

FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI

*Scenari terapeutici e stima del risparmio
per il Sistema Sanitario italiano*



EDITORE

IQVIA Solutions Italy S.r.l.

DIRETTORE RESPONSABILE

Paolo Siviero

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO:

Ilenia Carneade

Erika Ornago

Silvia Pinciroli

Francesca Poma

Elisa Sala

Massimo Zaninelli

INDICE

FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI

Scenari terapeutici e stima del risparmio per il Sistema Sanitario italiano

INTRODUZIONE	4
L'INGRESSO NEL MERCATO DEI FARMACI BIOSIMILARI: SCENARIO ECONOMICO E SITUAZIONE REGOLATORIA IN USA, EUROPA E ITALIA	10
IL CONTESTO EUROPEO: EVOLUZIONE DEI BIOSIMILARI E DIFFERENTI APPROCCI AI MODELLI DI ACQUISTO	14
DALL'EUROPA ALL'ITALIA: PRINCIPALI LINEE DI SVILUPPO E ANALISI REGIONALI	20
POTENZIALE DI RISPARMIO PER IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE GRAZIE ALL'INTRODUZIONE DI NUOVI BIOSIMILARI IN ITALIA	28
CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA	31

APPROFONDIMENTI

<i>IL FARMACO BIOLOGICO E BIOSIMILARE, DEFINIZIONI E CARATTERISTICHE</i>	<i>8</i>
<i>SECONDO POSITION PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI POSITION PAPER AIFA E CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI</i>	<i>13</i>
<i>IL PREZZO MEDIO PONDERATO NEL CANALE OSPEDALIERO</i>	<i>18</i>
<i>INSULINA GLARGINE: L'IMPATTO DEL LANCIO DEL BIOSIMILARE SUL PREZZO DI GARA E SULLA SPESA FARMACEUTICA</i>	<i>26</i>

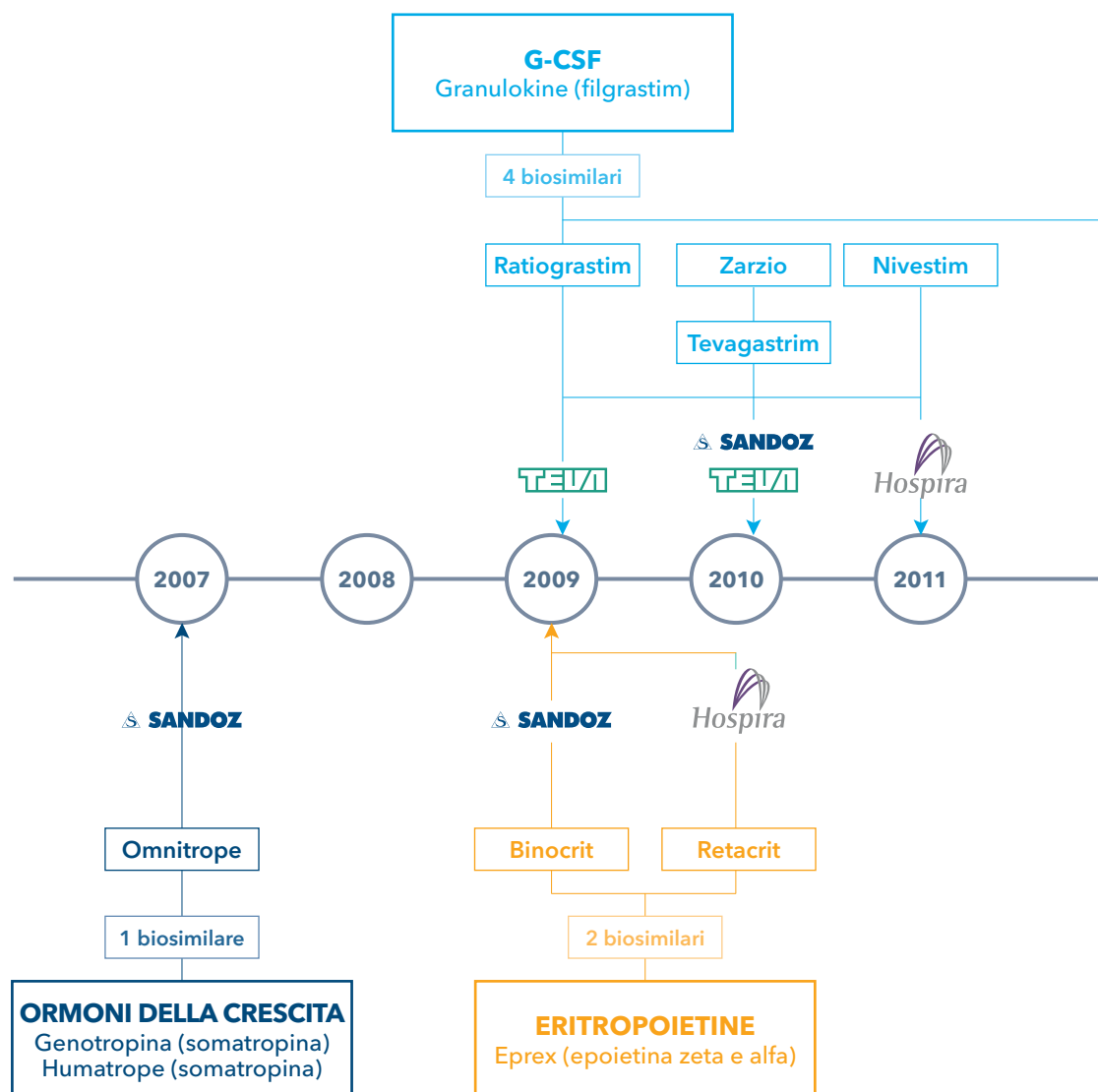
INTRODUZIONE

La rivoluzione dei farmaci biologici in medicina inizia nel 1982, grazie all'utilizzo del batterio *Escherichia coli*, modificato geneticamente per produrre il primo farmaco biotecnologico, l'insulina ricombinante. Da quel momento in tutto il mondo milioni di pazienti hanno beneficiato dei medicinali biologici che si sono dimostrati indispensabili per il trattamento di numerose malattie gravi e invalidanti, e hanno offerto opportunità di cura che prima non erano nemmeno immaginabili. La produzione di questi farmaci comporta generalmente processi produttivi complessi e, quindi, costi di gestione più elevati rispetto

FIGURA 1

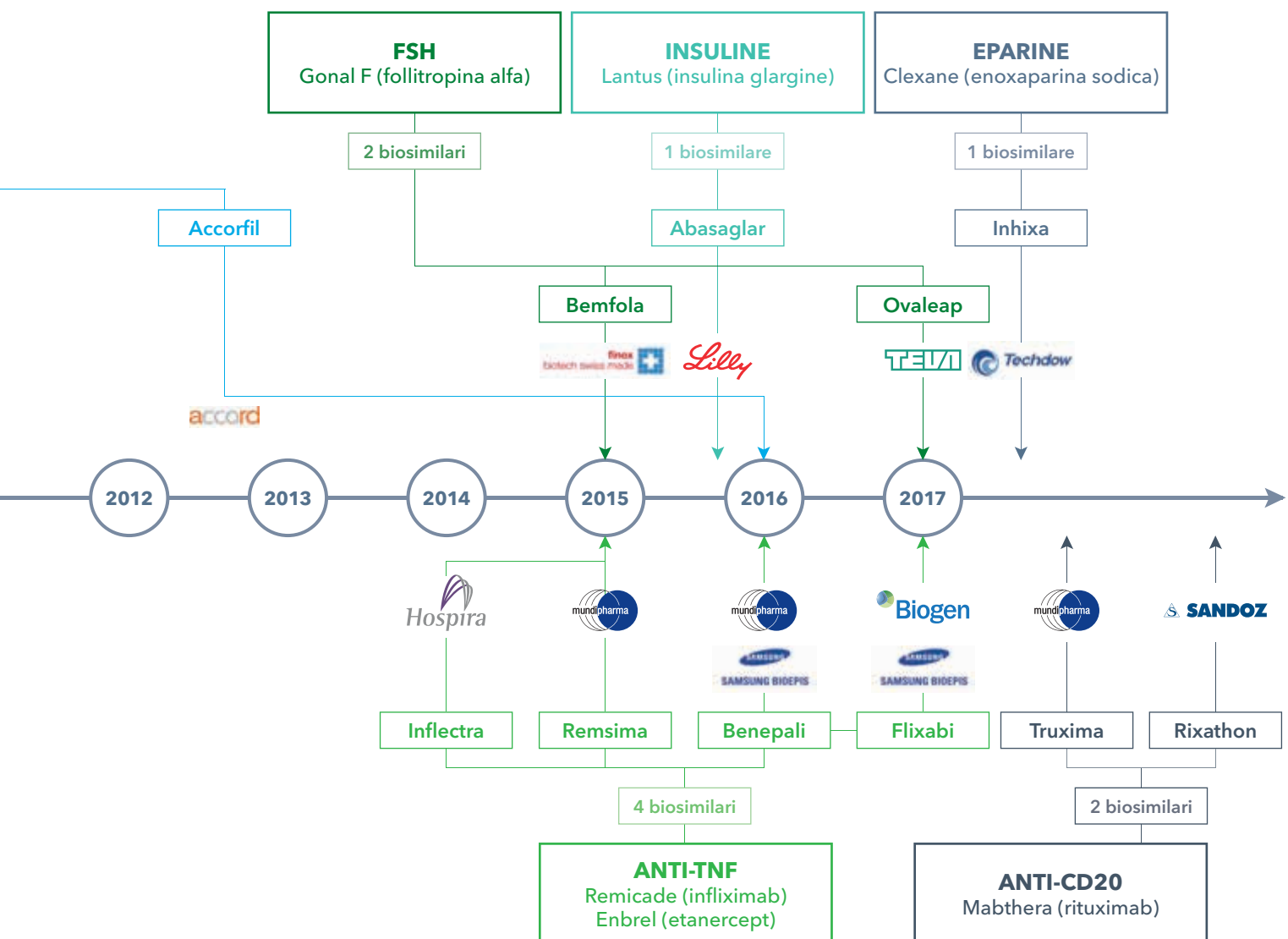
La progressione dei farmaci biosimilari in Italia.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
Analisi IQVIA



alle molecole ottenute per sintesi chimica. Di conseguenza, l'impatto di tali costi sulla spesa sanitaria è notevole e ha richiesto agli enti sanitari, responsabili dell'assistenza farmaceutica, crescenti e importanti sforzi economici.

Negli ultimi dieci anni, in seguito alla scadenza brevettuale dei farmaci biologici *originator*, sono stati introdotti diversi medicinali biosimilari che, oltre ad ampliare l'offerta di prodotti, hanno contribuito a generare un risparmio nella spesa sanitaria, inducendo i produttori di farmaci biologici *originator* a ridurre i prezzi, stimolando la concorrenza e l'identificazione di nuove strategie di mercato in questo settore (**Figura 1**).



La **prima wave** di lanci di farmaci biosimilari nel mercato è iniziata nel 2007 e ha riguardato principalmente ormoni della crescita, eritropoietine e fattori della crescita dei globuli bianchi. Dal 2015 la **seconda wave** è stata caratterizzata dai lanci di farmaci biosimilari anti-TNF – indicati per patologie autoimmuni quali l'artrite reumatoide (AR) e la psoriasi – di farmaci per la fertilità (Follitropina alfa) e per il diabete (Insulina glargine). Il 2018 inaugura la **terza wave** di cui fanno parte biosimilari indicati per patologie oncologiche (Rituximab), onco-ematologiche, malattie autoimmuni, e il diabete insulino-dipendente.

