Volume 3 – numero 2 – dicembre 2012

BioSimilari

La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici

IN QUESTO NUMERO

NORMATIVA
- Draft Guidance FDA

IL 33° CONGRESSO SIFO
- Il farmacista di reparto è l'arma anti-sprechi

ESPERIENZA CLINICA
- Il trattamento con HX575 nei pazienti in emodialisi

Direttore Responsabile
Walter Gatti

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 dicembre 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 2 – dicembre 2012

Sommario

Editoriale

I biosimilari per vincere la sfida della sostenibilità pag. 2

Il 33° Congresso Nazionale SIFO

"Il farmacista di reparto è l'arma anti-sprechi. Ecco come risparmiare il 40% delle risorse ogni anno" pag. 3

Nuove prospettive terapeutiche

I biosimilari nel trattamento della sclerosi multipla
Antonio Bertolotto pag. 5

Il volume AIOM-AIRTUM

I numeri del cancro: 364mila i nuovi casi nel 2012, 6 donne su 10 guariscono pag. 9

Normativa

Produzione e controllo dei biosimilari negli Stati Uniti: Draft guidance della Food and Drug Administration pag. 14

Esperienza clinica

Aspetti clinici e farmacoeconomici del trattamento con hx575 (epoetina alfa ricombinante umana) nei pazienti in emodialisi (studio policentrico ligure) pag. 18
Alice Tarroni et al.

Il XIV Congresso Nazionale AIOM

Gli oncologi: "I farmaci innovativi siano subito disponibili. Ancora troppe disparità, ripensiamo i prontuari regionali" pag. 25

Politica sanitaria

Notizie in breve pag. 27

I biosimilari per vincere la sfida della sostenibilità

AL CONGRESSO SIFO che si è svolto a Bari lo scorso ottobre è stato riservato grande spazio al tema della sostenibilità e del governo dell'innovazione. È emerso con forza che l'accesso ai prodotti innovativi nei prossimi anni sarà possibile solo dando spazio ai **BIOSIMILARI**. La sfida, nel periodo di crisi economica che attraversiamo, è utilizzare al meglio le risorse a disposizione. Questi farmaci, come evidenziato nell'articolo a firma del prof. Antonio Bertolotto, rappresentano un'opportunità anche nel trattamento di una malattia invalidante come la sclerosi multipla, che colpisce nel mondo circa due milioni di persone, di cui 400.000 in Europa e oltre 61.000 in Italia. Ma il possibile impiego dei **BIOSIMILARI** si estende anche alle neoplasie. I numeri del cancro, a cui AIOM e AIRTUM hanno dedicato un volume presentato al Ministero della Salute, permettono di scattare una fotografia della patologia. Ogni giorno nel nostro Paese si scoprono 1000 nuovi casi, il big killer si conferma il tumore del polmone. Migliorano le percentuali di guarigione: il 61% delle donne e il 52% degli uomini è vivo a cinque anni dalla diagnosi. Il merito è della diagnosi precoce e di terapie sempre più efficaci. Questi 'numeri', come ha sottolineato il presidente dell'AIOM Stefano Cascinu, sono indispensabili per tutti gli operatori e le Istituzioni coinvolti nella lotta contro il cancro, sia nella gestione dei pazienti che nella programmazione sanitaria. In questo numero abbiamo dedicato un approfondimento alle draft guidance dell'FDA indirizzate all'industria farmaceutica, al fine di ottenere l'approvazione all'uso e al commercio dei **BIOSIMILARI** negli Stati Uniti. Si tratta di documenti importanti con cui l'FDA ha chiesto pubblicamente la discussione per finalizzare le linee guida definitive, che non sono ancora disponibili negli USA a differenza di quanto avviene in Europa. L'esperienza clinica di questo numero della rivista riguarda la valutazione dell'effetto e della sicurezza del biosimilare dell'epoetina alfa nei pazienti emodializzati, sia in fase di correzione dell'anemia, sia in quella di mantenimento. Non solo il farmaco biosimilare si è dimostrato non inferiore al prodotto originario, ma si è osservata anche una rilevante riduzione della spesa farmacologica. L'onda dei **BIOSIMILARI** deve essere cavalcata quanto prima.

LA REDAZIONE

BioSimilari
La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici

"Il farmacista di reparto è l'arma anti-sprechi. Ecco come risparmiare il 40% delle risorse ogni anno"

Riassunto

Nel 60° anniversario della società scientifica, la proposta della SIFO di inserire il farmacista di dipartimento in tutti i centri di oncologia del Paese. Garantisce più sicurezza per i pazienti e sostenibilità per il sistema sanitario. Questa nuova figura professionale può concorrere a prevenire gli errori in terapia e a minimizzarne gli esiti, intervenendo in ognuna delle fasi che caratterizzano il percorso del farmaco in ospedale. Oggi le risorse a disposizione sono sempre più scarse. I farmaci che veramente hanno cambiato la vita dei pazienti e i protocolli terapeutici negli ultimi cinque anni sono stati meno di dieci. Se non si individuano risorse, ad esempio promuovendo l'utilizzo degli equivalenti e dei biosimilari ed intervenendo sulle sacche di inappropriatezza, l'accesso all'innovazione diventa difficile.

CON L'INTRODUZIONE del farmacista di dipartimento in tutti i reparti di oncologia italiani (oltre 300) sarebbe possibile risparmiare fino al 40% delle risorse ogni anno. La cifra si ricava dai risultati di un progetto pilota,

avviato nel marzo 2010 e terminato nel giugno 2011, condotto dalla SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie) in collaborazione con il Ministero della Salute in 5 ospedali (Torino, Padova, Ancona, Bari, Taormina).

Il risultato è eclatante: sono stati risparmiati in media 100mila euro l'anno in ogni centro oncologico, risorse che si potrebbero reinvestire per consentire ai pazienti di accedere ai prodotti (farmaci e dispositivi) innovativi, spesso molto costosi. La ricetta anti-sprechi della SIFO si tradurrebbe così in una miglior sicurezza per il paziente in ospedale e maggiore sostenibilità del sistema sanitario.

Al "Governo dell'innovazione" i farmacisti ospedalieri hanno dedicato il XXXIII Congresso Nazionale che si è svolto lo scorso ottobre a Bari. "Riteniamo sia un tema decisivo da affrontare nel 60° anniversario della nostra società scientifica – ha spiegato Laura Fabrizio, presidente SIFO -. Il farmacista di dipartimento affianca il medico in corsia e porta significativi vantaggi sia ai pazienti, in termini di sicurezza e di maggiore consapevolezza delle cure cui si sottopongono, sia al Servizio Sanitario Nazionale in termini di risparmio, grazie a un uso più efficiente delle risorse. Fornisce consigli sulla gestione della terapia farmacologica, informazioni sull'effetto dei farmaci e spiega al paziente come proseguire il trattamento a casa

dopo la dimissione. Questa figura professionale dovrebbe essere introdotta in tutti i riparti degli ospedali italiani. Inoltre, grazie all'allestimento delle preparazioni oncologiche personalizzate possiamo ottenere un risparmio di circa il 30% delle risorse assegnate al reparto".

Nel 2013 il progetto del farmacista di dipartimento verrà implementato in altri dieci centri. "Vogliamo individuare nuovi modelli organizzativi che permettano di tracciare nel miglior modo possibile il percorso dei farmaci e dei dispositivi medici – ha sottolineato Maria Grazia Cattaneo, Vice Presidente SIFO -. In particolare il farmacista di reparto può concorrere a prevenire gli errori in terapia e a minimizzarne gli esiti, intervenendo in ognuna delle fasi che caratterizzano il percorso del farmaco in ospedale: prescrizione, preparazione, trascrizione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio. Non possiamo parlare di costi e sprechi dividendo l'ospedale dal territorio, è necessaria una visione globale delle risorse disponibili". Nel 2011 il mercato farmaceutico totale è stato pari a 26,3 miliardi di euro, di cui i 3/4 rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. La spesa per i medicinali erogati attraverso le strutture pubbliche nel 2011 è stata di 7,5 miliardi di euro (5,612 miliardi nel 2008), rappresentando oltre un quarto delle uscite complessive per i farmaci nel nostro Paese. E la variabilità regionale della quota di spesa per questi farmaci è compresa tra il 36% di Toscana e Basilicata ed il 26% della Sicilia, legata alle diverse scelte nelle modalità di distribuzione. "Se non si individuano risorse – ha affermato Piera Polidori, direttore scientifico SIFO –, ad esempio promuovendo l'utilizzo degli equivalenti e dei biosimilari ed intervenendo sulle sacche di inappropriatezza, l'accesso all'innovazione diventa difficile".

"Per combattere lo spreco di risorse pubbliche – ha continuato Piera Polidori – e contrastare la crescita della spesa farmaceutica la soluzione, a nostro avviso, non può essere la distribuzione nelle farmacie private di medicinali costosi a carico del sistema sanitario nazionale. È pretestuoso pensare che in questo modo si ridurrebbero gli sprechi. Questi medicinali, infatti, nelle Aziende Sanitarie sono acquistati ad un prezzo scontato rispetto al prezzo al pubblico stabilito dall'AIFA, la loro gestione è attentamente tracciata e monitorata e l'erogazione ai pazienti non implica costi aggiuntivi perché non c'è nessun margine di guadagno come richiesto, invece, dagli esercizi privati". In sanità, tra vincoli di bilancio, tetti di spesa e domanda crescente, diventa sempre più difficile assumere decisioni sui prodotti innovativi, spesso molto costosi e per i quali si dispone di risultati di efficacia non conclusivi o, quantomeno, di benefici aggiuntivi per il paziente solo di lieve entità.

"Il farmacista ospedaliero – ha spiegato Marisa Dell'Aera, Presidente del Comitato scientifico del Congresso - ha strumenti come l'allestimento centralizzato dei medicinali ad alto costo che permette di contenere gli sprechi. Ad esempio, non disperdere nemmeno una minima quantità di una fiala di una terapia oncologica che, in alcuni casi, costa anche 3.000 euro, è fondamentale per garantire un risparmio al servizio sanitario nazionale".

Il recente Decreto Balduzzi stabilisce l'immediata disponibilità dei farmaci innovativi in tutte le Regioni dopo il giudizio positivo (sul requisito della innovatività terapeutica di particolare rilevanza) da parte della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA. Non si dovrà quindi più attendere l'approvazione delle singole commissioni regionali e provinciali ed il successivo inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali. "Ma è necessario – ha sottolineato Laura Fabrizio – che i metodi adottati per definire la reale innovatività di un prodotto siano appropriati ed in questo senso sarà fondamentale il contributo dell'AIFA. Ricordiamo che i farmaci che veramente hanno cambiato la vita dei pazienti e i protocolli terapeutici negli ultimi cinque anni sono stati meno di dieci. Quando si parla di innovazione in campo farmacologico il concetto più importante è legato al vantaggio terapeutico in termini di costo-efficacia offerto dal trattamento rispetto a quelli già esistenti. Inoltre riteniamo che i nuovi strumenti di rimborso stabiliti per i farmaci oncologici che chiamano in causa anche le aziende produttrici per condividere il rischio di fallimento terapeutico dovrebbero essere applicati a tutti i prodotti innovativi".

"Se vogliamo lavorare in base alla logica di sistema che ispira il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013 – hanno concluso i presidenti del Congresso, Michele Lattarulo e Mara Garzone –, la disponibilità dei dati (epidemiologici, di efficacia, di prescrizione, di spesa ecc.) diventa fondamentale perché le decisioni sull'innovazione siano informate e consapevoli. L'obiettivo a cui puntare deve essere rappresentato non solo dall'efficacia delle terapie, ma anche dalla loro sostenibilità economica".

BioSimilari
La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici

I biosimilari nel trattamento della sclerosi multipla

Antonio Bertolotto
Direttore, Neurologia 2 - Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla (CRESM), A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino

LA SCLEROSI MULTIPLA (SM) è una malattia infiammatoria e degenerativa del sistema nervoso centrale (SNC) ad eziologia sconosciuta, sebbene sia stata ormai accettata la sua natura autoimmunitaria, che si manifesta su una predisposizione genetica con l'interazione di fattori ambientali. La SM presenta un decorso imprevedibile e la disabilità da essa provocata è dovuta ad infiammazione della guaina mielinica e a degenerazione degli assoni nel SNC.

