Volume 3 – numero 1 – maggio 2012

# BioSimilari

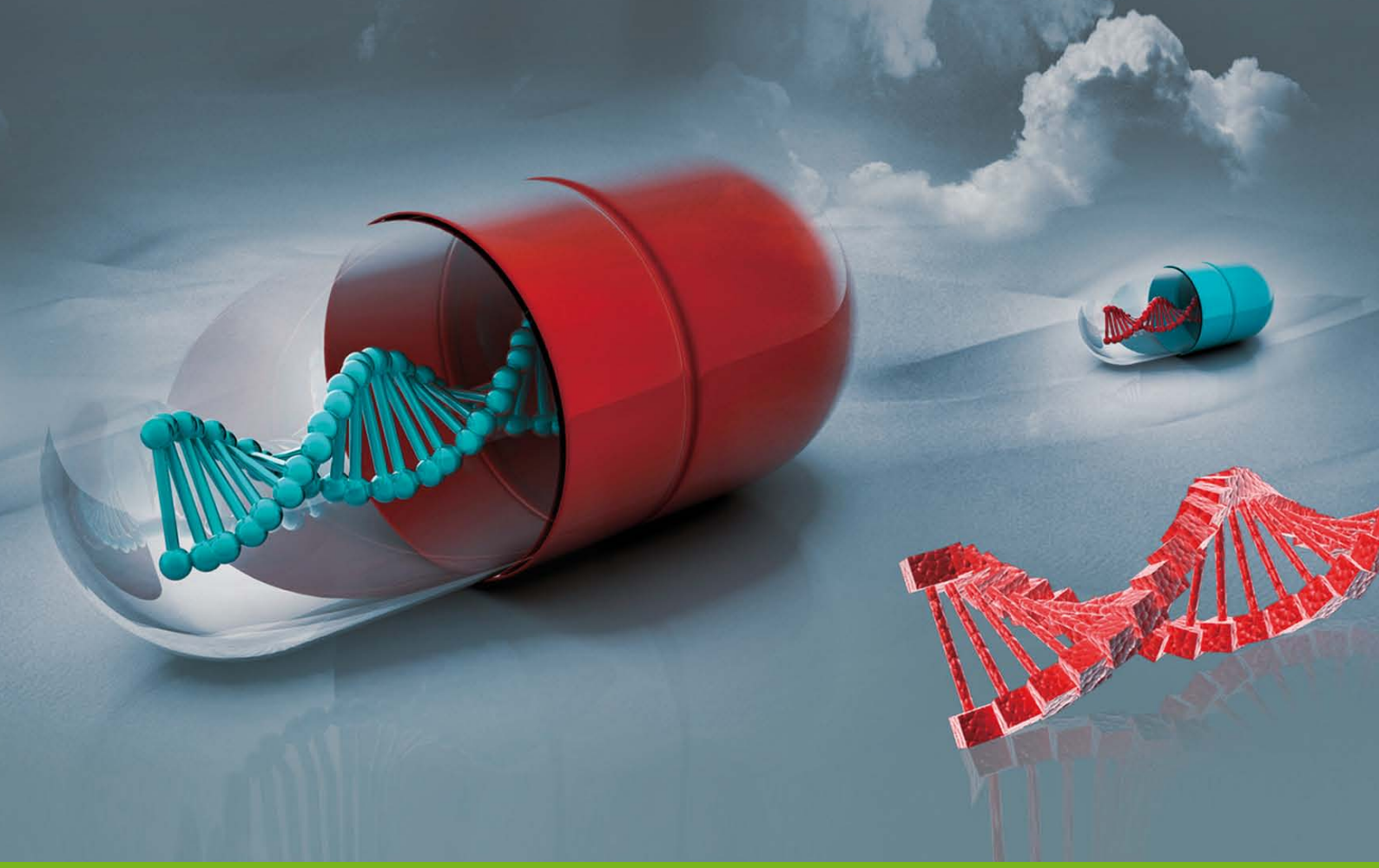
*La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici*

## IN QUESTO NUMERO


**L'AGENZIA REGOLATORIA EUROPEA**
- Le linee guida EMA

**IL QUADRO NORMATIVO**
- Come cambia il mercato dei biosimilari

**IL SONDAGGIO**
- L'AIOM: funzionano le campagne di informazione

**Direttore Responsabile**

Franca Alibrandi

**Editore**

HPS – Health Publishing and Services S.r.l.

*Via Nicola Piccinni, 2 - 20131 Milano*
*Tel. 02.78623664*
*info@biosimilari.com*

**Editing, impaginazione e coordinamento editoriale**

Intermedia srl

*Via Malta, 12B - 25124 Brescia*
*Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472*
*intermedia@intermedianews.it*

**Comitato scientifico**

Stefano Cascinu
Laura Fabrizio
Armando Genazzani
Paola Minghetti

---

Registrazione del Tribunale di Milano n. 432 del 7 ottobre 2009
Direttore responsabile: Franca Alibrandi
ISBN 978 88 75 56 548 0
Finito di stampare nel mese di maggio 2012 da HH Global (Bergamo)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'Editore.
L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.
L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

BioSimilari

*La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici*

Volume 3 – numero 1 – maggio 2012

# Sommario

## Editoriale

**Cresce il bisogno di informazione** pag. 2

## L'agenzia regolatoria europea

**Linee guida EMA: punti di forza e sfide future** pag. 3
Armando Genazzani

## Il quadro normativo

**Il processo di registrazione dei biosimilari** pag. 6
Paola Minghetti

## Multimedialità

**Il nuovo sito internet**
**La newsletter: Biodrugs News** pag. 8

## Esperienza clinica

**I biosimilari nei pazienti con anemia renale** pag. 9

## Le scadenze dei brevetti

**Come cambia il mercato dei biosimilari** pag. 14
Gaspare Guglielmi, Enrica Maria Proli, Elena Jacoboni

## Il sondaggio

**L'AIOM: "Funzionano le campagne di informazione, ma serve subito una legge"** pag. 18
Stefano Cascinu

**Intervista al prof. Francesco Locatelli** pag. 24

## Le news

**La storia dei biosimilari** pag. 25

## Politica sanitaria

**Notizie in breve** pag. 31

# Cresce il bisogno di informazione

**BIOSIMILARI** si rinnova e si colloca all'interno di un progetto articolato su tre fronti. Una newsletter elettronica mensile ("Biodrugs News") rivolta ai clinici e ai rappresentanti delle Istituzioni (con una sezione di notizie scientifiche, una di politica sanitaria e una dedicata ai principali appuntamenti); un sito internet (conterrà news aggiornate quotidianamente e sarà possibile scaricare sia la newsletter che la rivista) e la rivista trimestrale, rinnovata con interviste, editoriali, news e approfondimenti. Con questi strumenti vogliamo sensibilizzare i clinici e le Istituzioni su un tema che sta suscitando sempre maggiore interesse. Dai sondaggi condotti da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e SIN (Società Italiana di Nefrologia) su circa 1000 specialisti è emerso infatti un dato importante: il 95% degli oncologi e il 98% dei nefrologi ha ammesso di aver bisogno di più informazioni su queste molecole. La scadenza del brevetto di molti farmaci biotecnologici ha di fatto aperto all'industria farmaceutica la possibilità di produrre i biosimilari, consentendo quindi un ampliamento del mercato e una riduzione dei costi e, di conseguenza, permettendo di estendere i benefici terapeutici dei farmaci biotecnologici a un numero maggiore di pazienti.
In questi due anni **BIOSIMILARI** ha ospitato articoli di farmacoeconomia, di normativa e legislazione, review sui farmaci biosimilari in commercio in Italia o all'estero.
**BIOSIMILARI** non si propone di promuovere o di criticare alcunché. La nostra rivista vuole essere un'agorà, aperta a tutti coloro che desiderano contribuirvi, per discutere, confrontarsi, conoscere e far conoscere il mondo di una speciale categoria di strumenti terapeutici, che, crediamo, farà sempre più parlare di sé nei prossimi anni.
In questo numero Paola Minghetti fa il punto sul quadro normativo e Armando Genazzani dedica un focus alle linee guida dell'EMA. Abbiamo deciso di ripercorrere la storia dei biosimilari nelle news delle principali agenzie di stampa: per capire come è cambiata la percezione e la consapevolezza nei confronti di queste molecole. È ormai chiara, in Europa e USA, la volontà delle autorità regolatorie di affrontare definitivamente il tema dei biosimilari. E le ragioni sono intuitive. I sistemi sanitari delle economie più avanzate stanno soffrendo la crisi economica che ha contribuito a ridurre le entrate per il budget destinato all'assistenza sanitaria. E la sostenibilità futura è messa ulteriormente a rischio da fattori come il progressivo invecchiamento della popolazione. E se il quadro regolatorio si sta facendo sempre più chiaro nelle economie avanzate, anche i Paesi emergenti sono intenzionati a giocare un ruolo chiave in questo settore.

IL COMITATO SCIENTIFICO

BioSimilari
*La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici*

# Linee guida EMA: punti di forza e sfide future

**Armando Genazzani**
*Dipartimento di Scienze del Farmaco Università del Piemonte Orientale*

**Riassunto**

*È impossibile applicare le regole dei farmaci equivalenti ad un prodotto biotecnologico scaduto di brevetto, soprattutto se si considera che piccole variazioni, anche non rilevabili, possono portare a cambiamenti del rapporto rischio/beneficio importanti. Proprio la complessità e la mancata caratterizzazione completa del prodotto di riferimento ha fornito la giusta chiave di lettura per definire i principi contenuti nelle linee guida. Il dossier di registrazione deve prevedere studi sulle proprietà fisico-chimiche del nuovo prodotto biotecnologico, studi preclinici e studi clinici sia di bio-equivalenza sia di efficacia e sicurezza clinica. Inoltre, le linee guida prevedono cinque anni di farmacovigilanza attiva sul prodotto autorizzato, cioè lo stesso tempo previsto per un farmaco nuovo sul mercato. Al momento sono state approvate linee guida in forma definitiva per l'insulina, la somatotropina, il GC-SF, l'interferon alpha, le eparine a basso peso molecolare e le epoetine. Il fatto che i biosimilari attualmente presenti sul mercato si siano rivelati sicuri è una garanzia sulla efficacia delle linee guida utilizzate, ma non significa che si possa abbassare la guardia sui nuovi prodotti che arriveranno in commercio o sui farmaci di riferimento o biosimilari, attualmente sul mercato.*

**A DIFFERENZA** di un farmaco tradizionale di sintesi chimica, il farmaco biotecnologico è strettamente connesso al processo con cui è stato fatto (ad esempio, le cellule utilizzate, le condizioni di fermentazione, il sito di inserzione casuale nel DNA genomico della cellula ospite, etc). Inoltre, le metodiche analitiche non sono sufficienti per riuscire a caratterizzare a pieno il prodotto commercializzato. Tali condizioni portano il prodotto a non poter essere descritto con precisione e a essere inesorabilmente legato al suo processo di produzione.

Come è possibile quindi stabilire se un prodotto biotecnologico è identico ad un altro, se non si conosce esattamente la struttura del primo? Se questo è impossibile, e probabilmente lo è, risulta impossibile applicare le regole dei farmaci equivalenti ad un prodotto biotecnologico scaduto di brevetto anche in considerazione che piccole variazioni, anche non rilevabili, possono portare a cambiamenti del rapporto rischio/beneficio rilevanti.

Tali considerazioni hanno imposto all'European Medicines Agency di procedere cautamente nell'approntare una procedura per approvare i prodotti biosimilari. D'altra parte, proprio la complessità e la mancata caratterizzazione completa del prodotto di riferimento ha fornito la giusta chiave di lettura. La produzione di un prodotto biotecnologico da parte di una stessa azienda, infatti, può subire nel tempo delle modifiche (variazioni in termini regolatori), che potrebbero portare a un sottile cambiamento del principio attivo e/o nel rapporto rischio/beneficio. Un recente lavoro dimostra che in effetti tali variazioni possono portare a cambiamenti fisico-chimici del principio attivo commercializzato[1]. Il verificarsi di rare situazioni in cui il rapporto rischio/beneficio si è effettivamente modificato significativamente (ad esempio, per una epoetina)[2] ha indotto le Agenzie Regolatorie ad approntare delle linee guida ad hoc per permettere queste variazioni[3]. Tali linee guida stabiliscono che i diversi prodotti e le diverse variazioni saranno trattate caso per caso alla luce delle evidenze scientifiche e che sono necessari studi per valutare la qualità del prodotto (cioè le proprietà fisico-chimiche) ma potrebbero anche essere necessari

studi pre-clinici, di bio-equivalenza e di efficacia e sicurezza clinica.

L'EMA ha quindi sfruttato tale principio per stilare delle linee guida per l'approvazione di farmaci biotecnologici commercializzati da un altro produttore alla scadenza brevettuale (cioè i farmaci biosimilari). Non essendo questo il caso di una semplice variazione ma di un prodotto nuovo, il dossier di registrazione deve prevedere studi sulle proprietà fisico-chimiche del nuovo prodotto biotecnologico, studi pre-clinici e studi clinici sia di bioequivalenza sia di efficacia e sicurezza clinica. Inoltre, le linee guida prevedono 5 anni di farmacovigilanza attiva sul prodotto autorizzato, cioè lo stesso tempo di quello previsto per un farmaco innovativo nuovo sul mercato.

Tali principi generali sono stati quindi espansi per le diverse classi di farmaci in scadenza di brevetto creando delle linee guida ad hoc. Tutte queste linee guida sono pubblicate sul sito dell'EMA, prima in forma di consultazione pubblica e quindi in forma definitiva approvata dal CHMP. Al momento sono state approvate linee guida in forma definitiva per l'insulina, la somatotropina, il GC-SF, l'interferon alpha, le eparine a basso peso molecolare, e le epoetine. Tra queste, vi sono già state modifiche approvate per le epoetine e modifiche suggerite per l'insulina. Inoltre, sono state suggerite ma non ancora approvate le linee guida per gli anticorpi monoclonali, l'interferon beta e l'FSH. Tutte queste linee guida sono accessibili attraverso il sito dell'EMA[4]. È importante notare che in queste linee guida sono state incluse le eparine a basso peso molecolare, anche se non sono prodotti biotecnologici. Tale scelta è giustificata dalla stretta connessione tra prodotto e processo di produzione che esiste per questi prodotti e dalla difficoltà nel caratterizzare il prodotto.

Queste linee guida sono state seguite per approvare vari prodotti a base di epoetine, GC-SF e ormone della crescita tra il 2006 e il 2010[5]. Inoltre, alcuni prodotti, di cui almeno un insulina, un interferon e una epoetina, non reputati idonei o sovrapponibili ai prodotti di riferimento, non sono stati autorizzati al commercio. I prodotti che sono stati commercializzati, alcuni dei quali oltre 5 anni fa, si sono dimostrati comparabili ai prodotti i riferimento e non esistono dati di farmacovigilanza emersi dalle Agenzie Regolatorie Europee che possano suggerire un problema nel loro utilizzo nelle indicazioni autorizzate.

Il fatto che i prodotti biosimilari attualmente presenti sul mercato si siano rivelati efficaci e sicuri è una rassicurazione sull'efficacia delle linee guida utilizzate ma non significa che dobbiamo abbassare la guardia sui nuovi prodotti che arriveranno in commercio o sui farmaci, di riferimento o biosimilari, che abbiamo attualmente in commercio.

Al momento almeno quattro sono gli argomenti importanti da monitorare e su cui confrontarci:

1. Le linee guida per i biosimilari contemplano che gli studi clinici siano effettuati sull'indicazione principale e, nel caso vi sia una dimostrata sovrapponibilità e che vi siano altre indicazioni riconducibili allo stesso meccanismo d'azione, tali indicazioni saranno automaticamente acquisite. Malgrado questa **estensione d'uso** abbia attratto molte critiche, per i prodotti sino a ora commercializzati tale pratica sembra essere stata corretta. Un attento monitoraggio sulle classi terapeutiche che in futuro saranno commercializzate sarà importante.

2. Le linee guida per i prodotti biosimilari al momento in commercio (epotine, GC-SF, ormone della crescita) prevedono studi clinici atti a valutare end-point clinicamente adeguati (ad esempio, epoetine e anemia). Nel momento in cui le classi di farmaci che scadranno di brevetto saranno maggiori, per alcune di queste sarà necessario utilizzare end-point più complessi che mirino a valutare la sovrapponibilità dei prodotti ma non l'effetto sull'endpoint clinicamente più rilevante (ad esempio, anticorpi monoclonali e *overall survival*). Malgrado non sia possibile fare altrimenti per motivi metodologici, sarà fondamentale che gli operatori sanitari comprendano i pregi e i limiti di

tale approccio prima della commercializzazione dei prodotti.