FIGURA 2

Le tre wave di biosimilari.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
Analisi IQVIA

○ PRODOTTI LANCIATI /
DA LANCIARE

AREA TERAPEUTICA

ERITROPOIETINE

ORMONI DELLA CRESCITA

G-CSF

EPARINE

2007-2011
PRIMA WAVE

BIOSIMILARI CHE STANNO
RAGGIUNGENDO LA MATURITÀ

2 EPOIETINA
ZETA E ALFA

1 SOMATROPINA

3 FILGRASTIM

2012-2017
SECONDA WAVE

BIOSIMILARI CHE STANNO
GUADAGNANDO QUOTE NEL MERCATO

1 FILGRASTIM

1 ENOXAPARINA
SODICA

2018-2022
TERZA WAVE

L'ERA DEI BIOSIMILARI
INNOVATIVI ALL'ORIZZONTE

La disponibilità di altri medicinali biosimilari che saranno immessi nel mercato nei prossimi anni (**Figura 2**) faciliterà l'accesso di un maggior numero di pazienti ai medicinali biologici e contribuirà alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari, offrendo un potenziale beneficio economico e, al contempo, nuove opzioni di trattamento derivate dai progressi delle scienze mediche.

INSULINE

ONCO/ONCOEMATOLOGICI

ANTI-TNF

FSH

OSTEOPOROSI

OFTALMICI

1 INSULINA GLARGINE

1 RITUXIMAB

3 INFLIXIMAB

2 FOLLITROPINA ALFA

1 ETANERCEPT

2 INSULINA GLARGINE

3 RITUXIMAB

2 INFLIXIMAB

1 TERIPARATIDE

1 INSULINA LISPRO

5 TRASTUZUMAB

3 ETANERCEPT

1 RANIBIZUMAB

5 BEVACIZUMAB

7 ADALIMUMAB

4 PEGFILGRASTIM

IL FARMACO BIOLOGICO E BIOSIMILARE: DEFINIZIONI E CARATTERISTICHE

Nel 2011, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha definito i farmaci biologici come medicinali che contengono "una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica che possono essere già presenti nell'organismo umano" (EMA/837505/2011). I medicinali biologici sono una categoria ampia e composita di farmaci che comprende molecole diverse per caratteristiche e funzioni: ormoni (ormoni della crescita, insuline, eritropoietine), enzimi prodotti nel corpo umano, anticorpi monoclonali, emoderivati, sieri e vaccini, allergeni e prodotti di tecnologie avanzate utilizzati nelle terapie cellulari e genetiche. In tutti i casi, i farmaci biologici sono molecole strutturalmente complesse e di grandi dimensioni, con una funzionalità fortemente dipendente dal processo produttivo, tanto che si è giunti ad affermare che "il farmaco biologico è il processo stesso di produzione" (1).

Come si producono i farmaci biologici

Poiché i processi produttivi per i medicinali biologici sono altamente sensibili e complessi, è fondamentale che vengano controllati accuratamente, così da ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale. Ogni cambiamento nel processo manifatturiero, infatti, determina una modificazione del prodotto finito. Secondo le normative vigenti ICH Q5E, ogni cambiamento deve essere volto a migliorare la qualità del prodotto o l'efficienza del processo manifatturiero e deve essere sottoposto alla valutazione degli enti regolatori (esercizio di comparabilità). Dopo il cambiamento nel processo manifatturiero, i prodotti devono mantenere attributi di qualità simili al prodotto iniziale (2).



Confronto tra originator e biosimilari

L'esercizio di comparabilità tra il biosimilare e il suo medicinale di referenza è stato inizialmente utilizzato per i farmaci originator al fine di valutare l'influenza dei cambiamenti del processo produttivo sul prodotto finale. Esso si svolge in tre fasi: nella prima si determina la comparabilità della qualità (comparabilità fisico-chimica e biologica), nella seconda si analizza la comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi), e infine nella terza fase si dimostra la comparabilità clinica (studi clinici comparativi). In ogni fase, l'esercizio di comparabilità si basa sul solido confronto tra biosimilare e prodotto di referenza in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

L'esercizio di comparabilità è stato applicato alla caratterizzazione dei farmaci biosimilari. Secondo le linee guida dell'EMA, entrate in vigore il 30 aprile 2015, un biosimilare è "un medicinale biologico che contiene una versione di una sostanza attiva di un medicinale biologico originator (medicinale biologico di referenza) già autorizzato nell'Area Economica Europea (EEA)" (2).

Le caratteristiche proprie dei biosimilari

Le informazioni relative al processo manifatturiero non sono sottoposte a scadenza brevettuale e non sempre sono disponibili pubblicamente. Le aziende produttrici dei farmaci biosimilari ricostruiscono a ritroso il processo manifatturiero, partendo dalle caratteristiche biochimiche e funzionali del prodotto finito e individuando tutti i dettagli della produzione (formulazione, purificazione, espressione e clonaggio). Tuttavia, essendo una procedura effettuata con organismi biologi (cellule, piante, animali), in ogni passaggio si sono inevitabilmente introdotte modificazioni che rendono il biosimilare simile, ma non uguale al prodotto di referenza.

1. Karson KL., Nature Biotechnol, 2005.

2. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5e.

L'INGRESSO NEL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI/BIOSIMILARI: SCENARIO ECONOMICO E SITUAZIONE REGOLATORIA IN USA, EUROPA E ITALIA

Tra il 2012 e il 2017, il mercato globale dei farmaci biologici è cresciuto del 57% a fatturato, fino a raggiungere i 267 miliardi di dollari, e ha mantenuto un tasso di sviluppo che ha costantemente superato quello delle molecole di sintesi chimica. Sempre a livello globale, i farmaci biologici sono passati dall' 8% di *market share* nel 2012 ad una crescita *double digit* pari all'11% nel 2017 (1) e non sembra ci siano segnali per un'inversione di tendenza. A questa crescita hanno contribuito principalmente i farmaci biologici a uso oncologico e immunologico, grazie ai lanci di nuovi prodotti biosimilari che hanno ulteriormente consolidato il settore. Considerati gli investimenti dell'industria farmaceutica proprio nel portfolio dei farmaci biologici, le prospettive di mercato a lungo termine sono senz'altro positive.

Il mercato dei biologici è tutt'altro che maturo, ed evolverà nei prossimi 5-10 anni grazie a due principali fattori che orienteranno la trasformazione degli scenari attuali: l'introduzione di farmaci biologici in aree terapeutiche in cui sono finora stati assenti e la competizione con i biosimilari.

I farmaci biologici stanno entrando in nuove aree terapeutiche come l'oftalmologia, l'HBV e l'emofilia, solo nel 2017 ci sono state 30 nuove approvazioni negli Stati Uniti da parte dell'FDA e 27 solo nei primi mesi del 2018. Questi nuovi farmaci competono con quelli già in commercio ed espandono il mercato attuale (1).

Un ulteriore livello di competizione nel mercato dei biologici è stato introdotto dalla disponibilità dei biosimilari in tutti i mercati più importanti. Nonostante si siano registrati alcuni disallineamenti nella convergenza tra Agenzie regolatorie (EMA e FDA)

sull'approvazione dei biosimilari, che non hanno reso possibile un unico sviluppo costo-efficace di questi farmaci nel mercato europeo e statunitense, i biosimilari sono ormai una realtà rilevante nel mondo farmaceutico e stanno acquisendo priorità sempre più alta per tutti gli *stakeholder*. I payer utilizzeranno i biosimilari come strumenti per garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari e le industrie farmaceutiche





saranno spinte a sviluppare nuove strategie di competizione. Sia i medici che le associazioni dei pazienti svolgeranno, sempre di più, un ruolo fondamentale nel formare gli stessi pazienti e i loro familiari sull'utilizzo di questi farmaci. Infine, dal punto di vista regolatorio, le Agenzie saranno chiamate a chiarire sempre meglio le linee guida, mentre le agenzie locali del farmaco dovranno accertare l'efficacia clinica dei biosimilari nel tempo (1).

“Crediamo sia particolarmente importante oggi trasformare le indicazioni di Aifa in norme che investano da vicino i capitolati di gara per farmaci biologici. Questo permetterà finalmente di assicurare cure di qualità, reale sostenibilità e contenimento dei costi, superando certe immotivate differenze di localizzazione geografica che così pesantemente hanno gravato e gravano sul reale universalismo del nostro SSN.”

Simona Serao Creazzola - Presidente SIFO

Fonte: ABOUTPHARMA online
<https://www.aboutpharma.com/blog/2018/04/18/biosimilari-sifo/>

Dal 2006, anno dell'approvazione del primo biosimilare in Europa, l'Unione Europea ha creato un solido quadro di riferimento per la regolamentazione di questi medicinali. I farmaci biosimilari, come tutti i prodotti di origine biotecnologica, sono approvati e autorizzati per l'immissione in commercio attraverso una procedura centralizzata nella quale i comitati scientifici di EMA valutano gli studi di comparabilità del biosimilare con il farmaco *originator* (2). I biosimilari possono essere autorizzati soltanto al termine del periodo di esclusività del farmaco di riferimento, pari ad almeno 10 anni dall'approvazione. In Italia, AIFA ha recepito le linee guida di EMA in un concept paper redatto nel 2016 (3). Va inoltre segnalato che, nel 2017, la Legge di Stabilità ha inserito alcuni elementi di novità nella politica di acquisto dei biosimilari (4).

“Il principio dell’intercambiabilità originator-biosimilare rappresenta una risposta concreta ed efficace al tema del sotto trattamento e apre le porte all’ampliamento della platea dei pazienti che potranno accedere ai trattamenti innovativi in uno stadio sempre più precoce della malattia”.

Manlio Florenzano - coordinatore dell’Italian biosimilars group (Ibg)

Fonte: Sanità24

<http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-03-27/biosimilari-intercambiabili-i-farmaci-brand-svolta-aifa-170605.php?uuid=AEyePmOE>

Prima di tutto, essa fissa il criterio secondo cui anche AIFA, oltre a EMA, pur nel rispetto delle relative competenze, ha la responsabilità di valutare la presenza di biosimilarità. Inoltre, stabilisce i seguenti punti:

- la gara a lotto unico non è permessa solo per farmaci biologici o farmaci biosimilari;
- l’accordo-quadro si applica quando i farmaci con lo stesso principio attivo sono più di 3.

La legge non definisce un prezzo di partenza della gara, lasciando libere le Regioni di determinare il prezzo dell’offerta che in alcuni casi potrà essere quello dell’*originator*, in altri quello del biosimilare. Le Regioni hanno applicato lo schema di gara richiesto dalla Legge di Stabilità (accordo-quadro su un lotto singolo di gara) in modo molto eterogeneo: soltanto sette di esse hanno implementato l’accordo-quadro. Alcune Regioni, come l’Emilia Romagna e la Sardegna, hanno stabilito le quote per i diversi biosimilari, mentre altre, come la Toscana e il Veneto, hanno imposto ai medici il passaggio dei pazienti al farmaco vincitore della gara. Il livello di contenzioso tra le aziende produttrici e le Regioni è rimasto alto.