Nel mondo esistono circa due milioni di persone affette da SM (Pugliatti M, 2002), di cui 400.000 in Europa e oltre 61.000 in Italia, dove la Sardegna è la regione più colpita, presentando una prevalenza della malattia che può giungere a 210 pazienti ogni 100.000. Nella maggior parte dei casi la SM esordisce intorno ai 30 anni, colpisce prevalentemente le donne con un rapporto femmine/maschi di 3 a 1 e accompagna la persona per tutta la vita con importanti implicazioni e costi sociali e personali. Il costo sociale annuo totale della malattia in Italia è stato calcolato in ben 2,4 milioni di euro (Amato et al. 2002).

La terapia

Sebbene non esista una cura definitiva per la SM, grazie ai progressi della ricerca sono oggi disponibili terapie farmacologiche che hanno apportato, in una quota notevole di pazienti, rilevanti benefici alla qualità della vita, riducendo la gravità della malattia, e l'impatto dei sintomi (Miller e Rhoades, 2012). Molto importante è l'adesione alle terapie, il che non è semplice in una malattia cronico-degenerativa che richiede un trattamento continuo per anni. Nel corso degli ultimi anni, sono sempre più numerose le evidenze in letteratura a supporto della tesi che episodi clinici più frequenti, indicativi di una forte attività infiammatoria nella fase iniziale della malattia, si traducano in un più veloce accumulo di deficit neurologici. È stato perciò proposto di trattare la malattia precocemente con farmaci immunomodulanti, prevenendo o ritardando così l'insorgenza o la progressione di processi neurodegenerativi irreversibili (Tintoré, 2008).

Esistono due grandi categorie di farmaci utilizzati nella terapia della SM: la prima comprende i medicinali in grado di modificare il decorso della malattia (noti come DMA, disease-modifying agents), che, riducendo la frequenza e la severità delle riacutizzazioni, rallentano la progressione della disabilità; la seconda categoria è rappresentata dai trattamenti che offrono un approccio sintomatico, agiscono cioè sui sintomi attenuandone la gravità e l'intensità.

I trattamenti immunomodulanti/immunosoppressivi, in grado di ridurre l'accumulo delle lesioni all'interno del SNC, si distinguono in farmaci di prima, seconda e terza linea (sono anche possibili associazioni). Per quanto riguarda i farmaci di prima linea, l'interferone beta (IFNb) è stato il primo ad aver dimostrato di essere efficace nel modificare il decorso della malattia (The IFNb MS Study Group, 1993). L'IFNb può essere di tipo beta 1-a oppure beta 1-b, differendo i due tipi per cellule utilizzate per la loro produzione, presenza di glicosilazione e modificazione aminoacidica. L'IFNb 1-a è il principio attivo di due prodotti commerciali, il primo per somministrazione intramuscolare una volta la settimana, il secondo per somministrazione sottocutanea tre volte la settimana, quest'ultimo in due dosaggi (Bertolotto et al. 2004). L'IFNb 1b, in commercio con due denominazioni, è somministrato sottocute a giorni alterni. I farmaci a base di IFNb 1-a hanno subito modificazioni nella formulazione, con l'eliminazione dell'albumina e modificazioni del pH, il che ha comportato un cambiamento nella loro immunogenicità. Una importante caratteristica dell'IFNb, come di molti biofarmaci, è la capacità di indurre la produzione di anticorpi anti-farmaco, il che può determinare la perdita dell'attività biologica e terapeutica del prodotto (Polman et al. 2010).

All'armamentario terapeutico della prima linea si è poi aggiunto il Glatiramer Acetato (GA), un immunomodulatore in grado di regolare l'attività immunitaria, con efficacia clinica ed un ottimo profilo di sicurezza comparabili all'IFNb (Johnson et al. 1995).

Tra i farmaci di seconda linea, ricordiamo il Natalizumab, l'unico anticorpo monoclonale finora approvato per la SM, una terapia molto potente, con una efficacia clinica doppia rispetto all'IFNb ed il GA (Polman et al. 2006). Purtroppo quanto più un farmaco è attivo, tanto maggiore è il rischio per il paziente di manifestare effetti collaterali, ed il principale evento avverso del Natalizumab è la comparsa di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, che colpisce globalmente un paziente ogni 1000 soggetti trattati, tuttavia grazie ad uno specifico test imunologico è possibile stratificare il rischio per i diversi gruppi di pazienti (Sorensen et al. 2012). Un altro farmaco di seconda linea è il Fingolimod, il primo trattamento orale per la SM, con un'efficacia superiore all'IFNb; questo farmaco richiede però un accurato monitoraggio cardiologico ed oculistico (Cohen et al. 2010). Infine un posto importante fra i farmaci di seconda linea è stato occupato dal Mitoxantrone che ha dimostrato una buona efficacia, ma il cui utilizzo è ora molto ridotto dalla alta incidenza di leucemia, stimata in 1 caso ogni 120 trattati (Hartung et al. 2002).

Nell'ambito del trattamento di terza linea va considerato il trapianto di cellule staminali emolinfopoietiche, riservato alle forme particolarmente gravi e aggressive, con risultati molto buoni, ma con un elevato rischio di decessi, stimato nell'1-2 % dei casi (Inglese et al. 2004).

I costi della malattia

L'impatto economico e sociale della SM è notevole. I costi crescono in maniera direttamente proporzionale all'aumentare della disabilità e possono essere suddivisi in diretti e indiretti. Se è vero che il peso economico di un malato varia da 25 mila a 70 mila € l'anno a seconda del livello di disabilità, e il costo sociale annuo della malattia nel Paese è di circa 2 miliardi e 400 milioni di euro, solo il 30% dei costi è imputabile alla presa in carico dei pazienti (di cui il 12% dovuto ai farmaci). Il restante 70% è rappresentato invece dai costi indiretti, cioè tutte quelle voci di spesa a carico delle famiglie e legate alla perdita di produttività del malato (Kobelt et al. 2006).

Il grado di severità della SM e delle sequele neurologiche prodotte dal danno anatomico che subisce il tessuto nervoso si misura tramite una serie di scale cliniche, la più utilizzata delle quali è la "Expanded Disability Status Scale" (EDSS, che va da 0 a 10) (Kurtzke, 1983): il valore di 0 indica un esame neurologico negativo, mentre un paziente a livello 7 nella scala EDSS è confinato sulla sedia a rotelle. La malattia colpisce soprattutto in giovane età, tanto che il 50% delle diagnosi avviene prima dei 30 anni, e quindi accompagna tutta la vita del paziente. La fase iniziale della malattia è a carico del SSN, ma, con l'avanzare del danno neurologico, i costi per il paziente e la famiglia aumentano progressivamente.

Nuove prospettive

Per cercare di contrastare la SM, al lungo elenco di farmaci in uso, in via di approvazione ed in sperimentazione, si devono aggiungere i biosimilari, simili ma non uguali ai farmaci biologici.

All'inizio di quest'anno le autorità regolatorie europee hanno rilasciato una prima bozza delle linee guida per coordinare lo sviluppo dei biosimilari dell'IFNb nel trattamento della SM (EMA, 2011). Queste raccomandazioni erano aperte alla consultazione pubblica fino al mese

di maggio e si attendeva la pubblicazione della versione finale a metà anno, ma finora non ci sono aggiornamenti da parte di EMA.

Ad oggi sono stati prodotti due biosimilari dell'IFNb, il primo, denominato Cinnovex, nato dalla collaborazione tra il Fraunhofer IGB di Stoccarda e l'azienda CinnoGene, ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Iran da parte della FDA Iraniana; il secondo, denominato JunTab, è prodotto dalla ProBioMed messicana (Rudick e Goelz 2011). Sicuramente la strada che EMA sta seguendo rappresenta la prima concreta iniziativa nel campo della SM per i biosimilari. La possibilità di utilizzarli nel trattamento di questa malattia è interessante, soprattutto per il risparmio di risorse che ne potrebbe derivare per il servizio sanitario nazionale, a patto però che questi farmaci dimostrino un'efficacia comparabile agli originali. Le linee guida fissano i requisiti clinici e non clinici che un biosimilare a base di IFNB deve soddisfare. Per quanto riguarda i test non clinici sono previste prove di tossicologia, mentre, relativamente alla parte clinica, è necessario presentare dati di farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia e sicurezza, così come tutti gli aspetti legati alla farmacovigilanza. L'iter approvativo prevede che il produttore presenti dati da studi in vitro non clinici di natura comparativa per rilevare eventuali differenze nella risposta tossicologica tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, studi in vitro con prove biologiche (ad esempio sul legame recettoriale, su effetti antivirali nella coltura cellulare ecc..). Non sono richiesti studi in vivo sugli animali, a meno di criticità emerse durante le prime due fasi di studio.

Una importante caratteristica dei farmaci biologici, ed in particolare dell'IFNb, è la induzione della produzione di anticorpi anti-farmaco, che a seconda del tipo e della formulazione varia dal 3% al 30% (Bertolotto et al. 2004); la presenza di anticorpi riduce o abolisce l'efficacia terapeutica dell'IFNb (Malucchi et al. 2004) e il loro dosaggio, con le conseguenti modificazioni della terapia, sono recepite da linee guida europee (Sorensen et al. 2005). La produzione di anticorpi anti-IFNb è fortemente influenzata dagli additivi, dalla formulazione e dalla modalità di preparazione, perché ognuna di queste varianti può modificare sia la conformazione tridimensionale del farmaco sia la formazione di aggregati (Runkel et al. 1998; Rudick e Goelz 2011), con ovvie conseguenze sulla immunogenicità ed attività biologica. Il rischio di immunogenicità vale anche per i biosimilari ed è auspicabile che anche questo aspetto sia preso in considerazione dagli organi regolatori.

La possibilità di produrre e commercializzare biosimilari vale anche per il GA che è difeso da una robusta copertura brevettuale basata sulla complessità della sua composizione chimica che consiste in una mistura di peptidi sintetici contenenti 4 aminoacidi. Lo sviluppo di un prodotto sufficientemente simile che possa soddisfare i requisiti imposti da EMA in Europa e da FDA negli USA rappresenta una sfida difficile, soprattutto senza rischiare di infrangere la copertura brevettuale. È stata recentemente pubblicata sulla stampa la sentenza favorevole per Teva sulla violazione dei brevetti che coprono la composizione chimica di GA, i metodi di utilizzo del prodotto e i processi per la sua produzione da parte di Momenta Pharmaceuticals, Inc./Sandoz Inc. e Mylan Laboratories Inc./Natco Pharmaceuticals.

Conclusione

I biosimilari nella SM possono essere una opportunità per il Servizio Sanitario, che allocherebbe meglio ingenti risorse economiche con un vantaggio quindi per i pazienti e la società, tuttavia la complessità delle molecole in gioco, il rischio di perdita di efficacia per la comparsa di anticorpi e la progressiva introduzione di nuove molecole rendono non semplice la loro effettiva utilizzazione nella pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

Amato MP, Battaglia MA, Caputo D et al. Mu.S.I.C. Study Group. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy, J Neurol 249:152-163, 2002

Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Soelberg Sorensen P. Immunogenicity of interferon beta. Differences among products. J Neurol 251, suppl 2 II 15-24, 2004

Cohen JA, Barkhof F, G. Comi, H.P. Hartung, B.O. Khatri, X. Montalban, J. Pelletier, R. Capra, P. Gallo, G. Izquierdo, K. Tiel-Wilck, V.A. de, J. Jin, T. Stites, S. Wu, S. Aradhye, L. Kappos, Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, N. Engl. J. Med. 2010; 362: 402–415

EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, 2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120652.pdf

Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 360:2018-2025,2002

Inglese M, Mancardi GL, Pagani E, Rocca MA, Murialdo A, Saccardi R, Comi G, Filippi M Italian GITMO-NEURO Group on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:643-644, 2004

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 45:1268-1276, 1995

Kobelt G, Berg J; Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. Eur J Health Econ 2006;7:S45–S54

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-1452

Malucchi S, Sala A, Gilli F, Bottero R, Di Sapio A, Capobianco M, Bertolotto A Neutralizing antibodies reduce the efficacy of beta IFN during treatment of multiple sclerosis. Neurology 62: 2031-2037, 2004

Miller AE, Rhoades RW Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs.Curr Opin Neurol 25:Suppl:S4-10, 2012

Polman CH. et al. A randomized, placebocontrolled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Eng. J. Med. 354:899–910, 2006.

Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung H-P, Bernhard Hemmer, Joep Killestein, Henry F McFarland, Joel Oger, Andrew R Pachner, John Petkau, Anthony T Reder, Stephen C Reingold, Huub Schellekens, Per Soelberg Sorensen Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010; 9: 740–750

Pugliatti M. et al. (2002). The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 104: 182-191

Rudick RA, Goelz SE Beta-interferon for multiple sclerosis. Exp Cell Res 317:1301-11, 2011

Runkel L, Meier, W, Pepinsky, R.B., Karpusas, M., Whitty, A, Kimball, K, Brickelmaier, M, Muldowney C, Jones W, Goelz, S.E., 1998. Structural and functional differences between glycosilated and non-glycosilated forms of human interferon-beta (IFN-beta). Pharmacol Res 15, 641-649

Sorensen PS, Deisenhammer F et al. Guidelines on use of anti-IFN-b antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-b antibodies in multiple sclerosis. Eur J Neurol 12:817–827, 2005a

Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Ralf Gold, Havrdova E, Kappos L, Bernd C Kieseier, Xavier Montalban and Olsson T Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. Multiple Sclerosis J 18: 143–152, 2012

The IFNB MS STUDY GROUP (A). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43: 655-661.

Tintore M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. J Neurol Mar 2008;255(Suppl 1):37–43

BioSimilari
La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici

I numeri del cancro: 364mila i nuovi casi nel 2012, 6 donne su 10 guariscono

Riassunto

Presentata al Ministero della Salute la seconda edizione del volume sui numeri delle neoplasie in Italia, frutto della collaborazione tra gli oncologi dell'AIOM e gli epidemiologi dell'AIRTUM. Il big killer è il cancro al polmone, il colon il più colpito. L'87% delle pazienti con neoplasia al seno è vivo dopo 5 anni dalla scoperta della malattia. +30% diagnosi al Nord, ma è ancora bassa la sopravvivenza nel Sud. Il Presidente AIOM, Stefano Cascinu: "Strumento indispensabile per la programmazione". Il tumore più frequente è quello del colon-retto, con oltre 50.000 nuove diagnosi stimate per il 2012. Seguono il cancro della mammella con 46.000 nuovi casi; quello del polmone (38.000 diagnosi, un quarto nelle donne) e della prostata (36.000). Il tumore che, in base alle stime, farà registrare nel 2012 il maggior numero di decessi è quello al polmone (34.500), seguito da quello del colon-retto (quasi 20.000), del seno (13.000), dello stomaco (11.000) e della prostata (7.900).

OGNI GIORNO in Italia si scoprono 1000 nuovi casi di cancro. I tumori colpiscono di più le Regioni settentrionali (+30%) rispetto al Sud, ma complessivamente nel nostro Paese migliorano le percentuali di guarigione. Il 61% delle donne e il 52% degli uomini è vivo a cinque anni dalla diagnosi. Particolarmente elevata la sopravvivenza dopo un quinquennio in tumori frequenti come quello del seno (87%) e della prostata (88%). Il merito è da ricondurre alla più alta adesione alle campagne di screening, che consentono di individuare la malattia in uno stadio iniziale, e alla maggiore efficacia delle terapie. E oggi si stanno affacciando sul mercato i biosimilari, in seguito alla scadenza brevettuale di molti farmaci biologici.

I nuovi casi di cancro nel 2012 saranno 364mila (erano 360mila nel 2011): 202.500 (56%) negli uomini e 162.000 (44%) nelle donne. Il tumore del colon-retto è il più frequente, con oltre 50.000 nuove diagnosi, seguito da quello della mammella (46.000), del polmone (38.000, un quarto nelle donne) e della prostata (36.000). Il cancro del polmone si conferma al primo posto complessivamente per mortalità (34.500 i decessi stimati) ed

Rango	Maschi	Femmine
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (14%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)
4°	Vescica* (10%)	Utero corpo (5%)
5°	Stomaco (5%)	Tiroide (5%)

Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2006-2008.
* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

è il big killer fra gli uomini (27%), quello del seno fra le donne (16%). È la fotografia scattata dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) nel volume *"I numeri del cancro in Italia 2012"*, presentato nell'Auditorium del Ministero della Salute con l'intervento del Ministro, prof. Renato Balduzzi. "La possibilità di disporre finalmente di dati epidemiologici relativi all'anno in corso – ha affermato il Ministro Balduzzi – è essenziale per impostare azioni di politica sanitaria. L'oncologia italiana, per qualità delle terapie e impegno nella prevenzione, si conferma tra le prime al mondo, come dimostrato dalle alte percentuali di guarigione". "A meno di un anno dalla prima – ha spiegato Stefano Cascinu, presidente AIOM -, abbiamo completato la seconda edizione, con una tempistica davvero unica nel panorama italiano. La nostra è una pubblicazione annuale, sul modello di quanto già avviene da tempo negli USA. Rispetto al precedente volume, riferito al 2011, abbiamo inserito l'analisi di altre neoplasie (ovaio, rene, vescica, tiroide) aumentando la quantità e qualità delle informazioni. Questi 'numeri' sono indispensabili per tutti gli operatori e le Istituzioni coinvolti nella lotta contro il cancro, sia nella gestione dei pazienti che nella programmazione sanitaria in un periodo di contenimento della spesa come l'attuale in cui è indispensabile l'appropriatezza e l'uso razionale delle risorse". I tumori rappresentano la seconda causa di morte (30%), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Si stima che nel 2012 provocheranno 175mila decessi (erano 174mila nel 2011): circa 500 al giorno. "La sopravvivenza – ha sottolineato Stefano Ferretti, segretario dell'AIRTUM – è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario. In questo senso esistono ancora differenze nelle percentuali di guarigione tra le Regioni settentrionali e quelle del Sud a sfavore di queste ultime. Chi è vivo a 5 anni dalla diagnosi di specifiche forme (testicolo, corpo dell'utero, melanoma, linfomi di Hodgkin e, in misura minore, colon-retto) ha prospettive di sopravvivenza che si avvicinano a quelle della popolazione generale, non colpita da neoplasia". Il volume verrà distribuito in tutte le oncologie italiane, negli assessorati regionali e nelle Istituzioni nazionali.

"La prima edizione – ha spiegato Carmine Pinto, segretario nazionale AIOM - ha ricevuto riscontri molto positivi non solo da parte degli addetti ai lavori ma anche dalle Istituzioni e dai cittadini. Inoltre la versione per il web del libro, disponibile sui siti della nostra società scientifica e dell'AIRTUM, è stata scaricata da migliaia di utenti. La conoscenza dei dati italiani e regionali dell'impatto della patologia neoplastica, in termini non solo di incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza ma anche di stime per i prossimi anni, è uno strumento da cui non possiamo prescindere per l'organizzazione della nostra attività clinica e di ricerca. L'AIOM da sempre è impegnata nel miglioramento dell'assistenza oncologica, che deve necessariamente partire da dati aggiornati e dalla loro interpretazione". Il maggior numero di casi registrato nel Settentrione può essere imputabile a varie cause, riconducibili, ad esempio, a stili di vita scorretti e a una maggiore esposizione a fattori cancerogeni. "L'eccezione – ha continuato Stefano Cascinu - è rappresentata dal tumore del fegato, più frequente nel Meridione, che presenta rispetto al Nord valori pari a +17% nei maschi e a +65% nelle femmine. Da segnalare la riduzione delle differenze dei tassi di incidenza tra Nord e Sud, rispetto agli anni precedenti, per alcune neoplasie come quella del colon-retto, per la diffusione di un modello alimentare di tipo occidentale, che va sostituendosi alla dieta 'mediterranea', precedentemente peculiare del solo Meridione". I cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono quello della prostata (che rappresenta il 20% di tutte le neoplasie diagnosticate), del polmone (15%, con tendenza alla riduzione nel tempo), del colon-retto (14%), della vescica (10%) e dello stomaco (5%). Tra le donne, il cancro della mammella è il più diffuso (29%), seguito da colon-retto (14%), polmone (6%), corpo dell'utero (5%) e tiroide (5%). "L'attenzione agli aspetti economici e sociali della malattia e soprattutto alla vita dopo il tumore – ha spiegato Carmelo Iacono, presidente della Fondazione AIOM - rappresenta una

	Maschi			Femmine		
Rango	**anni 0-49**	**anni 50-69**	**anni 70+**	**anni 0-49**	**anni 50-69**	**anni 70+**
1°	Polmone (15%)	Polmone (31%)	Polmone (26%)	Mammella (28%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centr.(11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (11%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (11%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Vie aerodigestive superiori (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)	Leucemie (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

componente essenziale dei compiti dell'oncologo medico. È pertanto responsabilità dei gestori delle risorse dallo Stato, delle Regioni, dei direttori generali e dei direttori di unità operative individuare priorità assistenziali regolate dall'etica e fondate sui reali bisogni". La pubblicazione è stata realizzata con il contributo di tutte le oncologie italiane (oltre 300) e i 37 Registri tumori presenti sul territorio. Nel complesso oltre 24 milioni di italiani, pari a circa il 43% della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro tumori. La rete italiana, in continua espansione, sorveglia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa e i dati sono ora disponibili alla consultazione pubblica attraverso il sito web di AIRTUM. "Purtroppo – ha concluso Ferretti - l'attività dei Registri italiani è sempre più seriamente compromessa dalla perdurante assenza di una legge nazionale che li riconosca giuridicamente e li abiliti all'accesso alle informazioni sanitarie nel rispetto della normativa sulla tutela dei dati personali. Paradossalmente a fronte dei riconoscimenti e del sostegno istituzionale alle loro attività e a fronte dei rischi ambientali che sempre più spesso ne invocano il contributo, i Registri sono ormai alla paralisi e di fatto già in molte aree impossibilitati a fornire dati epidemiologici in sostegno delle valutazioni sulle emergenze ambientali, sugli screening e sull'impatto dei percorsi assistenziali in oncologia. Ci si augura che prima della fine dell'attuale legislatura il rischio di un blocco totale sia scongiurato attraverso la rapida ripresa del percorso legislativo che ne riconosca l'esistenza e il ruolo".

Key Point

Incidenza

- Si stima che in Italia vi siano nel corso dell'anno 364.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), circa 202.500 (56%) fra gli uomini e circa 162.000 (44%) fra le donne.
- Nel corso della vita circa un uomo su 2 e una donna su 3 si ammalerà di tumore.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, il tumore in assoluto più frequente è quello del colon retto (14%), seguito dal tumore della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e del polmone (11%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono il tumore della prostata (20%), il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e quello dello stomaco (5%); e tra le donne, il tumore della mammella (29%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quello della tiroide (5%).

Sede	2012	2020	2030
Vie aerodigestive superiori	9.500	11.200	12.500
Esofago	2.100	2.500	2.800
Stomaco	13.600	18.300	21.100
Colon-retto	51.500	57.100	65.600
Colon	36600	40600	46700
Retto	14900	16500	18900
Fegato	12.800	14.400	16.600
Colecisti e vie biliari	4.500	5.300	6.100
Pancreas	11.400	12.700	14.600
Polmone	38.500	45.200	52.200
Osso	600	700	700
Cute (melanomi)	9.800	9.200	9.900
Cute (non melanomi)	66.700	75.100	85.900
Mesotelioma	1.400	1.500	1.700
S. di Kaposi	700	800	1.000
Tessuti molli	1.900	2.100	2.300
Mammella	46.300	51.500	55.100
Utero cervice	2.200	2.500	2.600
Utero corpo	7.900	8.600	9.600
Ovaio	4.900	5.400	5.900
Prostata	36.300	43.800	51.700
Testicolo	2.100	1.600	1.600
Rene, vie urinarie*	11.800	13.100	14.800
-Parenchima renale	9.900	11.000	12.300
-Pelvi renale e vie urinarie	1.900	2.100	2.500
Vescica**	24.600	30.100	35.000
Sistema nervoso centrale	5.700	6.200	6.900
Tiroide	14.000	10.600	10.800
Linfoma di Hodgkin	2.100	2.100	2.100
Linfomi non-Hodgkin	12.700	13.900	15.400
Mieloma	5.200	5.700	6.600
Leucemie	7.700	9.100	10.300
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	364.500	402.600	455.500

Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati nel 2012 e, considerando l'incidenza costante nel tempo, nel 2020 e nel 2030.
Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT (ipotesi centrale – www.demo.istat.it).
*comprende rene, pelvi e uretere.
**comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Mortalità

- I decessi dovuti a tumori maligni saranno quasi 175.000 nell'anno 2012 (99.000 fra gli uomini e 76.000 fra le donne). La frequenza dei decessi causati dai tumori è in media ogni anno di circa 4 decessi ogni 1000 residenti uomini e circa 3 ogni 1000 donne. In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 muoiono a causa di un tumore nel corso della loro vita.

