R E P U B B L I C A I T A L I A N A
Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

FARMACI BIOSIMILARI

Definizioni ed aggiornamento sullo stato dell'arte

Il presente documento è stato realizzato dai componenti del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal DA 540/14:

Dr. Giuseppe Daidone – U.O.C. Nefrologia e Dialisi – ASP Siracusa
Dr. Francesco Fabbiano – U.O.C. Ematologia I e UTMO – AOOR "Villa Sofia Cervello"
Prof.ssa Carla Giordano – U.O.C. Endocrinologia e malattie metaboliche – AOUP "P. Giaccone"
Dr. Maurizio Pastorello Dipartimento del Farmaco – ASP Palermo
Dr. Gianluca Trifirò – Dip. Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – AOUP "G. Martino"
Dr. Francesco Verderame – U.O.C. Oncologia – AOOR "Villa Sofia Cervello"

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Dr. Pasquale Cananzi
Dr.ssa Claudia Minore
Dr. Alessandro Oteri
Dr.ssa Daniela C. Vitale

Sommario

1 Aspetti regolatori e clinici 1

1.1 Definizioni 1

1.1.1 Prodotto biologico 1

1.1.2 Biosimilare 1

1.2 Biosimilari autorizzati in Italia 1

1.3 Approvazione alla commercializzazione dei biosimilari da parte dell'EMA 3

1.3.1 Comparability exercise 3

1.3.2 Estrapolazione dell'indicazione d'uso 4

1.4 Position papers 5

1.4.1 Position Paper AIOM 5

1.4.2 Position Paper AIFA 6

1.4.3 Position Paper SIF 7

1.5 Decreti Regionali 8

2 Definizione di paziente *naive* 9

3 Vigilanza *post-marketing* 11

3.1 Dati della Regione Sicilia 11

3.2 Dati di letteratura 11

3.3 Tracciabilità dei biologici 12

4 Dati di consumo e spesa di biosimilari 12

4.1 Consumo e spesa di biosimilari in Sicilia nel periodo aprile 2014 – marzo 2015 13

4.1.1 Epoetine: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari 15

4.1.2 G-CSF: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari 16

4.1.3 GH: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari 18

Riferimenti bibliografici 20

Appendice 1.: Prospetti costo/terapia in DDD (Dose Definita Die) 23

1 Aspetti regolatori e clinici

1.1 Definizioni

1.1.1 Prodotto biologico

Secondo la definizione ufficiale fornita dalla *Food and Drug Administration*[1] (FDA) e dall'*European Medicines Agency*[2] (EMA), i prodotti biologici o biofarmaceutici sono "prodotti medicinali usati nella diagnosi, prevenzione, attenuazione, trattamento o cura di diverse patologie e condizioni cliniche, incluse condizioni pericolose per la vita (es. neoplasie) che provengono da fonti naturali o sono prodotti tramite tecnologie del DNA ricombinante (biotecnologici). Esistono diverse tipologie di prodotti biologici, quali anticorpi monoclonali, derivati del sangue, vaccini, terapie geniche e cellulari, etc. I prodotti biologici sono di elevato peso molecolare e per questo vengono distinti dalle tradizionali molecole di sintesi chimica che presentano dimensione notevolmente più piccole".

1.1.2 Biosimilare

Secondo le agenzie regolatorie[3,4], il farmaco biosimilare è un "prodotto molto simile, ma non identico dal punto di vista molecolare, al farmaco biologico di riferimento." Infatti, nonostante il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento siano la stessa sostanza biologica, possono esistere tra i due delle differenze dovute alla natura complessa del prodotto e alle tecniche di produzione.

Il biosimilare, così come il medicinale di riferimento, presenta un certo grado di variabilità naturale e, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), è necessaria la dimostrazione che tale variabilità e le eventuali differenze rispetto al suo *originator* non influiscano sulla purezza e sul profilo di efficacia e sicurezza del farmaco[5]. Per tale ragione, prima di ottenere l'AIC i farmaci biosimilari devono essere sottoposti ad un rigoroso esercizio di comparabilità con il prodotto di riferimento[6].

La variabilità intrinseca delle molecole e la complessità delle tecniche di produzione rendono i farmaci biologici particolarmente difficili da caratterizzare e riprodurre, al punto tale che le differenze possono riguardare anche i diversi lotti di uno stesso prodotto, ottenuto con le medesime metodiche di produzione[7]. Inoltre, la replicazione del procedimento produttivo è difficile, se non impossibile, tanto che gli stessi farmaci *originators* nel tempo hanno subito svariati cambiamenti nei loro processi produttivi.

1.2 Biosimilari autorizzati in Italia

I biosimilari sono approvati in tutta l'Unione Europea tramite la cosiddetta procedura centralizzata dall'EMA[8]. In **Tabella 1** si riportano i biosimilari, con relativa indicazione d'uso, ad oggi autorizzati in Italia[9].

Tabella 1. Biosimilari autorizzati in Italia al 9 giugno 2015

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazione d'uso*
Abseamed, Binocrit	Epoetina alfa	Anemia associata a cancro/insufficienza renale cronica in adulti e bambini, predonazione autologa, riduzione dell'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico
Retacrit	Epoetina zeta	Anemia associata a cancro/insufficienza renale cronica in adulti e bambini, predonazione autologa, riduzione dell'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico
Accofil, Grastofil**, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio**	Filgrastim	Neutropenia febbrile in pazienti in chemioterapia (escluso la leucemia mieloide cronica e le sindromi mielodisplastiche); riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo; mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico; neutropenia congenita in bambini e adulti; uso a lungo termine per l'incremento della conta dei neutrofili e riduzione dell'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni; trattamento della neutropenia persistente nei pazienti con infezione da HIV.
Omnitrope	Somatotropina	Lattanti, bambini e adolescenti: Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (GH), associati alla sindrome di Turner, associati ad insufficienza renale cronica, associata a SGA. Sindrome di Prader-Willi. Adulti: terapia sostitutiva in soggetti con marcato deficit di GH.
Bemfola, Ovaleap**	Follitropina alfa	Nella donna adulta: anovulazione in caso di mancata risposta al clomifene; stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita; in associazione a ormone luteinizzante per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH; Nell'uomo adulto: induzione della spermatogenesi in caso di ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla Gonadotropina Corionica umana.
Inflectra, Remsima	Infliximab	Artrite reumatoide, Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini, colite ulcerosa negli adulti e nei bambini, spondilite anchilosante, artrite psoriasica e psoriasi (per il dettaglio vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

** per il dettaglio delle indicazioni terapeutiche vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*
*** farmaci ad oggi classificati da AIFA in classe Cnn o riclassificati ma non ancora in commercio*

1.3 Approvazione alla commercializzazione dei biosimilari da parte dell'EMA

La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari alla quale si sono ispirati l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e molti altri Paesi, inclusi Stati Uniti, Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione Europea le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci biologici, incluse quelle per i biosimilari, vengono esaminate direttamente dall'EMA (*European Medicine Agency*) e le autorizzazioni che ne derivano sono valide in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto l'AIC nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. L'EMA ha pubblicato delle linee guida, specifiche per i biosimilari, relativamente a parametri di qualità, studi non clinici e clinici per la dimostrazione della biosimilarità. Sono disponibili linee guida generali per tutti i biosimilari così come linee guida specifiche per categorie di medicinali biosimilari, quali epoetine, ormone della crescita (GH), fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) e anticorpi monoclonali[8]. Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'*iter* registrativo di un prodotto biosimilare è differente da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II)[10].

1.3.1 Comparability exercise

La normativa europea richiede che il programma di ricerca e sviluppo dei biosimilari sia volto a dimostrare la "*biosimilarità*" intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso l'esercizio di comparabilità (*comparability exercise*), ovvero una serie di procedure di confronto a differenti *step*. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento ed assicurare che queste non si traducano in differenze rilevanti tra i due medicinali nell'attività biologica e negli effetti clinici, sia in termini di sicurezza che di efficacia. Si distinguono la comparabilità fisico-chimica e biologica (studi di qualità), comparabilità pre-clinica (studi in vitro, studi in vivo), comparabilità clinica (studi di farmacocinetica e farmacodinamica, studi di efficacia, studi di sicurezza, studi di immunogenicità).

Le ultime linee guida, fornite dall'EMA nel 2014[11,12], descrivono una serie di punti chiave in merito al *comparability exercise*:

- il principio attivo di un biosimilare deve essere simile, in termini molecolari e biologici, al principio attivo del prodotto di riferimento (ad esempio, per un principio attivo che è una proteina, la sequenza aminoacidica dovrebbe essere la stessa);

- il biosimilare e il prodotto di riferimento devono prevedere la stessa posologia e la stessa via di somministrazione;
- differenze relative a forma farmaceutica, formulazione, eccipienti devono essere giustificate. Se necessario, devono essere forniti dati aggiuntivi. Qualsiasi differenza non dovrebbe compromettere la sicurezza del medicinale;
- modifiche intese a migliorare l'efficacia non sono compatibili con l'approccio di biosimilarità. Tuttavia, dovrebbero essere valutate eventuali differenze che potrebbero risultare vantaggiose in termini di sicurezza (per esempio bassi livelli di impurità o bassa immunogenicità), senza precludere il concetto di biosimilarità;
- la comparabilità della sicurezza e dell'efficacia di un biosimilare rispetto al suo prodotto di riferimento devono essere dimostrate o altrimenti motivate, come riportato nella Direttiva 2001/28/CE. Nei casi in cui non è disponibile una linea guida specifica del prodotto/classe, si possono consultare i pareri scientifici forniti dalle Autorità Regolatorie;
- se la biosimilarità viene dimostrata per una indicazione d'uso, l'estrapolazione ad altre indicazioni del prodotto di riferimento potrebbe essere accettata con una adeguata giustificazione scientifica (vedi approfondimento nel paragrafo successivo);
- non vi è alcun requisito normativo per ripetere la dimostrazione della biosimilarità con il medicinale di riferimento (ad esempio nel caso di una modifica nel processo di produzione del biosimilare), una volta concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- ai sensi dell'articolo 102 (e) della direttiva 2001/83/CE, devono essere attuate tutte le misure necessarie per identificare chiaramente qualsiasi farmaco biologico che è stato oggetto di una segnalazione di sospetta reazione avversa, tramite il suo nome commerciale ed il numero di lotto.

