

Terzo Rapporto di ricerca 2015

La diffusione dei farmaci biotecnologici, le politiche sui biosimilari e le evidenze di costo-efficacia



Centro Studi e Ricerche sulle
Biotecnologie Sanitarie e Settore
Biotech

Centro di Ricerche sulla
Gestione dell'Assistenza
Sanitaria e Sociale,
Università Bocconi

Dipartimento di
Scienze del Farmaco,
Università degli Studi del
Piemonte Orientale

Novembre 2015

Il rapporto di ricerca 2015 “La diffusione dei farmaci biotecnologici, le politiche sui biosimilari e le evidenze di costo-efficacia” costituisce il terzo report annuale del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio).

Il CeSBio nasce nel 2012 dalla collaborazione tra il Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS) dell'Università Bocconi, il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale e l'Associazione Italiana per lo Sviluppo delle Biotecnologie (Assobiotec).

Il CeSBio conduce ricerche nel campo economico-sociale sulle biotecnologie per la salute umana e sul loro impatto sul sistema sanitario italiano. Il rapporto 2013 si è focalizzato sui farmaci biotecnologici, che rappresentano il comparto biotech più rilevante sotto il profilo delle dimensioni di mercato e al quale sono indirizzate numerose iniziative di governo pubblico. Il rapporto 2014 ha esteso l'analisi ad altre rilevanti biotecnologie nel campo della tutela della salute, in particolare ai test per biomarcatori associati ai farmaci antitumorali. Nel presente rapporto, oltre all'aggiornamento dei dati di mercato, vengono analizzate le politiche nazionali e regionali di governo dei biosimilari e le evidenze di costo-efficacia sui farmaci biotecnologici nel nostro Paese.

Il rapporto è stato redatto dalla prof.ssa Amelia Compagni e Silvia Sommariva del CERGAS Università Bocconi, e dal prof. Claudio Jommi e Marianna Cavazza del Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale.

Si ringrazia per il supporto e la collaborazione il Comitato Scientifico del Centro Studi, composto da: Prof. Pier Luigi Canonico e Prof. Armando Genazzani, per Università del Piemonte Orientale; Prof. Giovanni Fattore e Prof. Gianmario Verona per Università Bocconi; Dott. Riccardo Palmisano, Dott.ssa Francesca Patarnello, Dott. Daniel Martarelli, Dott.ssa Barbara De Cristofano, Dott. Leonardo Vingiani per Assobiotec; Dott. Giovanni Apolone, Istituto dei Tumori, Milano; Dott. Stefano Vella, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità; Dott. Alberto Zanobini, Regione Toscana. Si ringraziano, inoltre, il Dott. Filippo De Braud dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, la Dott.ssa Claudia Rocco di IMS Health, la Dott.ssa Rita Fucci per Assobiotec e il Dott. Andrea Moretti per Federchimica.

Si ringraziano Margherita Battista e Paolo di Procolo del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale per avere condotto l'analisi di qualità degli studi di costo-efficacia ed aver contribuito all'analisi delle relative evidenze.

Sommario

Parte I - L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale.....	4
1. Introduzione	5
2. Fonti, dati e metodologia.....	6
3. La spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia.....	9
4. Trend nazionali di accesso (consumo e spesa) per categorie di farmaci biotecnologici	12
5. Trend nazionali di accesso (consumi e spesa) per canali di distribuzione.....	18
6. Impatto dei biosimilari sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici	20
7. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia per tipologia di AIC a livello europeo.....	26
8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE e HAS).....	31
Part II – Politiche nazionali e regionali per i farmaci biosimilari.....	36
1. Introduzione.....	37
2. Metodologia.....	40
3. Il quadro regolatorio europeo dei biosimilari e la loro diffusione in Europa	41
4. Il quadro regolatorio e le politiche dei biosimilari in Italia	48
5. Le politiche per il governo dei biosimilari a livello nazionale	54
6. Le politiche per il governo dei biosimilari a livello regionale.....	64
7. Il governo dei biosimilari attraverso le gare	67
8. Decisioni giurisprudenziali in materia di biosimilari	69
9. Conclusioni.....	75
Part III – Le evidenze di costo-efficacia dei farmaci biotecnologici.....	81
1. Introduzione.....	82
2. Metodologia.....	83
3. I risultati degli studi.....	87
4. La qualità degli studi italiani	95

Parte I - L'accesso ai farmaci biotecnologici nel Servizio Sanitario Nazionale

The following section illustrates volumes and expenditures for biotechnological drugs in the Italian health care system for the period 2009-2014.

Spending for biotech products accounts for 35.2% of total drug spending in the hospital setting, for a total of 3.7 billion Euros in 2014. The expenditure growth rate over the period considered, calculated as CAGR (compound annual growth rate), has been higher for biotechnological drugs than for the total pharmaceutical expenditure (6.5% versus 1.5%). In contrast, when looking at the hospital setting, the spending growth rate appears very similar between biotechnological drugs and other drugs (8.3% versus 7.9%). Most biotech drugs are used in inpatient or outpatient settings (39%) or distributed by hospitals or community pharmacies on behalf of health authorities (55%).

Biosimilars have increased their market share over time, from 1.3% in 2009 to 32.9% in 2014 of the total spending for the overall market (biosimilar and corresponding originators). This increase is possibly motivated by a number of actions promoted by the regional governments aimed at encouraging the prescription of cheaper drugs, including biosimilars.

Thanks to the availability of data from the European Medicines Agency, we analyzed volumes and expenditure for biotech drugs on the basis of their initial and current marketing approval status. In particular we distinguished between standard market authorization and 'special' authorization, such as conditional approval or approval under exceptional circumstances. The analysis shows that drugs which had initially a non traditional authorization had a slower growth over the period considered (-2%) in comparison to the other drugs. However, among these, those that over time shifted from an initial non- traditional approval to a traditional authorization have a slower growth than drugs that persist as approved under exceptional circumstances or conditional approval (-2% vs +14%).

We have also investigated the appraisals of biotechnological drugs published by two international HTA authorities, namely the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK and the French Haute Autorité de Santé (HAS). In general, NICE assessments seem to have an "impact" on access by biotechnological drugs to the Italian market, meaning that drugs that are not recommended by the British agency tend to have a slower growth rate than recommended drugs. The evidence for the HAS assessment are, instead, mixed.

1. Introduzione

Il presente capitolo propone un quadro dello stato di diffusione e utilizzo dei farmaci biotecnologici nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale, costituendo pertanto un aggiornamento del secondo Rapporto di ricerca 2014 “La diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all'associazione farmaco-test per biomarker” del Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech.

Il capitolo è così strutturato: il paragrafo 2 esplicita le fonti e la metodologia di analisi, focalizzando l'attenzione sui cambiamenti incrementali nella base dati utilizzata (nuove molecole introdotte sul mercato e loro indicazioni). Il paragrafo 3 inquadra la spesa per farmaci biotecnologici nel più ampio contesto della spesa farmaceutica nazionale, analizzando i trend del periodo di riferimento (2009-2014). Tale informazione, insieme ai dati di consumo, viene in seguito segmentata per categorie di farmaci e per indicazione terapeutica, utilizzando la classificazione ICD-10 per le patologie di riferimento (paragrafo 4), con un focus nel par. 5 sulle differenze tra canali di distribuzione, sia tradizionali (ospedaliero, ambulatoriale e *retail*) che alternativi (distribuzione diretta da parte delle aziende sanitarie e distribuzione da parte delle farmacie in nome e per conto delle aziende sanitarie - DPC).

Nel paragrafo 6 è poi presentato un quadro del mercato per condizioni brevettuali: sono riportati i dati di spesa e consumi per farmaci biotecnologici coperti da brevetto, biosimilari e relativi originatori. Il paragrafo 7 confronta i dati distinguendo i diversi tipi di autorizzazione all'immissione in commercio concessa dalla European Medicines Agency (EMA): autorizzazione normale, approvazione condizionale e autorizzazione in circostanze eccezionali.

La parte conclusiva del capitolo (paragrafo 8) fornisce alcune considerazioni circa il trend di spesa e consumi in relazione alle raccomandazioni rilasciate dalle agenzie/*authorities* di altri Paesi europei, con l'obiettivo di comprendere se complessivamente il livello di accesso al nostro sistema possa essere influenzato dalle pratiche di altri contesti nazionali. In particolare sono qui considerati il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese, che rilascia raccomandazioni condizionate da valutazioni economiche, e la Haute Autorité de Santé (HAS) francese, che invece effettua, nell'ambito della Commissione di Trasparenza, un assessment sul beneficio incrementale dei nuovi farmaci (ASMR - Amélioration du Service Médical Rendu).

2. Fonti, dati e metodologia

Le elaborazioni oggetto del capitolo sono state effettuate su dati di consumo e spesa dei farmaci biotecnologici in commercio e di spesa farmaceutica complessiva in Italia forniti da IMS Health. Il periodo di riferimento analizzato comprende gli anni 2009-2014 e il campione include 103 molecole biotecnologiche. Rispetto ai Rapporti CeSBio 2013 e 2014, la lista di molecole risulta aggiornata. Alcuni farmaci sono stati esclusi dall'elenco oggetto dell'attuale rapporto, laddove siano stati ritirati dal mercato e non risultino quindi vendite ad essi riconducibili. Ad esempio la molecola efalizumab (Raptiva®), usata per il trattamento della psoriasi a placche, è stata ritirata dal produttore Genentech nell'agosto del 2009 a seguito di alcuni casi di leucoencefalopatia progressiva multifocale (EMA 2009; FDA 2009). Similmente anche il daclizumab (Zenapax®) non è più autorizzato per la vendita nel mercato europeo dal 2009¹. Il campione riflette inoltre i nuovi ingressi sul mercato, che hanno riguardato in particolare farmaci per il trattamento delle neoplasie e per malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine. Ad esempio l'exenatide (Byetta® e Bydureon®) è utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, così come l'insulina degludec-Tresiba® (che tratta anche i pazienti con diabete di tipo 1). Questi nuovi trattamenti tendono (in particolare Bydureon® – con somministrazione monosettimanale e Tresiba® - con effetto fino 42 ore) ad avere una durata di azione più lunga rispetto alle insuline tradizionali, permettendo così ai pazienti e ai caregiver maggiore flessibilità nella gestione della patologia. Tra le nuove molecole inserite nel campione si trovano alcuni anticorpi monoclonali per il trattamento dei tumori come il brentuximab vedotin-Adcetris® per il trattamento dei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin, entrato in commercio a fine 2012 in Europa e la cui procedura di prezzo e rimborso è stata completata a giugno 2014 (AIFA 2014); ipilimumab-Yervoy® per il trattamento del melanoma avanzato, inizialmente approvato per l'uso in seconda linea e successivamente per il trattamento in prima linea²; pertuzumab-Perjeta®, in associazione con trastuzumab e docetaxel, per il trattamento dei pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica. Quest'ultima molecola si lega al recettore HER-2 in una posizione diversa rispetto al trastuzumab, rendendo il blocco del recettore più saldo (Hubalek et al.

¹ Altre molecole non più incluse nella lista sono) epoetina delta (non più autorizzato da EMA dal 2009), insulina zinco sospensione umana (compo e cryst), interferone alfacon1 e reteplase (vendite pari a 0 negli ultimi anni secondo i dati IMS).

² Accesso online via <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ipilimumab-rimborsabile-anche-come-trattamento-di-prima-linea>

2012).

In alcuni casi ci si trova invece di fronte a nuove versioni di molecole già esistenti: è il caso del trastuzumab emtasine (Kadcyla), una combinazione di trastuzumab ed emtasine (DM1, un derivato del maytansine, un chemioterapico sviluppato negli anni '70, efficace ma con forti effetti indesiderati³), per pazienti affetti da carcinoma mammario HER-2 positivo, non operabile localmente avanzato o metastatico, che siano stati precedentemente trattati con trastuzumab. La combinazione blocca il recettore HER-2, rilasciando allo stesso tempo un trattamento chemioterapico in modo mirato. Aflibercept-Eylea® rappresenta, invece, un nuovo trattamento per la degenerazione maculare legata all'età. Come Lucentis® e Macugen®, Eylea® prevede delle iniezioni intravitreali, anche se con scadenze meno ravvicinate rispetto agli altri trattamenti (le iniezioni sono mensili – come per Lucentis® - almeno per il primo anno di trattamento, dopodichè è possibile prolungare l'intervallo). In Allegato 2 è riportato un elenco dettagliato delle sostanze e i brand ad esse associati⁴.

I dati IMS Health sono dati campionari espansi a popolazione. La spesa è espressa in Euro e a prezzi di cessione teorici, cioè considerando il prezzo negoziato dai produttori con l'AIFA, inclusivo di sconti pubblicati in Gazzetta Ufficiale. Non sono inclusi eventuali sconti non pubblicati, né il payback a carico delle imprese, collegato alla presenza di tetti spesa per prodotto o eventuali accordi di rimborso condizionato. Anche gli sconti commerciali ottenuti in sede di acquisto locale non sono considerati. Per quanto concerne i farmaci dispensati attraverso le farmacie aperte al pubblico, la spesa è espressa al lordo delle compartecipazioni pagate dai pazienti e degli sconti a carico della farmacia per i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Tali sconti risultano a carico della filiera produttiva e comportano quindi un abbattimento della spesa complessiva.

I volumi sono espressi in Unità Minime Frazionabili (UMF), come compresse o capsule per farmaci in forma solida o siringhe pre-riempite per i farmaci in forme liquide preconfezionate. La determinazione delle UMF avviene secondo criteri specifici per forme meno definite come sciroppi o aerosol. I tassi di crescita medi nell'intervallo 2009-2014, sia per volumi che per spesa, sono calcolati come tasso annuo di crescita composto (CAGR - Compound Annual Growth Rate).

³Accesso online via <http://www.cancer.org/aboutus/drlensblog/post/2012/06/03/a-blast-from-the-past-meets-a-drug-from-the-present-to-create-a-vision-of-the-future-a-new-treatment-for-breast-cancer-that-makes-a-difference.aspx>

⁴ Altre molecole incluse sono la protrombina, il belatacept per la profilassi del rigetto del trapianto negli adulti riceventi trapianto renale, il fattore IX e X per episodi emorragici e il belimumab contro il Lupus eritematoso sistemico.

I dati presentano alcune limitazioni. Come menzionato, la valutazione della spesa è a prezzi massimi di cessione. Inoltre, i dati su cui sono effettuate le elaborazioni sono da intendersi come aggregati per molecola e non permettono quindi di distinguere tra le diverse indicazioni d'uso e il diverso posto in terapia (distinguono però tra farmaci originatori e farmaci biosimilari). Infine, va considerato che i dati sono riferiti al livello nazionale, mentre manca il dettaglio regionale, necessario per analisi di impatto delle politiche regionali sull'accesso.

3. La spesa per farmaci biotecnologici nel contesto della spesa farmaceutica in Italia

La spesa per farmaci biotecnologici nel 2014 è pari a quasi 4 miliardi di Euro, circa il 13,6% della spesa farmaceutica complessiva e 17,3% della spesa per farmaci rimborsabili⁵. Con riferimento ad entrambi i mercati (totale e farmaci rimborsabili), la proporzione dei farmaci biotecnologici rispetto al totale è in aumento rispetto al 2009 (dal 10,7% al 13,6% e dal 13,7% al 17,3%). Prendendo in considerazione solo i farmaci biotecnologici acquistati dalle aziende sanitarie (escludendo quindi il mercato retail), la spesa per il 2014 risulta pari a 3,7 miliardi, ovvero il 35,2% della spesa farmaceutica delle aziende sanitarie. Tale incidenza si è mantenuta piuttosto costante nel periodo considerato, con un leggero calo tra il 2013 e il 2014.

Tabella 1 - Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (2009-2014, milioni di Euro)

	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014	CAGR 2009-2014	Var % 2009-2014
Farmaci biotecnologici	2.891	3.077	3.306	3.561	3.749	3.963	6,5%	37,1%
Totale farmaci	27.070	27.897	28.278	27.955	28.546	29.133	1,5%	7,6%
- % farmaci biotecnologici	10,7%	11,0%	11,7%	12,7%	13,1%	13,6%		
Totale farmaci al netto dei non rimborsabili	21.104	21.951	22.184	21.966	22.329	22.874	1,6%	8,4%
- % farmaci biotecnologici	13,7%	14,0%	14,9%	16,2%	16,8%	17,3%		
Farmaci biotecnologici acquistati da aziende sanitarie	2.497	2.725	2.990	3.243	3.463	3.720	8,3%	49,0%
Totale farmaci acquistati dalle aziende sanitarie	7.232	7.932	8.507	9.183	9.782	10.554	7,9%	45,9%
- % farmaci biotecnologici	34,5%	34,4%	35,1%	35,3%	35,4%	35,2%		
Farmaci biotecnologici (mercato <i>retail</i>)	395	351	316	317	287	243	-9,2%	-38,4%
Totale farmaci retail	19.838	19.964	19.772	18.773	18.765	18.579	-1,3%	-6,3%
- % farmaci biotecnologici	2,0%	1,8%	1,6%	1,7%	1,5%	1,3%		

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health e Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi).⁶

* I dati per il 2012 e 2013 sono state aggiornate rispetto al precedente report per includere anche le nuove molecole sul mercato. Questo spiega alcune minime variazioni rispetto ai dati per questi anni riportati nel Report precedente.

Nel periodo considerato il tasso di crescita medio annuo della spesa per queste molecole è stato del 6,5%, maggiore di quello della farmaceutica nel suo complesso. Prendendo in considerazione la spesa per i prodotti distribuiti tramite le aziende sanitarie, si nota come tale differenza tenda ad assottigliarsi:

⁵ Si ricorda che la spesa per farmaci rimborsabili è valutata al lordo degli sconti e delle compartecipazioni alla spesa e dell'eventuale acquisto su ricetta non rimborsata dal SSN (detto acquisto "privato"): la spesa per farmaci rimborsabili non è quindi sostenuta integralmente dal SSN. Si tratta di voci che incidono in modo trascurabile sui farmaci biotecnologici (essendo tali farmaci in gran parte utilizzati a livello ospedaliero o distribuiti direttamente dalle aziende sanitarie), ma rilevanti per i farmaci ad uso territoriale.

⁶ Si veda l'Allegato 1 per un confronto puntuale con i dati del rapporto OsMed 2014.

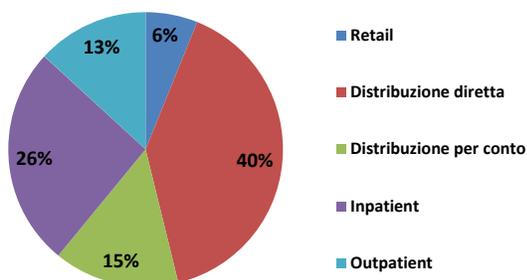
nel periodo 2009-2014 il CAGR per i farmaci biotecnologici è pari a 8,3%, mentre per i farmaci in generale si assiste ad una crescita media del 7,9%.

Considerando tuttavia che la valorizzazione dei consumi è fatta a prezzi massimi di cessione, ed essendo con tutta probabilità maggiore la scontistica media ottenuta da farmaci più maturi e a brevetto scaduto, è possibile che l'incidenza dei farmaci biotecnologici sulla spesa effettivamente sostenuta sia in realtà maggiore di quanto rilevato nel presente studio.

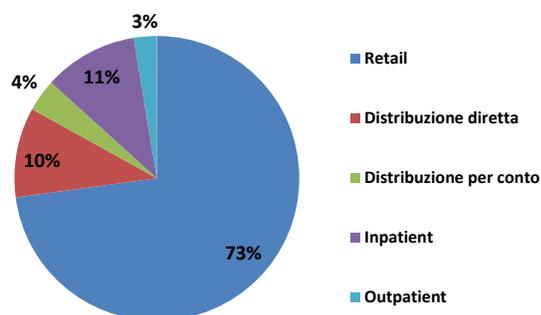
Tabella 2 - Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva per farmaci (al netto dei farmaci biotecnologici) per canale distributivo (2009-2014, milioni di Euro)

Voci di spesa	2009	2010	2011	2012	2013	2014	CAGR 2009-2014
Farmaci biotecnologici	2.891	3.077	3.306	3.561	3.749	3.963	6,5%
Retail	395	351	316	317	287	243	-9,2%
Distribuzione diretta	1.032	1.160	1.267	1.464	1.533	1.587	9,0%
Distribuzione per conto	255	313	398	447	489	585	18,0%
Inpatient	854	862	893	920	976	1.026	3,7%
Outpatient	355	390	432	411	465	522	8,0%
Farmaci non biotecnologici	24.179	24.820	24.972	24.395	24.797	25.171	0,8%
Retail	19.444	19.613	19.456	18.455	18.478	18.336	-1,2%
Distribuzione diretta	1.420	1.684	1.853	2.039	2.413	2.569	12,6%
Distribuzione per conto	375	471	563	609	708	923	19,7%
Inpatient	2.475	2.509	2.535	2.558	2.587	2.686	1,6%
Outpatient	465	543	567	733	611	657	7,1%

Farmaci biotecnologici (% 2014)



Farmaci non biotecnologici (% 2014)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health e Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi).

* Le stime per il 2012 e 2013 sono state aggiornate rispetto al precedente report per includere anche le nuove molecole sul mercato. Questo spiega alcune minime variazioni

Andando ad analizzare in maniera più approfondita i diversi ambiti di distribuzione dei farmaci è possibile distinguere cinque canali: i) *inpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime di ricovero

ordinario o di *day hospital*), ii) *outpatient* (farmaci per pazienti assistiti in regime ambulatoriale), iii) distribuzione per conto, DPC (farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e distribuiti dalle farmacie aperte al pubblico sulla base di accordi con la distribuzione intermedia e finale), iv) distribuzione diretta, DD (farmaci distribuiti direttamente al paziente dalle aziende sanitarie), v) *retail* (farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in modalità ordinaria, ovvero diversa dalla distribuzione per conto).⁷

Il trend di spesa in ciascun canale risulta a grandi linee simile tra farmaci biotecnologici e non (Tabella 2). Per entrambe le categorie, si assiste infatti ad una maggiore crescita nelle forme di distribuzione alternative alla convenzionata (distribuzione diretta e per conto) e, in misura minore, nel canale *outpatient*. La spesa ospedaliera (*inpatient*) mostra una crescita contenuta, come conseguenza degli interventi di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera implementati negli anni.

Si nota tuttavia una composizione diversa della spesa per le due categorie. Mentre per i farmaci di sintesi chimica il canale preponderante è il *retail* (73%), i farmaci biotecnologici vengono in prevalenza utilizzati in regime di ricovero o tramite distribuzione diretta (66%), in linea con il tipo di somministrazione in ambito specialistico richiesta da molti di questi farmaci per via della loro formulazione parenterale (iniettiva, intramuscolo o sottocute; Tabella 2).

⁷ Tali definizioni vengono riportate in Glossario. La spesa *retail* non include i farmaci SOP (Senza Obbligo di Prescrizione) distribuiti da canali alternativi alle farmacie aperte al pubblico (parafarmacie e *corner* farmaceutici nella GDO - Grande Distribuzione Organizzata).

4. Trend nazionali di accesso (consumo e spesa) per categorie di farmaci biotecnologici

Le analisi riportate in questo paragrafo sono riconducibili a due principali criteri di categorizzazione delle molecole biotecnologiche: i) da un lato la natura/caratteristiche delle molecole biologiche, ii) dall'altro le loro indicazioni terapeutiche aggregate sulla base del sistema di classificazione ICD-10⁸.

Per quanto concerne la natura delle molecole, sono state individuate tre macro-classi (a cui si aggiunge un quarto gruppo non rappresentato in figura – cfr nota Figura 1b):

- (1) le proteine terapeutiche, che includono i peptidi, derivanti dalla sintesi mediante la tecnica del DNA ricombinante. Questa macro-classe comprende molecole anticoagulanti, enzimi, eritropoietine, fattori della crescita, fattori della coagulazione, ipoglicemizzanti, insuline, interleuchine, interferoni, ormoni della crescita;
- (2) i vaccini biotecnologici, che includono in questo studio due tipologie di vaccini: quello per l'epatite B ricombinante e quello contro il papilloma virus;
- (3) gli anticorpi monoclonali incluse le proteine di fusione (abatacept ed etanercept, entrambe indicate per artrite reumatoide ed etanercept anche per psoriasi a placche) ed i frammenti anticorpali, rappresentati da ranibizumab (per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare, della diminuzione della vista per effetto di edema maculare diabetico, edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca centrale, neovascolarizzazione coroideale secondaria a miopia patologica).

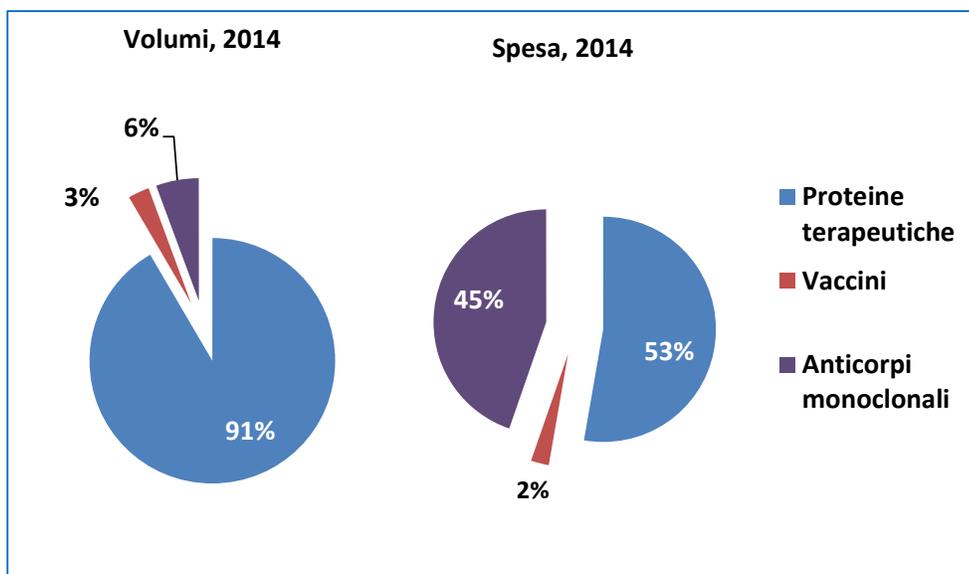
E' inclusa infine una molecola appartenete al gruppo degli aptameri (molecole di acido nucleico a singolo filamento, il pegaptanib, un farmaco per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare). Per un approfondimento sulle caratteristiche di queste classi di molecole si rimanda al Glossario in appendice al rapporto. Per un elenco delle molecole (e dei relativi nomi commerciali) per classi di farmaci, si rimanda all'Allegato 2.

La Figura 1 mostra la composizione dei volumi e della spesa per classe di farmaci biotecnologici. Le proteine terapeutiche rappresentano la quasi totalità dei volumi (91%) e la metà in termini di spesa (53%). Gli anticorpi monoclonali, pur ammontando al 6% dei volumi venduti, costituiscono una parte significativa della spesa per farmaci biotecnologici (45%, superiore di 3 punti percentuali rispetto al

⁸ L'ICD (International Classification Disease) è uno strumento diagnostico standard utilizzato in epidemiologia, management sanitario e a scopo clinico. Attualmente è in vigore l'ICD-10 (aggiornato al 2010). L'undicesima revisione del sistema di classificazione è già iniziata, e dovrebbe concludersi per il 2018.

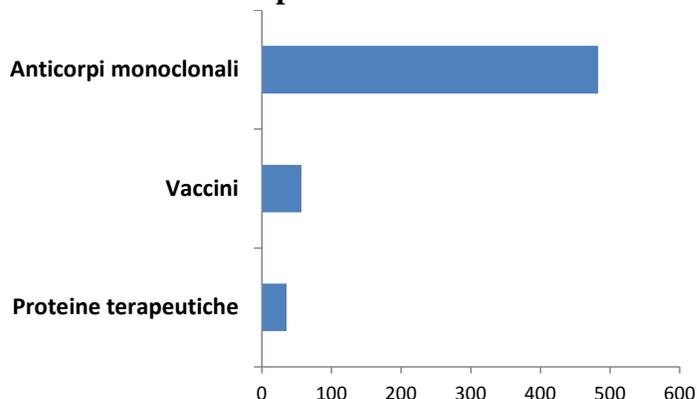
2013). Il loro costo medio per UMF è mediamente di dieci volte superiore a quello delle proteine terapeutiche.

Figura 1a– Composizione della spesa e dei volumi (UMF) per farmaci biotecnologici per classi di molecole (2014)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Figura 1b– Costo medio per UMF dei farmaci biotecnologici per classi di molecole (2014, Euro)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Nota: la categoria Aptameri non è qui riportata in quanto vi rientra (tra i farmaci tracciati) solo la molecola pegaptanib.

Passando ad una osservazione longitudinale, è possibile notare alcuni trend (Tabella 3). La classe degli anticorpi monoclonali vede il tasso di crescita annuo maggiore sia per volumi che per spesa (7,2% e

11,3%), rispetto alle proteine terapeutiche (2,8% e 4,7%). Le categorie specifiche che hanno visto il maggior aumento rispetto al 2009 sono, tra le proteine terapeutiche, gli anticoagulanti, gli ipoglicemizzanti e gli enzimi. Alcune molecole particolarmente rilevanti in questi termini sono, tra gli enzimi, l'agalsidase alfa-Replagal®, con un aumento medio del 38% in termini di spesa, l'alglucosidase alfa-Myozyme® (+21%) e idursulfase-Elaprase® (+53% dal 2011 al 2014)⁹. In crescita anche gli ipoglicemizzanti (CAGR spesa 2009-2014 +123%), in particolare il farmaco Victoza® (liraglutide) che dal 2010 ha visto un aumento medio del 100% (Tabella 3).

Tra gli anticorpi monoclonali, un aumento sia in termini di spesa che di consumi - CAGR tra il 20% e 30% - è distinguibile per i farmaci omalizumab (Xolair®), panitumumab (Vectibix®), eculizumab (Soliris®). Tra i farmaci di introduzione più recente, canakinumab (Ilaris®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) e denosumab (Prolia®) mostrano tassi di crescita particolarmente elevati (superiori al 100%). Si tratta comunque di molecole con un peso individuale sul totale della spesa per questa categoria di farmaci inferiore al 5%. Tra i farmaci con maggior spesa, trastuzumab-Herceptin® (17% della spesa per anticorpi monoclonali) ha un CAGR pari al 5% sul periodo considerato, rituximab-Mabthera® (13% della spesa per la categoria) mostra un tasso annuo pari a +3%, mentre adalimumab (Humira®), pari al 17% della spesa per la categoria, ha avuto una crescita media del 15% e bevacizumab-Avastin® (11% della spesa) mostra un CAGR del 5% per il periodo 2009-2014. Tra le proteine di fusione, abatacept-Orencia® ha avuto una crescita media del 33%, mentre etanercept-Enbrel®, che costituisce l'85% in termini di spesa della categoria, ha un tasso di crescita del 3% nel periodo considerato.

⁹ Occorre specificare che il medicinale è stato lanciato a maggio 2011.

Tabella 3 - Volumi (m.ia di UMF) e spesa (m.ia di Euro) per farmaci biotecnologici per classi di prodotti (2009-2014)

Classi di farmaci	Volumi (m.ia UMF)						
	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014	CAGR 2009-2014
Proteine terapeutiche	51.890,6	53.518,2	54.684,4	56.884,9	58.336,3	59.447,5	2,8%
Anticoagulanti	11,3	9,2	7,7	205,6	219,1	234,5	83,3%
Enzimi	322,5	323,4	406,3	456,5	501,9	542,9	11,0%
Eritropoietine	6.073,7	5.988,5	5.912,8	6.397,3	6.548,7	6.769,6	2,2%
Fattori della coagulazione	285,3	276,9	288,3	290,0	279,2	282,2	-0,2%
Fattori della crescita	1.097,8	1.085,6	1.116,1	1.149,9	1.145,1	1.173,1	1,3%
Insuline	38.392,9	40.312,1	41.273,0	42.463,0	43.731,9	44.593,4	3,0%
Interferoni	3.262,5	3.061,0	2.901,9	2.753,7	2.652,0	2.589,5	-4,5%
Interleuchine	73,3	69,5	81,0	90,0	105,0	120,1	10,4%
Ipoglicemizzanti	62,0	119,5	499,4	956,8	1.152,7	1.168,3	79,9%
Ormoni	2.309,2	2.272,5	2.198,0	2.122,1	2.000,8	1.973,8	-3,1%
Vaccini	1.887,1	1.813,4	1.837,1	1.819,7	1.902,3	1.808,1	-0,9%
Anticorpi monoclonali ed altri farmaci con meccanismi di azione simili	2.589,1	2.892,9	3.067,1	3.190,9	3.397,6	3.664,4	7,2%
Anticorpi monoclonali	1.596,3	1.844,2	1.975,1	2.088,6	2.208,8	2.405,7	8,5%
Frammenti anticorpali	16,9	28,6	42,2	56,7	126,6	138,8	52,4%
Proteine di fusione	975,9	1.020,1	1.049,8	1.045,7	1.062,2	1.119,8	2,8%
Aptameri	4,2	3,4	4,0	1,4	0,5	0,6	-32,3%
Totale	56.370,9	58.227,8	59.592,7	61.896,8	63.636,6	64.920,5	2,9%

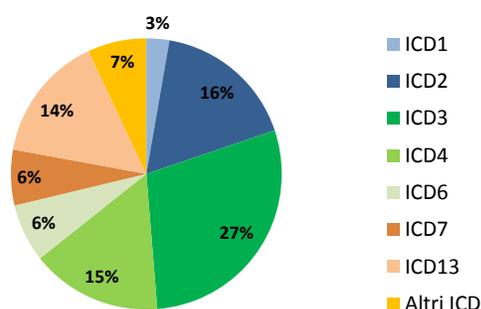
Classi di farmaci	Spesa (m.ia EUR)						
	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014	CAGR 2009-2014
Proteine terapeutiche	1.743.244,3	1.782.510,6	1.888.613,9	2.145.869,3	2.169.507,3	2.192.431,2	4,7%
Anticoagulanti	2.591,8	2.187,4	2.038,2	35.805,4	38.675,0	40.866,4	73,6%
Enzimi	88.129,8	85.503,6	118.380,2	153.404,7	172.052,1	197.731,4	17,5%
Eritropoietine	469.464,4	467.264,1	471.540,5	504.361,7	502.337,7	508.472,5	1,6%
Fattori della coagulazione	232.381,0	244.942,6	281.132,6	300.134,7	299.559,3	304.574,6	5,6%
Fattori della crescita	134.422,6	142.093,9	149.718,8	149.292,2	147.042,3	144.048,1	1,4%
Insuline	281.968,4	301.767,6	312.507,8	324.225,1	333.766,8	340.434,9	3,8%
Interferoni	307.301,5	302.997,9	301.998,7	297.649,7	291.619,6	285.362,1	-1,5%
Interleuchine	2.778,3	2.442,5	2.554,1	2.704,1	3.044,9	3.443,1	4,4%
Ipoglicemizzanti	842,0	3.275,6	18.293,2	41.351,2	49.713,1	46.725,4	123,3%
Ormoni	223.364,4	230.035,4	230.449,8	228.486,0	220.605,2	218.059,8	-0,5%
Vaccini	109.182,5	100.683,5	106.747,9	108.454,5	111.091,3	102.712,9	-1,2%
Anticorpi monoclonali ed altri farmaci con meccanismi di azione simili	1.035.860,7	1.191.229,1	1.307.666,7	1.414.678,3	1.579.851,6	1.770.270,3	11,3%
Anticorpi monoclonali	830.362,9	954.451,5	1.043.629,5	1.128.475,9	1.234.746,2	1.398.046,0	11,0%
Frammenti anticorpali	16.519,2	28.912,9	43.169,3	57.900,0	109.036,9	114.767,8	47,4%
Proteine di fusione	188.978,6	207.864,8	220.868,0	227.375,5	235.742,8	257.158,7	6,4%
Aptameri	2.930,5	2.332,5	2.694,9	926,8	325,7	297,9	-36,7%
Totale	2.891.217,9	3.076.755,7	3.305.723,4	3.669.928,9	3.860.775,9	4.065.712,3	7,1%

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

* Le stime per il 2012 e 2013 sono state aggiornate rispetto al precedente report per includere anche le nuove molecole sul mercato. Questo spiega alcune minime variazioni.

La seconda categorizzazione dei farmaci qui proposta distingue le molecole per area terapeutica di riferimento, secondo la classificazione del sistema ICD. Come illustrato in Figura 2, le aree maggiormente rilevanti in termini di spesa sul territorio nazionale per farmaci biotecnologici sono le malattie del sangue (ICD3, 27%), le neoplasie (ICD2, 16%) le malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine (ICD4, 15%), e le malattie del sistema muscolo-scheletrico (ICD13, 14%). In linea con quanto rilevato nel precedente rapporto 2014, il trend a maggior crescita della spesa (CAGR 2009-2013, +83%) è quello delle malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei, in cui si collocano alcuni farmaci di ultima generazione quali ustekinumab e canakinumab, indicati per la psoriasi.

Figura 2 - Composizione della spesa (milioni di Euro) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2014) e CAGR 2009-2014.



Cod. ICD	Patologie	CAGR (2009-14)
ICD1	Malattie parassitarie e infettive	-6,2%
ICD2	Neoplasie	6,9%
ICD3	Malattie del sangue	7,8%
ICD4	Malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine	8,0%
ICD6	Malattie del sistema nervoso	4,9%
ICD7	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	15,6%
ICD9*	Malattie del sistema circolatorio	-16,5%
ICD10*	Malattie del sistema respiratorio	9,1%
ICD11*	Malattie del sistema digestivo	-51,0%
ICD12*	Malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei	82,7%
ICD13	Malattie del sistema muscolo-scheletrico e connettivi	13,4%
ICD14*	Malattie del sistema genito-urinario	-3,8%
ICD19*	Traumi e fratture	5,2%
ICD20*	Cause esterne di morbilità e mortalità	0,0%
ICD21*	Vaccini HBV/HPV	-1,2%

* ICD compreso nell'aggregazione "Altri ICD"

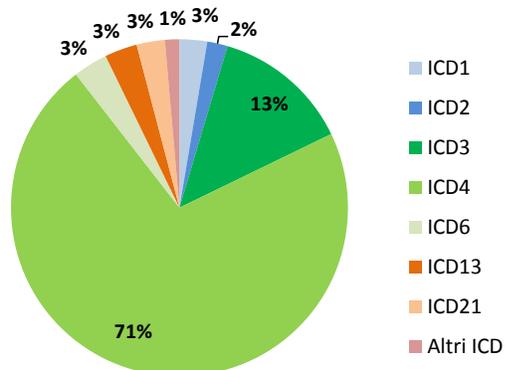
Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Nota: Non essendovi un dato di spesa per indicazione terapeutica, qualora le indicazioni appartengano a ICD diverse, la relativa spesa è stata attribuita ad entrambe le ICD¹⁰.

Analizzando i volumi, si nota che l'area terapeutica più rilevante per le molecole biotecnologiche è quella delle malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine (71% del totale), che rappresenta il 15% della spesa, seguita dalle malattie del sangue (13%), che invece rappresentano il 27% della spesa. Mostrano un trend in buona crescita i farmaci per le patologie dell'occhio (ICD7 +11,5%) e dell'apparato respiratorio (ICD10 +15%). Risultano invece in calo i consumi dei farmaci biotecnologici per malattie del sistema digerente (ICD11 -50%), rappresentati dal solo principio attivo palifermina, del sistema circolatorio (ICD9 -15%) e del sistema genito-urinario (ICD14 -10%).

¹⁰ Interferon alfa 2A: ICD1,2 ; Thyrotropin alfa ICD2,3; Agalsidase beta ICD3,4; Agalsidase alfa ICD3,4; Bevacizumab ICD2,7; Canakinumab ICD4,12; Vaccine Hepatitis B Surface Antigen ICD1,21.

Figura 3 - Composizione dei volumi (milioni di UMF) per indicazione terapeutica (codice ICD) (2014) e CAGR 2009-2014.



Cod_ICD	Patologie	CAGR (2009-2014)
ICD1	Malattie parassitarie e infettive	-2,8%
ICD2	Neoplasie	3,2%
ICD3	Malattie del sangue	3,4%
ICD4	Malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine	3,5%
ICD6	Malattie del sistema nervoso	-2,8%
ICD7	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	11,5%
ICD9*	Malattie del sistema circolatorio	-15,2%
ICD10*	Malattie del sistema respiratorio	14,7%
ICD11*	Malattie del sistema digestivo	-50,5%
ICD12*	Malattie della pelle e dei tessuti sottocutanei	8,7%
ICD13	Malattie del sistema muscolo-scheletrico e connettivali	8,0%
ICD14*	Malattie del sistema genito-urinario	-10,4%
ICD19*	Traumi e fratture	6,0%
ICD20*	Cause esterne di morbidità e mortalità	-4,8%
ICD21*	Vaccini HBV/HPV	-0,9%

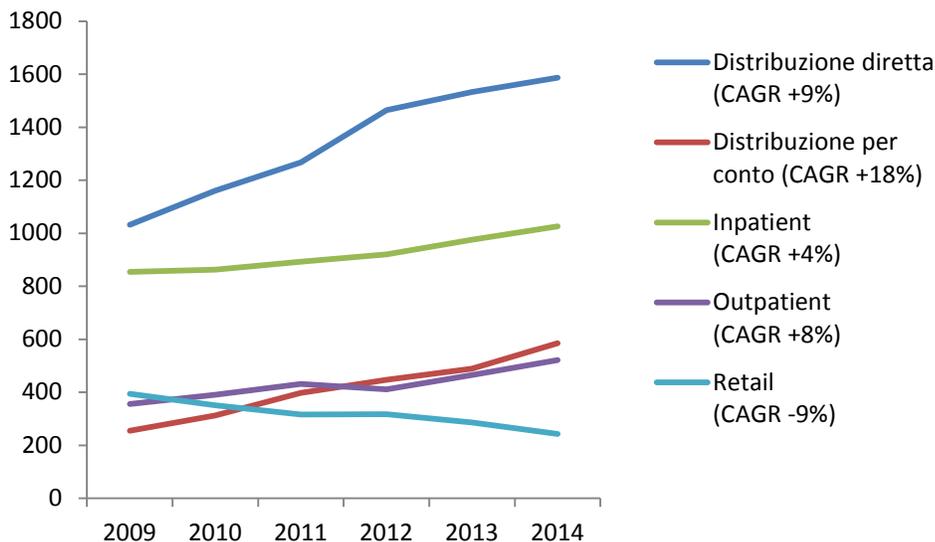
* ICD compreso nell'aggregazione "Altri ICD"

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

5. Trend nazionali di accesso (consumi e spesa) per canali di distribuzione

L'andamento della spesa per farmaci biotecnologici per canale di distribuzione (Figura 4) mostra una crescita delle forme alternative di distribuzione, ovvero distribuzione per conto (CAGR +18%) e distribuzione diretta (+9%). Il canale ospedaliero evidenzia un andamento positivo (+4% per l'inpatient e +8% per l'outpatient), mentre risulta in diminuzione dal 2009 la spesa per farmaci biotecnologici dispensabili anche dalle farmacie aperte al pubblico, come insuline, ormoni della crescita e ipoglicemizzanti e che hanno risentito in modo massiccio dell'attivazione di forme alternative di distribuzione.