Sopravvivenza

- La sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi di un tumore maligno è del 52% fra gli uomini e del 61% fra le donne.
- La sopravvivenza è aumentata nel corso del tempo e cambia, migliorando, ma mano che ci si allontana dal momento della diagnosi.

Prevalenza

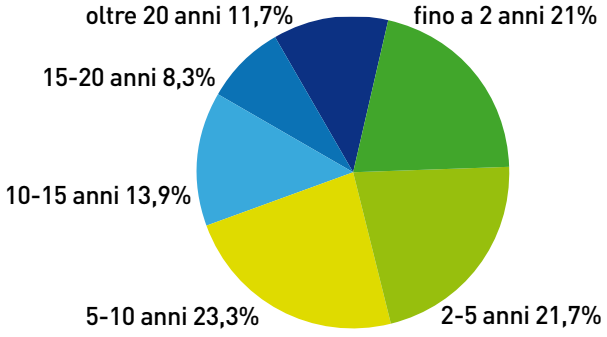
- Nella popolazione italiana vi sono circa 2.250.000 persone che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore.
- Tra gli uomini ai primi 5 posti per frequenza ci sono persone con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%). Tra le donne il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).

Trend temporali ed età

- La mortalità per tumore è in riduzione in entrambi i sessi ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- L'incidenza dei tumori aumenta fra gli uomini ed è stabile fra le donne, il contemporaneo invecchiamento della popolazione aumenta consistentemente il numero di nuove diagnosi ed il carico diagnostico-terapeutico per il sistema sanitario.

Confronti interregionali e con altre nazioni

- Ci sono ancora differenze in termini di frequenza di tumori nel nostro Paese ma i livelli inferiori del meridione stanno gradualmente allineandosi a quelli del Centro-Nord. Le differenze di sopravvivenza, ancora presenti, si stanno colmando con maggior lentezza.
- L'Italia ha una frequenza di neoplasie sia per gli uomini che per le donne simile o più elevata rispetto ai Paesi nord-europei e agli Stati Uniti.
- I valori di sopravvivenza sono sostanzialmente in linea con quelli dei paesi nord europei e degli Stati Uniti e Australia.



Tutti i tumori*	%	Pazienti in vita
Tempo trascorso dalla diagnosi		
fino a 2 anni	21,0%	471.303
da 2 a 5 anni	21,7%	486.969
da 5 a 10 anni	23,3%	523.553
da 10 a 15 anni	13,9%	312.823
da 15 a 20 anni	8,3%	186.704
oltre 20 anni	11,7%	262.600

*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per tempo trascorso dalla diagnosi: dati numerici e percentuali.

Produzione e controllo dei biosimilari negli Stati Uniti: Draft guidance della Food and Drug Administration

Riassunto

La FDA definisce biosimilare un biologico altamente simile, o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento, che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza. Le Draft Guidance, emesse lo scorso febbraio, sono contenute in tre documenti. Il primo offre indicazioni per lo sviluppo del prodotto, il secondo riguarda il controllo di qualità, il terzo contiene una lista di domande e risposte rapide per le Aziende farmaceutiche.

L'AGENZIA statunitense **Food and Drug Administration** (FDA) ha emesso lo scorso febbraio le direttive per l'industria farmaceutica, denominate **Draft Guidance**, per lo sviluppo e l'approvazione all'uso e al commercio dei biosimilari negli Stati Uniti. Con questi documenti, dedicati agli *aspetti scientifici e al controllo di qualità del nuovo prodotto*, la FDA ha aperto pubblicamente la discussione con le Aziende farmaceutiche per finalizzare le linee guida, che non sono ancora disponibili in questo continente a differenza dell'Europa (EMA).

La direttrice del *Centro di Valutazione e Ricerca dei Farmaci* della FDA, dott.ssa Janet Woodcock, in questa occasione ha commentato: "Per l'approvazione di nuovi prodotti biosimilari, la FDA ha intrapreso un approccio innovativo che riguarda ogni singolo passaggio del processo. Queste bozze di documento sono state pensate per aiutare l'industria a sviluppare versioni biosimilari degli attuali biologici approvati, che stimolino la competizione e portino a migliorare l'accesso del paziente a questi prodotti e a ridurre i costi".

I prodotti biologici, secondo la FDA, sono alla base di molte terapie per il trattamento di malattie o condizioni patologiche diverse e includono un'ampia gamma di derivati, come vaccini, componenti del sangue, terapie geniche, tessuti e proteine. A differenza della maggior parte dei farmaci prescrivibili, con strutture molto semplici, che sono sintetizzati attraverso procedimenti chimici, i prodotti biologici sono ricavati da materiale umano e/o animale. La FDA definisce **biosimilare**, invece, un biologico altamente simile, o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento (già approvato negli Stati Uniti dalla stessa FDA), che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, malgrado minime differenze dei componenti inattivi. Il *Patient Protection and Affordable Care Act*, convertito in legge dal Presidente Obama il 23 marzo 2010, che sostituisce il *Public Health Service Act* (PHS Act), crea una procedura abbreviata per l'approvazione dei prodotti biologici nella sezione 351(k). Malgrado questa via breve, i prodotti biologici sono approvati solo sulla base della dimostrazione di biosimilarità, che dovrebbe dunque sottostare alle regole descritte nei documenti pubblicati a febbraio dalla FDA.

Le Draft Guidance, disponibili sul sito della FDA, sono le seguenti:

1. *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*
2. *Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product*
3. *Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*

In questo articolo sono riassunti i contenuti dei tre Draft Guidance della FDA per la produzione e l'approvazione al commercio di prodotti biosimilari.

1. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Aspetti Scientifici

In questo Draft, la FDA dichiara l'intenzione di considerare la *globalità dell'evidenza* che verrà fornita dalle Aziende produttrici a supporto della dimostrazione di biosimilarità e raccomanda un approccio *'stepwise'* per lo sviluppo dei biosimilari.

L'approccio *'stepwise'* deve dimostrare la completa biosimilarità attraverso la comparazione del nuovo prodotto proposto (biosimilare) con quello di riferimento, in termini di struttura, funzione, tossicità animale, farmacocinetica e farmacodinamica umana, immunogenicità clinica e sicurezza ed efficacia clinica. Ad ogni passaggio, l'Azienda produttrice viene incoraggiata *a valutare il grado di progresso e a identificare i passi successivi* da compiere per cercare di *superare le incertezze.* Tutti gli studi dovrebbero essere pianificati per ottenere il massimo delle informazioni, attraverso analisi 'fingerprint', ricerca del meccanismo d'azione, differenze strutturali, ecc.

La *globalità dell'evidenza* che la FDA richiede verrà raggiunta attraverso la revisione delle domande di approvazione dei prodotti biosimilari, con la *raccolta dei dati anche non clinici che permettano di non precludere la biosimilarità,* come nel caso di differenze post-traduzionali o degli eccipienti e cliniche importanti per la sicurezza, la purezza e la potenza, viceversa *lievi differenze tra i due prodotti sul tasso di manifestazione degli eventi avversi devono essere considerate clinicamente rilevanti.*

Le **differenze strutturali**, anche minime, possono portare a modificazioni significative della sicurezza, purezza e potenza del prodotto. Le proteine si possono diversificare per la sequenza aminoacidica primaria e per gli stessi aminoacidi, legati a molecole di zuccheri (glicosilazione) o altre catene laterali, e per la struttura di grado più elevato (*folding* e interazione proteina-proteina). L'Azienda produttrice del biosimilare deve fornire all'FDA la **caratterizzazione completa del prodotto** che propone rispetto a quello di riferimento. Tutto ciò deve essere ottenuto con tecnologia avanzata, perché solo questa può offrire le basi per la dimostrazione di biosimilarità. Se l'Azienda produttrice fa una scelta dei lotti di produzione, deve dare spiegazioni alla FDA, analizzando le diverse formulazioni del prodotto proposto e di riferimento, perché le stesse possono rappresentare variabili dell'estensione e della natura del test nell'uomo e nell'animale. Se non sono disponibili tecnologie avanzate, l'Azienda deve comunicarlo alla FDA per valutare l'eventuale adeguatezza della domanda di autorizzazione. La **valutazione funzionale** di una proteina include biodosaggi, dosaggi biologici, dosaggi di *binding* e di cinetica enzimatica, ma non solo. L'Azienda può usare queste determinazioni come ulteriore evidenza dell'attività biologica e potenza del prodotto biosimilare e per dimostrare che non esistono differenze cliniche significative del meccanismo d'azione che deve essere lo stesso del derivato di riferimento. I **dati di tossicità animale** sono ritenuti importanti per la caratterizzazione strutturale e funzionale, mentre non danno informazioni sulla sicurezza del prodotto che dovrebbe essere testata in studi clinici. Gli studi di tossicità sull'animale devono essere di tipo comparativo, cioè rispetto al prodotto di riferimento, dopo selezione della dose, del regime, della durata e della specie da utilizzare. Infine, gli **studi di immunogenicità** nell'animale non predicono il potenziale immunogenico nell'uomo, tuttavia possono dare indicazioni rilevanti per il paziente, nel caso esistano differenze (ad es. in linee di topi 'inbred').

Il **programma clinico**, per una richiesta 351(k), deve includere uno o più studi, che comprendano valutazione farmacodinamica o farmacocinetica e di immunogenicità, per dimostrare la sicurezza, purezza e potenza in una

o più condizioni appropriate d'uso per le quali il prodotto di riferimento è stato autorizzato e per le quali si intende chiedere l'autorizzazione del biosimilare. **Scopo e ampiezza degli studi** dipendono dalla insicurezza di biosimilarità tra i due prodotti che derivano dai risultati degli studi di caratterizzazione strutturale e funzionale e sull'animale. La **valutazione di immunogenicità clinica** prende in considerazione le potenziali differenze tra il prodotto proposto e quello di riferimento in termini di incidenza e gravità delle risposte immuni nell'uomo, che possono incidere sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto (come anafilassi, alterazione della farmacocinetica o sviluppo di anticorpi neutralizzanti). La FDA raccomanda studi comparativi a disegno parallelo (*'head-to-head'*) per valutare le potenziali differenze di rischio immunogenico che non deve essere superiore al prodotto di riferimento (disegno *'one-sided'*). Il follow-up, invece, deve valutare lo sviluppo (*time-course*) delle risposte immuni e il *time-course* della scomparsa delle risposte immuni e dopo sospensione del trattamento sempre considerando la durata della somministrazione (minimo un anno).

I **dati di sicurezza ed efficacia** sono necessari per la dimostrazione di biosimilarità.

Gli **studi clinici** dovrebbero essere disegnati in modo da dimostrare che il prodotto proposto non ha attività diversa (né superiore, né inferiore) dal prodotto di riferimento. Un'attività ridotta ne preclude l'autorizzazione e una maggiore attività potrebbe essere sinonimo di eventi avversi superiori o suggerire la possibilità che possa essere trattato come un nuovo prodotto con efficacia maggiore. Nella **selezione della popolazione dello studio**, l'Azienda dovrebbe valutare se le caratteristiche sono coerenti con quelle della popolazione studiata per il prodotto di riferimento, per la stessa indicazione, con le stesse comorbilità e stati di malattia (immuno-competenza o immuno-depressione) e che i pazienti ricevano le stesse terapie. Per l'estrapolazione **dei risultati degli studi clinici**, il prodotto deve rispondere alle richieste di approvazione come biosimilare nella *sezione 351(k) del PHS Act*, cioè che dimostri sicurezza, purezza e potenza per l'uso per cui è stato proposto. I dati devono fornire sufficienti giustificazioni scientifiche per estrapolare i risultati clinici a supporto della determinazione di biosimilarità per ciascuna condizione per cui si chiede l'approvazione.