1.3.2 Estrapolazione dell'indicazione d'uso

L'estrapolazione delle indicazioni d'uso è un principio cui si fa ricorso già da anni nei casi di modifiche rilevanti nel processo produttivo dei farmaci biotecnologici. In tali casi, infatti, i dati clinici del farmaco biotecnologico soggetto a modifica del processo produttivo sono generati per una sola delle indicazioni autorizzate e successivamente, prendendo in considerazione tutte le informazioni derivanti dall'esercizio di comparabilità, sono estrapolati per le altre indicazioni[13]. Per quanto concerne i biosimilari, l'estrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall'EMA (come riportato anche nel Position Paper dell'AIFA), che afferma che: "*Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere*

analizzati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo" [14,15].

In particolare, l'EMA aggiunge che dati aggiuntivi su indicazioni approvate, ma differenti da quella per cui sono generate le evidenze, potrebbero essere richiesti in situazioni in cui:

- il principio attivo del farmaco interagisca con molteplici recettori o presenti differenti siti d'azione, i quali potrebbero avere un ruolo diverso nelle varie indicazioni terapeutiche;
- l'indicazione studiata non è rilevante per le altre, in termini di efficacia o sicurezza (ad esempio nel caso in cui non permetta di individuare differenze sostanziali tra il biosimilare e il medicinale di riferimento)[15].

L'eterogeneità dell'approccio delle differenti Agenzie regolatorie nell'accettare l'estrapolazione delle indicazioni d'uso dei biosimilari è tuttavia stata messa in risalto dal caso dei biosimilari dell'anticorpo monoclonale infliximab. Nello specifico, la comparabilità tra biosimilare e prodotto di riferimento è stata analizzata considerando i dati ottenuti da studi clinici di pazienti affetti da artrite reumatoide o spondilite anchilosante. A differenza di quanto stabilito dall'EMA e dalle Agenzie regolatorie di altri Paesi (es. Corea del Sud e Giappone), l'Agenzia regolatoria del Canada non ha accettato l'estrapolazione delle indicazioni d'uso, non approvando l'uso dei biosimilari dell'infliximab nel trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)[16].

A livello Europeo, la decisione in merito all'estrapolazione delle indicazioni d'uso è di competenza del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA, che stabilisce, caso per caso, se molteplici indicazioni possano essere estrapolate sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita per un'indicazione d'uso approvata e sulla base di opportune giustificazioni scientifiche[14].

1.4 Position papers

In merito al dibattito relativo all'impiego dei biosimilari in pratica clinica si sono espresse l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) oltre a diverse società scientifiche tra cui l'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e la SIF (Società Italiana di Farmacologia), attraverso la pubblicazione dei seguenti *position papers*.

1.4.1 Position Paper AIOM[17]

Nel Novembre del 2010 l'AIOM ha presentato un documento all'Ufficio di Presidenza della Commissione Igiene e Sanità del Senato che sintetizza la posizione ufficiale della Società Scientifica, di seguito sintetizzata:

a) gli organi regolatori sono deputati al controllo dei processi produttivi dei biosimilari;
b) per i biosimilari non esistono liste di trasparenza come per i generici. I biosimilari non sono pertanto intercambiabili, come invece avviene per i generici;

c) il medico è legalmente responsabile di ciò che prescrive: pertanto il medico potrà prescrivere il biosimilare oppure l'*originator*, a meno che, come avvenuto nella regione Campania per motivi economici, i medici non siano obbligati a prescrivere solo biosimilari;
d) sarebbe auspicabile la continuità terapeutica per ogni paziente già in trattamento con un dato farmaco. La sostituzione di un *originator* con un biosimilare o viceversa andrebbe evitata;
e) i pazienti *naive* possono essere trattati con un biosimilare ed il mondo scientifico oncologico deve essere informato adeguatamente relativamente agli studi preclinici e clinici che sono stati eseguiti per ogni biosimilare e che sono stati allegati alla domanda per il rilascio della AIC;
f) il ruolo di AIOM sarà quello di verificare e trasmettere a tutti i soci gli studi clinici che hanno portato alla registrazione di ogni biosimilare;
g) l'utilizzo dei biosimilari, tenendo conto del numero di farmaci antineoplastici ad alto costo il cui brevetto scadrà nei prossimi anni, potrebbe permettere una razionalizzazione della spesa sanitaria con la disponibilità di risorse economiche per i nuovi farmaci innovativi.

Esistono inoltre problematiche specifiche su cui l'AIOM ha chiarito la sua posizione:

Mancanza di studi di fase II mirati ad individuare la dose del biosimilare	In realtà, per i biosimilari la ricerca della dose non sembra essere un problema di rilievo, visto che la problematica è stata già risolta con gli studi di fase II effettuati con l'*originator*.
Farmacovigilanza attiva e passiva postmarketing	È richiesto ai medici, così come per tutti i farmaci in commercio, anche per i biosimilari un uso appropriato e attento dello strumento della notifica di eventuali reazioni avverse.
Estensione d'uso dei biosimilari (cioè l'estensione ad altre indicazioni specifiche dell'originatore una volta dimostrata l'efficacia del biosimilare per l'indicazione principale)	In oncologia, l'estensione d'uso dei biosimilari per altre indicazioni diverse da quelle indicate dal dossier registrativo potrebbe risultare inadeguata, specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali. Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico.
L'assenza di studi di fase III su tutte le indicazioni del biosimilare può determinare la difficoltà del medico ad utilizzare farmaci biosimilari per una indicazione non valutata	AIOM si farà garante sia della adeguatezza, come numerosità ed endpoint, degli studi clinici (di fase III di non inferiorità) eseguiti, sia della loro diffusione a tutti i soci.

1.4.2 Position Paper AIFA[18]

In data 28/05/2013, l'AIFA ha pubblicato un *position paper* nel quale si evince che un biosimilare rappresenta l'opzione terapeutica da preferire, qualora costituisca un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "*naive*" (soggetti 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).
L'AIFA afferma che la possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione raggiunti dal medicinale di

riferimento e dimostrati sulla base di evidenze scientifiche. Inoltre aggiunge che la scelta di trattamento con un biosimilare o con il farmaco di riferimento rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.
La negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria del prezzo, pari ad almeno il 20% rispetto a quello del farmaco di riferimento.

1.4.3 Position Paper SIF[19]

Nel Luglio 2014 il Consiglio Direttivo della SIF ha pubblicato un *Working Paper* da cui si possono trarre alcune considerazioni principali:

a) la SIF esprime parere positivo sul *comparability exercise* e la ritiene quindi una scelta regolatoria corretta, visto che tale procedura non è una peculiarità solo del farmaco biosimilare, ma viene svolta anche sui prodotti di riferimento sia durante lo sviluppo clinico (per confrontare i diversi prodotti utilizzati nelle diverse fasi di sperimentazione *pre-marketing)*, sia dopo la loro commercializzazione;
b) a distanza di molti anni dalla commercializzazione dei primi medicinali biosimilari dell'ormone della crescita, filgrastim ed epoetina alfa, poiché:
    - gli studi pubblicati sino ad ora sulla maggior parte delle indicazioni non hanno mai suggerito una non-sovrapponibilità tra biosimilare e farmaco di riferimento;
    - si è assistito ad un crescente utilizzo di questi farmaci in Europa (incluso in Italia, seppur con variazioni territoriali) senza particolari problematiche al riguardo;
    - sono stati eseguiti e, talvolta pubblicati, i *Post Authorization Safety Study* (*PASS*) obbligatori ed altre valutazioni di farmacovigilanza obbligatorie sono state condotte senza che l'EMA ritenesse opportuno intervenire per modificare le condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;
    - sono stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi *Periodic Safety Update Reports* (*PSURs*) e non sono emerse criticità tali da far ravvisare all'EMA motivi per ritornare sulla sua posizione di sovrapponibilità,

    si ritiene che i biosimilari possano essere considerati a tutti gli effetti equivalenti terapeutici dei prodotti di riferimento, anche da un punto di vista clinico. Quindi la Società ritiene opportuno aprire un dibattito per valutare la possibilità di sollevare il clinico prescrittore dalla responsabilità di scegliere tra due farmaci sovrapponibili da un punto di vista regolatorio e clinico.
c) riguardo il concetto di *switching*, la SIF considera limitativa la scelta di prescrivere i biosimilari dell'epoetina alfa solo nei pazienti *naive*. Ritiene inoltre opportuno aprire un dibattito per valutare la possibilità di modificare la posizione della comunità scientifica in merito all'intercambiabilità di biosimilari e medicinali di riferimento;
d) la SIF ritiene infine che, in seguito dell'approvazione europea nel 2013 del biosimilare della follitropina alfa e dell'infliximab, si potrebbe riproporre il percorso non virtuoso seguito sin qui dai primi biosimilari, con un utilizzo ridotto dei farmaci a minor costo nella fase iniziale seguito da un consumo lentamente più cospicuo dettato da imposizioni regionali, accentuando il conflitto all'interno della *clinical governance*.