Figura 4 - Andamento della spesa per farmaci biotecnologici per canale distributivo (2009-2014, milioni di Euro e CAGR)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Va comunque sottolineato che il mercato retail rappresenta una quota contenuta della spesa per farmaci biotecnologici (6%, cfr Tabella 2) e praticamente solo le insuline, e in misura minore, gli ipoglicemizzanti e gli ormoni vengono in parte acquistate tramite questo canale. Come riportato in Tabella 4, per tutte le altre categorie di farmaci l'acquisto avviene tramite le aziende sanitarie.

Tabella 4 - Volumi e spesa per farmaci biotecnologici per canali distributivi e tipologia di prodotti (2014)

A. % categorie per canale

	Volumi 2014					Spesa 2014				
	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0,0%	0,2%	4,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,3%	3,4%	0,1%	0,1%
Anticorpi monoclonali	0,2%	6,6%	19,5%	50,4%	0,0%	1,2%	25,8%	60,4%	68,9%	1,0%
Aptameri	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enzimi	0,0%	2,8%	2,5%	6,8%	0,0%	0,0%	4,5%	7,9%	8,8%	0,0%
Eritropoietine	11,7%	18,6%	45,7%	3,2%	0,4%	30,4%	12,8%	11,4%	0,5%	3,3%
Fattori della coagulazione	0,3%	1,7%	0,4%	0,1%	0,0%	9,1%	14,4%	1,8%	0,7%	0,2%
Fattori della crescita	2,4%	3,4%	5,8%	0,6%	0,2%	10,0%	3,3%	2,7%	0,4%	1,6%
Frammenti anticorpali	0,0%	0,0%	1,4%	6,2%	0,0%	0,0%	0,0%	5,8%	10,6%	0,0%
Insuline	74,1%	19,7%	12,4%	0,2%	97,9%	20,8%	1,2%	0,7%	0,0%	78,9%
Interferoni	1,2%	17,5%	5,0%	0,2%	0,1%	5,1%	14,1%	2,8%	0,0%	0,8%
Interleuchine	0,0%	0,8%	0,2%	0,6%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Ipoglicemizzanti	4,9%	1,1%	0,3%	0,4%	0,6%	6,1%	0,4%	0,0%	0,0%	2,1%
Ormoni	5,2%	7,0%	0,4%	1,3%	0,8%	17,3%	5,1%	0,4%	0,9%	11,7%
Proteine di fusione	0,0%	7,5%	1,7%	12,5%	0,0%	0,0%	12,4%	2,5%	6,8%	0,0%
Vaccini	0,0%	13,0%	0,7%	17,2%	0,1%	0,0%	5,6%	0,1%	2,1%	0,4%

B. % canali per categoria

	Volumi 2014					Spesa 2014				
	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail	DPC	DD	Inpatient	Outpatient	Retail
Anticoagulanti	0,2%	8,2%	89,8%	1,5%	0,3%	0,5%	12,4%	85,4%	1,5%	0,3%
Anticorpi monoclonali	1,3%	32,9%	42,8%	22,5%	0,5%	0,5%	29,3%	44,3%	25,7%	0,2%
Aptameri	0,0%	0,0%	44,6%	55,4%	0,0%	0,0%	0,0%	44,9%	55,1%	0,0%
Enzimi	0,0%	62,0%	24,5%	13,5%	0,0%	0,0%	36,1%	40,7%	23,2%	0,0%
Eritropoietine	29,5%	32,8%	35,6%	0,5%	1,6%	35,0%	39,8%	23,1%	0,5%	1,6%
Fattori della coagulazione	18,6%	73,7%	7,0%	0,5%	0,2%	17,5%	75,0%	6,1%	1,3%	0,1%
Fattori della crescita	34,8%	34,7%	25,9%	0,6%	4,0%	40,7%	35,8%	19,3%	1,5%	2,6%
Frammenti anticorpali	0,0%	0,0%	52,2%	47,8%	0,0%	0,0%	0,0%	51,7%	48,3%	0,0%
Insuline	28,3%	5,3%	1,5%	0,0%	64,9%	35,7%	5,8%	2,2%	0,0%	56,3%
Interferoni	8,0%	81,0%	10,1%	0,1%	0,8%	10,6%	78,6%	10,1%	0,1%	0,7%
Interleuchine	0,0%	84,1%	10,7%	5,2%	0,0%	0,0%	81,0%	12,5%	6,5%	0,0%
Ipoglicemizzanti	71,5%	11,5%	1,4%	0,4%	15,2%	76,1%	12,4%	0,6%	0,1%	10,8%
Ormoni	44,7%	42,3%	1,1%	0,7%	11,2%	46,4%	36,9%	1,7%	2,0%	13,0%
Proteine di fusione	0,0%	79,8%	8,2%	12,0%	0,0%	0,0%	76,4%	9,8%	13,8%	0,0%
Vaccini	0,0%	86,3%	2,2%	10,2%	1,4%	0,0%	87,1%	1,5%	10,6%	0,9%

Fonte: Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

6. Impatto dei biosimilari (consumi e spesa) sull'accesso e diffusione di alcuni farmaci biotecnologici

I farmaci biosimilari attualmente accessibili sul mercato europeo riguardano principalmente tre agenti biologici: i) le eritropoietine, ovvero epoietina alfa e zeta, ii) il fattore G-CSF stimolante le colonie granulocitiche macrofagiche (filgrastim) e iii) l'ormone della crescita (somatropina). A questi si aggiungono i primi biosimilari di un anticorpo monoclonale (infiximab), della follitropina alfa e dell'insulina glargine, approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) tra la fine del 2013 e la fine del 2014. Questi ultimi biosimilari non sono inclusi nel presente capitolo poiché le relative vendite sul territorio italiano sono successive al 2014 (quindi successivamente al periodo considerato per questa analisi). Per maggiori dettagli sul tema delle politiche relative ai biosimilari di rimanda al capitolo successivo.

Tabella 5 - Andamento delle spesa e dei consumi per farmaci biotecnologici originatori (con e senza biosimilari disponibili) e biosimilari, 2009-2014

Macro categorie di farmaci	Volumi (m.ni UMF)						CAGR 2009-2014
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Totale farmaci biotecnologici	56,37	58,32	59,72	61,90	63,64	64,92	2,9%
Originatori senza biosimilari*	52,05	53,76	54,86	56,56	58,09	58,95	2,5%
- % su totale	92,3%	92,2%	91,8%	91,4%	91,3%	90,8%	
Totale molecole con biosimilari	4,33	4,56	4,87	5,34	5,55	5,97	6,7%
- % su totale	7,7%	7,8%	8,2%	8,6%	8,7%	9,2%	
Originatori con biosimilari**	4,27	4,32	4,22	4,19	3,98	3,66	-3,0%
- % su totale	7,6%	7,4%	7,1%	6,8%	6,3%	5,6%	
Biosimilari	0,06	0,24	0,65	1,15	1,57	2,31	110,2%
- % su totale	0,1%	0,4%	1,1%	1,9%	2,5%	3,6%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	5,3%	13,3%	21,6%	28,3%	38,7%	
Macro categorie di farmaci	Spesa (m.ni Euro)						CAGR 2009-2014
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Totale farmaci biotecnologici	2.891,22	3.076,76	3.305,72	3.560,55	3.749,36	3.962,70	6,5%
Originatori senza biosimilari*	2.571,02	2.734,97	2.935,39	3.165,53	3.344,33	3.532,79	6,6%
- % su totale	88,9%	88,9%	88,8%	88,9%	89,2%	89,2%	
Totale molecole con biosimilari	320,2	341,8	370,3	395,0	405,0	429,9	6,1%
- % su totale	11,1%	11,1%	11,2%	11,1%	10,8%	10,8%	
Originatori con biosimilari**	315,92	326,82	330,36	324,32	307,70	288,30	-1,8%
- % su totale	10,9%	10,6%	10,0%	9,1%	8,2%	7,3%	
Biosimilari	4,28	14,96	39,97	70,70	97,33	141,61	101,4%
- % su totale	0,1%	0,5%	1,2%	2,0%	2,6%	3,6%	
- % su totale molecole con biosimilari	1,3%	4,4%	10,8%	17,9%	24,0%	32,9%	

Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

* Farmaci coperti da brevetto e *off-patent* senza biosimilari

** Epoietina alfa, filgrastim, somatropina

La

Tabella 5 riporta una prima analisi dei trend di spesa e volumi a livello “macro” per i farmaci biosimilari. Il mercato complessivo dei farmaci biosimilari è cresciuto in maniera rilevante in termini sia di volumi sia di spesa (CAGR +110% e +101%) e, soprattutto, in misura maggiore rispetto al mercato degli originatori, che ha subito una contrazione a partire dal 2012. Assistiamo quindi ad uno *shift* dei consumi a favore dei biosimilari. In termini di quota di mercato delle relative molecole, i biosimilari sono quindi passati dal 1,3% del 2009 al 32,9% dello scorso anno in termini di spesa, e dal 1,3% al 38,7% in termini di volumi.

La seconda analisi riguarda invece la penetrazione di ciascuna categoria di biosimilari sul mercato di riferimento. Questa analisi consente di evidenziare se la riduzione dei prezzi unitari delle molecole per le quali sono stati introdotti biosimilari a livello italiano ha contribuito a generare un cambiamento del mix prescrittivo a favore o a sfavore delle molecole coperte da brevetto. Come già menzionato, i dati riportati sono a prezzi massimi di cessione e non incorporano le scontistiche di gara.

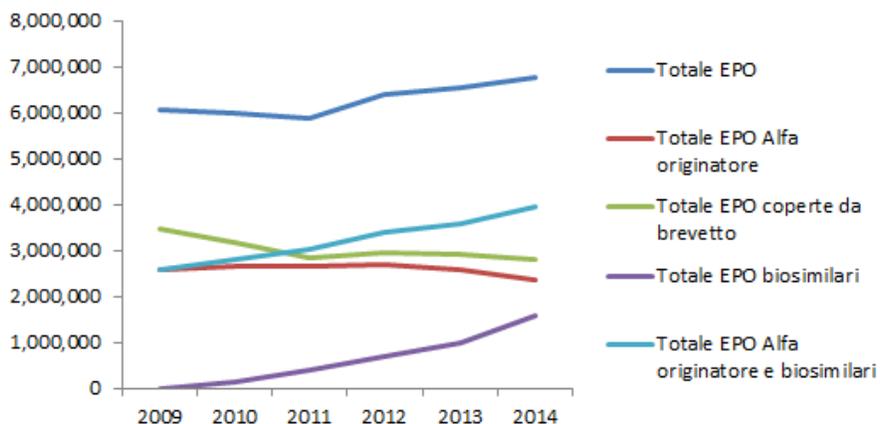
Le eritropoietine

Nel periodo 2009-2014 il tasso medio annuale di crescita del consumo complessivo delle eritropoietine è del 2,2%, in aumento rispetto al tasso del periodo 2009-2013 (1,4%). I farmaci originatori hanno subito un calo del 3,1%, mentre il tasso di crescita dei biosimilari è stato di oltre il 160%. La quota dei biosimilari sul totale del mercato dell’epoietina alfa è infatti salita al 40%, contro il 28% del 2013. E’ interessante anche osservare che dal 2012, anno in cui i biosimilari hanno cominciato ad acquisire un’importante quota di mercato rispetto al totale, si è assistito ad un incremento dei consumi complessivi per le eritropoietine nel loro complesso. Una delle spiegazioni possibili è che il minor prezzo medio per unità di volume abbia consentito un maggior utilizzo di questi farmaci.

A fronte di un aumento fino al 2011, negli ultimi anni si è assistito ad una riduzione della quota di epoietina alfa originatore, proprio in coincidenza con il sensibile aumento del consumo di farmaci biosimilari. La somma dei consumi di epoietina alfa originatore e di epoietina alfa biosimilare evidenzia un trend di crescita rispetto al mercato totale delle eritropoietine.

Tabella 6 - Trend dei consumi delle eritropoietine per condizione brevettuale (UMF; 2009-2014)

Eritropoietine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	CAGR 2009-2014
Totale EPO	6.073.725	5.988.481	5.913.004	6.397.309	6.548.686	6.769.588	2,2%
Totale EPO originatori	6.061.853	5.839.484	5.527.697	5.691.719	5.548.078	5.181.439	-3,1%
% su Totale Epo	99,8%	97,5%	93,5%	89,0%	84,7%	76,5%	
-Epoetina Alfa	2.575.699	2.658.587	2.664.071	2.715.318	2.607.030	2.374.261	-1,6%
% su Totale Epo	42,4%	44,4%	45,1%	42,4%	39,8%	35,1%	
% su Totale Epo originatori	42,5%	45,5%	48,2%	47,7%	47,0%	45,8%	
-Totale EPO originatori coperti da brevetto	3.486.154	3.180.897	2.863.626	2.976.401	2.941.048	2.807.178	-4,2%
% su Totale Epo	57,4%	53,1%	48,4%	46,5%	44,9%	41,5%	
% su Totale Epo originatori	57,5%	54,5%	51,8%	52,3%	53,0%	54,2%	
-Darbepoetina	1.585.644	1.667.750	1.661.378	1.663.909	1.567.818	1.479.520	-1,4%
-Altre eritropoietine*	1.900.510	1.513.147	1.202.248	1.312.492	1.373.230	1.327.658	-6,9%
Totale EPO biosimilari	11.872	148.997	385.307	705.590	1.000.608	1.588.149	166,2%
% su Totale Epo	0,2%	2,5%	6,5%	11,0%	15,3%	23,5%	
% su Epoetina Alfa	0,5%	5,3%	12,6%	20,6%	27,7%	40,1%	



Fonte nostra elaborazione sui dati IMS Health.

* Epoetina β , metossipolietilenglicole-epoetina β , epoetina theta.

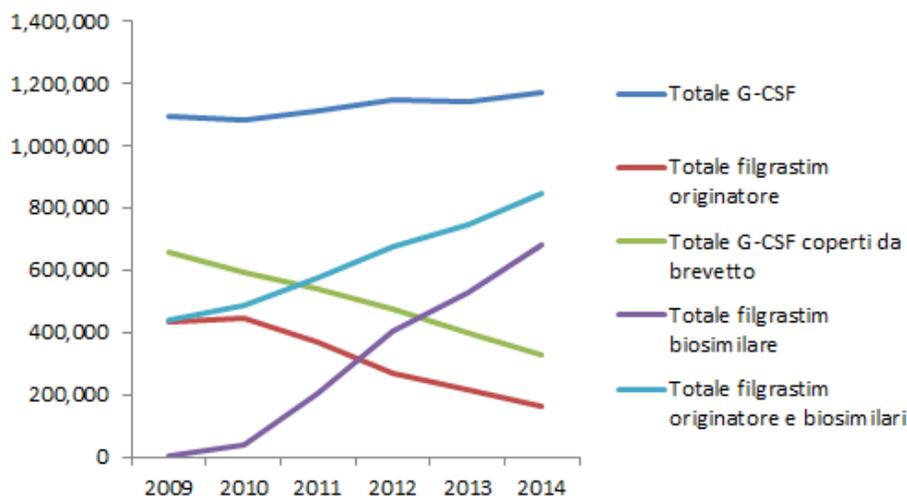
I G-CSF

Il mercato complessivo degli ormoni G-CSF cresce mediamente dell'1,4% nel periodo preso in considerazione, mentre il tasso annuale di crescita per i biosimilari è del 192%. I biosimilari del filgrastim raggiungono quindi una quota pari a oltre la metà del mercato G-CSF. Sia il filgrastim originatore che il lenograstim subiscono una contrazione in termini di consumi di circa il 17%, mentre sono in crescita pegfilgrastim e romiplostim. Nel 2014 è stato poi introdotto sul mercato (Determina 1 aprile 2014) il farmaco lipegfilgrastim, di cui però non sono state rilevate unità vendute.

I consumi di filgrastim (originatore + biosimilare) evidenziano un trend di crescita maggiore rispetto al mercato complessivo dei G-CSF.

Tabella 7 - Trend dei consumi dei G-CSF per condizione brevettuale (UMF; 2009-2014)

G-CSF	2009	2010	2011	2012	2013	2014	CAGR 2009-2014*
Totale G-CSF	1.096.597	1.084.136	1.114.910	1.149.142	1.144.551	1.172.774	1,4%
Totale G-CSF originatori	1.093.368	1.042.032	909.019	745.688	613.542	491.258	-14,8%
% Totale G-CSF	99,7%	96,1%	81,5%	64,9%	53,6%	41,9%	
-Totale filgrastim originatore	435.153	448.359	370.967	271.921	216.544	165.321	-17,6%
% Totale G-CSF	39,7%	41,4%	33,3%	23,7%	18,9%	14,1%	
% Totale G-CSF originatori	39,8%	43,0%	40,8%	36,5%	35,3%	33,7%	
-Totale G-CSF coperti da brevetto	658.215	593.673	538.052	473.767	396.998	325.937	-13,1%
% Totale G-CSF	60,0%	54,8%	48,3%	41,2%	34,7%	27,8%	
% Totale G-CSF originatori	60,2%	57,0%	59,2%	63,5%	64,7%	66,3%	
Lenograstim	594.065	515.074	445.322	378.605	301.313	232.319	-17,1%
Pegfilgrastim	64.150	70.624	76.427	77.091	75.199	71.053	2,1%
Romiplostim	0	7.975	16.303	18.071	20.486	22.565	29,7%
Totale filgrastim biosimilare	3.229	42.104	205.891	403.454	531.009	681.516	191,7%
% su Totale G-CSF	0,3%	3,9%	18,5%	35,1%	46,4%	58,1%	
% su Totale filgrastim	0,7%	8,6%	35,7%	59,7%	71,0%	80,5%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

*Il CAGR per Romiplostim è stato calcolato sul periodo 2010-2014

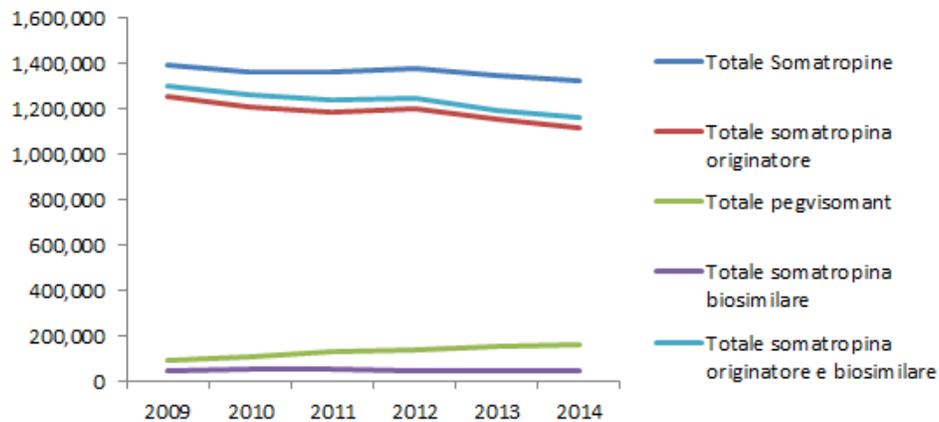
Le somatropine

I consumi delle molecole per la cura dei disordini della crescita (che includono somatropine originatori e biosimilari, e il pegvisomant) sono rimasti sostanzialmente invariati nel corso del periodo, con un maggiore calo tra il 2013 e il 2014 (CAGR sull'intero periodo pari a -1,1%). Nel dettaglio, il mercato degli originatori ha subito una contrazione dell'1%, dovuto al calo di vendite della somatropina originatore (-2,3%), mentre il pegvisomant (pur rappresentando una quota di solo l'11,9%) ha visto un

incremento dell'11%, forse favorito da un aumento della pressione competitiva nel mercato biosimilare (che tra il 2011 e il 2013 è calato ed è tornato a crescere lo scorso anno).

Tabella 8 - Trend dei consumi delle somatropine per condizione brevettuale (UMF; 2009-2014)

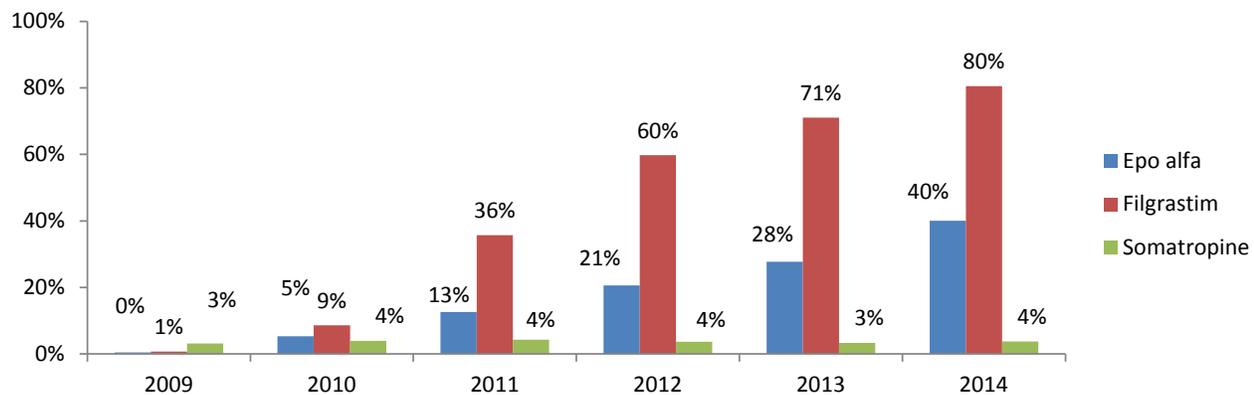
Somatropine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	CAGR 2009-2014
Totale ormoni della crescita	1.392.916	1.365.099	1.366.147	1.377.923	1.348.266	1.320.712	-1,1%
Totale ormoni della crescita originatori	1.351.609	1.315.179	1.313.176	1.332.139	1.308.369	1.277.412	-1,1%
% Totale ormoni crescita	97,0%	96,3%	96,1%	96,7%	97,0%	96,7%	
- Somatropina originatore	1.258.351	1.210.190	1.184.434	1.199.745	1.155.635	1.119.994	-2,3%
% Totale ormoni	90,3%	88,7%	86,7%	87,1%	85,7%	84,8%	
% Totale ormoni crescita	93,1%	92,0%	90,2%	90,1%	88,3%	87,7%	
- Pegvisomant	93.258	104.989	128.742	132.394	152.734	157.418	11,0%
% Totale ormoni	6,7%	7,7%	9,4%	9,6%	11,3%	11,9%	
% Totale ormoni crescita	6,9%	8,0%	9,8%	9,9%	11,7%	12,3%	
Somatropina biosimilare	41.307	49.920	52.971	45.784	39.897	43.300	0,9%
% Totale ormoni	3,0%	3,7%	3,9%	3,3%	3,0%	3,3%	
% Totale somatropina	3,2%	4,0%	4,3%	3,7%	3,3%	3,7%	



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health.

Se confrontiamo le quote di mercato dei biosimilari rispetto alle molecole di riferimento (Figura 5), notiamo una notevole crescita per epoetina alfa biosimilare (ora il 40% della molecola di riferimento) e, soprattutto, del filgrastim biosimilare, che raggiunge una quota dell'80%, superando in maniera decisiva la quota dell'originatore. Si mantiene sostanzialmente stabile la quota della somatropina biosimilare, intorno al 4%.

Figura 5 - Trend delle quote di mercato dei biosimilari su totale molecola (biosimilare e originatore) (UMF; 2009-2014)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

7. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia per tipologia di autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo

Esistono situazioni in cui l'EMA può autorizzare l'immissione in commercio di un farmaco anche laddove le evidenze di sicurezza ed efficacia clinica non siano complete. Questo processo può avvenire per i prodotti per uso umano che rientrano nelle disposizioni degli articoli 3(1) e (2) della EC Regulation n. 726/2004 e che sono a) prodotti per il trattamento, prevenzione o diagnosi di malattie seriamente debilitanti o potenzialmente mortali, o b) prodotti da utilizzare in situazioni di emergenza, in risposta a minacce pubbliche riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o dalla Comunità Europea nel framework della decisione (EC) n. 2119-98, o c) prodotti designati come orfani in accordo all'articolo 3 del regolamento (EC) n. 141/2000 (EMA 2013).

Questo comporta l'attribuzione di una AIC non ordinaria, denominata approvazione di tipo condizionale (*conditional marketing authorization*) laddove i) il bilancio rischio-beneficio del prodotto (come definito dall'articolo 1 (28a) della direttiva 2011/83/EC) sia positivo, ii) sia probabile che la casa produttrice fornisca i dati comprensivi in futuro, iii) siano soddisfatti bisogni medici a cui non si era ancora data risposta e iv) il beneficio per la salute pubblica del prodotto superi il rischio dovuto alla mancanza dei dati addizionali necessari.

Una seconda tipologia di autorizzazione è quella *under exceptional circumstances* (in circostanze eccezionali), in base a quanto stabilito dal regolamento (EC) n. 276/2004. Questo tipo di approvazione può essere attribuita se le indicazioni d'uso del prodotto sono così rare che le evidenze disponibili non possono essere comprensive, se lo stato attuale del sapere scientifico non consente di avere informazioni complete oppure se la raccolta delle evidenze in quello specifico contesto risulta contraria ai principi dell'etica medica. Per ovviare alla scarsità delle evidenze vengono introdotte procedure specifiche di controllo della sicurezza dei prodotti.

Dei farmaci approvati da EMA sotto condizioni non standard nel corso del tempo (si veda la Tabella 9), il 18% sono farmaci biotecnologici inclusi nel campione oggetto di questo report. Considerando che i farmaci biotecnologici approvati in Italia rappresentano il 16% dei farmaci il cui dossier è stato vagliato dalla agenzia europea, possiamo osservare che le approvazioni per vie eccezionali non sono concesse più frequentemente nei farmaci biotecnologici rispetto ai farmaci di sintesi chimica (Tabella 9).

Tabella 9 – Farmaci approvati con autorizzazioni non standard (conditional approval o approval under exceptional circumstances)

	n.	%
Farmaci inizialmente approvati con conditional approval or approval under exceptional circumstances	96	100%
<i>di cui molecole biotecnologiche</i>	17	18%
Molecole approvate da EMA	657	100%
<i>di cui molecole biotecnologiche</i>	103	16%

Circa un terzo dei farmaci originariamente approvati in via condizionale ha ottenuto una normale autorizzazione in un secondo momento (Tabella 10). I restanti farmaci continuano ad essere approvati con *conditional approval*, che viene rinnovata annualmente. Tra i farmaci che hanno ottenuto la prima approvazione in circostanze eccezionali, circa il 60% è passato in seguito ad una approvazione standard. Analizzando il sottogruppo di farmaci biotecnologici, osserviamo che per i tre farmaci con *conditional approval* iniziale e per quelli con approvazione sotto circostanze eccezionali (quattordici farmaci), oltre la metà detiene attualmente una AIC standard.

Tabella 10 – Prima autorizzazione e autorizzazione attuale

Prima autorizzaz.	Tipo di autorizzazione attuale Tutti i farmaci				Tipo di autorizzazione attuale Solo biotecnologici			
	<i>Conditional</i>	<i>Exceptional</i>	<i>Standard</i>	<i>Totale</i>	<i>Conditional</i>	<i>Exceptional</i>	<i>Standard</i>	<i>Totale</i>
Conditional	15	0	8	23	1		2	3
Exceptional	0	28	43	71		6	8	14
Totale	15	29	52	96	1	6	10	17

La Figura 6 mostra invece il dettaglio delle categorie a cui questi farmaci appartengono: principalmente si tratta di anticorpi monoclonali e enzimi, che insieme costituiscono il 70% dei farmaci biotecnologici approvati con autorizzazioni non tradizionali. La Figura 7 illustra l'incidenza delle molecole con approvazione non standard sul totale delle approvazioni UE per ciascuna categoria di farmaci.

Figura 6 – Farmaci biotecnologici approvati con conditional approval o sotto exceptional circumstances da EMA, % per categoria su totale farmaci biotecnologici

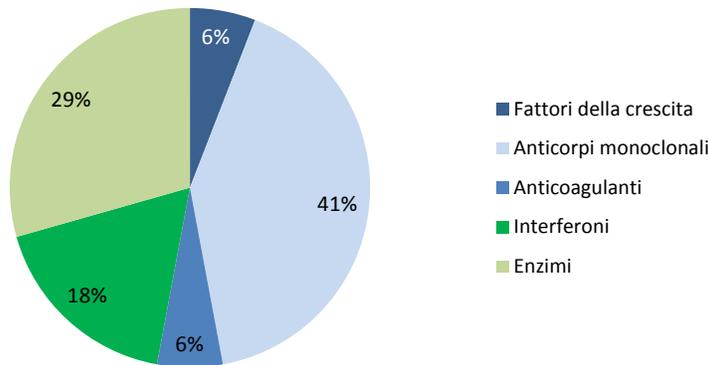
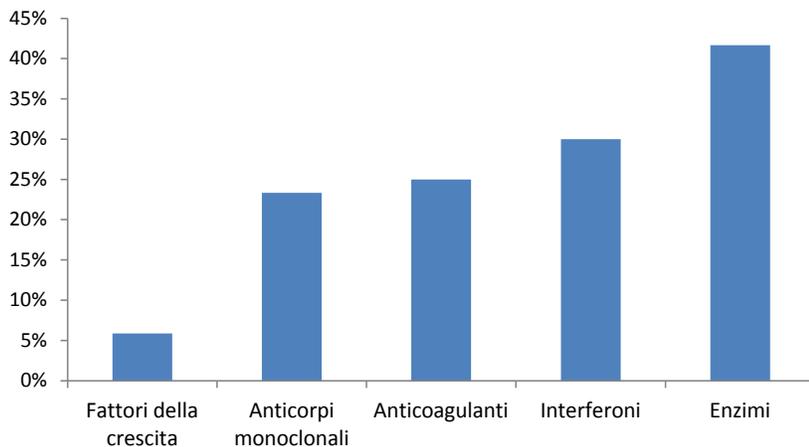


Figura 7 – Farmaci biotecnologici approvati con conditional approval o sotto exceptional circumstances da EMA, % su totale categoria (tutte le tipologie di autorizzazione)

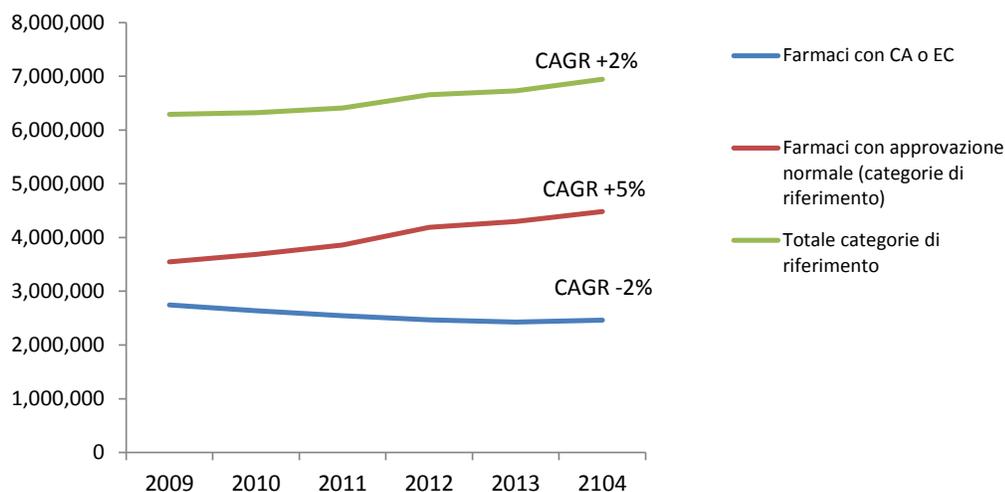


Per quanto riguarda la diffusione di questi farmaci nel SSN, la

Figura 8 mostra l'andamento aggregato dei volumi per tre categorie: i farmaci con autorizzazione condizionale o sotto circostanze eccezionali, le molecole delle stesse categorie di riferimento ma autorizzate fin da subito con una MA (*marketing authorization*) normale (enzimi, anticoagulanti, anticorpi monoclonali, interferoni e fattori di crescita), e il totale delle molecole in queste categorie (con tutti i tipi di approvazione EMA). Il tasso di crescita medio dei consumi per farmaci biotecnologici con approvazione condizionale o in *exceptional circumstances* è negativo (-2%), anche se leggermente in ripresa rispetto al CAGR 2009-2013 (-3%). Questo calo è riconducibile soprattutto

alla diminuzione dei volumi per alcune molecole specifiche. In particolare si possono menzionare i casi di: 1) ofatumumab-Arzerra® per il trattamento della leucemia linfatica cronica (CAGR -37%) patologia per la quale stanno emergendo nuove molecole promettenti¹¹; 2) alemtuzumab-MabCampath® per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata e il cui CAGR è stato pari a -52% a causa del progressivo ritiro da parte dell'azienda produttrice Sanofi in vista del lancio della stessa molecola per la cura della sclerosi multipla¹²; 3) ibritumomab tiuxetan-Zevalin® (CAGR -22%), che ha visto una diminuzione delle vendite in parte dovuta ai forti effetti collaterali e le difficoltà di somministrazione del farmaco¹³; 4) drotrecogin alfa attivata-Xigris® che è stata ritirata dal mercato dall'azienda Eli Lilly nel 2011 (EMA 2012); e 5) mecaseimina - Increlex®, la cui fornitura è stata temporaneamente interrotta a fine 2013 a causa di un problema di produzione negli Stati Uniti¹⁴.

Figura 8 – Farmaci biotecnologici inizialmente approvati con conditional approval o exceptional circumstances vs farmaci biotecnologici con approvazione standard, stesse categorie di riferimento (CAGR UMF 2009-2014)



Nota: le categorie di riferimento sono i fattori di crescita, anticorpi monoclonali, interferoni, enzimi e anticoagulanti

¹¹ Accesso online via <http://www.pharmastar.it/index.html?cat=22&id=13415>

¹² Accesso online via http://www.pharmatimes.com/article/12-08-21/Sanofi_withdraws_Campath_in_US_and_EU.aspx

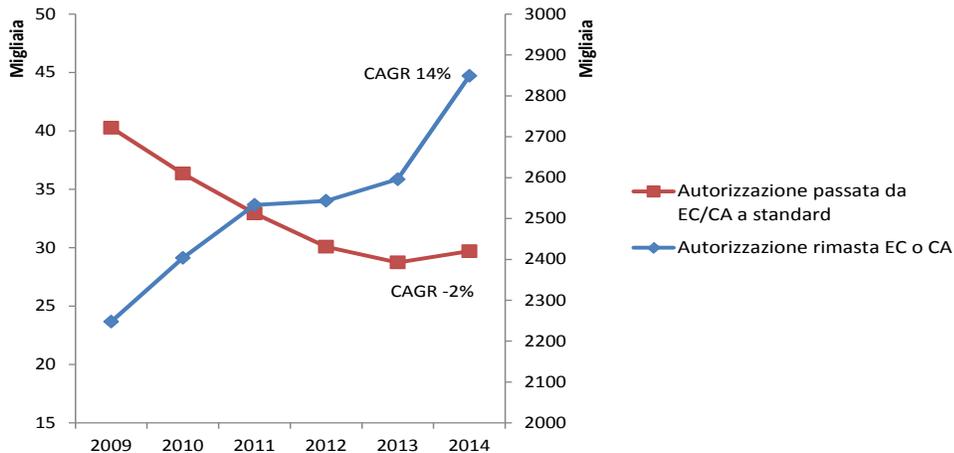
¹³ Accesso online via <http://seekingalpha.com/article/1986951-spectrum-pharmaceuticals-could-this-year-mark-the-return-of-gains> (Ultimo accesso 18 Luglio 2014)

¹⁴ Accesso online via <http://www.businesswire.com/news/home/20130424006604/en/Ipsen-expects-Increlex%C2%AE-supply-interruption-due-supplier#.VcRiEPmNhqA>

Questa analisi consente solo di formulare alcune ipotesi interpretative generali. Se da un lato l'aspettativa potrebbe essere che farmaci biotecnologici approvati con procedure non standard siano messi nelle condizioni di conseguire una maggiore diffusione sul mercato, grazie ad una approvazione più celere che può consentire un uso anticipato rispetto alle normali tempistiche di autorizzazione, dall'altro i dati sembrano suggerire che ci siano invece maggiori difficoltà di utilizzo da parte di medici e prescrittori, forse dovute alla mancanza di evidenze complete di efficacia clinica a supporto dell'utilizzo.

Infine, la Figura 9 scompone i farmaci biotecnologici che hanno tuttora una MA non tradizionale da quelli passati ad una AIC standard: il tasso di crescita dei farmaci ancora in approvazione eccezionale o condizionale è maggiore (+14%), rispetto a quello dei farmaci passati ad una autorizzazione standard (-2%).

Figura 9 – Farmaci biotecnologici inizialmente approvati con conditional approval o exceptional circumstances per tipo di autorizzazione attuale (CAGR volumi 2009-2014)



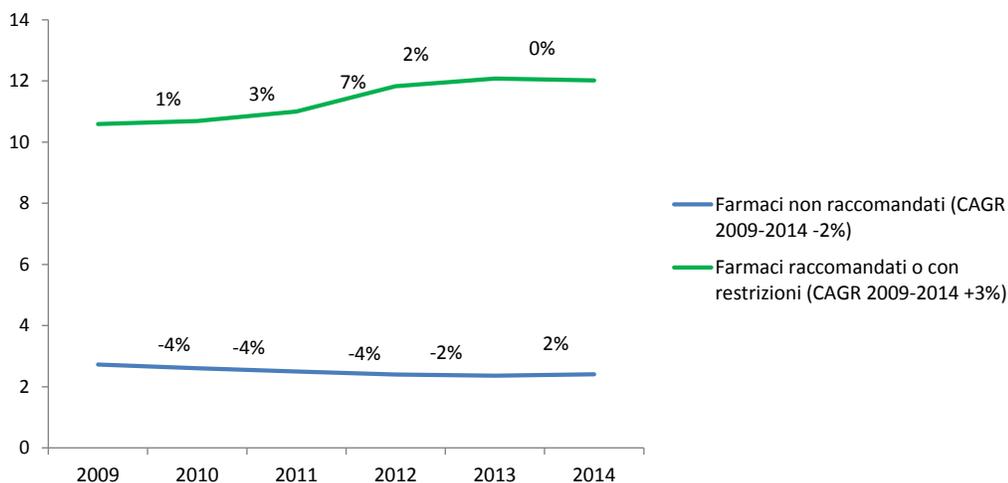
8. Accesso dei farmaci biotecnologici in Italia a raffronto con le raccomandazioni di rimborso / valutazioni di beneficio incrementale in altri Paesi (NICE e HAS)

Se da un lato gli assessment effettuati da organizzazioni esterne al contesto italiano non hanno un impatto diretto sul nostro Paese sotto il profilo regolatorio, è chiaro che le evidenze da essi generate possono essere oggetto di riflessione per l'autorità nazionale competente o per i soggetti regionali che si occupano di Health Technology Assessment. Di seguito si analizzano i consumi e la spesa in Italia per le molecole biotecnologiche i cui corrispondenti prodotti brand hanno ricevuto una valutazione (Technology Appraisals) da parte del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese e/o un assessment (Avis) della Haute Autorité de Santé (HAS) francese.

Come illustrato anche nei precedenti Rapporti CeSBio, il NICE valuta l'opportunità di utilizzare farmaci o dispositivi medici sulla base di evidenze cliniche e di costo-utilità. I possibili pareri finali sono: i) "recommended", ovvero l'utilizzo del farmaco/device è raccomandato per le indicazioni approvate; ii) "optimized" ovvero le condizioni raccomandate sono restrittive rispetto a quelle approvate nella Autorizzazione all'Immissione in Commercio (per es. solo ad un sottogruppo di pazienti); iii) "only in research", quando il farmaco è autorizzato all'uso solo in contesti di ricerca, quali gli studi clinici; iv) "not recommended", ovvero la tecnologia non viene raccomandata, in genere se le evidenze sulla efficacia clinica sono considerate insufficienti o se il farmaco/device non è considerato costo-efficace.

Tra i farmaci oggetto di questo rapporto, 42 risultano essere stati oggetto di un *Technology Appraisal* da parte del NICE, in quanto prioritizzati nell'ambito dell'attività di Horizon Scanning. La Figura 10 e la Figura 11 riportano l'analisi dei consumi e della spesa per queste molecole biotecnologiche. La Figura 10 mostra i volumi aggregati, da un lato, per i farmaci che hanno ricevuto una valutazione positiva, anche se in maniera parziale (quindi farmaci "recommended", "optimized" e "only in research") e, dall'altro, per i farmaci non raccomandati o ritirati. Laddove un farmaco, valutato su più indicazioni, presentasse valutazioni diverse (es. una indicazione "recommended" e un'altra "non recommended") è stato considerato l'appraisal relativo all'indicazione a maggior prevalenza in termini di pazienti target (ultimo aggiornamento dell'appraisal). I farmaci raccomandati o con restrizioni hanno un trend positivo su quasi tutto il periodo, con una stabilizzazione nell'ultimo anno (0%), mentre i farmaci non raccomandati hanno in generale subito un calo delle vendite che si è andato stabilizzando nel corso del 2014 (+2%, 2013-2014).