Importante per confermare la sicurezza e l'efficacia dei prodotti biologici è uno **stretto monitoraggio post-marketing**, che include quindi anche i biosimilari. Rari, ma potenzialmente gravi rischi di sicurezza (immunogenicità) potrebbero essere già rilevati durante i test clinici, cioè prima dell'approvazione, ma proprio perché la dimensione della popolazione non è verosimilmente adeguata tali effetti possono rendersi evidenti solo dopo la commercializzazione.

La **FDA è a disposizione delle Aziende** per ogni discussione del caso specifico: ad ogni passaggio può essere necessario rivedere il programma di sviluppo e la valutazione di un elemento (ad es. analisi strutturale) può influenzare le decisioni sul tipo e la quantità di dati necessari al passaggio successivo. Per questo la FDA raccomanda che lo Sponsor usi una procedura *'stepwise'* per definire la 'totalità dell'evidenza' che supporti una dimostrazione di biosimilarità. Incoraggia anche incontri per presentare i programmi di sviluppo del prodotto e stabilire una schedula di pietre miliari che siano di traccia per le successive discussioni con la FDA, in modo da facilitare lo sviluppo del biosimilare.

2. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Controllo di Qualità

Per dichiarare un alto grado di **intercambiabilità**, l'Azienda farmaceutica richiedente deve fornire sufficienti informazioni per dimostrare prima di tutto la biosimilarità e poi che il prodotto biologico può produrre gli stessi risultati clinici del prodotto di riferimento in ogni paziente. E, se il biologico è somministrato più di una volta, il rischio in termini di sicurezza o di ridotta efficacia dell'uso in alternativa o in sostituzione del prodotto biologico con quello di riferimento non deve essere superiore al rischio osservato con il prodotto di riferimento in alternativa o in sostituzione (sezione 351(k) del PHS Act).

Quando ci si riferisce all'intercambiabilità, come stabilito dalla FDA, sono richiesti **standard altissimi e tecnologie avanzate**. I progressi sulle **tecniche di produzione** possono aumentare la probabilità di ottenere un prodotto altamente biosimilare. La FDA richiede studi estesi, fisico-chimici e funzionali (con dosaggi biologici, di legame, di cinetica enzimatica) per valutare la biosimilarità. Le impurezze legate al prodotto

e al processo di produzione e le molecole che si legano al prodotto dovrebbero essere definite per la valutazione del potenziale impatto su purezza, sicurezza e potenza del prodotto. Può essere utile per l'Azienda comparare le differenze di qualità del nuovo prodotto con quelle del prodotto di riferimento. **Il tipo, la natura e l'estensione delle differenze tra il biosimilare proposto e il prodotto di riferimento** dovrebbero essere specificate e discusse e includono l'identificazione e la comparazione con informazioni di qualità importanti per la caratterizzazione del prodotto. I potenziali effetti sulla sicurezza, purezza e potenza devono essere supportati dai risultati ottenuti. Anche i dati clinici e non clinici devono dimostrare la biosimilarità: specialmente la capacità di discernere le differenze e il loro potenziale effetto su sicurezza, purezza e potenza. Se il riferimento per il biosimilare è un prodotto non autorizzato negli Stati Uniti, allora l'Azienda deve fornire ulteriori informazioni.

In definitiva, in questo documento si prendono in considerazione **tutte le fasi del processo di produzione**: da approcci 'quality-by-design' allo sviluppo produttivo, a caratteristiche qualitative di 'risk management' ed efficaci sistemi di qualità ne permettono la riuscita.

Le **impurezze** devono essere tutte identificate: analisi fisico-chimiche possono essere utili per rivelare impurezze legate al nuovo prodotto che non devono essere superiori a quelle del prodotto di riferimento; anche studi farmacologici e tossicologici servono a caratterizzare gli effetti biologici potenziali di specifiche impurezze (solo se sono superiori al prodotto di riferimento). Ma, in questo caso, la FDA suggerisce di preferire gli studi volti alla rimozione piuttosto che alla loro ricerca: tutte le impurezze legate al processo di produzione devono essere identificate e quantificate per assicurare accuratezza e sensibilità.

Infine, gli studi analitici che supportano l'approvazione di un prodotto biosimilare non dovrebbero essere focalizzati sulla caratterizzazione del prodotto in sé, ma far parte di una più **ampia comparazione** che include non solo il prodotto biosimilare, ma anche quello di riferimento e gli standard di riferimento con le informazioni pubblicamente disponibili. I risultati devono essere **accompagnati da studi di tossicità degli eccipienti** (tutti contenuti nella confezione) e **del prodotto biosimilare proposto**, prendendo in considerazione anche le diverse formulazioni.

Un'appropriata valutazione fisico-chimica e funzionale, dunque, deve comprendere anche la **stabilità** del prodotto, sempre in relazione a quello di riferimento, e tutte le analisi devono essere condotte in condizioni diverse di stress (alta temperatura, congelamento-scongelamento, esposizione alla luce e agitazione).

3. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009

Quest'ultimo documento della FDA serve a **chiarire specifici aspetti** della procedura da seguire per lo sviluppo e l'approvazione del prodotto biosimilare.

Le domande, con le relative risposte, sono raccolte **a gruppi** che definiscono le azioni che l'Azienda deve considerare nel programma di sviluppo del biosimilare e che cosa questa si deve aspettare dall'interazione con la FDA. Altre domande riguardano la formulazione e il confezionamento del nuovo prodotto e la procedura da intraprendere per ottenere la licenza. E ancora, altre sono sulla scelta degli studi clinici per definire l'efficacia del prodotto, oltre a supporto e precisazioni sulle informazioni pubbliche per la dimostrazione della biosimilarità. Infine, ma non meno importanti, sono fornite anche indicazioni per la determinazione di intercambiabilità e per l'utilizzo del prodotto biosimilare in ambito pediatrico.

Le Draft Guidance sono disponibili in forma integrale al link:

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm

Aspetti clinici e farmacoeconomici del trattamento con hx575 (epoetina alfa ricombinante umana) nei pazienti in emodialisi (studio policentrico ligure)

Alice Tarroni[1], Pietro Patrone[2], Roberto Ervo[3], Paolo Sacco[1], Angelica Parodi[2], Sandro Angeletti[3], Andrea Icardi[1]

[1] S.C. Nefrologia e Dialisi ASL3, Arenzano e Genova
[2] S.C. Nefrologia e Dialisi ASL4, Sestri Levante (GE)
[3] S.S. Dialisi Territoriale, Ventimiglia (IM)
Corrisponding author: Alice Tarroni (alicetarroni@libero.it)

Riassunto

L'avvento dei biosimilari in Nefrologia ha suscitato notevole interesse tra gli operatori del settore, sia per la disponibilità di nuovi farmaci per il trattamento dell'anemia da malattia renale cronica (MRC) che rappresenta una delle complicanze più comuni della popolazione nefropatica, sia per la possibilità di incidere sui bilanci economici, essendo gli erythropoietin stimulating agents (ESA) farmaci ad alto costo. Il brevetto di epoetina alfa è scaduto nel 2004. Nel giugno 2007 la Commissione per i prodotti medicinali per uso umano dell'agenzia europea dei farmaci (CHMP) ha dato parere positivo a tre prodotti biosimilari dell'epoetina alfa per il trattamento dell'anemia. L'utilizzo del biosimile dell'epoetina alfa denominato HX575 è stato autorizzato dall'AIFA nell'ottobre 2008 per il trattamento dell'anemia associata a MRC e pone i presupposti per un miglioramento dei parametri di costo/efficacia, tuttavia la casistica nazionale è ancora limitata. Scopo del nostro studio osservazionale e policentrico è stato valutare l'effetto e la sicurezza di HX575 nei pazienti emodializzati, sia in fase di correzione dell'anemia, sia in fase di mantenimento e calcolare le conseguenze sul piano farmacoeconomico. Dai risultati emerge che nel corso del periodo di osservazione, nei pazienti in emodialisi, l'epoetina alfa biosimile si è dimostrata non inferiore al prodotto originario e agli altri ESA, per quanto concerne sia l'efficacia sia la sicurezza. Nei pazienti naive la correzione dell'anemia è stata graduale, in assenza di modificazioni del dosaggio di partenza. Si è osservata, infine, una rilevante riduzione della spesa farmacologica dopo conversione a HX575. Pertanto, in base ai nostri dati, HX575 sembra essere un'alternativa cost-saving rispetto agli altri ESA in dialisi extracorporea, in cui la via endovenosa e il mantenimento della frequenza trisettimanale sono facilmente praticabili.

Introduzione

Il biosimilare è un farmaco simile a un medicinale biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. La natura biologica dei principi attivi comporta una maggior severità delle norme di registrazione rispetto ai farmaci generici che contengono un principio attivo ottenuto per sintesi chimica. I punti chiave che rendono difficile riprodurre un farmaco biologico o biotech sono due: la struttura e il processo produttivo ("il prodotto è il processo").

La complessità dei processi di produzione dei farmaci biologici e la necessità di ribadire che la sicurezza del paziente costituisce il principio fondamentale delle scelte terapeutiche hanno portato la Società italiana di

Nefrologia (SIN) e la Società Italiana di Ematologia [1] a esprimere in alcuni documenti ufficiali la propria posizione in merito ai biosimilari.

Nel maggio 2010 il Consiglio Direttivo della SIN ribadisce le seguenti indicazioni:

- I biosimilari e i prodotti di riferimento non sono intercambiabili
- È indispensabile la tracciabilità del farmaco somministrato per poter attribuire correttamente eventuali eventi avversi
- È necessario predisporre piani di farmacovigilanza.

Sostanzialmente viene diffuso un invito ufficiale alla cautela prescrittiva, viene ribadita la libertà del medico

prescrittore e viene consigliato di privilegiare il biosimile nel paziente naive.

Nell'aggiornamento di febbraio 2012, resosi necessario per l'accelerazione della diffusione dei biosimilari, soprattutto in campo nefrologico e per la disomogeneità nell'uso, la SIN mette in evidenza alcuni punti salienti in merito all'utilizzo delle epoetina biosimilari:

1. Il medico ha la responsabilità prescrittiva. Il nefrologo deve scegliere il farmaco originator o biosimile sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente e, in subordine, sulla base della spesa economica.
2. Nelle gare di acquisizione devono sempre essere previsti più lotti in base alle diverse caratteristiche degli ESA, per consentire al medico la scelta più appropriata alla condizione clinica del singolo paziente.
3. È sconsigliato il passaggio da originatore a biosimile e viceversa soprattutto nella somministrazione sottocutanea in quanto tale via è la più immunogenica.
4. I pazienti drug naive che inizino la terapia con ESA per via endovenosa sono il gruppo in cui l'utilizzo del biosimilare può essere più diffuso.
5. La continuità terapeutica deve essere garantita, in particolare in quei pazienti complessi con livelli di emoglobina stabilizzati con difficoltà.

Ad aprile 2012 è stato divulgato il documento redatto in occasione dell'incontro sul tema dei biosimilari, organizzato dalla Sezione Lombardia della SIN tra nefrologi e farmacisti tenutosi il 21 febbraio 2012 [2]. Il testo è stato elaborato da Francesco Locatelli e Lucia Del Vecchio e si articola in tre sezioni:

- aspetti regolatori
- farmacovigilanza
- problemi clinici

Nella prima parte si ricorda che, data la complessità del processo di produzione dei biosimili, la procedura regolatoria per provare la sicurezza e l'efficacia di un biosimile è molto più rigorosa che per il farmaco generico, ma l'iter risulta più breve rispetto a quello dell'originator. Questo per ottenere un risparmio economico. Vengono chiariti i concetti di comparabilità che indica il livello di consistenza tra le fiale di un biosimile prodotto da una stessa industria e di similarità che si riferisce al grado di somiglianza di un biosimile rispetto al suo originator. È importante che negli studi i biosimilari siano paragonati al loro prodotto di riferimento e secondo le linee guida EMA, per l'approvazione di ogni via di somministrazione sono necessari almeno due studi, di adeguata potenza e dati sulla sicurezza per un periodo di almeno 12 mesi [3]. I primi studi sui biosimilari dell'epoetina alfa sono stati condotti quando non era ammessa la somministrazione sottocutanea dell'originator, per i noti casi di aplasia delle cellule della serie rossa (pure red cell aplasia, PRCA), perciò inizialmente essi sono stati approvati solo per la via endovenosa. L'epoetina zeta ha, in seguito, ottenuto l'approvazione anche per la via sottocutanea [4].