**3.** I prodotti biotecnologici sono, quasi per definizione, immunogenici. L'immunogenicità dipende da molti fattori (alcuni al momento sconosciuti) e sicuramente dipende dal processo di produzione e dal prodotto stesso. È quindi possibile che un prodotto biosimilare possegga un grado inferiore o superiore di immunogenicità. Malgrado tale aspetto venga a essere valutato all'interno degli studi clinici registrativi in maniera comparativa con il prodotto di riferimento, i pazienti sono spesso troppo pochi per estrarre dati conclusivi. Una volta sul mercato, l'EMA richiede lo svolgimento di studi ad hoc per valutare il grado di immunogenicità dei singoli prodotti. Il problema sorge però sul confronto di questi dati con il prodotto di riferimento o con altri farmaci biosimilari. Poiché l'immunogenicità molto spesso si basa sul titolo anticorpale e non su un risultato clinico, non sarà possibile confrontare il dato dei prodotti biosimilari con lo storico acquisito dal prodotto di riferimento poiché quest'ultimo avrà utilizzato dosaggi con una sensibilità diversa.

**4.** Un farmaco biosimilare, per definizione, è sovrapponibile per efficacia e sicurezza al prodotto di riferimento al momento dell'approvazione. Dopo tale data, però, niente vieta che il prodotto di riferimento (o il farmaco biosimilare) effettui delle variazioni di processo seguendo le direttive ICH Q5E descritte precedentemente. Tali variazioni possono portare, come già detto, a modifiche del prodotto stesso, con sottili ricadute di efficacia e sicurezza. Poiché tali variazioni nel corso degli anni possono essere ripetute, un prodotto può andare incontro a **drifting**, cioè a piccoli cambiamenti del proprio profilo di efficacia e sicurezza. Tali cambiamenti, che già si sono verificati sotto copertura brevettuale per il prodotto di riferimento, possono portare a prodotti non più sovrapponibili. Se poi i prodotti biosimilari sono più di uno, i problemi risultano ulteriormente amplificati. Decidere a chi toccherà vigilare sulla sovrapponibilità dopo la commercializzazione nel corso degli anni sarà quindi una sfida.

## Bibliografia

[1] Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Nat Biotechnol. 2011 Apr;29(4):310-2.

[2] Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. Macdougall IC. Curr Med Res Opin. 2004 Jan;20(1):83-6.

[3] ICH 5QE; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/ 2009/ 09/WC500002805.pdf

[4] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid= WC-0b01ac058002958c

[5] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.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

# Il processo di registrazione dei biosimilari

**Paola Minghetti**

*Docente di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche "P. Pratesi" Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano*

**Riassunto**

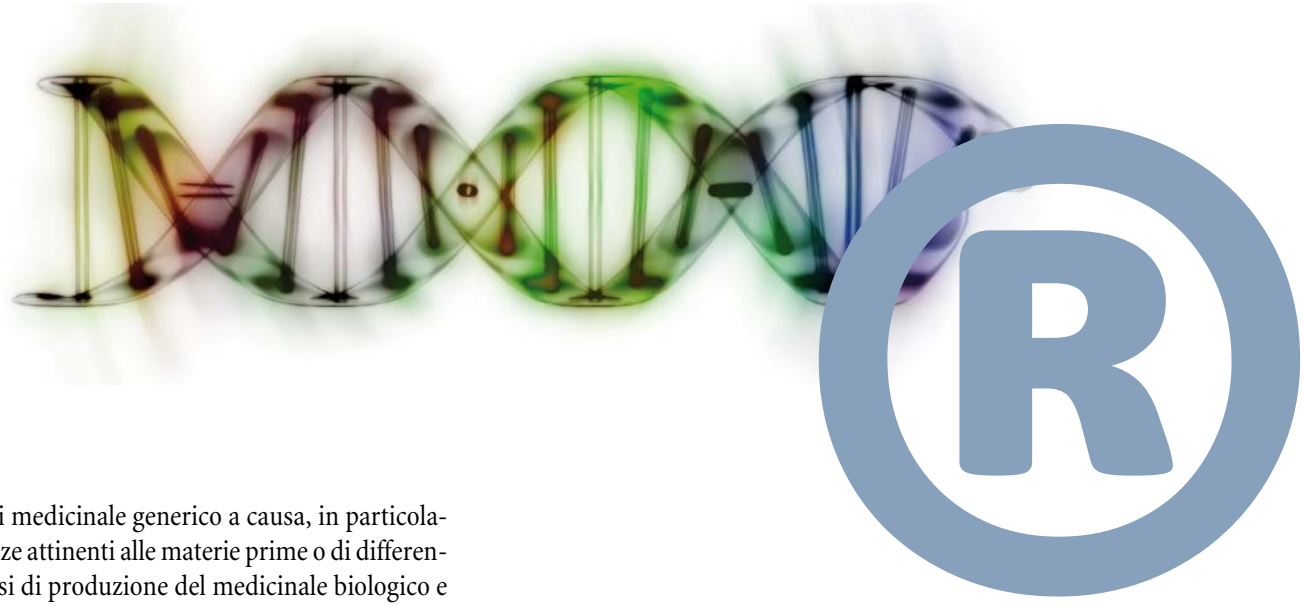
*L'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco biosimilare deve seguire procedure diverse da quelle necessarie per l'introduzione sul mercato di un generico. Questo perché la complessità del processo produttivo implica che queste molecole non siano perfettamente identiche al farmaco di riferimento. Il cosiddetto "esercizio di comparabilità" (comparability exercise) è utilizzato per dimostrare che il prodotto che si intende registrare possiede un profilo sovrapponibile a quello del farmaco di riferimento per quanto riguarda qualità, sicurezza ed efficacia. I biosimilari non possono ritenersi attualmente automaticamente intercambiabili, anche se è possibile effettuare una valutazione caso per caso dell'equivalenza ai fini clinici dei diversi prodotti.*

## Introduzione

I primi farmaci biotecnologici sono stati introdotti nel mercato farmaceutico negli anni Ottanta, con l'immissione in commercio della prima insulina ricombinante. Attualmente, sono disponibili molti farmaci biotecnologici e diverse centinaia sono in via di sviluppo. A 30 anni di distanza dal primo farmaco biotecnologico immesso sul mercato, numerosi brevetti relativi a queste molecole sono scaduti, o stanno per scadere (includendo anche l'eventuale certificato di protezione, cioè l'estensione del brevetto per garantire un parziale recupero dei tempi necessari per le sperimentazioni e l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in mercato). Questo determina la possibilità di avere farmaci copia con costi minori. Sono quindi nati i farmaci biosimilari, ovvero medicinali il cui principio attivo è simile al biologico di riferimento per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un biosimilare viene concessa sulla base di procedure diverse da quelle previste per l'introduzione sul mercato di un generico. Questo perché la complessità della struttura e le modalità del processo produttivo implicano che queste molecole non siano perfettamente identiche al farmaco di riferimento e la sola dimostrazione di bioequivalenza non è quindi sufficiente per dimostrare l'equivalenza terapeutica. Anche se oggi i biosimilari disponibili in commercio sono farmaci biotecnologici (contenenti proteine derivate da DNA ricombinante), il concetto potrebbe allargarsi a tutta la classe dei farmaci biologici con principio attivo prodotto o derivato da un organismo vivente, inclusi i medicinali immunologici (vaccini e allergeni), i prodotti derivati dal sangue o dal plasma e i medicinali per terapia genica o cellulare.

## Il fondamento giuridico

La politica regolatoria seguita negli ultimi anni dall'EMA (European Medicines Agency) ha consentito lo sviluppo del mercato dei biosimilari. L'EMA ha sviluppato un approccio innovativo per autorizzare l'immissione in commercio di questi prodotti. Il fondamento giuridico si trova nell'articolo 10(4) della direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla direttiva 2004/27/CE) che recita: "Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della



definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti […] e le relative linee direttrici dettagliate […]".

È quindi richiesto un dossier di registrazione che, pur facendo riferimento a quello del medicinale di riferimento, deve riportare studi comparativi preclinici e clinici, indicati con il termine di "esercizio di comparabilità" (comparability exercise), per dimostrare che il farmaco che si intende registrare possiede un profilo sovrapponibile a quello del farmaco di riferimento, per quanto riguarda qualità, sicurezza ed efficacia. Il processo di registrazione di un biosimilare è dunque decisamente oneroso perché i moduli 4 (con i risultati delle prove precliniche) e 5 (con i risultati delle sperimentazioni cliniche) del dossier non possono essere omessi e sostituiti con uno studio di bioequivalenza a differenza di quanto avviene per un generico.

## In Italia

La normativa sulla registrazione dei biosimilari è comunitaria e quindi non si riscontrano differenze tra Stato e Stato. Quello che invece è rimandato ai singoli paesi è la regolamentazione della dispensazione di questi prodotti. Nel nostro Paese, la sostituibilità automatica fra due medicinali è ammessa se attuata tra prodotti ricompresi nelle cosiddette "liste di trasparenza", predisposte dall'AIFA, relative ai generici e ai loro originatori che sono considerati a tutti gli effetti equivalenti terapeutici. Per quanto riguarda i biosimilari, nessuna norma sancisce il divieto esplicito di sostituzione (previsto invece in altri Paesi europei) però AIFA non ha inserito alcun biosimilare nelle liste di trasparenza, bloccando, di fatto, la possibilità di sostituzione da parte del farmacista operante nelle farmacie del territorio. Quindi i biosimilari non possono ritenersi automaticamente intercambiabili con i prodotti originatori, e la possibilità di utilizzare un biosimilare al posto del medicinale di riferimento è da ricondurre alla scelta terapeutica del medico prescrittore. In ambito ospedaliero la situazione è differente in quanto non si è di fronte a una sostituzione da parte del farmacista ma a una disponibilità del prodotto che deriva da scelte effettuate sulla base di gare di cui il medico è consapevole.

## Le prospettive future

Si stanno delineando nuovi orizzonti in quanto stanno arrivando sul mercato copie di nuove categorie di prodotti quali gli anticorpi monoclonali e le eparine a basso peso molecolare. Su queste ultime il dibattito è molto vivo: questi farmaci sono da considerarsi biologici? L'Europa li ha ricompresi in questa categoria per cui considera l'eventuale copia un biosimilare. Gli USA li classificano di origine chimica, quindi la copia è qualificata come un generico. Nel Vecchio Continente sono disponibili le linee guida sui biosimilari delle eparine a basso peso molecolare, ma non è stato ancora introdotto nel mercato nessun biosimilare. È quindi aperta la discussione all'EMA per un'eventuale modifica della linea guida sulla base delle conoscenze più attuali.

# Il nuovo sito internet

**PIÙ VOLTE** nel corso di dibattiti e indagini conoscitive è stato sottolineato che l'informazione sui biosimilari non è ancora completa. Raccogliendo la sfida, abbiamo deciso di rinnovare il sito internet dedicato interamente ai farmaci biosimilari: www.biosimilari.it

L'esigenza emerge dal dibattito in corso fra medici, ricercatori, autorità regolatorie e produttori sul tema del rapporto fra farmaci biotecnologici coperti da brevetto e biosimilari. In questo dibattito le criticità nascono in particolare dalla valutazione del periodo brevettuale dei farmaci biotecnologici, dalla definizione dei biosimilari e dalla loro approvazione, dalle ricerche cliniche per il monitoraggio di farmaci biotecnologici e biosimilari, dalla valutazione dei rischi.

Il sito sarà progressivamente corredato con tutti gli strumenti di background indispensabili: documenti, pubblicazioni scientifiche, position paper, leggi e regolamenti. Verranno trattati aspetti di efficacia clinica, di sicurezza e di immunogenicità, ma anche di economia, di legislazione, di mercato e di comunicazione legati all'impiego di questi prodotti.

Si tratta di un tema nuovo, sotto molti aspetti complesso, perché oggi sono ancora pochi i farmaci in commercio che appartengono a questa categoria utilizzati nella pratica clinica quotidiana. Sono innumerevoli le discussioni promosse in questi anni intorno alla sola definizione e al nome da attribuire a questi farmaci: "biogenerici", "biologici non brevettati", "second entry biological". Una querelle non solo semantica, risolta poi dalla European Medicines Agency (EMA) con l'adozione del termine "biosimilar medicines" o farmaci biosimilari, nella versione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'obiettivo di questo "contenitore" è di fare chiarezza. Il sito vuole essere uno spazio aperto a tutti coloro che desiderano contribuirvi, per discutere, confrontarsi, conoscere e far conoscere il mondo di una speciale categoria di strumenti terapeutici che, crediamo, farà sempre più parlare di sé nei prossimi anni.

# La newsletter: Biodrugs News

**LA NEWSLETTER** "Biodrugs News" viene inviata, a partire dal mese di maggio, ad una mailing composita, formata da oncologi medici, farmacologici, farmacisti ospedalieri, nefrologi, rappresentanti delle Istituzioni. "Biodrugs News" è complementare alla rivista cartacea e al sito Internet, con articoli della letteratura scientifica, news di politica sanitaria e i principali Congressi nazionali e internazionali.

È un organo di comunicazione ufficiale, diffuso ogni mese via web ai principali rappresentanti istituzionali del nostro Paese (Direttori Generali, Assessorati regionali, ecc.). Uno strumento importante anche per sollevare il dibattito su temi come l'innovazione, la razionalizzazione delle risorse, ecc., con la possibilità di attivare sondaggi mirati per verificare la percezione degli specialisti.

Si avverte la necessità di reperire informazioni di qualità, in tempi brevi e con una selezione delle notizie più importanti. La newsletter è utile non solo per diffondere in tempo reale i principali studi e ricerche internazionali sui biosimilari, ma anche per dare risalto alle attività promosse dalle società scientifiche e seguire il dibattito nel Paese sui temi riguardanti la salute.

BIODRUGS news

Newsletter mensile su biosimilari e farmaci biologici

Anno I - numero 1 - Maggio 2012

Editore Intermedia - Direttore Responsabile Mauro Boldrini

News dalla ricerca

COSA PENSANO I MEDICI DEI BIOSIMILARI?

*Aapro MS. Institut multidisciplinaire d'oncologie, Clinique de Genolier, CH-1272, Genolier, Switzerland è possibile scrivere in corsivo nella seconda riga sotto il titolo?*

Lo studio dell'Istituto multidisciplinare d'oncologiadi Genolier, in Svizzera sottolinea che sino a qualche tempo fa i medici hanno prescritto i generici considerandoli molecole semplici facili da riprodurre, ma - come dimostrano i ricercatori - fonte di incertezza rimane la loro biodisponibilità. Ora ci sono i biosimilari, al momento limitati...

News di politica sanitaria

AIFA: IL SSN PAGA LA TERAPIA ANTI TUMORALE "SOLO SE FUNZIONA"

Nel 2011 sono stati assicurati ai pazienti oncologici italiani 21 farmaci molto costosi per un totale di 29 indicazioni terapeutiche. Sono i dati resi noti dal Direttore del Centro studi Aifa Paolo Siviero "L'immissione in commercio di nuovi farmaci potenzialmente innovativi comporta una sfida per il SSN sia in termini di efficacia e...

Congressi 2012

**II CORSO NAZIONALE AIOM E SIAPEC-IAP. MARCATORI BIO-MOLECOLARI NELLA TERAPIA "PERSONALIZZATA" DEI TUMORI: INDICAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO**

Firenze, 22 maggio 2012

Segreteria organizzativa: info@aiomservizi.it

L'obiettivo è mantenere un costante aggiornamento dei professionisti e creare una rete fra quanti si occupano di queste tematiche, per condividere commenti e osservazioni sulle novità della ricerca. La newsletter conterrà anche speciali dai principali congressi internazionali e dai più importanti appuntamenti scientifici nazionali (convegni, seminari, workshop, ecc.).