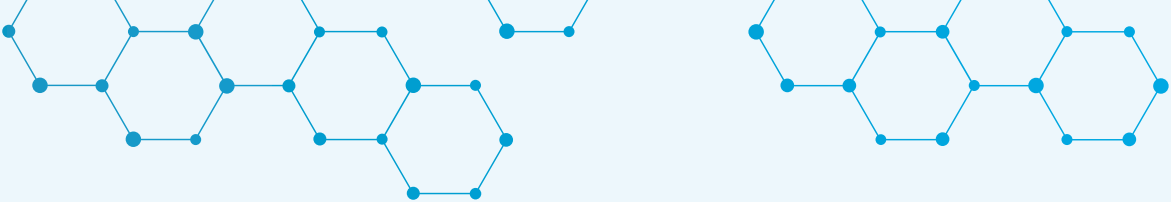
Il quadro politico di acquisto dei farmaci biologici si modificherà ulteriormente sulla base di quanto definito dal Secondo Position Paper di AIFA (5) che identifica i biosimilari come prodotti interscambiabili con gli *originator* di riferimento, sia per i pazienti *naïve* che per quelli già in cura (vedi approfondimento alla pagina seguente).

“I biosimilari hanno pari dignità rispetto ai farmaci biologici. Sono studiati, efficaci e sicuri, ma non sono uguali e, per questo, mi auguro sia lasciata nelle mani del medico la scelta sul dare il farmaco più appropriato in base alle caratteristiche del paziente. (...) Mi auspico che le istituzioni affrontino la questione da un punto di vista rigorosamente scientifico e non prettamente economico”.

Massimo Scaccabarozzi - Presidente di Farindustria

Fonte: ABOUTPHARMA online

<https://www.aboutpharma.com/blog/2018/03/27/biosimilari-position-paper-aifa/>



SECONDO POSITION PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI (PUBBLICATO IL 27/03/2018)

Il Secondo Position Paper AIFA pubblicato alla fine di marzo 2018 è il risultato di una lunga consultazione iniziata nel 2016 che ha introdotto alcuni cambiamenti significativi rispetto alla versione precedente del 2013. La differenza sostanziale consiste nella possibilità di interscambiare i farmaci biosimilari con gli originator anche nei pazienti già in cura. Si legge, infatti, nel testo (1): "Pur considerando che la scelta di 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. Come sopra accennato, tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura. Inoltre, 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".

"I biosimilari sono uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato competitivo e concorrenziale che produca salute perché costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo significa trattare un numero sempre maggiore di pazienti e garantire l'accesso a terapie ad alto impatto economico, con un risparmio potenziale non solo in termini di costi sanitari, ma anche sociali".

Mario Melazzini - Direttore Generale AIFA

Fonte: AIFA - Agenzia Italiana del farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it>

Il Paper conferma l'importanza dei biosimilari per "...l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego", e per "...lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica."

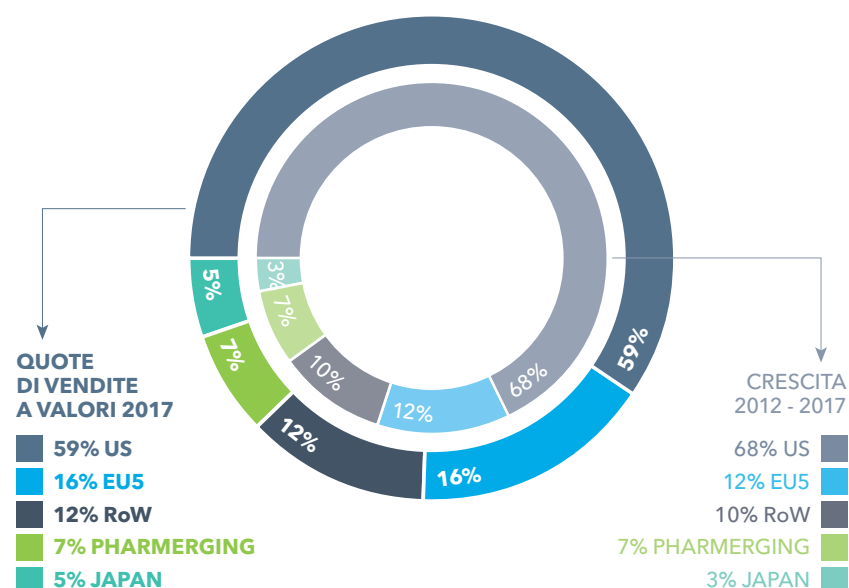
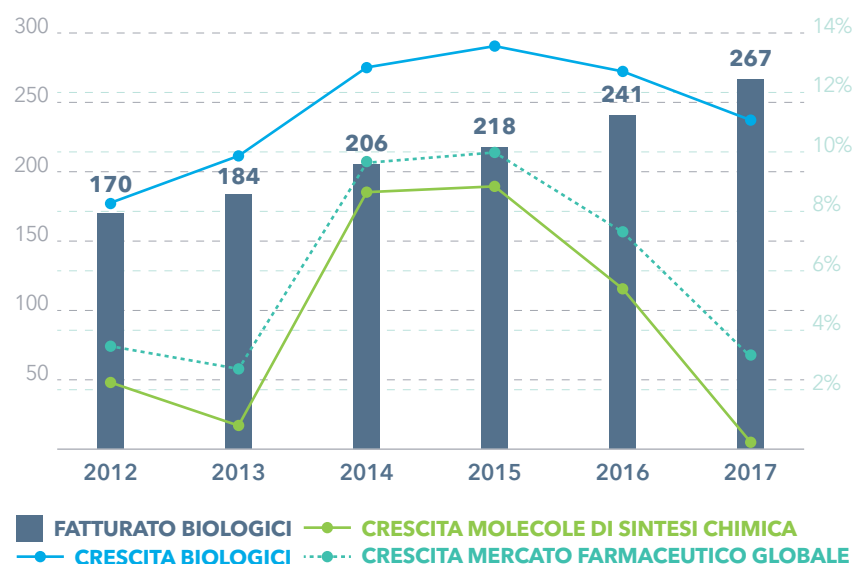
IL CONTESTO EUROPEO: EVOLUZIONE DEI BIOLOGICI/ BIOSIMILARI E DIFFERENTI APPROCCI AI MODELLI DI ACQUISTO

Nel 2017, il mercato europeo EU5 (Gran Bretagna, Francia, Italia, Germania, Spagna) ha contribuito al 16% del mercato globale dei biologici, con un tasso di crescita superiore al 10% (**Figura 3**).

FIGURA 3

Trend globale dei biologici vs molecole di sintesi chimica e quote di vendita e crescita (5 anni).

Fonte: IQVIA MIDAS, Miliardi di Dollari, MAT Q3 2017





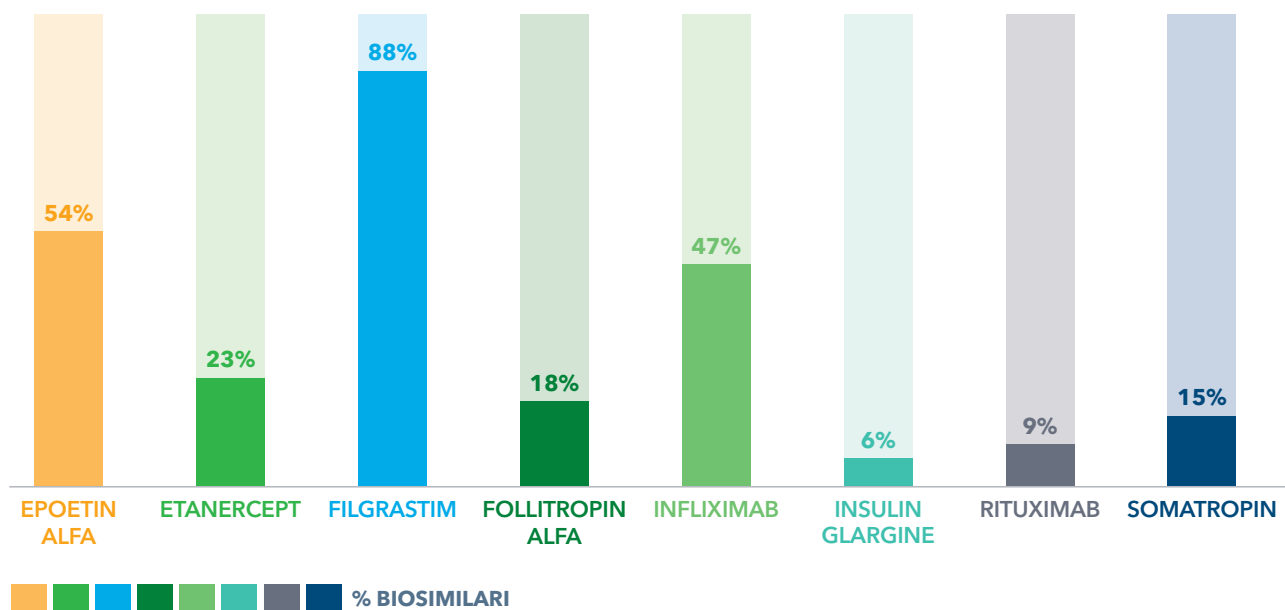
Il tasso di crescita dei farmaci biologici si mantiene a doppia cifra, mentre le vendite delle molecole di sintesi chimica decrescono drammaticamente a causa della crescente genericazione.

FIGURA 4

Market Share
dei biosimilari
nell'area EU5.

Fonte: IQVIA MIDAS,
Quote a valori,
Anno 2017

In termini di penetrazione, Filgrastim guida con una quota dei biosimilari pari all'88%, mentre considerando mercati generici più di recente come Infliximab, la share dei biosimilari copre quasi la metà del mercato.



L'uptake dei biosimilari è diverso da Paese a Paese: per esempio, in ben quattro paesi dell'EU (Finlandia, Norvegia, Polonia e Danimarca), Infliximab ha raggiunto il 100% dell'uptake mentre nei paesi extra-europei non ha superato il 5%. Etanercept in Danimarca ha raggiunto la copertura totale dei pazienti, mentre in Francia e Spagna si è assestata sotto il 10%. Altri farmaci, come l'insulina glargine, hanno avuto una diffusione minore, o nel caso di lancio più recente come Rituximab, adozioni davvero eterogenee, quasi il 70% in UK e solo 10% in Spagna.