1.5 Decreti Regionali

- D.A. n. 804 del 3/05/2011[20]: unitamente all'identificazione dei centri prescrittori, viene stabilito, per la classe delle eritropoietine, biosimilari e prodotti di riferimento, che "*ai fini della verifica dell'appropriatezza prescrittiva è necessaria l'indicazione dei valori di emoglobina*";
- Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Siciliana (PTORS). Allegato al D.A. n. 01718 del 15/09/2011[21]: per le classi di farmaci con ATC B03XA e L03AA: "*I pazienti naive dovrebbero iniziare il trattamento con il farmaco biosimilare (ove disponibile) e comunque deve essere garantito il principio della continuità terapeutica*";
- Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il PTORS Prot. n. 30449 del 29/03/2013[22]: per le classi di farmaci con ATC B03XA e L03AA: "*I pazienti naive devono iniziare il trattamento con il farmaco biosimilare e comunque deve essere garantito il principio della continuità terapeutica*";
- D.A. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione per conto (DPC) dei farmaci inclusi nel prontuario terapeutico ospedaliero (PHT) del 8/01/2014[23]: per le classi di farmaci con ATC B03XA, H01AC01 e L03AA: "*i farmaci appartenenti a tali classi vengono inseriti in DPC. Nel Disciplinare Tecnico, vengono pubblicate delle schede di appropriatezza per tutte e tre le classi terapeutiche*";
- D.A. n. 540/14 Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia del 2/04/2014[24]: per i farmaci biologici: "*Il farmaco di riferimento o biosimilare, a minor costo, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive, cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato washout, salvo diverso giudizio clinico; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o di riferimento. In caso di interruzione o in caso in cui sia opportuno uno switch, alla ripresa della terapia, si dovrà utilizzare il biosimilare o biologico di riferimento, a minor costo di terapia*"; "*Qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare il farmaco biologico di riferimento o biosimilare a minor costo è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria una relazione dalla quale si evincano le motivazioni della scelta (...)*";
- D.A. n. 540/14 Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia. Circolare esplicativa del 28/04/2014[25]: Per le classi di farmaci con ATC B03XA, H01AC01 e L03AA: "*Al fine di semplificare le modalità prescrittive, i medici potranno compilare unicamente il modello di piano terapeutico, comprensivo del campo relativo alla motivazione a supporto della scelta della terapia a maggiore costo, in alternativa al piano terapeutico ed alla scheda allegata al D.A. n. 540/14. La suddetta scheda o il modello di piano terapeutico modificato, devono essere allegati alla ricetta del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) ai fini della dispensazione. Il Farmacista, all'atto della dispensazione di tali medicinali, laddove il piano terapeutico riporti biffata la dicitura prima prescrizione (paziente naive), avrà cura di verificare l'avvenuta compilazione del*

campo prescrizione di terapia a maggior costo. Relativamente alla verifica del costo-terapia, si precisa che lo stesso deve essere calcolato confrontando i costi/DDD";

- D.A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo di Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia". Chiarimenti del 17/06/2014[26]: "*In caso di prescrizione inappropriata, ivi comprese le situazioni in cui un Medico indichi erroneamente un farmaco a maggior costo/DDD biffando la casella NO nel campo prescrizione a maggior costo di terapia, è fatto obbligo ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, di applicare le misure sanzionatorie ai sensi di quanto previsto dall'Art. 9, comma 15 della L.r. 12/2007. Nel caso in cui l'ASP rilevi una prescrizione inappropriata effettuata da un Medico operante presso un'altra Azienda Sanitaria, emetterà una fattura che invierà all'Azienda Sanitaria di appartenenza del Clinico che si avvarrà sullo stesso. Si precisa altresì che tali inappropriatezze prescrittive possono comportare la revoca dell'autorizzazione del Centro Prescrittore*";
- "Farmaci a PHT in Distribuzione per conto" del 04/08/2014[27]: "*Si ribadisce che è fatto obbligo, ai sensi del D. A. n. 1766/11, di riportare il valore dell'emoglobina nell'apposito campo sul modello di Piano Terapeutico per la prescrizione delle epoetine*";
- D.A. n. 1445 del 12 settembre 2014 ai sensi del D.A. n. 540/14[28]: "*istituzione del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal D.A. n. 540/14 recante "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia"*;
- D.A. n. 2076 del 3 dicembre 2014[29]: *Modifica del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal D.A. n. 540/14 recante "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia"*.

2 Definizione di paziente *naive*

Non esiste ad oggi una definizione univoca di paziente *naive*. Tale definizione deve tenere in considerazione sia gli aspetti di farmacocinetica e farmacodinamica dei differenti principi attivi che gli schemi di trattamento generalmente utilizzati nella terapia delle differenti indicazioni d'uso per cui i biosimilari sono approvati.

Secondo l'AIFA[18] si considerano *naive* tutti i soggetti 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 (periodo di *washout*). In farmacologia il periodo di *washout* viene definito come il tempo che intercorre tra la sospensione del trattamento con un farmaco e l'inizio del trattamento con un nuovo medicinale. Tale parametro viene solitamente utilizzato nei trial clinici con disegno *cross-over* per prevenire il cosiddetto effetto *carry-over* (trascinamento), ovvero per evitare di attribuire erroneamente ad un nuovo trattamento gli effetti addebitabili ad un trattamento precedente e che si manifestano in virtù del *carry-over*.

Il periodo di *washout* rappresenta quindi quell'intervallo di tempo che è necessario considerare dopo la sospensione di un trattamento con un farmaco al fine di attribuire ad un successivo trattamento terapeutico ogni effetto riscontrato nel corso del trattamento con il secondo medicinale. Il periodo di *washout* è strettamente legato alla farmacocinetica del farmaco oggetto dello studio.

Ad esempio, nel caso delle epoetine, il periodo di *washout* da stabilire per considerare nuovamente un paziente *naive* può essere calcolato sulla base delle evidenze scientifiche provenienti dai trial clinici *pre-marketing*. Considerando la darbepoetina (farmaco *long-acting*) come farmaco di riferimento, le evidenze scientifiche dimostrano un periodo di *washout* non superiore a 5 volte l'emivita del farmaco, ovvero 15 giorni[30-32]. In un ulteriore studio di farmacocinetica, condotto su metossipolietilenglicole-epoetina beta (Mircera®), il periodo di *washout* considerato prima di passare dalla via sottocutanea a quella endovenosa è stato di 15 giorni, corrispondente a 2,5 volte l'emivita del farmaco[33].

Affrontando il tema in termini di "*effect-oriented response*", è necessario tenere in considerazione anche le proprietà farmacodinamiche di tali farmaci. Infatti, le epoetine, attraverso la stimolazione midollare producono un effetto farmacologico la cui durata è superiore rispetto alla loro emivita. Pertanto, integrando le proprietà farmacocinetiche con quelle farmacodinamiche di ciascuna eritropoietina, il periodo di *washout* deve essere necessariamente esteso. In particolare, l'effetto di ciascuna epoetina, a prescindere dal tipo, inizia a manifestarsi dopo 26-28 giorni dall'inizio della sua somministrazione, per via del processo fisiologico dell'eritropoiesi. E' stato inoltre dimostrato che, indipendentemente dal tipo di epoetina, la riduzione del valore dell'emoglobina (Hb) dopo la sospensione del farmaco (e quindi il periodo di *washout* da considerare) è uguale per tutte le epoetine. In uno studio condotto da Locatelli et al. è stato osservato che la riduzione del valore dell'Hb (dopo sospensione di epoetina alfa e darbepoetina) è stata stimata in 0,4 mg/sett[34]. Altri dati mostrano lo stesso *trend* anche per Mircera®[33]. In particolare, dopo 6-10 settimane, si raggiungono valori di Hb inferiori a 12g/dl. In virtù della variabilità dei pazienti e con un approccio conservativo è possibile affermare che un periodo di 90 giorni dalla sospensione di un precedente trattamento consente di assicurare un *wash out* adeguato a far sì che qualunque nuova prescrizione di epoetina non sia influenzata dal trattamento pregresso.

Tale definizione di paziente *naive* lascia spazio ad un'interpretazione soggettiva che necessita di un consenso tra i prescrittori sulla base degli aspetti clinico-farmacologici sopra menzionati.

3 Vigilanza *post-marketing*

3.1 Dati della Regione Sicilia[35]

Nel corso del 2014, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 30 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (ADR) da epoetine provenienti dalla regione Sicilia, di cui 24 (80%) sono state attribuite a farmaci biosimilari, 5 (16,7%) all'epoetina alfa di riferimento, 1 alla darbepoetina. Tali segnalazioni rappresentano il 37,5% del totale nazionale per la medesima classe di farmaci (n=80).

Le indicazioni terapeutiche descritte nelle segnalazioni sono state: anemia da insufficienza renale cronica (15 casi), anemia da post-chemioterapia (2 casi) e anemia non specificata (11 casi). In due schede di segnalazione l'indicazione d'uso non è stata descritta. Le schede di segnalazione sono state inviate principalmente dalle Aziende Sanitarie Provinciali (ASP) di Palermo (n=8) e Messina (n=7). Per quanto concerne la fonte, 16 segnalazioni sono state effettuate da medici ospedalieri, 12 da specialisti e 2 da farmacisti. L'età media dei pazienti è risultata pari a circa 72 anni. Le segnalazioni si riferivano in ugual modo a soggetti di sesso femminile (n=16) e maschile (n= 14). Il 43,3% delle segnalazioni è risultato grave (n=13). La sintomatologia si è risolta completamente in 14 casi, è migliorata in ulteriori 6 casi, si è verificato un caso di risoluzione con postumi, non si è risolta in 4 casi. In 5 schede di segnalazione l'esito della reazione avversa non era disponibile.

Nel 2014 in Sicilia, per il principio attivo filgrastim sono state inserite nella RNF 22 segnalazioni di ADR delle quali 19 (86,4%) sono relative a farmaci biosimilari e, per 3 segnalazioni, non è stata indicata la specialità medicinale oggetto della segnalazione. Per quanto concerne la fonte, 13 segnalazioni sono state effettuate da medici ospedalieri e 9 da specialisti. Le segnalazioni si riferivano a 17 soggetti di sesso femminile ed a 5 di sesso maschile. Il 36,4% delle segnalazioni è risultato grave (n=8).

Infine, per quanto concerne la somatotropina, nella RNF è stata inserita una sola segnalazione di ADR grave da *originator*.

3.2 Dati di letteratura

Uno studio italiano[36] condotto tramite la banca dati nazionale del sistema di segnalazione spontanea dell'AIFA, ha confrontato le segnalazioni di ADR da farmaci biologici (e specificamente quelle da biosimilari) rispetto alle segnalazioni di ADR da farmaci non biologici in Italia negli anni 2001-2013. Su un totale di 171.201 segnalazioni di ADR, 9.601 (5,6%) riguardavano farmaci biologici, delle quali 3.629 (37,8%) erano gravi.

La maggior parte delle segnalazioni di ADR da biologici riguardavano specialisti ospedalieri (78,7%), mentre soltanto il 2,0% delle ADR da biologici era segnalato da Medici di Medicina Generale (MMG).