BioSimilari
*La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici*

# I biosimilari nei pazienti con anemia renale

**Lamberto Oldrizzi**
*Direttore Nefrologia e Dialisi ULSS 20 Verona - Regione Veneto*
*Ospedale Fracastoro, San Bonifacio (VR)*

**Riassunto**

*Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'originator (epoetina alfa, ev) in uno studio condotto su 479 pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale. I risultati hanno evidenziato che entrambi i farmaci sono in grado di mantenere valori di emoglobina entro una finestra di variabilità limitata. E in uno studio condotto su 80 persone sane HX575 ed epoetina alfa sono risultate bioequivalenti – per livelli stabilizzati di farmaco – sia sul piano farmacocinetico che farmacodinamico. Sono stati quindi confrontati, in un campione di pazienti in emodialisi cronica presso il Centro di San Bonifacio, l'efficacia, effetti collaterali e consumi del biosimilare HX575 con Epoetina alfa originator. I risultati di questo studio confermano che il biosimilare, somministrato per via endovena in pazienti in emodialisi cronica, è efficace nel raggiungimento di livelli di Hb conformi alle Linee Guida internazionali.*

**L'USO DEI BIOSIMILARI** nei pazienti con anemia renale e in emodialisi è limitato da dubbi di carattere scientifico, normativo e produttivo.

La sostanziale carenza di numerosità di casi trattati e la loro assenza dalle liste di trasparenza lascia infatti ancora aperte alcune problematiche di base. In particolare, secondo la comunità nefrologica sono da appurare l'attività biologica, il potenziale immunogenico e la carenza di effetti collaterali e/o tossici indotti dai Biosimilari [1].

Sul piano strettamente clinico non vi sono ancora elementi per determinare definitivamente l'efficacia clinica di questa classe di farmaci e, in particolare, la loro sostanziale assimilabilità con i farmaci "originator" [2].

Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'*originator* in pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale. L'RCT INJ-9 [3], condotto su 479 pazienti, ha confrontato l'HX575 con l'*originator* (epoetina alfa, ev); i risultati dello studio hanno evidenziato che entrambi i farmaci sono in grado di mantenere valori di emoglobina entro una finestra di variabilità limitata (0,084 gr/dl).

In uno studio condotto su 80 soggetti sani HX575 e epoetina alfa sono risultate bioequivalenti – per livelli stabilizzati di farmaco – sia sul piano farmacocinetico che farmacodinamico. HX 575 ed epoetina alfa erano quindi da considerarsi equivalenti per l'uso EV [4]. Il prodotto HX575 non è raccomandato per iniezione sottocute nel trattamento dell'anemia da insufficienza renale in quanto sono necessari ulteriori studi che attestino la sicurezza di questa via di somministrazione.

La Commissione Regionale del Farmaco dell'Emilia Romagna ha concluso che i medicinali biosimilari Epoetine alfa HX575 siano sovrapponibili ai rispettivi *originator* in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ne approva l'inserimento in PTR nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, sebbene si osservino taluni limiti metodologici negli studi disponibili [5].

A livello locale le linee guida concordate con la Commissione Terapeutica permettono l'uso dei biosimilari dell'epoetina (alfa in particolare) in pazienti non inseriti e/o inseribili in lista di trapianto renale e non affetti da patologie renali/sistemiche a carattere autoimmunitario.

Alla luce di queste considerazioni abbiamo voluto confrontare, in un campione di pazienti in emodialisi cronica presso il Centro di San Bonifacio, l'efficacia, effetti collaterali e consumi di Binocrit in paragone con Epoetina alfa originator.

## Materiali e metodi

Oggetto del nostro studio sono stati 14 pazienti in emodialisi cronica da almeno 12 mesi, di età media 76+/–13,6 anni. I soggetti arruolati nello studio soddisfacevano questi criteri:

- non inseribilità in lista di trapianto renale (per età, comorbidità);

## Tabella 1. I biosimilari nei pazienti con anemia renale

| | | Aldegheri | Andrioli | Bonomo | Dal Cero | Negretto c | Pasqualetto | Tessari C | Verona | Zenaro A | Carradore M | Cocco |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EPO α | età | 82 | 75 | 64 | 79 | 71 | 87 | 81 | 85 | 76 | 84 | 85 |
| | peso | 50,5 | 86,7 | 103,8 | 63,6 | 57,1 | 70,1 | 47,3 | 52,6 | 62 | 56 | 51,1 |
| | dose iniz | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 12 | 6 | 8 | 12 | 8 |
| | dose fin | 12 | 12 | 8 | 12 | 8 | 8 | 6 | 6 | 16 | 18 | 8 |
| | dose sett In | 158,416 | 92,272 | 77,071 | 125,786 | 140,105 | 114,123 | 253,700 | 114,068 | 129,032 | 214,286 | 156,556 |
| | dose/sett Fin | 237,624 | 138,408 | 77,071 | 188,679 | 140,105 | 114,123 | 126,850 | 114,068 | 258,065 | 321,429 | 156,556 |
| | hb inizi | 10,3 | 9,5 | 10,4 | 9,8 | 10,2 | 8,9 | 9,4 | 10,2 | 9,4 | 9,8 | 10,5 |
| | hb finale | 9,5 | 10,4 | 10,7 | 10,8 | 11,8 | 12,6 | 10,2 | 12,4 | 9,2 | 9,8 | 11,8 |
| | dev stand Hb | 0,71 | 0,61 | 1,19 | 1,14 | 1,17 | 0,55 | 1,12 | 0,68 | 0,55 | 0,44 | 0,41 |
| | riaggiust | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | sett tratt | 64 | 12 | 32 | 24 | 16 | 12 | 24 | 24 | 28 | 28 | 30 |
| HX575 | peso | 50,3 | 84,8 | 97,5 | 62,5 | 58,6 | 64,5 | 46,6 | 43,7 | 63 | 53,7 | 47 |
| | dose iniz | 8 | 12 | 8 | 8 | 4 | 8 | 8 | 12 | 24 | 8 | 8 |
| | dose fin | 4 | 8 | 8 | 12 | 12 | 8 | 24 | 8 | 8 | 12 | 12 |
| | dose/sett/kg | 80 | 94,3 | 82 | 192 | 204 | 124 | 515 | 183 | 126 | 223 | 255 |
| | dose/sett/kg | 160 | 150 | 82 | 128 | 136 | 124 | 171 | 0,457 | 380 | 335 | 85 |
| | hb inizi | 11,3 | 10,4 | 9,8 | 9 | 9,5 | 10,7 | 8,3 | 9,9 | 12,1 | 9,1 | 9,2 |
| | hb finale | 12,8 | 12,2 | 11 | 11,4 | 12 | 11 | 10,1 | 12 | 12 | 10 | 9,8 |
| | sett x target | 4 | 4 | 8 | 7 | 8 | 4 | 6 | 4 | 0 | 20 | 12 |
| | dev St Hb | 1,86 | 0,72 | 1,18 | 0,64 | 1,20 | 1,60 | 1,21 | 0,80 | 0,73 | 0,48 | 1,21 |
| | riaggiust | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 6 | 1 |
| | sett tratt | 68 | 16 | 34 | 28 | 12 | 38 | 27 | 26 | 25 | 18 | 12 |
| | sideremia pr | 48 | 70 | 26 | 34 | 24 | 37 | 27 | 46 | 43 | 47 | 32 |
| | sideremia att | 62 | 74 | 42 | 33 | 151 | 71 | 29 | 118 | 80 | 45 | 35 |
| | transfer prec | 160 | 140 | 170 | 232 | 79 | 169 | 181 | 205 | 204 | 143 | 155 |
| | transfer att | 142 | 154 | 170 | 179 | 133 | 192 | 212 | 24,63 | 217 | 158 | 183 |
| | sat prec | 21 | 35 | 10,84 | 10,39 | 11,27 | 15,52 | 10,58 | 15,91 | 14,9 | 23,3 | 14,6 |
| | sat att | 19 | 34,07 | 17,52 | 13,07 | 80,5 | 26,22 | 9,7 | 1,6 | 26,14 | 20,19 | 13,56 |
| | retic prec | 0,3 | 1,5 | 1,7 | 2,5 | 2,4 | 1 | 1,6 | 1,2 | 1,1 | 2,4 | 0,05 |
| | retic att | 0,4 | 1,6 | 0,6 | 3,5 | 1,4 | 1 | 2 | 1,3 | 1 | 3,4 | 1,9 |
| | alb prec | 3,7 | 3,67 | 3,81 | 3,61 | 2,7 | 3,5 | 3,46 | 3,42 | 4,06 | 2,99 | 3,21 |
| | alb attuale | 3,72 | 3,69 | 3,77 | 3,9 | 2,74 | 3,6 | 3,88 | 3,5 | 4,16 | 3,24 | 4,3 |
| | Kt/v prec | 1,27 | 0,7 | 1,2 | 1,1 | 0,8 | 0,75 | 1,24 | 1,12 | 1,15 | 0,8 | 0,71 |
| | Kt/V att | 1,3 | 1 | 1,11 | 0,74 | 1,06 | 0,94 | 1,2 | 1,06 | 1,15 | 0,81 | 0,73 |
| | metodica | hdf | hd | hdf | hd | hd | hd | hd | hdf | hd | hd | hd |
| | mesi dialisi | 156 | 11 | 37 | 34 | 14 | 12 | 85 | 70 | 58 | 22 | 34 |

| Essouiba | Pavan Ant | Verzini | media | range | p |
|---|---|---|---|---|---|
| 34 | 80 | 83 | **76,14** | **13,63** | |
| 64,3 | 54,3 | 53 | **62,31** | **15,65** | |
| 8 | 8 | 12 | **8,71** | **1,86** | |
| 8 | 8 | 4 | **9,57** | **3,94** | |
| 124,417 | 147,330 | 226,415 | **148,11** | **50,99** | |
| 124,417 | 147,330 | 75,472 | **158,59** | **70,24** | |
| 9,3 | 9,9 | 9,6 | **9,80** | **0,48** | |
| 12,1 | 10,4 | 11 | **10,91** | **1,09** | |
| 1,3 | 1,21 | 0,4 | **0,82** | **0,34** | |
| 0 | 0 | 1 | **1,07** | **0,83** | |
| 14 | 24 | 20 | **25,14** | **12,95** | |
| 50 | 59,1 | 52,5 | **59,56** | **15,09** | |
| 4 | 12 | 12 | **9,71** | **4,89** | |
| 12 | 16 | 8 | **10,86** | **4,82** | 0,799 |
| 240 | 270 | 152 | **195,74** | **111,78** | |
| 160 | 203 | 228 | **167,32** | **98,07** | |
| 9 | 9,5 | 9,4 | **9,80** | **1,02** | |
| 10,6 | 9,9 | 10,3 | **11,08** | **0,91** | 0,001 |
| 8 | 12 | 10 | **7,64** | **4,89** | |
| 1,28 | 0,56 | 0,95 | **1,03** | **0,40** | |
| 2 | 2 | 1 | **1,86** | **1,56** | |
| 20 | 24 | 10 | **25,57** | **14,75** | |
| | | | | | |
| 78 | 31 | 38 | **41,50** | **15,90** | |
| 62 | 34 | 18 | **61,00** | **36,86** | 0,07 |
| | | | | | |
| 212 | 158 | 189 | **171,21** | **38,06** | |
| 253 | 179 | 89 | **171,00** | **43,20** | 0,803 |
| | | | | | |
| 26,09 | 13,91 | 14,26 | **16,97** | **7,06** | |
| 17,37 | 13,47 | 14,34 | **21,91** | **18,62** | 0,267 |
| | | | | | |
| 1,4 | 1,7 | 0,07 | **1,35** | **0,81** | |
| 1,1 | 1,8 | 0,11 | **1,51** | **0,99** | 0,562 |
| | | | | | |
| 3,84 | 4,02 | 3,72 | **3,55** | **0,38** | |
| 3,62 | 3,32 | 3,2 | **3,62** | **0,41** | 0,407 |
| | | | | | |
| 0,5 | 0,6 | 1,02 | **0,93** | **0,26** | |
| 0,41 | 0,84 | 1,31 | **0,98** | **0,25** | 0,259 |
| | | | | | |
| hd | hd | hd | | | |
| 36 | 24 | 24 | **44,07** | **38,93** | |

| | eprex vs bino | |
|---|---|---|
| | t | p |
| **dose iniziale (unità/settimana)** | 0,71 | 0,48 |
| **dose finale (unità/settimana)** | 1,77 | 0,08 |
| **dose iniziale (U/kg/sett)** | 1,61 | 0,11 |
| **dose finale (U/kg/sett)** | 1,7 | 0,1 |
| **Hb iniziale (g/dl)** | 0,13 | 0,89 |
| **Hb finale (g/dl)** | 0,38 | 0,7 |
| **DS Hb** | 1,49 | 0,14 |
| **Numero riaggiustamenti** | 1,8 | 0,08 |
| **Settimane trattamento** | 0,19 | 0,85 |

- assenza di patologie immunitarie/autoimmunitarie;
- assenza di patologie emorragiche;
- consenso informato al trattamento.

Lo schema dello studio era basato sul modello caso-controllo, con sequenza di trattamento epoetina alfa binocrit. I due periodi di trattamento erano separati da un wash-out di 20 giorni; nel periodo di wash out i pazienti venivano sottoposti a controlli settimanali di emocromo.

Nei due periodi di trattamento venivano eseguiti controlli ematochimici routinari (vedi tabella) con frequenza mensile. La rilevazione di effetti collaterali collegabili ai due trattamenti veniva effettuata dal personale medico in occasione dei trattamenti emodialitici.

I pazienti si sottoponevano tutti a emodialisi trisettimanale, durata media 3,5 ore; 3 pazienti eseguivano emodiafiltrazione, i rimanenti bicarbonato dialisi standard.

Durante i due periodi di trattamento tutti i pazienti ricevevano supplementi di ferro per via EV (62,5 mg/settimana).

## Risultati

La durata media dei due periodi di trattamento era sovrapponibile (25,1 settimane, originator, 25,6 in biosimilare). I risultati sono riassunti nella tabella 1. Il confronto statistico non evidenziava differenze significative. In particolare si sottolinea l'assoluta equivalenza per quanto riguarda:

- dose/kg/settimana;
- variazioni Hb;
- sideremia durante il trattamento;

## Tabella 2

| | sett. follow up | AG | AG | BA | DCC | NC | PL | TC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EPO α | base | 10,3 | 9,5 | 10,4 | 9,8 | 10,2 | 8,9 | 9,4 |
| | 4 | 12 | 9 | 11,5 | 10,2 | 8,6 | 10,7 | 11,4 |
| | 8 | 13,4 | 10,5 | | 11,3 | 10 | 12,2 | 11,3 |
| | 12 | 13,5 | 10,4 | | 11,5 | 11 | 12,6 | 12,5 |
| | 16 | 11,4 | | | 10,3 | 11,8 | 12,6 | 12,8 |
| | 20 | 8,7 | | 13,2 | 10,1 | | | 11,8 |
| | 24 | 9,5 | | 10,8 | 10,8 | | | 10,2 |
| | 28 | | | 9,8 | | | | |
| | 32 | | | 10,7 | | | | |
| | 36 | | | | | | | |
| | **media** | **11,3** | **9,9** | **11,1** | **10,6** | **10,3** | **11,4** | **11,3** |
| | DS | 1,859083235 | 0,723417814 | 1,182652386 | 0,642168944 | 1,196662024 | 1,601561738 | 1,208107532 |
| HX575 | base | 11,3 | 10,4 | 9,8 | 9 | 9,5 | 10,7 | 8,3 |
| | 4 | 12,6 | 11,5 | 10,2 | 9,4 | 10,1 | 11,6 | 11 |
| | 8 | 11,8 | 11,8 | 11,2 | 11,5 | 11,5 | 12,6 | 11,9 |
| | 12 | 11,6 | 11,7 | 10,8 | 11,6 | 12 | 11,5 | 11 |
| | 16 | 11,8 | 11,9 | 10,6 | 10,6 | | 10,8 | 10,1 |
| | 20 | 10,4 | | 10,7 | 11,4 | | 11,3 | 9,5 |
| | 24 | 10,8 | | 11 | | | 11,3 | 11 |
| | 28 | 11,5 | | 12,1 | | | 10,8 | 10,1 |
| | 32 | 10,6 | | 12,8 | | | 11,1 | |
| | 36 | 12,3 | | 13,6 | | | 11,3 | |
| | **media** | **11,5** | **11,5** | **11,3** | **10,6** | **10,8** | **11,3** | **10,4** |
| | **DS** | 0,71 | 0,61 | 1,19 | 1,14 | 1,17 | 0,55 | 1,12 |

- reticolociti;
- albuminemia;
- Kt/v;
- Variazioni individuali di emoglobinemia durante il trattamento (tabella 2).