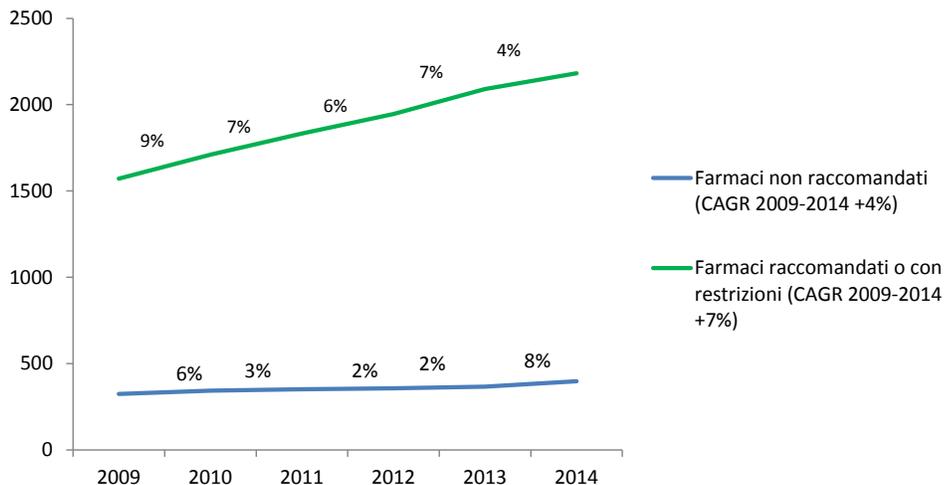
Figura 10 - Volumi di farmaci biotecnologici raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni vs. non raccomandati dal NICE (UMF, mln)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Questo andamento dei farmaci raccomandati o con restrizioni si rispecchia nel trend di spesa (Figura 11), in continua crescita nel periodo considerato (anche se con una variazione minore nell'ultimo anno), mentre per farmaci non raccomandati mostra un trend positivo, anche se con incrementi minori rispetto a quelli dei farmaci raccomandati (tranne per l'ultimo anno).

Figura 11 - Spesa per farmaci raccomandati o il cui uso è consentito a specifiche condizioni v. farmaci sempre non raccomandati dai Technology Assessment del NICE (EUR, mln)



Fonte: nostra elaborazione su dati IMS Health

Emerge una generale tendenza di minor crescita di spesa e consumi nel nostro SSN per i farmaci valutati negativamente dal NICE. Tuttavia questo può solo essere uno dei numerosi fattori che hanno influenzato i trend finali di spesa e volumi di questi farmaci.

La Commissione di Trasparenza dell'HAS emette invece due tipi di valutazioni sulle indicazioni dei farmaci approvati: i) il SMR (*service médical rendu*), ovvero un *assessment* del beneficio medico assoluto, che determina il livello di rimborso del costo del farmaco applicato al prezzo al pubblico. Il SMR può essere importante (viene rimborsato il 65-100% del costo), moderato (30%) o basso (15%); ii) l'ASMR (*amélioration du service médical rendu*), ovvero la valutazione del beneficio medico incrementale. Tale beneficio incrementale viene classificato in cinque livelli: ASMR I forte beneficio terapeutico, ASMR II importanti miglioramenti in termini di efficacia o sicurezza, ASMR III progresso modesto in termini di efficacia o sicurezza, ASMR IV progresso minore in termini di efficacia o utilità, ASMR V nessun progresso terapeutico¹⁵. Come per la precedente analisi, laddove un farmaco abbia ricevuto diverse valutazioni per le differenti indicazioni approvate è stata considerata l'indicazione a maggiore prevalenza in termini di pazienti target.

L'analisi di spesa e volumi per farmaci biotecnologici relativamente al giudizio ASMR ricevuto mostra evidenze piuttosto contrastanti (Figura 12 e Figura 13). Il maggiore tasso di crescita sulla spesa si registra per farmaci che hanno ottenuto un ASMR IV, che include farmaci che portano un basso incremento di efficacia per le rispettive indicazioni. Anche con riferimento al trend dei volumi, non vi sono chiare evidenze di correlazione con le valutazioni di HAS.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) Disponibile online (Ultimo accesso 17 Luglio 2014)

Figura 12 – Spesa per farmaci biotecnologici per ASMR ricevuto da HAS (EUR, mln)

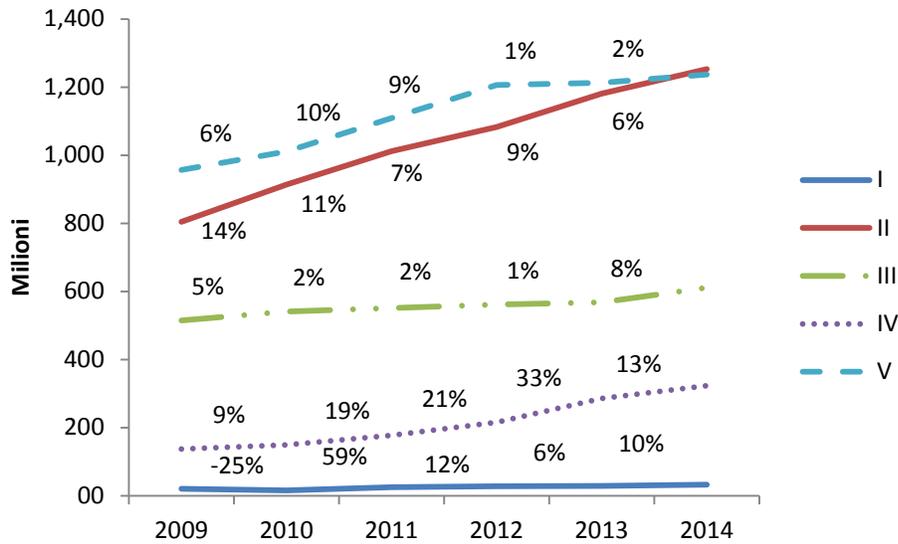
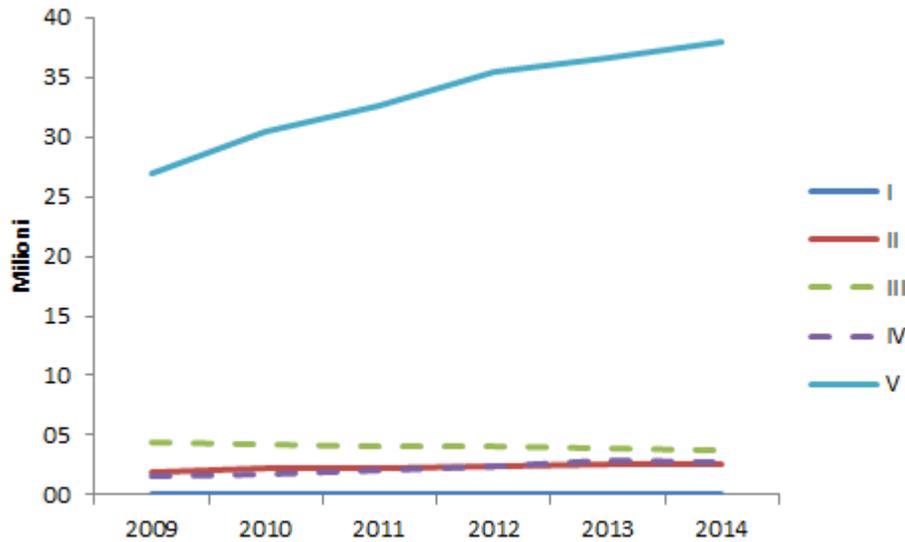


Figura 13 – Volumi per farmaci biotecnologici per ASMR ricevuto da HAS (UMF, mln)



	2010/2009	2011/2010	2012/2011	2013/2012	2014/2013
I	-48%	39%	11%	6%	10%
II	10%	6%	3%	6%	3%
III	-5%	-2%	-3%	-2%	-2%
IV	8%	25%	17%	16%	-1%
V	13%	7%	8%	4%	3%

Bibliografia

Agenzia Italiana del Farmaco, Determina 12 giugno 2014. Gazzetta n. 143 del 23 giugno 2014, Disponibile online <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2014/20140143/14A04726.htm>, (Ultimo accesso ottobre 2015)

European Medicines Agency, Raptiva EPAR summary for the Public, 2009 (update), Disponibile online

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000542/human_med_001012.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (Ultimo accesso ottobre 2015)

European Medicines Agency, Xigris Assessment History 2012 (update), Disponibile online

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human_med_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (Ultimo accesso ottobre 2015)

European Medicines Agency, Presubmission guidelines 2013, Disponibile online

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000024.jsp&mid=WC0b01ac0580022715, (Ultimo accesso ottobre 2015)

Food and Drug Administration, Safety Alerts for Human Products, Raptiva - Efalizumab 2009, Disponibile online

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm149675.htm>, (Ultimo accesso ottobre 2015)

Hubalek M, Brantner C, Marth C, Role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer, *Breast Cancer* 2012; 4:65-73

Part II - Politiche nazionali e regionali per i farmaci biosimilari

The present chapter provides an analysis of the policy framework governing the use of biosimilars at the Italian national and regional levels. The work builds on the overview provided in the first CeSBio Report (2013). At the national level the chapter provides an analysis of the position papers on biosimilars published by major scientific societies and patient organizations. At the regional level, institutional websites of government authorities were searched for relevant legislation, guidelines or policy papers. This information is complemented by an analysis of the judicial decisions by the Supreme Administrative Court (Consiglio di Stato) and by Regional Administrative Courts (TAR), which have taken position with respect to issues such as the equivalence between originator and biosimilar drugs, the mechanisms of procurement, and the assignment to clinicians, by the regional authorities, of prescription targets for biosimilar products.

The publication of a position paper by the Italian Drug Agency (AIFA) has constituted a pivotal moment in this development of a more cohesive framework for governing biosimilars in Italy. However, important differences still exist across Regions and are testified by the different rates of access of biosimilars in the different regional markets.

From the analysis several streams of debate emerge. A first point of discussion refers to the generation of competition on price between originator and biosimilar drugs through tenders. While tenders in which originator and patented biologics are put in competition with biosimilars tend to reduce drug prices, they also might foster the growth of monopolies. It is unclear at this point, therefore, whether policy-makers should prefer a lower pressure for competition, and lower savings in the short term, or try to promote potentially more balanced markets in the future. Another matter of discussion refers to the target population of biosimilar products. While the preferential target for biosimilars has been for the most identified in naïve patients, a precise definition of which patients can be considered 'naïve' is actually lacking. A discussion among the interested parties around an appropriate definition of 'naïve' is needed.

1. Introduzione

L'attenzione nell'attuale dibattito nazionale e internazionale sui farmaci biosimilari¹⁶ si focalizza su due aspetti chiave.

Il primo riguarda la complessità dei processi di produzione dei farmaci biosimilari che, a differenza delle forme generiche di farmaci di sintesi chimica, ha sollevato lunghe discussioni circa la sostituibilità automatica tra le categorie originatore e biosimilare.

L'EMA è intervenuta ampiamente su questo tema, affermando che il principio attivo di un biosimilare e del suo originatore sono essenzialmente la stessa sostanza biologica, ma potrebbero esistere lievi differenze a causa della natura complessa della molecola e della produzione. Dato ciò, EMA sancisce, con l'approvazione del farmaco per l'immissione sul mercato, che queste differenze non influiscono sulla sicurezza ed efficacia del farmaco; tuttavia i singoli pazienti potrebbero rispondere in modo diverso ai biosimilari rispetto all'originatore, richiedendo quindi un coinvolgimento del medico e del farmacista nella gestione del paziente¹⁷. Eventuali ripetuti switch tra un medicinale e l'altro possono inoltre rendere più complessa l'attività di farmacovigilanza.

In secondo luogo, come in altri contesti nazionali, il dibattito sui biosimilari è fortemente collegato a quello della sostenibilità economica. Trattandosi di farmaci immessi sul mercato dopo la scadenza di

¹⁶ Con il termine "biosimilare" si identifica "un prodotto simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato: il cosiddetto *medicinale di riferimento*. Il principio attivo di un biosimilare è un principio attivo biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento" (Fonte: Consulenza procedurale EMA per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici simili EMA/940451/2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf). Le molecole per i quali sono già disponibili versioni simili coprono cinque principali aree: i) le eritropoietine (EPO); ii) gli ormoni della crescita, come la somatropina; iii) i fattori di crescita G-CSF (filgrastim); iv) le insuline v) la follitropina, una copia dell'ormone naturale FHS (ormone follicolo stimolante che regola la funzione riproduttiva); vi) l'anticorpo monoclonale infliximab, anti-TNF, utilizzato per trattare malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la malattia di Chron e la psoriasi.

¹⁷ Cfr. Il documento di EMEA Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2008. Available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf> "Since biosimilar and biological reference products are not identical, the decision to treat a patient with a reference product or biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified health professional". Questo documento attualmente non è più accessibile, ma è citato da W. Jelkmann, Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: Update on the European experiences *American Journal of Hematology*, 2010. L'attuale documento *Questions and Answers on Biosimilar Medicines* (27 September 2012, EMA/837805/2011) non riporta la stessa definizione, ma circa il passaggio dal farmaco biologico al suo biosimilare suggerisce che "[...], patients should speak to their doctor and pharmacist", facendo quindi esplicito riferimento alla figura del farmacista e non più al professionista sanitario qualificato più in generale.

un brevetto sulla base di un esercizio di comparabilità, i biosimilari entrano in una situazione di competizione di prezzo¹⁸.

Per stimare il potenziale impatto dell'introduzione di singoli prodotti biosimilari, sono stati effettuati sia simulazioni complessive di impatto sulla spesa sia studi di budget impact su singoli farmaci. Questi ultimi hanno riguardato filgrastim (Sun et al., 2015), epoetina alfa (Abraham et al., 2014; Tsao et al., 2014) e infliximab (Brodzsky et al., 2014; Lucioni et al., 2015) ed hanno stimato risparmi anche consistenti.

Diversi studi hanno calcolato il risparmio atteso complessivo dovuto all'ingresso dei biosimilari, rilevando che quest'ultimo può rappresentare una opportunità di risparmio dell'uso delle risorse. In Italia, in uno studio pionieristico, in quanto condotto nel 2010, è stato calcolato che i risparmi derivanti dalla progressiva penetrazione dei biosimilari potrebbero essere tra i 445 milioni e i 575 milioni di Euro nel 2020 (tra 11 e 14% del mercato relativo ai farmaci biotecnologici) (Jommi et al, 2010). A livello UE, secondo stime fornite da una ricerca pubblicata nel 2012 (Houstein et al., 2012), il consumo di biosimilari in Francia, Germania, Polonia, Romania, Spagna, Svezia e Gran Bretagna tra il 2007 e il 2020 potrebbe comportare un risparmio, a seconda delle ipotesi utilizzate, tra gli 11,8 miliardi e i 33,4 miliardi di euro¹⁹. Si tratta di stime da leggere con cautela, considerando una serie di aspetti peculiari del settore con cui i policy-maker si devono misurare come (i) la differenza assai più contenuta di prezzo tra i farmaci biologici e i loro biosimilari rispetto a quanto avviene per i generici²⁰, che rende estrapolazioni di risparmio sulla base di quanto avvenuto per i generici piuttosto azzardate²¹; (ii) l'eventuale presenza di un solo biosimilare tale da rendere ancora più ridotto il differenziale di prezzo (Declerck and Simoens, 2012); (iii) l'incertezza circa l'effettiva immissione nel mercato di biosimilari una volta scaduto il brevetto di un farmaco biologico, rendendo difficili le proiezioni nel medio e lungo periodo (Miletich et al., 2011); (iv) i freni alla penetrazione nel mercato ancora presenti, quali il livello

¹⁸ Questo aspetto ha aperto un dibattito circa lo strumento di valutazione economica da usare. Nel caso di dimostrata parità di efficacia, si ricorre alla minimizzazione dei costi, mentre qualora vi siano differenze è necessario usare l'analisi di costo-efficacia o costo-utilità. Cfr. S. Simeons (2011).

¹⁹ Secondo Farfan-Portet et al. (2014) queste stime si basano su una serie di ipotesi che potrebbero comportare una sovrastima del risparmio raggiungibile nei paesi considerati.

²⁰ E' tuttavia da segnalare il contro-esempio dei biosimilari per l'artrite reumatoide. Inizialmente tali biosimilari sono stati immessi sul mercato norvegese nel 2014 a un prezzo inferiore di circa il 40% di quello del farmaco originatore conquistando il 6-7% del mercato. Nel 2015 le imprese hanno deciso di abbassare ulteriormente il prezzo, arrivando a proporre a sconto di quasi il 70% rispetto al prezzo dell'originatore e tale scelta ha comportato una crescita della quota di mercato fino al 50% da parte del biosimilare (Palmer, 2015).

²¹ Circa le ragioni di questo ridotto differenziale di prezzo, si veda Farfan-Portet et al. (2014) e Grabowski et al. (2014a), Grabowski et al. (2014b) e Olry de Labry et al. (2013).

di conoscenza dei clinici di questo tipo di prodotto con i relativi timori e perplessità nel prescrivere biosimilari anche a pazienti drug-naïve (Olson, 2013).

Quindi, a fronte di un indubbio vantaggio economico, i biosimilari restano un prodotto piuttosto complesso da diffondere nei sistemi sanitari e i successivi paragrafi propongono un'analisi delle azioni strategiche e degli interventi specifici messi in campo a questo scopo a livello europeo, nazionale e regionale.

2. Metodologia

La raccolta e l'analisi di informazioni relative alle politiche nazionali e regionali e ai provvedimenti giurisprudenziali in materia di biosimilari ha avuto come punto di partenza il lavoro pubblicato nel Primo Rapporto CeSBio (2013). Si è proceduto ad aggiornare tale analisi attraverso una ricerca sistematica di fonti online.

In particolare, a livello nazionale sono stati consultati sia i siti istituzionali (AIFA e Ministero della Salute), sia quelli delle principali società scientifiche che hanno espresso una posizione sul ricorso ai biosimilari (Società Italiana di Farmacologia – SIF, Società Italiana di Nefrologia – SIN, Società Italiana di Reumatologia – SIR, Associazione Italiana di Medicina Oncologica – AIOM). Si è quindi considerata (i) la posizione dei pazienti, facendo riferimento sia alla Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) sia a CittadinanzAttiva e (ii) dell'industria.

A livello regionale, è stata dapprima effettuata una ricerca sistematica sui siti degli Assessorati / Direzioni regionali alla Sanità. Si è quindi svolta una ricerca su Google per parole chiave “NOME DELLA REGIONE” e “BIOSIM”.

Infine per i pronunciamenti di diritto amministrativo si è consultato il motore di ricerca del Consiglio di Stato e dei Tribunali Amministrativi Regionali (TAR). Il motore di ricerca copre le sentenze e i pareri espressi dal 2009 in poi, consentendo di selezionare una parola chiave, quale “BIOSIMILARE” e il tribunale di riferimento.

3. Il quadro regolatorio europeo dei biosimilari e la loro diffusione in Europa

I prodotti biologici biosimilari, o biosimilari, sono stati per la prima volta introdotti nella legislazione farmaceutica comunitaria all'inizio degli anni 2000. La base legale che regola il processo autorizzativo dei biosimilari si ritrova nel Regolamento CE n. 726/2004 e nella Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche apportate dalle Direttive 2003/63 e 2004/27.

EMA inoltre produce, congiuntamente al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), il Gruppo di Lavoro sulle Biotecnologie (BWP) e il Gruppo di Lavoro sui Medicinali Biosimilari (BMWP), linee guida scientifiche sui biosimilari su temi ad ampio spettro (aspetti generali e inerenti la qualità, aspetti di natura clinica e non clinica) e su specifiche classi di prodotto (es. insuline, somatropine, anticorpi monoclonali, G-CSF). Le linee guida sono disponibili sul sito dell'agenzia²², dove si trova anche l'ultima elaborata dal CHMP il 23 ottobre 2014²³. Due linee guida di particolare rilievo sono: i) le linee guida sui prodotti biologici simili che contengono proteine biotecnologiche come sostanze attive: criticità circa la qualità (EMA/CHMP/BWP/247713/2012); ii) le linee guida sui prodotti biologici simili che contengono proteine biotecnologiche come sostanze attive: criticità cliniche e non cliniche (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

In base a questo impianto legislativo, i biosimilari possono essere autorizzati all'immissione in commercio una volta che il brevetto del farmaco originatore è scaduto e che il periodo di esclusività (*data exclusivity*) dell'originatore è terminato, ovvero non prima di 10 anni dall'approvazione della molecola di riferimento²⁴.

L'Unione Europea è la prima istituzione ad aver definito un percorso regolatorio per i biosimilari. Tale percorso si basa sul presupposto che l'approccio standard, usato per i medicinali generici (dimostrazione di bioequivalenza con l'originatore attraverso la presentazione di appropriati studi), non sia sufficiente per i farmaci biosimilari e pertanto deve essere applicato il *biosimilarity approach*, basato su un comprensivo esercizio di comparabilità. Questo esercizio valuta l'impatto delle variazioni in termini di materiale e processi di produzione. La documentazione presentata dal produttore del biosimilare deve contenere evidenze circa due aspetti chiave: i) il farmaco è simile all'originatore, ii)

²² Accesso online via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

²³ Accesso online via

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

²⁴ Accesso online via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp

non presenta differenze significative in termini di qualità, sicurezza ed efficacia rispetto all'originatore.

In particolare vengono richiesti:

- dati relativi alla qualità del prodotto, con gli stessi requisiti e standard del prodotto di riferimento (definizione del processo di fabbricazione, controllo di qualità del processo, test analitici, stabilità del prodotto);
- dati non clinici comparativi (tali dati possono variare a seconda del tipo di prodotto, ma in genere includono i risultati di studi farmacocinetici, studi tossicologici, test di tolleranza locale);
- dati clinici (risultati dei trial condotti);
- un programma di farmacovigilanza (l'azienda presenta un piano di gestione del rischio).

Eventuali modifiche al biosimilare per migliorare il profilo di efficacia rispetto all'originatore non sono compatibili con il *biosimilarity approach*, mentre modifiche per aumentare la sicurezza possono essere introdotte. Se il prodotto viene dimostrato "biosimile" al farmaco di riferimento per una specifica indicazione, l'estrapolazione di altre indicazioni del prodotto di riferimento può essere accettata con le appropriate giustificazioni. Tale decisione può includere anche indicazioni diverse da quelle oggetto dell'esercizio di comparabilità, ma supportate da estrapolazioni giustificate dalla letteratura scientifica, dal meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni e da esperienze cliniche.

E' da sottolineare, infine, che la valutazione di EMA è a fini autorizzativi e non ha implicazioni sulla intercambiabilità/sostituibilità²⁵ dei biosimilari con i prodotti di riferimento, che viene rimandata all'ambito del rapporto medico-paziente e agli Stati membri.

Nel 2013 la Commissione Europea ha pubblicato il documento di consenso "L'accesso ai medicinali in Europa"²⁶ di un sottogruppo multilaterale, formato da rappresentanti del Forum Europeo dei Pazienti (EPF), del Comitato Permanente dei Medici Europei (CPME), della Piattaforma Europea per la Sicurezza Sociale (ESIP), dell'Associazione Internazionale della Mutualità (AIM), dell'Associazione Europea dei Medicinali Generici (EGA), della Federazione Europea delle Associazioni e Industrie

²⁵ L'intercambiabilità viene definita come la pratica clinica del medico prescrittore di sostituire un medicinale con un altro che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente. La sostituzione automatica invece è la pratica di dispensare un medicinale al posto di un altro equivalente e intercambiabile a livello di farmacia, senza consultare il medico prescrittore.

²⁶ Ora è disponibile in: Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe "Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products", Ref. Ares(2014)4263293 - 18/12/2014.

Farmaceutiche (EFPIA), dell'Associazione Europea delle Industrie Biotecnologiche (EuropaBio) e dell'Austria. Il documento è stato adottato dal gruppo di lavoro BMWP.

Il testo media tra le diverse posizioni delle organizzazioni europee rappresentanti di singoli interessi e sancisce le principali informazioni e conoscenze utili ai policy-maker circa l'uso dei biosimilari in Europa, in alcuni casi ribadendo gli elementi chiave della normativa europea e per altri aspetti sottolineando il ruolo rilevante dei biosimilari sotto il profilo economico. Si afferma che i biosimilari come medicinali biologici simili ad altri medicinali biologici già autorizzati (medicinali di riferimento) hanno lo stesso profilo di efficacia-sicurezza dell'originatore, per cui possono essere approvati per tutte o solo alcune delle indicazioni. Si rileva poi che il processo produttivo dei biosimilari è più complesso e costoso rispetto a quello dei generici di farmaci da sintesi chimica e che dal 2006, anno della loro introduzione nella pratica clinica nella UE, la loro quota di mercato è aumentata con tassi di crescita diversi sia negli Stati membri sia per categorie di prodotto. Si sottolinea, infine, che i biosimilari potrebbero rappresentare una alternativa meno costosa ai biologici²⁷ che hanno perso l'esclusività, in quanto aumentano la concorrenza, migliorando potenzialmente l'accesso alle cure e contribuendo alla sostenibilità economica dei sistemi sanitari. Lo stesso documento ribadisce che le decisioni su intercambiabilità e/o sostituibilità non sono state oggetto di discussione e che dipendono dalle singole autorità nazionali.²⁸

All'interno di questo impianto regolatorio e di nozioni chiave fornite dalle istituzioni europee, i Paesi europei si sono mossi in modo piuttosto omogeneo su alcuni aspetti come la sostituibilità automatica dei farmaci biologici con i relativi biosimilari o circa le figure professionali coinvolte nella decisione di sostituzione tra originatore e biosimilare.

Circa i provvedimenti incentivanti la diffusione dell'uso di biosimilari, si ricorre ad una serie di interventi.

Un primo possibile intervento, assai poco praticato in Europa e non previsto in Italia, è l'estensione del meccanismo della sostituzione automatica dai farmaci di sintesi chimica ai farmaci biologici con il relativo biosimilare.

²⁷ Dalle evidenze disponibili, risulta che in Europa mediamente i prezzi dei farmaci biosimilari sono inferiori del 20 – 25% rispetto a biologici di origine. Cfr. BioTrend Research Group, 2012, H. Grabowski et al., 2014A.

²⁸ Nello specifico la Commissione Europea ha ribadito che "*Le decisioni sulla intercambiabilità e/o sostituibilità dipendono dalle singole autorità nazionali e sono al di fuori del mandato dell'EMA/CHMP. Gli Stati Membri hanno accesso alla valutazione scientifica eseguita dal CHMP e a tutti i dati presentati, al fine di dimostrare la fondatezza delle proprie decisioni*" e che "*Per quesiti o domande relativi allo "switch" o passaggio da un medicinale biologico a un altro, i pazienti devono consultare il proprio medico ed il farmacista*".

Un secondo gruppo di interventi agisce sui comportamenti prescrittivi. L'indirizzo ai clinici può avvenire attraverso: (i) la sola diffusione di informazioni; (ii) l'uso di quote target nella prescrizione a pazienti drug-naïves (o sostituzione primaria); (iii) l'introduzione di indicazioni circa l'eventuale switch per pazienti non-naïve già in trattamento (o sostituzione secondaria). Questi provvedimenti possono essere preceduti da una fase di condivisione con ed accompagnati da incentivi / sanzioni.

Una terza area di intervento è rappresentata dagli strategie di acquisto dove si ricorre alla definizione (i) di lotti unici per attuare una competizione di prezzo tra farmaci originatori e biosimilari oppure (ii) di lotti in equivalenza ponendo in concorrenza biologici diversi e i relativi biosimilari.

Entrando quindi nel merito degli interventi attuati per la diffusione dei biosimilari, materia di competenza degli Stati membri, la sostituzione automatica sembra essere esclusa dalla quasi totalità di questi ultimi. In particolare, da una survey²⁹ su temi chiave tra cui anche la sostituzione automatica in 31 Paesi europei (28 Stati membri dell'UE) emerge che Spagna, Romania, Ungheria, Repubblica Ceca, Slovacchia ed Irlanda hanno emanato una specifica normativa contro la pratica di sostituzione automatica tra i biologici e i loro biosimilari. Le autorità di Grecia, Croazia, Svizzera, Germania, Belgio, Paesi Bassi, Danimarca e Gran Bretagna sono, invece, intervenute non attraverso una normativa specifica, ma emanando linee guida che vietano di operare la sostituzione automatica tra i biologici e i loro biosimilari. Infine Bulgaria, Serbia, Slovenia, Austria, Lituania e Lettonia non dispongono di una normativa o di linee guida specifiche o sufficientemente dettagliate su questo aspetto, ma nessun documento favorevole a tale pratica risulta essere presente. A questi 29 Paesi vanno poi aggiunti i casi di Estonia e Polonia dove invece sembrerebbero essere presenti, secondo gli autori della survey, delle posizioni favorevoli alla sostituzione automatica³⁰.

Sono poi da segnalare due situazioni particolari. La prima riguarda la Norvegia, dove nel 2010 il farmaco biosimilare filgrastim fu inserito in una lista insieme ad altri farmaci generici per consentire la sostituzione automatica con il farmaco biologico Neulasta® allo scopo di aumentare la concorrenza in ambito territoriale. Tuttavia, in seguito a un ricorso della casa produttrice del farmaco biologico contro lo Stato norvegese, il farmaco biosimilare fu tolto dalla lista di generici oggetto di sostituzione automatica (GaBi, 2015).

²⁹ Si tratta di una indagine svolta dal *Biosimilar Working Group* delle *European Biopharmaceutical Enterprises* (EBE) nel 2014. E' da rilevare che per i due Paesi, Polonia ed Estonia, dove si rileva che procedura è stata applicata, si cita a supporto di questa informazione un documento in cui si parla di intercambiabilità piuttosto che di sostituzione. Cfr. A. Roediger, 2015, 4(1):17-24.

http://ec.europa.eu/polska/news/141119_leki_pl.htm (ultimo accesso 15 settembre 2015).

³⁰ Vedi nota sopra.

E' da considerare poi il caso della Francia. Qui, infatti, la normativa relativa al finanziamento del sistema di sicurezza sociale per il 2014³¹ ha introdotto la possibilità che, in condizioni ben definite, il farmacista possa procedere alla sostituzione della prescrizione di un originatore con un biosimilare. In particolare, le condizioni individuate sono: (i) l'appartenenza del biosimilare ad un "gruppo biologico simile" che l'*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM) è chiamata a definire; (ii) essere un paziente naïve; (iii) la mancata proibizione esplicita alla sostituzione del biologico prescritto con il biosimilare sulla stessa ricetta da parte del medico prescrittore (GaBi, 2014). Questa normativa non è entrata tuttavia in vigore perché è stata dapprima oggetto di un ricorso alla Corte Costituzionale³², che ha comunque dato un parere favorevole al dettato normativo, ed è tuttora in attesa dell'emanazione dei decreti attuativi da parte del Ministero della Salute. In particolare, un primo decreto dovrebbe riguardare le condizioni in base alle quali l'ANSM elabora un repertorio dei biosimilari oggetto della procedura di sostituibilità. Si tratta poi da parte del Ministero della Salute di individuare lo strumento con cui garantire l'invio immediato al medico prescrittore dell'informazione circa il cambio di farmaco avvenuto e il modo di imporre l'obbligo di specificare la marca di farmaci biologici, evitando l'uso del solo INN³³.

L'esclusivo uso dell'INN nella prescrizione di farmaci biologici, per cui sono disponibili anche biosimilari, è un aspetto assai critico in quanto è all'origine di sostituzioni implicitamente automatiche in Paesi in cui l'automaticità della sostituzione è esplicitamente proibita (KCE, 2012). In particolare, da un'indagine (Olson, 2013) svolta a livello europeo risulta che circa il 24% dei clinici intervistati prescrive farmaci biologici utilizzando solo l'INN e così di fatto aprendo la strada a possibili sostituzioni automatiche fatte inconsapevolmente da parte dei farmacisti. A livello regolatorio in Europa la situazione è poi assai complessa e spesso anche confusa: ad esempio, ci sono tre biosimilari dell'epoetina che hanno il medesimo INN del biologico originatore, mentre altri due biosimilari – "epoetina zeta" – hanno un proprio specifico INN (Hulstaert, 2014).

Come si è sopra accennato, si ha una notevole varietà circa gli strumenti usati dai policy-maker europei per aumentare il consumo di biosimilari nel proprio sistema sanitario. Lo dimostra, ad esempio,

³¹ Art. 47 della Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 del 23 dicembre 2013.

³² Cfr Conseil constitutionnel, Décision n° 2013-682 DC du 19 décembre 2013, (Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014).

³³ Cfr. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques e technologiques de l'Assemblée Nationale et de Senat, Les Médicaments biosimilaires. Compte rendu de l'audition publique di 29 janvier 2015 e de présentation des conclusions di 6 mai 2015. Si tratta di una commissione che attraverso una serie di audizioni ha discusso le modalità con cui un biosimilare potrebbe dover sostituire il farmaco biologico di riferimento con gli stessi requisiti di efficienza, qualità e sicurezza.

un'analisi condotta da Grabowski et al. (2014a) tra il 2009 e il 2011 e una survey svolta dalla European Generic and Biosimilar Medicines Association (EGA)³⁴ tra il 2011 e il 2012 circa le principali modalità di intervento in questo ambito (Tabella 11).

Tabella 11 - Le principali tipologie di intervento a favore della diffusione dei biosimilari in Germania, Francia, Svezia e UK

Politiche	Germania	Francia	UK	Svezia	Spagna
Quote target di prescrizione biosimilari	Sì	No	No	No	No
Sostituzione automatica	No	No*	No	No	No
Incentivi o disincentivi economici	No	No	No	No	n.d.
Prezzo di riferimento per i biosimilari	Sì**	No	No	No	Sì***
Gare d'appalto in cui si mette in concorrenza originatori e biosimilari	No	No	Sì	No	Sì

* Come sopra menzionato, in Francia è stata approvata nel dicembre 2013 una normativa che una volta attuata dovrebbe introdurre la sostituibilità automatica sotto alcune specifiche condizioni.

** Questo provvedimento è valido per i biosimilari delle eritropoietine e per l'ormone della crescita.

*** Questo provvedimento è valido per epoetina, filgrastim e somatropina.

Fonte: Nostra elaborazione su informazioni fornite da Grabowski et al., 2014, Table S3, KCE 2012, Table 10, Deklerck e Simoens, 2012. P. Ferré, Driving uptake developments in Spain, Biosimilar Medicines 12th EGA International Conference London 3-4 april 2014.

Secondo Grabowski et al. (2014a e 2014b), considerando i dati di penetrazione dei biosimilari nei Paesi considerati³⁵, il maggior driver della efficacia di tali interventi sulla diffusione dei biosimilari è la presenza di una consolidata abitudine alla prescrizione dei farmaci generici. Tale orientamento può essere ulteriormente potenziato dall'introduzione di quote target concordate con i clinici, come avviene in Germania. Altre strategie, come gli acquisti a lotto unico, particolarmente utilizzati ad esempio in Spagna, sembrano invece essere scarsamente in grado di modificare le abitudini prescrittive dei clinici.

Relativamente alle politiche sul mercato off patent dei farmaci biotecnologici è recentemente intervenuta la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)³⁶. Il

³⁴ Una parte dei risultati di questa survey sono riportati in KCE, 2012.

³⁵ Secondo uno studio condotto da A. Olry de Labry et al. (2013), la quota percentuale di biosimilari rispetto alla somma di questi ultimi e dei farmaci biologici di riferimento è superiore al 21% in UK, Svezia e Germania, oltre alla Grecia e all'Ungheria per cui tuttavia non si dispone di informazioni circa le policy attuate.

³⁶ <http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/efpia-principles-for-off-patent-biologic-medicines-in-europe-30092015.pdf> (data ultimo accesso: 21 gennaio 2016).

documento affronta in termini generali le iniziative pro-competitive e stigmatizza che queste possano minare l'autonomia prescrittiva del medico. Il documento entra poi nel merito specifico di alcune politiche, tra cui, ad esempio, l'acquisto di farmaci: viene sottolineato come sia necessario coinvolgere sempre i medici nel processo decisionale, come le gare debbano essere condotte adottando diversi criteri di selezione (in sostanza l'offerta economicamente vantaggiosa che include prezzo e qualità), garantire la continuità terapeutica ed i lotti circoscritti al livello di molecola (evitando quindi gare in equivalenza terapeutica).

4. Il quadro regolatorio e le politiche dei biosimilari in Italia

Prima di fornire il quadro regolatorio e le politiche dei biosimilari in Italia, è necessario fornire un quadro dell'attuale mercato nazionale. A tale scopo, nella seguente tabella si riporta la fase del processo di immissione sul mercato italiano dei farmaci biosimilari già approvati da EMA (Tabella 12). In Italia, con riferimento all'accesso al mercato, non viene prevista la rimborsabilità automatica dei biosimilari: il rimborso ed il prezzo vengono simultaneamente, come avviene per altri farmaci, inclusi i generici, negoziati con AIFA.

Nello specifico, circa la determinazione del prezzo, nel Position Paper sui biosimilari pubblicato da AIFA nel maggio del 2013, si afferma che *“in Italia le procedure di prezzo e rimborso dei prodotti biologici e dei biosimilari sono le medesime e prevedono una procedura negoziale del prezzo condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001). Nel caso dei biosimilari, per consuetudine e per analogia con i farmaci equivalenti [generici], la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria del prezzo, pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco di riferimento.”* (AIFA, 2013 p. 11).

Nelle medesime settimane in cui AIFA pubblica questa precisazione circa il processo di determinazione dei prezzi dei biosimilari, il Ministero della Salute emana il Decreto del 4 aprile 2013 che colloca i farmaci biosimilari approvati da EMA in *automatico* nella classe di rimborsabilità del farmaco di riferimento, senza contrattazione del prezzo, se l'impresa produttrice propone un prezzo di *“evidente convenienza per il SSN”*³⁷. *“Evidente convenienza”* significa che il prezzo di vendita di un medicinale generico o di un medicinale biosimilare ha un ribasso percentuale rispetto al prezzo del medicinale di riferimento, almeno pari a quanto indicato nella tabella sottostante (Tabella 13). Se l'azienda titolare dell'AIC del farmaco generico/biosimilare propone un prezzo superiore, la sua domanda di classificazione deve seguire l'ordinaria procedura di negoziazione.

³⁷ Decreto del Ministero della Salute del 4 aprile 2013, Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari. G.U. n. 131 del 6 giugno 2013. http://www.sanita.ilsole24ore.com/pdf2010/Sanita2/_Oggetti_Correlati/Documenti/Gazzetta-Ufficiale/GU_1312013.pdf (ultimo accesso 28 settembre 2015).

Tabella 12 - Biosimilari approvati in Europa e stato di introduzione in Italia

Nome commerciale	Titolare AIC	Principio attivo	Nome commerciale Originatore	Titolare AIC Originatore	Data di approvazione EMA	Stato attuale EMA	Data di rilascio Italia	Area terapeutica (classificazione EMA)
Omnitrope	Sandoz	Somatropina	Genotropin	Pfizer	12/04/2006	Autorizzato	29/10/2007	Nanismo ipofisario, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome di Turner
Valtropin	BioPartners	Somatropina	Humatrope	Eli Lilly	24/04/2006	Ritirato	-	Nanismo ipofisario, Sindrome di Turner
Epoetina α Hexal	Hexal	Epoetina α	Eprex/Erypo	Janssen Cilag	28/08/2007	Autorizzato		Anemia, Cancro, Insufficienza renale cronica
Abseamed	Medice Arzneimittel Putter	Epoetina α	Eprex/Erypo	Janssen Cilag	28/08/2007	Autorizzato	03/11/2008	Anemia, Cancro, Insufficienza renale cronica
Binocrit	Sandoz	Epoetina α	Eprex/Erypo	Janssen Cilag	28/08/2007	Autorizzato	29/10/2007	Anemia, Cancro, Insufficienza renale cronica
Silapo	Stada R & D	Epoetina z	Eprex/Erypo	Janssen Cilag	18/12/2007	Autorizzato		Anemia, Trasfusione sangue, Insufficienza renale cronica, Cancro
Retacrit	Hospira UK	Epoetina z	Eprex/Erypo	Janssen Cilag	18/12/2007	Autorizzato	06/11/2008	Anemia, Trasfusione sangue, Insufficienza renale cronica, Cancro
Biograstim	CT Arzneimittel	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	15/09/2008	Autorizzato		Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Ratiograstim	Ratiopharm	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	15/09/2008	Autorizzato	16/03/2009	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Tevagrastim	Teva	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	15/09/2008	Autorizzato	01/11/2009	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	15/09/2008	Ritirato	-	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Filgrastim Hexal	Hexal AG	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	06/02/2009	Autorizzato		Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche

Zarzio	Sandoz	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	06/02/2009	Autorizzato	01/11/2009	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Nivegrastim	Hospira	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	08/06/2010	Autorizzato	08/06/2010	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Accofil	Accord Healthcare	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	18/09/2014	Autorizzato	09/12/2014	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Abasaglar (ex Abasria)	Eli Lilly	Insulin glargine	Lantus	Sanofi Aventis	09/09/2014	Autorizzato	09/12/2014	Diabete mellito
Alpheon	BioPartners	Interferone α 2a	Referon-A	Roche	05/09/2006	Autorizzazi one negata	-	Epatite C
Bemfola	Finox Biotech	Follitropina α	Gonal-f	Merck Serono	27/03/2014	Autorizzato	25/04/2014	Anovulazione
Grastofil	Apotex	Filgrastim	Neupogen-Granulokine	Amgen	18/10/2013	Autorizzato	29/01/2014	Neutropenia, Cancro, Trapianto cellule staminali ematopoietiche
Inflectra	Hospira UK	Infliximab*	Remicade	Janssen Cilag	10/09/2013	Autorizzato	31/12/2013	Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Colite, Morbo di Chron, Psoriasi, Spondilite anchilosante
Ovaleap	Teva	Follitropina α	Gonal-f	Merck Serono	27/09/2013	Autorizzato	12/12/2013	Anovulazione
Remsima	Celltrion Healthcare	Infliximab*	Remicade	Janssen Cilag	10/09/2013	Autorizzato	09/12/2014	Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Colite, Morbo di Chron, Psoriasi, Spondilite anchilosante

**E' da rilevare che l'effettiva scadenza del brevetto dell'infliximab è avvenuta il 25 febbraio 2015.*

Fonte: EMA European public assessment reports.