La seconda parte affronta il problema tanto temuto della potenziale immunogenicità dei biosimilari, cioè la capacità di determinare una risposta immune nell'ospite con produzione di anticorpi. Emerge la raccomandazione di evitare, per quanto possibile, il passaggio da un ESA all'altro nel singolo paziente [5]. Il fattore chiave nella prevenzione di un evento avverso è la farmacovigilanza che richiede grande collaborazione tra medici e farmacisti.

Nella terza parte si ripercorre la storia dell'immissione in commercio dell'epoetina alfa introdotta in clinica per uso endovenoso tre volte alla settimana. Tali indicazioni si basavano sulla breve emivita della molecola e sulla popolazione target, inizialmente solo gli emodializzati sottoposti a tre sedute alla settimana. In seguito si è passati alla via di somministrazione sottocutanea con l'intento di evitare picchi ematici nella concentrazione del farmaco e ridurre le crisi ipertensive. Questa modalità di somministrazione ha consentito un risparmio quantificato nell'ordine del 30% [6] e ha permesso di estendere l'uso del farmaco anche ad altre popolazioni di nefropatici come i pazienti in fase conservativa, in dialisi peritoneale e trapiantati. La via sottocutanea, però, risulta più immunogena rispetto a quella endovenosa.

L'epoetina alfa è stata utilizzata su larga scala dal 1989 al 1998 su milioni di pazienti e in questo periodo si sono registrati solo 3 casi di aplasia delle cellule della serie rossa (pure red cell aplasia, PRCA). In seguito alle modifiche dello stabilizzante dell'epoetina alfa prodotta al di fuori degli Stati Uniti per evitare il rischio di encefalite spongiforme bovina, in Europa dal 1998 al 2003 si è osservato un aumento dell'incidenza di PRCA con 300 casi in pazienti in terapia sottocutanea [7,8,9]. L'uso sottocutaneo di epoetina alfa è stato, perciò, sospeso. Dopo alcuni anni, in seguito a una serie di provvedimenti attuati dalla casa produttrice, la somministrazione sot-

tocutanea è stata nuovamente ammessa, qualora non vi fosse un accesso vascolare disponibile.

La complessità del processo produttivo dei biosimilari potrebbe esporre a un aumentato rischio immunogeno, quantificabile solo dopo un'accurata esperienza clinica e studi post-marketing. Uno studio clinico che confrontava HX575 e l'originator epoetina alfa somministrati per via sottocutanea è stato interrotto per l'insorgenza di un caso di PRCA e uno di positività agli anticorpi neutralizzanti antieritropietina nel gruppo trattato con il biosimilare [10]. Un altro studio ha descritto gli effetti avversi immunologici e la perdita di efficacia in un gruppo di pazienti trattati con epoetina alfa biosimile, somministrata per via sottocutanea [11].

Nell'intraprendere la terapia con ESA in un paziente naive, va differenziata la scelta sulla base della tipologia del paziente. Dovendo preferire la via di somministrazione sottocutanea nel paziente in terapia conservativa, in dialisi peritoneale e nel trapiantato la scelta dovrà ricadere sugli ESA meno immunogeni e possibilmente a ridotta frequenza di somministrazione. Negli emodializzati si può scegliere agevolmente la via di somministrazione endovenosa degli ESA che riduce il rischio immunogeno. Va comunque segnalato un caso recente di PRCA in Giappone in un paziente emodializzato in terapia con epoetina alfa ricombinante umana per via endovenosa [12].

In conclusione viene ribadita la necessità per i biosimilari di una più rigorosa valutazione e farmacovigilanza rispetto ai farmaci generici chimici, ma viene riconosciuto ai biosimilari il merito di aver calmierato il prezzo degli originator.

Il brevetto di epoetina alfa è scaduto nel 2004. Nel giugno 2007 la Commissione per i prodotti medicinali per uso umano dell'agenzia europea dei farmaci (CHMP) ha dato parere positivo all'epoetina alfa biosimilare HX575 commercializzata con tre nomi: Abseamed, Binocrit e Epoetin alfa HEXAL [13,14]. Studi clinici su volontari sani hanno confrontato le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche e le diverse vie di somministrazione di HX575 e dell'originator [15,16,17]. Studi di efficacia e sicurezza sono stati condotti nel trattamento di pazienti con insufficienza renale cronica paragonando HX575 all'originator [18]; ulteriori dati in merito alla sicurezza del farmaco derivano da uno studio in pazienti affetti da anemia indotta da chemioterapia [19]. Uno studio prospettico randomizzato ha indagato la bioequivalenza e la potenza delle epoetine alfa attualmente registrate. Sono stati paragonati sia HX575 prodotto in Europa con l'originator americano, sia l'originator europeo con HX575 prodotto in due siti. I farmaci oggetto dello studio hanno dimostrato una sostanziale bioequivalenza e una potenza simile [20].

L'utilizzo di HX575 è stato autorizzato dall'AIFA a ottobre 2008 per il trattamento dell'anemia associata a MRC e pone i presupposti per un miglioramento dei parametri di costo/efficacia, tuttavia la casistica nazionale è ancora limitata. I primi dati italiani sono arrivati dallo studio EPO PASS [21] e il nostro studio intende aggiungere un contributo all'esperienza italiana.

Scopo di questo studio osservazionale e policentrico è valutare l'effetto e la sicurezza di HX575 nei pazienti emodializzati, sia in fase di correzione dell'anemia, sia in fase di mantenimento e calcolare le conseguenze sul piano farmaco economico [16].

Materiale e metodi

Sono stati selezionati 50 pazienti in trattamento emodialitico cronico trisettimanale. Sono stati inclusi nello studio solo soggetti con età superiore ai 18 anni e senza evidenza di patologia infiammatoria o neoplastica in atto. I pazienti, previo consenso informato scritto, sono stati sottoposti a trattamento con epoetina alfa biosimilare denominata HX575, commercializzata con il nome di Binocrit, per via endovenosa tre volte alla settimana. 44 pazienti erano già in terapia con altro agente stimolante l'eritropoiesi (ESA), 6 pazienti erano drug-naive (Figura 1). Nei pazienti già in terapia con ESA la dose prescritta, dopo la conversione a HX575, era pari a quella dell'ESA originator con un rapporto di 1:1 UI per gli ESA di prima generazione e con un rapporto di 1:200 UI per la darbepoetina. La dose iniziale prescritta nei pazienti drug-naive era 50UI/kg per tre volte alla settimana, come da scheda tecnica. Il periodo di osservazione medio è stato di 4.6 ± 1.5 mesi. Gli end-point primari comprendevano la valutazione dei parametri clinici e di laboratorio e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali. Sono stati presi in considerazione i livelli di emoglobina, ferritinemia e saturazione della transferrina. È stata, inoltre, analizzata la dose media settimanale somministrata. End-point secondario nei pazienti in fase di mantenimento era l'analisi della spesa farmaceutica mediante il calcolo del costo farmacologico/settimana/

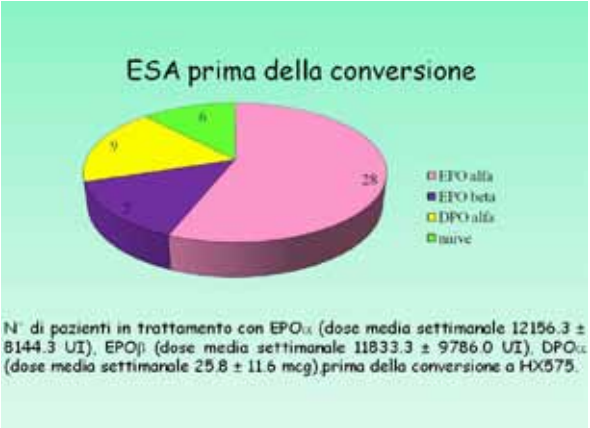


Figura 1

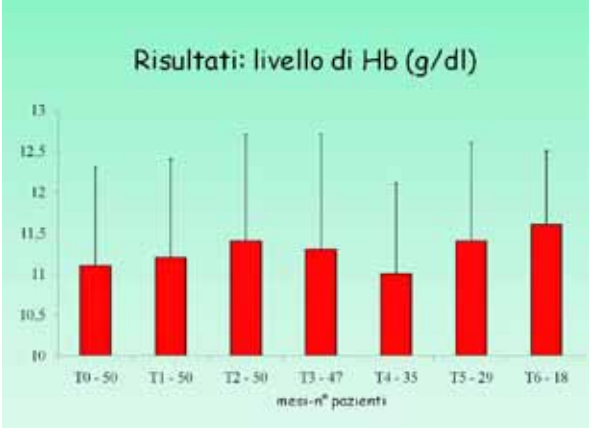


Figura 2

paziente in corso di terapia con sia con ESA originator sia con epoetina alfa biosimilare. I calcoli sono stati effettuati sulla base dei prezzi degli ESA della gara regionale ligure in vigore.

Risultati

Al termine del periodo di osservazione, nei pazienti in fase di mantenimento non si sono rilevate modificazioni significative dei seguenti parametri: emoglobina (Hb), ferritinemia e saturazione della transferrina (TSAT). In particolare il dato emoglobinico è risultato stabile nel corso dell'intero periodo di osservazione (Figura 2-3-4).

La dose settimanale media iniziale di HX575 è risultata pari a 11134,6 ± 7393,8 UI, alla 24ª settimana pari a 11823,3 ± 7143,5 UI, senza variazioni statistiche significative (Figura 5).

Nei pazienti naive l'incremento medio dell'emoglobina è risultato pari a 1,1±0,3 g/4 settimane.

Non sono stati rilevati eventi avversi riconducibili alla terapia con HX575. In particolare non si sono verificate crisi ipertensive nei soggetti trattati con HX575.

La dose media di HX575 è risultata sovrapponibile a quella utilizzata con gli ESA di prima generazione, epoetina alfa e beta originator in 35 pazienti.

Nei 9 pazienti in trattamento con darbepoetina il mantenimento dei livelli di Hb è stato ottenuto con una dose superiore di HX575 (rapporto di conversione 1:200). Va sottolineato che nel sottogruppo trattato con darbepoetina la dose media iniziale era maggiore rispetto alla dose media iniziale dell'intera popolazione studiata.

È stata calcolata la spesa farmaceutica media della terapia con ESA: era pari a 60,6 ± 43,2 euro/settimana/paziente prima dell'utilizzo di HX575, scendeva a 31 ± 18,2 euro/settimana/paziente dopo sei mesi di trattamento, con una riduzione media del 48,8 %.

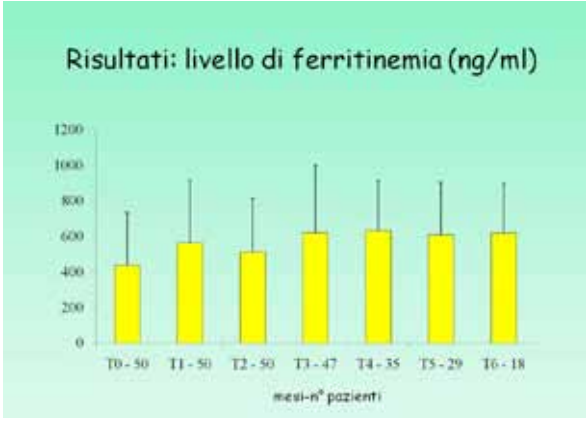


Figura 3

Scorporando i dati della spesa farmaceutica, in base ai diversi farmaci biologici originator, si osserva che nei confronti degli ESA di prima generazione il risparmio è stato pari al 54,8% per epoetina alfa e al 56% per epoetina beta, mentre nei confronti della darbepoetina il risparmio è stato pari a 11,2%. Quindi, pur a fronte di un utilizzo di una dose maggiore di HX575 nei pazienti che provenivano dal trattamento con darbepoetina, permane un risparmio economico significativo.