Durante il trattamento con biosimilare abbiamo registrato una lieve riduzione della dose del farmaco (U/kg), mentre essa restava sostanzialmente invariata nel periodo con farmaco originator.

Il numero di riaggiustamenti terapeutici risultava, nel gruppo di studio, statisticamente inferiore durante HX575. Nessun paziente ha riferito sintomi o effetti collaterali ascrivibili ai due farmaci nei periodi di trattamento; le terapie sono state ben tollerate da tutti i pazienti.

## Conclusioni

I risultati del nostro studio confermano che il biosimilare, somministrato per via endovenosa in pazienti in emodialisi cronica, è efficace nel raggiungimento di livelli di Hb conformi alle Linee Guida internazionali[6]. Il farmaco mostra un profilo di sicurezza assoluto, già evidenziato da altri autori (Haag Weber et al., *Clin Nephrol*, 2009).

I nostri risultati, ottenuti in uno studio caso-controllo condotto in pazienti in emodialisi cronica , confermano quanto riportato in trial randomizzati (Sargel F); la somministrazione endovena di biosimilare è del tutto equivalente sul piano biologico e clinico all'uso del farmaco originator.

| VC | ZA | CM | CR | EM | PA | VC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10,2 | 9,4 | 9,8 | 10,5 | 9,3 | 9,9 | 9,6 | 9,8 | 0,48 |
| 12,1 | 9,8 | 9,5 | 12,6 | 8,7 | 9,4 | 10,1 | 10,4 | 1,33 |
| 11,5 | 10,7 | 9 | 9,6 | 10,8 | 9 | 11,4 | 10,8 | 1,25 |
| 11,2 | 9,8 | 9,2 | 10,3 | 11,2 | 9,6 | 12,2 | 11,2 | 1,29 |
| 11,9 | 8,4 | 8,7 | 11,8 | 11,6 | 10,4 | 11,4 | 11,1 | 1,39 |
| 12,5 | 9,1 | 9,3 | | 11,6 | 10,4 | 11 | 10,8 | 1,51 |
| 12,4 | 8,6 | 9,9 | | 12,1 | | | 10,5 | 1,28 |
| | 9,2 | 10,2 | | | | | 9,7 | 0,50 |
| | | 9,8 | | | | | 10,3 | 0,64 |
| | | | | | | | | |
| **11,7** | **9,4** | **9,5** | **11,0** | **10,8** | **9,8** | **11,0** | | |
| 0,802970675 | 0,734360752 | 0,48074017 | 1,213672114 | 1,276528029 | 0,560059521 | 0,950263121 | 1,03 | |
| 9,9 | 12,1 | 9,1 | 9,2 | 9 | 9,5 | 9,4 | 9,8 | 1,02 |
| 11,4 | 12,8 | 10 | 10,2 | 9,6 | 8,8 | 9,5 | 10,6 | 1,22 |
| 10,6 | 11 | 10,1 | 9,7 | 12,8 | 9,9 | 9,8 | 11,2 | 1,02 |
| 11,5 | 12 | 10,2 | 9,8 | 10,2 | 11,1 | 10,3 | 11,1 | 0,73 |
| 11,2 | 11,7 | 10 | | 10,3 | 12,4 | | 11,0 | 4,75 |
| 11,1 | 12,3 | | | 10,6 | 9,5 | | 10,8 | 5,39 |
| 12 | 12 | | | | 9,9 | | 11,1 | 5,80 |
| | | | | | | | 11,1 | 5,23 |
| | | | | | | | 11,5 | |
| | | | | | | | 12,4 | |
| **11,1** | **12,0** | **9,9** | **9,7** | **10,4** | **10,2** | **9,8** | | |
| 0,68 | 0,55 | 0,44 | 0,41 | 1,30 | 1,21 | 0,40 | 0,82 | |

## Bibliografia

[1] Gesualdo L, Abbracchio MP, Dammacco F, Goffredo F, Zanella A, Ronco C. L'avvento dei biosimili: nuove regole per garantire la sicurezza del paziente. Giornale Italiano di Nefrologia, 2009, 2: 161-170

[2] Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G et Al. Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know- a position paper by the ERA-EDTA Council. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008, 23: 331-3737

[3] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf

[4] Sorgel F, Thyroff-Friesinger U. Vetter A, Vens Cappell a, Kinzig M. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. BMC Clinical Pharmacology, 2009,9-10

[5] Commissione Regionale del Farmaco, Regione Emilia Romagna, Medicinali biosimilari dell'eritro-poietina. Documento PTR n. 119, novembre 2010

[6] F. Locatelli, ESA e target Hb: la voce della SIN nel dibattito internazionale www.nephromeet.com, novembre 2011

[7] Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U; INJ-Study Group. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Clin Nephrol. 2009 Nov;72(5):380-90.

# Come cambia il mercato dei biosimilari

**Gaspare Guglielmi[2], Enrica Maria Proli[1], Elena Jacoboni[2]**

*[1] Direttore Servizio Farmacia Policlinico "A. Gemelli" UCSC Roma*
*[2] Farmacista Servizio Farmacia Policlinico "A. Gemelli" UCSC Roma*

**Riassunto**

*La maggior parte dei farmaci biologici si sta avvicinando alla data di scadenza della copertura brevettuale; per questo i biosimilari possono rappresentare una soluzione terapeutica importante viste le limitate risorse economiche destinate alla salute nel prossimo futuro. In Italia manca una norma che regoli la materia: il rischio è che le Regioni – grazie alla loro delega sulla sanità – emettano provvedimenti discordanti in una materia tanto delicata e sensibile. Il timore è che nel nostro Paese si arrivi a 20 sistemi diversi. Così facendo, ci si chiede se non si stia mettendo a rischio l'uguaglianza del diritto alla salute. Il tema è delicatissimo e cruciale: il Parlamento ha l'assoluto diritto-dovere di esprimersi in materia. Andrebbe forse creato un tavolo centrale, una sorta di cabina di regia, che sollevi le Regioni da decisioni che le inducono troppo spesso a una gara dissennata nella sperimentazione.*

**DUE ANNI FA** un articolo sul *Financial Times* annunciava l'enorme investimento (circa 1,8 miliardi di dollari) della Samsung (1/4 del PIL della Korea) nel mercato dei biosimilari. Questo dovrebbe indurre a riflettere sulla lungimiranza dell'azienda coreana e quindi sul promettente mercato di questo tipo di farmaci.

I farmaci biotecnologici rappresentano una delle novità terapeutiche più rilevanti di questi ultimi anni sia per l'innovazione farmacologica nella cura di varie patologie, sia perché in pochi anni hanno conquistato una quota del 20% dei medicinali presenti sul mercato e del 50% di quelli in fase di sperimentazione.

La gran parte dei farmaci biologici, come indicato dalla tabella 1, si sta avvicinando alla data di scadenza della copertura brevettuale; per questo i biosimilari possono rappresentare una soluzione terapeutica importante viste le limitate risorse economiche destinate alla salute nel prossimo futuro.

Nel triennio 2013-2015 scadranno i brevetti di diversi farmaci biologici che attualmente generano un fatturato mondiale di circa 20 miliardi di dollari.

Secondo lo studio di Werblow et al., il costo annuo per le 6 maggiori classi di biotecnologici con brevetto scaduto, in Europa è di circa 6,7 miliardi di euro; con l'introduzione dei farmaci biosimilari e conseguente riduzione del prezzo di almeno il 20%, si otterrebbe un risparmio annuo previsto in UE di 1,6 miliardi di euro.

Quando scade il brevetto di una molecola non biologica, entrano in commercio i farmaci generici del tutto sovrapponibili a quelli originari; i farmaci biosimilari rappresentano una grande diversificazione rispetto ai prodotti farmaceutici finora commercializzati.

## Normativa

Come per ogni farmaco biotecnologico, anche per i biosimilari la commercializzazione deve essere autorizzata da un Ente Regolatorio – che in Europa è l'EMA – che esegue una valutazione scientifica di efficacia, sicurezza e qualità del prodotto, con l'obiettivo di rendere disponibile una nuova opzione terapeutica.

In anticipo sui tempi rispetto alle autorità statunitensi, l'EMA ha realizzato un percorso registrativo e una serie di linee guida specifiche per l'approvazione dei biosimilari espresse nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003 e Direttiva 2004/27/EC della Commissione del 31 marzo 2004): esse sanciscono che l'approvazione di un biosimilare è basata sulla dimostrazione di un profilo di efficacia e di sicurezza "comparabili". Per i biosimilari è utilizzata la registrazione centralizzata. L'AIC rilasciata

**Tabella 1**

| Principio Attivo | Principale Indicazione Terapeutica | Scadenza Brevetti EU |
|---|---|---|
| Somatropina | Deficit di ormone della crescita | Scaduto/Approvato |
| Insulina umana | Diabete | Scaduto/Approvato |
| Epoetina alfa | Anemia associata ad insufficienza renale cronica | Scaduto/Approvato |
| Filgastrim (Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti) | Neutropenia in pazienti oncologici | Scaduto/Approvato |
| Interferone beta | Sclerosi multipla | Scaduto |
| Infliximab | Artrite reumatoide | 2014 |
| Cetuximab | Carcinoma del colon-retto | 2014 |
| Etanercept | Artrite reumatoide | 2015 |
| Rituximab | Linfoma non-Hodgkin | 2013 |
| Trastuzumab | Carcinoma mammario | 2014 |
| Epoietina beta | Anemia associata ad insuff. renale cronica | 2016 |
| PEG G-CSG | Neutropenia in pazienti oncologici | 2017 |
| Adalimumab | Artrite reumatoide | 2017 |
| Interferone alfa | Diverse tipologie di cancro, Epatite B e C | 2019 |
| Bevacizumab | Carcinoma mammario metastatico, carcinoma metastatico colon-retto | 2019 |

dall'EMA vale poi in tutti i Paesi dell'Unione Europea. A livello nazionale attraverso l'AIFA si valutano il prezzo, la rimborsabilità e la classe. La sicurezza si basa in particolare su test di immunogenicità e su un programma di farmacovigilanza. Questa legislazione prevede un processo di approvazione completamente differente da quello dei farmaci generici e in parte sarà differente secondo il biosimilare esaminato.

L'AIC è rilasciata sulla base della valutazione di un dossier tecnico, organizzato in cinque moduli, che comprende i dati relativi all'analisi della qualità del prodotto, ai risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche, oltre alle informazioni amministrative.

La linea guida di base definisce il concetto di biosimilare e stabilisce i requisiti generali per l'autorizzazione. Le condizioni vincolanti per la dimostrazione della qualità dei biosimilari sono definite in una seconda linea guida. Essa comprende criteri vincolanti relativi alla produzione dei biosimilari e ai metodi analitici impiegati per dimostrare le caratteristiche chimico-fisiche, l'attività biologica, il grado di purezza e le eventuali impurità.

La terza linea guida EMA riguarda gli studi preclinici e clinici. I primi prevedono, tra l'altro, studi sull'interazione del farmaco al proprio target in modelli sperimentali animali e sugli effetti farmacodinamici e tossicologici.

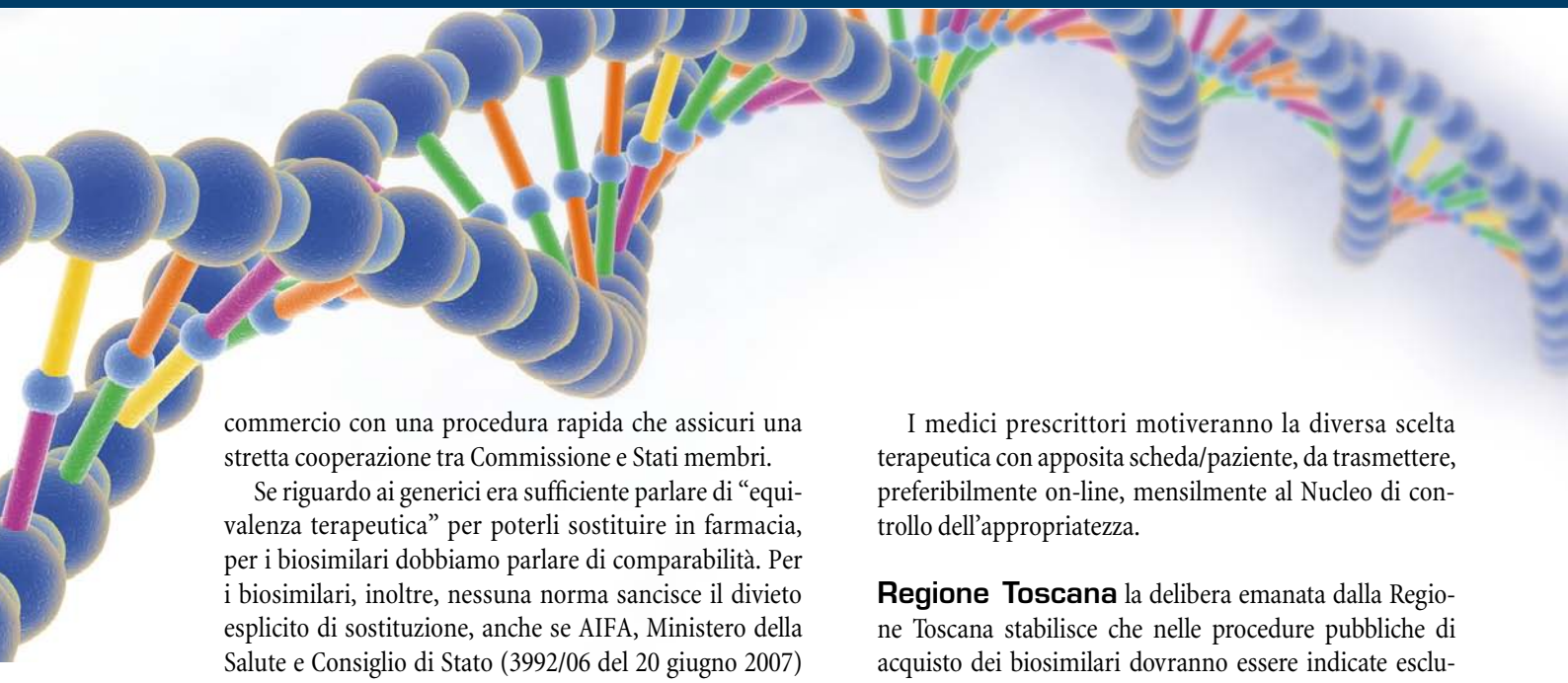
In quelli clinici si valutano i parametri farmacocinetici del biosimilare come la distribuzione, il metabolismo, etc., nel sangue e in diversi tessuti, in confronto con il prodotto branded e si dimostra il rapporto tra dose e attività.

Oltre agli studi di fase I, devono essere condotti trials di fase III, in modo randomizzato ed esteso ad un numero elevato di pazienti che può variare, a seconda delle indicazioni terapeutiche, da centinaia a migliaia di pazienti.

Oltre alle linee guida generali, esistono linee guida specifiche per singoli prodotti. Questi farmaci sono sottoposti a monitoraggio intensivo (segnalazione di tutte le reazioni avverse gravi e non gravi, attese e inattese) da parte dell'AIFA per 2 anni dalla data della prima commercializzazione del biosimilare, nel pieno rispetto delle indicazioni dell'EMA.

Il principale compito dell'EMA è quello di fornire alle Istituzioni comunitarie e agli Stati membri pareri scientifici del più alto livello, per consentire loro l'esercizio dei poteri ad essi conferiti dalla normativa comunitaria sui medicinali per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali.

Solo quando l'agenzia avrà proceduto ad una valutazione scientifica unica del più alto livello della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali ad alta tecnologia, la Comunità rilascerà un'autorizzazione all'immissione in



commercio con una procedura rapida che assicuri una stretta cooperazione tra Commissione e Stati membri.

Se riguardo ai generici era sufficiente parlare di "equivalenza terapeutica" per poterli sostituire in farmacia, per i biosimilari dobbiamo parlare di comparabilità. Per i biosimilari, inoltre, nessuna norma sancisce il divieto esplicito di sostituzione, anche se AIFA, Ministero della Salute e Consiglio di Stato (3992/06 del 20 giugno 2007) definiscono i biosimilari non automaticamente intercambiabili con i prodotti originatori.

La sostituibilità automatica potrebbe rappresentare un elemento fondamentale per la concorrenza, ma allo stato attuale, in Italia, Francia e Spagna, non c'è possibilità di sostituzione se non in casi particolari e comunque solo il medico può prendere decisioni in tal senso.