Per quanto riguarda i farmaci biologici per i quali esiste in commercio un biosimilare (filgrastim, epoetina alfa e somatotropina) sono state identificate 298 segnalazioni, di cui

135 (45,3%) relative ai biosimilari e 160 (53,7%) ai relativi prodotti di riferimento, mentre 3 (1%) segnalazioni non identificavano il nome commerciale del farmaco sospetto. In dettaglio, 124 (41,6 %) segnalazioni erano attribuite a filgrastim, 69 (23,2%) a somatotropina, e 105 (35,2 %) ad epoetina alfa. Le principali ADR relative ai biosimilari includevano *disordini del tessuto connettivo e muscolo-scheletrico* (biosimilare). Delle 298 segnalazioni, soltanto 30 (10,1%) erano relative ad un'inefficacia terapeutica del farmaco (16 epoetina alfa e 14 filgrastim).

3.3 Tracciabilità dei biologici

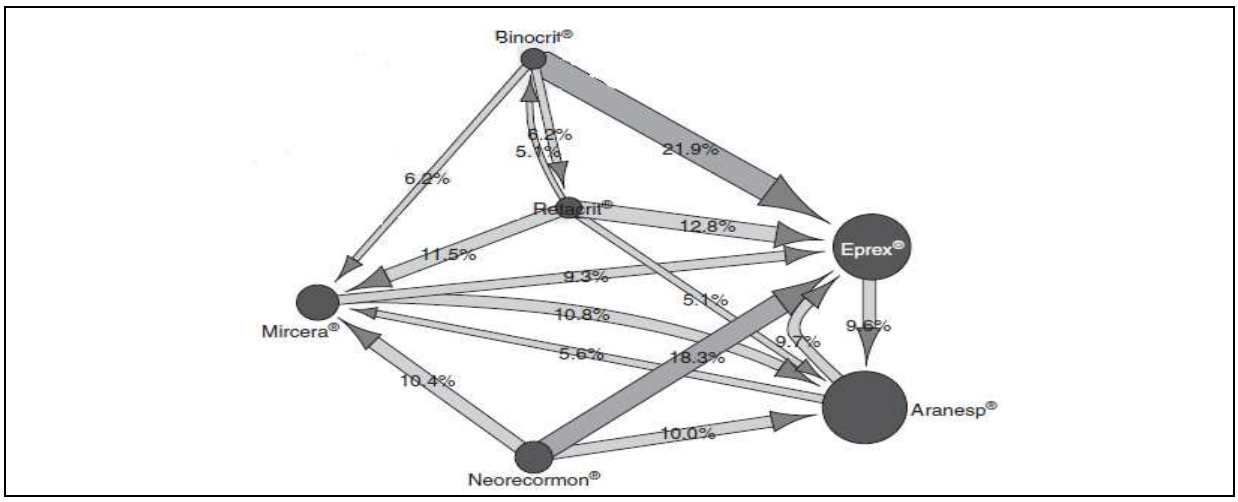
La tracciabilità dei medicinali, inclusi i biologici, è fondamentale nella sorveglianza post-marketing. In particolare, i cambiamenti nel processo di produzione dei farmaci biologici possono dar luogo a rischi prodotto-specifici o lotto-specifici. Tuttavia, i sistemi di segnalazione spontanea non rappresentano ancora delle valide fonti dati per la valutazione dei rischi lotto-specifici a causa della mancanza di tale informazione nella gran parte dei casi[37]. Lo studio italiano sulla segnalazione spontanea di ADR, descritto precedentemente[36], ha valutato la tracciabilità dei biologici sulla base della presenza del numero di lotto e del nome commerciale dei farmaci sospetti coinvolti nella segnalazione. In generale, il nome commerciale è stato indicato nel 94,8% delle segnalazioni di ADR da biologico di riferimento, mentre il numero di lotto era indicato solo nel 8,6% delle segnalazioni. Di contro, le segnalazioni di ADR da biosimilari erano più complete, mostrando nel 98,7% dei casi il nome commerciale e nel 13,4% il numero di lotto.

4 Dati di consumo e spesa di biosimilari

Il rapporto OsMed relativo all'anno 2013[38] evidenzia come in Italia, ancora oggi, si registri un impiego limitato di biosimilari. Tuttavia, rispetto al 2012, nel 2013 è stato osservato un incremento del 38,4% nel consumo di filgrastim biosimilare con una relativa riduzione di spesa pari al 17,0%. La percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento con epoetina alfa biosimilare è risultata pari al 41,0%, in aumento rispetto agli anni precedenti (+71,6% nel 2013 rispetto al 2012 e +87,9% nel 2011 rispetto al 2010). Ciò ha determinato una riduzione della spesa relativa alle epoetine biosimilari pari al 16,6%[35]. Si evidenzia, inoltre, una spiccata variabilità nell'utilizzo tra le varie aree geografiche italiane (Nord 42,7%; Centro 34,0%; Sud 43,4%). Uno studio[39] condotto nel 2010 presso l'ASP di Messina ha mostrato un ampio uso di epoetine (prevalenza annuale=5.5 per 1000 abitanti), con un impiego particolarmente ridotto di biosimilari sia nei pazienti *naive* sia tra gli *switcher*. Lo studio ha inoltre evidenziato come lo *switch,* tra diversi medicinali di riferimento e da biosimilari a farmaci di riferimento, fosse molto frequente (22% degli utilizzatori nel primo anno e mezzo di terapia) senza seguire un *pattern* preciso. Tuttavia, lo *switch* da un'epoetina di riferimento verso un'altra biosimilare era molto raro.

Nel 2012, uno studio retrospettivo[40] condotto dal Dipartimento Farmaceutico dell'ASP di Palermo, ha mostrato, in linea con i dati dell'ASP di Messina, come l'utilizzo del biosimilare nella provincia di Palermo fosse particolarmente basso (2% sul totale di tutte le epoetine) con un frequente *switch* tra le varie molecole.

Switching pattern tra epoetine nel primo anno e mezzo di terapia nell'ASP di Messina negli anni 2010-2011*.



Legenda: La dimensione dei nodi indica il numero di utilizzatori; la dimensione delle frecce indica la proporzione di utilizzatori (≥5%) che passa dal trattamento con un'epoetina verso il trattamento con un'altra epoetine.

**Tratto da Loiacono C et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. Bio Drugs. 2012; 26:113-20.*

4.1 Consumo e spesa di biosimilari in Sicilia nel periodo aprile 2014 – marzo 2015

Un'analisi condotta in Sicilia nel periodo compreso tra il mese di Aprile 2014 (avvio della Distribuzione Per Conto) ed il mese di Marzo 2015, su spesa e consumi per i farmaci biologici inclusi nel DA 540/14 (epoetine (ATC: B03XA), G-CSF (ATC: L03AA) e GH (ATC: H01AC01)), ha evidenziato come la spesa sostenuta è stata pari a € 31.186.043. Nel complesso, la spesa per farmaci biosimilari è stata pari a € 4.468.599 (14% della spesa sostenuta per le tre classi di farmaci). Rispetto all'anno solare 2013 (precedente all'avvio della Distribuzione Per Conto) è stata osservata una riduzione nella spesa totale di € 11.668.931. Relativamente ai consumi, nel periodo in esame sono state dispensate 626,291 confezioni con una riduzione di 47,735 unità rispetto al 2013. La figura 1 evidenzia il costante incremento nel consumo di biosimilari (dal 29.6% in Aprile 2014 al 42.1% in Marzo 2015). Il maggior uso di biosimilari si osserva nelle AA.SS.PP. di Messina e Palermo (figura 2).

Figura 1. Trend nel consumo di biosimilari in Sicilia nel periodo Aprile 2014 – Marzo 2015

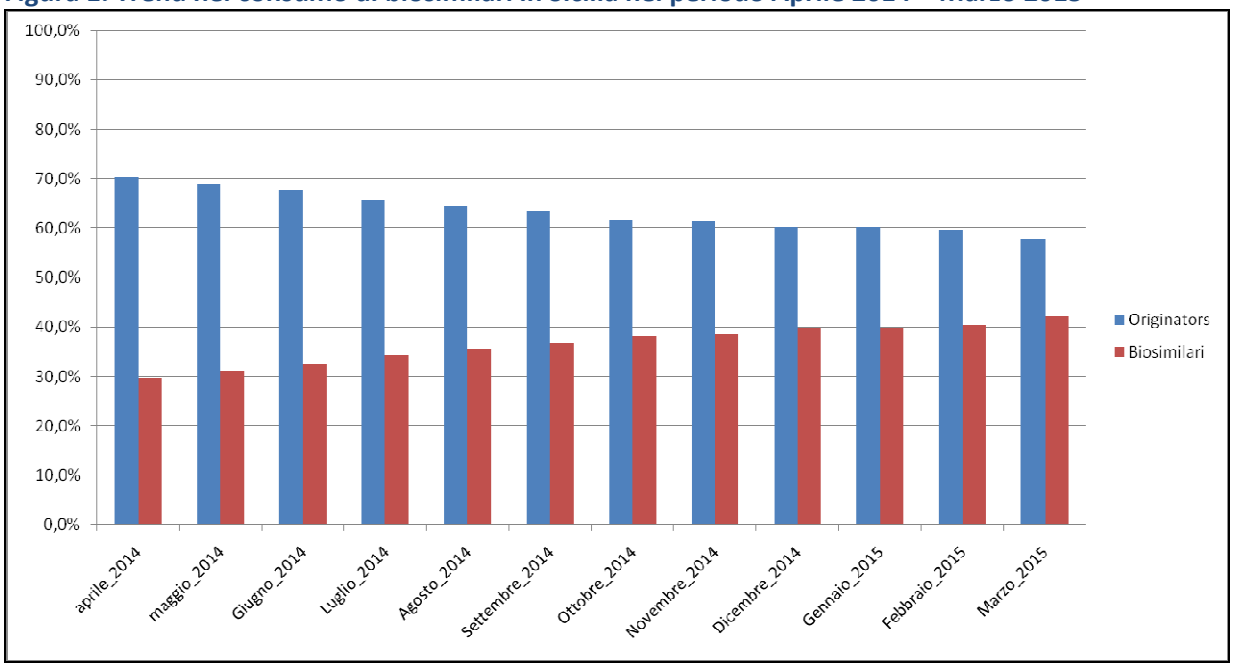
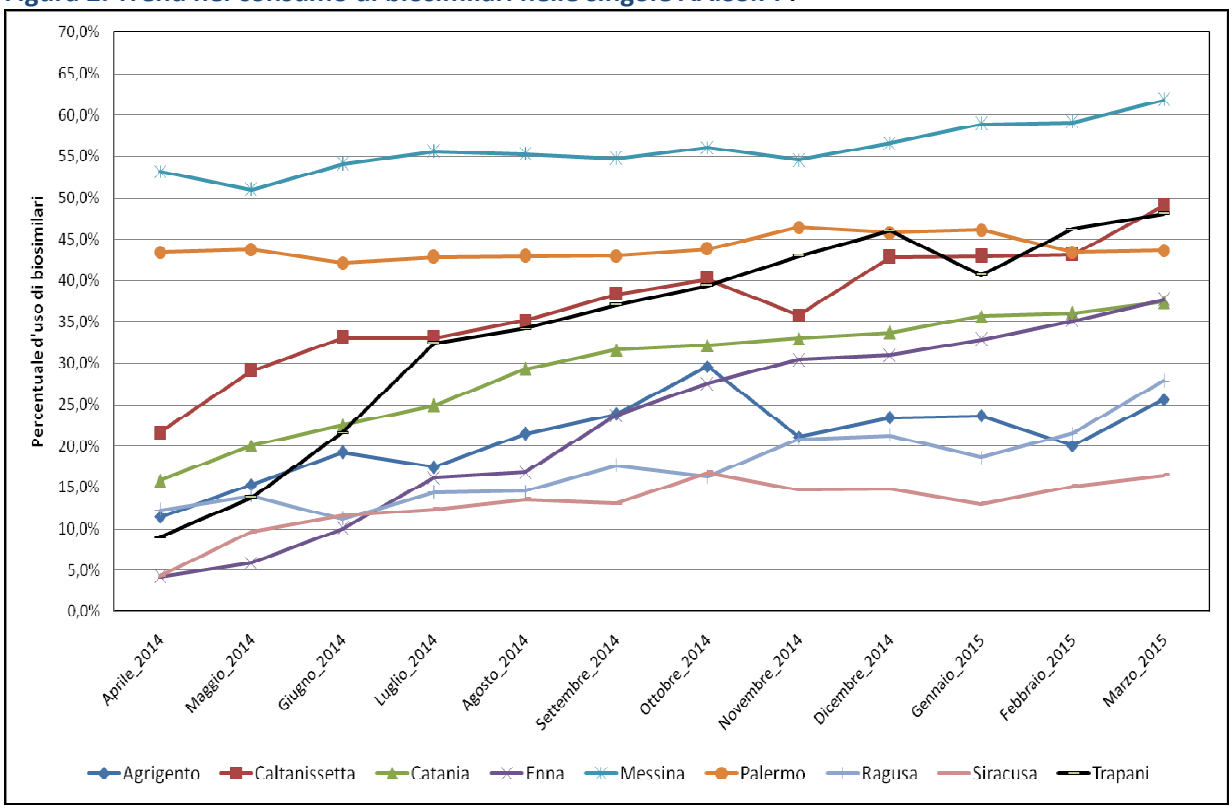