Conclusioni

L'ingresso delle eritropoietine biosimilari in Nefrologia ha suscitato interesse scientifico ed economico. Ampi dibattiti si sono accesi e tuttora l'utilizzo dei biosimilari è disomogeneo nelle differenti realtà. Bisogna ricordare che, data la complessità del processo produttivo del biosimilare, il biosimilare non può e non deve essere

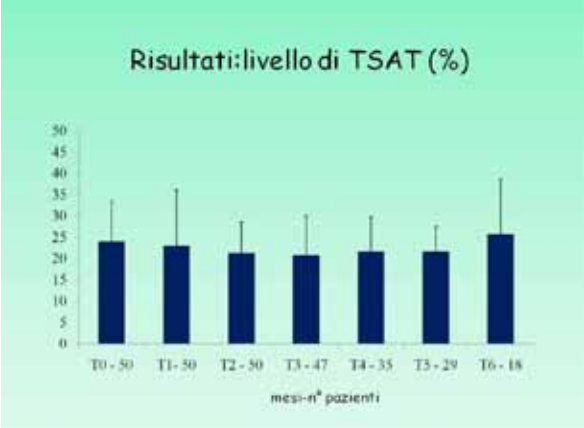


Figura 4

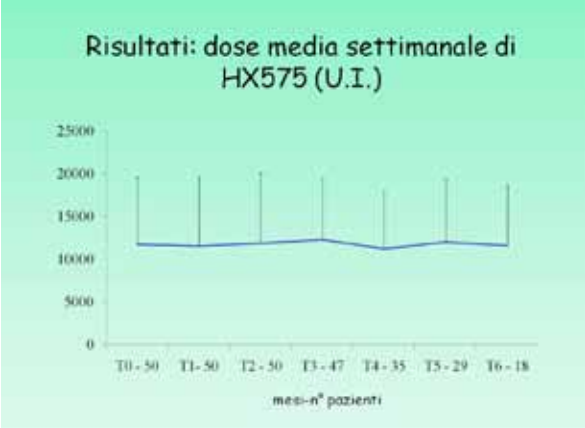


Figura 5

considerato equivalente al farmaco biologico originale. La responsabilità prescrittiva è esclusivamente del medico. Sono stati eseguiti studi di sicurezza ed efficacia sui biosimilari utilizzati in Nefrologia, ma va comunque esercitata con attenzione la farmacovigilanza. È indispensabile la tracciabilità del farmaco, soprattutto nel caso in cui si verifichino eventi avversi. Va garantita al paziente la continuità terapeutica, in particolare quando i valori target di emoglobina siano stati ottenuti con difficoltà. Nei pazienti drug-naive in terapia emodialitica il biosimilare arricchisce il ventaglio di possibilità terapeutiche a disposizione del nefrologo per la correzione dell'anemia da MRC. Sicuramente l'ingresso sul mercato farmacologico dei prodotti biosimilari ha permesso di calmierare i prezzi dei farmaci biologici originator.

L'utilizzo di HX575, epoetina alfa biosimilare, è stato autorizzato dall'AIFA a ottobre 2008 per il trattamento dell'anemia associata a MRC e pone i presupposti per un miglioramento dei parametri di costo/efficacia, tuttavia la casistica nazionale è ancora limitata. Il nostro lavoro intende aggiungere un contributo all'esperienza italiana. In questo studio osservazionale e policentrico sono stati valutati l'effetto e la sicurezza di HX575 nei pazienti emodializzati, sia in fase di correzione dell'anemia, sia in fase di mantenimento e sono state calcolate le conseguenze sul piano farmacoeconomico. Nel corso del periodo di osservazione, nei pazienti in emodialisi, l'epoetina alfa biosimilare si è dimostrata non inferiore al prodotto originario e agli altri ESA, per quanto concerne sia l'efficacia sia la sicurezza. Nei pazienti naive la correzione dell'anemia è stata graduale, in assenza di modificazioni del dosaggio di partenza.

È stata osservata una rilevante riduzione dei costi farmacologici dopo conversione a HX575, rispetto agli ESA originator di prima e seconda generazione. Pertanto, in base ai nostri dati, HX575 sembra essere un'alternativa cost-saving rispetto agli altri ESA in dialisi extracorporea, in cui la via endovenosa e il mantenimento della frequenza trisettimanale sono facilmente praticabili.

Ulteriori studi post-marketing saranno necessari per valutare gli effetti a lungo termine della terapia con eritropoietina alfa biosimilare. Da approfondire l'analisi di efficacia del farmaco in relazione alla terapia marziale effettuata [17].

Bibliografia

1. Barosi G, Bosi A, Abbracchio MP et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica. 2011 Jul;96(7):937-42

2. Locatelli F, Del Vecchio L, Limido A. Biosimilari : aspetti regolatori, medico-legali, di farmacovigilanza e di efficacia e sicurezza clinica. nephroMEET 2012

3. EMEA Guidelines 18 march 2010. www.emea.europa.eu/docs/en

4. Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, et al. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia.Adv Ther. 2010 Feb;27(2):105-17. Epub 2010 Mar 30.

5. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5 Suppl 2):27-33

6. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2002 Sep;40(3):439-46

7. Casadavall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346:469-75

8. Roger SD, Goldsmith D.Biosimilars: it's not as simple as cost alone. J Clin Pharm Ther 2008; 33:459-64

9. Gershon SK, Luksenburg H, Coté TR, et al. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin.N Engl J Med. 2002 May 16;346(20):1584-6; author reply 1584-6. Erratum in: N Engl J Med 2002 Aug 8;347(6):458

10. Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin-α (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. Clin Nephrol. 2012 Jan;77(1):8-17.

11. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, et al. Biosimilar recombinant human erytropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney Int (2011) 80, 88-92

12. Shimizu H, Saitoh T, Ota F, et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin.Acta Haematol. 2011;126(2):114-8.

13. Macdougall IC. Biosimilar epoetins. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1698-9.

14. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AH, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products Pharm Res. 2011 Feb;28(2):386-93

15. Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administration: an open-label randomised controller trial. BMC Clin Pharmacol 2009;9:10

16. Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al. Biosimilarity of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a epoetin beta after multiple subcutaneous administration. Int J Clin Pharmacol Ther 2009; 47 (6): 391-401

17. Sorgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administration. Pharmacology 2009;83 (2): 122-30

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

19. Weigang-Kohler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemiotheraoy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumors. Onkologie 2009; 32 (4): 168-74

20. Villa G. I biosimilari in nefrologia : lo studio ECO PASS e l'esperienza italiana. Biosimilari 2011; 2: 11-22.

21. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:29-36.

22. Kerkhofs L, Boschetti G, Luginiatic A et al. Use of biosimilar epoetin to increase hemoglobin levels in patients with chemiotherapy-induced anemia : real-life clinical experience. Future Oncol. 2012 Mar 23

BioSimilari
La rivista dedicata a differenze e similitudini tra farmaci biotecnologici

Gli oncologi: "I farmaci innovativi siano subito disponibili. Ancora troppe disparità, ripensiamo i prontuari regionali"

Riassunto

L'AIOM lancia un appello alle Istituzioni per la piena applicazione del Decreto Balduzzi che prevede l'immediato utilizzo dei nuovi trattamenti dopo l'ok dell'ente regolatorio europeo e italiano. Non servono più le approvazioni delle commissioni locali. Le terapie anti-cancro sono solo il 4% della spesa ospedaliera. Le esigenze di contenimento della spesa non possono danneggiare i pazienti. Francesco De Lorenzo, Presidente della Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia: "È inaccettabile che nel nostro Paese ancora perdurino difformità di accesso alle terapie". Il presidente AIOM, Stefano Cascinu: "È necessario agire sulle zone grigie dell'inappropriatezza e deve essere definito un budget annuale dell'oncologia nel nostro Paese".

I FARMACI oncologici innovativi devono essere subito disponibili in tutta Italia. Oggi non è così, perché in alcune Regioni i ritardi dovuti all'ulteriore approvazione di questi trattamenti nei Prontuari Terapeutici Regionali rischiano di compromettere la qualità delle cure. Ma i pazienti non possono più aspettare e gli oncologi, che ogni giorno lottano in prima linea contro il cancro, sono preoccupati. Chiedono che sia subito applicato senza modifiche il Decreto Balduzzi (Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158), recentemente convertito in legge, che stabilisce l'immediata disponibilità dei trattamenti innovativi in tutte le Regioni dopo il giudizio positivo dell'AIFA, senza attendere l'approvazione delle singole commissioni regionali e provinciali ed il successivo inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali, che vanno profondamente ripensati.

L'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), dal XIV Congresso Nazionale che si è svolto lo scorso ottobre a Roma, ha lanciato un appello alle Istituzioni perché venga immediatamente istituito un tavolo di lavoro con il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti. "L'obiettivo – ha spiegato Stefano Cascinu, presidente AIOM – è monitorare l'effettiva applicazione del Decreto Balduzzi e definire il budget annuale dell'oncologia nel nostro Paese. In Italia i farmaci oncologici rappresentano il 25% della spesa ospedaliera per i medicinali, ma incidono solo sul 4% dell'intera nosocomiale. Non solo. Le uscite per i farmaci oncologici sono rimaste sostanzialmente stabili negli ultimi anni, passando da 1,390 miliardi di euro nel 2008, a 1,550 nel 2010, a 1,530 nel 2011. È quindi necessario agire sulle zone grigie dell'inappropriatezza. Basti pensare che vi sono terapie di non comprovata efficacia che costano ogni anno al sistema circa 350 milioni di euro, il peso delle visite di controllo è pari a 400 milioni, quello dei marcatori tumorali ad alcune decine di milioni. La nostra società scientifica mette a disposizione strumenti efficaci per impostare azioni di politica sanitaria come il 'Libro Bianco', i 'Numeri del cancro' e le nuove Linee guida. Le esigenze di contenimento della spesa non possono danneggiare i pazienti. Oggi si stanno affacciando nuove armi efficaci contro alcuni tipi di tumori come il cancro del seno e il melanoma, non possiamo privare i malati di queste opportunità terapeutiche, pur sapendo che anche noi dobbiamo fare la nostra parte, puntando sulla migliore appropriatezza possibile".

Dall'autorizzazione europea di un farmaco alla delibera che ne permette l'immissione in commercio in

Italia trascorrono in media dai 12 ai 15 mesi. E ulteriori ritardi sono determinati dai tempi di latenza per la messa a disposizione a livello regionale dopo le approvazioni degli enti regolatori internazionali e nazionali.

"È inaccettabile – ha sottolineato Francesco De Lorenzo, Presidente della Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) – che nel nostro Paese ancora perdurino difformità di accesso alle terapie. Il principio cardine del provvedimento del Ministro Balduzzi è rappresentato dall'abolizione del terzo livello, regionale, di valutazione. Sono sufficienti le approvazioni da parte dell'ente regolatorio europeo e italiano. Questo decreto ristabilisce il principio costituzionale di tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività. I malati di tumore hanno diritto, per la grave patologia cui sono affetti, di ricevere sempre, ed ovunque residenti, la migliore terapia possibile, nel rispetto del principio di uguaglianza".

"È importante definire bene il concetto di innovatività in campo farmacologico – ha continuato il segretario nazionale AIOM, Carmine Pinto –. In oncologia è per noi legato al vantaggio terapeutico in termini di efficacia rispetto ai trattamenti già esistenti. Per garantire un accesso equo ai farmaci innovativi è necessario costituire un fondo nazionale per l'oncologia che consideri tutte le voci della spesa di questo settore, promuovendo anche un corretto utilizzo degli equivalenti e dei biosimilari. I prontuari e le commissioni regionali del farmaco, che svolgono spesso funzioni simili a quelle dell'EMA e dell'AIFA, hanno ben poca ragione di esistere. Sono fonte di ritardi per la disponibilità delle terapie innovative con potenziali pesanti ricadute per i pazienti e generano intollerabili disuguaglianze fra cittadini".