Tabella 13 - Criteri per la “evidente convenienza per il SSN”

Livelli di spesa farmaceutica pubblica (Mln €)*	0 – 19,99	20-39,99	40-59,99	50-69,99	80-99,99	100-139,99	140-179,99	180 e oltre
Ribasso percentuale rispetto al prezzo delle confezioni in classe A**	45%	47,5%	50%	55%	60%	65%	70%	75%
Ribasso percentuale rispetto al prezzo delle confezioni in classe H***	30%	31,7%	33,3%	36,7%	40%	43,3%	46,7%	50%

*Spesa SSN in prezzo al pubblico (al lordo del *payback* di cui all’ articolo 11, comma 6, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito dalla legge 30 luglio 2010, n. 122) per la spesa convenzionata e presa *ex-factory* comprensiva di IVA per la spesa di distribuzione diretta e per la spesa ospedaliera.

** Il ribasso percentuale sul prezzo indicato per i prodotti in classe A è calcolato sul valore del prezzo al pubblico vigente del medicinale di riferimento.

*** Il ribasso percentuale del prezzo indicato per i prodotti in classe H è calcolato sul valore del prezzo *ex-factory* vigente del medicinale di riferimento.

Fonte: G.U. n. 131 del 6 giugno 2013.

La parte di questo decreto ministeriale, dedicata al criterio di calcolo della riduzione del prezzo del biosimilare da immettere nel mercato³⁸, è stata poi annullata da una sentenza del TAR del Lazio³⁹ in cui si accoglie il ricorso di un produttore contro il Ministero della Salute ed AIFA specificatamente su questo aspetto. La conseguenza è stata che il Comitato Prezzo e Rimborsi (CPR) di AIFA ha deciso di negoziare – in attesa della sentenza di appello - i nuovi prezzi di farmaci generici o biosimilari secondo l’indirizzo precedente al Decreto ministeriale appena sopra descritto (AIFA, 2014).

La determinazione dei prezzi dei farmaci biologici con il brevetto scaduto o in via di scadenza è stata infine oggetto di un recente intervento normativo (legge 125/2015). In particolare, con l’articolo 9, comma 33**bis** stabilisce che “Alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell’avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l’Agenzia avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo ... con il titolare dell’autorizzazione in commercio del

³⁸ Il criterio previsto dal provvedimento è la stima del valore medio della spesa sostenuta dal SSN per il medicinale coperto da tutela brevettuale, senza fare distinzione tra le specifiche confezioni di commercializzazione del farmaco. Cfr. art. 1, c. 2 del Decreto del Ministero della Salute del 4 aprile 2013.

³⁹ TAR del Lazio, Sezione Terza Quater, n. 03803/2014, Ricorso di EG SpA contro il Ministero della Salute ed AIFA.

<https://www.giustizia->

[amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=NMKJWI3REEMVE DC4NNQ5JNBMA&q=](https://www.giustizia-amministrativa.it/cdsintra/cdsintra/AmministrazionePortale/DocumentViewer/index.html?ddocname=NMKJWI3REEMVE DC4NNQ5JNBMA&q=) (ultimo accesso 28 settembre 2015).

medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale.”. A fronte di questa indicazione, AIFA ha individuato 27 farmaci biologici soggetti a rinegoziazione di prezzo: di questi per 15 farmaci è stato negoziato lo sconto, mentre per i restanti 12 la procedura è stata annullata (cfr. Tabella 14).

Tabella 14 - Esito della negoziazione di farmaci biologici con brevetto scaduto in base all’art. 9, comma 11 della L. 125/2015

Farmaco	Principio attivo	Esito della negoziazione
Advate®	Fattore VIII di coagulazione di sangue umano da ingegneria genetica	Annullato
Angiox®	Bivalirudina	Annullato
Beromun®	Tasonermina	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Betaferon®	Interferone Beta 1B	Annullato
Copaxone®	Glatiramer Acetato	Annullato
Enbrel®	Etanercept	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Erbitux®	Cetuximab	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Firazyr®	Icatibant Acetate	Annullato
Glucagen®	Glucagone	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Granocyte®	Lenograstim	Annullato
Helixate Nexgen®	Fattore VIII di coagulazione di sangue umano da ingegneria genetica	Annullato
Herceptin®	Trastuzumab	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Humalog®	Insulina lispro da DNA ricombinante	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Integrilin®	Eptifibatide	Annullato
Ipstyl®	Lanreotide Acetato	Annullato
Kepivance®	Palifermina	Annullato
Kineret®	Anakinra	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017.
Kogenate Bayer®	Fattore VIII di coagulazione di sangue umano da ingegneria genetica	Annullato
Mabthera®	Rituximab	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Metalyse®	Tenecteplase	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Novorapid®	Insulina Aspart	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di

		eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Novoseven®	Activated Eptacog Alfa	Sconto sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori dell'8% (al lordo IVA) fino al 31/12/2016; del 10% (al lordo IVA) fino al 31/12/2017
Recombinate®	Fattore VIII di coagulazione di sangue umano da ingegneria genetica	Restituzione tramite pay-back alle Regioni
Refacto®	Fattore VIII di coagulazione di sangue umano da ingegneria genetica	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Reopro®	Abciximab	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Simulect®	Basiliximab	Sconto confidenziale sul prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, fino al 31 dicembre 2017
Synagis®	Palivizumab	Annullato

Fonte: Allegato B alla Determina 1252/2015 di AIFA.

Come sopra specificato sono potenzialmente diverse le politiche tese a incentivare i biosimilari. Nei prossimi paragrafi vengono analizzate le politiche italiane

5. Le politiche per il governo dei biosimilari a livello nazionale

Partendo dal livello nazionale, a tutt'oggi, l'unica norma statale italiana che fa esplicito riferimento ai farmaci biosimilari è ancora il d.lgs n. 219/06, dove si focalizza l'attenzione sulla necessità di condurre studi pre-clinici e clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'AIC. Tutto ciò è stato superato in questi ultimi dieci anni dalle iniziative avviate da EMA in questo ambito e sopra descritte.

Sono da menzionare due disegni di legge, rispettivamente del 2009 e del 2010, che focalizzano l'attenzione sulla necessità di non estendere ai biosimilari l'obbligo richiesto al farmacista di fornire il farmaco generico in base all'articolo 7 del d.lgs 347/2001, convertito con modificazioni dalla l. 405/2001. In particolare, il disegno di legge n. 1875 del 2009 basa tale richiesta sulla necessità di attribuire solo al medico prescrittore la decisione di proporre al paziente il passaggio dal farmaco biologico originatore al farmaco biosimilare, data la complessità di tale scelta e la necessità di salvaguardare la libertà di decisione del clinico e del suo paziente. A questa proposta aggiunge anche l'opportunità di escludere la sostituibilità dei farmaci biosimilari e quella tra farmaci biotecnologici appartenenti alla stessa classe anche nei processi di acquisto delle strutture sanitarie, nel rispetto del principio della non-equivalenza terapeutica. Tutto ciò è spiegato come necessario per mantenere la centralità della figura del medico nella scelta della terapia appropriata.

A commento di questa proposta, è da riportare l'Attività di Segnalazione n. 819 del 22 marzo 2009 dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato⁴⁰ in cui si evidenzia l'eventuale effetto di questo disegno di legge nell'introdurre una limitazione alla possibilità, per le stazioni appaltanti, di predisporre bandi di gara ispirati al principio della sovrapposibilità terapeutica per cui medicinali biotecnologici e specialità biosimilari sono posti in concorrenza tra loro in un lotto unico, auspicando invece *“l'adozione di una disciplina che, da un lato, si fondi sul criterio della sovrapposibilità terapeutica attraverso la previsione di un lotto unico per un dato attivo di origine biologica per la copertura del fabbisogno relativo ai pazienti drug naive e che, dall'altro, garantisca il rispetto della continuità terapeutica attraverso la richiesta di forniture di farmaci specifici per i pazienti già in trattamento”*.

Il secondo disegno di legge, n. 1070 dell'anno successivo, pur proponendo la medesima modifica all'articolo 7, ha un approccio diverso, richiedendo tale intervento in quanto coerente con le Linee

⁴⁰ Autorità di Garanzia della Concorrenza e del Mercato, AS 819 – Nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari, Roma 22 marzo 2011.

Guida dell'allora EMEA e citando a supporto dell'iniziativa gli interventi legislativi già avvenuti, ad esempio, in Francia e Spagna proprio in applicazione di queste ultime.

Ci si è soffermati su questi disegni di legge, seppure mai divenuti normativa, perché forniscono un primo quadro circa i principali temi oggetto di dibattito nelle diverse sedi scientifiche, politiche e di giustizia amministrativa.

I principi e le nozioni sottostanti i temi appena elencati sono al centro anche degli interventi di AIFA⁴¹, culminati nel maggio 2013 nella pubblicazione di un *position paper* sui farmaci biosimilari al termine di una consultazione pubblica⁴² (AIFA, 2013). I contenuti di questo contributo di AIFA sono già stati illustrati in un precedente rapporto CeSBio (2013). In questa sede tuttavia si vogliono riprendere alcuni aspetti utili per leggere ed interpretare le posizioni assunte dagli attori sia nazionali che regionali negli anni successivi alla pubblicazione.

Nello specifico dal *position paper* AIFA emergono tre indicazioni rilevanti nella prospettiva non solo dei decisori pubblici, ma anche dei clinici prescrittori. La prima, qualificando in maniera più specifica le indicazioni di EMA e in conformità con i principi del nostro ordinamento⁴³, propone che, in termini generali, la scelta tra originatore e biosimilare sia sempre ricondotta ai clinici che hanno in carico il paziente. Essendo propria competenza, come specificato da EMA, AIFA prevede l'esclusione anche in Italia del principio di sostituibilità automatica tra il farmaco originatore e il suo biosimilare. Una seconda indicazione, coerente con quanto appena descritto, è l'esclusione di questa categoria di farmaci dalla lista di trasparenza in quanto basata sul principio di sostituibilità automatica tra prodotti cosiddetti "equivalenti".

Una terza importante indicazione contenuta nel *position paper* riguarda l'attribuzione di un ruolo ai biosimilari nel garantire la sostenibilità economica del SSN e quindi "i biosimilari [...] sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti

⁴¹ Cfr. E. Donnarumma, 2008 e Parere di AIFA prot. i.8.d/Pp/20085 richiesto dal Ministero della Salute circa il principio di equivalenza terapeutica in seguito, a sua volta, alla necessità espressa dal Consiglio di Stato di esprimere un parere in tal senso da parte della Regione Molise (Cfr. Parere del Consiglio di Stato n. 3996 del 20 giugno 2007, vedi sotto).

⁴² Per completezza è da segnalare che AIFA il 6 marzo 2014 ha aperto una nuova consultazione pubblica sui contenuti del *position paper* per dare l'opportunità a tutti i soggetti interessati di esprimere i propri dubbi in materia, escludendo tuttavia interventi circa la biosimilarità tra farmaco biologico originatore e corrispondente biosimilare e il relativo processo di accertamento condotto centralmente dall'EMA insieme al principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti prodotti biosimilari <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-biosimilari-riapertura-della-consultazione-pubblica-06032014> (ultimo accesso il 5 agosto 2015).

⁴³ Cfr. nota 2 dove si specifica che in un primo documento del 2008 EMEA include tra le figure professionali proscrittrici di biosimilari oltre ai clinici anche le professioni sanitarie e in uno successivo del 2012 si menzionano invece i farmacisti insieme ai medici.

“naïve” (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano *sufficientemente* distanti nel tempo).” (AIFA, 2013, p. 13).

Quest’ultima distinzione tra paziente *drug naïve* primario⁴⁴, ossia mai trattato, e paziente *drug naïve* secondario (in quanto non trattato per un periodo sufficiente, necessario al processo di *wash-up*⁴⁵) è attualmente oggetto di dibattito. Recentemente, infatti, un gruppo di medici (Baggioggero et al., 2015) ha cercato di affrontare in modo strutturato il tema in una pubblicazione scientifica⁴⁶, in cui si afferma che è necessario chiarire la definizione di paziente naïve, distinguendo la farmacologia di uno specifico farmaco e la sua immunogenicità, trattandosi di aspetti non correlati. Gli stessi autori evidenziano la disponibilità di utili parametri farmacologici, mentre la valutazione della risposta immunologica contro i farmaci biologici è ancora oggetto di ricerca e che pertanto la definizione di pazienti *naïve* secondari risulta difficile. In caso comunque di switch la Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) ha sottolineato la necessità del consenso informato da parte del paziente stesso⁴⁷.

Alla luce di quanto segue, è poi importante sottolineare come nel comunicato del 2014 di riapertura della consultazione pubblica per la revisione del position paper, AIFA colga l’occasione per specificare che “*Per quanto attiene, invece, alle richieste di parere all’Agenzia, tramite la CTS, circa l’equivalenza terapeutica tra medicinali biologici e propri biosimilari rispetto ad altri prodotti biologici e corrispondenti biosimilari a base di principi attivi diversi si rimanda a quanto espressamente chiarito nelle Linee Guida sulla procedura di applicazione dell’articolo 15, comma 11 ter*⁴⁸, del decreto legge n. 95/2012, così come convertito in legge n. 135/2012”⁴⁹. Queste Linee Guida

⁴⁴ La terminologia drug naïve primario e secondario è stata introdotta successivamente alla pubblicazione del position paper di AIFA da Baggioggero et al. 2015.

⁴⁵ Si tratta del tempo necessario all’organismo dei pazienti già trattati in precedenza di “pulirsi” dalla precedente esposizione terapeutica e renderli nuovamente *drug naïve*.

⁴⁶ Vedi la nota sopra.

⁴⁷ FAVO News, De Lorenzo partecipa al convegno AIOM sui biosimilari, Milano 14 marzo 2013. Creato 15 marzo 2013. <http://favo.it/news/1077-de-lorenzo-convegno-biosimilari-aiom.html> (ultimo accesso 25 agosto 2015).

⁴⁸ In particolare l’articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n.95, convertito con modificazioni in legge 7 agosto 2012, n. 135 prevede che "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco", ma - come si evidenzia di seguito - la determina AIFA di applicazione prevede un’eccezione per l’equivalenza tra farmaci biologici e biosimilari.

⁴⁹ AIFA, Farmaci Biosimilari. Riapertura della consultazione pubblica (06/03/2014) Position Paper 06/03/2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-biosimilari-riapertura-della-consultazione-pubblica-06032014> (ultimo accesso il 5 agosto 2015).

sono poi pubblicate nella determina AIFA n. 204 del 2014 dove l’Agenzia, basandosi sulla totale adesione all’approccio dell’esercizio di comparabilità (cfr. *supra*) già espressa nel position paper, esclude la possibilità di ricevere richieste di valutazione dell’equivalenza terapeutica tra farmaci biologici originatori e i rispettivi biosimilari. In particolare, si sottolinea come *“Per quanto concerne i farmaci biosimilari, infatti, l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio dell'AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Conseguentemente, l'art. 15, comma 11 ter [valutazione del principio di equivalenza], non trova applicazione, sia in quanto la norma fa testuale riferimento all'“equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi”, sia in quanto la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico “esercizio di comparabilità” condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapposibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.”*.

Se il position paper e la determina di AIFA rappresentano il primo tassello del quadro regolatorio sui biosimilari, il secondo elemento è costituito da una seconda Attività di Segnalazione e Consultiva (AS) dell’Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) n. 1049 del 23 maggio 2013 relativamente alla disciplina speciale di alcune gare per la fornitura di farmaci. In questo intervento la AGCM coglie l’occasione per *“[...] rilevare come, a livello nazionale, nelle procedure di acquisto di farmaci a mezzo di gara o negoziazione privata siano ancora riscontrabili diffuse e ricorrenti resistenze a una più diretta messa in concorrenza di farmaci biologici originatori con farmaci biosimilari. Al proposito, nel ribadire le considerazioni già espresse in una precedente segnalazione circa (i) l’illegittimità dell’esclusione di un principio di equivalenza terapeutica tra le due tipologie di farmaci e (ii) la piena riconducibilità delle stesse a un unico mercato rilevante del prodotto, si considera come l’eventuale previsione di esclusive di acquisto di farmaci biologici originatori debba sempre risultare parametrata a criteri oggettivi (es. percentuale di pazienti già in trattamento vs. pazienti c.d. drug naïve) e per quanto possibile sempre assoggettabile a successive revisioni, in vista dello sviluppo di un più ampio confronto concorrenziale con i farmaci biosimilari.”* (AGCM, 2013, p. 10).

Come si vedrà nella parte dedicata alle politiche regionali in materia di biosimilari, gran parte delle strategie per il loro governo si è focalizzato sulla costruzione di specifici bandi di gara tesi a porre in concorrenza diretta il prodotto originatore con quello biosimilare.

Per completare il quadro a livello nazionale e disporre di tutti gli elementi necessari per un'efficace lettura delle situazioni regionali, si vogliono riportare brevemente anche le posizioni dei principali stakeholder nazionali, dalle associazioni di categoria dei produttori alle società scientifiche.

Partendo dai produttori, Assobiotec, in un recente intervento⁵⁰, ha posto l'accento su (i) la necessità di consentire scelte informate al medico e al paziente; (ii) l'importanza quindi di generare evidenze di efficacia e sicurezza in tutte le indicazioni autorizzate; (iii) la necessità di una corretta identificazione del medicinale biologico prescritto e dispensato; (iv) l'opportunità di evitare il condizionamento dell'autonomia prescrittiva con sistemi e meccanismi burocratici, garantendo la coerenza delle iniziative regionali con il Position Paper di Aifa. Farindustria in più documenti pubblicati negli anni ricorda la necessità di evitare la sostituibilità automatica lasciando al clinico prescrittore la responsabilità del loro uso: specificatamente, in una pubblicazione del 2010 manifesta il proprio sostegno al disegno di legge 1875 del 2010, sopra citato, in quanto avrebbe garantito la libertà prescrittiva del clinico e la disponibilità di una scelta effettiva evitando le gare in cui si applica il concetto di equivalenza terapeutica tra farmaci biotecnologici⁵¹.

La Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha aggiornato nel 2015 il proprio position paper in materia di biosimilari. In questo documento, la SIF approva l'approccio dell'esercizio di confronto attuato da EMA sui biosimilari e sottolinea come i “post-authorisation safety study” (PASS) e “post-authorisation effectiveness study” (PAES), insieme a studi indipendenti, possono arrivare ad accertare l'effettiva sovrapponibilità clinica tra biosimilari e biologici originatori. Questa posizione conduce la SIF ad affermare che i primi biosimilari ad essere commercializzati – l'ormone della crescita, l'epoetina alfa e il filgrastim – hanno ormai accumulato una tale quantità di studi e di informazioni tali da *“essere ritenuti a tutti gli effetti equivalenti terapeutici dei prodotti biologici di riferimento anche da un punto*

⁵⁰ Cfr. Assobiotec - Sottogruppo Biosimilari del Gruppo di Lavoro Farmaco Biotech (a cura di), Biosimilari: scelta informata Position paper sui farmaci biotecnologici e biosimilari. Ottobre 2015.

https://webmail.unibocconi.it/service/home/~/?auth=co&loc=en_US&id=70710&part=3 (ultimo accesso 20 dicembre 2015).

⁵¹ Cfr. La posizione sui biosimilari di Farindustria, Quaderni della SIF, 2010, 23:50-53.

http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/sif_quaderni_23_set10_2.pdf (ultimo accesso 2 agosto 2015).

*di vista clinico*⁵². Estendendo questa prospettiva, la SIF evidenzia come (i) siano disponibili review della letteratura sugli effetti dello switch tra prodotti di riferimento e biosimilari, (ii) siano più diffusi di quanto si creda gli switch tra epoetine sia tra biosimilari e prodotti originatori che tra diversi principi attivi, (iii) siano ancora presenti delle convinzioni, non fondate sull'evidenza scientifica, di maggiori effetti collaterali o di una ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai prodotti di riferimento. Tutto ciò, a parere di SIF, richiede l'apertura di un dibattito tra le parti interessate chiarendo che *“con tale affermazione non si intende in ogni caso ledere il diritto del paziente alla continuità terapeutica o aprire alla possibilità di switch multipli, le cui conseguenze cliniche al momento non sono conosciute”*. Con riferimento alle associazioni degli specialisti interessati, l'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) è stata interpellata dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato nel 2010 in occasione del disegno di legge n. 1875 e ha proposto la somministrazione di biosimilari solo a nuovi pazienti, mentre per quelli già in cura ha richiesto la garanzia di continuità terapeutica. E' da segnalare poi lo sforzo di AIOM negli anni successivi per fornire ai clinici gli strumenti informativi necessari per usare al meglio questo tipo di farmaco, visto che nel 2013, secondo un'indagine su 858 medici, il 92% degli oncologi utilizzava farmaci biologici⁵³. In particolare, questa rilevazione nazionale, insieme alle altre indagini svolte a livello regionale (Tabella 15), fornisce indicazioni precise circa le criticità ancora percepite dai clinici rispetto a questo tipo di farmaco, dando inoltre un'idea dell'elevata variabilità presente sul territorio nazionale in termini di informazione e formazione su questo argomento, almeno tra gli oncologi. Infatti, a livello nazionale, emerge che quasi l'80% degli oncologi rispondenti è in grado di fornire una corretta definizione di biosimilare, questa percentuale sale rispettivamente al 91% e all'87% in Piemonte e Lombardia, per scendere al 61% e 68% in Lazio e Sicilia. A fronte di questo livello di conoscenza del biosimilare, la percentuale di oncologi rispondenti che non ravvede alcuna criticità nell'uso dei biosimilari è pari all'11%. Questa percentuale sale al 22% e 30% rispettivamente tra gli oncologi laziali e siciliani che hanno avuto maggiori difficoltà a dare una definizione corretta di biosimilare. Come si vedrà di seguito (cfr. sotto), l'aspetto dell'immunogenicità è stato individuato recentemente quale il più critico da una parte della comunità scientifica: questo tema è percepito come critico dal 19% degli oncologi, ma la percentuale sale a 33%, 35% e a 39% in regioni come Piemonte, Toscana e Lazio. Infine, rispetto alla valutazione delle politiche regionali che incentivano la prescrizione del biosimilare meno costoso per i pazienti “drug-naïve”, emerge dai sondaggi AIOM

⁵² SIF 2014.

⁵³ Farmaci biosimilari. Aiom: “Sono una risorsa ma attenzione ai rischi” Quotidiano Sanità, 13 marzo 2013.

http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=13893

regionali una consistente variabilità: mentre il 73% degli oncologi lombardi sono concordi, solo il 48% dei piemontesi lo è. A corollario di ciò è da segnalare la risposta al sondaggio nazionale AIOM circa il rischio del prevalere di “biosimilari a basso costo non controllati” che riceve una risposta positiva dal 74% dei rispondenti.

Di fronte a queste risposte è importante rilevare come, da una parte, il tipo di intervento valutato come maggiormente efficace per potenziare la diffusione dei biosimilari sia l’attività di formazione e informazione, e dall’altra la popolazione intervistata si divida a metà circa la possibilità che i biosimilari di anticorpi monoclonali rappresentino effettivamente un’opportunità di risparmio⁵⁴.

⁵⁴ Il 44% dichiara di vedere questi prodotti come un’opportunità di risparmio rispetto al restante 44% che preferirebbe individuare diverse modalità di risparmio e al 12% che invece ritiene gli elementi di sicurezza ed efficacia ancora troppo critici per adottare una simile strategia di intervento.

Tabella 15 - Le opinioni degli oncologi a livello nazionale e regionale in materia di biosimilari

Sondaggi AIOM	Utilizzi farmaci biotech per i pazienti?		Che cos'è un farmaco biosimilare		Ritieni che, nei pazienti <i>naïve</i> , il biosimilare, se disponibile a un prezzo inferiore rispetto all'originatore, debba essere preferito?			Ritieni concreto possa nascere un mercato di biosimilari a basso costo non controllati e quindi potenzialmente pericolosi?			Quali sono, se esistono, le maggiori criticità legate all'uso dei farmaci biosimilari?				
	Sì	No	La copia di un farmaco biotech scaduto simile e non uguale all'originatore	Un farmaco uguale allo originatore	Sì	No	Non so	Sì	No	Non so	Possono funzionare in modo differente rispetto al farmaco originatore	Diverso grado di immunogenicità	Possono scatenare allergie	Presentano neurotossicità	Non si ravvedono criticità
Nazionale, 858 risp., ott-nov 2013 ⁵⁵	98%	2%	79%	18%				74%	15%	11%	66%	19%	4%		11%
Piemonte, V.d'Aosta 72 risp., giu 2013	91%	9%	91%	8%	37%	48%	15%				42%	33%	10%		15%
Lombardia 168 risp., sett. 2013 ⁵⁶	100%	0%	87%	13%	73%	19%	8%				65%	24%	4%	7%	0%
Toscana, 46 risp., sett. 2013	98%	2%	83%	17%	57%	33%	10%				43%	39%	7%		11%
Lazio, 138 risp., apr. 2013 ⁵⁷	92%	8%	61%	35%	39%	22%	39%				39%	35%	4%		22%
Campania, 84 risp., giu. 2013	88%	12%	75%	25%	58%	42%	-				59%	25%	8%		8%
Sicilia, giu 2013 ⁵⁸	92%	8%	68%	32%	56%	18%	26%				38%	20%	12%		30%

Fonte: nostra elaborazione sulle survey condotte da AIOM a livello nazionale e in sei delle nove regioni coinvolte nel 2013.

⁵⁵ Sondaggio AIOM nazionale online, 858 rispondenti, ott.-nov. 2013.

https://www.google.it/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCcQFjABahUKEwjLf646_LIAhWLWxQKHZ68BBI&url=http%3A%2F%2Fwww.aiom.it%2FC_Common%2FDownload.asp%3Ffile%3D%2F%24Site%24%2FArea_stamp%2FAIOM_Notizie%2FAIOM_33.pdf&usq=AFQjCNGFz6DZ-Y-dyON_ldatlxVQyx3p-Q&sig2=6fe1WJYuw7_0qzsQ-9hjpg&bvm=bv.106379543,d.bGg (ultimo accesso, 5 agosto 2015) Rivista dell'AIOM, 33(1):16-19.

⁵⁶ Sondaggio AIOM Lombardia 168 rispondenti, sett. 2013. <http://www.slideserve.com/avel/sondaggio-farmaci-biosimilari-in-oncologia> (ultimo accesso, 5/8/2015).

⁵⁷ Sondaggio AIOM Lazio, 138 rispondenti, aprile 2013.

https://www.google.it/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CDEQFjADahUKEwi27v2kppLHAhXBFSwKHatrCyI&url=http%3A%2F%2Fwww.biodrugsnews.net%2Ffour%2Fsondaggio_roma.ppt&ei=SjHCVbahIMGrAGr162QAg&usq=AFQjCNGqN2tri0HcdzBpZV17fQJ7MTFVQA&sig2=1W9VbH6Cu7cqWC1efMpP7g (ultimo accesso, 5 agosto 2015).

⁵⁸ Sondaggio AIOM Sicilia, 66 rispondenti, giugno 2013.

https://www.google.it/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0CDYQFjAEahUKEwi27v2kppLHAhXBFSwKHatrCyI&url=http%3A%2F%2Fwww.slideserve.com%2Favel%2Fsondaggio-farmaci-biosimilari-in-oncologia&ei=SjHCVbahIMGrAGr162QAg&usq=AFQjCNGst9oywb6OAKE0Xz6A_MAKD-fcKg&sig2=B3mam2y5quefjtpPbPRAA (ultimo accesso, 5 agosto 2015).

Considerando un'altra area specialistica interessata dall'uso dei biosimilari, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) nel 2009 ha pubblicato un articolo sul Giornale Italiano di Nefrologia in cui si afferma che *“I biosimilari sono ora una realtà terapeutica. Tuttavia, la riduzione dei costi non deve rappresentare l'unico criterio che il medico deve considerare nella decisione su quale tipo di farmaco prescrivere. La scelta terapeutica deve innanzitutto tenere conto del fatto che le autorità regolatorie, gli scienziati e la medicina in generale riconoscono che i biosimilari non sono copie esatte dei biologici originari e che pertanto il loro impiego terapeutico non è governato dalle stesse regole previste per i farmaci generici.”* (Gesualdo et al. 2009, pag. 169). Nel 2011, sul sito della SIN si affronta anche il tema della nuova strategia di gara in equivalenza introdotta da alcune regioni in quel periodo (cfr. sotto) che vede la SIN in forte disaccordo perché *“non solo si basa sull'erroneo concetto di una presunta equivalenza, ma non tiene per niente conto delle differenze in composizione chimica, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia dei vari ESA.”* (Meneghel, 2011). Questa posizione della SIN si integra con una ricerca condotta tra i nefrologi dell'AO di Lecco (Locatelli e Del Vecchio, 2012) da cui emerge che, secondo i nefrologi, i biosimilari non hanno comportato nessun vantaggio in termini clinici, ma hanno solamente calmierato il prezzo dei farmaci originatori, cosa non necessariamente positiva perché potrebbe disincentivare investimenti nella ricerca da parte dei produttori. Si evidenzia, inoltre, nella ricerca che per i medici la prescrizione resta un'esclusiva responsabilità legale del medico prescrittore, al di là delle indicazioni delle direzioni aziendali e regionali.

La reumatologia è un'altra specializzazione che ha dovuto confrontarsi in modo crescente con la diffusione e il consumo dei biosimilari in questi ultimi anni. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) è intervenuta più volte con articoli e position paper affrontando molteplici aspetti. In particolare, due articoli pubblicati nel 2014 e 2015 (Atzeni et al., 2015; Fiorino et al., 2014) presentano le seguenti posizioni: (i) lo scambio automatico del farmaco biologico con il suo biosimilare è da evitare, (ii) si incoraggia l'istituzione di registri per tutti i farmaci biologici per cui sono stati commercializzati anche biosimilari; (iii) si dovrebbe monitorare la presenza di immunogenicità nella reale pratica clinica e prevenirla evitando numerosi cambi tra biologici e biosimilari; (iv) si dovrebbe dedicare particolare attenzione alla pratica di estrapolare indicazioni terapeutiche non specificatamente testate nel caso dei farmaci biosimilari così come alla prescrizione a sottopopolazioni particolari come i pazienti pediatrici; (v) si incoraggiano studi post-marketing per aumentare le evidenze su sicurezza ed efficacia dei biosimilari fino ad ora ottenuti in studi con popolazioni poco numerose; (vi) si suggerisce di utilizzare il consenso

informato quando si passa dal farmaco biologico al biosimilare per pazienti già in trattamento e si afferma che pazienti ben controllati da un punto di vista clinico non dovrebbero essere oggetto di switch da originator a biosimilare o viceversa. Infine, sempre nel 2015, la SIR è intervenuta nuovamente focalizzando l'attenzione sulle modalità di sostituzione del farmaco biologico originatore con il suo biosimilare per pazienti mai trattati e quelli con la terapia già iniziata (SIR, 2015). Affrontando questo aspetto specifico, la SIR coglie l'occasione per segnalare un recente provvedimento della Regione Toscana⁵⁹ che richiede, in presenza di uno stesso farmaco commercializzato da due o più aziende farmaceutiche, di distribuire il prodotto aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto e che la prescrizione di farmaci diversi da quello aggiudicato debba essere debitamente motivata dal prescrittore. A fronte di tali procedure, la SIR ritiene opportuno sottolineare che il biosimilare dell'infliximab può essere usato solo per le indicazioni per cui sono disponibili trial clinici⁶⁰.

⁵⁹ DGR 450 del 7 aprile 2015 della Regione Toscana sugli Obiettivi di Appropriatezza Prescrittiva e Determinazione Coordinatore di Area n. 724 del 6 maggio 2015.

⁶⁰ Nell'affermare ciò si fa riferimento al contributo di Yoo et al., 2013 come esempio di trial clinico che ha dimostrato la pari efficacia tra biologico e biosimilare alla 30ma settimana. Inoltre citano il documento del CHMP 27 June 2013 EMA/CHMP/589422/2013 che evidenzia per Inflectra CT-P13, biosimilare di Infliximab, differenze per quanto concerne la alfa-fucosilazione e la diversa citotossicità anticorpo dipendente (ADCC). Per quanto riguarda la linea di produzione le cellule murine di mieloma utilizzate per Infliximab sono Sp2/0, mentre per Inflectra CT-P13 Sp2/0-Ag-14. Cfr. SIR, 2015.

6. Le politiche per il governo dei biosimilari a livello regionale

Se i soggetti nazionali hanno avuto il ruolo di fornire un inquadramento della complessa materia e hanno dato alcuni indirizzi sul tema della prescrizione, acquisto e diffusione dei biosimilari, è a livello regionale che sono state messe a punto delle politiche per promuovere e governare in modo puntuale la diffusione dei biosimilari nella pratica clinica. Dall'esame dei provvedimenti normativi, delle procedure amministrative e dei documenti tecnici emerge come già dal 2007 le amministrazioni regionali abbiano cominciato ad affrontare la materia, focalizzando inizialmente l'attenzione sui processi di acquisto. Solo successivamente sono state messe a punto strategie più articolate sui clinici: dalla formazione, alla formulazione di percorsi condivisi con gli stessi clinici, alla definizione di target prescrittivi, fino all'introduzione di incentivi e/o sanzioni nei confronti di direttori generali e responsabili di unità operative.

Nello specifico, le principali politiche attivate dalle regioni sono sintetizzate in Tabella A (Allegato 4). Si tratta di: (a) target prescrittivi sui biosimilari cui sono stati, a volte, legati sistemi incentivanti/sanzionatori per i direttori generali e/o i responsabili di unità operativa complessa (Toscana, Puglia, Sicilia, Umbria, Molise, Basilicata, Campania e Sardegna); (b) formulazione e condivisione con i clinici di indirizzi al comportamento prescrittivo rispetto a pazienti drug-naïve (sia primari che secondari) e allo switch di terapia (ad esempio, Lombardia, Trento e Friuli Venezia-Giulia), talvolta integrati con programmi di formazione/informazione e programmi ad hoc di sorveglianza post-marketing (ad esempio, Provincia Autonoma di Trento, Veneto, Emilia-Romagna); (c) iniziative sui processi di acquisto, con riferimento in particolare alla definizione di lotti di gara, come ad esempio in Toscana, Lombardia o Puglia.

Entrando nel dettaglio delle singole iniziative, dal primo rapporto CeSBio del 2013 emergeva che gli obiettivi di incremento della prescrizione dei biosimilari, target prescrittivi ed obiettivi di contenimento del costo medio per terapia erano stati previsti da quattro regioni (Piemonte, Veneto, Campania e Molise). Nel 2015 tali iniziative sono presenti anche nella Provincia Autonoma di Bolzano, nelle Marche, in Umbria, Puglia, Sicilia e Molise (seppure in quest'ultimo caso il provvedimento sia stato annullato dalla sentenza n. 692/2014 del TAR della Puglia).

In Umbria, Campania e Molise i target sono stati riferiti al biosimilare meno costoso e si sono tradotti in sistemi incentivanti/sanzionatori per i direttori generali ed i centri prescrittori; nelle altre regioni i target riguardano il farmaco meno costoso, originatore o biosimilare. Nel caso poi di Puglia e Sicilia si prospetta anche la possibilità che se i clinici non giustificano la scelta

dell'originatore su base scientifica, la differenza di prezzo tra il farmaco scelto e quello meno costoso sia a loro carico o della loro struttura. A margine di tale iniziativa, è da rilevare che in sede di contestazione amministrativa del provvedimento pugliese, l'ente regionale ha affermato che si tratta di una situazione difficilmente realizzabile in quanto le motivazioni addotte dai clinici a supporto di scelte prescrittive diverse da quelle indicate dalla DGR 216/2014 sono di natura tecnica e quindi solo ipoteticamente oggetto di contestazione da parte di un organo di controllo amministrativo⁶¹ (cfr. sotto).

Con riferimento agli indirizzi prescrittivi, in alcuni documenti regionali, ad esempio di Emilia-Romagna, Friuli Venezia-Giulia e Marche, si riporta come le evidenze scientifiche suggeriscano: (i) di usare senza particolari cautele i biosimilari per i pazienti mai precedentemente trattati, cui si associa a volte l'obbligo a carico del medico di motivare una scelta diversa dal biosimilare; (ii) di garantire la continuità terapeutica nei pazienti già trattati, sebbene questo ultimo punto sia declinato in modo diverso tra regioni. Infatti, alcune regioni (Emilia-Romagna, Toscana, Puglia e Sardegna) sottolineano la necessità di cautela nello switch ed estendono questa richiesta anche ai farmaci biologici originatori (e.g. switch da originatore con biosimilare a originatore coperto da brevetto) oltre a richiedere al medico una relazione per qualsiasi cambiamento di farmaco sia esso biologico o biosimilare. In altre regioni (Molise, Calabria e Sicilia) invece, si chiede di motivare la decisione di continuare con il medesimo trattamento⁶².

Alcune regioni hanno poi implementato sistemi di verifica e controllo di aderenza del clinico alle disposizioni regionali e di monitoraggio sull'appropriatezza prescrittiva. Ad esempio, nel 2015, è stato pubblicato un position paper della Regione Emilia-Romagna condiviso con gli specialisti reumatologi e l'associazione pazienti, in cui si ribadisce l'importanza del registro regionale prospettico per il monitoraggio dell'appropriatezza terapeutica, dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari per l'artrite reumatoide (Regione Emilia-Romagna, 2015). Infine, alcune regioni, ad esempio Emilia-Romagna, Campania e Sardegna,

⁶¹ “[...] in quanto Inoltre, come ha osservato la stessa Amministrazione ricorrente a pagina 8 della memoria depositata in data 31.12.2014, le valutazioni sottese a tali motivazioni si caratterizzano per un tasso molto elevato di discrezionalità tecnica “tale da rendere meramente teorica l’ipotesi che le stesse possano essere smentite e/o disattese da un qualsivoglia Organo di controllo amministrativo o giurisdizionale”, TAR per la Puglia, Seconda Sezione, Sentenza n. 00445/2015, pag. 12.

⁶² E’ da rilevare che questo tipo di provvedimento rischia di mettere in discussione la garanzia alla continuità terapeutica nel caso dei pazienti già in trattamento. In effetti, la sentenza n. 118 del 2013 del TAR del Molise ha accolto un ricorso di Roche contro la Regione Molise comportando l’annullamento del DCA 81/2011 nella parte relativa all’indicazione per cui «deve essere garantito, nei pazienti già trattati con farmaci biologici, l’impiego alternativo di un farmaco biosimilare laddove questo sia disponibile nel ciclo distributivo regionale ad un minor prezzo di acquisto” (DCA n. 12 del 6 giugno 2013, p. 3).

hanno accompagnato questi provvedimenti con iniziative e programmi di informazione/formazione sui biosimilari.

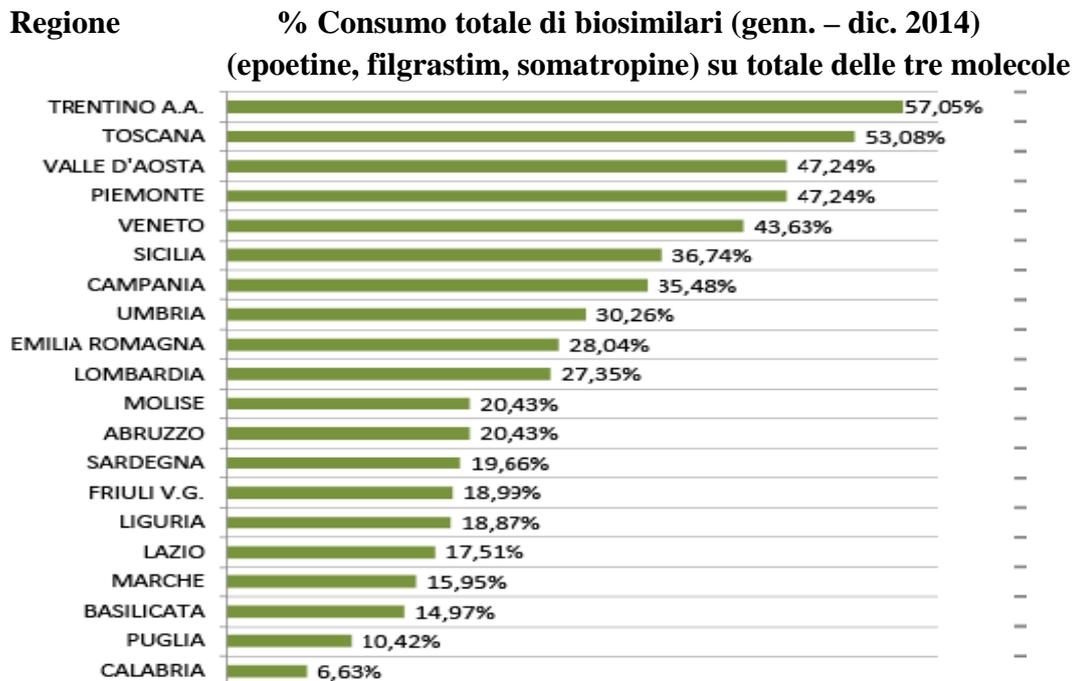
Vi sono poi regioni (Provincia Autonoma di Trento, Lombardia, Veneto, Toscana, Marche e Molise) che hanno adottato come strategia d'intervento la definizione condivisa con i clinici di linee guida sulla prescrizione di biosimilari. La definizione condivisa di linee guida ha talvolta previsto l'opportunità per i clinici di accedere direttamente agli studi clinici di confronto tra originatori e biosimilari (Lombardia e Trento), di valutarne l'esito e di prendere la propria decisione sulla base di questa evidenza.