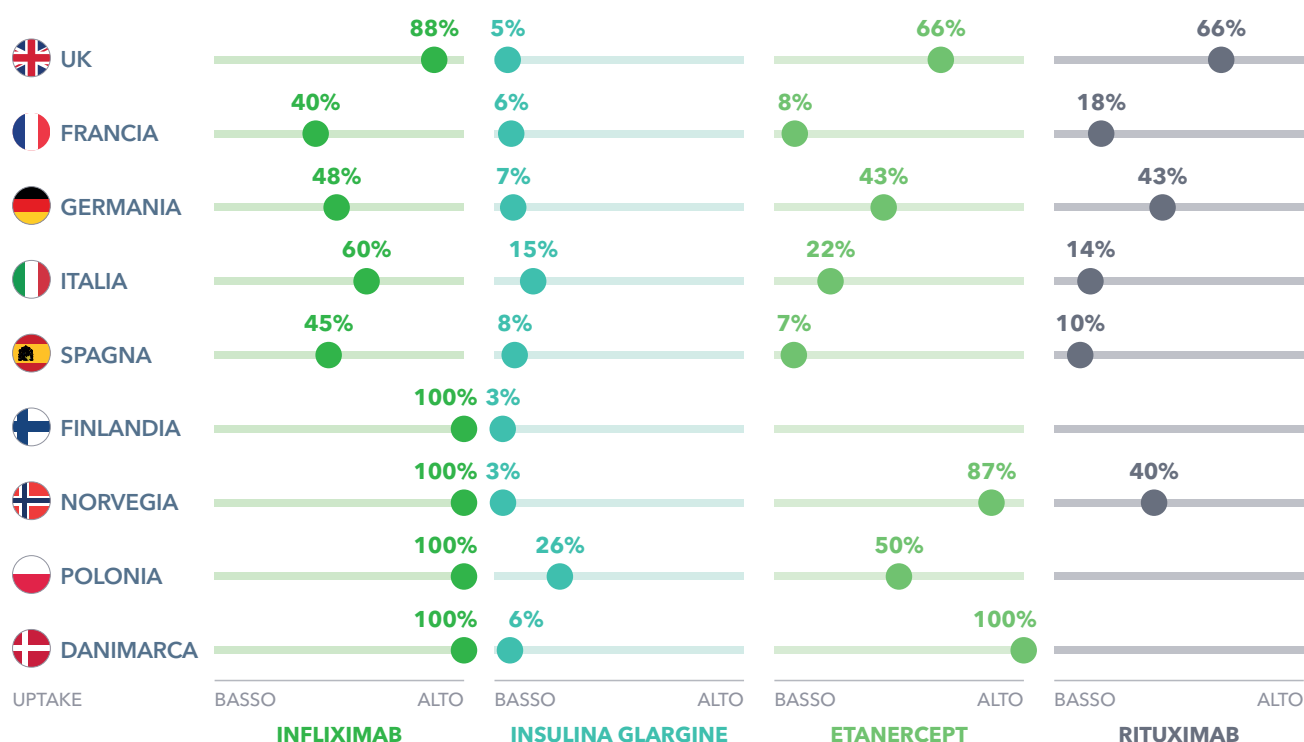


FIGURA 3

Penetrazione dei biosimilari per paese: quote in giorni di trattamento per biosimilare.

Fonte: IQVIA MIDAS, Quote in giorni di trattamento, Dicembre 2017

Le differenze nella penetrazione dei biosimilari nei mercati dei singoli Paesi Europei possono essere in parte ascritte alle politiche dei *payer* nell'introduzione di questi farmaci e dei modelli di gestione degli acquisti che si sono applicati. È interessante rilevare che alcuni tra questi ultimi adottano sistemi misti: tre in Italia, due in Germania, Danimarca e UK. Se ne possono individuare quattro tipologie diverse.

Nel primo modello -*tender model*- il *payer* applica schemi rigidi di gara con l'obiettivo di ottenere il costo più basso per una classe terapeutica; questa strategia è stata applicata in Polonia, Norvegia, Finlandia, Danimarca, Gran Bretagna e Italia.

Il secondo prevede l'acquisto dei farmaci da parte degli ospedali: generalmente manca una politica di acquisto nazionale e gli ospedali negoziano il prezzo direttamente con le aziende produttrici. Questa politica è adottata in Italia, Spagna, Gran Bretagna e Germania. Inoltre, in Italia, Danimarca e Germania si applica un terzo modello, nel quale sono state implementate apposite linee guida o quote: nei Paesi dell'Europa del Nord dove, per esempio, le linee guida e i *payer* raccomandano lo *switch* tra prodotti di riferimento e biosimilari, questi ultimi hanno raggiunto una penetrazione del mercato elevatissima, mentre nei Paesi che hanno legislazioni più prudenti la penetrazione dei biosimilari è stata inferiore.

Infine, un quarto modello, al momento applicato soltanto in Svizzera, prevede una competizione guidata dal libero mercato, nel quale la definizione del prezzo viene stabilita dalla concorrenza e i *payer* sono coinvolti marginalmente.

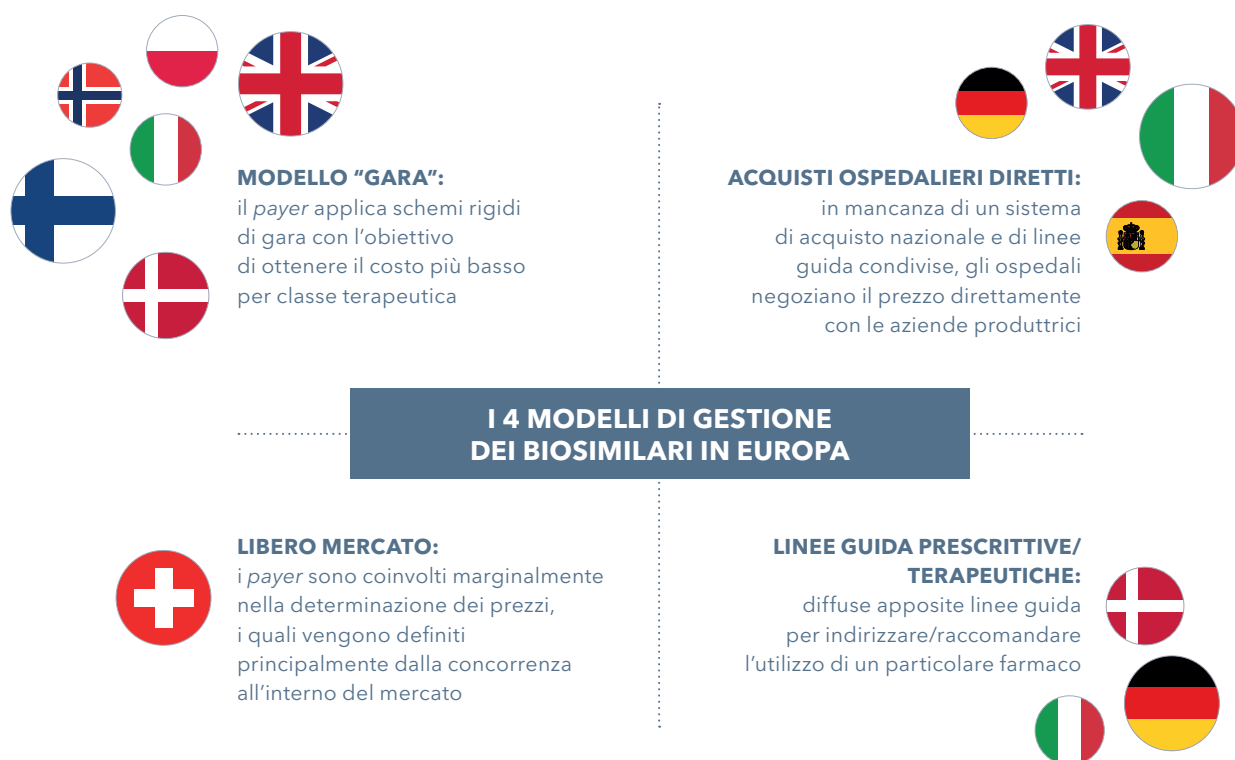


FIGURA 5

Schema dei modelli di gestione degli acquisti di biosimilari in alcuni Paesi europei.

Fonte: Analisi IQVIA, *Assessing biosimilar uptake and competition in European markets*

In tutti i Paesi, l'introduzione dei biosimilari ha determinato una riduzione dei prezzi medi sia del biosimilare sia del prodotto di riferimento; con l'eccezione dell'insulina, l'aumento della competizione ha avuto un impatto sul prezzo dell'intera classe di prodotti e sul mercato totale.

Non è ancora possibile stabilire quanto possa essere vantaggiosa a lungo termine una bassa penetrazione di mercato dei biosimilari, in quanto potrebbe limitare la disponibilità terapeutica dei farmaci stessi e ridurre la pressione competitiva del settore. Si è osservato che anche l'ingresso nel mercato di un solo biosimilare può comportare una riduzione dei prezzi nell'immediato, mentre a lungo termine si ipotizza che avere più biosimilari possa essere utile per mantenere elevata la competizione. Quando per un'area terapeutica sono disponibili più biosimilari, il primo di essi a entrare nel mercato mantiene nel tempo un market share maggiore: pertanto, la tempestività di ingresso nel mercato può avere un impatto rilevante per questi prodotti.

I biosimilari possono favorire un migliore accesso ai farmaci per i pazienti, indipendentemente dai livelli di consumo iniziali: a questo proposito, si è osservato un aumento significativo del loro utilizzo sia nei Paesi con livelli inizialmente bassi, sia nei Paesi come la Svezia dove il consumo di biosimilari era già elevato.

Le nuove indicazioni terapeutiche o le restrizioni d'uso, le condizioni economiche generali che possono imporre limitazioni nell'utilizzo di farmaci costosi, i cambiamenti nella diagnosi e nella prevalenza delle malattie sono tra i fattori che possono influenzare il prezzo dei biosimilari e dei farmaci biologici in generale.

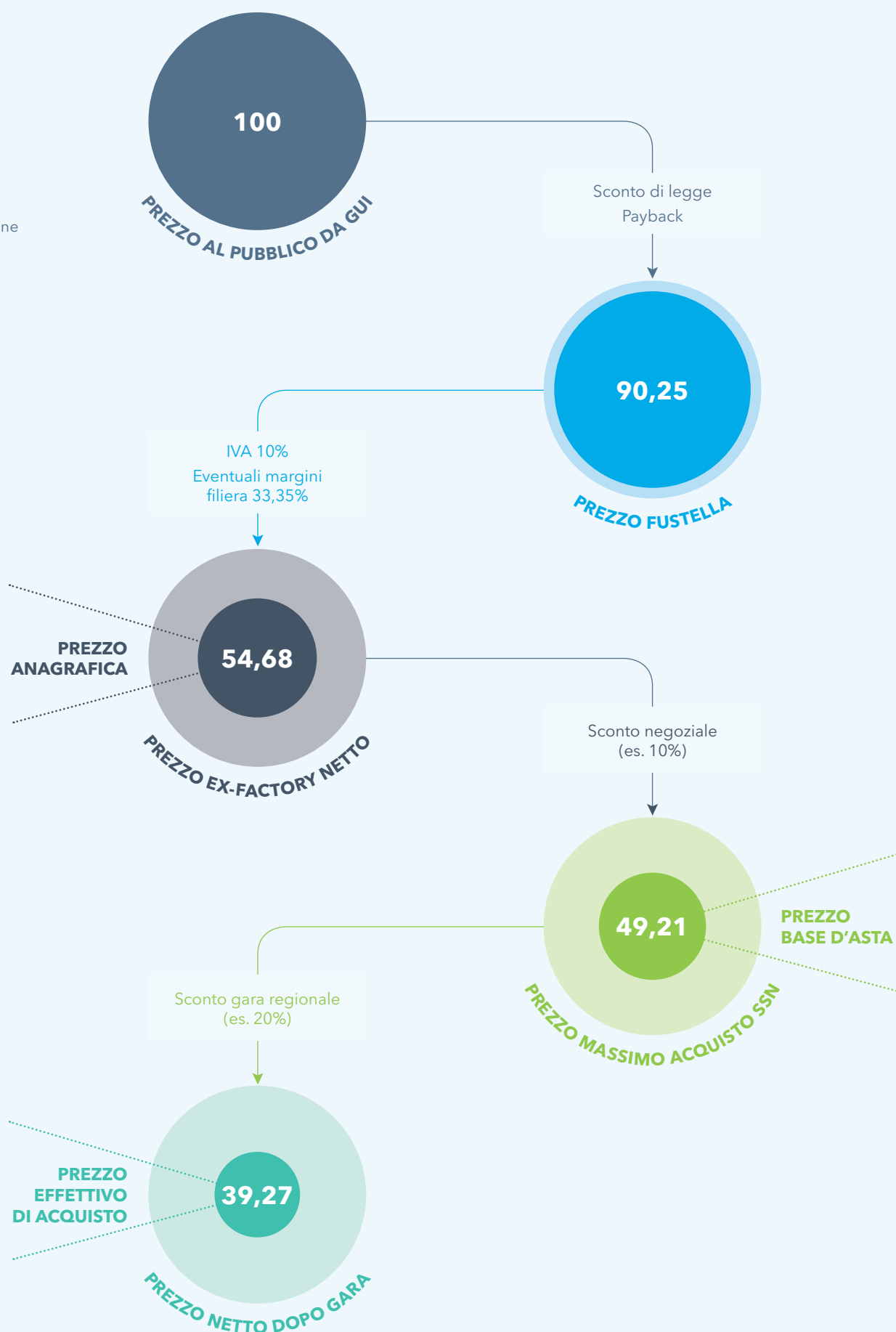
IL PREZZO MEDIO PONDERATO NEL CANALE OSPEDALIERO

A partire da Gennaio 2016, la valorizzazione dei volumi al Prezzo Medio Ponderato (PMP), è stata inserita tra le informazioni standard di rappresentazione del mercato nei servizi ospedalieri IQVIA.