In assenza di un dispositivo legislativo centrale, il rischio nel nostro Paese è che le Regioni – grazie alla loro delega sulla sanità – emettano provvedimenti discordanti in una materia tanto delicata e sensibile.

Il timore è che in Italia si arrivi a 20 sistemi diversi. Così facendo ci si chiede se non si stia mettendo a rischio l'uguaglianza del diritto alla salute. Le Regioni dovrebbero muoversi in maniera uniforme con un'unica regia. In Italia le gare che contrappongono i prodotti similari all'originator sono molto diverse tra le Regioni, probabilmente per la mancanza di linee guida precise sui biosimilari, tale da creare una moltitudine di decreti, delibere e persino ricorsi al Consiglio di Stato.

**Regione Campania** (Decreto Commissariale n. 15 del 30.11.09 Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Riferimento Punto 7 Deliberazione 24.7.09).

Sancisce che tutti i medici prescrittori, all'atto della prescrizione di farmaci biologici, dovranno prediligere i farmaci biosimilari, a parità di indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione dei farmaci biologici stessi, con un obiettivo di risparmio medio per costo terapia di almeno il 40%.

I medici prescrittori motiveranno la diversa scelta terapeutica con apposita scheda/paziente, da trasmettere, preferibilmente on-line, mensilmente al Nucleo di controllo dell'appropriatezza.

**Regione Toscana** la delibera emanata dalla Regione Toscana stabilisce che nelle procedure pubbliche di acquisto dei biosimilari dovranno essere indicate esclusivamente la composizione, la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi. La direttiva regionale precisa che nelle strutture sanitarie non è in nessun caso ammessa la sostituzione con medicinali uguali prodotti da una azienda farmaceutica diversa da quella che si è aggiudicata la gara, salvo esplicita indicazione del medico prescrittore che, a sua volta, dovrà motivare la propria decisione con una relazione indirizzata alla direzione sanitaria di appartenenza.

Da segnalare una sentenza del Consiglio di Stato (sezione Terza, sentenza n. 03572/2011), espressasi in merito all'acquisto di farmaci basati sul principio attivo epoietina alfa adottata dalla Regione Toscana, in cui concludeva che "non risultano elementi da cui si possa desumere la superiorità qualitativa di un prodotto rispetto all'altro".

**Regione Molise** (31 dicembre 2010) decreto in cui estende la possibilità di prescrivere il biosimilare anche al paziente già in cura con un biologico. Nel 2006 il Presidente della Regione Molise sottopose al Consiglio di Stato un quesito sulla legittimità di ricorrere a bandi fondati sul principio dell'equivalenza terapeutica per l'acquisto di farmaci biotecnologici. Dato l'elevato profilo tecnico della questione, furono richiesti chiarimenti al Ministero della Salute, il quale a sua volta si avvalse del consulto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dell'AIFA. La consultazione si concluse con l'emissione di un parere che stabiliva che i bandi di gara dei prodotti biologici e biotecnologici non devono menzionare il concetto di equivalenza, ma la composizione e le indicazioni terapeutiche dei prodot-

ti. Tale parere nega che il concetto di medicinale generico ed equivalente possa essere applicato anche ai farmaci biologici, ma non esclude affatto la possibilità di un confronto concorrenziale tra farmaci biologici aventi le stesse indicazioni terapeutiche.

**Regione Emilia Romagna** (bando di gara indetto nel 2008 dall'ASL di Bologna per la fornitura di eparine): due sentenze del TAR stabilivano il principio che nel bando di gara l'equivalenza andrebbe valutata volta per volta sulla base delle evidenze cliniche per accertare l'equivalenza concreta degli effetti terapeutici. Due aziende presentarono un ricorso al TAR dell'Emilia Romagna, contestando la scelta di mettere in comparazione in base al prezzo farmaci biologici con principi attivi differenti, considerandoli terapeuticamente equivalenti e, quindi, inserendoli in concorso nello stesso lotto. Il TAR respinse il ricorso, ritenendo legittima la scelta dell'ASL di Bologna. Il gruppo di lavoro bolognese aveva considerato equivalenti dal punto di vista terapeutico tre eparine (enoxaparina, nadroparina e dalteparina) limitatamente a due sole indicazioni. Non aveva quindi stabilito "una generale sovrapponibilità tra tutte le eparine, ma solo una accertata sostituibilità tra tre eparine in relazione a due specifiche indicazioni terapeutiche", sostenuta da una attenta analisi della letteratura che dimostrava un'efficacia clinica del tutto comparabile dei tre principi attivi considerati. I giudici del Consiglio di Stato, confermarono la sentenza del TAR e sostennero la scelta della ASL di Bologna, affermando che l'attuale disciplina (articolo 10 del d.lgs. 219/2006) non esclude affatto la sussistenza di una regola di comparabilità fra biosimilari e originatori.

## Conclusioni

La gestione di tali farmaci è pertanto complessa e richiede particolari attenzioni, possibilmente delineate da chiare linee guida nazionali, e una corretta e precisa informazione di rassicurazioni agli operatori sanitari e al paziente.

Le sfide che si aprono sono essenzialmente due: come sostenere l'innovazione e come attivare la concorrenza. La competizione all'interno dei mercato dei biologici rischia di essere modesta: il prezzo dei biosimilari non potrà mai essere troppo basso, perché produrre questi farmaci resta comunque costoso e spingere troppo sull'abbattimento del prezzo finale potrebbe essere pericoloso in termini di qualità del farmaco stesso. Garantire una aperta e trasparente competizione tra *branded* e *unbranded* potrebbe essere il passo successivo per un incremento del loro sviluppo in Italia, tuttora alquanto modesto.

Diverse nazioni europee hanno fatto scelte precise in merito, legiferando in materia di biosimilari, fondamentale per incrementare il consumo di questi farmaci. Nelle nuove linee guida americane appena rilasciate dall'FDA, i produttori di biosimilari dovranno produrre una serie di dati di tipo strutturale e funzionale sulla nuova molecola di cui si chiede la registrazione, ma anche dati di tossicità animale, di farmacocinetica e farmacodinamica nell'uomo, così come dati di immunogenicità e di efficacia e sicurezza testate nell'uomo.

Oltre alla biosimilarità, le aziende potranno chiedere che i loro farmaci siano considerati "**intercambiabili**" con quelli originatori, e quindi il medico e il farmacista potranno sostituirli senza problemi. In questo caso tuttavia sarà necessario che le aziende producano maggiori dati a supporto della loro richiesta di registrazione.

D'altro canto però quando l'Autorità Garante afferma che il divieto di lotto unico è "sproporzionato", non possiamo non evidenziare che se quel divieto servisse a salvare anche solo una vita umana non lo si può e non lo si deve considerare sproporzionato rispetto alla tutela della salute dei cittadini, diritto garantito dalla nostra Costituzione. Il tema è delicatissimo e cruciale: il Parlamento ha l'assoluto diritto-dovere di esprimersi in materia. Andrebbe forse creato un tavolo centrale, una sorta di cabina di regia, che sollevi le Regioni da decisioni che le inducono troppo spesso a una gara dissennata nella sperimentazione.

### Bibliografia

Werblow et al., Health Economics 2007 16: 1109-1126. Guideline on a similar biological medicinal product CHMP/437/04 2005 EMA. AIFA BIF XV n.3 2008. *Il Sole 24 Ore Sanità* 2011

# L'AIOM: «Funzionano le campagne di informazione, ma serve subito una legge»

**Stefano Cascinu**

*Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)*

**Riassunto**

*I biosimilari possono rappresentare uno strumento di risparmio e un veicolo per favorire un maggior utilizzo di terapie biologiche spesso limitate nella pratica clinica a causa dell'alto costo. Il livello di consapevolezza dei clinici sul tema è progressivamente migliorato negli ultimi anni. L'83% degli oncologi e l'88% dei nefrologi è d'accordo con la norma già approvata in alcuni Paesi europei, ma non ancora in Italia, che impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech. Un disegno di legge, presentato nel 2010, per non consentire la sostituzione automatica in farmacia del medicinale biologico di riferimento col corrispondente biosimilare, è ancora fermo in Parlamento. Nel nostro Paese, a livello locale, si registrano realtà virtuose rappresentate da Regioni del Centro-Nord, dalla Toscana e dalla Campania dove negli anni passati sono state definite normative che promuovono l'utilizzo del biosimilare per favorire un impiego più razionale delle risorse economiche del sistema sanitario.*

**L'ASSOCIAZIONE** Italiana di Oncologia Medica (AIOM) è stata tra le prime società scientifiche a mettere a fuoco il problema dei farmaci biosimilari. A breve, comincerà anche in oncologia una nuova partita che riguarderà questi medicinali, successori dei farmaci biologici di cui è scaduta la protezione brevettuale. L'opportunità offerta dall'arrivo sul mercato dei biosimilari non va sottovalutata e deve essere gestita con attenzione. Sarebbe pertanto utile aprire al più presto un Tavolo di confronto tra tutte le parti coinvolte. Il 50% delle proteine terapeutiche utilizzate al giorno d'oggi sono modificate con l'ingegneria genetica, 250 sono farmaci 'biotech', il 40% combatte i tumori. Questi dati mostrano la portata della rivoluzione biotecnologica in medicina partita trent'anni fa quando, nel 1982, venne resa disponibile l'insulina ricombinante. Oggi, caduti i brevetti su alcune delle prime molecole biologiche si apre la strada alla sintesi senza 'copyright'. Ma con quali conseguenze? Che tipo di procedure debbono seguire le copie dei farmaci biotecnologici per essere approvate? Nel 2010 è stato presentato un disegno di legge per non consentire la sostituzione automatica in farmacia del medicinale biologico di riferimento col corrispondente biosimilare. Attualmente il ddl è ancora fermo in Parlamento. Nel nostro Paese, a livello locale, si registrano realtà virtuose rappresentate da Regioni del Centro-Nord, dalla Toscana e dalla Campania dove negli anni passati sono state definite normative che promuovono l'utilizzo del biosimilare per favorire un impiego più razionale delle risorse economiche del sistema sanitario. L'obiettivo per il futuro è la convergenza verso un quadro coeso sul territorio nazionale che definisca chiaramente l'ambito di utilizzo più appropriato per questi farmaci.

Riteniamo prioritario continuare le iniziative di comunicazione per far sì che gli specialisti italiani dispongano di maggiori mezzi conoscitivi per poter giudicare questi prodotti. L'AIOM, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e la Società Italiana Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) hanno avviato dal 2008 un percorso di sensibilizzazione sui farmaci biosimilari promuovendo convegni nazionali e workshop locali. Il livello di consapevolezza dei clinici su questo tema è progressivamente migliorato. Le tre società hanno rilevato all'inizio di questo percorso una carenza pesante d'informazione anche tra gli addetti ai lavori come confermato dai sondaggi online promossi da AIOM e SIN e condotti nel 2008 su circa 1.000 specialisti, 70% oncologi medici e 30% nefrologi: il 95% dei primi

e il 98% dei secondi ha ammesso di aver bisogno di più informazioni su queste molecole. Un oncologo medico su 10 (il 9%) e il 15% dei nefrologi non sapeva cosa fosse un farmaco biosimilare. Alla domanda cruciale e cioè se il biosimilare sia uguale o bioequivalente al farmaco biotech originatore, il 27% degli oncologi medici e il 35% dei nefrologi o non sapeva rispondere (9% oncologi, 15% nefrologi) o rispondeva di sì (18%, 20%). Dai sondaggi sono emerse anche differenze sostanziali: in mancanza e in attesa di una legislazione sul tema, il riconoscimento o meno dell'equivalenza va lasciato allo specialista, valutando caso per caso? D'accordo 4 nefrologi su 10, più del doppio degli oncologi (18%). Tra i nefrologi risultano più numerosi gli incerti (22% contro il 9% degli oncologi) rispetto al fatto che ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione debba effettuare un uguale numero di studi clinici, e della stessa qualità, di quelli effettuati per l'originale biotech.

E, in due anni, molto è stato ottenuto. Nel 2010 il sondaggio è stato ripetuto (su 639 oncologi e 211 nefrologi) ed è migliorata fra gli specialisti la conoscenza su cosa siano i biosimilari e quali caratteristiche presentino. Per questo, l'83% degli oncologi e l'88% dei nefrologi è d'accordo con la norma già approvata in alcuni Paesi europei, ma non ancora in Italia, che impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech. La nostra campagna informativa è servita e ha funzionato, ma resta molta strada da compiere se un clinico su 5 ancora non sa darne una definizione o li confonde con gli equivalenti o 'generici'.

Attualmente in Italia l'unico disegno di legge in merito è fermo ed è opportuno che vi siano linee guida emanate dall'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con le Società Scientifiche, il cui rispetto è fondamentale per scoraggiare il comportamento più disparato delle Regioni. Il 94% degli oncologi e l'83% dei nefrologi ritiene sempre più urgente la creazione di un tavolo di lavoro comune sui biosimilari tra Istituzioni sanitarie, associazioni mediche, pazienti, aziende produttrici.

La dimostrazione di bioequivalenza cioè di pari attività non è sufficiente a qualificare un biosimilare, così come accade, ad esempio, per un banale antidolorifico. Mentre i biotech sono ottenuti manipolando materiale vivente con tecniche di ingegneria genetica molto sofisticate e variabili, i farmaci di uso più comune derivano da normali reazioni chimiche. È necessario ribadire che per i biosimilari servono studi 'ad hoc' e, soprattutto, regole e sorveglianza. È essenziale che, come già fatto da altri Paesi europei, anche in Italia venga quanto prima approvata una normativa che recepisca le evidenze scientifiche.

Dovrebbe essere chiaro a tutti che l'equivalenza, mentre è di relativamente facile dimostrazione per un normale farmaco chimico di sintesi, non lo è per un prodotto originato da materiale vivente e che quindi per sua stessa natura può subire piccole modifiche soprattutto nel processo di produzione. Inoltre va rilevato che gli studi finora considerati dall'Ema per concedere il nulla osta a biosimilari già in commercio in alcuni Paesi europei si basano su pochi casi osservati e che per il capitolo sicurezza si rimanda agli studi di sorveglianza post-marketing. È quindi essenziale anche da parte dell'Ema una più stringente regolamentazione tramite linee guida 'ad hoc', peraltro già promulgate in sede comunitaria.