Figura 2. Trend nel consumo di biosimilari nelle singole AA.SS.PP.



4.1.1 Epoetine: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari

La spesa sostenuta per le epoetine nel periodo oggetto dell'analisi è stata pari a € 20.112.407, con una riduzione di € 7.783.639 rispetto al 2013. Relativamente ai volumi di epoetine dispensate, si osserva un *trend* in costante aumento nel consumo di biosimilari (figura 3) sebbene l'uso di farmaci *originators* risulti ancora superiore con un impatto sulla spesa sostenuta pari all'81% del totale (figura 4). Analizzando le singole specialità medicinali, si osserva infine un consumo medio di biosimilari del 37% (figura 5).

Figura 3. Trend nel consumo di epoetine biosimilari in Sicilia

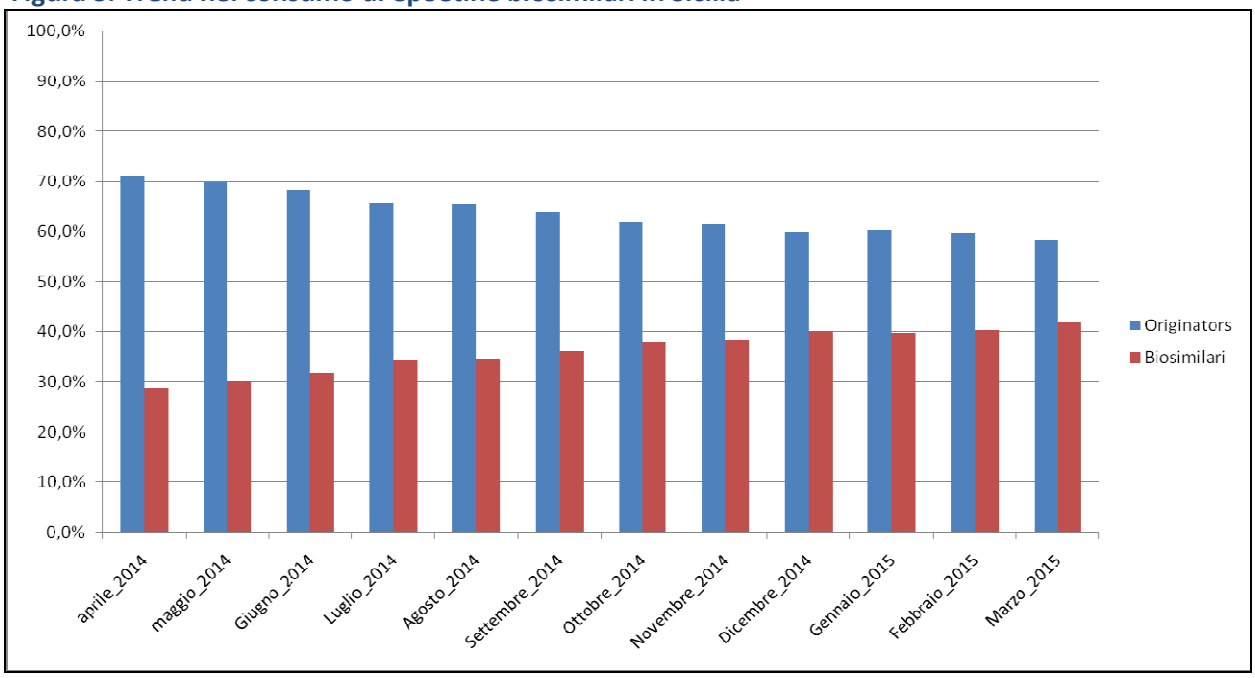


Figura 4. Spesa media di epoetine per specialità medicinale

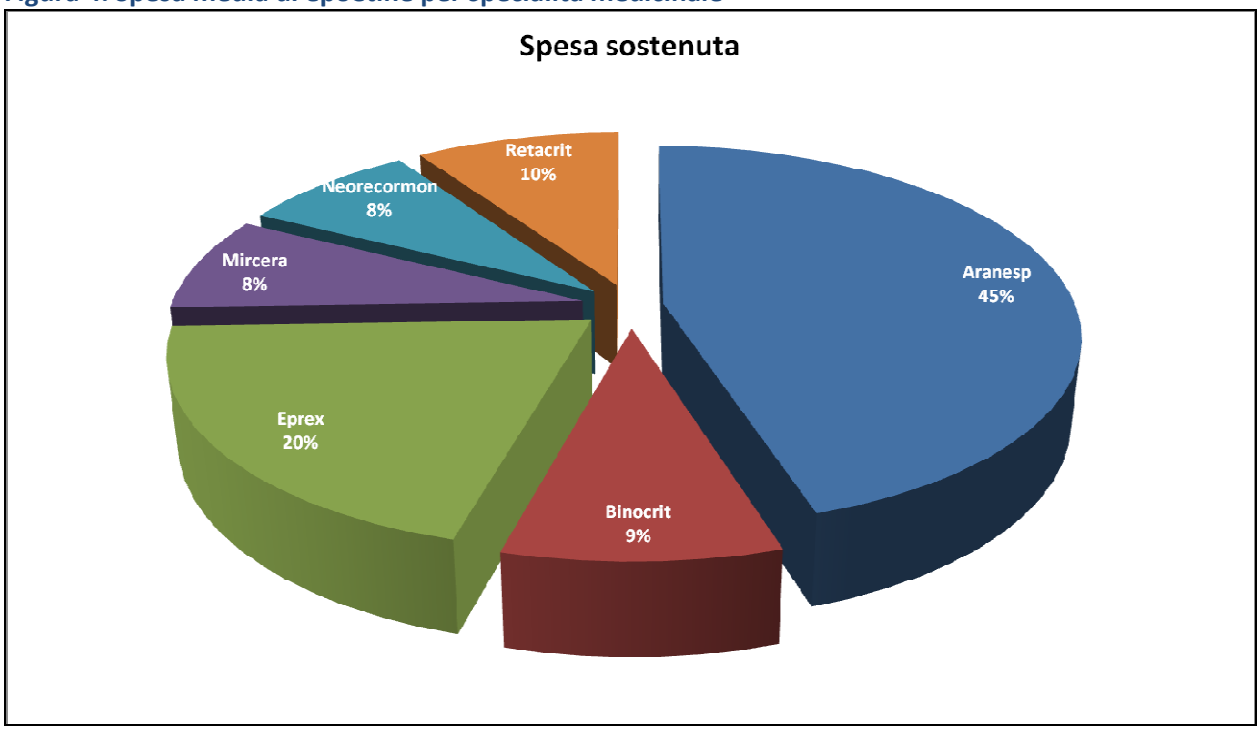
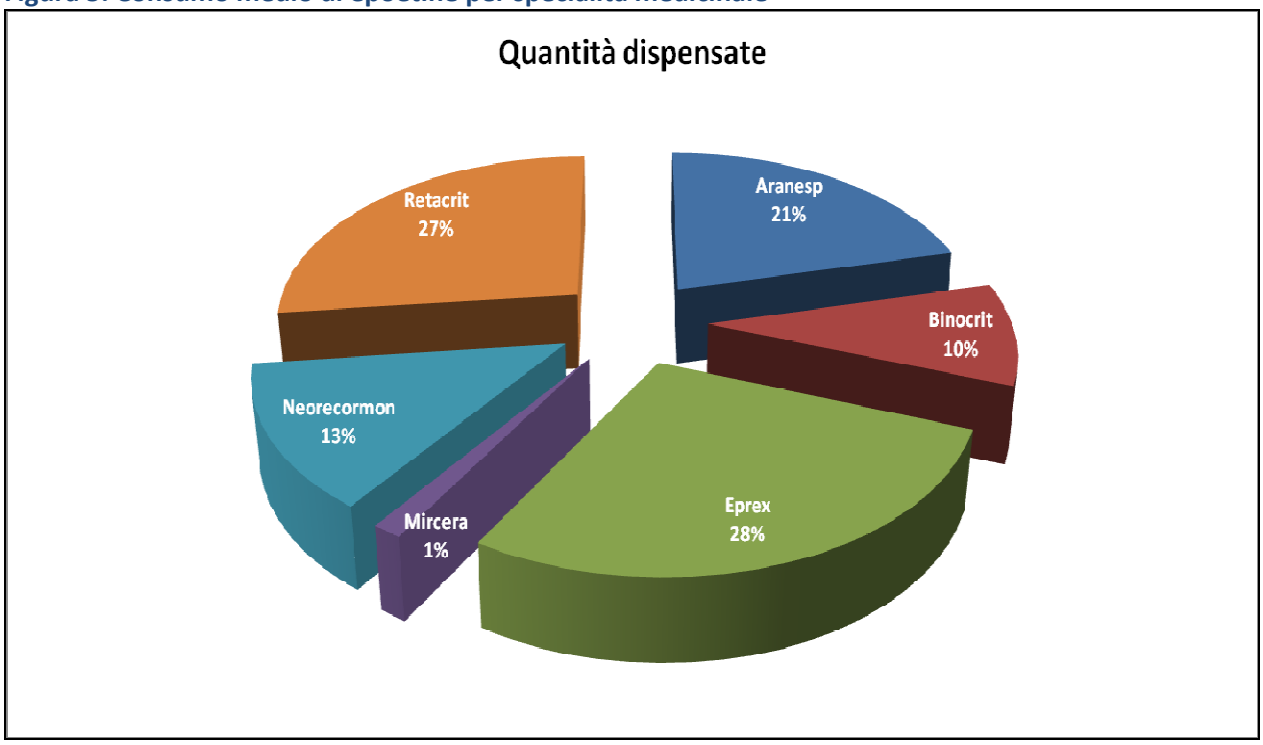