La valorizzazione al PMP permette di monitorare i prezzi medi di acquisto dei farmaci ospedalieri a livello regionale e di analizzare in modo più dettagliato le dinamiche di prezzo del mercato ospedaliero italiano, fornendo una mappa del territorio e supportando la gestione e il controllo delle strategie competitive.

Attraverso un ampio campione di strutture ospedaliere è possibile raccogliere il prezzo reale di acquisto da parte degli ospedali, che tiene in considerazione i risultati effettivi degli sconti negoziali e degli sconti commerciali derivanti dalle innumerevoli gare che definiscono il prezzo. Ciò consente di mappare l'assetto competitivo nell'ambito dei prontuari ospedalieri o regionali. Il prezzo medio ponderato viene calcolato in modo dinamico a livello territoriale e temporale, così da offrire la più realistica rappresentazione del mercato ospedaliero, nazionale e regionale (IMFO, RHA, NID e RID). La peculiarità del sistema di approvvigionamento dei farmaci in questo canale distributivo - dove la variabilità regionale e di area terapeutica, unita alla dinamicità delle nuove immissioni in commercio, risulta molto variegata - determina la necessità di informazioni sempre più approfondite per valutare l'effettivo valore dei prodotti, dei mercati e delle aziende che operano all'interno del canale.

Scomposizione
del prezzo
ospedaliero.



DALL'EUROPA ALL'ITALIA: PRINCIPALI LINEE DI SVILUPPO E ANALISI REGIONALI

Nell'Europa a 5, l'Italia si colloca in una posizione medio-alta nella classifica relativa alla penetrazione dei biosimilari. Con riferimento a infliximab, per il quale il primo biosimilare è stato lanciato nel 2015, l'Italia ha raggiunto una penetrazione del 60,9% nel 2017, grazie alla diffusione tramite gare regionali e alla promozione di AIFA all'utilizzo dei biosimilari, anche attraverso attività educazionali e promozionali.

Nella graduatoria, il nostro Paese segue la Gran Bretagna dove la quota del mercato dei biosimilari di infliximab è pari all'88%, prevalentemente promossa da motivazioni di tipo economico. L'obiettivo è il risparmio del sistema e il supporto da parte della classe medica, nonostante quest'ultima sia parzialmente osteggiata dalle strategie delle aziende originator e dall'allocazione dei budget tra ospedali e canale retail. Al contrario, l'Italia precede Germania, Spagna e Francia, dove la penetrazione del mercato dei biosimilari di infliximab è inferiore al 49%, per una maggiore riluttanza allo switch di medici e pazienti e a linee guida regionali differenziate.

Nella pratica, la quota di mercato dei biosimilari può variare molto tra le diverse sostanze. Il primo biosimilare dell'insulina glargine è stato lanciato a maggio del 2016 e ha raggiunto il 15% di market share in Italia nel 2017, grazie alle politiche di riduzione del prezzo che ne hanno incentivato l'utilizzo in molte regioni italiane (vedi Approfondimento a pag. 26).

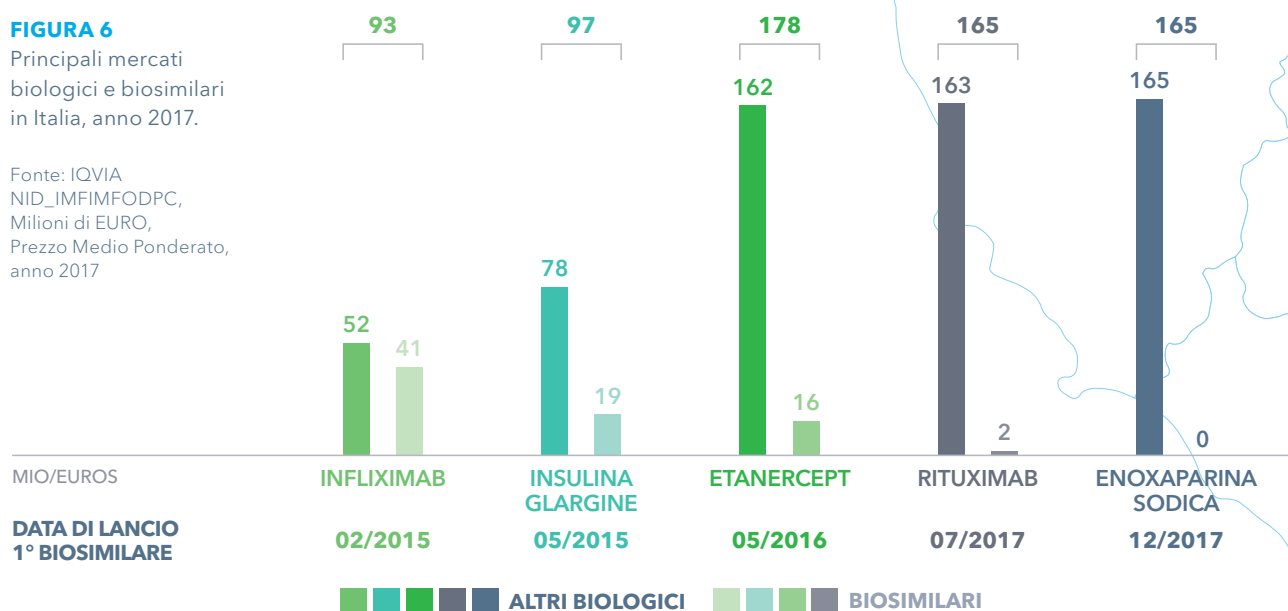
La terza wave di farmaci biosimilari si sta allargando all'area onco-ematologica, nella quale i brevetti per molti anticorpi monoclonali sono in scadenza e un ampio numero di biosimilari sono oggi nelle ultime fasi dello sviluppo. Nel 2017 è stato approvato il primo biosimilare di rituximab e se ne attende un altro nel 2018, oltre a due biosimilari di trastuzumab, i cui produttori hanno già sottomesso un dossier per l'approvazione a EMA. In quest'area terapeutica, si dovrà tener conto dell'aumento della complessità nella gestione del farmaco stesso (6). In particolare, occorrerà tenere in considerazione le implicazioni associate all'impiego dei farmaci in pazienti oncologici in termini di sicurezza ed efficacia.

L'Italia rappresenta il terzo mercato biologico in Europa in valore, ed è un Paese leader nella diffusione dei biosimilari e il loro utilizzo è stato costantemente in crescita negli ultimi 10 anni. Prendendo in considerazione i cinque principali mercati biologici e biosimilari rappresentati nella Figura 6, questi equivalgono a un controvalore di circa 700 milioni di Euro, valorizzati a prezzo medio ponderato.

FIGURA 6

Principali mercati biologici e biosimilari in Italia, anno 2017.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
Milioni di EURO,
Prezzo Medio Ponderato,
anno 2017



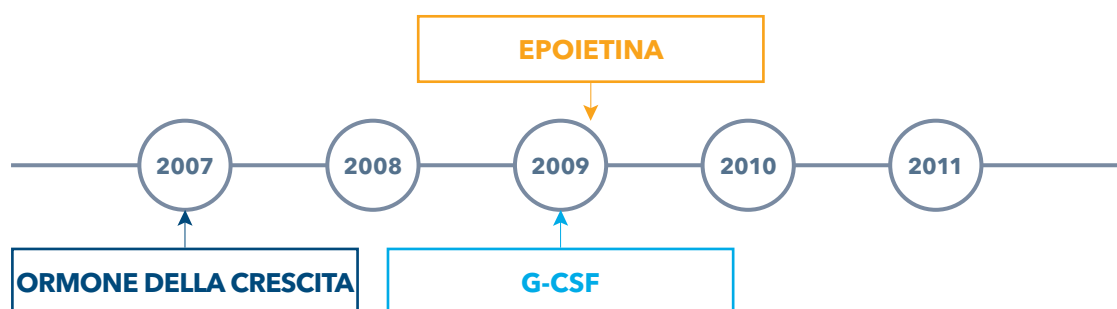
La realtà italiana si presenta estremamente frammentata se si parla di propensione all'utilizzo dei farmaci biosimilari.

La *market share* può variare anche molto da regione a regione in base all'area terapeutica e al tempo che è trascorso dall'introduzione del biosimilare sul mercato. L'uso dei biosimilari è preponderante per quanto riguarda epoietina (69% *market share*),

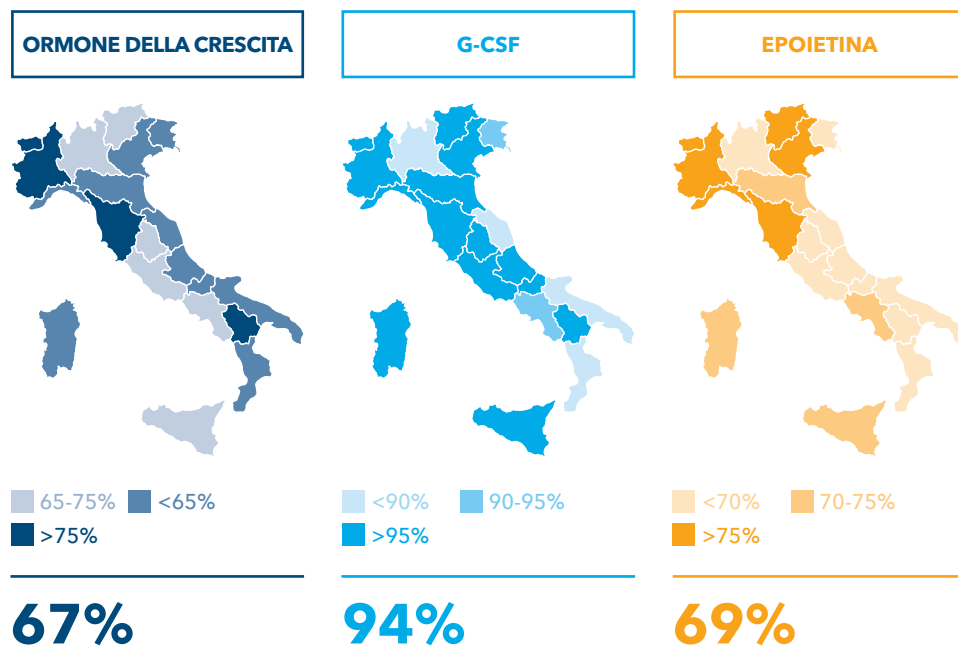
FIGURA 7

Market share
dei biosimilari nelle
Regioni italiane.