Questa nuova classe di farmaci è destinata ad imporsi rapidamente, in parallelo con lo scadere di tutti i maggiori brevetti di prodotti biotecnologici. I biosimilari possono rappresentare tanto uno strumento di risparmio quanto un veicolo per favorire un maggior utilizzo di terapie biologiche spesso limitate nella pratica clinica a causa dell'alto costo.

segue a pag. 23

| | ONCOLOGI | | | | NEFROLOGI | | | | differenza 2008-2010 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2008 | | 2010 | | 2008 | | 2010 | | oncologi | nefrologi |
| | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | % | % |
| **1. Sesso** | | | | | | | | | | |
| Maschio | 448 | 64% | 373 | 58% | 285 | 81% | 144 | 68% | -6% | -13% |
| Femmina | 256 | 36% | 266 | 42% | 67 | 19% | 67 | 32% | -6% | 13% |
| **2. Età** | | | | | | | | | | |
| Meno di 40 anni | 160 | 23% | 160 | 25% | 35 | 10% | 38 | 18% | 2% | 8% |
| Tra i 40 e i 55 anni | 288 | 41% | 311 | 49% | 190 | 54% | 88 | 42% | 8% | -12% |
| Oltre i 55 anni | 256 | 36% | 168 | 26% | 127 | 36% | 85 | 40% | -10% | 4% |
| **3. In quale Istituzione lavori?** | | | | | | | | | | |
| Presidio Ospedaliero | 32 | 5% | 215 | 34% | 112 | 32% | 79 | 37% | 29% | 5% |
| Azienda Ospedaliera | 384 | 55% | 240 | 38% | 168 | 48% | 65 | 31% | -17% | -17% |
| Università | 96 | 14% | 35 | 5% | 25 | 7% | 14 | 7% | -9% | 0% |
| IRCCS | 160 | 23% | 71 | 11% | 11 | 3% | 8 | 4% | -12% | 1% |
| Struttura Privata | 32 | 5% | 37 | 6% | 21 | 6% | 33 | 16% | 1% | 10% |
| Asl | 0 | 0% | 40 | 6% | 11 | 3% | 12 | 6% | 6% | 3% |
| Altro | 0 | 0% | 0 | 0% | 4 | 1% | 0 | 0% | 0% | -1% |
| **4. Qualifica professionale** | | | | | | | | | | |
| Direttore | 128 | 18% | 160 | 25% | 148 | 42% | 69 | 33% | 7% | -9% |
| Dirigente | 320 | 45% | 391 | 61% | 183 | 52% | 115 | 55% | 16% | 3% |
| Specialista non strutturato | 192 | 27% | 42 | 7% | 14 | 4% | 16 | 8% | -20% | 4% |
| Specializzando | 64 | 9% | 46 | 7% | 7 | 2% | 11 | 5% | -2% | 3% |
| **5. Utilizzi farmaci biotech per i pazienti?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 640 | 91% | 444 | 69% | 275 | 78% | 122 | 58% | -22% | -20% |
| No | 64 | 9% | 195 | 31% | 77 | 22% | 89 | 42% | 22% | 20% |
| **6. Cos'è un farmaco biosimilare?** | | | | | | | | | | |
| Un farmaco uguale al biotecnologico originatore così come accade per i generici o 'equivalenti' | 128 | 18% | 97 | 15% | 71 | 20% | 39 | 18% | -3% | -2% |
| Un farmaco biotecnologico cui è scaduto il brevetto, simile ma non uguale alla molecola originatrice | 512 | 73% | 506 | 79% | 228 | 65% | 170 | 81% | 6% | 16% |
| Non so | 64 | 9% | 36 | 6% | 53 | 15% | 2 | 1% | -3% | -14% |
| **7. Sono già disponibili in Italia alcuni farmaci biosimili?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 224 | 32% | 550 | 86% | 130 | 37% | 201 | 95% | 54% | 58% |
| No | 96 | 14% | 9 | 1% | 109 | 31% | 2 | 1% | -13% | -30% |
| Non so | 384 | 54% | 80 | 13% | 113 | 32% | 8 | 4% | -41% | -28% |
| **8. Le differenze nei processi di sintesi tra farmaci biotech ed equivalenti sono rilevanti ai fini della copia della molecola?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 480 | 68% | 470 | 74% | 250 | 71% | 162 | 77% | 6% | 6% |
| No | 32 | 5% | 72 | 11% | 14 | 4% | 26 | 12% | 6% | 8% |
| Non so | 192 | 27% | 97 | 15% | 88 | 25% | 23 | 11% | -12% | -14% |

| | ONCOLOGI | | | | NEFROLOGI | | | | differenza 2008-2010 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2008 | | 2010 | | 2008 | | 2010 | | oncologi | nefrologi |
| | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | % | % |
| **9. Quale è il principale problema dei farmaci biosimilari?** | | | | | | | | | | |
| Possono scatenare reazioni allergiche | 416 | 59% | 98 | 15% | 39 | 11% | 14 | 7% | -44% | -4% |
| Inducono mielodepressione | 64 | 9% | 9 | 2% | 14 | 4% | 5 | 2% | -7% | -2% |
| Sono immunogenici | 224 | 32% | 53 | 8% | 123 | 35% | 70 | 33% | -24% | -2% |
| Presentano neurotossicità | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0% | 0% |
| Possono funzionare in maniera differente dal farmaco originatore | 0 | 0% | 479 | 75% | 176 | 50% | 122 | 58% | 75% | 8% |
| **10. Con quale delle seguenti posizioni sei più d'accordo?** | | | | | | | | | | |
| Ogni farmaco 'biosimilare' prima di ricevere l'autorizzazione deve effettuare obbligatoriamente, per ogni diversa indicazione, studi clinici di confronto con la molecola biotech originale | 512 | 73% | 478 | 75% | 281 | 80% | 190 | 90% | 2% | 10% |
| Nei casi in cui i test clinici di confronto tra 'biosimilare' e biotech originale non siano necessari, è molto discutibile dal punto di vista etico ripeterli | 32 | 5% | 63 | 10% | 14 | 4% | 5 | 2% | 5% | -2% |
| È sufficiente condurre test in vitro o su animali | 160 | 23% | 0 | 0% | 7 | 2% | 0 | 0% | -23% | -2% |
| Se la molecola è identica devono valere le stesse regole dei generici, quindi basta dimostrare la bioequivalenza e la medesima farmacocinetica | 0 | 0% | 98 | 15% | 50 | 14% | 16 | 8% | 15% | -6% |
| **11. Ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve aver effettuato un uguale numero di studi clinici, e della stessa qualità, di quelli effettuati per l'originale biotech?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 320 | 45,5% | 266 | 42% | 168 | 48% | 111 | 53% | -4% | 5% |
| No | 320 | 45,5% | 293 | 46% | 106 | 30% | 81 | 38% | 0% | 8% |
| Non so | 64 | 9,0% | 80 | 12% | 78 | 22% | 19 | 9% | 3% | -13% |
| **12. In mancanza e in attesa di una legislazione sul tema, il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato allo specialista che deve assicurarsi la facoltà di valutare caso per caso?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 128 | 18% | 311 | 49% | 141 | 40% | 131 | 62% | 31% | 22% |
| No | 320 | 46% | 257 | 40% | 158 | 45% | 60 | 28% | -6% | -17% |
| Non so | 256 | 36% | 71 | 11% | 53 | 15% | 20 | 10% | -25% | -5% |
| **13. Sei d'accordo con il recente provvedimento approvato in alcuni Paesi europei che impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 544 | 77% | 532 | 83% | 285 | 81% | 185 | 88% | 6% | 7% |
| No | 64 | 9% | 37 | 6% | 21 | 6% | 17 | 8% | -3% | 2% |
| Non so | 96 | 14% | 70 | 11% | 46 | 13% | 9 | 4% | -3% | -9% |

## 14A. Chi dovrebbe aggiornare i medici sui farmaci 'biosimilari'?

| | ONCOLOGI 2010 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | molto | | abbastanza | | poco | | per niente | |
| Istituzioni sanitarie (Ministero, AIFA, Iss) | 588 | 92% | 51 | 8% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Regioni | 230 | 36% | 211 | 33% | 153 | 24% | 45 | 7% |
| Ordini dei medici | 166 | 26% | 230 | 36% | 179 | 28% | 64 | 10% |
| Società scientifiche | 498 | 78% | 109 | 17% | 32 | 6% | 0 | 0% |
| Industria | 115 | 18% | 204 | 32% | 230 | 36% | 90 | 14% |

## 14B. Chi dovrebbe aggiornare i medici sui farmaci 'biosimilari'?

| | NEFROLOGI 2010 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | molto | | abbastanza | | poco | | per niente | |
| Istituzioni sanitarie (Ministero, AIFA, Iss) | 181 | 86% | 23 | 11% | 4 | 2% | 3 | 1% |
| Regioni | 68 | 32% | 74 | 35% | 44 | 21% | 25 | 12% |
| Ordini dei medici | 55 | 26% | 84 | 40% | 51 | 24% | 21 | 10% |
| Società scientifiche | 158 | 75% | 39 | 18% | 11 | 5% | 3 | 1% |
| Industria | 44 | 21% | 68 | 32% | 63 | 30% | 36 | 17% |

| | ONCOLOGI | | | | NEFROLOGI | | | | differenza 2008-2010 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2008 | | 2010 | | 2008 | | 2010 | | oncologi | nefrologi |
| | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | n. risposte | % | % | % |
| **15. Sei favorevole alla creazione di un tavolo di lavoro comune sui 'biosimilari' tra Istituzioni sanitarie, rappresentanti delle aziende, società scientifiche, rappresentanti dei medici e dei pazienti?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 576 | 82% | 603 | 94% | 271 | 77% | 176 | 83% | 12% | 6% |
| No | 128 | 18% | 19 | 3% | 46 | 13% | 20 | 10% | -15% | -3% |
| Non so | 0 | 0% | 17 | 3% | 35 | 10% | 15 | 7% | 3% | -3% |
| **16. Ritieni concreto il rischio che si crei un mercato di 'biosimilari' a basso costo (ad esempio attraverso Internet, mercato parallelo di farmaci provenienti dall'Asia, etc.), non controllati e quindi potenzialmente pericolosi?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 416 | 59% | 471 | 74% | 306 | 87% | 159 | 75% | 15% | -12% |
| No | 224 | 32% | 115 | 18% | 21 | 6% | 28 | 13% | -14% | 7% |
| Non so | 64 | 9% | 53 | 8% | 25 | 7% | 24 | 11% | -1% | 4% |
| **17. Sei interessato a ricevere maggiori informazioni sui 'biosimilari'?** | | | | | | | | | | |
| Sì | 672 | 95% | 604 | 94% | 345 | 98% | 194 | 92% | 1% | -6% |
| No | 32 | 5% | 36 | 6% | 7 | 2% | 17 | 8% | 1% | 6% |
| **18. Se sì, principalmente con quale dei seguenti strumenti?** | | | | | | | | | | |
| Seminari | 96 | 14% | 178 | 29% | 79 | 23% | 47 | 24% | 15% | 1% |
| Pubblicazioni | 416 | 62% | 142 | 24% | 72 | 21% | 53 | 27% | -38% | 6% |
| Sito Internet | 160 | 24% | 284 | 47% | 194 | 56% | 94 | 49% | 23% | -7% |
| **19. Quale tra le seguenti azioni ritieni più utile che le Società scientifiche debbano promuovere sul tema biosimilari?** | | | | | | | | | | |
| Collaborare con le Istituzioni sanitarie per regolamentare il settore | 480 | 68% | 426 | 67% | 172 | 49% | 137 | 65% | -1% | 16% |
| Creare un gruppo di studio sul tema | 96 | 14% | 98 | 15% | 53 | 15% | 39 | 18% | 1% | 3% |
| Monitorare impiego e disponibilità di questi farmaci in Italia | 128 | 18% | 115 | 18% | 127 | 36% | 35 | 17% | 0% | -19% |

Nel novembre del 2010 l'AIOM ha presentato un documento all'ufficio di Presidenza della Commissione e Sanità del Senato che sintetizza la posizione ufficiale della Società scientifica.

Ecco le conclusioni di quel documento:

- Gli organi regolatori sono deputati al controllo dei processi produttivi dei biosimilari.
- Per i biosimilari non esistono liste di trasparenza come per i generici. I biosimilari non sono pertanto intercambiabili, come invece avviene per i generici.
- Il medico è legalmente responsabile di ciò che prescrive: pertanto il medico potrà prescrivere il biosimilare oppure l'originatore, a meno che, come avvenuto nella regione Campania per motivi economici, i medici non siano obbligati a prescrivere solo biosimilari.
- Sarebbe auspicabile la continuità terapeutica per ogni paziente già in trattamento con un dato farmaco; la sostituzione di un originatore con un biosimilare o viceversa andrebbe evitata.
- I pazienti naïve 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. 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.
- 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 abbiamo chiarito la nostra posizione.

1. **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'originatore.

2. **Farmacovigilanza attiva e passiva post-marketing:** 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.

3. **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.

4. **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.

# Intervista al prof. Francesco Locatelli

*Past president della SIN (Società Italiana di Nefrologia) e della Società Europea di Nefrologia*

## Quali risultati emergono confrontando i sondaggi condotti nel 2008 e nel 2010?

Non ci sono più nefrologi che non sanno bene cosa siano i biosimilari: infatti erano il 15% nel 2008, nel 2010 rappresentano solo l'1%. Si conferma che la campagna di sensibilizzazione dell'AIOM, cui hanno collaborato la SIN e la SIFO, ha colto nel segno. Il problema dell'informazione è estremamente importante sia per i malati che per gli specialisti. Per noi clinici le questioni prioritarie sono non solo l'efficacia ma anche la sicurezza dei farmaci. Ciò significa possibilità di studi controllati: 9 nefrologi su 10 esigono trial di confronto per ogni diversa indicazione e tracciabilità delle molecole utilizzate.

## Qual è il ruolo svolto dagli specialisti?

Come emerge dal sondaggio, gli specialisti oncologi e nefrologi rivendicano il loro ruolo di garanti della sicurezza dei cittadini vigilando sull'introduzione di questi prodotti. Copiare un biotech non è come produrre un 'generico'. Ad esempio, la molecola di acido acetil salicilico pesa 180 dalton mentre l'eritropoietina, uno dei biosimilari disponibili, pesa 30.000 dalton ed è prodotta da materiale vivente: una minima differenza può portare a prodotti molto diversi. È necessaria una stretta farmacovigilanza per garantire la sicurezza dei pazienti ed evitare reazioni immunogeniche.

## Cosa chiedono i nefrologi?

I nefrologi ritengono che debbano essere loro a decidere sull'equivalenza terapeutica dei biosimilari dell'eritropoietina e delle stesse differenti eritropoietine. Tali molecole infatti non possono essere considerate come i classici 'generici', poiché non sono copie identiche del farmaco originatore e quindi non possono essere sostituiti senza controllo medico. Esistono infatti differenze tra questi farmaci in termini di efficacia e sicurezza, soprattutto in relazione alla via di somministrazione del medicinale: endovena o sottocute. Pertanto la prescrizione e la somministrazione di questi farmaci debbono rimanere sotto lo stretto controllo dello specialista.

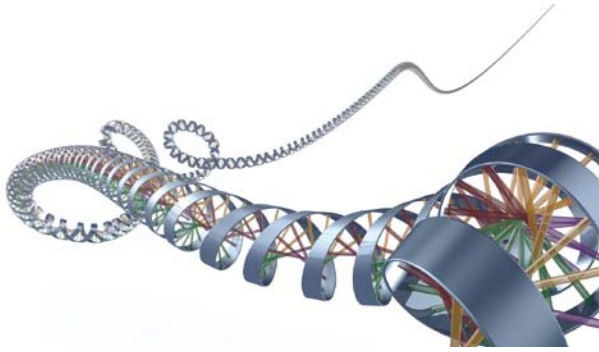
## Quali sono le prospettive future?

Per i pazienti i farmaci biotecnologici hanno rappresentato una svolta. In nefrologia ad esempio, l'eritropoietina ha consentito di dimezzare il numero di pazienti sottoposti a trasfusioni. Oggi accanto al problema dei costi, si pone anche quello dell'omogeneità delle linee guida: sotto questo aspetto, la SIN offre il suo costante contributo alle autorità regolatorie nella definizione delle note. I clinici pretendono che siano stabilite soglie di sicurezza per i pazienti tenendo alta l'attenzione da parte delle autorità regolatorie perché i prodotti approvati superino 'griglie' di garanzia.

## In Italia manca una legge che regoli la materia. Quali sono le conseguenze di questo vuoto normativo?

Credo che una legge sui biosimilari sia necessaria: infatti nell'attuale sistema sanitario, a rischio di frammentazione in quante sono le Regioni, servirà ad assicurare una linea di comportamento unica e uguale per tutti.

# La storia dei biosimilari



## Ok di Bruxelles alla vendita dei farmaci "biogenerici"

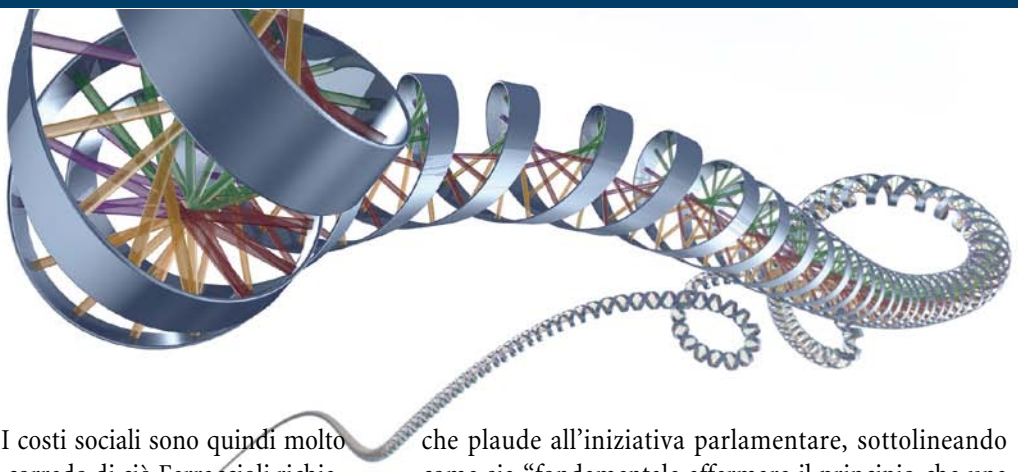
**Bruxelles, 20 aprile 2006** – La Commissione Ue sostiene lo sviluppo e l'ormai prossimo arrivo sul mercato dei farmaci "biogenerici"' (o "biosimilari"), che rappresentano la versione "generica" dei farmaci "biotecnologici" lanciati 20 anni fa. Lo rende noto un comunicato di Bruxelles, spiegando che i "biogenerici" si potranno commercializzare a breve – essendo il brevetto ventennale dei primi farmaci "biotecnologici" ormai in scadenza – e che l'esecutivo europeo ha dato il via libera alla vendita dell'omnitrope, il farmaco "biogenetico" destinato a curare le disfunzioni della crescita. "I biogenerici offrono nuove opportunità, sia per lo sviluppo dell'industria dei generici che per il controllo della spesa sanitaria nazionale", ha dichiarato il commissario Ue all'Industria, Guenter Verheugen, sottolineando che "ciononostante questi prodotti complessi devono rispettare rigorose norme sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia di tutti gli altri farmaci, nell'interesse dei pazienti".