Figura 5. Consumo medio di epoetine per specialità medicinale



4.1.2 G-CSF: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari

Per quanto concerne i G-CSF, la spesa sostenuta è risultata pari a € 2.765.511 con un risparmio rispetto al periodo precedente di € 4.883.699. Si osserva in particolare un'evidente inversione nel consumo di farmaci *originators* e biosimilari dall'introduzione del DA 540/14 con un picco nel consumo di biosimilari pari al 75,8% nel mese di Marzo 2015 (figura 6). Anche in questo caso, la spesa sostenuta per specialità medicinali a più alto costo/terapia rappresenta l'86% del totale della classe (figura 7).

Figura 6. Trend nel consumo di G-CSF biosimilari in Sicilia

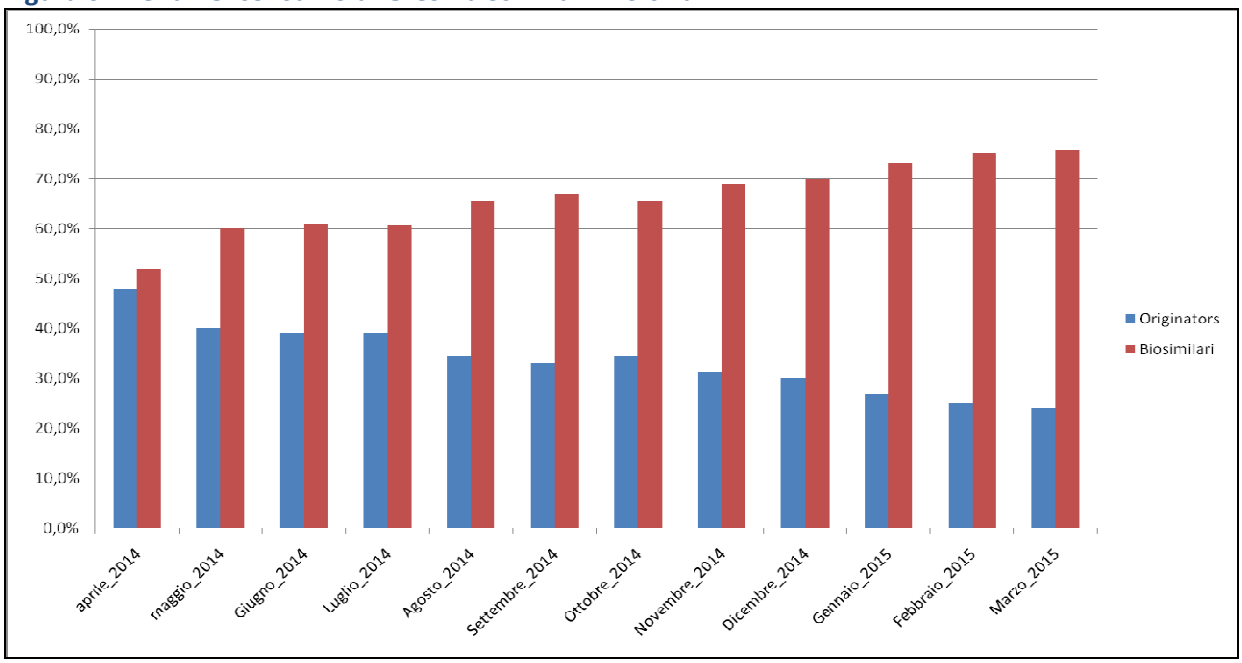


Figura 7. Spesa media di G-CSF per specialità medicinale

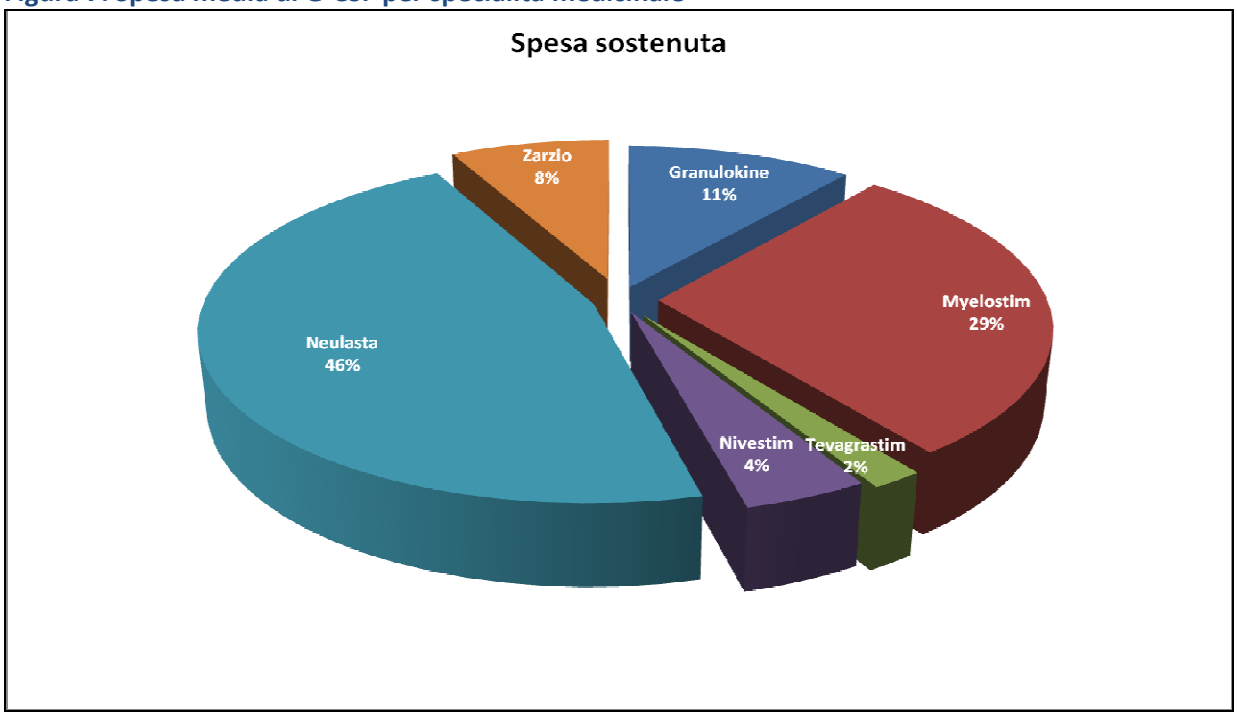
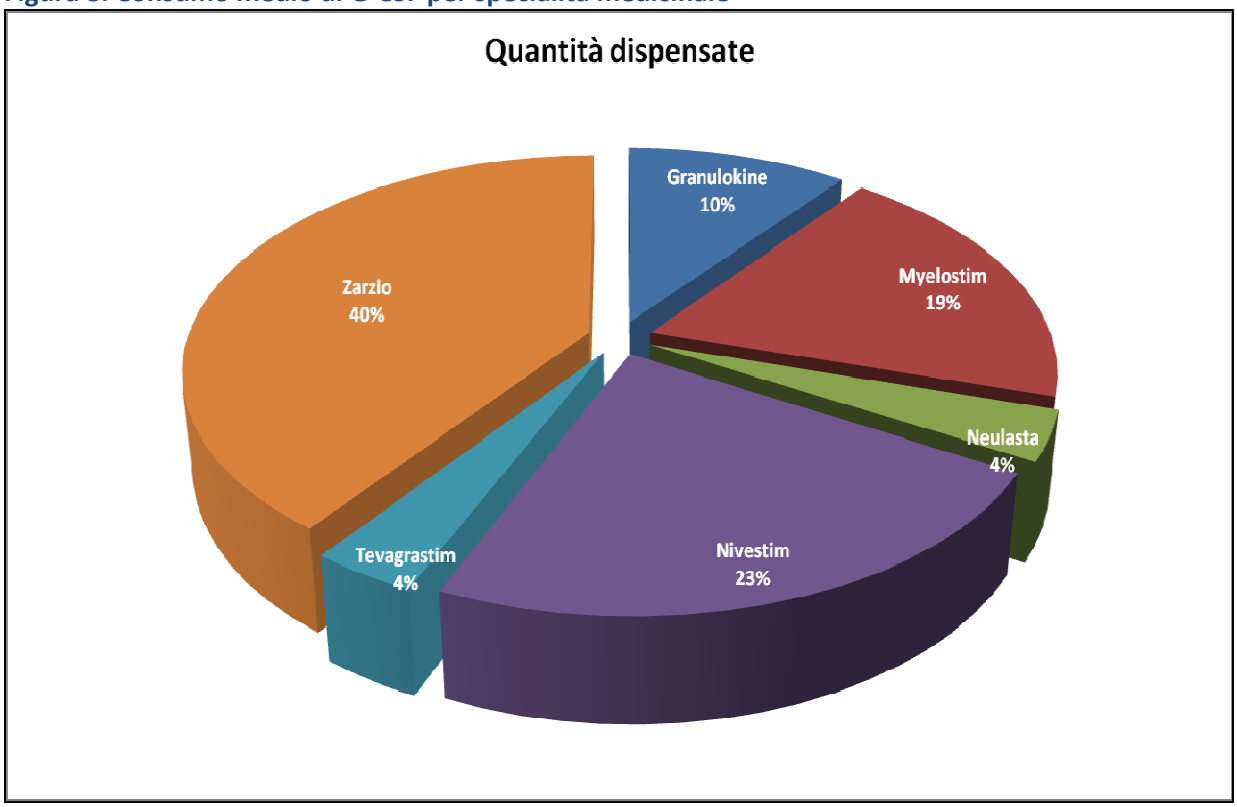