PRIMO LANCIO DEL BIOSIMILARE

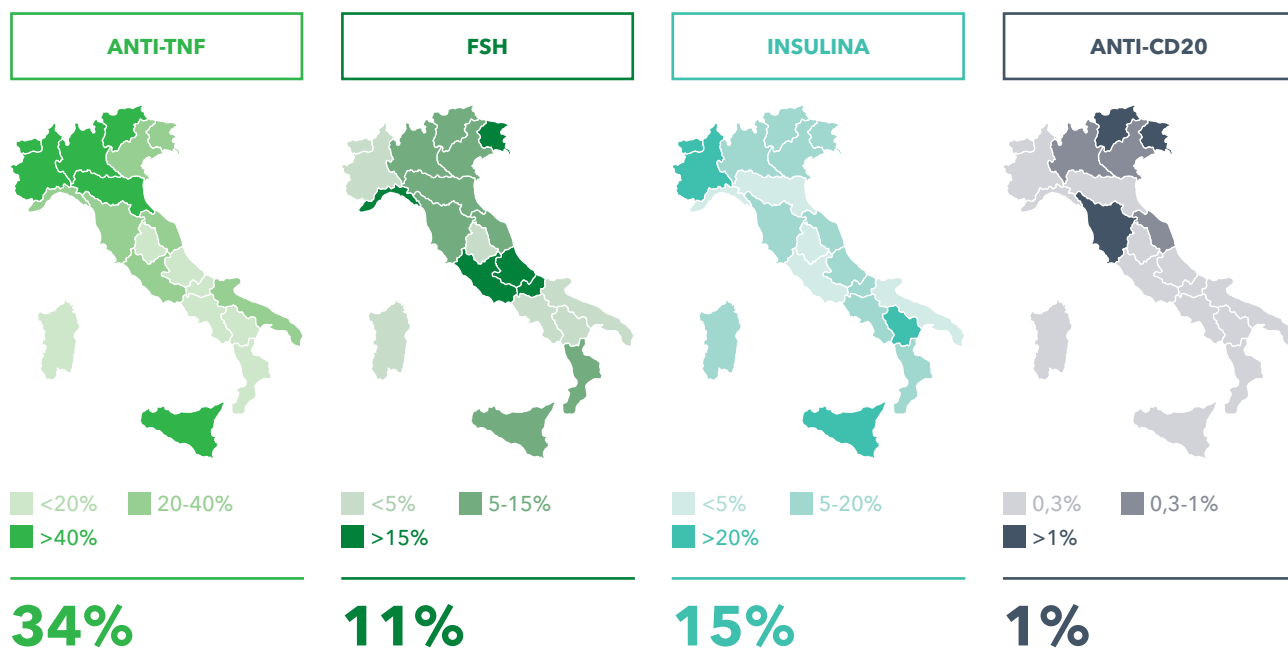
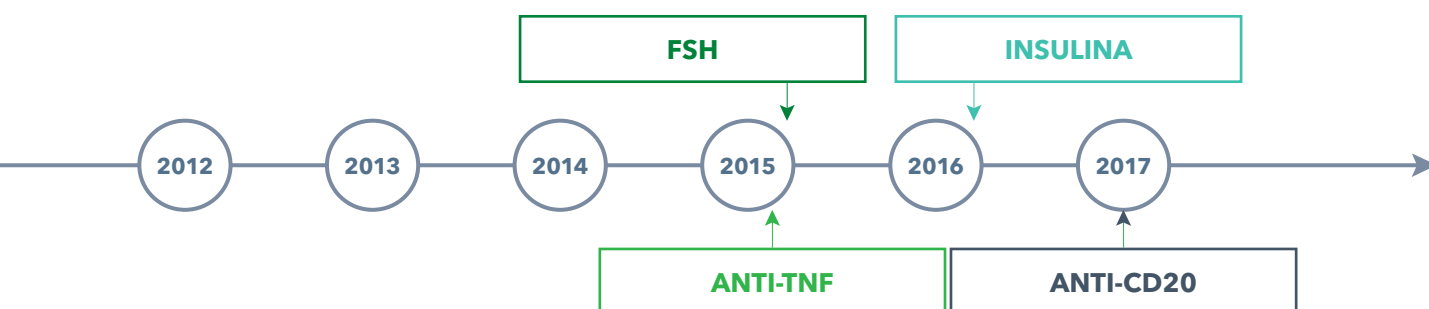


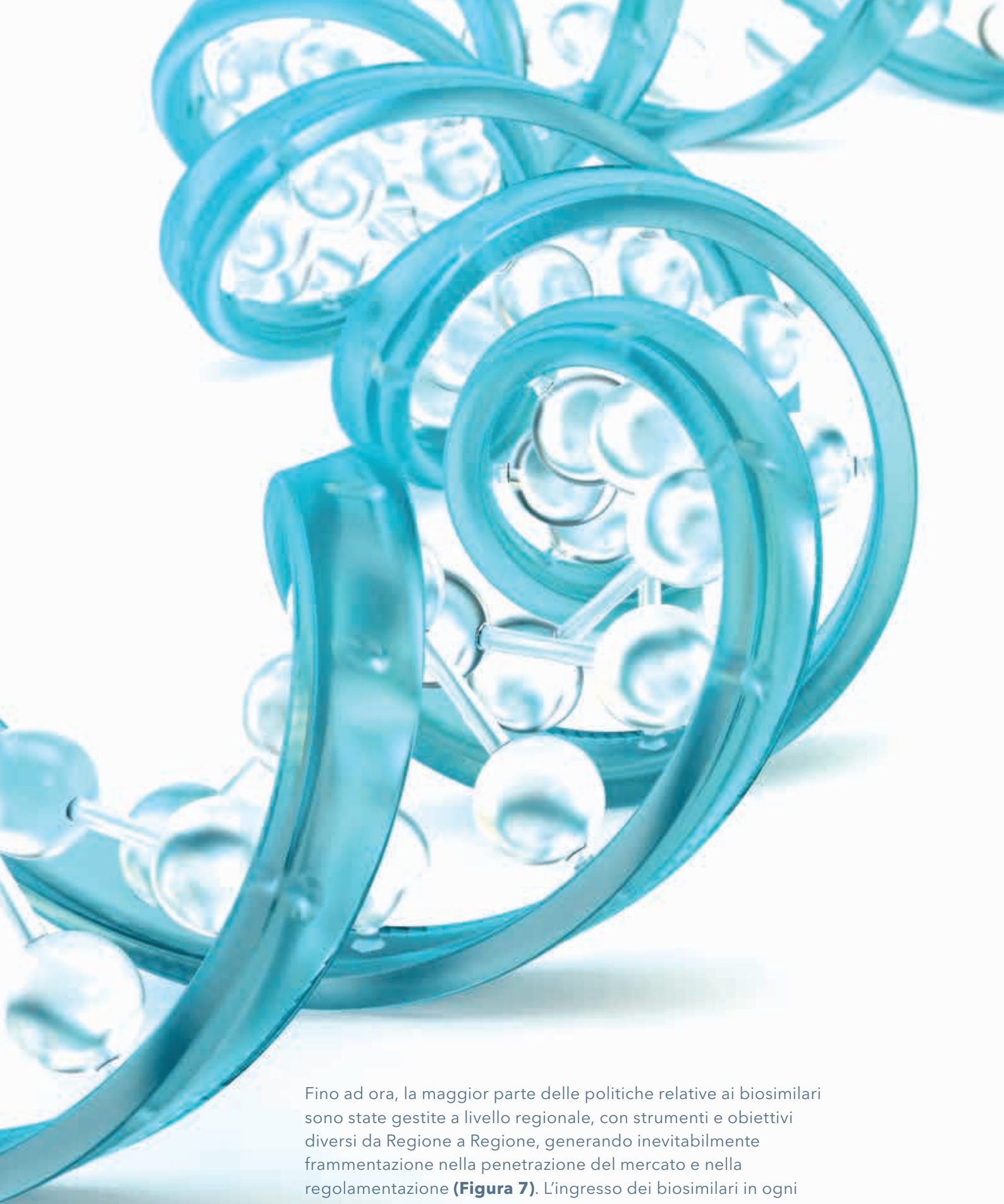
PERCENTUALI DEL CONSUMO DEL BIOSIMILARE RISPETTO AL CONSUMO TOTALE (ORIGINATOR + BIOSIMILARE) PER CLASSE DI FARMACO



MEDIA
NAZIONALE

ormone della crescita (67%) e G-CSF (94%), mentre per anti-TNF (34%), FSH (11%) e insulina glargine (15%), biosimilari appartenenti alla seconda wave, la quota è ancora limitata. Nei prossimi 3-5 anni, i biologici onco-ematologici saranno strettamente monitorati dai payer in quanto potranno riservare importanti benefici a livello di sostenibilità delle cure.





Fino ad ora, la maggior parte delle politiche relative ai biosimilari sono state gestite a livello regionale, con strumenti e obiettivi diversi da Regione a Regione, generando inevitabilmente frammentazione nella penetrazione del mercato e nella regolamentazione **(Figura 7)**. L'ingresso dei biosimilari in ogni Regione deriva dalla combinazione di più fattori: la percezione dei *payer* (sia a livello regionale che di Azienda Ospedaliera), la propensione dei medici a utilizzare questi farmaci e la risposta competitiva degli *originator*.



Fin dal 2009, le Regioni hanno incoraggiato l'utilizzo dei biosimilari con iniziative focalizzate: nella maggior parte di esse, i biosimilari possono essere prescritti a pazienti *naïve*, garantendo la continuità terapeutica a chi è già in cura con l'*originator*. Ciò trova riscontro nel fatto che i *payer* considerano i biosimilari come uno degli strumenti principali per la gestione dei costi sanitari. (6)

Le Regioni che per prime hanno emanato regolamenti e instaurato politiche volte a promuovere l'ingresso dei biosimilari nei piani terapeutici hanno un'alta penetrazione di biosimilari (Toscana, Emilia-Romagna, Campania, Sicilia, Piemonte/Val d'Aosta). Al contrario, le Regioni che hanno stilato regolamenti tardivi e poco focalizzati hanno una bassa penetrazione dei biosimilari (Lazio, Umbria, Sardegna e, con l'eccezione di anti-TNF, Lombardia). Il Trentino e la Liguria hanno prodotto regolamenti poco focalizzati, ma sono riuscite a ottenere un *market share* per i biosimilari superiore alla media nazionale del 25%, mentre le altre Regioni, pur promuovendo politiche mirate a favore dell'uso di questi farmaci, mantengono una penetrazione del mercato bassa.

In risposta a questa crescente affermazione dei biosimilari, le aziende produttrici dei farmaci *originator* hanno sviluppato una serie di strategie per difendersi dall'erosione delle proprie quote di mercato. Prima di tutto, cercano di proteggere i propri *brand* con attività promozionali, educazionali e servizi che contribuiscono a offrire valore aggiunto rispetto ai biosimilari. In alcuni casi, le imprese intraprendono dispute legali relative alla protezione del processo manifatturiero, alla modalità di somministrazione o alla formulazione. Nei casi in cui la pipeline lo permette, cercano di indirizzare le scelte terapeutiche verso la nuova generazione di farmaci biologici, migliorati e ancora coperti da brevetto, i cosiddetti *biobetter*, prima della disponibilità del biosimilare in competizione con l'*originator* che sta per scadere. Ultima leva, ma non meno importante, a disposizione delle aziende di farmaci *originator*, è la riduzione del prezzo. Si tratta di un elemento chiave di differenziazione in questo mercato che riduce il ritorno sugli investimenti per le imprese produttrici di biosimilari.