7. Il governo dei biosimilari attraverso le gare

Le modalità di acquisto e, in particolare, la definizione dei lotti nei bandi di gara ha costituito di fatto per molte regioni la prima azione di intervento nell'ambito dei biosimilari. Nello specifico, sei regioni (Piemonte, Liguria, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana e Sardegna) hanno deliberato a favore dell'indicazione in gara della molecola, prevedendo un unico lotto e implementando così una situazione di concorrenza tra biosimilari e farmaci originatori. La Regione Veneto ha previsto che vengano distinti i fabbisogni per i pazienti drug-naïve da quelli non drug-naïve, prevedendo quindi gare con un lotto specifico per ciascuna tipologia di paziente e mantenendo i meccanismi competitivi solo tra biosimilari. Tale differenziazione emerge anche nei provvedimenti di altre regioni come la Puglia, che prevedono l'obbligatorietà di prescrizione del farmaco biosimilare aggiudicatario della gara nel caso di pazienti drug-naïve, con la possibilità di prescrivere un prodotto differente dietro motivata richiesta del medico prescrittore sempre per lo stesso tipo di paziente.

La rilevante variabilità nelle iniziative regionali è una delle potenziali spiegazioni del differente tasso di penetrazione dei biosimilari a livello regionale. Dalle elaborazioni di Assogenerici su dati IMS Health (Figura 14), emerge che regioni come Piemonte, Toscana, Emilia-Romagna e Veneto, che stanno attuando da più tempo politiche specifiche e diversificate sui biosimilari, stanno cominciando ad ottenere dei risultati significativi in termini di diffusione dei biosimilari. Regioni come Puglia, Basilicata, Marche o ancora di più la Calabria che solo più recentemente, seppure con un'intensità e strategie diverse, hanno cominciato a perseguire un governo di questa materia, devono ancora probabilmente superare la diffidenza della categoria medica nei confronti dei biosimilari, alimentata probabilmente anche dai timori di vedere posta in discussione la propria libertà prescrittiva.

Figura 14 - Incidenza dei consumi per biosimilari sul totale delle molecole di riferimento 2014



1. Fonte dati: Elaborazione Centro Studi Assogenerici su dati IMS HEALTH

http://www.assogenerici.org/2011/images/europa/image085_big.gif (ultimo accesso 25 ottobre 2015).

2. Fonte: AIFA, Monitoraggio della spesa farmaceutica regionale Gennaio – Ottobre 2014, Riunione CdA – 30.01.2015. Avviso

2/2/2015 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Estratto_Monitoraggio_Spesa_farm_genott_2014_0.pdf (ultimo accesso 26 ottobre 2015).

3. Fonte: Corte dei conti - Relazione Regioni <http://www.corteconti.it/attivita/controllo/> (ultimo accesso 26 ottobre 2015).

8. Decisioni giurisprudenziali in materia di biosimilari

A completamento del quadro regionale appena presentato, è interessante considerare l'attività della giurisprudenza amministrativa che ha di fatto accompagnato l'implementazione della maggior parte delle politiche regionali e, in particolare modo, di quelle relative agli acquisti e alla prescrizione dei biosimilari (Cfr Tabella B, Allegato 4).

Si tratta di un interessante ambito di regolazione: fino al 2013, infatti, in assenza di riferimenti nazionali in materia, le sentenze dei TAR e del Consiglio di Stato hanno di fatto raccolto e interpretato, in modo non sempre coerente, le informazioni e valutazioni disponibili, fornendo una sorta di quadro di riferimento. La pubblicazione del position paper di AIFA nel 2013 e l'aggiornamento delle Linee Guida di EMA nel 2014⁶³ hanno avuto un impatto molto significativo nella formulazione delle sentenze di riferimento.

Questa sessione ricostruisce cronologicamente il percorso di tali pronunce, non entrando nel merito del rationale giuridico che non vuole essere oggetto del presente contributo, ma cercando piuttosto di comprenderne l'impatto sull'attuazione delle strategie regionali.

Gli interventi della giustizia amministrativa hanno riguardato specifici aspetti quali:

- (i) le gare in equivalenza terapeutica, ovvero gare aperte a più molecole per la stessa indicazione che possono coinvolgere i biosimilari nel momento in cui l'equivalenza terapeutica porti (o porterà) l'inclusione di molecole biotecnologiche a brevetto scaduto;
- (ii) gare a lotti unici (originatori e rispettivi biosimilari insieme);
- (iii) la libertà prescrittiva dei clinici a fronte di incentivi e target prescrittivi fissati dalla regione.

Come già evidenziato nel primo rapporto CeSBio, nei primi anni di diffusione dei biosimilari, l'attenzione del dibattito, e soprattutto l'oggetto dei ricorsi alla giustizia amministrativa, si è concentrata sull'equivalenza terapeutica. Un esempio di tale attenzione è il parere del Consiglio di Stato del 2007⁶⁴ circa la necessità di non menzionare nei bandi di gara il concetto di equivalenza tra prodotti biotecnologici e i loro biosimilari, ma piuttosto specificare la composizione e le indicazioni terapeutiche. E' importante ricordare anche in questa nuova edizione del rapporto come AIFA sia stata coinvolta su questo tema attraverso la richiesta di un parere tecnico e abbia affermato la non trasferibilità ai farmaci biologici e biotecnologici del

⁶³ Guideline on similar biological medicinal products è entrata ufficialmente in vigore il 15 aprile 2015.

⁶⁴ Parere del Consiglio di Stato del 20 giugno 2007. Parere espresso su richiesta della Regione Molise.

concetto di "equivalenza terapeutica"⁶⁵. In altri termini, tale intervento ha di fatto impedito che successivamente venisse applicata la l. 405/2001 all'articolo 7⁶⁶, in quanto ha tolto terreno alla nozione di sostituzione e al coinvolgimento di figure diverse dallo specialista prescrittore, come il farmacista, nella decisione di sostituire i farmaci originatori con i biosimilari.

E' da ricordare poi come un'ulteriore evoluzione di questa nozione sia stata sancita da una successiva sentenza del TAR per l'Emilia Romagna⁶⁷ nel 2009 che afferma come l'equivalenza terapeutica non possa essere automaticamente applicata se due o più farmaci appartengono a categorie terapeutiche omogenee, ma la loro equivalenza vada piuttosto giudicata caso per caso, di fatto legittimando le gare in equivalenza in base al giudizio discrezionale delle aziende sanitarie⁶⁸.

E' da menzionare come l'uso dell'equivalenza nelle politiche sul farmaco (e in particolare in gara) sia stato ricondotto al parere favorevole di AIFA (Legge 135/2012) per cui "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco". Tale principio è stato ribadito dalle due sentenze del TAR dell'Umbria⁶⁹ in cui si stabilisce che la Commissione Terapeutica Regionale non avrebbe avuto "la facoltà di scelta delle molecole da utilizzare nelle strutture Regionali, nell'ambito di classi omogenee e sulla base di valutazioni farmaco economiche complessive (prezzo offerto in gara e prezzo al pubblico)" in quanto la competenza è attribuita al livello statale e quindi in ultima istanza ad AIFA. Altrettanto critica è poi la sentenza del TAR del Lazio⁷⁰ che, negando di fatto la presenza di una "equivalenza non in senso stretto", accoglie un ricorso contro le aziende sanitarie che avevano chiesto una rinegoziazione del prezzo successivamente alla

⁶⁵ Nota DGFDM/II/P/12278/I8dd del 6 aprile 2007 con cui il Ministero della Salute, Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici ha fatto pervenire le proprie conclusioni per cui in base a concordi pareri resi dall'AIFA e dall'ISS il concetto di medicinale generico, e per definizione equivalente, non può essere applicato ai farmaci biologici e biotecnologici.

⁶⁶ La l. 405/2001 all'art. 7 stabilisce che solo in assenza dell'indicazione "insostituibile" sulla ricetta da parte dello specialista, il farmacista dopo aver informato l'assistito, possa consegnare allo stesso il medicinale avente il prezzo più basso, qualora sia disponibile nel normale ciclo distributivo regionale. In caso contrario e in cui l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del medicinale prescritto dal medico è a carico dell'assistito.

⁶⁷ TAR Regione Emilia Romagna, sentenza n. 01/2009 sul ricorso proposto da Sanofi-Aventis.

⁶⁸ Cfr. S. Cassamagnaghi e V. Miani, 2013,

⁶⁹ TAR Regione Umbria, sentenze n. 254/2013 e n. 256/2013 su ricorso proposti da Sanofi-Aventis e Eli Lilly. Cfr. Cassamagnaghi e Miani (2013).

⁷⁰ TAR Regione Lazio, sentenza n. 6490/2013 su ricorso proposto da Janssen Cilag. Cfr. TAR Umbria e TAR Lazio: all'AIFA lo scettro dell'equivalenza, Le News del Sole 24Ore, 17 maggio 2013. <http://www.federfarma.it/Edicola/Sole-24Ore-News/VisualizzaNews.aspx?type=Sole24Ore&key=AbOP2XwH> (ultimo accesso 26 settembre 2015).

pubblicazione del prezzo di riferimento del principio attivo costruito utilizzando il prezzo più basso relativo ad un biosimilare.

Emerge poi un ulteriore fronte relativo all'opportunità o meno di indire gare a lotto unico che di fatto pongono in concorrenza il farmaco originatore e i suoi biosimilari⁷¹. Tale opzione spesso si contrappone alla richiesta del produttore dell'originatore di procedere ad un acquisto in trattativa diretta, trattandosi di un prodotto unico, ossia privo di concorrenti sul mercato.

Come già ricordato nel primo rapporto CeSBio, indicativo di tale approccio alla materia è il ricorso di Hospira Italia contro l'Azienda Ospedaliera di Varese presso il TAR della Lombardia⁷² che accoglie la richiesta di annullare un bando di gara per una fornitura triennale di farmaci in quanto *“mancante di indicazioni da cui desumere la non fungibilità terapeutica dell'originatore con il biosimilare”*, sottolineando la violazione delle regole di *par condicio* che devono informare tutte le gare pubbliche e affermando che è *“di dubbia ragionevolezza porre in gara un prodotto che può essere offerto da un unico fornitore, in quanto coperto da brevetto”*. Il Consiglio di Stato ha poi respinto l'appello contro la sentenza sopra citata.

Questa prima impostazione dell'approccio alla materia viene di fatto confermata sempre dal Consiglio di Stato della Terza Sezione con la sentenza n. 3572/2011 relativa all'appello di Janssen & Cilag contro due sentenze del TAR della Toscana (n. 6702/2010⁷³, n. 6703/2010) avanzate contestualmente. In particolare nella seconda si ricorre contro l'articolo 7 della DGR 592/2010 della Regione Toscana in cui si stabilisce che sono da fornire indicazioni nella gara solo relative alla molecola (composizione), alla via di somministrazione, alle indicazioni terapeutiche e agli eventuali dosaggi, di fatto aprendo la strada a gare caratterizzate da unici lotti in cui concorrono farmaci originatori e biosimilari. La sentenza, in particolare, rileva che per i prodotti biologici e biosimilari *“i bandi di gara non debbano menzionare il concetto di equivalenza, ma sono tenuti a specificare la composizione e le indicazioni terapeutiche dei prodotti stessi.”*

Il Consiglio di Stato si è espresso anche su un aspetto specifico, ma con un rilevante impatto sulla gestione della domanda ospedaliera di farmaci biologici e biosimilari. Si tratta della sentenza della Sezione Terza del Consiglio di Stato del 2011 circa un ulteriore ricorso di

⁷¹ In questo caso, quindi, non è necessario per le aziende ospedaliere ricorrere al parere di AIFA circa l'equivalenza tra i farmaci raggruppati in un unico lotto e si applica la determina AIFA n. 204 del 2014 precedentemente menzionata.

⁷² TAR Regione Lombardia, ordinanza n. 653/2010 sul ricorso proposto da Hospira.

⁷³ La sentenza riguarda l'applicazione della delibera regionale ad un caso specifico quale il lotto posto in gara dall'ESTAV Centro relativo al principio attivo “epoetina alfa”.

Hospira contro l'AO Macchi di Varese presso il TAR della Lombardia⁷⁴, riguardo alla decisione di bandire una gara con lotti separati per i farmaci originatori e i loro biosimilari. In particolare, l'oggetto del ricorso del produttore di biosimilari è *“la scelta della stazione appaltante di porre in gara in lotti distinti, anziché in un unico lotto, il farmaco cosiddetto originator (prodotto da Janssen-Cilag) e il farmaco biosimilare (da lei prodotto), con assegnazione al farmaco originator del 90% della fornitura e al farmaco biosimilare solo del 10% [e in seconda battuta rispettivamente del 70% e 30%] [...] determinata da valutazioni compiute in un certo momento e sulla base delle esigenze sanitarie rappresentate in quel momento dai medici utilizzatori dei farmaci.”* In questo caso, il TAR non ha valutato lesiva la scelta di separare i lotti, ma ha individuato come sindacabili le ragioni in per cui si è stabilita la congruità del rapporto percentuale del fabbisogno di ciascun tipo di farmaco⁷⁵. Il Consiglio di Stato ha successivamente avallato la necessità delle aziende ospedaliere di valutare di volta in volta come impostare la gara a seconda delle esigenze espresse dai propri clinici prescrittori⁷⁶.

A conclusione di tutto ciò è da riportare una citazione dalla sentenza n. 00728 del 2014 del TAR della Puglia in merito al fatto che *“Ebbene, oggi il confronto concorrenziale tra farmaci biosimilari e il corrispondente farmaco originator è pacificamente ammesso (seppur con delle eccezioni) sia dall'A.I.FA., sia dalla stessa giurisprudenza amministrativa (ma, del resto, tale possibilità non viene messa in discussione dalla società ricorrente)”*.

Come emerso dai paragrafi precedenti, le regioni hanno poi cominciato sia ad applicare target sempre più stringenti per i Direttori Generali, in termini di diffusione di biosimilari (Umbria, Molise, Campania e Sardegna), sia a porre richieste sempre più impegnative ai clinici da ottemperare in fase di prescrizione (Toscana, Puglia, Sicilia, Molise e Campania). Tutto ciò ha portato ad una serie di ricorsi da parte delle imprese produttrici che hanno ravvisato una limitazione della libertà di prescrizione degli stessi clinici (cfr. sopra).

Un esempio su quest'ultimo aspetto sono le sentenze del TAR della Puglia n. 00692, 00693 e 00728 del 2014 relative al ricorso di più aziende produttrici per l'annullamento della dgr n. 216/2014, avente per oggetto *“Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della*

⁷⁴ Consiglio di Stato, Sezione Terza, Sentenza n. 09486/2011.

⁷⁵ Cfr. Cassamagnani e Miani (2013).

⁷⁶ Consiglio di Stato, Sezione Terza, Sentenza n. 01297/2012 sul ricorso proposto da Hospira Italia S.r.l. contro AO Macchi di Varese e Janssen & Cilag.

spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici”, in quanto lesiva della libertà di prescrizione dei medici.

In sintesi, per il tribunale amministrativo la Regione Puglia⁷⁷, al fine di contenere la spesa sanitaria farmaceutica, si è limitata a consigliare con le “linee di indirizzo” della delibera impugnata, a parità di efficacia terapeutica e sempre fatta salva la libertà della scelta prescrittiva del medico, la preferenza per il farmaco biosimilare qualora costituisca un reale vantaggio economico. La sentenza è favorevole alla Regione Puglia in quanto *“non ha imposto ai medici un obbligo di prescrivere, e comunque solo nei riguardi dei pazienti naïve, il farmaco biosimilare meno costoso”*. Inoltre, circa la responsabilità economica della scelta prescrittiva alternativa al biosimilare o al biologico meno costoso non efficacemente motivata dai clinici, il TAR rileva come la responsabilità economica sia da ricondurre ad una valutazione complessiva della condotta del medico e della solidità della sua motivazione per le proprie decisioni prescrittive, non mettendo quindi in discussione la stessa libertà prescrittiva. Inoltre, il TAR fa riferimento ad una memoria depositata dalla Regione Puglia in cui si afferma che *“le valutazioni sottese a tali motivazioni si caratterizzano per un tasso molto elevato di discrezionalità tecnica tale da rendere meramente teorica l’ipotesi che le stesse possano essere smentite e/o disattese da un qualsivoglia Organo di controllo amministrativo o giurisdizionale”*.

La sentenza del TAR dell’Umbria n. 00144 del 2015 si concentra invece sulla dgr n. 799/2013 che pone tra gli obiettivi dei Direttori Generali di *“conseguire un tasso di utilizzo di farmaci biosimilari, qualora siano disponibili ad un costo inferiore rispetto al farmaco originatore, pari almeno all’incidenza dei pazienti di nuova diagnosi (“drug naïve”) sul totale dei pazienti trattati”*. Questa richiesta viene interpretata dall’impresa ricorrente come un’imposizione da parte della Regione Umbria a prescrivere farmaci biosimilari al posto del biologico per tutti i pazienti drug-naïve, venendo così meno il rispetto della libera scelta del medico e perseguendo esclusivamente l’obiettivo del contenimento della spesa farmaceutica. La risposta del TAR dell’Umbria fa inizialmente riferimento al position paper di AIFA, dove si afferma che i biosimilari sono un’ulteriore opzione terapeutica che diventa da preferire alle altre qualora vi sia una convenienza economica e in particolare per i pazienti “drug naïve”. Partendo da questo riscontro, la sentenza vede il provvedimento regionale come un recepimento di tale indicazione di AIFA e valuta il dgr n. 799/2014 come *“un ragionevole contemperamento tra le esigenze di*

⁷⁷ Cfr TAR Puglia “Giusto sollecitare i medici a prescrivere biosimilari per risparmiare”, Quotidiano Sanità, 30 aprile 2015, http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=27700 (ultimo accesso 26 settembre 2015).

contenimento della spesa pubblica sanitaria e il diritto alla salute costituzionalmente garantito, da ritenersi non già assoluto ma sempre più commisurato alle effettive disponibilità finanziarie”, seppure si osserva, da parte dei magistrati, con qualche ridimensionamento del ruolo del medico prescrittore.

Entrambe le sentenze appena citate del TAR Puglia e Umbria sono oggetto di ricorso presso il Consiglio di Stato.

Si segnala infine la sentenza n. 610 del 7 ottobre 2015 con cui il TAR Basilicata ha annullato la deliberazione della Giunta Regionale n. 491 del 30 aprile 2014, avente ad oggetto: *“Farmaci biosimilari - direttiva vincolante”*⁷⁸. Il giudice amministrativo ha condiviso la censura concernente la dedotta violazione degli artt. 32 e 117 della Costituzione e del principio della libertà prescrittiva del medico, e vada ricondotta nell’ambito della “tutela della salute”, di cui all’art. 117, terzo comma, della Costituzione e quindi di competenza legislativa concorrente. L’elemento critico del provvedimento è stata individuato non nell’equivalenza terapeutica dei farmaci biosimilari rispetto a quelli biologici, quanto “[...] piuttosto nella scelta tra differenti farmaci biologici originator che, per effetto della ripetuta deliberazione regionale, viene ad essere prioritariamente condizionata dal costo economico e che ciò contrasta col principio di libertà prescrittiva, il quale rimette al medico curante la valutazione finale del farmaco da adottare, in relazione alla patologia accusata dal paziente e alle caratteristiche della malattia, (Sentenza TAR Basilicata 610/2015, p. 5-7).

⁷⁸ http://www.quotidianosanita.it/basilicata/articolo.php?articolo_id=34147

9. Conclusioni

La pubblicazione del position paper di AIFA sui biosimilari, per quanto di indirizzo e non prescrittivo, ha rappresentato un momento di svolta importante nelle politiche sui farmaci biosimilari e di maggiore omogeneizzazione di tali politiche nei contesti regionali, pur rimanendo ancora importanti differenze tra Regioni.

Esistono tuttavia questioni ancora oggetto di dibattito e che fanno riferimento ai due effetti attesi dei biosimilari: a) la stimolazione della competizione sul prezzo e b) la liberazione di risorse che possono essere utilizzate o per aumentare l'accesso ai farmaci con brevetto scaduto (qualora vi sia una percezione di sotto-trattamento dei pazienti) o per coprire i costi di farmaci innovativi lanciati sul mercato.

Una prima questione riguarda le modalità e i tempi con cui attivare tale competizione di prezzo. Le gare in equivalenza terapeutica (che ora secondo la normativa richiedono l'avallo di AIFA) e quelle a lotto unico su fabbisogni estesi aumentano la competizione sul prezzo, portando a potenziali riduzione di prezzo importanti, ma producono ex-post una situazione di monopolio nella fornitura, con il rischio di frequenti richieste di farmaci non aggiudicati. Una minore pressione competitiva nel breve, ottenuta attraverso gare meno competitive o acquisti mediante accordi-quadro (ad ora non attivati) potrebbero portare ad un risparmio meno rilevante nel breve periodo, ma con forniture multiple. La necessità di valutare anche nella pratica reale gli effetti dei biosimilari rende probabilmente opportuna una logica meno competitiva nel breve ed un aumento della pressione competitiva nel medio-lungo termine.

Una seconda questione riguarda la popolazione target per i biosimilari. Il position paper di AIFA (sottoposto a una consultazione pubblica) da una parte ha seguito il solco di un approccio piuttosto consolidato e che vede nei pazienti non ancora trattati (ovvero i pazienti incidenti al primo trattamento) il target preferenziale per i biosimilari, dall'altra ha introdotto una nozione più estesa di paziente drug-naïve (ovvero di paziente naïve). A livello di società scientifiche sono emerse difficoltà nell'individuare una definizione comune di paziente naïve.

Altri elementi di criticità, quali l'estrapolazione di indicazione, i target prescrittivi e i relativi sistemi incentivanti/sanzionatori, sono stati ampiamente dibattuti in precedenza.

Un ultimo aspetto rilevante è l'immissione sul mercato di nuovi prodotti per le indicazioni terapeutiche i cui farmaci biotecnologici hanno il brevetto in scadenza. Come hanno evidenziato i dati di eritropoietina ed fattore G-CSF non sembra esservi uno shift dalle

molecole a brevetto scaduto a quelle coperte da brevetto. E' indubbio però che nella prospettiva del pagatore sarà importante valutare quale sarà l'impatto potenziale di uno shift per capire (i) se è effettivamente a favore di farmaci a valore aggiunto e (ii) se la sua mancata considerazione porta ad una sovrastima degli effetti di risparmio dei biosimilari.

Bibliografia

Aapro M., Cornes P., Abrahams I., Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia, *J Oncol Pharm Pract.* 2012 Jun;18(2):171-9.

Abraham I., Han L., Sun D., MacDonald K., Aapro M., Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries, *Future Oncol.* 2014;10(9):1599-609.

AGCM, p. 10. AS1049 – Disciplina speciale di alcune gare per la fornitura di farmaci, Roma 23 maggio 2013 in Bollettino dell'AGCM, anno 23, n. 21, 3 giugno 2013 pp. 8 – 10. http://www.agcm.it/trasp-statistiche/doc_download/3710-21-13.html (ultimo accesso 25 settembre 2015).

AIFA, AIFA Position Paper: I farmaci biosimilari, 28 maggio 2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf (ultimo accesso 20 settembre 2015).

AIFA, Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari Comunicazione AIFA del 2 dicembre 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/criteri-di-individuazione-degli-scaglioni-la-negoziazione-automatica-dei-generici-e-dei-bi-0> (ultimo accesso 27 settembre 2015).

Atzeni F., Sebastiani M., Ricci C., Celano A., Gremese E., Iannone F., Meroni P.L., Minghetti P., Sarzi-Puttini P., Ferraccioli G., Lapadula G., Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs, *Clinical Experimental Rheumatology* 2015;33(1):1-4

Biggioggero M., Danova M., Genovese U., Locatelli F., Meroni PL., Pane F., Scaglione F. The challenging definition of naïve patient for biological drug use. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun;14(6):543-6.

BioTrend Research Group, Biosimilars: Market Access and Pricing Issues According to Surveyed and Interviewed Payers, November 2012 <http://bio-trends.com/Articles/Biosimilars-Payer-Nov-2012> (ultimo accesso 19 settembre 2015).

Brodzky V., Baji P., Balogh O., Pentek M., Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries, *Eur J Health Econ* (2014) 15 (Suppl 1):S65–S71.

Cassamagnaghi, Miani V., Gare per l'acquisto di farmaci tra la tutela della salute e le esigenze di contenimento S. della spesa pubblica. Il caso dei biosimilari, *Diritto* 24, 28 giugno 2013, <http://www.diritto24.ilsole24ore.com/avvocatoAffari/mercatiImpresa/2013/06/gare-per-lacquisto-di-farmaci-tra-la-tutela-della-salute-e-le-esigenze-di-contenimento-della-spesa-pubblica-il-caso-dei-biosimilari.php> (ultimo 26 settembre 2015).

Danova M., Chirolì S., Rosti G., Doan Q.V., Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients, *Tumori*, 95:2(219-26), 2009.

Declerck P.J., Simoens S., A European perspective on the market accessibility of biosimilars, *Biosimilars*, 2012 2(33-40).

Donnarumma E., Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari, *Bollettino di Informazione sui Farmaci – BIF*, XV:3, 2008, pp. 128-9.

Farfan-Portet, S. Gerkens, I. Lepage-Nafkens, I. Vinck, F. Hulstaert, Are Biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures?, *Eur J Health Ec* 2014, 15:223-228.

Fiorino G., Girolomoni G., Lapadula G., Orlando A., Danese S., Olivieri I. on behalf of SIR, SIDeMaST, and IG-IBD, The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper, *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 751–755.

GaBi, Norway, biosimilars in different funding systems, 3/7/2015. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Norway-biosimilars-in-different-funding-systems> (ultimo accesso 18 settembre 2015).

Gesualdo L., Abbraccio M.P., Dammacco F., Goffredo F., Zanella A., Ronco C., L'avvento dei biosimili: nuove regole per garantire la sicurezza del paziente. *GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA / ANNO 26 N. 2, 2009 / PP. 161-170.*

Grabowski H., R. Guba, M. Salgado, Biosimilar competition: lessons from Europe, *Nature Review*, 2014a,13(99-100) and Supplementary Information.

Grabowski H., Guba R., Salgado M., Biosimilar competition: lessons from Europe, *Nature Review*, 2014b,13(99-100) e H. Grabowski, R. Guba, M. Salgado, Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and the expected savings in the near future, *Health Affairs*, 2014, 33(6):1048 – 1057.

Houstein R., de Millas C., Höer A., Saving money in the European healthcare systems with biosimilars, *GaBi Journal*, 2012:1(3-4), pp. 120-126.

Hulstaert F., Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditure? *Eur J Health Ec* 2014(15):223-28.

Jommi C, Biosimilari: aspetti economici e prospettive per il mercato italiano. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2010, 12(1): 17-31.

KCE, Barriers and opportunity for the uptake of biosimilar medicines in Belgium KCE Report 199, 2012.

Lucioni C., Mazzi S., Caporali R., Budget impact analysis of infliximab biosimilar: the Italian scenery, *GRHTA* 2015; 2(2): 78 – 88.

Locatelli F. e Del Vecchio L., Biosimilari: aspetti regolatori, medico-legali, di farmacovigilanza e di efficacia e sicurezza clinica, NephroMEET release 00043 del 2 maggio 2012.

https://www.nephromeet%255CExport%255C%26filename%3D00043.pdf%26filesavename%3D00043.pdf&ei=q4ncVbOvJ8H_UpuxldAP&usg=AFQjCNHCtntAmFk4Rc1QqoYd2izCKj6oLA&sig2=euCtj0TUkyLNxUtngdwXZQ

Meneghel G. per il Consiglio Direttivo SIN, Posizione della SIN sui biosimili ESA, Aggiornamento febbraio 2011.

http://www.nephromeet.com/web/procedure/documenti.cfm?p=biosimili_esa (ultimo accesso 22 agosto 2015).

Miletich J., Eich G., Grampp G., Mounho B., Biosimilars 2.0, mAbs 2011, 3:3(318-325).

Olry de Labry A., Giménez E., Lindner L., Garcia L., Espin J., Rovira J., Biosimilars in the Euroepan market, GaBi Journal 2013;281):30-5.

Olson K., ASBM European Prescribers Survey, November, 2013. http://safebiologics.org/resources/wpcontent/uploads/2015/06/asbm_physician_survey_full_report_v2.pdf (ultimo accesso 15 settembre 2015).

Palmisano R., “Uso dei biosimilari e sostenibilità: il punto di vista delle aziende biotech”, I farmaci biosimilari: uso sicurezza e sostenibilità, ISS, 25 giugno 2015.

Regione Emilia-Romagna, Position Paper sui Farmaci Biotecnologici e Biosimilari. Bologna luglio 2015. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6948093.pdf> (ultimo accesso 27 settembre 2015).

Roediger A., What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals? – Results from the EBE 2014 biological medicines policy survey. GiBi Journal 2015, 4(1):17-24 e . http://ec.europa.eu/polska/news/141119_leki_pl.htm (ultimo accesso 15 settembre 2015).

Simeons S., Biosimilar medicines and cost-effectiveness, *Clinical Economics and Outcomes Research*, 2011:3(29-36).

Società Italiana di Farmacologia, Position Paper della SIF - Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della società italiana di farmacologia: Working Paper 2014. Quaderni della SIF (2014) vol. 39-2.

Società Italiana di Reumatologia, Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla Prescrizione dei Farmaci Biosimilari, Milano 14 luglio 2015. <http://www.reumatologia.it/obj/files/Biosimilari/BIOSIMILARI2015.pdf> (Ultimo accesso 26 agosto 2015).

Sun D., Murti T., Altyar A., McDonald K., Abraham I., Potential cost saving from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgastrim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: A simulation study, *Clinical Therapeutics*, 37:4(842-57), 2015.

Tsao N.W., Lo C., Leung M., Marin J.G., Martinusen D., A budget impact analysis of the introduction of erythropoiesis stimulating agent subsequent entry biologics for the treatment of anemia of chronic kidney disease in Canada, *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 2014, 1:28.

Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1613–1620

Part III - Le evidenze di costo-efficacia dei farmaci biotecnologici

This section summarizes the scientific evidence related to the cost-effectiveness of biotech drugs (as in the CeSBio reference list) in Italy. These results are part of a broader project carried out by CeSBio on economic evaluations applied to biotech drugs that includes an analysis of (i) systematic reviews of international studies on cost-effectiveness of biotech drugs (“Le evidenze di costo-efficacia dei farmaci biotecnologici - Ottobre 2015) and (ii) of appraisals carried out by NICE (National Institute for Health and Care Excellence), which relies on cost-effectiveness evidence, published on the CeSBio’s Second Report (“Secondo Rapporto di ricerca 2014: la diffusione dei farmaci biotecnologici, la loro costo-efficacia e i trend legati all’associazione dei farmaci biotecnologici a test per biomarker”).

We relied on PubMed (Medline) and Embase as electronic databases and on a manual research on the index of the three major Italian HTA Journals. The two databases and the Italian Journals Indexes were searched from January 2001 up to January 2015.

Italian cost-effectiveness studies (30 papers retrieved) mostly concern monoclonal antibodies (75%) used for cancer and autoimmune diseases. Almost all studies adopt the perspective of the health care system (more precisely health care services covered by the Italian Servizio Sanitario Nazionale) and are sponsored by the industry. Results of cost-effectiveness are favourable in all studies. Even in cases where the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) is closer to the accepted thresholds or very sensitive to a change in parameters used, the authors advocate for its reasonableness, because the relevant drugs are orphans or because in most simulations (through a sensitivity analysis) the ICER is below threshold.

We also performed a critical appraisal of the selected studies, relying on the BMJ Guidelines: the relevant items were weighted using scores suggested by an Italian expert panel and published in the Italian Journal of Public Health. The quality check was carried out in blind by two researchers and any discrepancy were discussed with a third researcher to reach consensus. The average quality score of the 30 studies is rather high (77% out of 100%): the ‘study design’ dimension is better on average than the ‘discussion and interpretation of results’ and the ‘data collection methods’ dimensions. The average score is a bit higher when health economists are included among co-authors and papers are published on an Italian journal. Variation in quality across studies is limited and, due to the very limited number of studies retrieved, it is not possible to assess which drivers contribute the most to the quality of these papers.

1. Introduzione

Il presente capitolo sintetizza le evidenze disponibili in letteratura sulla costo-efficacia dei farmaci biotecnologici in Italia. Nello specifico sono stati considerati sia articoli su riviste indicizzate nei due principali database internazionali (PubMed-Medline e Embase), che riportano evidenze originali di costo-efficacia (anche nell'ambito di studi multi-paese che includono l'Italia), sia articoli su riviste italiane non indicizzate, escludendo però la letteratura grigia. La Sezione 2 descrive la metodologia utilizzata. La Sezione 3 illustra le evidenze di tali studi e la Sezione 4 contiene una valutazione critica delle evidenze sulla base di score di qualità, desunti dalle Linee-Guida BMJ sul tema (Drummond et al, 1996).

2. Metodologia

L'estrazione degli studi di costo-efficacia è stata condotta sui due principali Database (PubMed-Medline ed Embase). Le parole chiave utilizzate sono “economic evaluation” e “cost-effectiveness”, insieme ai nomi delle 92 molecole analizzate (Prospetto 1) e “Italy”, al fine di individuare gli studi internazionali nei quali fossero presenti dati italiani. Da questa ricerca sono stati filtrati, tramite le apposite funzioni dei due database, gli “original articles”. Inoltre, sono stati imposti i seguenti limiti di ricerca: periodo di pubblicazione da gennaio 2000 a gennaio 2015; lingua dell'articolo ‘inglese’ e ‘italiano’.

Dalla ricerca effettuata nei due database sono stati individuati complessivamente 753 articoli. In seguito ad una selezione operata sui titoli e sugli abstract, sono stati esclusi tutti gli studi che non presentano un'analisi di costo-efficacia (ad esempio analisi comparative di costo), conference abstract, letters to editors e reviews, articoli doppi. Al termine della selezione sono stati inclusi nel database 18 studi.

Sono state ricercate poi manualmente le analisi di costo efficacia pubblicate sulle riviste italiane “Pharmacoeconomics Italian Research Articles”, “Farmeconomia e percorsi terapeutici” e “Quaderni di HTA” dell' Italian Journal of Public Health. Tale ricerca ha consentito di individuare 12 altri articoli. Sono stati quindi complessivamente considerati 30 articoli.

L'analisi di qualità metodologica degli studi si è basata sulle Linee-Guida pubblicate su BMJ (Drummond et al, 1996). In tali linee guida vengono proposte tre sezioni che a loro volta contengono diversi item: disegno dello studio (7 item), raccolta dei dati (14 item) ed analisi ed interpretazione di risultati (14 item). A partire da tale *check list*, un gruppo di esperti italiani (economisti sanitari, igienisti e epidemiologi) ha attribuito ad ogni singolo item un punteggio (AAVV, 2009):

- item poco rilevante (1);
- item abbastanza rilevante (2);
- item molto rilevante (3);
- item indispensabile (4).

Prospetto 1 - Molecole di cui sono stati analizzati gli studi di costo-efficacia

ABATACEPT, ADALIMUMAB, AFLIBERCEPT AGALSIDASE ALFA, AGALSIDASE BETA, ALDESLEUKIN, ALEMTUZUMAB, ALGLUCOSIDASE ALFA, ALTEPLASE, ANAKINRA, BASILIXIMAB, BELATACEPT, BELIMUMAB, BEVACIZUMAB, BRENTUXIMAB CANAKINUMAB, CATUMAXOMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL, CETUXIMAB, CHORIOGONADOTROPIN ALFA, DARBEPOETIN ALFA, DENOSUMAB, DORNASE ALFA, ECVLIZUMAB, EFALIZUMAB, EPOETIN ALFA, EPOETIN BETA, EPOETIN THETA, EPOETIN ZETA, EPTACOG ALFA (ACTIVATED), EPTOTERMIN ALFA, ETANERCEPT, EXENATIDE, FILGRASTIM, FOLLITROPIN ALFA, FOLLITROPIN BETA, GALSULFASE, GLUCAGON, GOLIMUMAB, IBRITUMOMAB TIUXETAN, IDURSULFASE, IMIGLUCERASE, INFILIXIMAB, INSULIN ASPART, INSULIN DETEMIR, INSULIN GLARGINE, INSULIN GLULISINE, INSULIN HUMAN BASE, INSULIN LISPRO, INTERFERON ALFA-2B, INTERFERON BETA-1A, INTERFERON BETA-1B, IPILUMUMAB, LARONIDASE, LENOGRASTIM, LEPIRUDIN, LIRAGLUTIDE, LUTROPIN ALFA, MECASERMIN, METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA, MOROCTOCOG ALFA, NATALIZUMAB, NONACOG ALFA, OCTOCOG ALFA, OFATUMUMAB, OMALIZUMAB, PALIFERMIN, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PEGAPTANIB, PEGFILGRASTIM, PEGINTERFERON ALFA-2A, PEGINTERFERON ALFA-2B, PEGVISOMANT, PERTUZUMAB, RANIBIZUMAB, RASBURICASE, RITUXIMAB, ROMIPLOSTIM, SOMATROPIN, TASONERMIN, TENECTEPLASE, TERIPARATIDE, THYMALFASIN, THYROTROPIN ALFA, TOCILIZUMAB, TRASTUZUMAB, TRASTUZUMAB EMTANSINE USTEKINUMAB, VACCINE HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN, VACCINE HUMAN PAPPILLOMAVIRUS (HPV), VELAGLUCERASE ALFA.

Il punteggio finale per ogni item è stato calcolato come punteggio mediano delle risposte, ed il punteggio globale è stato calcolato come somma dei singoli punteggi mediani. I punteggi sono stati validati statisticamente mediante il test di Kruskal-Wallis. La sommatoria dei punteggi mediani è pari a 26 per la sezione “disegno dello studio”, 45 per la sezione “Raccolta dati” e 48 per la sezione “Analisi ed interpretazione dei risultati”, per un totale di 119 punti (Tabella 16).

Tabella 16 - Gli item della checklist di BMJ ed i pesi attribuiti da tali item dalla consensus italiana

ITEM	TEMPLATE DRUMMOND	TRADUZIONE	PUNTEGGIO
1	The research question is stated	E' dichiarata la domanda di ricerca?	4
2	The economic importance of the research question is stated	E' dichiarate l'importanza economica della domanda di ricerca?	3
3	The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified	E' dichiarato e giustificato il punto di vista dell'analisi?	4
4	The rationale for choosing alternative programmes or interventions compared is stated	E' dichiarato il razionale per la scelta delle alternative?	4
5	The alternatives being compared are clearly described	Le alternative oggetto di comparazione sono chiaramente descritte?	4
6	The form of economic evaluation is stated	E' dichiarato esplicitamente il tipo di analisi economica?	4
7	The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the research question addressed	E' giustificata la scelta del tipo di valutazione economica in relazione alla domanda di ricerca?	3
8	The source(s) of effectiveness estimates used are stated	E' dichiarata la fonte dei dati di efficacia utilizzati?	4
9	Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study)	Se i dati di efficacia sono desunti da un solo studio, sono riportati i dettagli del disegno e dei risultati di tale studio?	3
10	Details of the method of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on an overview of a number of effectiveness studies)	Se i dati di efficacia si riferiscono a più studi, sono riportati i dettagli del metodo utilizzato per la sintesi dei risultati o per le meta-analisi di tali studi?	3
11	The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated	Sono dichiarati gli indicatori di esito primari della valutazione economica?	4
12	Methods to evaluate health states and other benefits are stated	Sono dichiarati i metodi per valutare lo stato di salute e gli altri eventuali benefici?	4
13	Details of the subjects from whom valuations are obtained are given	Sono riportate le caratteristiche dei soggetti da cui derivano le valutazioni sullo stato di salute o gli altri benefici?	3
14	Productivity changes (if included) are reported separately	I cambiamenti di produttività (se inclusi) sono stati riportati separatamente?	2
15	The relevance of productivity changes to the study question is discussed	E' chiaramente indicata la rilevanza dei cambiamenti nella produttività rispetto alla domanda di ricerca?	2
16	Quantities of resource used are reported separately from their unit costs	La quantità di risorse utilizzate sono riportate separatamente dal loro costo unitario?	3
17	Methods for the estimation of quantities and unit costs are described	E' descritto il metodo per la stima delle risorse utilizzate e dei relativi costi unitari?	4
18	Currency and price data are recorded	Sono indicati la valuta ed i dati di prezzo?	3
19	Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given	Sono riportati i dettagli degli eventuali aggiustamenti dei prezzi per l'inflazione o per la conversione monetaria?	3
20	Details of any model used are given	Sono riportati i dettagli dei modelli utilizzati?	3
21	The choice of the model used and the key parameters on which it is based are justified	E' giustificata la scelta del modello e dei suoi parametri chiave?	4
22	Time horizon of costs and benefits is stated	E' dichiarato l'orizzonte temporale dell'analisi?	4
23	Discount rate(s) is stated	E' dichiarato il tasso di sconto?	4
24	Choice of discount rate(s) is justified	E' giustificata la scelta del tasso di sconto?	3
25	An explanation is given if costs are not discounted	Se i costi non risultano scontati, è stata fornita una spiegazione?	3
26	Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data	Sono presenti i dettagli dei test statistici e degli intervalli di confidenza?	3
27	The approach to sensitivity analysis is given	E' specificata la modalità con cui viene effettuata l'analisi di sensibilità?	4
28	The choice of variables for sensitivity analysis is justified	E' giustificata la scelta delle variabili per l'analisi di sensibilità?	3
29	The ranges over which variables are varied are stated	E' dichiarato il range di variazione delle variabili utilizzate per l'analisi di sensibilità?	3
30	Relevant alternatives are compared	Sono state comparate le alternative rilevanti?	3
31	Incremental analysis is reported	E' riportata un'analisi incrementale?	3
32	Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form	I principali outcome dello studio sono riportati in forma aggregata e disaggregata?	3
33	The answer to the study question is given	Lo studio fornisce una risposta all'obiettivo iniziale della ricerca?	4
34	Conclusions follows from the data reported	Le conclusioni riflettono i risultati del lavoro?	4
35	Conclusions are accompanied by the appropriate caveats	Sono esplicitati nelle discussioni i limiti del lavoro?	4

La qualità degli studi è stata valutata da due revisori indipendenti (Margherita Battista, PhD, e Paolo di Procolo, PhD, dell'Università del Piemonte Orientale) in doppio cieco. Al termine di questa fase le rare divergenze per ogni item sono state risolte tramite discussione.