## Arrivano i "cloni" dei biotech. La UE chiede regole

**Roma, 10 luglio 2007** – Dopo i farmaci generici, e ben distinti da essi, potrebbe arrivare presto una nuova classe di medicine "fotocopia", i biosimilari, copie di quelli biotecnologici. A differenza degli equivalenti, però, i biosimilari non sono identici agli originali, e l'Ue ha raccomandato cautela nel loro utilizzo. Se ne è parlato durante un convegno organizzato a Roma dalla Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biotecnologiche. "L'arrivo dei biosimilari – ha sottolineato Leonardo Santi, Presidente del Comitato Nazionale per la Biosicurezza – richiede che i medici conoscano bene come usarli. Medici e farmacisti devono sapere che esiste una marcata diversità tra biosimilari e farmaci generici chimici, mentre le Autorità preposte dovranno far sì che i sistemi di approvazione permettano un utilizzo sicuro". Lo scorso giugno l'Emea, l'Agenzia Europea per i farmaci, ha dato il via libera alle "copie" dell'eritropoietina, un farmaco biotecnologico utilizzato dai pazienti affetti da anemia di cui è scaduto il brevetto. A differenza dei farmaci equivalenti di tipo chimico, però, un farmaco generico biotech non è l'esatta copia di quello originale, ma solo simile, per cui l'agenzia ha chiesto alle autorità nazionali di verificare come e con quali modalità impiegare questi prodotti. "Per i farmaci biotecnologici – ha spiegato Adriana Maggi dell'Università degli Studi di Milano – proprio per la complessità del sistema cellula che lo sintetizza, ogni minima variazione rispetto a un protocollo già validato, in una qualsiasi delle sue fasi potrebbe modificare il prodotto finale". Le autorità italiane non hanno ancora definito le normative da adottare per i biosimilari. I primi in Europa sono stati i francesi, che hanno varato una legge che non riconosce automaticamente l'equivalenza ma lascia al medico la facoltà di valutare caso per caso.

## I reumatologi chiedono un fondo per i biosimilari al Ministero del Welfare

**Roma, 22 gennaio 2009** – Contro i problemi di bilancio delle Regioni e i vincoli di budget delle aziende sanitarie, che spesso impongono ai medici di scegliere a quali pazienti dare i farmaci biosimilari, i reumatologi chiedono l'istituzione di un fondo presso il Ministero del Welfare, cui le regioni possano attingere per l'acquisto di tali farmaci, così come fatto a suo tempo per l'Aids. A proporlo questa mattina in un convegno la Società italiana di reumatologia (Sir) e il Collegio dei reumatologi ospedalieri italiani (Croi). Anche se molto più costosi delle terapie convenzionali i farmaci biosimilari sono infatti molto più efficaci. "Non solo curano meglio il paziente ed evitano che diventi un disabile se somministrati precocemente – spiega Gianfranco Ferraccioli, Presidente Sir Lazio – ma consentono al malato di



continuare a lavorare. I costi sociali sono quindi molto minori per lo Stato". A corredo di ciò Ferraccioli richiama qualche cifra. "Un paziente con artrite reumatoide – continua – costa al Ssn 17mila euro l'anno in termini di assistenza medica complessiva tradizionale, più il costo della perdita da lavoro. Con i farmaci biosimilari invece si scende a 15mila euro l'anno e basta. La persona continua a lavorare infatti". Se è vero che la terapia con i farmaci tradizionali costa 700 euro l'anno, e quella con i biologici 12mila euro l'anno, "i vantaggi che ne ricavano il paziente e lo Stato nel lungo periodo con questa cura sono incommensurabili – aggiunge Lorenzo Altomonte, vicepresidente Croi – Per questo chiediamo l'istituzione di un fondo per l'acquisto di tali farmaci presso il Ministero del Welfare, oltre a linee guida nazionali e regionali per la diagnosi e la terapia delle principali malattie reumatiche".

## DDL Senato: non sostituibili biologici e biosimilari

**Roma, 19 gennaio 2010** – Garantire che l'automatica sostituibilità tra farmaco chimico e generico non si applichi anche quando si tratta di farmaci biotech. È lo spirito con cui è stato presentato al Senato un disegno di legge, a firma dei senatori di maggioranza Cesare Cursi e Antonio Tomassini, di cui si è discusso oggi con tutte le parti interessate al convegno "Biologici e Biosimilari: ruolo centrale del medico e sicurezza del paziente". L'obiettivo, spiegano i firmatari, "è quello di tutelare la sicurezza e la salute dei pazienti, distinguendo, per i farmaci a brevetto scaduto, l'applicazione dei concetti di equivalenza terapeutica e di sostituibilità automatica tra i farmaci di sintesi chimica e quelli biologici", richiamando alla "centralità del ruolo del medico nella scelta terapeutica". "È una delle poche volte che si affronta un problema prima che emerga in tutta la sua importanza", commenta Sergio Dompè, Presidente di Farmindustria, che plaude all'iniziativa parlamentare, sottolineando come sia "fondamentale affermare il principio che una terapia biologica non sia sostituibile" né con un diverso farmaco biotech né con un biosimilare. Al momento, per Guido Rasi, Direttore Generale dell'Aifa, il mercato dei biosimilari con il suo "0,01% rispetto al biologico non ha bisogno di essere compresso". E "non rappresenta un grande problema in Italia", anche perché già ora non è possibile la sostituzione da parte del farmacista di un biologico con il suo 'generico' biosimilare, perché "non esiste la lista di trasparenza come per i generici" chimici. I biosimilari in commercio in Italia (attualmente 3 principi attivi per 6 prodotti) "non possono sostituire i biologici" ma, precisa Rasi, "possono essere usati dall'inizio con le stesse garanzie dell'originale", in quanto sottoposti alle stesse procedure di autorizzazione. Una legge, in sostanza, "andrebbe a ribadire concetti che vigono già". "Se una regolamentazione ci deve essere – afferma Francesco Colantuoni, Vicepresidente di Assogenerici – allora deve sancire la non sostituibilità in entrambe le direzioni, sia del biosimilare nei confronti degli 'originator' sia viceversa".

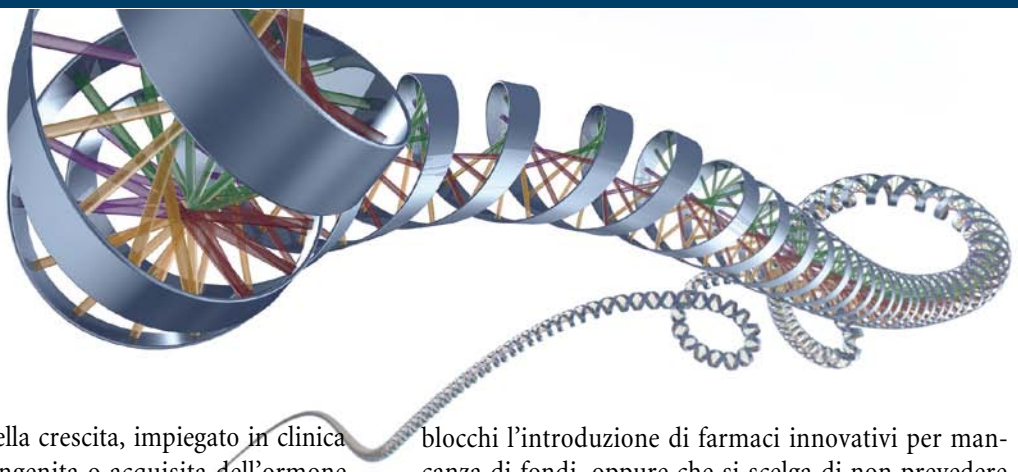
## Generici e biosimilari sempre più sicuri, dall'AIFA un progetto qualità

**Washington, 16 giugno 2010** – Prevedere gli effetti dei farmaci, in particolare dei generici e dei biosimilari, le eventuali reazioni avverse e i limiti di efficienza sull'uomo. Questi gli obiettivi del nuovo progetto qualità e sicurezza presentato dal Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), Guido Rasi, intervenuto a un incontro fra aziende farmaceutiche e agenzie regolatorie italiane e americane a Washington DC (Usa). "Il progetto – ha detto Rasi – avrà come particolare riferimento i farmaci generici, biosimilari e contraffatti e si prefigge l'obiettivo di mettere a punto un sistema alternativo a quelli attualmente in uso, che permetta una

valutazione di specifici parametri chimici e chimico-fisici per ottenere informazioni sui farmaci analizzati, anche in termini di equivalenza farmaceutica. Con le più moderne tecniche disponibili si procederà all'individuazione e alla validazione di metodi che, anche al fine dell'attività regolatoria, permettano di ottenere una maggiore attendibilità scientifica e possano rappresentare una valida alternativa dal punto di vista della sostenibilità economica delle analisi attualmente condotte". Le attività saranno incentrate su controllo della sostanza attiva, valutazione della biodisponibilità attraverso studi di farmacocinetica su modello animale e definizione di un modello bioinformatico predittivo di bioequivalenza nell'uomo.

## Toscana: gare anonime per l'acquisto dei biosimilari

**Firenze, 20 giugno 2010** – Gare "anonime" per l'acquisto dei "biosimilari" da dispensare a carico del Servizio sanitario regionale, sostituibilità "motivata" da parte del medico prescrittore e recupero degli eventuali costi extra affidato ai manager delle aziende sanitarie. Così, con una delibera appena approvata e che farà senz'altro discutere (Drg n. 592 del 7 luglio 2010), la Regione Toscana ha deciso di intervenire in materia di uso corretto ed efficace delle risorse destinate alla salute, traendo vantaggio dall'immissione in commercio di farmaci contenenti importanti principi attivi di origine biologica a brevetto scaduto. La delibera, approvata all'unanimità, stabilisce infatti che nelle procedure pubbliche di acquisto dei biosimilari dovranno essere indicate esclusivamente la composizione, la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi, e detta direttive precise agli Estav e alle aziende sanitarie toscane, precisando che nelle strutture del Ssr non è ammessa in nessun caso la sostituzione con medicinali uguali in composizione, forma farmaceutica e dosaggio prodotti da una azienda farmaceutica diversa da quella che si è aggiudicata la gara, salvo esplicita indicazione del medico proscrittore. Quest'ultimo, peraltro, ogni qual volta decida di avviare o modificare una terapia già in corso adottando il medicinale prodotto da altra azienda, dovrà motivare la propria decisione con una relazione indirizzata alla direzione sanitaria di appartenenza. Vincoli stringenti, dunque, cui difficilmente i medici toscani potranno non attenersi, soprattutto alla luce dei due punti conclusivi della delibera: il Servizio sanitario nazionale non si farà carico di eventuali oneri economici extra dovuti alla mancata applicazione della nuova disciplina e spetterà ai Dg delle aziende sanitarie attuare il "recupero costi". La delibera affonda le radici nelle norme della Finanziaria 1998 (L. 449/97) e della legge 388 del 2000 in tema di monitoraggio delle prescrizioni mediche, farmaceutiche, specialistiche e ospedaliere: la prima in particolare prevedeva che Regioni, Asl e Ao fossero tenute ad adottare azioni correttive nei casi di ingiustificato scostamento dai valori standard nazionali o locali, anche attraverso "interventi di formazione indirizzo e coordinamento degli operatori e dei medici del Ssr". Ma fa riferimento anche al parere espresso dal Consiglio di Stato, su richiesta della Regione Molise, circa l'inopportunità di applicare il concetto di equivalenza terapeutica tra farmaci biologici proprio per l'unicità di ogni singola molecola e l'impossibilità di stabilire a priori una sovrapponibilità in termini di efficacia e tollerabilità. I perché della scelta nella relazione sui farmaci biosimili approvata dalla Commissione terapeutica regionale nel maggio 2008 e aggiornata nel maggio di quest'anno: i due documenti, allegati alla delibera, danno conto di tutte le peculiarità dei farmaci biotecnologici e "biosimili", declinandone le differenze rispetto al farmaco tradizionale, analizzando le linee guida Emea per la registrazione dei biosimili e affrontando studi alla mano il profilo di tre farmaci biosimili già in commercio in Italia: somatotropina, eritropoietina- alfa (Epo) e fattore stimolante le colonie di granulociti (filgrastim).



Il primo è l'ormone della crescita, impiegato in clinica nei casi di carenza congenita o acquisita dell'ormone ipofisario; l'Epo è utilizzata nell'anemia secondaria a malattie renali o a trattamenti chemioterapici; il filgrastim è impiegato per stimolare la produzione di globuli bianchi in pazienti sottoposti a chemioterapia. In tutti e tre i casi l'Emea ha riconosciuto caratteristiche di qualità, sicurezza, efficacia analoghe agli "originator" già detentori del brevetto. E la Toscana ha deciso di coglierne al volo tutte le opportunità.

## SIFO: in arrivo 50 farmaci innovativi, ma serve 1 miliardo in più

**Roma, 5 novembre 2010** – Entro il prossimo anno potrebbero arrivare circa "50 farmaci innovativi", ma per introdurli servirebbe una spesa aggiuntiva per la farmacia ospedaliera di almeno "1 miliardo di euro". È lo scenario tracciato da Andrea Messori, tecnico della Sifo (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera), nel suo intervento alla giornata precongressuale degli oncologi medici dell'AIOM. "Si dice spesso che la spesa farmaceutica in ospedale è fuori controllo – chiarisce – ma non è vero. È che nel settore arrivano novità". E i farmaci innovativi, biotech, target therapy, monoclonali, "sono costosi, e ciò non è previsto al momento nei meccanismi di previsione della spesa". "Se fino al 2007 ce n'erano solo 5 o 6 – spiega – sono già una decina nel 2010, e se ne prevede un arrivo massiccio già dal prossimo anno, soprattutto in campo oncologico". Calcolando "che per introdurre un nuovo farmaco la spesa si aggira tra i 10 e i 20 milioni di euro, dal prossimo anno servirà una spesa extra di almeno un miliardo su scala nazionale. Che va ad aggiungersi ai circa due miliardi di deficit già presenti per la spesa sanitaria farmaceutica, che si è attestata lo scorso anno intorno ai 4 miliardi, contro i 2,4 che aveva a disposizione". "Il rischio per il 2011-2012 – aggiunge l'esperto – è che si debba iniziare a dire 'no', cioè che si blocchi l'introduzione di farmaci innovativi per mancanza di fondi, oppure che si scelga di non prevedere il rimborso per alcuni farmaci che hanno già ricevuto l'approvazione dell'agenzia europea del farmaco". Scelte, sottolinea, "che hanno però implicazioni sociali importanti". Una strada potrebbe essere quella di "iniziare a governare la spesa per i dispositivi medici ospedalieri, che è in aumento molto più di quella per la farmaceutica ospedaliera e che non è sottoposta al momento agli stessi iter e agli stessi meccanismi di controllo". Mentre di poco conto potranno essere i risparmi ottenuti dall'introduzione dei 'biosimilari', i 'generici' dei farmaci biotech: "Si è fatto – osserva Messori – un uso modestissimo delle molecole attualmente disponibili che non pongono troppi problemi. Quando arriveranno anche i biosimilari salvavita (sono 5 le molecole con il brevetto in scadenza da qui al 2013) gli oncologi saranno ancora più prudenti nel loro utilizzo".