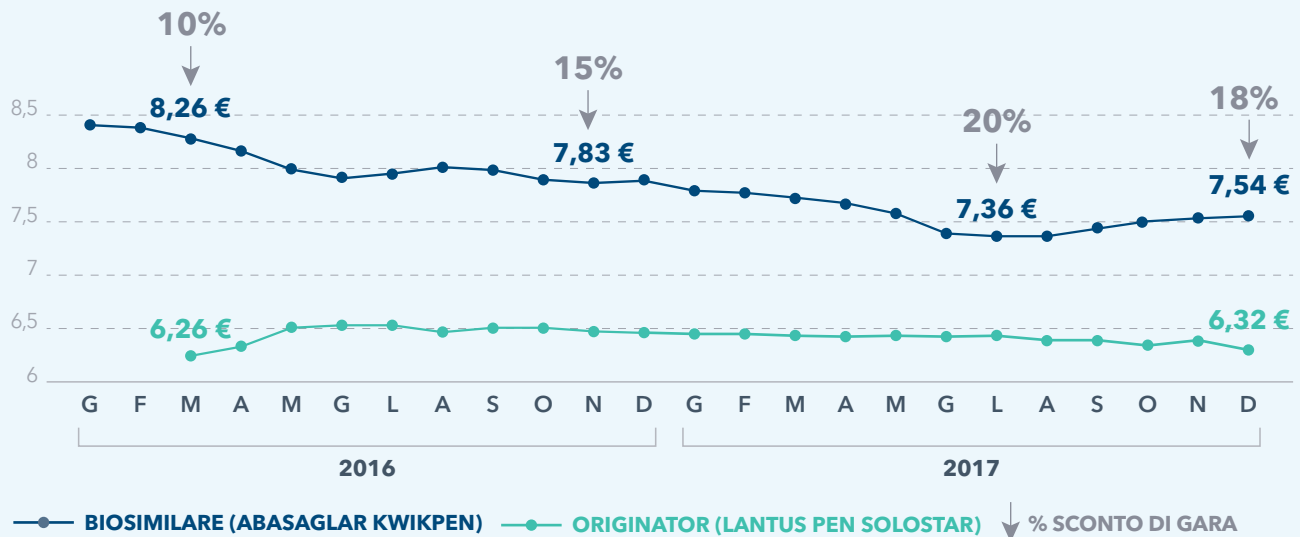
INSULINA GLARGINE: L'IMPATTO DEL LANCIO DEL BIOSIMILARE SUL PREZZO DI GARA E SULLA SPESA FARMACEUTICA

Nel 2003 è stata approvata in Italia l'insulina glargine, un'insulina biologica somministrata una volta al giorno e capace di fornire una copertura per 24 ore, approvata e rimborsata per il trattamento del diabete mellito negli adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai due anni.

Con le stesse indicazioni nel 2016, è stato approvato il primo biosimilare di insulina glargine. Al momento del lancio, il prezzo ex-factory di una specifica formulazione di una penna era 9,19 € per l'originator e 7,35 € per il biosimilare^{1,2}.

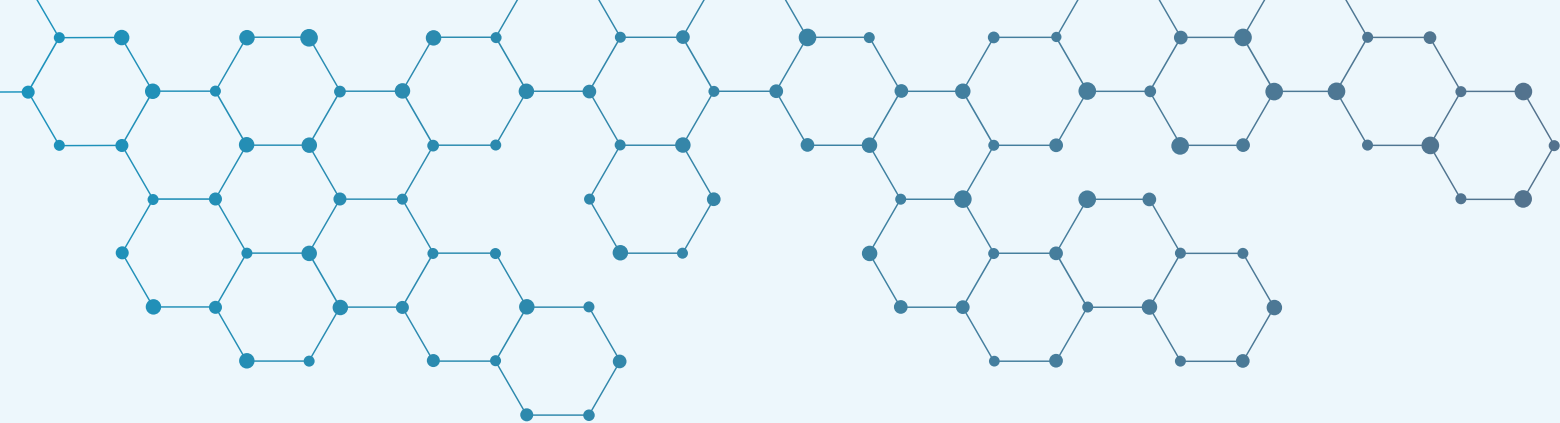
Un'analisi condotta da IQVIA per ISPOR 2017 (7) ha evidenziato che l'introduzione del biosimilare ha aumentato lo sconto di gara dell'originator nei mesi successivi, fino a ottenere una riduzione del 20% a luglio 2017. Da marzo 2016 a luglio 2017, il biosimilare ha avuto un prezzo più basso del 30% rispetto all'originator.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
Prezzo Medio Ponderato,
Anno 2017



1. GU n.156 08/07/2009 recalculation of prices for Pen, net of law discounts (5%,5%)

2. GU n.31 08/02/2016 recalculation of prices for Pen, net of law discounts (5%,5%)

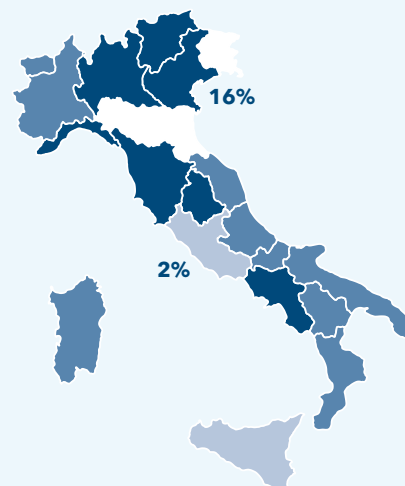


L'adozione del biosimilare ha avuto una notevole variabilità da Regione a Regione, registrando il 69.3% di penetrazione in Piemonte + Val d'Aosta, mentre nelle altre regioni l'uso dell'originator è stato prevalente. La presenza del biosimilare ha indotto una riduzione del prezzo ex-factory dell'originator compresa tra il 19% (Veneto) e l'11% (Basilicata) e lo stesso biosimilare ha registrato sconti nelle gare da un massimo del 18% in Toscana a un minimo del 5% nel Lazio.

L'introduzione del biosimilare ha determinato un effetto di classe, con la riduzione del prezzo delle insuline long-acting: pur rimanendo pressoché stabile il consumo di questi farmaci, si è registrata una riduzione della spesa del 5%.

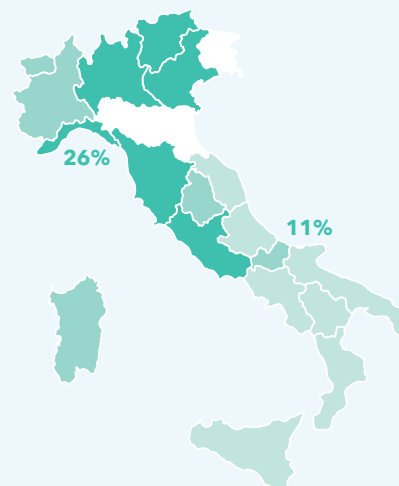
Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
Prezzo Medio Ponderato,
Anno 2017

PERCENTUALE SCONTO BIOSIMILARI



■ <11% ■ 11-13% ■ >13%
□ DATI NON DISPONIBILI

PERCENTUALE SCONTO ORIGINATOR



■ <13% ■ 13-18% ■ >18%
□ DATI NON DISPONIBILI

MEDIA NAZIONALE

13%

18%

POTENZIALE DI RISPARMIO GRAZIE ALL'INTRODUZIONE DI NUOVI BIOSIMILARI IN ITALIA

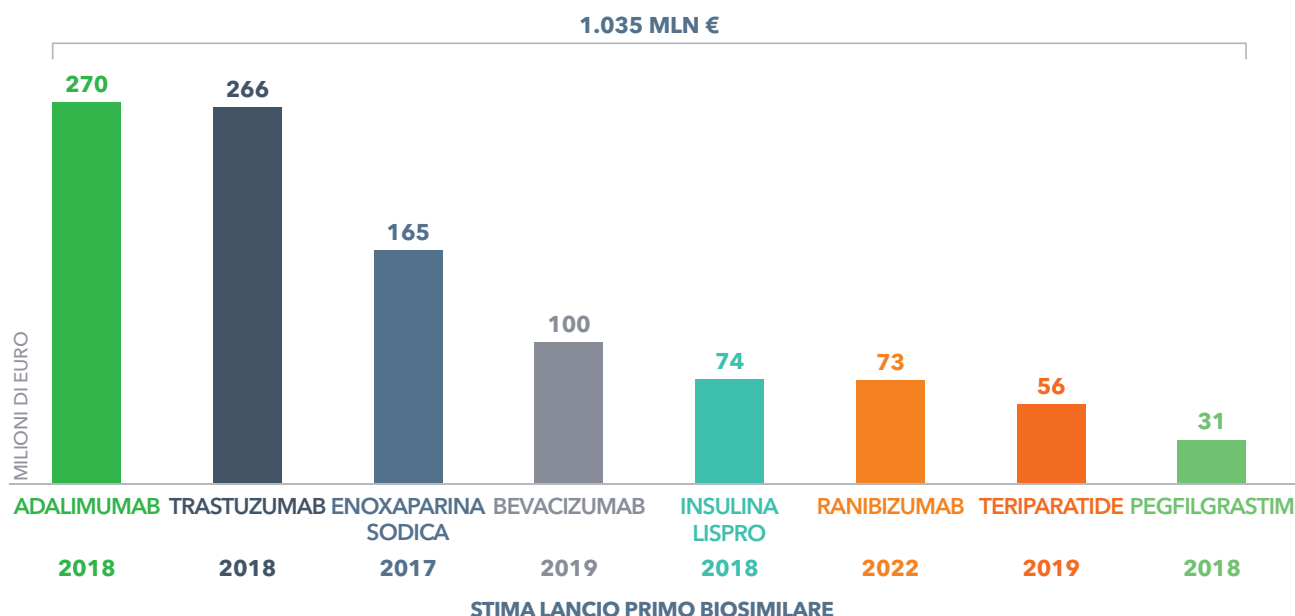
FIGURA 8

Fatturato dei principali prodotti biologici per i quali è previsto il lancio del primo biosimilare tra 2017 e 2022.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
IQVIA Market Prognosis,
Milioni di EURO,
Prezzo Medio Ponderato
anno 2017

L'evoluzione dei farmaci biosimilari negli ultimi 10 anni ha reso ormai chiaro e condiviso il ruolo fondamentale che questi prodotti hanno nel circolo virtuoso dell'innovazione farmaceutica e nella sostenibilità dei sistemi sanitari. L'avvento della terza wave di biosimilari che sono attesi nei prossimi anni libereranno sicuramente risorse economiche importanti, da reinvestire in servizi sanitari e, al tempo stesso, sostenere l'innovazione.

