In considerazione di quanto riportato nel presente documento, si ritiene necessario che la prescrizione di un farmaco biologico, nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, a parità di condizioni, indicazioni, tenuto conto delle caratteristiche del paziente e in assenza di controindicazioni specifiche, venga effettuata nel rispetto dei seguenti criteri:

- ✓ prescrizione secondo indicazioni autorizzate in RCP;
- ✓ valutazione del rapporto costo/efficacia, prediligendo il farmaco che, a parità di efficacia e rischi, presenta il minor costo/terapia;
- ✓ prediligere, ove possibile, il medicinale biosimilare: arruolamento per il 90% dei pazienti naïve con biosimilare e valutazione da parte del clinico allo shift terapeutico anche per i trattamenti in corso (Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari - 2018);
- ✓ qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, al fine di evitare sprechi di prodotto nella somministrazione di Infliximab e Tocilizumab, si consiglia di ottimizzarne l'utilizzo mediante la strategia del "Drug day", che prevede la gestione e la somministrazione di alcuni farmaci solo in un preciso giorno della settimana, ovvero concentrare in un giorno della settimana più trattamenti con lo stesso farmaco, per ottimizzare l'utilizzo delle confezioni limitando gli sprechi.

I dati a disposizione confermano la sostanziale sovrapposibilità dei biosimilari rispetto ai biologici di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Pertanto, nell'ottica della sostenibilità del SSN, la scelta di utilizzare un medicinale biosimilare può realisticamente garantire la disponibilità di notevoli risorse economiche.

A titolo esclusivamente dimostrativo si riporta il dato consolidato e reale di spesa sostenuto per Infliximab nella Provincia di Frosinone nel 2017.

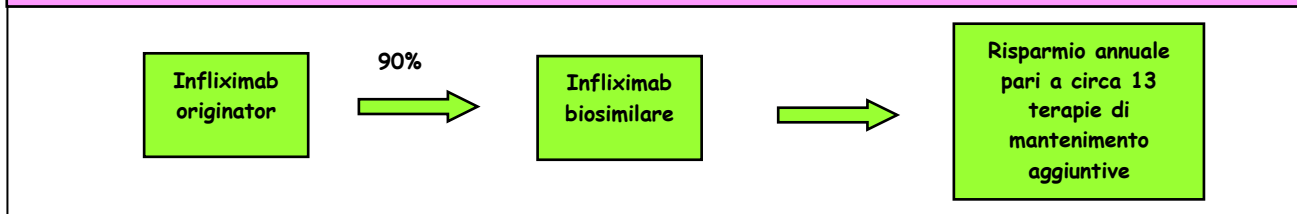
Nel 2017 sono state consumate 428 Unità Posologiche (UP) totali di Infliximab, di cui 312 UP (73%) di originator e 116 UP (27%) di biosimilare, per una spesa complessiva superiore a 165.000 €, come indicato in Tabella 9.

Nell'ipotesi (Hp 1, Figura 1) in cui fossero state utilizzate il 90% delle UP di Infliximab biosimilare, la spesa sostenuta sarebbe stata pari a circa 110.000 €, con una risorsa disponibile paria a 55.000 €, corrispondenti a circa 13 terapie annuali aggiuntive con biosimilare nel trattamento dell'Artrite reumatoide.

Tabella 9: Spesa da Flusso FarmED Anno 2017 Infliximab - Ipotesi di spesa consumo biosimilare

	PREZZO/UP	ANNO 2017		Ipotesi 1 (Hp1)		
		UP EROGATE	SPESA €	UP	SPESA €	Δ SPESA Hp1 €
INFLIXIMAB ORIGINATOR	€ 442,93	312	138.194,16	43	19.045,99	-119.148,17
INFLIXIMAB BIOSIMILARE	€ 240,00	116	27.840,00	385	92.400,00	64.560,00
TOTALE		428	166.034,16	428	111.445,99	-54.588,17

Figura 1: Impatto economico dell'impiego dell'Infliximab biosimilare secondo Ipotesi 1



Usi off-label dei biosimilari nell'ambito della Legge n. 648/1996

Per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo off-label) e per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici di almeno fase II, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge n. 648/96".