Successivamente, per ogni singolo studio considerato, è stato ricalcolato il punteggio massimo ottenibile eliminando dal conteggio gli item per i quali, nella valutazione di qualità è stata data risposta “non applicabile”. Questo è stato fatto al fine di evitare una sottostima del punteggio complessivo di qualità.

3. I risultati degli studi

Come già specificato, sono stati individuati 30 studi italiani di valutazione economica pubblicati su riviste internazionali e nazionali.

Il 75% degli studi riguarda anticorpi monoclonali (adalimumab, infliximab e rituximab sono le molecole maggiormente interessate) e solo il 25% considera altri farmaci biotecnologici (etanercept e vaccino HPV sono le due molecole con almeno tre studi di riferimento). Le patologie autoimmuni e tumorali sono quelle più interessate (70% degli studi). Quasi tutti gli studi adottano la prospettiva del sistema sanitario (28 su 30). Solo in quattro paper l'analisi nella prospettiva del sistema sanitario è accompagnata da una valutazione della costo-efficacia nella prospettiva sociale. Nei rimanenti due studi è stata adottata una prospettiva più ristretta (costo del farmaco / ospedale). Il 75% circa degli studi si basa su modelli, in gran parte probabilistici e markoviani. Solo quattro studi si basano su evidenze di real-life ed uno su dati desunti da trial. Due dei 17 studi pubblicati su riviste internazionali riguardano altri paesi oltre all'Italia. Gli studi per i quali vengono segnalati i soggetti finanziatori (23 dei 30) sono sponsorizzati da imprese (Figura 15).

I risultati degli studi italiani sulla costo-efficacia dei farmaci sono sostanzialmente sempre favorevoli (Tabella 17). Anche nel caso di studi caratterizzati da valori più incerti o più prossimi (o di poco superiori) ai valori soglia di costo-efficacia, gli autori dichiarano una sostanziale ragionevolezza del rapporto incrementale di costi-efficacia, o perché si tratta di farmaci orfani (e quindi con valori attesi di costo-efficacia più sfavorevoli per effetto di prezzi elevati) o perché, a fronte di una sostanziale variabilità degli esiti, viene segnalato come gran parte dei valori di tale rapporto si trovino al di sotto della soglia. Dalle analisi di sensibilità, condotte attraverso sia metodi deterministici sia approcci probabilistici, emerge come il valore di costo-efficacia sia sensibile ad alcuni parametri quali orizzonte temporale dell'analisi, costo delle terapie (prezzo effettivo del farmaco, dosaggi e durata del trattamento), comparatore utilizzato.

Figura 15 – Le principali caratteristiche degli studi di costo-efficacia su farmaci biotecnologici italiani selezionati

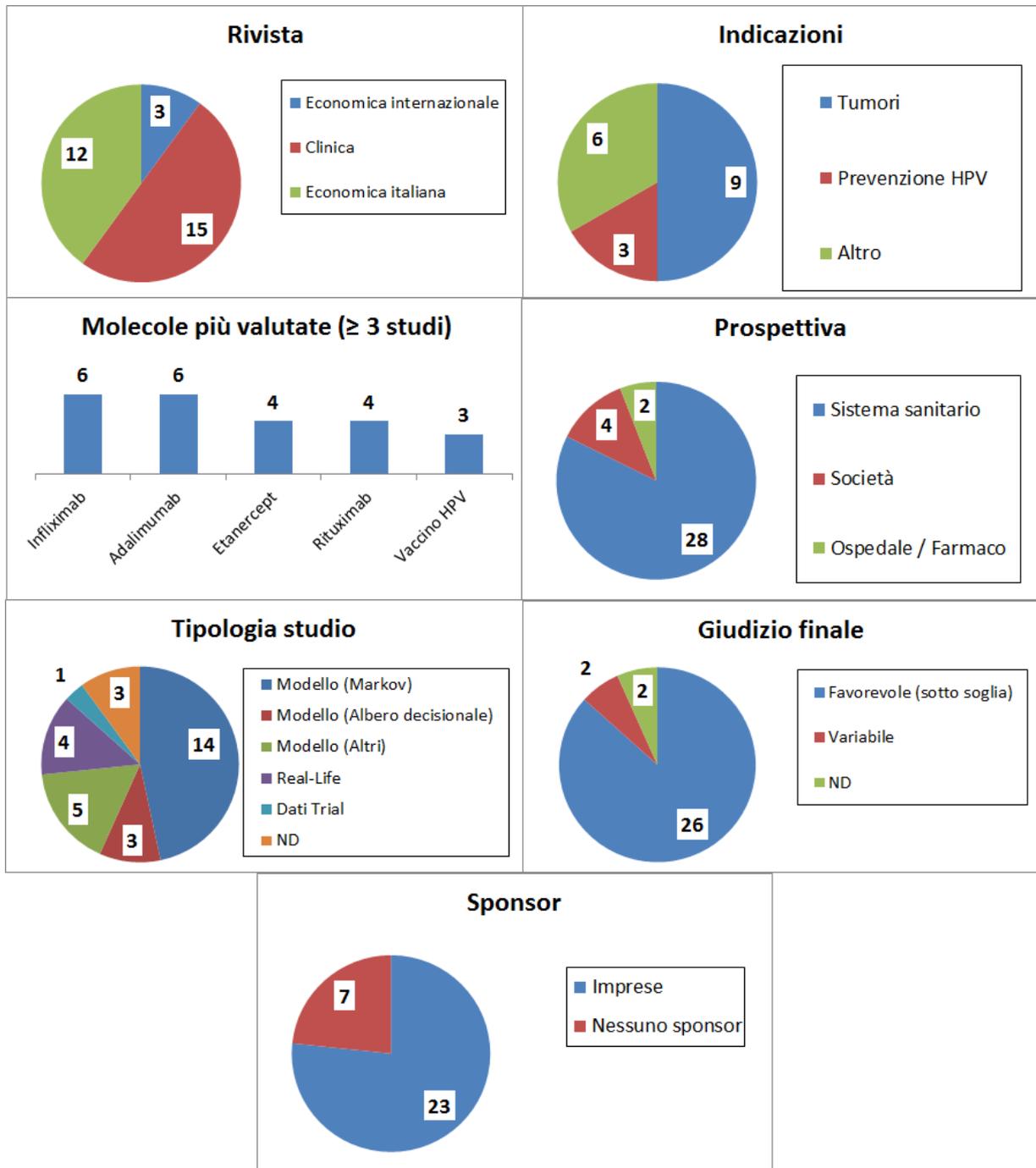


Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
1	SI	Rituximab	In associazione con metotressato	No trattamento (ipotesi che in assenza di trattamento i pazienti rimangano al baseline)	Patologia autoimmune	Artrite reumatoide	Pazienti che hanno fallito almeno un trattamento con un farmaco anti-TNFalfa	Trattamento farmacologico	Real-life (6 mesi di osservazione, 32 pazienti)	Costo per QALY	-	ICER inferiore ai valori soglia. Rituximab più costo-efficace in II linea che in linee successive	Orizzonte temporale - Dopo 12 mesi di trattamento: 23.696 - Dopo 6 mesi di trattamento: 15.114 Linea di trattamento - Quarta linea di trattamento: 33.308 - Terza linea di trattamento: 14.202 - Seconda linea di trattamento: 14.447	14.202 - 33.308	ND
2	SI	Pegfilgrastim	-	Filgrastim ogni 6 giorni	Tumori	Carcinoma mammario	Stadio precoce che ricevono chemioterapia adiuvante associata a un rischio di FN ≥20%.	Sistema sanitario	Modello (albero decisionale)	Cost per QALY Cost per LYG	Amgen	Pegfilgrastim è costo-efficace sia nell'analisi base-line che a seguito dell'analisi di sensibilità	ICER: 409 per LYG e 429 per QALY	Da dominante a < 8.000	Deterministica una via - Rischio relativo di neutropenia febbrile (principale) - Costo farmaci, costo di somministrazione dei farmaci, costo associato ad ospedalizzazione pazienti, numero di cicli chemioterapia (altre)
3	SI	Infiximab	-	Adalimumab e etanercept	Patologia autoimmune	Psoriasi a placche cronica	-	Sistema sanitario	ND	Costo per paziente "PASI-75" (miglioramento di almeno il 75% - psoriasis area and severity index)	-	Infiximab da dominante a ICER per pazienti con PASI-75 di circa € 33.000	Dopo 24 settimane - Dominante vs etanercept 50 mg due volte alla settimana - ICER da 2.940 a 33.632 vs etanercept altri dosaggi - ICER 16.069 vs adalimumab Dopo 48-50 settimane: - Dominante vs etanercept 50 mg due volte alla settimana - ICER 3.943 vs etanercept step down: - ICER 22.507 vs adalimumab	2.839 - 33.632	Deterministica una via (ipotesi in quanto non specificato) - Prezzo infiximab

Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia (segue)

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
4	SI	Denosumab	-	Risedronato Alendronato generico Alendronato originatore Ibandronato Stronzio ranelato	Osteoporosi	Prevenzione delle fratture correlate all'osteoporosi post menopausale	-	Sistema sanitario	ND	Costo per QALY	Amgen	Con un valore soglia di €30.000, denosumab risulta costo efficace con una probabilità del 85% vs risedronato, del 95% vs ibandronato e stronzio ranelato, del 65% rispetto a alendronato	Risedronato: 10.302 Alendronato generico: 18.047 Alendronato branded: 17.133 Ibandronato: 2.158 Stronzio ranelato: 69	69 -18.047	Probabilistica, variando costi unitari, rischio di frattura, compliance, tempo di offset (la durata dell'efficacia dopo la sospensione del trattamento), tasso di mortalità a causa di frattura, durata del trattamento, e valore dell'utilità
5	SI	Vaccino HPV	Preceduta da screening	Screening	Prevenzione HPV	Prevenzione HPV	-	Sistema sanitario	Modello (Markov, Bayesiano, Multicoorte)	Costo per QALY	Sanofi Pasteur	Il programma è costo-efficace (ICER < € 20.000) in tutti i casi presi in considerazione (vaccinazione solo su 2 coorti di popolazione femminile - 12 e 15 anni; su 3 coorti - anche 18 anni; su 4 coorti - anche 25 anni.	2 coorti: 12.013 (95% CI: 2.364–22.481), 3 coorti: 13.232 (95% CI, 4.432–22.939) 4 coorti: 15.890 (95% CI, 7.179–25.139)	2.364 – 22.481	Probabilistica (dettagli non specificati)
6	SI	Interferon beta-1b	Da diagnosi a Sindrome Clinicamente Isolata (Trattamento precoce)	Trattamento successivo in fase di Sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS)	Patologia autoimmune	Sclerosi multipla	-	Sistema sanitario, Società	Modello (Open cohort)	Costo per QALY	Bayer	Trattamento precoce con IFNβ-1b risulta costo efficace per SSN (ICER: €2.575) e dominante per la prospettiva della società	Trattamento precoce con IFNβ-1b risulta costo efficace per SSN (ICER:2.575) e dominante per la prospettiva della società	2.575	Deterministica a una via / più vie (valore massimo ICER di poco superiore a 20.000), Probabilistica, Scenario Diversi parametri (incluso passaggio a IFNβ-1a)
7	SI	Follitropin-beta	-	FSH-urinario (u-FSH)	Fertilizzazione in vitro (FV)	Fertilizzazione in vitro (FV)	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	Organon	L'ICER varia da € 9.900 a 13.400, a seconda del setting assistenziale e dalla tipologia di trattamento	L'ICER varia da 9.900 a 13.400, a seconda del setting assistenziale e dalla tipologia di trattamento	9.900-13.400	Deterministica a una e due vie (costo ed efficacia del farmaco)
8	SI	Infliximab	Strategia Top-down (TD) con infliximab 1°- induzione di infliximab + azatioprina 2°- ri-somministrazioni e di infliximab + azatioprina 3°- steroidi + azatioprina	Approccio step-up (SU) 1°- metilprednisolone 2°- metilprednisolone + azatioprina 3°- infliximab + azatioprina	Patologia autoimmune	Morbo di Chron (CD)	Da moderato a severo.	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	-	La strategia TD è dominante rispetto a quella SU	La strategia TD è dominante (0,14 QALY in più / risparmio di 773 per paziente)	Dominante	Deterministica ad una via. Alta sensibilità al tasso di ricaduta dei pazienti, al costo di infliximab ed alla prospettiva temporale (la strategia TD è dominante dal quinto anno)

Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia (segue)

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
9	SI	Vaccino HPV	Vaccino quadrivalente + screening	Screening	Prevenzione HPV	Prevenzione HPV	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY Costo per LYG	Sanofi Pasteur	Vaccinazione HPV è costo efficace	ICER 12.303 per LYG ICER 9.569 per QALY	€ 12,303	Deterministica ad una via con diversi parametri introdotti (ICER varia da circa 4.000 a 30.000)
10	SI	Etanercept Infliximab Adalimumab	Pazienti in gran parte trattati con etanercept	Trattamenti convenzionali (analisi pre-post sulla stessa popolazione)	Patologia autoimmune	Artrite psoriatca	Pazienti con risposta inadeguata ai trattamenti convenzionali	Sistema sanitario, Società	Real-life (18 mesi di osservazione, 107 pazienti)	Costo per QALY	Wyeth	I valori di ICER sono ai limiti delle soglie di accettabilità (ICER € 40.876 per l'SSN; ICER € 37.591 nella prospettiva sociale). L'82% dei pazienti è al di sotto dei € 45.000	ICER 40.876 nella prospettiva SSN ICER 37.591 nella prospettiva sociale	37.591 - 40.876	ND
11	SI	Etanercept Adalimumab Infliximab	-	Trattamenti convenzionali (analisi pre-post sulla stessa popolazione)	Patologia autoimmune	Psoriasi a placche	Pazienti con risposta inadeguata ai trattamenti convenzionali	Sistema sanitario	Real-life (6 mesi di osservazione, 185 pazienti)	Costo per QALY	Pfizer	L'ICER complessivo è al di sotto di € 30.000. I valori di costo-efficacia sono più favorevoli per etanercept	ICER totale: 28.656 Etanercept: 25.839 Adalimumab 29.285 Infliximab: 53.525	25.839 - 53.525	Deterministica univariata e probabilistica (variazioni di HR-QOL e di costi unitari per prestazioni sanitarie). L'analisi deterministica mostra valori sempre inferiori a 32.000. L'analisi probabilistica mostra valori inferiori ai 30.000 nel 64,1% dei casi ed a 40.000 nel 96,2 % dei casi.
12	SI	Abatacept, adalimumab, etanercept, rituximab in diverse sequenze	(1) etanercept-abatacept-adalimumab (2) etanercept-rituximab-adalimumab (3) etanercept-adalimumab-abatacept (4) etanercept-adalimumab-infliximab	Valutazione comparativa tra le diverse sequenze	Patologia autoimmune	Artrite reumatoide	Patologia moderata / severa, con risposta insufficiente ad almeno un agente anti-TNF	Sistema sanitario	Modello (non specificato)	Costo medio per giorno in remissione Costo per giorni con bassa attività di malattia (DAS28 ≤ 3.2)	Bristol Myers Squibb	L'analisi propone come risultato il costo medio per unità di beneficio delle quattro sequenze e non un ICER	Costo medio per giorno con malattia a bassa attività Seq (1): 367 Seq (2): 456 Seq (3): 642 Seq (4): 1,164 Costo medio per giorno in remissione Seq (1): 741 Seq (2): 1,158 Seq (3): 2.173 Seq (4) 3.923	-	-
13	SI	Rituximab	In associazione con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP)	CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone)	Tumori	Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)	-	Sistema sanitario	Modello (albero decisionale)	Costo per LYG	Roche	R-CHOP è dominante rispetto al regime CHOP nel caso-base. L'analisi di sensibilità mostra però variazioni importanti della costo-efficacia e gli autori sottolineano come ulteriori analisi dovrebbero essere effettuate su pazienti a prognosi sfavorevole	Il regime R-CHOP è considerato dominante rispetto al regime CHOP, incorporando la terapia di salvataggio	Dominante	Deterministica univariata (essenzialmente su dati di efficacia) completa risposta a 5 mesi, sopravvivenza libera da ricadute a 3 anni e sopravvivenza globale a 3 anni. ICER < 50.000

Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia (segue)

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
14	SI	Bevacizumab	In combinazione con cisplatino e gemcitabina (BCG)	Pemetrexed in combinazione con cisplatino (PC)	Tumori	Carcinoma polmonare non a piccole cellule a avanzato non squamoso	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per LYG	Roche	Gli autori sostengono che l'ICER è ragionevole	ICER pari 34.919	€ 37,957	Nell'analisi di sensibilità sono stati variati i seguenti parametri: - prezzo di gemcitabina - costi di somministrazione per BCG - peso corporeo dei pazienti
15	SI	Cetuximab	In associazione a radioterapia	Radioterapia	Tumori	Carcinoma avanzato della testa e del collo a cellule squamose.	-	Sistema sanitario	Trial clinico Fase	Costo per QALY Costo per LYG Costo per PFS	Merck KGaA	L'ICER è sempre al di sotto di € 15.000. L'ICER risulta più favorevole in Italia rispetto agli altri paesi. Il costo per QALY e PFS risulta inferiore al costo per LYG	ICER varia tra 6.195 e 8.874	6.195-8.874	Deterministica a una via (dati di efficacia e costo unitario cetuximab). I valori variano da 5.934 e 23.740. Le maggiori variazioni derivano dalle diverse estrapolazioni dei dati di sopravvivenza
16	SI	Trastuzumab	Terapia adiuvante	Terapia adiuvante senza trastuzumab	Tumori	Carcinoma mammario	Terapia adiuvante, Pazienti HER-2 positivi	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY Costo per LYG	-	I valori di ICER sono compresi tra € 10.000 e € 17.000 circa nel caso base. Le analisi di sensibilità mostrano ICER superiori ai € 50.000 per le pazienti di età superiore ai 76 anni e considerando un orizzonte temporale inferiore ai 7,8 anni	Costo per LYG incrementale compreso tra 11.549 e 17.192 Costo per QALY incrementale compreso tra 10.049 e 14.861	Costo per LYG incrementale compreso tra 11.549 e 17.192 Costo per QALY incrementale compreso tra 10.049 e 14.862	Probabilistica. I fattori che influiscono maggiormente sul risultato della costo efficacia sono: - orizzonte temporale - età dei pazienti - rischio di ricaduta
17	SI	Sequenza: tocilizumab, adalimumab, rituximab, abatacept + metotressato	-	Trattamento standard: sequenza etanercept, adalimumab o infliximab, rituximab, abatacept + metotressato	Patologia autoimmune	Artrite reumatoide	Pazienti con risposta inadeguata ai DMARDs tradizionali	Sistema sanitario	Modello (Microsimulazione)	costo per QALY	Roche	La sequenza con tocilizumab è una strategia costo efficace nel trattamento dei pazienti con AR con risposta inadeguata ai DMARDs	Tocilizumab domina sulla terapia standard Se tocilizumab è aggiunto alla terapia standard, senza sostituire gli anti TNF-alfa, l'ICER è pari a 17.100 per QALY.	ICER va da dominante a 18.587 per QALY.	Probabilistica I costi di trattamento sono il più importante driver del modello economico
18	SI	Belimumab	In associazione a terapia standard	Terapia standard (farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, antimalarici, immunosoppressori)	Patologia autoimmune	Lupus eritematoso sistemico	-	Sistema sanitario, Società	Modello (Microsimulazione)	Costo per QALY Costo per LYG	-	Gli autori concludono che belimumab è una terapia costo-efficace sia dalla prospettiva del SSN che nella prospettiva sociale.	Nella prospettiva del SSN l'ICER è pari a 22.990 per LYG e 32.859 per QALY guadagnato. Nella prospettiva della società l'ICER è pari a 20.119 per LYG e 28.754 per QALY guadagnato.	-	Deterministica univariata e probabilistica: i principali driver sono i dati di efficacia ed il tasso di discontinuità della terapia.

Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia (segue)

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
19	NO	Abatacept	-	Etanercept, adalimumab, infliximab	Patologia autoimmune	Artrite reumatoide	-	Sistema sanitario	Modello (Microsimulazione)	Costo per QALY	Bristol Myers Squibb	La costo-efficacia risulta pari a circa € 18.500	ICER: 18.567	-	Deterministica univariata su diversi parametri di efficacia, costo e caratteristiche dei pazienti. L'ICER è compreso tra 16.300 e 23.000
20	NO	Etanercept, infliximab, adalimumab	-	Trattamento standard	Patologia autoimmune	Artrite psoriatice	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	-	Adalimumab domina infliximab e risulta costo-efficace rispetto ad etanercept	Adalimumab vs etanercept: ICER per QALY 1.933 Adalimumab domina infliximab	1.933 - 1.991	Probabilistica (dati di efficacia): risultato robusti
21	NO	90Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin)	-	Terapie attualmente disponibili in terza linea (chemioterapia, radioterapia, trapianto di cellule staminali)	Tumori	Linfoma Non-Hodgkin (LNH) refrattario o recidivato	-	Sistema sanitario	ND	Costo per LYG libero da terapia	Bayer	L'ICER è pari a € 27.834 per LYG libero da terapia	L'ICER è pari a 27.834 per LYG libero da terapia	-	Deterministica ad un via: le variazioni dell'ICER sono relativamente modeste
22	NO	Rituximab	Terapia di mantenimento	Osservazione del paziente	Tumori	Linfoma follicolare	Paziente refrattario o recidivante	Ospedale	Modello (Markov)	Costo per QALY Costo per LYG Costo per PFS	Roche	L'uso di rituximab come terapia di mantenimento è una strategia costo-efficace. L'analisi di sensibilità mostra valori sempre inferiori ai € 14.000	ICER: 9.903 per LYG ICER: 6.748 per PFS ICER: 11.097 per QALY	-	Deterministica ad una via (diversi parametri riferiti all'efficacia - es. durata del beneficio clinico, tempo alla ricaduta - ed ai costi - es. numero di dosi di rituximab per paziente. Probabilistica. ICER sempre inferiore 14.000
23	NO	Rituximab	In associazione a CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone)	CHOP	Tumori	Linfoma non-hodgkin aggressivo	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY Costo per LYG	Roche	I valori di costo-efficacia sono relativamente bassi e non variano sensibilmente nell'analisi di sensibilità	ICER per LYG: 13.732 per pazienti di età ≥ 60 anni/ 13.717 per pazienti di età < 60 anni. ICER per QALY: 12.879 per pazienti di età ≥ 60 anni / 13.362 per pazienti di età < 60 anni.	ICER per LYG: 13.732 - 13.717 ICER per QALY: 12.879 - 13.362	Deterministica a una e più vie. Simulazione Monte Carlo. Sensibilità dei dati, soprattutto a orizzonte temporale, costo del follow-up e durata dell'efficacia
24	NO	Alteplase	In associazione a trattamento standard	Trattamento standard	Patologia cardiovascolare	Ictus ischemico	Fase acuta	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	Boehringer Ingelheim	Alteplase risulta dominante. La dominanza è confermata in gran parte dai risultati dell'analisi di sensibilità	Alteplase risulta dominante	-	Deterministica e probabilistica. La probabilità che la costo-efficacia sia inferiore ai 10.000 è quasi al 100%

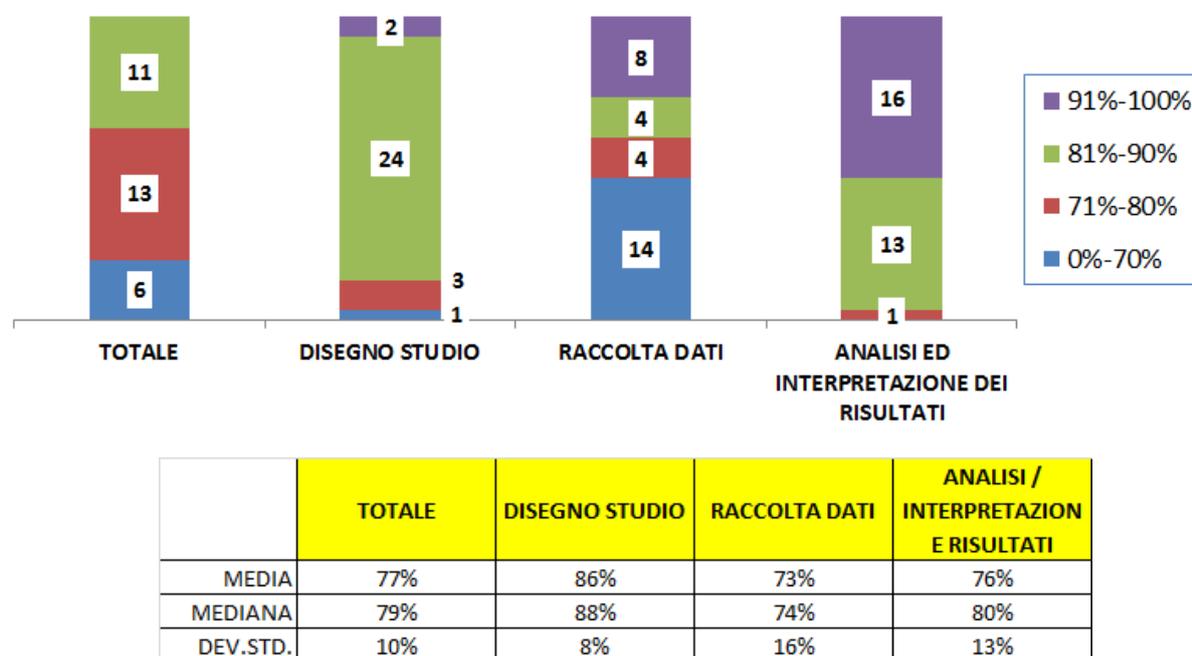
Tabella 17 – Il quadro degli studi italiani di costo-efficacia (segue)

Num.	Indic.	Molecola	Ulteriori specifiche	Comparatore	Indicazione (area)	Indicazione	Ulteriori specifiche	Prospettiva di analisi	Tipologia di studio	Tipologia ICER	Sponsor	Risultati	Valore ICER (€)	ICER (€) (Δ variazione)	Analisi sensibilità
25	NO	Palivizumab	-	No profilassi	Patologia respiratoria	Prevenzione delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (RSV)	Bambini pretermine a diversa età gestazionale con o senza complicazioni	Sistema sanitario	Modello (albero decisionale)	Costo per QALY Costo per LYG	Abbvvie	ICER inferiori ai € 20.000. Gli ICER sono minori per i bambini pretermine con displasia broncopolmonare (BPD) e via via maggiori per i pretermine con età gestazionale inferiore a 33 settimane e con età gestazionale compresa tra le 33 e le 35 settimane	ICER: 19.813 per LYG; 10.524 per QALY. Gli ICER sono minori per i bambini pretermine con displasia broncopolmonare (BPD) e via via maggiori per i pretermine con età gestazionale inferiore a 33 settimane e con età gestazionale compresa tra le 33 e le 35 settimane	-	Deterministica a una via Analisi per valori-soglia I valori presentano una bassa variabilità
26	NO	Adalimumab Etanercept Infliximab	-	DMARDs tradizionali	Patologia autoimmune	Artrite reumatoide	Grado severo (HAQ > 1,5)	Sistema sanitario	Real life (Registro GISE, 5 anni di osservazione, 251 pazienti in anno base)	Costo per QALY	Pfizer	Gli autori sostengono che l'ICER è ragionevole, ma segnalano come limite dello studio la mancata randomizzazione dei pazienti (la popolazione di controllo è simulata)	Adalimumab: 34.273 Etanercept: 25.130 Infliximab: 25.407	-	Deterministica ad una via (dosaggio di infliximab, costi di somministrazione etanercept e adalimumab, % delle infusioni erogate in day hospital, costo DMARDs tradizionali): valori ICER sempre inferiori a 50.000
27	NO	Vaccino HPV	Cervarix*	Gardasil® Solo screening	Prevenzione HPV	Prevenzione HPV	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	GSK	Il vaccino è costo-efficace, ma il valore della costo-efficacia dipende dall'orizzonte temporale e dall'applicazione dello sconto	Cervarix® 2 dosi vs Gardasil® 2 dosi: 8.319 Cervarix® 2 dosi vs Gardasil® 3 dosi: Cervarix è dominante Cervarix® 2 dosi verso non vaccinazione (solo screening): 13.980 - 1.886	Da dominante a 13.980	Deterministica a una via, Probabilistica Uno dei fattori più rilevanti è l'applicazione dello sconto, dati gli effetti a lungo termine del vaccino: 80% ICER sotto la soglia di 50.000; 55% ICER sotto soglia di 50.000.
28	NO	Ranibizumab	-	Pegaptanib Terapia fotodinamica con verteporfina (PDT-V).	Degenerazione e maculare senile	Degenerazione maculare senile	-	Sistema sanitario, Società	Modello (Markov)	Costo per QALY	Novartis	Ranibizumab è valutato come terapia costo-efficace con una elevata sensibilità al numero di somministrazioni erogate	Prospettiva SSN ICER compreso tra 5.714 e 18.116 Prospettiva sociale ICER compreso tra 5.709 e 18.108 ICER più favorevole nel confronto con pegaptanib e popolazione meno anziana	Prospettiva SSN ICER compreso tra 5.714 e 18.116 Prospettiva sociale ICER compreso tra 5.709 e 18.108	Deterministica a una via, Probabilistica. Maggiore sensibilità a numero di somministrazioni di ranibizumab e pegaptanib ed utilità associata ai due trattamenti. Nell'analisi probabilistica viene evidenziata un'alta probabilità (80/90%) che ICER sia inferiore a 30.000
29	NO	Lapatinib	-	1) Capecitabina 2) Trastuzumab + capecitabina 3) Mix di trattamenti	Tumori	Carcinoma mammario	Pazienti HER2+ con tumore metastatico	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY Costo per PFS	GSK	I risultati sono contrastanti a seconda del comparatore: la terapia è dominante vs l'associazione trastuzumab + capecitabina, mentre non è costo-efficace vs capecitabina. Viene rilevato un dato di real-life derivante dal mix di mercato dei due farmaci di confronto di € 39.200	1) ICER 104.965 per QALY; 56.370 per PFLY 2) Dominante 3) ICER 39.200 per QALY; 26.736 per PFLY	Da dominante a 104.965	Deterministica a una via Il parametro cui ICER è più sensibile è la % di trastuzumab utilizzato nella terapia di confronto. L'ICER si mantiene comunque quasi sempre al di sotto di 50.000
30	NO	Octocog alfa (profilassi)	Somministrazione continuativa a seguito del primo episodio di sanguinamento intra-articolare e prima dei 2 anni di età	Octocog alfa (on demand)	Emofilia A	Emofilia A	-	Sistema sanitario	Modello (Markov)	Costo per QALY	-	La terapia profilattica presenta un'elevata incertezza sotto il profilo della costo-efficacia. Gli autori affermano però che, data la natura del target (malattia rara), il profilo di costo-efficacia è accettabile	ICER 35.036	-	Probabilistica Il fattore principale è rappresentato dall'orizzonte temporale. ICER < 30.000 nel 45% dei casi; < 70.000 nel 92% dei casi.

4. La qualità degli studi italiani

La Figura 16 mostra il punteggio di qualità ottenuto da tutti gli studi italiani, calcolato sulla base di una risposta “sì” dei revisori ad ogni item qualitativo moltiplicata per il corrispondente valore complessivo potenziale, ovvero il punteggio totale al netto delle voci “non applicabile”. Come evidente dal grafico, la qualità degli studi è molto elevata, con un valore medio di 77%, una mediana di 79% ed una variabilità molto bassa tra gli studi. In generale i *paper* mostrano una maggiore qualità nel disegno dello studio, seguito dalla analisi ed interpretazione dei risultati e dalla metodologia di raccolta dei dati.

Figura 16 – La qualità degli studi selezionati (distribuzione per incidenza sul punteggio massimo potenziale e valori di sintesi)



L’analisi della qualità degli studi per tipologia (indicizzazione rivista, target terapeutico, prospettiva di analisi, ecc.) è fortemente inficiata dalla bassa numerosità degli stessi, che non consente di effettuare analisi specifiche di significatività delle differenze nei valori di sintesi. La Tabella 18 evidenzia i valori medi, minimi, massimi ed alcuni indicatori di variabilità della qualità degli studi, mentre la Tabella 4 riporta le valutazioni di qualità dei singoli studi. Non si osservano differenze rilevanti tra tipologie di paper. Alcuni dati sono coerenti con quanto atteso: ad esempio, si osserva una qualità media maggiore nel caso di presenza di economisti

nel gruppo di lavoro. Altri risultati sono più sorprendenti: ad esempio, la qualità media degli studi pubblicati su riviste non indicizzate (che non significa però che tali riviste non siano soggette ad un sistema di referaggio) è stata giudicata superiore a quella delle riviste indicizzate. Si tratta comunque di differenze medie abbastanza trascurabili in un contesto di bassa variabilità nei giudizi di qualità attribuiti.

Tabella 18 – La qualità degli studi selezionati per tipologia (distribuzione per incidenza sul punteggio massimo potenziale)

Item descrittivi studio	Num (tot=30)	Media (tot = 77.4%)	Min: 55.4%	Max: 89.4%	Dev Std (tot=9.9%)	Coefficiente Variazione (tot=13.4%)
Presenza economisti						
Si	23	78.4%	55.4%	89.4%	8.6%	10.9%
No	7	74.0%	58.6%	89.0%	13.7%	18.5%
Indicizzazione rivista						
SI	19	74.8%	55.4%	89.4%	10.7%	14.4%
No	11	81.9%	72.5%	89.0%	6.4%	7.8%
Indicazione						
Patologia autoimmune	12	71.2%	55.4%	89.4%	11.1%	15.6%
Tumori	9	84.4%	78.9%	89.0%	4.0%	4.8%
Altro	9	78.6%	68.8%	89.0%	7.4%	9.5%
Prospettiva analisi						
Sistema sanitario	26	78.3%	55.4%	89.0%	9.2%	11.8%
Anche società	4	71.2%	58.6%	89.4%	13.4%	18.8%
Tipologia studio						
Markov	18	77.0%	55.4%	88.4%	8.7%	11.3%
Altri modelli	4	87.6%	83.0%	89.4%	3.0%	3.5%
Real-life	5	71.3%	58.6%	89.0%	11.8%	16.5%
ND	3	76.2%	61.6%	88.1%	13.4%	17.6%
Sponsor						
Industria	23	79.2%	55.4%	89.4%	9.5%	12.0%
Nessuno	7	71.6%	61.6%	88.4%	9.7%	13.5%

Tabella 19 – La qualità degli studi italiani di costo-efficacia (% dello score massimo)

Num.	Disegno	Dati	Risultati	Totale
1	85%	58%	56%	63%
2	88%	92%	87%	89%
3	88%	66%	44%	62%
4	100%	63%	80%	79%
5	73%	55%	93%	75%
6	88%	79%	100%	89%
7	88%	66%	60%	69%
8	88%	55%	75%	71%
9	88%	66%	75%	75%
10	88%	40%	58%	59%
11	85%	66%	67%	71%
12	88%	37%	52%	55%
13	88%	82%	81%	83%
14	88%	74%	81%	80%
15	88%	92%	87%	89%
16	58%	92%	80%	79%
17	88%	92%	64%	80%
18	73%	55%	67%	64%
19	88%	74%	73%	77%
20	88%	92%	85%	88%
21	88%	74%	100%	88%
22	88%	82%	87%	85%
23	88%	92%	80%	86%
24	88%	84%	87%	86%
25	88%	92%	87%	89%
26	100%	63%	71%	75%
27	88%	92%	84%	88%
28	73%	63%	80%	72%
29	88%	84%	71%	80%
30	88%	63%	73%	73%

Bibliografia

Studi selezionati

1. Benucci M., Saviola G., Baiardi P., Manfredi M. Cost-effectiveness treatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis in real life. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1465-1469.
2. Danova M., Chirolì S., Rosti G., Doan Q.V. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori* 2009; 95: 219-226.
3. De Portu S., Del Giglio M., Altomare G., et al. Cost-effectiveness analysis of TNF- α blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther* 2010; 23 (Suppl 1): S7-S13.
4. De Waure C., Specchia M.L., Cadeddu C., et al. The prevention of postmenopausal osteoporotic fractures: results of the health technology assessment of a new antiosteoporotic drug. *Bio Med Research International* 2014; 2014.
5. Favato G., Baio G., Capone A., et al. A novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases. The BEST Study. *Med Care* 2012; 50 (12): 1076-1085.
6. Lazzaro C., Bianchi C., Peracino L., et al. Economic evaluation of treating clinically isolated syndrome and subsequent multiple sclerosis with interferon β -1b. *Nurol Sci* 2009; 30: 21-31.
7. Mantovani L.G., Belisari A., Szucs T.D. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Hum Reprod* 1999; 14 (4): 953-958.
8. Marchetti M., Liberato N.L., Di Sabatino A., Corazza G.R. Cost-effectiveness analysis of top-down versus step-up strategies in patients with newly diagnosed active luminal Crohn's disease. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 853-861.
9. Mennini F.S., Giorgi Rossi P., Palazzo F., Llargeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 370-376.
10. Olivieri I., De Portu S., Salvarani C., et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (11): 1664-1670.
11. Spandonaro F., Ayala F., Berardesca E., et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs* 2014; 28: 285-295.
12. Cimmino M.A., Leardini G., Salaffi F., et al. Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (4): 633-641.

13. Ferrara F., Ravasio R. Cost effectiveness analysis of the addition of rituximab to CHOP in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (1): 55-65.
14. Giuliani G., Grossi F., De Marinis F., Walzer S. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab *versus* pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer* 2010; 69 (S1): S11-S17.
15. Brown B., Diamantopoulos A., Bernier J., et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Health* 2008; 11 (5): 791-799.
16. Liberato N.L., Marchetti M., Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (6): 625-633.
17. Diamantopoulos A., Benucci M., Capri S., et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *J Med Econ* 2012; 15 (3): 576-585.
18. Specchia M.L., De Waure C., Gualano M.R., et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *BioMed Research International* 2014; 2014.
19. De Portu S., Mantovani L.G., Olivieri I. Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9 (1): 19-26.
20. Eandi M., Salvarani C. Analisi farmaco-economiche dei trattamenti biologici per la cura dell'artrite psoriasica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7 (3): 171-186.
21. Lazzaro C., Beelke M. Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili nel trattamento dei pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH) refrattario o recidivato. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6 (4): 317-332.
22. Berto P., Lopatriello S., Arcaini L., et al. Costo efficacia di rituximab nella terapia di mantenimento in soggetti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare refrattario o recidivante. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2007; 9 (1): 9-19.
23. Berto P., Morsanutto A., Lopatriello S., et al. Analisi di costo efficacia di rituximab + CHOP *versus* CHOP in soggetti affetti da linfoma non-Hodgkin aggressivo. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2004; 6 (3): 151-160.
24. Lucioni C., Mazzi S., Miceli G., et al. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2010; 12 (2): 91-103.
25. Ravasio R., Lucioni C., Chirico G. Costo-efficacia di palivizumab *versus* non profilassi nella prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini pretermine, a diversa età gestazionale. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2006; 8 (2): 105-117.

26. Colombo G.L., Di Matteo S., Salaffi F., et al. Impatto farmaco-economico del trattamento dell'artrite reumatoide con farmaci biologici: i risultati del registro GISEA. *Quaderni dell' IJPH* 2012; 1 (3): 66-75.
27. Capri S., Veneziano M.A. Analisi costo-efficacia della vaccinazione anti HPV in Italia. *Quaderni dell' IJPH* 2014; 3 (8): 101- 116.
28. Cicchetti A., Ruggeri M. Valutazione economica di ranibizumab vs. pegaptanib o vs. terapia fotodinamica con verteporfina. *Quaderni dell' IJPH* 2009; 6 (2) Suppl 3: 1-14.
29. Basso F., Cipriani F., Gerzeli S., Aguzzi G. Impatto clinico, economico e finanziario di lapatinib nel trattamento del tumore alla mammella metastatico HER2+ in Italia. *Quaderni dell' IJPH* 2009; 6 (1) Suppl 1: 44-60.
30. Capri S., Ricciardi W. Advate nel trattamento dell'emofilia A - analisi costo-efficacia della terapia on-demand vs. profilassi basata sull'emivita del prodotto. *Quaderni dell' IJPH* 2011; 8 (2) Suppl 1: S61-S67.

Riferimenti metodologici

AAVV, Valutazione della qualità degli studi di costo-efficacia del vaccino quadrivalente anti-HPV. *Italian Journal of Public Health* 2009; 6(1): S33-S39.

Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313: 275–83.

Ringraziamenti

Si ringraziano Margherita Battista, PhD, e Paolo di Procolo, PhD del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale per avere condotto l'analisi di qualità degli studi ed aver contribuito all'analisi delle evidenze di costo-efficacia.

Allegato 1 - Confronto con i dati OsMed e Min Salute

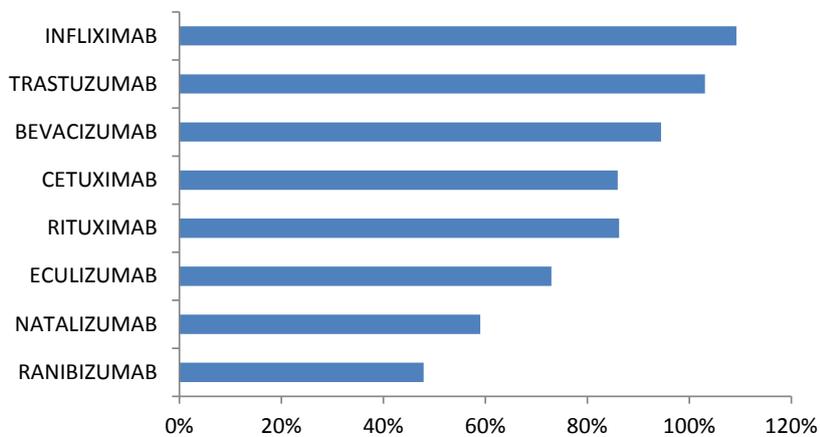
Il presente allegato confronta i dati di questo capitolo con quelli del Rapporto OsMed redatto da AIFA. Mentre i dati oggetto del rapporto e forniti da IMS Health derivano da una valorizzazione effettuata a prezzi massimi di cessione, i dati OsMed derivano dal flusso di tracciabilità e dal flusso della spesa per distribuzione diretta e per conto e i consumi e sono valorizzati a prezzi effettivi di cessione.