Il valore del mercato dei principali prodotti biologici che hanno perso o perderanno la protezione brevettuale tra il 2017 e il 2022 è significativo: considerando gli otto medicinali biologici indicati in Figura 8, si raggiunge un valore totale nell'anno 2017 che supera 1 Miliardo di Euro.



Dal punto di vista dei Payer questo valore rappresenta un'importante obiettivo a cui guardare. Con riferimento agli otto medicinali biologici *originator* di cui sopra, nei prossimi cinque anni si stima una spesa cumulata che raggiunge quasi i 6,5 Miliardi di Euro, nell'ipotesi di assenza di competizione da parte di alcun biosimilare.

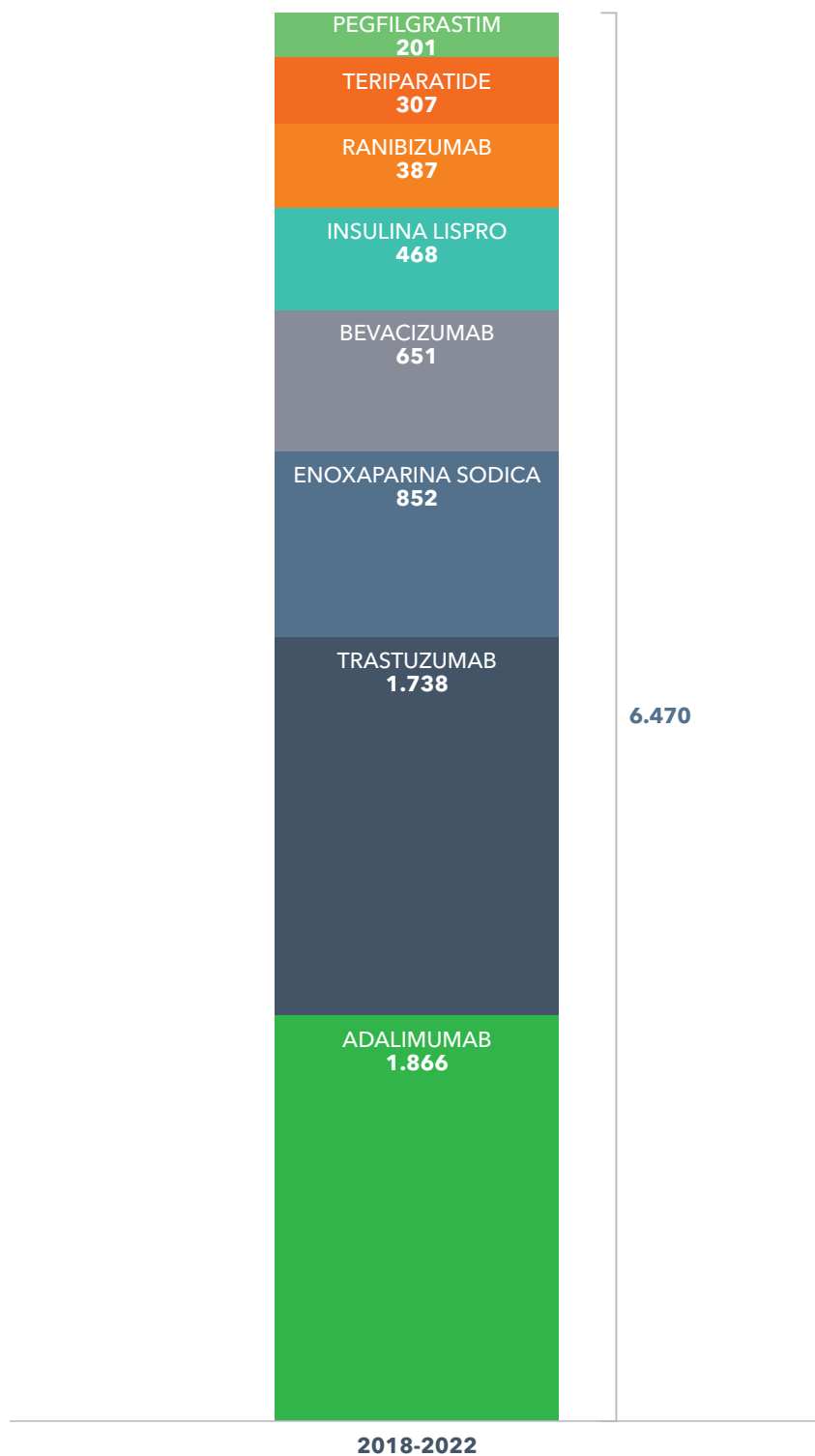
FIGURA 9

Mercato potenziale per i biosimilari in Italia, 2018-2022.

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
IQVIA Market Prognosis,
Milioni di EURO,
Prezzo Medio Ponderato
anno 2017

Nota metodologica:

Il mercato potenziale sul periodo cumulato 2018-2022 è calcolato proiettando i tassi di crescita del mercato dei biologici in assenza dei prodotti biosimilari. I tassi di crescita sono basati su IQVIA Market Prognosis.



Poiché il mercato è aperto all'ingresso dei farmaci biosimilari alla scadenza del brevetto dell'*originator*, il Sistema Sanitario Italiano può realizzare un risparmio consistente, stimato anche solo sulla competizione diretta tra originator e suo biosimilare, ed escludendo la competizione indiretta tra prodotti diversi appartenenti alla stessa area terapeutica.

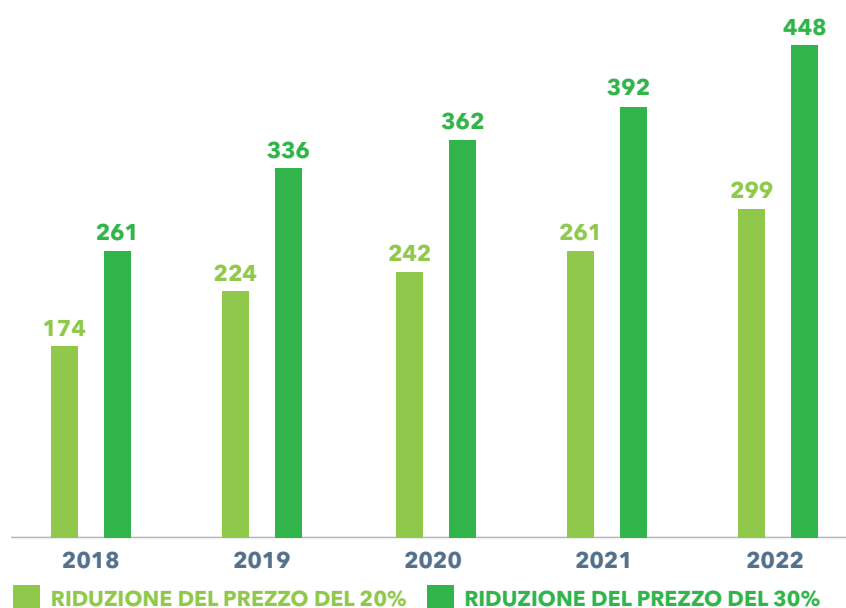
Ipotizzando una riduzione del prezzo del 20% dettata dalla competizione diretta dei biosimilari per gli otto biologici identificati, che hanno perso e perderanno la protezione brevettuale tra 2017 e 2022, il risparmio medio generato è pari a quasi 60 Milioni di Euro per anno, nei prossimi cinque anni.

Nello stesso periodo, il risparmio cumulato potrà variare tra 299 Milioni di Euro fino a 448 Milioni di Euro, nell'ipotesi di uno scenario di riduzione dei prezzi pari al 30% (Figura 10).

FIGURA 10

Risparmio potenziale cumulato generato dai biosimilari, per gli 8 biologici principali evidenziati (2018-2022).

Fonte: IQVIA
NID_IMFIMFODPC,
IQVIA Market Prognosis,
Milioni di EURO
Prezzo Medio Ponderato



CONCLUSIONI

Come in tutte le decisioni terapeutiche, la scelta del farmaco biologico (sia esso *originator* o biosimilare) deve considerare il rapporto rischio / beneficio del trattamento per il paziente; in questo caso, tuttavia, è necessario considerare anche la sostenibilità della cura, soprattutto se è a lungo termine, in quanto i farmaci biologici sono più costosi dei farmaci di sintesi chimica.

La competizione indotta dall'ingresso dei biosimilari nel mercato ha contribuito a una **riduzione dei prezzi** e a una maggiore sostenibilità del trattamento.

Il recente Position Paper di AIFA ribadisce che "i biosimilari sono uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica."

L'avvento dei biosimilari e la competizione tra farmaci biologici in diverse aree terapeutiche hanno permesso di garantire a breve termine un risparmio per i sistemi sanitari e la riduzione dei costi delle cure. Tutti gli stakeholder (aziende farmaceutiche, *payer*, medici e pazienti) sono chiamati fin da oggi e nel prossimo futuro a individuare strategie e approcci innovativi per reinvestire il risparmio generato dall'introduzione dei biosimilari in nuove opportunità di cura per i pazienti.

RIFERIMENTI

1. IQVIA White paper: Disruption and maturity: The next phase of biologics (<https://www.iqvia.com/institute/reports/reports-archive>)
2. Linee guida EMA, Guida sui biosimilari
3. Secondo Concept Paper AIFA sui biosimilari 2016
4. Legge di Stabilità 2017
5. Secondo Position Paper AIFA, aprile 2018
6. IQVIA White paper: The Impact of Biosimilar Competition in Europe (<https://www.iqvia.com/institute/reports/reports-archive>)
7. IQVIA Poster ISPOR 2017 - The impact of biosimilar launch on molecule price and pharmaceutical expense: the case of the insulin glargine in Italy (RWE Italy)



IQVIA è un provider globale di informazioni, tecnologie innovative e servizi di ricerca clinica, specializzato nell'utilizzo di dati e competenze scientifiche per aiutare i clienti a identificare le migliori soluzioni per i propri pazienti.

Nata dalla fusione tra IMS Health e Quintiles, IQVIA supporta le aziende nel ripensare l'approccio alla ricerca clinica e alla commercializzazione, consentendo loro di innovarsi e accelerare l'identificazione delle soluzioni più efficaci. IQVIA è composta da circa 55.000 dipendenti in più di 100 paesi, che condividono l'impegno di realizzare il potenziale della human data science.

Le soluzioni di IQVIA si basano sull'IQVIA CORE™, che offre gli elementi fondamentali per prendere le decisioni chiave, unendo a una profonda conoscenza del settore big data, tecnologie di ultima generazione e analytics.

IQVIA è leader globale nella protezione dei dati individuali dei pazienti. L'azienda utilizza un ampio spettro di tecnologie e misure di controllo che permettono la generazione e l'analisi delle informazioni, preservando la privacy.

La visione analitica e le competenze applicative di IQVIA permettono alle aziende farmaceutiche, biotech e medical device, ai ricercatori medici, alle agenzie governative, ai payor e a tutti gli altri attori del mondo healthcare di ottenere una conoscenza più approfondita delle patologie, dei trend comportamentali e delle innovazioni scientifiche che rappresentano un passo avanti per la salute dei pazienti.

IQVIA™

Via Fabio Filzi 29
20124 Milano
Tel. +39 026 978 61

 www.IQVIA.com

 magazine.imshealth.it

 [IQVIA Italia](https://www.linkedin.com/company/iqvia-italia)

 [IQVIA_Italy](https://twitter.com/IQVIA_Italy)