## Fazio: "Spero ok a DDL su biosimilari in tempi brevi"

**Roma, 18 gennaio 2011** – Il ministro della Salute, Ferruccio Fazio, auspica che il designo di legge sui farmaci biosimilari, che si trova in Commissione Sanità di Palazzo Madama, possa avere in Parlamento "un iter veloce e magari essere approvato in via legislativa". Lo ha affermato lo stesso Ministro intervenendo ad un convegno organizzato dall'Osservatorio Sanità e Salute dal titolo "Biologici e Biosimilari: la nuova frontiera dei farmaci". Il DDL ora al vaglio della Commissione Sanità di Palazzo Madama stabilisce che "la sostituibilità automatica non sia applicata, così come invece avviene per i generici, ai farmaci biotecnologici 'originator' e biosimilari". "Il Governo condivide il ddl e certamente farà la sua parte", ha sottolineato in proposito Fazio, elogiando la centralità del medico prevista dal disegno di legge. "Se devo evidenziare qualcosa che manca – ha poi aggiunto il Ministro – credo che bisogne-

rebbe approfondire il problema della farmacovigilanza, definendo un metodo anche con studi post marketing. Ma non so se questo debba avvenire dentro al disegno di legge o introdotto con altre norme". "L'importante – ha poi spiegato Rasi, Direttore Generale dell'Aifa – è che ci sia un programma non tanto di farmacovigilanza, che c'è e funziona, quanto di sorveglianza post marketing, anche per l'efficacia, per verificare cosa succede nella popolazione reale". Nel corso del suo intervento, infine, Fazio ha ricordato che nel 2050 saranno circa il 50% i farmaci biologici presenti sul mercato.

## Assogenerici: "Posizione Antitrust su biosimilari inevitabile"

**Roma, 24 marzo 2011** – "Inutile combattere una battaglia sulla non equivalenza terapeutica, ritengo che visto il livello culturale di approfondimento di cui disponiamo oggi si tratti di una battaglia persa". Così il Presidente di AssoGenerici, Giorgio Foresti, commenta a margine di un incontro a Roma la posizione dell'Antitrust, che ha inviato una segnalazione al Parlamento sottolineando che le strutture sanitarie pubbliche debbono predisporre gare per l'acquisto di medicinali a lotto unico, mettendo dunque in concorrenza i farmaci biologici e quelli biosimilari. Nel mirino del Garante per la Concorrenza finisce dunque il DDL del Pdl (presentato da Cursi, Tomassini e De Lillo), al momento fermo in Commissione Sanità del Senato, che prevede di stabilire per legge la non equivalenza terapeutica tra biosimilari e biotecnologici. "Credo cha la posizione dell'Antitrust sia inevitabile e segnala una carenza legislativa e una necessità di fare chiarezza – spiega Foresti –. La paura che noi avevamo era che si stesse cercando di trovare il modo di insinuare il dubbio sull'equivalenza terapeutica dei farmaci biosimilari, forzando la parte clinica ad individuare delle problematiche che non esistono". Secondo il Presidente di AssoGenerici, invece, "oggi si può dire che il biologico nuovo è migliore di quello uscito 20 anni fa e cura con la stessa efficacia e sicurezza e dunque non esiste il problema dell'equivalenza terapeutica. Le sentenze giuridiche credo abbiano solo anticipato le decisioni politiche".

## Assobiotec: "Il DDL sui biosimilari garantisce la libertà prescrittiva del medico"

**Roma, 6 aprile 2011** – "È importante ricordare che il principio ispiratore del ddl che detta nuove disposizioni sui farmaci biosimilari è quello della libertà prescrittiva del medico. Si tratta di un principio non formale, ma da garantire concretamente. Di qui il primo vero merito del progetto in discussione alla Commissione Igiene e Sanità del Senato". Lo afferma Alessandro Sidoli, Presidente di Assobiotec, l'Associazione per lo sviluppo delle biotecnologie, che ha inviato una lettera alla presidenza della Commissione in relazione all'intervento dell'Antitrust sui farmaci biosimilari. L'Autorità, in una segnalazione al Parlamento, ha sottolineato che le strutture sanitarie pubbliche debbano predisporre gare per l'acquisto di medicinali a lotto unico, mettendo dunque in concorrenza i farmaci biologici e quelli biosimilari. "Perché la libertà prescrittiva del medico – osserva Sidoli – venga effettivamente tutelata e non compressa, occorre avviare una riflessione approfondita sul sistema delle gare a lotto unico indicate dall'Autorità". Il Presidente di Assobiotec sottolinea in proposito che "il concetto di bioequivalenza non è mai riferibile ai farmaci biologici. Ciò a causa della peculiarità del processo produttivo di un farmaco biologico, rispetto ad un tradizionale farmaco di sintesi chimica, tanto che un biologico, non potendo rappresentare una copia esatta del farmaco di riferimento, viene indicato come simile – ma non identico – all'originator. Di qui la necessità di ripensare al tema delle gare a lotto unico, perché basate su un concetto del tutto erroneo di presunta equivalenza". Secondo Sidoli, l'opportunità che offre infatti l'arrivo sul

mercato dei biosimilari non va sottovalutata, ma va gestita con attenzione. Sarebbe pertanto utile aprire al più presto un Tavolo di confronto tra tutte le parti coinvolte".

## Farmaci biosimilari, il Consiglio di Stato dà ragione alla Toscana

**Roma 16 giugno 2011** – Abbattimento dei costi, efficacia e appropriatezza. La Toscana vince la sua battaglia sui farmaci biosimilari. Una sentenza del Consiglio di Stato ha respinto due appelli (uno contro la Regione, l'altro contro l'Estav Centro) presentati dalla Janssen Cilag spa, che aveva impugnato una delibera della Regione (già respinta dal Tar) che dettava i criteri per l'approvvigionamento di farmaci biosimili, e una gara bandita dall'Estav per l'acquisto di epoetina alfa (un farmaco usato per il trattamento di anemia indotta da trattamenti chemioterapici). "Sono compiaciuta di questa sentenza del Consiglio di Stato – ha commentato l'Assessore al diritto alla salute Daniela Scaramuccia – che dà atto alla Regione Toscana di aver raggiunto il miglior equilibrio possibile tra l'esigenza del servizio pubblico di fornire, a parità di efficacia, il farmaco meno costoso, e quella di garantire la libertà di scelta del farmaco più appropriato. Una sentenza che, comunque, non mette minimamente in discussione il proficuo rapporto di collaborazione tra Regione Toscana e industria farmaceutica". La sentenza del Consiglio di Stato, nel respingere il ricorso, recita testualmente, a proposito della scelta della Regione: "Non si vede come si potesse raggiungere un miglior equilibrio fra le esigenze contrapposte: da un lato quella di fornire al servizio pubblico il materiale meno costoso, a parità di efficacia; e dall'altro quella di garantire la libertà di scelta del farmaco più appropriato, in quei casi particolari nei quali vi sia una seria e motivata indicazione in tal senso". La Regione, con la delibera 592 del 7 giugno 2010, aveva emanato disposizioni per l'approvvigionamento dei farmaci biotecnologici (fra questi, le epoetine), disponendo che le gare per la fornitura debbano essere bandite facendo riferimento ai principi attivi con le rispettive denominazioni scientifiche, e non a singoli prodotti commerciali. Questo ha implicato che le case produttrici concorressero in condizioni di parità, e senza nessun vantaggio precostituito per la ditta produttrice del farmaco cosiddetto "originator" (rispetto agli altri cosiddetti similari). Ma la stessa direttiva ha stabilito anche che i pazienti in trattamento con un determinato prodotto debbano proseguirlo con lo stesso prodotto (anche se diverso da quello che ha vinto la gara). Allo stesso modo, anche per i pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta il medico può prescrivere un prodotto diverso da quello che avrà vinto la gara, inviando una motivata relazione alla direzione sanitaria. Al di fuori di queste eccezioni, dovrà essere sempre somministrato il prodotto che avrà vinto la gara.

## Ricerca, Tajani: "Dai biosimilari risparmi per sistemi sanitari"

**Roma, 28 novembre 2011** – Mercoledì prossimo verrà approvato l'VIII programma quadro europeo per la ricerca, ovvero il piano "Horizon 2020". Lo ha annunciato oggi il Vicepresidente della Commissione europea e commissario per l'industria e l'imprenditoria, Antonio Tajani, intervenendo al meeting "Bioeconomy Rome". Tajani ha sottolineato come "Horizon 2020 rappresenti una priorità, con un finanziamento complessivo passato da 54 a 80 miliardi di euro per il periodo 2014-2020. Nell'ambito del nuovo piano per la ricerca europea si punterà, tra l'altro, a favorire i giovani ricercatori, a sviluppare nuove tecnologie e a sviluppare risposte a sfide sociali quali quella rappresentata dall'invecchiamento della popolazione. Il nuovo piano rappresenta dunque una grande opportunità anche per l'Italia, a patto però che la ricerca venga finalizzata in modo diverso. Se il nostro sistema vuole essere competitivo deve infatti puntare sulla qualità e la ricerca tecnologica deve avere una diversa finalità. L'Europa, finora, ha cioè commesso l'errore di investire troppo in ricerca tout-court, mentre bisogna invertire la tendenza e cominciare ad investire massicciamente nella ricerca applicata all'industria. Il non averlo fatto finora ha infatti provocato un grande avanzamento da parte di potenze come Cina e Giappone e anche un fenomeno di fuga di cervelli dall'Italia verso l'estero. Dobbiamo invertire questo atteggiamento". Tajani ha quindi fatto riferimento ad un ambito particolare della ricerca scientifica, ovvero quello dei farmaci biosimilari: "Sono farmaci innovativi, che dovranno avere un peso sempre maggiore anche nei servizi sanitari regionali. In Germania quattro pazienti su 10 già utilizzano un particolare tipo di farmaco biosimilare, somministrato invece in Italia solo a un paziente su mille. Eppure si tratta di farmaci innovativi e che consentono notevoli risparmio ai sistemi sanitari. In questo momento una politica industriale che sappia dunque usare al meglio la ricerca applicata è fondamentale".

# Notizie in breve

## Pani: sui farmaci innovativi va calcolato anche il rapporto beneficio-prezzo

**Roma, 23 marzo 2012** – "Le ricerche sociologiche applicate all'impiego dei farmaci e delle loro conseguenze in termini di efficacia o sicurezza ci interessano molto perché gli unici portatori d'interessi che riconosciamo sono i pazienti e le loro famiglie". È quanto ha dichiarato, a margine di un convegno, il Direttore Generale dell'Aifa Luca Pani. "L'elevato costo delle terapie innovative che si stanno affacciando sul mercato richiede un cambiamento di approccio nell'ambito dei sistemi sanitari, – ha ricordato il Direttore dell'Agenzia – per far sì che le risorse dedicate al farmaco siano considerate globalmente. È stato importante dare all'Aifa non solo la valutazione rischio-beneficio ma anche quella di beneficio-prezzo. Solo quando questi due criteri di valutazione coincidono – ha concluso Pani – il percorso di cura può essere appropriato e sostenibile in termini di Health Technology Assessment".

## Balduzzi, no a tagli ma riorganizzazioni nella sanità

**Roma, 2 aprile 2012** – "Per il settore della sanità il Governo sta pensando non a 'tagli' ma a 'riorganizzazioni', in particolare per quanto riguarda la medicina generale". È quanto ha affermato, a margine di un convegno, il Ministro della Salute Renato Balduzzi, rispondendo ai giornalisti che gli domandavano se il Governo avesse in cantiere riduzioni di stanziamenti per il comparto. "I tagli? Quelli li fa il chirurgo, – ha risposto il Ministro – in sanità si devono fare delle intelligenti ristrutturazioni avendo sempre come obiettivo quello di non diminuire la qualità del servizio ma di tenere sotto controllo i conti. Confido nella possibilità di poter entro poche settimane definire le scelte fondamentali del Patto per la Salute 2013-2015. Dopo le feste pasquali – ha terminato Balduzzi – ci confronteremo sul tema della compatibilità delle risorse assegnate e la necessità di preservare la qualità del SSN".

## Patto salute: previsti tagli per 7,5 miliardi, slitta a ottobre l'approvazione

**Roma, 5 aprile 2012** – Il termine per chiudere il Patto per la Salute 2013-2015 è stato posticipato dal 30 aprile al 31 ottobre 2012. La decisione è stata presa dopo un incontro tra il Ministro della Salute Renato Balduzzi, il Sottosegretario all'Economia Gianfranco Polillo, il Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome Vasco Errani e gli Assessori regionali alla Sanità. Al centro della discussione il taglio di 7,5 miliardi previsto dalla manovra estiva varata dal precedente Governo. "La nostra idea – ha dichiarato a termine del meeting il coordinatore degli Assessori regionali alla Sanità Luca Coletto – è quella di riallineare la manovra con il Patto per la Salute e di arrivare, a ottobre, ad avere più chiara la situazione finanziaria e le prospettive fino al 2015. Il Ministro renderà noto nei prossimi giorni come si dovrà procedere. L'obiettivo – ha concluso Coletto – è rimodulare in meglio il Patto. In questi mesi continueremo comunque a discuterne".

## Garante privacy: in Italia la sanità elettronica è in forte ritardo

**Roma, 12 aprile 2012** – "L'Italia sconta un preoccupante ritardo per quanto riguarda la sanità elettronica. È un settore in cui noi siamo intervenuti con attività di supplenza in diversi campi, anche molto delicati, come la sperimentazione dei farmaci". È quanto ha sottolineato, a margine di un incontro, il Garante della Privacy Francesco Pizzetti. "Il problema è che l'adozione dell'e-health è lasciata alla sperimentazione delle Regioni – ha ricordato Pizzetti – e alcune, come la Lombardia e l'Emilia Romagna, hanno adottato sistemi avanzati, ma diversi fra loro e dunque difficilmente integrabili, mentre il Ministero della Salute non ha ancora dato delle linee guida e il Parlamento si sta occupando ora del fascicolo sanitario elettronico. Tutto questo mi preoccupa, perché in Europa si discute molto sull'agenda digitale e la sanità elettronica mentre nel nostro Paese, anche a causa del fatto che il 40% della popolazione non ha ancora accesso a internet, – ha concluso il Garante – stiamo accumulando un ritardo elevatissimo, ancora più grave se si considera che abbiamo il maggior numero di anziani e la più elevata aspettativa di vita".

## Fnomceo: oltre 90mila giovani italiani aspirano a diventare medici

**Roma, 13 aprile 2012** – "Nonostante la crisi e le difficoltà legate al lungo corso di studi, la professione medica continua ad esercitare un grosso fascino". È quanto ha sottolineato il Presidente FNOMCeO Amedeo Bianco. Secondo le ultime stime per quest'anno accademico ci saranno 90-100 mila aspiranti camici bianchi per i circa 11mila posti a livello nazionale. "Il motivo di questo successo – ha affermato Bianco – è la prospettiva lavorativa relativamente sicura. Ma non solo, va anche detto che la professione continua ad avere un grande fascino perché mette insieme ruolo sociale, scientifico e umanitario. È un mestiere "caldo" e quindi molto attrattivo per i giovani". "Dal 2015 al 2025 – ha sottolineato il Presidente FNOMCeO – andranno in pensione circa 70-80mila medici entrati in servizio negli anni '70 e questo ha innescato il timore di una copertura insufficiente. Ma il trend si sta invertendo: dai circa 7mila posti per Medicina disponibili fino a pochi anni fa, si è arrivati ai 10.500 per il 2011/12".

## Rapporto Agenas: il 60% della mobilità sanitaria avviene tra Regioni confinanti

**Roma, 30 aprile 2012** – In Italia il 60% della mobilità sanitaria per i ricoveri ha luogo tra Regioni confinanti. Il 18,5% invece si verifica fuori dalla Provincia di residenza del paziente. È quanto afferma l'ultimo Rapporto dell'Agenas. Secondo il report chi abita al Sud si sposta il doppio per ricoverarsi rispetto a chi vive nel Nord-Est, e il 70% in più ai residenti di Centro e Nord-Ovest. Ci si muove per ricevere prestazioni di ricovero ospedaliero e in day hospital, di medicina generale, specialistica ambulatoriale, farmaceutica e somministrazione diretta di farmaci. I flussi più significativi sono per l'attività ospedaliera (pari nel 2009 a circa l'80% dell'attività totale), la specialistica ambulatoriale (quasi il 12%) e la somministrazione diretta di farmaci (oltre il 4%). Oltre la metà dei crediti totali della mobilità dei ricoveri (63%) sono attribuibili a cinque Regioni: Lombardia, Emilia Romagna, Lazio,Veneto e Toscana, mentre oltre il 50% dei debiti dei ricoveri (59%) è a carico di Lazio, Campania, Lombardia, Puglia, Sicilia, Calabria e Piemonte.

Questa pubblicazione è stata realizzata con un educational grant di