Il dato AIFA (Rapporto OsMed 2014, pubblicato a luglio 2015) per la spesa per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche, che cattura almeno parzialmente la scontistica locale, è pari a 8.994 milioni di Euro per il 2014 (Tabella 6.1 del rapporto Osmed), ovvero circa l'85% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione (10.554 milioni di Euro).

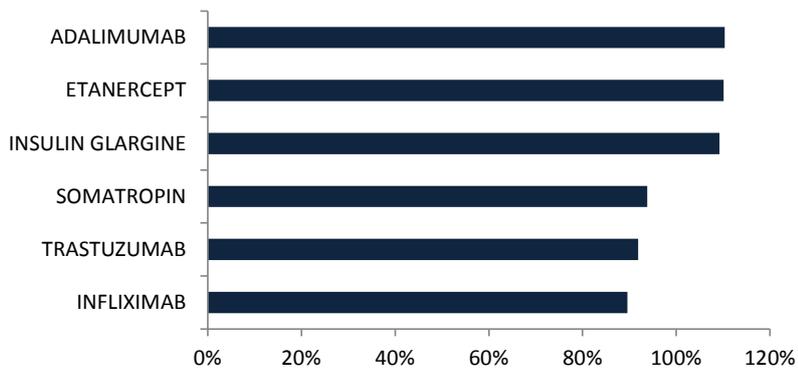
E' possibile anche confrontare le due fonti sui dati di spesa per singole molecole, in relazione alla disponibilità di dati di dettaglio forniti nel Rapporto OsMed 2014. I dati riportati in Figura 17 (a) fanno riferimento ai farmaci biotecnologici erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera (canali inpatient e outpatient), che compaiono nella lista OsMed dei 30 principi attivi per spesa regionale in questo canale distributivo. La Figura 17(b) riporta invece i dati dei relativi ai farmaci biotecnologici a distribuzione diretta o per conto presenti nella lista OsMed dei 30 principi attivi per spesa regionale in questo canale distributivo. Si nota che non sempre i dati di spesa OsMed sono pari o inferiori al dato IMS, cosa che invece dovrebbe essere dal momento che i dati IMS valorizzano i volumi a prezzo massimo di cessione (sicuramente non inferiore al prezzo effettivo). E' possibile quindi che i dati di consumo/volumi alla base delle valorizzazioni di spesa siano diversi tra le due fonti.

Figura 17 - Rapporto tra dati di spesa OsMed e CeSBio, 2014

a – Spesa per assistenza farmaceutica ospedaliera



b – Spesa per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto



Il dato AIFA sulla spesa per molecole con biosimilari acquistati dalle aziende sanitarie e prescrizione territoriale SSN è pari a 202 milioni di Euro, il 70% della spesa valorizzata a prezzi massimi di cessione individuata dai dati IMS Health. La spesa per biosimilari tracciata da AIFA è pari a 52 milioni di Euro, pari al 37% della spesa tracciata dai dati IMS (142 milioni). Tale differenza è spiegabile nella misura in cui i dati AIFA incorporano almeno in parte la scontistica locale. La spesa per originatori con biosimilari (eritropoietine, filgrastim e somatropina) riportata dal rapporto OsMed è 129 milioni di Euro, pari al 63% del dato IMS. L'incidenza della spesa per

biosimilari sul totale delle molecole con biosimilari è pari al 26% secondo i dati AIFA (49% secondo i dati elaborati in questo rapporto) ⁷⁹.

Le seguenti tabelle confrontano i dati OsMed per ciascuna categoria di farmaci con biosimilari analizzata nel precedente paragrafo 6. In particolare si fa riferimento ai dati delle tabelle 7.3.8 e 7.3.9 del rapporto OsMed 2014.

I dati di spesa per le eritropoietine tracciati da AIFA rappresentano una quota che va dal 36% al 68% della spesa a prezzi massimi di cessione. Le percentuali di originator, altre eritropoietine con brevetto e biosimilari risultano coerenti tra le due fonti.

Tabella 20 - Spesa per eritropoietine, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2014)

Eritropoietine	OsMed 2014			CeSBio 2014**		OsMed/CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa*	% sul totale epoietine	Spesa	% sul totale epoietine	
Epoetina alfa (originator)	1.57	93,705,450	33.7%	191,662,193	37.7%	49%
Biosimilari epoetina alfa (epo alfa e zeta)	0.58	34,617,300	12.4%	95,456,270	18.8%	36%
Altre epoetine con brevetto (darboepoetina alfa, epoetina theta, epoetina beta, metossi)	2.51	149,809,350	53.9%	221,354,044	43.5%	68%

* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata

**elaborazioni su dati IMS Health

Per quanto riguarda i G-CSF, i dati AIFA rappresentano tra il 28% e l'85% della spesa a prezzi massimi di cessione elaborata da IMS Health. La ripartizione percentuale tra originator, altri fattori di crescita con brevetto e biosimilari è abbastanza coerente tra le due fonti, anche se nei dati IMS i biosimilari mostrano una maggiore quota di mercato (32% vs 13%).

⁷⁹ Secondo uno studio condotto da Curto et al., tra il 2008 e il 2012 otto autorità regionali hanno ammesso gare di appalto pubbliche per l'acquisto di biosimilari per le proprie strutture, per un totale di 191 lotti (124 per somatropina, 51 epoetina e 16 filgrastim) in 24 gare. Lo sconto rispetto al prezzo base d'asta (non al prezzo massimo di cessione SSN) è stato del 61,4% per epoetina, del 59,9% per filgrastim e del 17,4% per somatropina (fonte: Curto S. et al. Le gare pubbliche per l'acquisto di farmaci biosimilari a livello regionale e di Area Vasta: un'indagine conoscitiva, QF n 20 marzo 2013)

Tabella 21 - Spesa per G-CSF, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2014)

G-CSF	OsMed 2013			CeSBio 2014**		OsMed/CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa*	% sul totale G-CSF	Spesa	% sul totale G-CSF	
Filgrastim (originator)	0.15	8,952,750	10.8%	12,809,889	10.1%	70%
Biosimilari del filgrastim	0.19	11,340,150	13.7%	40,836,392	32.1%	28%
Altri fattori della crescita con brevetto (lenograstim e pegfilgrastim)	1.05	62,669,250	75.5%	73,673,956	57.9%	85%

* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata

**elaborazioni su dati IMS Health

Infine, la spesa per somatropina riportata da AIFA risulta maggiore del dato IMS. Una possibile spiegazione riguarda la differenza dei brand inclusi, che potrebbero non essere gli stessi nelle due fonti (si veda nota *** in calce a Tabella 13). La ripartizione percentuale tra non biosimilari e biosimilari è coerente tra le due fonti.

Tabella 22 - Spesa per somatropina, confronto dati AIFA-OsMed e IMS Health (2014)

Somatropina	OsMed 2013			CeSBio 2014**		OsMed/CesBio
	Spesa lorda pro capite	Spesa*	% sul totale somatropina	Spesa	% sul totale somatropina	
Genotropin® (originator)	0.44	26,261,400	25.0%			
Somatropina con brevetto	1.22	72,815,700	69.3%			
Totale somatropina non biosimilare***	1.66	99,077,100	94.3%	83,824,496	94.0%	118%
Biosimilari del Genotropin® (Omnitrope®)	0.1	5,968,500	5.7%	5,317,651	6.0%	112%

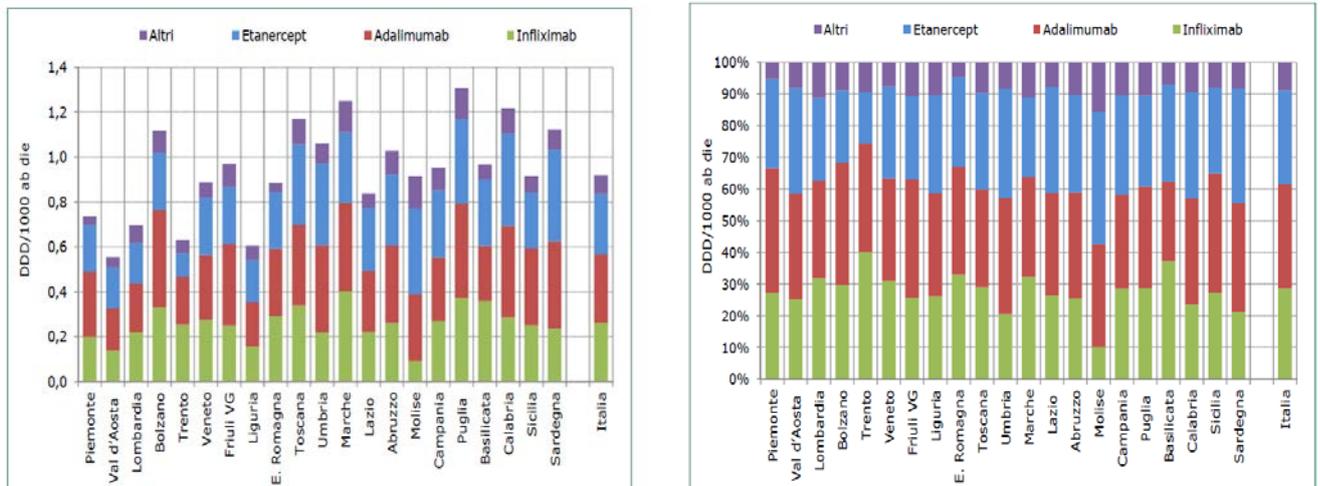
* Calcolata secondo il dato di popolazione pesata

**elaborazioni su dati IMS Health

*** I brandi inclusi da AIFA sono: Genotropin, Humantropo, Norditropin, Nutropinaq, Saizen, Tomacton. Il dato IMS è aggregato per molecola, di conseguenza i brand inclusi potrebbero non essere gli stessi

Di seguito sono riportati alcuni dati presentati al convegno dell'Istituto Superiore di Sanità del giugno 2015 sul consumo per Regione per alcune categorie di farmaci quali anti-TNF, somatropine e fattori di crescita G-CSF. I dati sono del Ministero della Salute, in particolare la Banca dati per la tracciabilità del farmaco. Tra le regioni a maggior consumo (DDD) di anti-TNF per abitante troviamo Puglia, Marche e Calabria. I grafici mostrano una certa variabilità in termini di consumi pro capite. Salvo alcune regioni come il Molise, le quote di ciascun farmaco all'interno del mix sono abbastanza omogenee (circa 30% per etanercept, adalimumab e infliximab).

Figura 18 Distribuzione del consumo di Anti-TNF in DDD/1.000 abitanti die in termini assoluti e percentuali nelle regioni italiane nel 2014

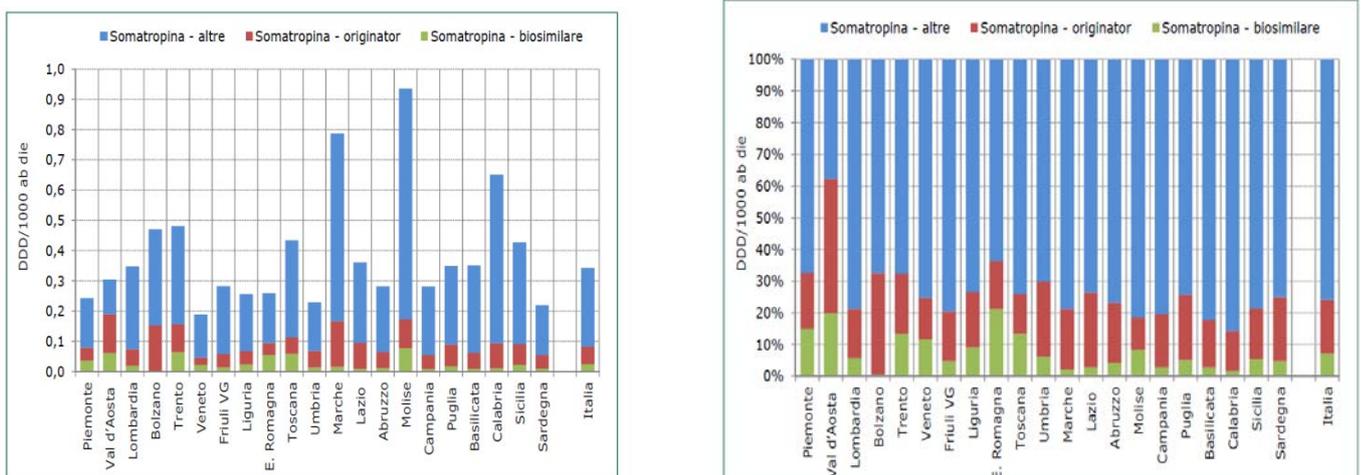


Fonte: Ministero salute (tracciabilità del farmaco)

Fonte: Ministero della Salute – Banca dati per la tracciabilità del farmaco in G. Traversa, I dati dell'uso in Italia, I farmaci biosimilari: uso, sicurezza, sostenibilità, ISS – Roma, 25 giugno 2015.

Anche per quanto riguarda la somatropina i dati mostrano una certa eterogeneità da Regione a Regione, con Molise, Marche e Calabria che esibiscono consumi fino oltre due volte maggiori della media del Paese.

Figura 19 Distribuzione del consumo di somatropina in DDD/1.000 abitanti die in termini assoluti e percentuali nelle regioni italiane nel 2014



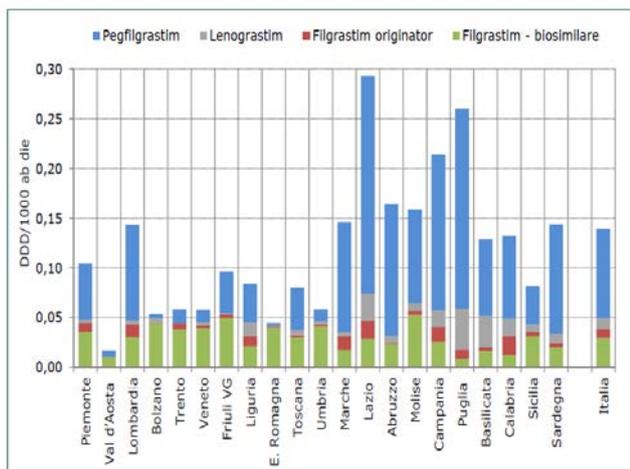
Fonte: Ministero salute (tracciabilità del farmaco)

Fonte: Ministero salute (tracciabilità del farmaco)

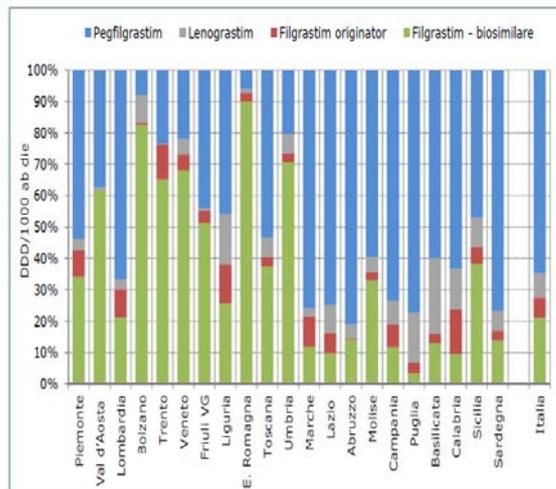
Fonte: Ministero della Salute – Banca dati per la tracciabilità del farmaco in G. Traversa, I dati dell'uso in Italia, I farmaci biosimilari: uso, sicurezza, sostenibilità, ISS – Roma, 25 giugno 2015.

I dati riguardanti i fattori di crescita G-CSF mostrano una certa eterogeneità sia in termini di consumi per regione (con Lazio Puglia e Campania come le tre regioni con maggiori consumi) che in termini di mix di molecole in ciascuna Regione.

Figura 20 Distribuzione del consumo di fattori di crescita G-CSF in DDD/1.000 abitanti die in termini assoluti e percentuali nelle regioni italiane nel 2014



Fonte: Ministero salute (tracciabilità del farmaco)



Fonte: Ministero salute (tracciabilità del farmaco)

Fonte: Ministero della Salute – Banca dati per la tracciabilità del farmaco in G. Traversa, I dati dell'uso in Italia, I farmaci biosimilari: uso, sicurezza, sostenibilità, ISS – Roma, 25 giugno 2015.

Allegato 2 - Categorie di farmaci, molecole, brand e ICD

Categoria	Nome molecola	Brand	Azienda
Proteine di fusione	ABATACEPT	ORENCIA	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Anticorpi monoclonali	ABCIXIMAB	REOPRO	JANSSEN BIOLOGICS B.V.
Anticorpi monoclonali	ADALIMUMAB	HUMIRA	ABBVIE LTD
Proteine di fusione	AFLIBERCEPT	EYLEA	BAYER PHARMA AG
Proteine di fusione	AFLIBERCEPT	ZALTRAP	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Enzimi	AGALSIDASE ALFA	REPLAGAL	SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES AB
Enzimi	AGALSIDASE BETA	FABRAZYME	GENZYME EUROPE B.V.
Interleuchine	ALDESLEUKIN	PROLEUKIN	NOVARTIS FARMA
Anticorpi monoclonali	ALEMTUZUMAB	LEMTRADA	GENZYME THERAPEUTICS LTD
Anticorpi monoclonali	ALEMTUZUMAB	MABCAMPATH	GENZYME EUROPE B.V.
Enzimi	ALGLUCOSIDASE ALFA	MYOZYME	GENZYME EUROPE B.V.
Enzimi	ALTEPLASE	ACTILYSE	BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A.
Interleuchine	ANAKINRA	KINERET	BIOVITRUM AB (PUBL)
Anticorpi monoclonali	BASILIXIMAB	SIMULECT	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Proteine di fusione	BELATACEPT	NULOJIX	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Anticorpi monoclonali	BELIMUMAB	BENLYSTA	GLAXO GROUP LTD.
Anticorpi monoclonali	BEVACIZUMAB	AVASTIN	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Anticorpi monoclonali	BRENTUXIMAB VEDOTIN	ADCETRIS	TAKEDA PHARMA A/S
Anticorpi monoclonali	CANAKINUMAB	ILARIS	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Anticorpi monoclonali	CATUMAXOMAB	REMOVAB	NEOVII BIOTECH GMBH
Anticorpi monoclonali	CERTOLIZUMAB PEGOL	CIMZIA	UCB PHARMA SA
Anticorpi monoclonali	CETUXIMAB	ERBITUX	MERCK KGAA
Ormoni	CHORIOGONADOTROPIN ALFA	OVITRELLE	MERCK SERONO EUROPE LIMITED
Eritropoietine	DARBEPOETIN ALFA	ARANESP	AMGEN EUROPE B.V.
Eritropoietine	DARBEPOETIN ALFA	NESPO	DOMPE BIOTEC S.P.A.
Anticorpi monoclonali	DENOSUMAB	PROLIA	AMGEN EUROPE B.V.
Anticorpi monoclonali	DENOSUMAB	XGEVA	AMGEN EUROPE B.V.
Enzimi	DORNASE ALFA	PULMOZYME	ROCHE S.P.A.
Anticoagulanti	DROTRECOGIN ALFA (ACTIVATED)	XIGRIS	ELI LILLY NEDERLAND B.V.
Anticorpi monoclonali	ECULIZUMAB	SOLIRIS	ALEXION EUROPE SAS
Eritropoietine	EPOETIN ALFA	ABSEAMED	MEDICE ARZNEIMITTEL PÜTTER GMBH & CO. KG
Eritropoietine	EPOETIN ALFA	BINOCRIT	SANDOZ GMBH
Eritropoietine	EPOETIN ALFA	EPOETIN ALFA HEXAL/ EPREX	HEXAL AG
Eritropoietine	EPOETIN ALFA	GLOBUREN	JANSSEN-CILAG GMBH
Eritropoietine	EPOETIN BETA	NEORECORMON	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Eritropoietine	EPOETIN THETA	EPORATIO	RATIOPHARM GMBH
Eritropoietine	EPOETIN ZETA	RETACRIT	HOSPIRA UK LIMITED
Fattori della	EPTACOG ALFA (ACTIVATED)	NOVOSEVEN	NOVO NORDISK A/S

coagulazione			
Fattori della crescita	EPTOTERMIN ALFA	OPGENRA	OLYMPUS BIOTECH INTERNATIONAL LIMITED
Fattori della crescita	EPTOTERMIN ALFA	OSIGRAFT	OLYMPUS BIOTECH INTERNATIONAL LIMITED
Proteine di fusione	ETANERCEPT	ENBREL	PFIZER LIMITED
Ipoglicemizzanti	EXENATIDE	BYDUREON	ASTRAZENECA AB
Ipoglicemizzanti	EXENATIDE	BYETTA	ASTRAZENECA AB
Fattori della coagulazione	FACTOR IX	BENEFIX PROVERTINUM AIMAFIX DI MONONINE ALPHANINE	PFIZER BAXTER KEDRION CSL BEHRING GRIFOLS ITALIA
Fattori della coagulazione	FACTOR X Complesso Protrombinico	UMANCOMPLEX PROTROMPLEX	KEDRION BAXTER
Fattori della crescita	FILGRASTIM	ACCOFIL	ACCORD HEALTHCARE LIMITED
Fattori della crescita	FILGRASTIM	GRANULOKINE	AMGEN EUROPE B.V.
Fattori della crescita	FILGRASTIM	GRASTOFIL	APOTEX EUROPE B.V.
Fattori della crescita	FILGRASTIM	NIVESTIM	HOSPIRA UK LIMITED
Fattori della crescita	FILGRASTIM	RATIOGRASTIM	RATIOPHARM GMBH
Fattori della crescita	FILGRASTIM	TEVAGRASTIM	TEVA GMBH
Fattori della crescita	FILGRASTIM	ZARZIO	SANDOZ GMBH
Ormoni	FOLLITROPIN ALFA	GONAL-F	MERCK SERONO EUROPE LIMITED
Ormoni	FOLLITROPIN BETA	PUREGON	MERCK SHARP & DOHME LIMITED
Enzimi	GALSULFASE	NAGLAZYME	BIOMARIN EUROPE LTD.
Ipoglicemizzanti	GLUCAGON	GLUCAGEN HYPOKIT	NOVO NORDISK A/S
Anticorpi monoclonali	GOLIMUMAB	SIMPONI	JANSSEN BIOLOGICS B.V.
Anticorpi monoclonali	IBRITUMOMAB TIUXETAN	ZEVALIN	SPECTRUM PHARMACEUTICALS B.V.
Enzimi	IDURSULFASE	ELAPRASE	SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES AB
Enzimi	IMIGLUCERASE	CEREZYME	GENZYME EUROPE B.V.
Anticorpi monoclonali	INFLIXIMAB	REMICADE	JANSSEN BIOLOGICS B.V.
Insuline	INSULIN ASPART	NOVORAPID	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN ASPART PROTAMINE CRYSTALLINE	NOVOMIX	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN DEGLUDEC	ACTRAPHANE	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN DEGLUDEC	TRESIBA	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN DETEMIR	LEVEMIR	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN GLARGINE	ABASRIA	ELI LILLY REGIONAL OPERATIONS GMBH
Insuline	INSULIN GLARGINE	LANTUS	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Insuline	INSULIN GLARGINE	TOUJEO	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Insuline	INSULIN GLULISINE	APIDRA	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Insuline	INSULIN HUMAN BASE	ACTRAPID	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN HUMAN BASE	HUMULIN	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
Insuline	INSULIN HUMAN BASE	INSUMAN	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Insuline	INSULIN HUMAN BASE	INSUMAN RAPID SOL	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Insuline	INSULIN HUMAN ISOPHANE	PROTAPHANE	NOVO NORDISK A/S
Insuline	INSULIN LISPRO	HUMALOG	ELI LILLY NEDERLAND B.V.
Insuline	INSULIN LISPRO PROTAMINE	HUMALOG	ELI LILLY NEDERLAND B.V.
Interferoni	INTERFERON ALFA-2A	ROFERON A	ROCHE S.P.A.
Interferoni	INTERFERON ALFA-2B	INTRONA	MERCK SHARP & DOHME LIMITED
Interferoni	INTERFERON BETA-1A	AVONEX	BIOGEN IDEC LIMITED
Interferoni	INTERFERON BETA-1A	REBIF	MERCK SERONO EUROPE LIMITED
Interferoni	INTERFERON BETA-1B	BETAFERON	BAYER PHARMA AG
Interferoni	INTERFERON BETA-1B	EXTAVIA	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Interferoni	INTERFERON GAMMA-1B	IMUKIN	BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A.
Anticorpi monoclonali	IPILIMUMAB	YERVOY	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Enzimi	LARONIDASE	ALDURAZYME	GENZYME EUROPE B.V.
Fattori della crescita	LENOGRASTIM	GRANOCYTE	ITALFARMACO S.P.A. E BB FARMA S.R.L.
Fattori della crescita	LENOGRASTIM	MYELOSTIM	ITALFARMACO S.P.A.
Anticoagulanti	LEPIRUDIN	REFLUDAN	CELGENE EUROPE LTD.
Ipoglicemizzanti	LIRAGLUTIDE	SAXENDA	NOVO NORDISK A/S
Ipoglicemizzanti	LIRAGLUTIDE	VICTOZA	NOVO NORDISK A/S
Ipoglicemizzanti	LIRAGLUTIDE	XULTOPHY	NOVO NORDISK A/S
Ormoni	LUTROPIN ALFA	LUVERIS	MERCK SERONO EUROPE LIMITED
Fattori della crescita	MECASERMIN	INCRELEX	IPSEN PHARMA
Eritropoietine	METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN	MIRCERA	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Fattori della coagulazione	MOROCTOCOG ALFA	REFACTO AF	PFIZER LIMITED
Anticorpi monoclonali	NATALIZUMAB	TYSABRI	BIOGEN IDEC LIMITED
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	AIMAFIX DI	KEDRION S.P.A.
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	ALPHANIN	GRIFOLS ITALIA S.P.A.
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	BENEFIX	PFIZER LIMITED
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	MONONINE	CSL BEHRING GMBH
Fattori della coagulazione	NONACOG ALFA	PROVERTINUM	BAXTER AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	ADVATE	BAXTER AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	ALPHANATE	GRIFOLS ITALIA S.P.A.
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	BERIATE P	CSL BEHRING GMBH
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	EMOCLOT	KEDRION S.P.A.
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	FANHDI	ISTITUTO GRIFOLS S.A.
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	HAEMATE P	CSL BEHRING GMBH

Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	HAEMOCTIN	BIOTEST PHARMA GMBH
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	HELIXATE NEXGEN	BAYER PHARMA AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	HEMOFIL M	BAXTER AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	KOGENATE BAYER	BAYER PHARMA AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	RECOMBINATE	BAXTER AG
Fattori della coagulazione	OCTOCOG ALFA	TALATE	BAXTER AG
Anticorpi monoclonali	OFATUMUMAB	ARZERRA	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Anticorpi monoclonali	OMALIZUMAB	XOLAIR	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Fattori della crescita	PALIFERMIN	KEPIVANCE	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL)
Anticorpi monoclonali	PALIVIZUMAB	SYNAGIS	ABBVIE LTD
Anticorpi monoclonali	PANITUMUMAB	VECTIBIX	AMGEN EUROPE B.V.
Ormoni	PARATHYROID HORMONE	PREOTACT	NPS PHARMA HOLDINGS LIMITED
Aptameri	PEGAPTANIB	MACUGEN	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O
Fattori della crescita	PEGFILGRASTIM	NEULASTA	AMGEN EUROPE B.V.
Fattori della crescita	PEGFILGRASTIM	RISTEMPA	AMGEN EUROPE B.V.
Interferoni	PEGINTERFERON ALFA-2A	PEGASYS	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Interferoni	PEGINTERFERON ALFA-2B	PEGINTRON	MERCK SHARP & DOHME LIMITED
Interferoni	PEGINTERFERON ALFA-2B	VIRAFERONPEG	MERCK SHARP & DOHME LIMITED
Ormoni	PEGVISOMANT	SOMAVERT	PFIZER LIMITED
Anticorpi monoclonali	PERTUZUMAB	PERJETA	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Anticoagulanti	PROTHROMBIN	FEIBA	BAXTER AG
Anticoagulanti	PROTHROMBIN	KEDCOM	KEDRION S.P.A.
Frammenti anticorpali	RANIBIZUMAB	LUCENTIS	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
Enzimi	RASBURICASE	FASTURTEC	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Anticorpi monoclonali	RITUXIMAB	MABTHERA	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Fattori della crescita	ROMIPLOSTIM	NPLATE	AMGEN EUROPE B.V.
Ormoni	SOMATROPIN	GENOTROPIN	PFIZER ITALIA S.R.L.
Ormoni	SOMATROPIN	HUMATROPE	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
Ormoni	SOMATROPIN	NORDITROPIN	NOVO NORDISK A/S
Ormoni	SOMATROPIN	NUTROPINAQ	IPSEN PHARMA
Ormoni	SOMATROPIN	OMNITROPE	SANDOZ GMBH
Ormoni	SOMATROPIN	SAIZEN	MERCK SERONO S.P.A.
Ormoni	SOMATROPIN	SOMATROPIN BIOPARTNERS	BIOPARTNERS GMBH
Ormoni	SOMATROPIN	ZOMACTON	FERRING S.P.A.
Fattori della crescita	TASONERMIN	BEROMUN	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Enzimi	TENECTEPLASE	METALYSE	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Ormoni	TERIPARATIDE	FORSTEO	ELI LILLY NEDERLAND B.V.

Ormoni	THYMALFASIN	ZADAXIN	SCICLONE PHARMACEUTICALS ITALY S.R.L.
Ormoni	THYROTROPIN ALFA	THYROGEN	GENZYME EUROPE B.V.
Anticorpi monoclonali	TOCILIZUMAB	ROACTEMRA	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Anticorpi monoclonali	TRASTUZUMAB	HERCEPTIN	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Anticorpi monoclonali	TRASTUZUMAB EMTANSINE	KADCYLA	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Anticorpi monoclonali	USTEKINUMAB	STELARA	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Vaccini	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	ENGERIX B	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
Vaccini	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	FENDRIX	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
Vaccini	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	HBVAXPRO	SANOFI PASTEUR MSD SNC
Vaccini	VACCINE, HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN	TWINRIX ADULT	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
Vaccini	VACCINE, HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)	CERVARIX	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
Vaccini	VACCINE, HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)	GARDASIL	SANOFI PASTEUR MSD, SNC
Enzimi	VELAGLUCERASE ALFA	VPRIV	SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LTD.

Per ogni molecola i cui dati sono stati forniti da IMS sono stati tracciati i relativi prodotti branded di riferimento e loro produttori

Allegato 3 - Prodotti biotecnologici che hanno avuto approvazione condizionale o autorizzazione in circostanze eccezionali

Product Name	Molecola	Categoria	Application Number	Application Type	Application Status	Marketing Authorisation Type	Marketing Authorisation Limit	Outcome Date	Outcome Name	Outcome Status	EU Birth date	Current - MA Authorisation Type (aggiornato al 3 agosto 2015)
Adcetris	BRENTUXIMAB VEDOTIN	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/002 455/0000	INITIAL_MA	COMPLETED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	19/07/2012	Opinion	FINAL	25/10/2012	CONDITIONAL
Adcetris	BRENTUXIMAB VEDOTIN	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/002 455/R/0005	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	27/06/2013	Opinion	FINAL	25/10/2012	CONDITIONAL
Aldurazyme	Laronidase	Enzimi	EMEA/H/C/000 477/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	20/02/2003	Opinion	FINAL	10/06/2003	EXCEPTIONAL
Aldurazyme	Laronidase	Enzimi	EMEA/H/C/000 477/R/0021	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	19/03/2008	Opinion	FINAL	10/06/2003	EXCEPTIONAL
Aldurazyme	Laronidase	Enzimi	EMEA/H/C/000 477/S/0041	ANNUAL_REASSESSMENT	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	17/01/2013	Opinion	FINAL	10/06/2003	EXCEPTIONAL
Aldurazyme	Laronidase	Enzimi	EMEA/H/C/000 477/S/0047	ANNUAL_REASSESSMENT	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	24/10/2013	Opinion	FINAL	10/06/2003	EXCEPTIONAL
Arzerra	Ofatumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 131/0000	INITIAL_MA	CLOSED	CONDITIONAL	FIVE_YEARS	21/01/2010	Opinion	FINAL	19/04/2010	STANDARD
Arzerra	Ofatumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 131/R/0005	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	18/11/2010	Opinion	FINAL	19/04/2010	STANDARD
Arzerra	Ofatumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 131/R/0011	RENEWAL	COMPLETED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	17/11/2011	Opinion	FINAL	19/04/2010	STANDARD
Arzerra	Ofatumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 131/R/0015	RENEWAL	COMPLETED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	13/12/2012	Opinion	FINAL	19/04/2010	STANDARD
Arzerra	Ofatumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001 131/R/0018	RENEWAL	COMPLETED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	21/11/2013	Opinion	FINAL	19/04/2010	STANDARD
Avonex	Interferone beta 1A	Interferoni	EMEA/H/C/000 102/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	20/11/1996	Opinion	FINAL	13/03/1997	STANDARD
Avonex	Interferone beta 1A	Interferoni	EMEA/H/C/000 102/R/0030	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	17/01/2002	Opinion	FINAL	13/03/1997	STANDARD

Avonex	Interferone beta 1A	Interferoni	EMEA/H/C/000102/R/0081	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	14/12/2006	Opinion	FINAL	13/03/1997	STANDARD
Betaferon	Interferone beta 1B	Interferoni	EMEA/H/C/000081/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	12/07/1995	Opinion	FINAL	30/11/1995	STANDARD
Betaferon	Interferone beta 1B	Interferoni	EMEA/H/C/000081/R/0023	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	16/11/2000	Opinion	FINAL	30/11/1995	STANDARD
Elaprase	Idursulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000700/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	18/10/2006	Opinion	FINAL	08/01/2007	STANDARD
Elaprase	Idursulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000700/S/0044	ANNUAL_REASSESSMENT	COMPLETED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	25/07/2013	Opinion	FINAL	08/01/2007	STANDARD
Fabrazyme	Agalsidase beta	Enzimi	EMEA/H/C/000370/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	Opinion	FINAL	03/08/2001	STANDARD
Fabrazyme	Agalsidase beta	Enzimi	EMEA/H/C/000370/R/0020	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	Opinion	FINAL	03/08/2001	STANDARD
ILARIS	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001109/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	23/07/2009	Opinion	FINAL	23/10/2009	EXCEPTIONAL
ILARIS	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001109/S/0012	ANNUAL_REASSESSMENT	CLOSED	EXCEPTIONAL	ONE_YEAR	17/11/2011	Opinion	FINAL	23/10/2009	EXCEPTIONAL
ILARIS	Canakinumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/001109/S/0029	ANNUAL_REASSESSMENT	COMPLETED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	18/12/2013	Opinion	FINAL	23/10/2009	EXCEPTIONAL
Increlex	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000704/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	04/06/2007	Opinion	FINAL	03/08/2007	EXCEPTIONAL
Increlex	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000704/S/0021	ANNUAL_REASSESSMENT	COMPLETED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	21/02/2013	Opinion	FINAL	03/08/2007	EXCEPTIONAL
Increlex	Mecasermin	Fattori della crescita	EMEA/H/C/000704/S/0024	ANNUAL_REASSESSMENT	COMPLETED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	25/04/2014	Opinion	FINAL	03/08/2007	EXCEPTIONAL
MabCampath	Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000353/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	Opinion	FINAL	06/07/2001	STANDARD
MabCampath	Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000353/R/0022	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	Opinion	FINAL	06/07/2001	STANDARD
Naglazyme	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000640/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	15/09/2005	Opinion	FINAL	24/01/2006	EXCEPTIONAL

Naglazyme	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 640/R/0028	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	18/11/2010	Opinion	FINAL	24/01/2006	EXCEPTIONAL
Naglazyme	Galsulfase	Enzimi	EMEA/H/C/000 640/S/0043	ANNUAL_RE ASSESSMEN T	COMPLETED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	21/11/2013	Opinion	FINAL	24/01/2006	EXCEPTIONAL
Rebif	Interferone beta 1A	Interferoni	EMEA/H/C/000 136/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	17/12/1997	Opinion	FINAL	04/05/1998	STANDARD
Remicade	Infliximab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 240/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	20/05/1999	Opinion	FINAL	13/08/1999	STANDARD
Replagal	Agalsidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	29/03/2001	Opinion	FINAL	03/08/2001	EXCEPTIONAL
Replagal	Agalsidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/R/0030	RENEWAL	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	01/06/2006	Opinion	FINAL	03/08/2001	EXCEPTIONAL
Replagal	Agalsidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/S/0075	ANNUAL_RE ASSESSMEN T	COMPLETED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	25/04/2013	Opinion	FINAL	03/08/2001	EXCEPTIONAL
Replagal	Agalsidase alfa	Enzimi	EMEA/H/C/000 369/S/0080	ANNUAL_RE ASSESSMEN T	COMPLETED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	23/01/2014	Opinion	FINAL	03/08/2001	EXCEPTIONAL
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/0000	INITIAL_MA	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	20/09/2007	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0009	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	18/12/2008	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0012	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	17/12/2009	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0018	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	27/09/2010	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0034	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	15/12/2011	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Vectibix	Panitumumab	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 741/R/0043	RENEWAL	CLOSED	CONDITIONAL	ONE_YEAR	15/11/2012	Opinion	FINAL	03/12/2007	STANDARD
Xigris	Drotrecogin alfa (activated)	Anticoagulante	EMEA/H/C/000 396/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	FIVE_YEARS	30/05/2002	Opinion	FINAL	22/08/2002	EXCEPTIONAL
Zevalin	Ibritumomab tiuxetan	Anticorpo monoclonale	EMEA/H/C/000 547/0000	INITIAL_MA	CLOSED	EXCEPTIONAL	UNLIMITED	25/09/2003	Opinion	FINAL	16/01/2004	STANDARD

Allegato 4

Tabella A - I provvedimenti assunti dalle regioni italiane per la diffusione dell'uso dei biosimilari

Regione	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
P.A. Bolzano	DGP n. 1917 del 17-12-2013,	Indirizzi programmatori all'ASP, basati sulla metodica della Balanced Scorecard. Anno 2013	Incremento uso farm. biosimilari 3 cat. terap. (GCsF, eritropoietina e somatotropina) di almeno 20% a livello az. rispetto al 2012.					
P.A. Trento	Reg.delib.n. 1493/2013	APSS di Trento - Piano di miglioramento APSS 2013 - 2015 Iniziativa Riqualficazione della spesa farmaceutica				Valutazione critica e introduzione nella pratica clin. di biosimilari: somatotropina, eritropoietina, filgrastim.		
Liguria	DGR 581 18-5-2012 All. A	Piano di qualificazione dell'assistenza farm. territoriale e ospedaliera (2011-2012) – 2° ann.		Per la sentenza del CdS n. 3572/2011 per pazienti non ancora trattati è indifferente il prodotto.	Obbligo di continuità terapeutica, salvo "inconvenienti" con il farmaco utilizzato		Insostenibilità della richiesta dell'azienda produttrice dell'originator di essere esentata dalla procedura di gara.	
Liguria	DGR 698 del 6-6-2014	Piano di qualificazione dell'assistenza farm. territoriale e ospedaliera (2013-2014) 2° ann.	Il medico deve dare alla farmacia le motivazioni della scelta di dare a pz onco-ematologici non trattati farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e/o stimolanti i fattori di crescita della serie granulocitaria diversi da quelli aggiudicati	Per pazienti non ancora trattati è indifferente il prodotto.	Per pazienti già trattati con un prodotto basato su un certo principio attivo biotecnologico, si deve usare lo stesso prodotto e non altri pur con lo stesso principio attivo, salvo problemi da richiedere un cambio;	Il medico curante, con adeguata motivazione e documentazione, valuta se un pz naïve ha speciali condizioni clin. da consigliare l'uso di un prodotto specifico invece di altri similari.	I prodotti (originator e similari) non equivalenti" in senso stretto possono essere usati come se fossero equivalenti, nella generalità dei casi, salvo eccezioni	Per il monitoraggio delle prescrizioni di epoetine e fattori stimolanti la crescita granulocitaria si deve, nella valorizzazione in file F, compilare il campo ICD9-CM della diagnosi emessa.