Poiché anche i medicinali biologici possono essere utilizzati per l'uso off-label, nel caso di un biosimilare, il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia quindi presente nel predetto elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base di evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

Secondo quanto definito dalla CTS nei "Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge 648/96 per le indicazioni per le quali è disponibile il rispettivo originatore", in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'EMA per le indicazioni autorizzate, l'estrapolazione delle indicazioni off-label da un originator al rispettivo biosimilare deve essere valutata caso per caso, secondo i seguenti principi:

- individuazione degli elementi del comparability exercise riguardanti qualità, preclinica e clinica contenuti nell'EPAR (European Public Assessment Reports) ed utilizzati dall'EMA per dimostrare che tra i due farmaci oggetto dell'esercizio di comparabilità non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio;
- verifica se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge 648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel comparability exercise;
- verifica dell'assenza di specifiche tematiche di sicurezza legati all'indicazione in esame.

Quindi, il consequenziale inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 ed il successivo impiego sono preventivamente ed approfonditamente valutati dall'AIFA.

Bibliografia

- 1- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari - 27 marzo 2018
- 2- Secondo Concept Paper AIFA sui farmaci biosimilari - 15 giugno 2016
- 3- Questions and Answers on biosimilar medicines EMA /837805/2011 del 27 settembre 2012
- 4- Regione Veneto Decreto n.331 del 30.12.2015 - Allegato A
- 5- Aifa Position Paper - I farmaci biosimilari; 13 maggio 2013
- 6- SIFO Position Paper sui farmaci biosimilari; Ottobre 2015; Edizioni Il Campano
- 7- SIFO Revisione della posizione sui farmaci biosimilari. Working paper 2016
- 8- European Medicines Agency (EMA): guideline on similar biological medicinal products , 23 ottobre 2014 CHMP/437/04 Rev 1
- 9- European Medicines Agency (EMA): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, Rev. 1; 18 dicembre 2014
- 10- Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010
- 11- WHO Technical Report Series, N. 937,2006
- 12- European Medicines Agency (EMA) Guideline "Similar biological medicinal products" (CHMP/437/04)
- 13- European Medicines Agency (EMA):New guide on biosimilar medicines for healthcare professionals. 05/05/2017
- 14- Genazzani; Canonico. "Il decalogo dei farmaci biosimilari: 10 affermazioni da cui ripartire". 2014
- 15- F. Trotta, A. Addis:" Equivalenza, equità di accesso e prove di efficacia per l'uso dei biosimilari". *Recenti Prog Med* 2017;108: 11 - 13
- 16- IMS Health Report. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016
- 17- Regione Lazio. Programma Operativo 2016-2018. Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario regionale. 05/12/2016
- 18- Regione Lazio. Nota prot. n. U 0003267 del 04/01/2017 : "*Considerazioni farmaco economiche nell'uso dei farmaci biologici per le malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide e psoriasi*"
- 19- Azienda ASL Frosinone. Nota prot. n. 39242 del 05/05/2017: "*Farmaci Biologici e Biosimilari per le malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide e psoriasi - Obiettivi 2017 - Programmi Operativi Regione Lazio 2016/2018*"
- 20- Farmaci biosimilari dalla teoria alla pratica. *MedTOPICS* n. 21/2016
- 21- Regione Lazio Nota prot. n. 73186 del 13/02/2017 "Modalità prescrittive dei farmaci biologici. Accordo DPC: Gare Regionali per l'acquisto di Farmaci"

GENTILE DOTTORE,

SI COGLIE L'OCCASIONE PER RICORDARE L'IMPORTANZA E L'OBBLIGO DELLA SEGNALAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI, QUALE STRUMENTO INDISPENSABILE PER CONFERMARE UN RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO FAVOREVOLE NELLE LORO REALI CONDIZIONI D'IMPIEGO E DELLE INFORMAZIONI FORNITE AL FINE DI TUTELARE LA SALUTE PUBBLICA.

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti

indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmacovigilanza/farmainformanews

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa C. Bianchi, Dr.ssa D. Di Palma