Figura 8. Consumo medio di G-CSF per specialità medicinale



4.1.3 GH: volumi e spesa di farmaci biologici originatori e biosimilari

A differenza delle altre due classi di medicinali soggette al DA 540/14, la spesa sostenuta per il GH nel periodo in esame è stata pari a € 8.308.124, con un incremento di € 998,407 rispetto al 2013. In generale il consumo e la spesa sostenuta per il GH biosimilare si attestano al di sotto del 5%, rimanendo piuttosto costanti nel tempo (figure 9-11).

Figura 9. Trend nel consumo di GH biosimilari in Sicilia

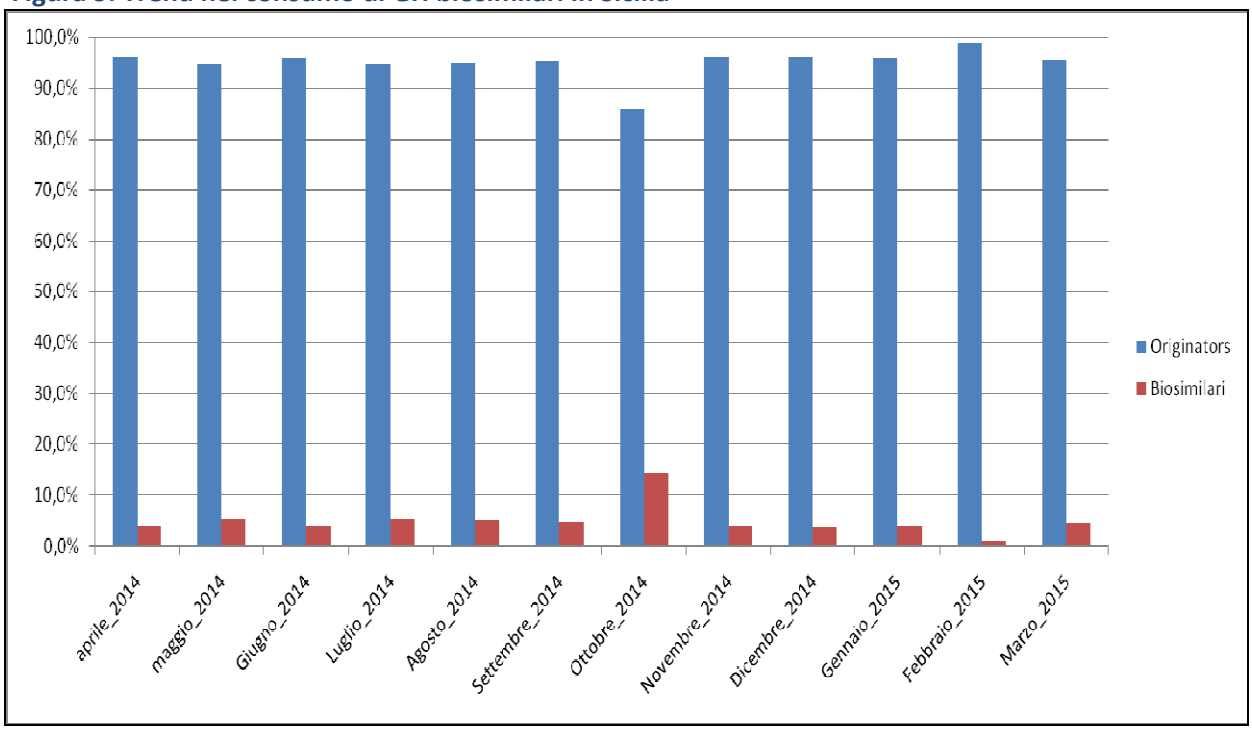


Figura 10. Spesa media di GH per specialità medicinale

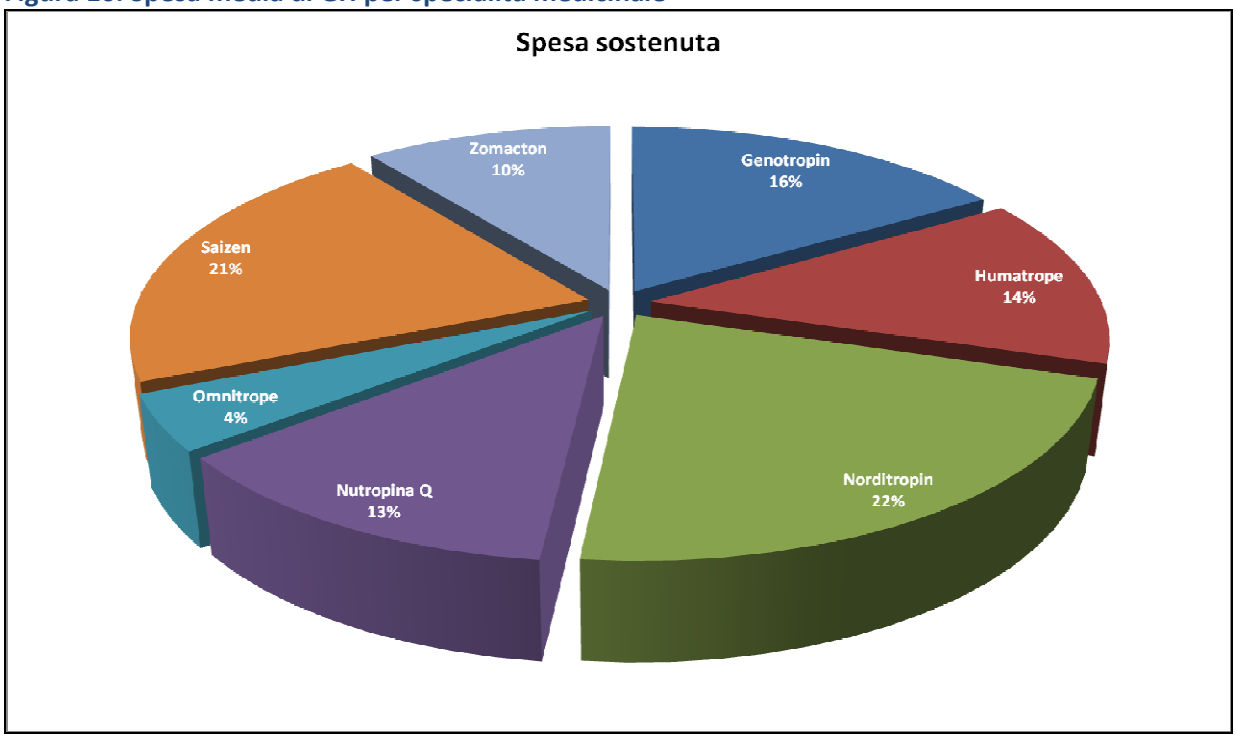
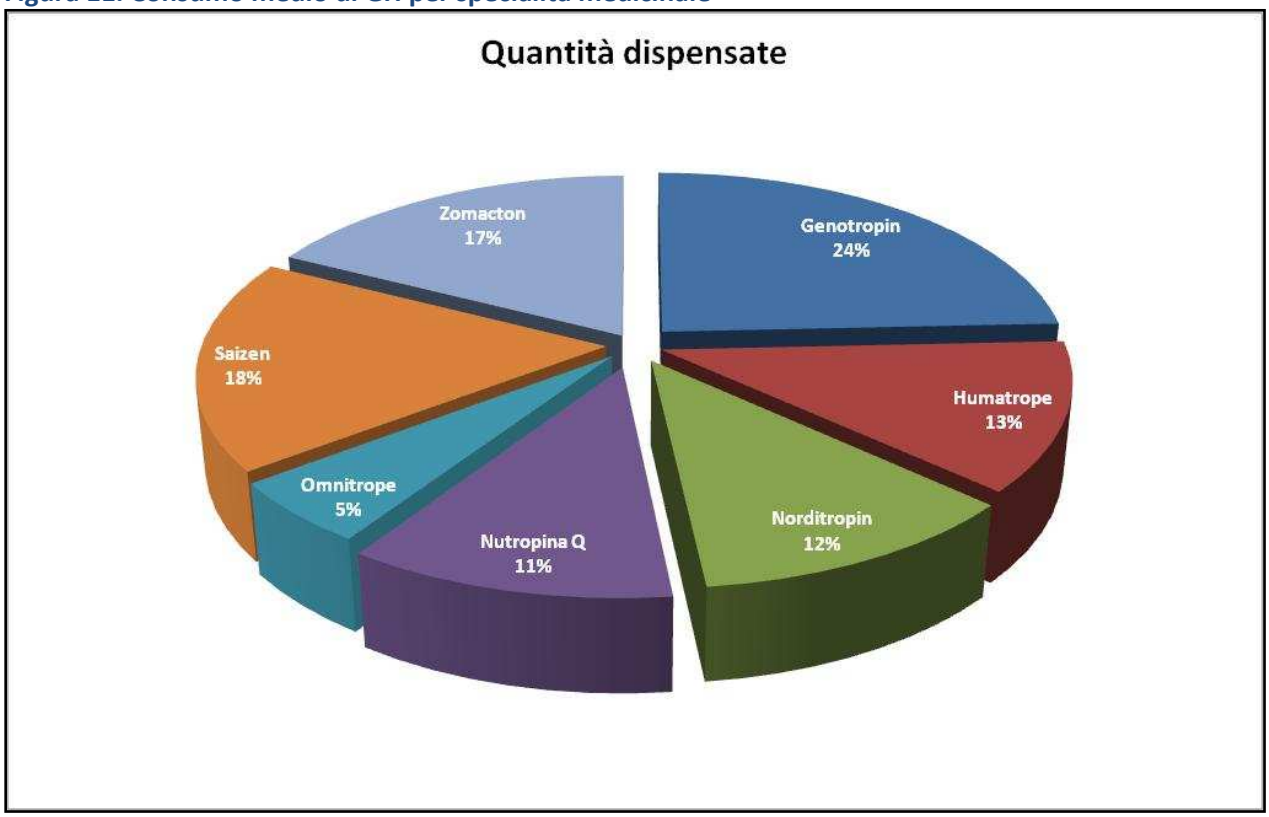