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Liguria	DGR 698 del 6-6-2014	Piano di qualificazione dell'assistenza farm. territoriale e ospedaliera (2013-2014) 2° ann.	Il medico deve dare alla farmacia le motivazioni della scelta di dare a pz onco-ematologici non trattati farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e/o stimolanti i fattori di crescita della serie granulocitaria diversi da quelli aggiudicati	Per pazienti non ancora trattati è indifferente il prodotto.	Per pazienti già trattati con un prodotto basato su un certo principio attivo biotecnologico, si deve usare lo stesso prodotto e non altri pur con lo stesso principio attivo, salvo problemi da richiedere un cambio;	Il medico curante, con adeguata motivazione e documentazione, valuta se un pz naïve ha speciali condizioni clin. da consigliare l'uso di un prodotto specifico invece di altri similari.	I prodotti (originator e similari) non equivalenti" in senso stretto possono essere usati come se fossero equivalenti, nella generalità dei casi, salvo eccezioni	Per il monitoraggio delle prescrizioni di epoetine e fattori stimolanti la crescita granulocitaria si deve, nella valorizzazione in file F, compilare il campo ICD9-CM della diagnosi emessa.
Piemonte	DGR n. 44-1615 28-02-2011	Adozione Addendum al Piano di rientro e al Programma attuativo, cc. 9397, della L. 191/2009.	Risparmio di €0,6 mln (2011), €0,72 mln (2012) (solo per epoetine, biosimilari, e con riduzione dei target di emoglobina)					
Piemonte	DGR n. 49-1620 28-02-2011	"Attuazione del piano di rientro. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi e dei fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria nei pz. oncologici ed oncoematologici".		Per i pazienti di nuova diagnosi, invece, non vi sono motivi per consigliare cautela nell'utilizzo dei biosimilari, che rappresentano, pertanto, un'ulteriore opzione terapeutica	Per la continuità terapeutica, non si fanno sostituzioni con medicinali uguali in composizione, forma farmaceutica e dosaggio di una az. farm. diversa, salvo altra indicazione del medico prescrittore, per specifiche e motivate esigenze.		Secondo gli ob. del Piano, nelle procedure pubbliche di acquisto dei stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria siano indicate solo composizione, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e dosaggi	

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Piemonte	DGR n. 51-1622 28-2-2011	Attuazione del Piano di rientro reg. Ottimizzazione dell'uso di farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pz. con anemia secondaria a insufficienza renale cronica		Si raccomanda l'utilizzo endovena dei biosimilari nei pazienti che iniziano la dialisi extracorporea (sia naïve che quando già trattati nella predialisi con altri ESA). In quest'ultimo caso lo switch non è da considerarsi automatico.			Per 24 mesi si monitorano dosaggi usati, i target raggiunti e gli effetti collaterali riscontrati, con compilazione del File F per i pz in trattamento emodialitico	
Veneto	Nota Prot. 34258 25-1-2011	Parere della Commissione Terapeutica del PTORV: LG per uso e acquisto dei farm. biosimilari		Preferenza per biosimilare se a costo inferiore. Se la scelta è diversa, il medico fa specifica relazione per motivarne le scelte	Si ammette la non sostituibilità. Diritto alla continuità terapeutica potrebbe venir meno se tali sono le indicazioni sc. internazionali.		Solo farmaci inseriti in Prontuario Regionale Indicazione in gara della molecola (composizione), via di somministrazione, indicazioni terapeutiche ed eventuali dosaggi. Lotti (fabbisogni) separati tra pz drug-naïve e pz in trattamento cronico.	Preferenza per distribuzione diretta, rispetto alla distribuzione per conto ed in regime convenzionale.
Friuli Venezia Giulia	DGR n. 1650 del 9-9-2011					Azione per favorire la prescrizione di tutti i medicinali a brevetto scaduto con percorsi prescrittivi e idonei strumenti di monitoraggio		
Friuli Venezia Giulia	All. 3 DGR 1813 del 4-10-2013			Adozione di un protocollo condiviso con gli ospedali per favorire la prescrizione di medicinali a brevetto scaduto e biosimilari sia territoriale che ospedaliera da presentare entro il 31 maggio 2012				

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Lombardia	DGR IX/3976 del 6/8/2012	Ob: uso, prescrizione dimissione di farm. biosimilari a pz. drug naïve		Uso prescrizione alla dimissione dei farm. biosimilari a pz “drug naïves” in nefrologia, ematologia, endocrinologia e oncologia				Inserimento biosimilari nei prontuari alla dimissione Informazione Percorsi di informazione e verifica interna in ciascuna struttura.
Lombardia	A cura del Gruppo di lavoro sui biosimilari ASL-AAOO 2014	Opzioni d'uso della eritropoietina biosimilare in sindromi mieloplastiche e anemia da chemioterapia (Percorso di area onco-ematologica)	La prescrizione SSN di eritropoietine, per le indicazioni autorizzate all'atto dell'immissione in commercio, prevede la redazione di piano terapeutico da parte dello specialista ospedaliero	E' lo specialista a scegliere tra biologico o biosimilare Questi sono un'opzione terap. aggiuntiva e da preferire per i soggetti “naïve” (senza esposizioni terap.).		Si forniscono indicazioni circa la somministrazione, il dosaggio, il monitoraggio di eventuali effetti collaterali.		
Lombardia	A cura del Gruppo di lavoro sui biosimilari ASL-AAOO	Opzioni d'uso del fattore di crescita granulocitario biosimilare nella profilassi di neutropenia febbrile da chemioterapia e nella mobilitazz. di cellule staminali e nel post-trapianto (Percorso di area oncologica)	La prescrizione SSN di farmaci con filgrastim, per le indicazioni autorizzate alla commercializzaz., prevede la redazione di piano terapeutico dello specialista ospedaliero (ematologo, oncologo)	E' lo specialista a scegliere tra biologico o biosimilare Questi sono un'opzione terap. aggiuntiva e da preferire per i soggetti “naïve” (senza esposizioni terap.).				
Lombardia	UOC Governo del Farmaco dell'Asl 2 di Milano	Le azioni delle Regioni a favore del Biosimilare e il modello previsionale di risparmio	Il modello reg previsionale prevede: •Eritropoietine: switch del 40% - cut price del 60% •Filgrastim: switch del 60% - cut price del 70% •Ormoni: switch del 40% - cut price del 40%.					
Lombardia	ASL e AO della Provincia di Lodi, 2014	Percorso Terapeutico condiviso ASL - AO della Prov. di Lodi per promozione uso, prescrizione alla dimissione dei farm. biosimilari		Per pz con una nuova terapia o precedenti esposizioni, secondo giudizio clinico, suff. distanti nel tempo, l'uso di farm.biosimilari è la scelta migliore pure dal p.to di vista ec. garantendo la sostenibilità del sistema sanitario.				

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Emilia Romagna	Nota Prot. 268242 6-6-2011	Note esplicative dell'ob. c.5, DGR 3140/2011, prescrizione di farmaci biosimilari	Target prescrittivo dell'80% per pz drug naïves					Nuclei per l'appropriato uso dei farmaci fanno formazione sull'uso dei biosimilari.
Emilia Romagna	DGR 2369 29-12-2011	Integrazione ob. per l'anno 2012	Target prescrittivo 20% per eritropoietine e 65% per filgrastim					
Emilia Romagna	Documento PTR n. 117 Ott. 2010	"Medicinali biosimilari del filgrastim"		La Commissione Regionale Farmaco (CRF), pur con i limiti metodologici degli studi disponibili per filgrastim, ritiene i medicinali biosimilari disponibili in Italia sovrapponibili al medicinale originator per efficacia e sicurezza, ne approva l'inserimento in PTR.				
Emilia Romagna	Documento PTR n. 119 Nov. 2010 e aggiorn. nov. 2012.	"Medicinali biosimilari dell'eritropoietina"		La CRF ritiene sovrapponibili per efficacia e sicurezza i medicinali biosimilari Epoetine alfa ed Epoetina zeta SB309 ai propri originator così come l'originator epoetina teta con l'originator epoetina beta. Ne approva l'inserimento in PTR con le indicazioni terapeutiche autorizzate osservando limiti metodologici negli studi disponibili.				
Emilia Romagna	PTR n. 152. 15-12-2011.	"La posizione della CRF sui medicinali biosimilari. Modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso"		In pz drugs naïve, data la qualità del processo registrativo dei biosimilari, non ci sono ragioni sc. per privilegiare l'uso di un medicinale rispetto all'altro.	Per pz. trattati con un dato originatore o biosimilare, il suo cambio è possibile in base a evidenza tecnico-sc. circa la loro sovrapposiz. nella stessa circostanza terap. Senza si deve garantire la continuità terapeutica.		Per i pazienti naïve si devono fare gare di acquisto in un unico lotto il medicinale originatore e i rispettivi biosimilari, in modo da stimolare una maggiore concorrenza tra i produttori.	

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Emilia Romagna	AUSL di Ferrara	Piano delle Performance 2014. Prime indicazioni Regionali 2014					Ob. per il 2014: inserimento nelle gare reg. di tutti i biosimilari disponibili e la verifica del loro uso nella pratica clinica, l'AUSL e l'AOSP si adeguano alle gare regionali.	
Emilia Romagna	Position Paper sui Farmaci Biotecnologici e Biosimilari	Documento condiviso fra Specialisti Reumatologi Ass. Pz e DG Sanità - Area Farmaco per l'incontro fra medici e pz sui farm. biotecnologici e biosimilari tenutosi a Bologna il 4 luglio 2015.		Il position paper di AIFA ribadisce il rispetto del principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originator e corrispondenti prodotti biosimilari, confermando quanto già posto in essere dall'Agenzia, anche relativamente alla non automatica sostituibilità da parte del farmacista.		Immunogenicità, Per la letteratura osservazione più lunga nei soggetti con artrite reumatoide per cui gli anticorpi anti-farmaco possono esserci dopo la IV infusione, o anche dopo 1 anno.		Il Registro Regionale prospettico utile per monitorare la appropriatezza terap., l'efficacia e la sicurezza dei biologici come strumento sc. anche per monitorare i biotecnologici/ biosimilari e pianificare studi ad hoc.
Toscana	DGR n. 592 del 7-6-2010	Farmaci Biosimili: direttive alle Aziende sanitarie ed agli Estav della Regione Toscana	Se il prescrittore, indica un medicinale diverso da quello aggiudicato, deve produrre specifica relazione con le motivazioni, . Eventuali oneri ec. aggiuntivi, per la prescrizione dei farmaci in diversi da quanto definito non sono a carico del SSR.		Per ogni passaggio in corso di trattamento, per lo stesso paziente, da un medicinale ad altro prodotto da una diversa azienda farmaceutica, deve essere prodotta specifica relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta.		Indicazione in gara della molecola (composizione), via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e eventuali dosaggi.	
Toscana	Az. USL8 di Arezzo All. A) alla Del. n 316 del 28/6/ 2013	Relazione sulla Gestione – Bilancio di esercizio 2012	Nel 2012, sono stati usati biosimilari per più del 50% con indicazioni regionali, salvo il biosimilare della somatropina per cui ci sono difficoltà nella prescrizione.			Fare PDT condivisi con i clinici e programmi terapeutici specifici per cui i pz accedono ai biosimilari con monitoraggio evitando uso inappropriato.		

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Toscana	All. A DGR n. 644 del 28 luglio 2014,	Obiettivi per farmaci e dispositivi medici per l'anno 2014	Per la Somatropina, i biosimilari devono essere su base annua, a livello regi. e ogni az. USL, per Unità Posologiche (UP) erogate, almeno il 50% del tot. delle UP del gruppo H01AC01.					
Toscana	All. A DGR n. 450	Obiettivi di Appropriatezza Prescrittiva. Farmacia ospedaliera	Per i farmaci biologici, saranno forniti mensilmente indicatori di esito: incidenza % di consumo dei farmaci aggiudicati erogati rispetto al totale della molecola e incidenza % dei farmaci a base del principio biologico in termini di unità posologiche.				Per i farmaci biologici, se c'è uno stesso farmaco commercializzato da due o più Az. Farm., ESTAR deve erogare il prodotto aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto. Se il prescrittore ritiene che le condizioni richiedono l'uso del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto, lo può avere con motivazione.	
Toscana		Determinazione Coordinatore di Area n° 724 del 06/05/2015	"Interventi sull'assistenza per farmaci e dispositivi medici per l'anno 2015"				Obbligo dell'ESTAR ad erogare, "il prodotto aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto", con la possibilità, di evadere richieste, debitamente motivate, di fornitura di prodotti diversi da quello aggiudicato nei casi di prescrizione e/o rilascio di piani terapeutici.	
Marche	Determina del DG ASUR n.240/ASURDG del 28- 03 - 2011	Oggetto: DGRM n. 17 del 17 -01 - 2011 – Determinazioni				I progetti per aumentare la prescrizione di principi attivi non più coperti da brevetto devono riguardare anche biosimilari con percorsi condivisi con gli specialisti..		
Marche	DGR 974 del 7 - 8 - 2014	Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e dei dispositivi medici e del relativo monitoraggio.	Se il prescrittore non usa, nel pz. "naïve" farmaco biologico originatore o biosimilare a minor costo terapia deve, con la prescrizione, dare alla DS le motivazioni della scelta. I DG delle Az. San., trasmettono le schede ad un Nucleo Tecnico presso l'ARS Marche.	Il farmaco biologico originatore o biosimilare, a minor costo terapia, deve essere la prima scelta nel pz "naïve", mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out, salvo diverso giudizio clinico.	Garantito il principio della continuità terapeutica; per i pz "non naïve" al trattamento, il clinico prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata.			

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Marche	ASR Marche	Piano delle performance 2014 - 2016.	100 % di DDD dei farmaci biosimilari prescritti a pazienti "drug naïve**" rispetto al totale biosimilari + "originator" *[Pz che negli ultimi 6 mesi senza prescrizioni per le stesse ATC5biosimilari].					
Marche	Commissione regionale Appropriatazza terapeutica, Verbale n. 2/2015	Oggetto: inserimenti di nuovi farmaci nel Prontuario terapeutico				Influximab: biosimilare può fare avere risparmi il cui uso deve essere fatto nel rispetto della position paper di AIFA e della SIF.		
Umbria	DGR 15 luglio 2013, n. 799.	Misure per aumentare la prescrizione di farmaci a brevetto scaduto.	Conseguire un tasso di uso di farmaci biosimilari, se siano disponibili ad un costo inferiore rispetto al farmaco originatore, pari almeno all'incidenza dei pazienti di nuova diagnosi ("drug naïve") sul totale dei pazienti trattati. L'ob si applica anche nel caso di prescrizioni indotte da Az. san. diverse da quella cui afferisce il Centro prescrittore";	Il target è costruito sui pazienti drug-naïve.				
Lazio	Determina del Dip. Programmaz. Ec. e Soc. e risorse del SSR, Politica del Farmaco n. 4030 del 19/03/2013	Razionalizzazione nell'uso dei Fattori di Stimolazione delle Colonie Granulocitarie	<i>Un modello di budget impact 2013 "a parità di volumi 2012 si prevede una variazione delle quote prescrittive rispetto al 2012: - il 20% di pegfilgrastim verso filgrastim biosimilare, - il 60% di lenogastim verso filgrastim biosimilare, - il 60% di filgastrim originator verso filgrastim biosimilare."</i>	Nel paziente naïve, la scelta del farmaco biosimilare è altamente raccomandata.		Per gli studi più recenti si hanno evidenze: 1) Filgrastim originator e filgrastim biosimilari sono sovrapponibili in termini di efficacia, sicurezza e qualità.		Mancano evidenze per cui pegfilgrastim, lenogastim, filgrastim originator rispetto a filgrastim biosimilare, salvo le ripetute somministrazioni di farmaco, riducono la compliance.
Lazio	DCA U00247 del 25 luglio 2014. Adozione della nuova edizione dei Programmi Operativi 2013 - 2015 della Regione Lazio.	Predisposizione delle linee di indirizzo regionali sui farmaci biosimilari, entro il 30.09.2014				Predisposizione delle linee di indirizzo regionali sui farmaci biosimilari, entro il 30.09.2014		

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Molise		Il Programma Op. 2013-2015, approvato con D.C-A. n. 84 9/10/2013, integrato e modificato con D.C.A. n. 112, 30/12/2013. All. 2 dell'All. A	AZIONE 6: Razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari				Per prescrizione ritenuta a rischio di inappropriata tra cui biologici e biosimilari, si fa la Richiesta Motivata Personalizzata (MRP) e il Piano terapeutico (PT).	
Molise		Delibera Corte dei Conti n. 74 del 7/5/2014	"Indagine sulla sanità pubblica nella Regione Abruzzo (dati contabili al 31.12.2013 e aspetti gestionali sino al 31.12.2014)"				Si prevede la Razionalizzazione della prescrizione e dell'uso di medicinali biosimilari attraverso il Prontuario terapeutico	
Molise	DCA 80 del 23 - 11- 2010: Programmi Operativi 2011- 2012		La Reg. monitora la spesa per biosimilari nel 2011- 2012. e il nucleo di Coord. e Controllo del Piano Op. (CCP) verificherà gli scostamenti per centro prescrittore, con gli obiettivi prefissati. Gli interventi per i risultati programmati sono ob. del DG		Per potenziare l'uso dei biotecnologici e/o biosimilari si prevedono specifici monitoraggio, formazione e info rivolte ai medici interessati (es. oncologi, nefrologi).			
Molise	DCA 12 del 6 - 6- 2013.	Sentenza TAR Molise n. 118/2013 : ottemperanza			Dopo sentenza TAR del Molise 118/2013, si annulla il DCA n. 81/2010 nella parte «deve essere garantito, nei pz. già trattati con biologici, l'impiego alternativo di un biosimilare se questo è disponibile nel ciclo distributivo ad un minor prezzo»;		In base alla sentenza del TAR del Molise 118 del 2013, si annulla il DCA n. 5 del 2010 nella parte che prevede che «l'indizione di uno specifico bando di gara con un obiettivo di risparmio media per costo terapia di almeno il 40%»;	

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Basilicata	DGR 606 8/4/2010 DGR 606:	"Patto della Salute 2010-2012 - Obiettivi di Salute e di Programmazione Economica-Finanziaria Anni 2010-2011		Introduzione dell'uso dei farmaci biosimilari per il trattamento dei nuovi pazienti drug naïve.				
Basilicata	DGR n. 491 30/4/2014	Farmaci biosimilari direttiva vincolante	Necessaria motivazione alla direzione sanitaria, se prescrittore non prescrive biosimilare o biologico al costo terapia più basso..	Per i pz naïve è da preferire il biosimilare se comporta un vantaggio economico. Il biosimilare può essere cambiato se documentata intolleranza e inefficacia con altro biosimilare o biologico.	E' garantita continuità terapeutica			
Calabria	dpgr- ca n. 36 del 11-4-2012	Approvazione Aggiornamento periodico Prontuario Terapeutico Regionale (PTR)		Nei pz naïve non vi sono ragioni regolatorie o sc. per preferire l'uso degli originator. Quando è presente il biosimilare offre tutte le garanzie necessarie e quindi nei pz naïve vanno attentamente considerati.	Per i pz già in terapia, si riconosce che su richiesta del clinico sia sempre possibile mantenere la terapia già in atto.			
Calabria	dpgr - ca n. 37 del 21-3-2014	Misure di promozione dell'appropriatezza e dell'aderenza, razionalizzazione d'uso dei farmaci e relativo monitoraggio.		Data l'opportunità terap. e il vantaggio ec. forniti dai biosimilari i prescrittori, se non ci sono situazioni di provata e documentata incompatibilità e intolleranza, devono usarli e prescriberli nei pz naïve.				
Campania	DGR 492 del 30 - 4- 2014	Farmaci biosimilari. Direttiva vincolante	Si stabilisce un'integrazione da aggiungere ai piani terapeutici (PT) relativi ai farmaci biologici/biosimilari, a cura del medico specialista prescrittore, Le direzioni sanitarie dovranno inviare una relazione trimestrale sul monitoraggio dei consumi di biosimilari nei pazienti naïve.	I pz."drug naïve", mai trattati o esposizioni in base al giudizio del clinico suff. distanti nel tempo, si trattano con biosimilari, a parità di indicazioni terap. e modi di somministr. dei biologici.. Se si ha inefficacia terap, o insuff. risposta terap., intolleranza al biosimilare, si tratta con il biologico, motivando la mancata prescrizione del biologico o biosimilare meno costoso.	Si garantisce la continuità terap., per cui i pz "non naïve" possono continuare la terapia già iniziata, con motivazione.Per i pz già in trattamento, il passaggio ad altro biologico, è da accompagnare da specifica relazione del prescrittore, alla DS della Az dell'assistito, con le motivazioni della scelta.			

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Campania	DGR 492 del 30 - 4- 2014	Farmaci biosimilari. Direttiva vincolante	Si stabilisce un'integrazione da aggiungere ai piani terapeutici (PT) relativi ai farmaci biologici/biosimilari, a cura del medico specialista prescrittore. Le direzioni sanitarie dovranno inviare una relazione trimestrale sul monitoraggio dei consumi di biosimilari nei pazienti naïve.	I pz."drug naïve", mai trattati o esposizioni in base al giudizio del clinico suff. distanti nel tempo, si trattano con biosimilari, a parità di indicazioni terap. e modi di somministraz. dei biologici.. Se si ha inefficacia terap, o insuff. risposta terap., intolleranza al biosimilare, si tratta con il biologico, motivando la mancata prescrizione del biologico o biosimilare meno costoso.	Si garantisce la continuità terap., per cui i pz "non naïve" possono continuare la terapia già iniziata, con motivazione. Per i pz già in trattamento, il passaggio ad altro biologico originator, è da accompagnare da specifica relazione del prescrittore, alla DS della Az di appartenenza dell'assistito, con le motivazioni della scelta.			
Campania	DCA n. 15 del 30 - 11 -2009	Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera	Obiettivo di risparmio medio per costo terapia di almeno il 40%,	Si devono prescrivere i biosimilari e motivare diversa scelta terap. In caso di insuff. risposta terap., adeguatamente documentata, o intolleranza, si garantisce il biologico	Scelta terapeutica demandata al clinico			
Campania	DCA n. 44 14-7-2010	Misure di controllo della spesa farmaceutica ospedaliera	Direzioni sanitarie e Responsabili centri di prescrizione rispondono, anche patrimonialmente, del mancato raggiungimento di obiettivi di risparmio su pazienti drug-naïve	L'obbligo di prescrivere biosimilari, a parità di indicazioni terap., è per pz naïve, o mai trattati, con motivazione della diversa scelta terap. del prescrittore.	Nel corso di terapia, è il clinico a valutare l'uso del biosimilare. Essendo il biosimilare sicuro ed efficace, non si richiede consenso informato al pz.			<u>Informazione</u> Attività di formazione / informazione dei medici interessati
Campania	DCA n. 27 del 15.03.2013		Se il prescrittore non usa sui pz naïve il biosimilare al costo più basso, la scelta è da motivare alla propria DS I DG hanno l'ob. di un tasso di uso di biosimilari pari almeno all'incidenza dei pz naïve sul tot dei pz dell'Az. san.. I DG notificano ai centri prescrittori, pubblici e privati di biologici per cui ci sono biosimilari efficaci, la spesa relativa a tali farmaci. Questi devono motivare lo scostamento rispetto all'ob. assegnato rispetto alla media az.. Il rispetto degli ob. è per il mantenere il centro di prescrizione.	AIFA ed EMA indicano che per i pz naïve, non si deve avere cautela nell'uso dei biosimilari, ulteriore opzione terapeutica. Il biosimilare, con costo terapia più basso è da usare come prima scelta per il pz naïve per tutte le indicazioni terap. autorizzate, salvo diverso giudizio clinico. Documentata inefficacia terap. e/o intolleranza e/o effetti collaterali è da garantire l'uso di altro biosimilare o biologico.				AIFA con EMA, raccomanda cautela nella sostituzione del biologico originatore con il biosimilare, in quanto non sono considerati sic et simpliciter dei prodotti equivalenti, ed esclude la possibilità di sostituzione automatica.

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Sicilia	All. al D.A. n. 01718 del 15-09-2011	Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Re-gione Sicilia PTORS.	I pz naïve dovrebbero iniziare il trattamento con il biosimilare e si deve garantire il principio la continuità terapeutica					
Sicilia	apr-13	Notifica delle decisioni della Commissione Reg. per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero /Territoriale	I pz naïve dovrebbero iniziare il trattamento con il biosimilare e si deve garantire la continuità terapeutica					
Sicilia	D.A. n. 540/2014 del 2-4-2014	Misure finalizzate all'utilizzo di farmaci biotecnologici, originatori o biosimilari, a minor costo di terapia		E' da usare il biologico originatore o biosimilare, a minor costo di terapia, come prima scelta nel pz "drug-naïve" cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out, salvo diverso giudizio clinico. Se c'è inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, è da garantire l'uso di altro biosimilare o biologico originatore. Altrimenti, il prescrittore motiva alla DS la scelta Per le motivazioni ritenute inappropriate si può avere la revoca dell'autorizzazione del Centro prescrittore.	Si deve garantire il principio della continuità terapeutica: nei pz."non naïve " al trattamento. Il prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata dandone opportuna motivazione in sede di prescrizione.			
Sicilia	Circolare n. 11 del 6-6-2014	Oggetto D.A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia " - Circolare esplicativa_	Circa la verifica del costo-terapia, è da calcolare confrontando i costi/DDD. Per ciò i Servizi Farmaceutici delle AA.SS.PP. informeranno i prescrittori e i Farmacisti, circa i costi/DDD delle specialità medicinali aggiudicate.					
Sicilia	Assessorato Sanità Dipartimento regionale per la pianificazione strategica, Servizio 7 Farmaceutica 17-6-2014	Misure finalizzate all'utilizzo di farmaci biotecnologici, originatori o biosimilari, a minor costo di terapia. - Chiarimenti	Nel caso l'Asp rilevi una prescrizione inappropriata di un Medico operante presso un'altra azienda sanitaria, emetterà una fattura che invierà all'azienda sanitaria di appartenenza del clinico che si rivarrà sullo stesso. Inoltre inapproprietezze prescrittive potranno comportare la revoca dell'autorizzazione del Centro prescrittore.					

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Puglia	DGR n. 216 del 26-2-2014,	Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici.	Se il prescrittore non usa sui pz naïve il biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso, deve motivare la scelta terap. compilando il Piano Terap. I Servizi Farmaceutici delle ASL monitorano le prescrizioni dei pz naïve. Queste misure sono ob. prioritari per i DS delle Az. San.. I prescrittori, inadempienti alle disposizioni impartite, saranno chiamati al rimborso della prescrizione.	L'adozione di linee di indirizzo sull'uso di biotecnologici biosimilari per garantire l'accesso alle terapie ad alto costo, per i pz "naïve". Benché la scelta prescrittiva è del prescrittore, il biosimilare, se ha un reale vantaggio economico è da preferire al biologico originatore	Si potrà avviare nuova terapia con originatore se si ha documentata inadeguata risposta clinica del pz, per la tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare, prezzo al pubblico dell'originator uguale o inferiore a quello del suo biosimilare;	Con supporto delle U.O.C. di Nefrologia Dialisi e Trapianti, Ematologia e Trapianti della AOU di Bari, Ist. Tumori di Bari, U.O.C di Gastroenterologia Osp. S. Giovanni Rotondo, si è redatto un documento, sullo uso appropriato di tali farmaci.		AIFA con EMA, raccomanda cautela nel sostituire il biologico originatore con il biosimilare, in quanto non sono sic et simpliciter equivalenti, ed esclude la possibilità di sostituzione automatica.
Puglia	Circolare 152/4684 del 19-3-2015	Circolare esplicativa della DGR 216/2014.	Rispetto alla DGR 216/2014 circa la motivazione della prescrizione del prodotto meno costoso, questa deve avere precisi riferimenti della letteratura sc. ed eventi avversi devono essere segnalati in base alla nuova legislazione di Farmacovigilanza. Altrimenti, a più alto costo, il farmacista deve richiedere ulteriori integrazioni, Se ciò non avviene questo dispenserà il farmaco prescritto, informando la propria DG che addebiterà al prescrittore la differenza di costo tra il farmaco biologico prescritto e il farmaco equivalente a costo più basso.					
Sardegna	DGR n. 20/5 del 26.4.2011	Direttiva alle Aziende Sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari.	Si stabilisce che il rispetto delle disposizioni stabilite dalla presente deliberazione rientrano tra gli obiettivi assegnati ai Direttori generali	Si stabilisce che i pz drug naïve siano trattati con il medicinale aggiudicato con la procedura pubbl. di acquisto. Se il medico vuole attivare un trattamento farmacologico diverso da quello aggiudicato deve con la prescrizione, motivare la scelta alla DS di appartenenza	Salvo altra indicazione del prescrittore, si deve assicurare la continuità terap. dei pz già in trattamento e non è ammesso lo switch automatico. Nel caso di switch in corso di trattamento con un medicinale prodotto da un'altra Az. farmaceutica il prescrittore motiva la scelta alla DS aziendale.		Si stabilisce di Inserire in un unico lotto i farmaci biologici o biotecnologici e biosimilari indicando esclusivamente la composizione (principio attivo), la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi.	

Regioni	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naïve	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
Sardegna	UO di: Farmacia Ospedaliera, Territoriale e Farmacovigilanza dell'ASL di Oristano.25-9-2013	Progetto: Riduciamo la spesa abbattendo i pregiudizi sui bisimilari					Si valuta l'impatto ec. della distribuzione ospedaliera e territoriale dei biosimilari e biologici, l'appropriatezza prescrittiva, si raccolgono dati su effettivi consumi e eventuali reazioni avverse per informare poi i clinici e superare la diffidenza per i biosimilari	Gli enti regolatori affermano che i biosimilari sono suff. sicuri avendo l'approvazione di EMA, ma alcuni clinici sono "prudenti" sull'uso dei biosimilari. I dati dello studio sono da usare per una maggiore consapevolezza nella scelta terap. e uso dei biosimilari.
Sardegna	DGR n. 274 del 7 - 11- 2013	Stato di attuazione dell'assistenza sanitaria per l'anno 2012						Progetto di formazione "L'informazione indipendente sui farmaci" nel 2012 sul tema dei biotecnologici e biosimilari per oncologi e nefrologi delle Az. san., con una buona interazione con i prescrittori e le prime prescrizioni in Sardegna di biosimilari.

Tabella B - Le principali sentenze e pareri emessi dalla giustizia amministrativa italiana in materia di gare e prescrizione di farmaci biosimilari

Ente	Anno	Documento	Attore	Convenuto	Esito	Oggetto
Consiglio di Stato	2007	Parere CdS n. 3996 del 20-6-2007	Regione Molise e Az. sanitaria regionale	-	-	Applicazione del principio di equivalenza terapeutica tra farmaci,
Consiglio di Stato	2009	Sentenza Consiglio di Stato Sez. V, n. 7690 del 9-12-2009	Regione Emilia-Romagna AUSL di Bologna	Italfarmaco SpA	Accolto	Equivalenza terap. o clinica per i farmaci biotecnologici da accertare caso per caso con appositi studi di equivalenza
Consiglio di Stato	2009	Sentenza Consiglio di Stato Sez. V, n. 7691 del 9-12-2009	Regione Emilia-Romagna e Ausl di Bologna	Italfarmaco SpA	Accolto	Equivalenza terap. o clinica per i farmaci biotecnologici da accertare caso per caso con appositi studi di equivalenza
TAR Lombardia	2010	Sentenza n. 01404	Hospira	AO Varese	Parzialmente accolto	Gara con unico lotto
TAR Lombardia	2010	Sentenza n. 01405	Ratiopharm e Teva	AO Varese	Parzialmente accolto	Gara con unico lotto
TAR Sardegna	2010	Sentenza n. 00250	Hospira	Regione Sardegna e Asl n. 8	Accolto	Gara in lotti separati invece che unico
TAR Toscana	2010	Sentenza n. 02305	Janssen Cilag	Estav Centro Toscana	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Toscana	2010	Sentenza n. 06702	Janssen Cilag	Estav Centro Toscana	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Toscana	2010	Sentenza n. 06703	Janssen Cilag	Regione Toscana	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Toscana	2010	Sentenza n. 00709	Amgen Dompè	ESTAV Nord Ovest Toscana	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Toscana	2010	Sentenza n. 1198	Janssen Cilag	Estav Centro Toscana	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Puglia	2010	Sentenza n. 01977	Sandoz	Asl di Lecce	Improcedibile	Gara con unico lotto
TAR Friuli Venezia - Giulia	2010	Sentenza n. 00320	Hospira	AOU Udine	Accolto	Gara con unico lotto

TAR Puglia	2011	Sentenza n. 00001	Teva Italia	Asl di Lecce	Improcedibile	Gara con unico lotto
TAR Puglia	2011	Sentenza n. 00002	Janssen Cilag	Asl di Lecce	Improcedibile	Gara con unico lotto
TAR Lombardia	2011	Sentenza n. 00817	Hospira Italia	AO Macchi di Varese	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Emilia Romagna	2011	Sentenza n. 00144	Amgen Dompe'	Intercent Er - Ag. Reg. di Sv. dei Mkt Telematici,		Gara con unico lotto
TAR Friuli Venezia - Giulia	2011	Sentenza n. 00325	Rathiofarma	AOU Udine	Respinto	Decisione dell'AOU su come fare i lotti
Consiglio di Stato	2011	Sentenza n. 3572	Janssen Cilag	Regione Toscana	Respinto	Gara lotto unico con limitata prescrizione
Consiglio di Stato	2011	Sentenza n. 5419	Janssen Cilag	Lombardia Informatica	Respinto	Gara con unico lotto
Consiglio di Stato	2011	Sentenza n. 9486	Hospira	AO Macchi di Varese	Inammissibile	Gara con lotti separati
TAR Veneto	2011	Sentenza n. 02219	Sandoz	Az. ULSS n. 6 di Vicenza	Respinto	Procedure PTRV
TAR Toscana	2011	Sentenza n. 1528	Abbott (Abbvie)	Regione Toscana	Accolto	Equivalenza terapeutica
TAR Lazio	2012	Sentenza n. 04599	Janssen Cilag	AVCP	Accolto	Definizione del prezzo standard
TAR Lazio	2012	Sentenza n. 04600	Amgen Dompé	AVCP	Accolto	Definizione del prezzo standard
TAR Sardegna	2012	Sentenza n. 1029	Sandoz	Asl di Sassari	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Friuli Venezia - Giulia	2012	Sentenza n. 00146	Italfarmaco	AOU Udine	Accolto	Gara con lotto unico ed equiv. terapeutica
Consiglio di Stato	2012	Sentenza n. 01043	<u>Sandoz</u>	Az. ULSS n. 6 di Vicenza	In parte accolta e in parte respinta	Gara con unico lotto
TAR Abruzzo	2013	Sentenza n. 1067	Hospira	Asl di Aquila, Teramo e Pescara	Respinto	Gara con unico lotto
TAR Puglia	2013	Sentenza n. 00681	Hospira	Asl di Taranto e Brindisi	Accolto	Gara con unico lotto

TAR Lazio	2013	Sentenza n. 05012	Italfarmaco	Regione Lazio	Accolto	Gara con lotto unico ed equiv. terapeutica
TAR Puglia	2013	Sentenza n. 00955	Janssen Cilag	AOP di Bari	Sospeso	Gara con lotto unico
TAR Umbria	2013	Sentenza n. 00254	Sanofi - Aventis	Agenzia Umbria Sanità	Accolto	Equivalenza terapeutica
TAR Umbria	2013	Sentenza n. 00255	Italfarmaco	Agenzia Umbria Sanità	Accolto	Equivalenza terapeutica
TAR Umbria	2013	Sentenza n. 00256	Eli Lilly Italia	Agenzia Umbria Sanità	Accolto	Equivalenza terapeutica
Consiglio di Stato	2014	Sentenza n. 01830	Janssen Cilag	AVCP	Inammissibile	Prezzo std ed equivalenza
TAR Liguria	2014	Sentenza n. 01239	Janssen Cilag	AO San Martino	Inammissibile	Target prescrittore
TAR Puglia	2014	Sentenza n. 00692	Msd Italia	Regione Puglia	Inammissibile	Target prescrittore
TAR Puglia	2014	Sentenza n. 00693	Abbvie	Regione Puglia	Inammissibile	Target prescrittore
TAR Puglia	2014	Sentenza n. 00728	Italfarmaco Sandoz	Regione Puglia	Respinto ricorso Italfarmaco	Target prescrittore
					Respinto ricorso Sandoz	Target prescrittore
TAR Toscana	2014	Ordinanza n. 01641	Merck-Serono	Regione Toscana	Respinto	Modalità di sostituzione
TAR Basilicata	2014	Ordinanza n. 00478	Società Italfarmaco	Regione Basilicata	Accolto	Determinazione dell'equivalenza
Consiglio di Stato	2014	Ordinanza n. 10634	Merck-Serono	Regione Toscana	Respinto	Target prescrittore
TAR Umbria	2015	Sentenza n. 00144 del 30-3-2015	AbbVie	Regione Umbria	Respinto	Target prescrittore
TAR Basilicata	2015	Sentenza n. 00610 del 7-10-2015	Italfarma	Regione Basilicata	Accolto	Farmaco economicamente più conveniente

Glossario

Anticoagulante: sostanza in grado di rallentare o interrompere il processo di coagulazione del sangue. Sono anticoagulanti di origine sintetica il warfarin e il citrato; l'eparina è considerata l'anticoagulante naturale per eccellenza, in quanto presente a bassi livelli nel sangue e nei tessuti.

Anticorpo monoclonale: anticorpo prodotto mediante tecnica del DNA ricombinante, e diretto contro un unico antigene o porzione di esso.

Aptamero: molecola formata da una breve sequenza nucleotidica (DNA o RNA) che ha come bersaglio una proteina, che lega e inattiva con elevata selettività.

Bioequivalenza: caratteristica di un principio attivo che consente, ad una formulazione farmaceutica generica, di rilasciare con equivalente modalità, frequenza e concentrazione lo stesso principio attivo del farmaco di riferimento (equivalenza nella biodisponibilità).

Biomarcatore/Biomarker: caratteristiche molecolare usata come indicatore di un particolare processo normale o patologico (ad esempio uno stato tumorale) o della risposta a un determinato farmaco. In oncologia, i biomarcatori sono usati in fase di diagnosi o per predire la risposta ad un trattamento.

Distribuzione diretta: distribuzione dei farmaci direttamente da parte delle aziende sanitarie.

Distribuzione per conto: distribuzione dei farmaci da parte delle farmacie aperte al pubblico in nome e per conto delle aziende sanitarie.

Enzima: proteina con proprietà di catalizzatore. Gli enzimi facilitano le reazioni attraverso l'interazione tra il substrato (ovvero le molecole che partecipano alla reazione) e il proprio sito attivo (la parte in cui avvengono le reazioni), formando un complesso. Una volta avvenuta la reazione, il prodotto viene allontanato dall'enzima, che ritorna disponibile per iniziare una nuova azione.

Eritropoietina (epoetina): l'eritropoietina o epoetina è un ormone glicoproteico prodotto principalmente dai reni, ma anche dal fegato e dal cervello. La sua funzione principale è la regolazione dell'eritropoiesi, ovvero la produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo. L'eritropoietina è prodotta anche per via ricombinante e utilizzata come farmaco per curare le anemie in pazienti affetti da malattie renali o da malattie del sangue, o per velocizzare il recupero per i pazienti malati di cancro che hanno ricevuto cure chemioterapiche.

Farmaci sottoposti a monitoraggio: farmaci inseriti nei registri di monitoraggio dell'AIFA al fine di assicurare il rispetto delle condizioni di registrazione e raccogliere informazioni sulla popolazione target e dati post marketing sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti.

Farmaco biologico o biotecnologico: medicinale che mima sostanze che l'organismo sarebbe in grado di produrre da sé: anticorpi, sostanze che mediano l'infiammazione e la risposta immunitaria (detti citochine, come interferoni e interleuchine) e fattori di crescita dei tessuti. Esso è in grado di agire in modo selettivo sui meccanismi di regolazione delle cellule: ad esempio, per quelle neoplastiche, bloccandone fattori che ne favoriscono la crescita, inibendo la formazione di vasi che portano al tumore il nutrimento e così via.

Farmaco biosimilare: farmaco biotecnologico prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante dopo che il farmaco di riferimento – detto originatore – ha perso la propria protezione brevettuale, e approvato a seguito di esercizio di comparabilità.

Fattori di crescita: proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare. Sono tipiche molecole segnale usate per la comunicazione tra le cellule di un organismo. La funzione principale dei fattori di crescita è il controllo esterno del ciclo cellulare, mediante l'abbandono della quiescenza cellulare (fase G₀) e la entrata della cellula in fase G₁ (di crescita). Regolano anche l'entrata in mitosi, la sopravvivenza cellulare, la migrazione e il differenziamento cellulari. Insieme alla proliferazione essi promuovono contemporaneamente il differenziamento e la maturazione delle cellule.

Fattori della coagulazione: proteine che intervengono nel processo di coagulazione del sangue. Sono tredici, numerati con numeri romani e con un nome; il fattore VIII e il fattore IX sono spesso assenti nei soggetti affetti da emofilia.

Frammento anticorpale: porzione di anticorpo monoclonale, realizzato in laboratorio a partire da un anticorpo monoclonale, di cui mantiene l'attività migliorandone l'affinità per la propria molecola bersaglio

Inpatient: sono definiti inpatient i farmaci utilizzati per pazienti degenti nelle strutture ospedaliere.

Insulina: ormone prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas. La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

Interferoni: famiglia di proteine prodotte sia da cellule del sistema immunitario (globuli bianchi) sia da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni come virus, batteri, parassiti ma anche di cellule tumorali. Gli interferoni appartengono alla vasta classe di glicoproteine note come citochine.

Interleuchine: proteine secrete da cellule del sistema immunitario e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali durante la risposta immunitaria.

Ipoglicemizzante: sostanza in grado di ridurre la concentrazione di insulina nel sangue.

Ormone: messaggero chimico con la funzione di trasmettere segnali da una cellula ad un'altra. Gli organismi producono ormoni per modularne il proprio metabolismo o l'attività di tessuti ed organi.

Outpatient: termine per indicare farmaci distribuiti a pazienti nell'ambito di setting ambulatoriali.

Proteina di fusione: proteina chimerica creata mediante tecnologia del DNA ricombinante e formata dalla fusione di due o più geni che originariamente codificano proteine differenti; il gene di fusione si esplica nella produzione di un singolo polipeptide che ha proprietà funzionali differenti dalle proteine di origine. Le proteine di fusioni sono diffuse in natura soprattutto nelle cellule cancerose; la proteina *bcr-abl* è un esempio noto di proteina di fusione oncogenica, causa della leucemia mieloide cronica.

Registro farmaco: raccolta di dati riguardanti i pazienti sottoposti ad un particolare trattamento

Retail: canale di vendita al dettaglio. In campo farmaceutico è il canale di vendita attuato attraverso le farmacie aperte al pubblico.

Somatropina: nota anche come ormone somatotropo, ormone della crescita, STH o GH (growth hormone), è un ormone peptidico prodotto dall'adenoipofisi, la cui funzione principale è di stimolare lo sviluppo dell'organismo umano e di molti vertebrati, promuovendo l'accrescimento e la divisione mitotica delle cellule di quasi tutti i tessuti corporei.

Tumori solidi: tessuto anormale che non contiene aree liquide. Sono considerati tumori solidi i sarcomi, i carcinomi e i linfomi, mentre non sono tumori solidi le leucemie (tumori del sangue)

Vaccino: prodotto costituito da una piccolissima quantità di microrganismi (virus o batteri) uccisi o attenuati o da una parte di essi, progettato in modo da stimolare nel corpo la naturale reazione immunitaria. I vaccini usano il meccanismo naturale di difesa immunitaria del nostro organismo per costruire una specifica resistenza alle infezioni. Questa difesa immunitaria, simile a quella che è provocata dalla malattia, protegge dall'attacco dei microrganismi presenti nell'ambiente e nelle persone senza che si sviluppino i sintomi e le complicanze della malattia.