Figura 11. Consumo medio di GH per specialità medicinale



Riferimenti bibliografici

1. http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM365448.pdf.
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.
3. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf.
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products 2005.
5. Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.
6. Assogenerici. Biosimilari; La guida. Seconda Edizione 2011. Disponibile online: http://www.assogenerici.org/articolihome/Biosimilari_La_guida.pdf.
7. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:S2-8.
8. European Medicines Agency. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit.
9. Farmadati Italia. Disponibile online: http://www.farmadati.it/.
10. Linee guida European Medicine Agency. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true.
11. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 23 Ottobre 2014. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
12. EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues” (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.)
13. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. 2014; 124(22):3191-6.
14. AIFA. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). Disponibile online: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf
15. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
16. Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for Inflectra. Disponibile online: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php.
17. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). I Farmaci Biosimilari - posizione AIOM. Disponibile online: http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/$Site$/Biosimilari_AIOM_01_11_10_2.pdf.
18. Agenzia Italiana del Farmaco. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). Disponibile online: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf.
19. Società Italiana di Farmacologia. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: Working Paper 2014. 2014. Disponibile online: http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_revisione_biosimilari_lug14.pdf.
20. D.A n. 804. 3/05/2011. Rete Regionale dei Centri Prescrittori. Disponibile online: http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g11-42/g11-42.pdf.

21. Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Siciliana (PTORS). Allegato al D.A. n. 01718 del 15/09/2011. Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_DPSServizio7News/Allegato%20al%20DA%201718%20del%2015-09-2011.pdf.
22. Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia Prot. n. 30449 del 29/03/2013. Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_DPSServizio7News/Notifica%20decisioni%20seduta%20del%2019-3-2013.pdf.
23. D.A. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione per conto (DPC) dei farmaci inclusi nel prontuario terapeutico ospedaliero (PHT) del 8/01/2014. Disponibile online: http://sanita.e-shark.it/downloads/aggiornamenti/DPC_D.A.8.1.14.pdf.
24. D.A. n. 540/14 Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia del 2/04/2014. Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%20sull'utilizzo%20dei%20farmaci%20biosimilari.pdf.
25. D.A. n. 540/14 Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia. Circolare esplicativa del 28/04/2014. Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Circolari/PIR_circolarianno2014/Circolare%20esplicativa%20sull'utilizzo%20dei%20farmaci%20originat.pdf.
26. D.A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo di Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia". Chiarimenti del 17/06/2014.
27. Farmaci a PHT in distribuzione per conto. Regione Sicilia. 04/08/2014. Disponibile online: http://www.ordinemedicipa.it/upload/Allegato_1840.pdf.
28. D.A. n. 1445/14. Istituzione del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal D.A. n. 540/14 recante "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci originatori o Biosimilari a minor costo di terapia". Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/D.A.%20n.%201445%20del%2012.09.2014.pdf.
29. D.A. n. 2076/14. Modifica del Nucleo Tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal D.A. n. 5140/14 recante "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci originatori o biosimilari a minor costo di terapia". Disponibile online: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/D.A.%20n.%202076%20del%2003%20ott.%202014.pdf.
30. Lerner G, et al. Pharmacokinetics of darbepoetinalfa in pediatricpatients with chronic kidney disease. PediatrNephrol. 2002;17:933-7.
31. Berthoux F, et al; Painless Investigators Coordinators. A trial comparing local pain after subcutaneous injection of epoetin-beta versus darbepoetin-alpha in healthy volunteers. ClinNephrol. 2008;70:33-40.
32. Morkeberg J, et al.Detection of darbepoetinalfa misuse in urine and blood: preliminaryinvestigation. Med Sci Sports Exerc. 2007;39:1742-7.
33. Macdougall IC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous andsubcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. Clin J Am SocNephrol. 2006;1:1211-5.

34. Locatelli F, et al.; European/Australian NESP 980202 Study Group. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. Kidney Int. 2001;60:741-7.
35. Report "Uso di epoetine in Sicilia: analisi di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza". Assessorato della Salute- Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica Servizio 7 – Farmaceutica Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza.
36. Cutroneo PM, Isgrò V, Russo A, et al. Safety Profile of Biological Medicines as Compared with Non-Biologicals: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System Database. Drug Saf. 2014; 37:961–970.
37. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14:63-72.
38. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto OsMed 2013. Disponibile online: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaciitalia-rapporto-osmed-2013.
39. Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. Bio Drugs. 2012; 26:113-20.
40. Uomo I, Pastorello M. A retrospective analysis of the switches from originator and biosimilar recombinant human erythropoietins in chronic kidney disease. EJHP, March 2013, vol. 20 supplement 1:170.

Appendice 1.: Prospetti costo/terapia in DDD (Dose Definita Die)

Eritropoietine – Classe B03XA

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DDD	COSTO/DDD
eritropoietina alfa	BINOCRIT (biosimilare)	1.000	€ 2,27
eritropoietina zeta	RETACRIT (alfa biosimilare)	1.000	€ 2,27
eritropoietina beta	NEO RECORMON	1.000	€ 2,80
eritropoietina alfa	EPREX	1.000	€ 3,55
Metossipolietilenglicole eritropoietina beta	MIRCERA	4,0	€ 4,80
darbepoetina alfa	ARANESP	4,5	€ 6,08

G-CSF – Classe L03AA

La DDD, per filgrastim e lenograstim, è pari a 0,35 mg, mentre per pegfilgrastim e lipegfilgrastim è pari a 0,3 mg.

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	SPECIALITÀ	DDD contenute in una confezione	COSTO/DDD
Filgrastim	30 MU 0,5 ml (0,3 mg/ml)	NIVESTIM (biosimilare) ZARZIO (biosimilare) TEVAGRASTIM (biosimilare) GRANULOKINE	0,86	€ 10,70 € 10,70 € 29,07 € 58,14
Filgrastim	48 MU 0,5 ml 48 MU 0,5 ml 48 MU 0,8 ml	ZARZIO (biosimilare) NIVESTIM (biosimilare) TEVAGRASTIM (biosimilare)	1,37 1,37 0,76	€ 10,74 € 11,68 € 59,21
Pegfilgrastim	6 MG 0,6 ml	NEULASTA	20,00	€ 30,00
Lenograstim	33,6 MU (0,263 mg)	MYELOSTIM	0,75	€ 96,00
Lipegfilgrastim	6 MG 0,6 ml	LONQUEX	20,00	€ 28,30

Ormone somatotropo - Classe H01AC01

Per il principio attivo somatotropina, in tutte le seguenti specialità medicinali, la DDD è pari a 2 UI

Nome commerciale	DOSAGGIO	UI	DDD contenute in una confezione	COSTO PER DDD
OMNITROPE	CART **10MG**/1,5ML	30 UI	15,00	€ 9,72
OMNITROPE	CART **5MG**/1,5ML	15 UI	7,50	€ 10,13
OMNITROPE	CART **15MG**/1,5 ML	45 UI	22,50	€ 10,68
HUMATROPE	1CART **12MG**	36 UI	18,00	€ 12,54
NUTROPINAQ	1CART **10MG** 2ML	30 UI	15,00	€ 13,08
HUMATROPE	1CART **6MG**	18 UI	9,00	€ 13,15
GENOTROPIN	7TBF **0,6MG**	1,8 UI	6,30	€ 14,44
GENOTROPIN	4TBF **1,2MG**	3,6 UI	7,20	€ 15,02
GENOTROPIN	7TBF **0,2MG**	0,6 UI	2,10	€ 15,10
GENOTROPIN	7TBF **0,8MG**	2,4 UI	8,40	€ 15,33
GENOTROPIN	PENNA **12MG**	36 UI	18,00	€ 15,77
GENOTROPIN	4TBF **1,4MG**	4,2 UI	8,40	€ 15,83
GENOTROPIN	7TBF **1MG**	3 UI	10,50	€ 15,97
GENOTROPIN	4TBF **1,6MG**	4,8 UI	9,60	€ 16,11
GENOTROPIN	4TBF **1,8MG**	5,4 UI	10,80	€ 16,39
ORDITROPIN SIMPLEXX	**15MG**/1,5ML	45 UI	22,50	€ 16,40
NORDITROPIN SIMPLEXX	**5MG**/1-5ML	15 UI	7,50	€ 16,40
GENOTROPIN	7TBF **0,4MG**	1,2 UI	4,20	€ 16,40
SAIZEN CLICKEASY	1FL **8MG**	24 UI	12,00	€ 16,56
GENOTROPIN	4TBF **2MG**	6 UI	12,00	€ 16,61
ZOMACTON	1FL **4MG**	12 UI	6,00	€ 17,30
GENOTROPIN	PENNA **5,3MG**	16 UI	8,00	€ 17,41
SAIZEN	CART **5,83 MG/ML**	18 UI	9,00	€ 17,41
SAIZEN	CART 8 **MG/1,5ML**	36 UI	18,00	€ 17,41