Un appello subito ripreso dal senatore Pd Ignazio Marino, Presidente della Commissione d'inchiesta sul Servizio Sanitario Nazionale, che ha dichiarato: "L'AIOM ha lanciato un appello di grande importanza per la tempestività dell'accesso ai farmaci e alle terapie nelle diverse regioni italiane. È vero che da una Regione all'altra possono esserci differenze significative nella disponibilità di nuovi farmaci, e questo è quanto mai grave nella cura del cancro, in cui la lotta contro il tempo è fondamentale. Queste disparità, determinate dal luogo in cui si vive e da lungaggini burocratiche legate all'esistenza dei prontuari terapeutici regionali, contrastano con il diritto alla salute e alla cura stabilito dall'articolo 32 della nostra Costituzione e devono essere superate".

Per migliorare l'assistenza oncologica e l'uso delle risorse, è inoltre necessario integrare le diverse strutture. Un importante strumento è rappresentato dalle reti oncologiche regionali. "Vogliamo procedere ad una sostanziale revisione dei centri presenti sul territorio nazionale – ha affermato Stefania Gori, tesoriere AIOM –. È essenziale che vengano realizzate quanto prima vere reti oncologiche regionali. Questo tipo di organizzazione offre la possibilità di integrare tutte le professionalità, gli strumenti e le competenze coinvolti nella gestione del problema oncologico, di condurre il paziente attraverso le diverse fasi di malattia senza soluzione di continuità, e, soprattutto, di assicurare un'omogeneità territoriale delle cure e la diffusione capillare di elevati standard di qualità. La ricaduta in termini di efficacia ed efficienza è immediata. Da troppo tempo ne parliamo e finora i risultati sono stati scarsi. I piccoli ospedali vanno messi in rete con quelli più attrezzati in modo che vi sia una circolazione delle esperienze. Ciò deve avvenire nell'ambito di una collaborazione molto stretta fra Istituzioni, società scientifiche e associazioni dei pazienti".

"Vanno inoltre definiti i criteri per individuare quali strutture, all'interno delle reti, possano trattare specifiche patologie, in base a esperienza, volumi di attività e risultati terapeutici – ha concluso il presidente Cascinu –. L'identificazione dei centri ad elevata esperienza per patologia implicherà importanti vantaggi per i pazienti e una riduzione di inefficienze e sprechi. Proprio considerando questo un punto cruciale per nuove programmazioni, AIOM insieme a FAVO, sulla base di una convenzione con il Ministero della Salute, ha analizzato più di 14 milioni di schede di dimissione ospedaliera: vi è un importante squilibrio fra centri che hanno trattato le diverse patologie e volumi di attività. Questo dato richiede un'attenta e cauta valutazione che può rappresentare un primo passo per procedere ad una seria riorganizzazione delle strutture oncologiche".

Notizie in breve

Cancro: "le visite di controllo non possono durare tutta la vita"

Roma, 15 maggio 2012 - Il 73% dei pazienti con una precedente diagnosi di tumore teme la recidiva della malattia, ma vive la visita di follow up (cioè l'insieme dei controlli clinici e strumentali successivi alla fine del trattamento) come un momento rassicurante, un modo per prendersi cura della propria salute. In meno del 20% dei casi questi controlli provocano ansia e preoccupazione. Il peso di questa attività non può però ricadere solo sull'oncologo, ma deve essere assorbito da più figure professionali, a partire dal medico di famiglia. È quanto emerge dalla prima indagine sull'organizzazione del follow up, che ha coinvolto sia gli oncologi che i pazienti, presentata al Senato nella VII Giornata nazionale del malato oncologico organizzata dalla FAVO (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia). L'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ha promosso un gruppo di studio permanente in collaborazione con CIPOMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri), SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) e FAVO su questo tema.
"Il follow up – ha sottolineato Stefano Cascinu, presidente AIOM – ha un impatto fondamentale sulla qualità di vita e sulla riduzione della mortalità dei pazienti. È necessario creare strumenti operativi per realizzare una proficua collaborazione con altre figure professionali. Più del 90% degli oncologi afferma che il ruolo del medico di famiglia andrebbe valorizzato meglio". Il modello organizzativo prevalente nel nostro Paese è quello "sequenziale": dopo una prima fase di follow up esclusivamente specialistico, è prevista una completa delega del paziente al medico di medicina generale. "Ma il tempo che intercorre tra i due momenti – ha continuato Cascinu - è variabile tra le diverse strutture (2-3, 5 o 10 anni) e non è trascurabile la percentuale di oncologi che dichiarano di mantenere in cura i pazienti per tutta la vita (55% nel caso delle neoplasie del seno e 30% di quelle del colon-retto). Il 35% dei pazienti riferisce di essere in follow up da più di 5 anni, a conferma che è diffusa, nelle oncologie italiane, la tendenza a proseguire indefinitamente questa pratica". In Italia vi sono circa 2.250.000 persone (pari ad oltre il 4% della popolazione residente) che vivono con una precedente diagnosi di tumore. Il 57% di questi casi (pari a 1.285.680 persone) ha ricevuto la diagnosi di neoplasia da oltre 5 anni e rappresenta una quota rilevante di persone con bisogni peculiari.
"Chiediamo – ha affermato Francesco De Lorenzo, presidente FAVO - che venga adottato un modello di 'cure integrate' che si caratterizza per una costante interazione tra i professionisti coinvolti nel follow up, in tutte la fasi della storia clinica della persona. Tale modello, pur non facendo mancare al paziente un riferimento sicuro, definisce un percorso di cura condiviso, garantisce un adeguato trasferimento delle competenze e distribuisce in modo più uniforme il peso dell'assistenza. Dal punto di vista delle risorse l'applicazione di un simile modello potrebbe contribuire a distribuire il carico assistenziale tra ospedale e territorio, evitando di privare il paziente e il medico di medicina generale del supporto dello specialista. Il mantenimento di un contatto con il centro di cura rappresenterebbe una garanzia di rapido rientro nel 'circuito' specialistico nel caso di sospetta ripresa di malattia."

Istat: nel 2010 il servizio sanitario nazionale ha speso 111 miliardi

Roma, 22 maggio 2012 - Nel 2010 il Servizio sanitario nazionale ha speso 111 miliardi di euro, pari a 1.833 euro pro capite. A livello regionale, si osserva uno scarto di circa 500 euro pro capite tra la provincia autonoma di Bolzano, che spende mediamente 2.191 euro per ogni residente, e la Sicilia, che ne spende 1.690. È quanto emerge dal Rapporto annuale 2012 dell'Istat. La quota di anziani trattati in assistenza domiciliare integrata è aumentata nel tempo (da 2 a 4,1 % tra il 2001 e il 2010), ma permangono gli squilibri regionali. Tutte le regioni del Mezzogiorno, ad eccezione di Abruzzo e Basilicata, presentano valori al di sotto dell'obiettivo del 3,5 % stabilito dal Quadro strategico nazionale 2007-2013. Le strutture residenziali per anziani offrono maggiore disponibilità nelle regioni del Nord (oltre 37 posti letto ogni 1.000 anziani residenti), persistente carenza in quelle del Sud (10 ogni 1.000 residenti). I divari nell'offerta di posti letto destinati alle persone con disabilità sono invece maggiormente legati all'ampiezza demografica dei comuni. I livelli di qualità più alti in termini di appropriatezza, efficacia e soddisfazione dei servizi ospedalieri si riscontrano in Piemonte, Valle d'Aosta, provincia autonoma di Trento, Veneto, Emilia-Romagna e Toscana, i più bassi in Campania e Sicilia. Nel 2011 la soddisfazione per i diversi aspetti del ricovero (assistenza medica, infermieristica e servizi igienici) presenta una forte variabilità regionale: è più elevata della media in tutte le regioni del Nord (tranne che in Liguria) e in Umbria, mentre nel Mezzogiorno l'insoddisfazione è molto diffusa e in alcune regioni riguarda l'80-90% delle persone che hanno subito un ricovero.

Oms: i Governi alzino la guardia contro le industrie del tabacco

Roma, 30 maggio 2012 - L'Organizzazione Mondiale della Sanità invita i vari Governi ad aumentare la vigilanza contro le industrie produttrici di tabacco. Secondo l'OMS, è necessario un maggior impegno per contrastare le iniziative, sempre più aggressive, delle multinazionali, che rischiano di vanificare le politiche attuate in questi anni per proteggere i cittadini dai danni del fumo. Il tabacco uccide sei milioni di persone l'anno nel mondo ed è una delle principali cause prevenibili di malattie e decessi.
"Negli ultimi anni, le multinazionali, senza vergogna - ha rilevato il Direttore Generale dell'Oms, Margaret Chan - hanno intrapreso una serie di azioni legali contro i Governi che sono stati in prima linea nella lotta al fumo. Oggi dobbiamo sostenerli più che mai". Secondo le indicazioni dell'Oms per mettere in guardia i Governi, le industrie mettono in atto tutta una serie di strategie, come influenzare i processi politici e legislativi, esagerare l'importanza economica del comparto, manipolare l'opinione pubblica per acquistare una veste di rispettabilità, screditare le prove scientifiche dei danni del fumo. "Infine bisogna tenere d'occhio le nuove strategie di marketing - ha ricordato Chan - che negli ultimi anni, per 'reclutare' nuovi fumatori, si sono concentrate sui giovani, in particolare sulle giovani donne".

Aifa: dagli Usa Sos sui costi dei farmaci, ma il sistema Italia tiene

Chicago, 2 giugno 2012 - Dagli Stati Uniti arriva l'allarme per il costo sempre maggiore dei farmaci antitumorali, che mette a rischio la sostenibilità del sistema, ma in Italia il Sistema Sanitario Nazionale ancora riesce a sostenere il 'peso' per la richiesta in crescita di questo tipo di medicinali. E ciò grazie ad un modello virtuoso che punta all'uso appropriato delle terapie farmacologiche. A tracciare il quadro della situazione italiana è il presidente dell'Aifa Sergio Pecorelli, in occasione del Congresso della Società americana di oncologia clinica (Asco). Il 30% delle pubblicazioni presentate all'Asco, ha sottolineato l'esperto, riguarda appunto quest'anno temi legati ai costi dei farmaci, alla sostenibilità e all'appropriatezza. Un problema, quello dei farmaci oncologici in particolare, ha detto, "molto sentito in Usa, dove il costo per la salute rappresenta il 19% del Pil.

In Italia, dove tale spesa è il 7-9% del Pil, la situazione presenta ovviamente delle differenze, anche perché il nostro sistema costa la metà e garantisce le cure a tutti". In generale, ha spiegato, i farmaci oncologici sono tra i più cari: "In Italia essi rappresentano il 25% della spesa ospedaliera per i medicinali, pari a 1,536 mld di euro. Tuttavia sul totale della spesa ospedaliera, la spesa per farmaci oncologici rappresenta il 4%. Inoltre, negli ultimi 4 anni, la spesa per tali farmaci si è pressoché stabilizzata, passando da 1,390 mld del 2008 ai 1,550 mld del 2010 e 1,530 mld del 2011; al contrario, la spesa per farmaci ospedalieri in generale è aumentata da 5,612 mld del 2008 a 7 mld del 2011".
Dunque, se è vero che i farmaci oncologici hanno un alto costo, ha rilevato Pecorelli, è "però anche vero che in Italia si è adottato un modello virtuoso che punta all'uso appropriato di tali medicinali attraverso un monitoraggio diretto con i medici prescrittori ed un sistema di rimborso per i farmaci che non hanno effetto sul paziente da parte delle aziende. Si controlla quindi l'efficacia della risposta ai farmaci da parte del paziente, per evitare prescrizioni inutili o inappropriate che, in Europa, raggiungono secondo stime di 4-5 anni fa il 37%". Un modello che però, ha avvertito Pecorelli, potrebbe non 'reggere' più a fronte di un ulteriore rialzo dei costi.

Gli enti sanitari hanno debiti per 40 mld di euro con i fornitori privati

Roma, 4 giugno 2012 - Nei confronti delle imprese private i mancati pagamenti delle Asl e delle Aziende ospedaliere hanno raggiunto, e probabilmente superato, la soglia dei 40 miliardi di euro, il 70% dei quali è in capo alle strutture ospedaliere del Centro-Sud. È quanto stima la Cgia di Mestre. Una cifra imponente che si è accumulata negli anni a seguito dei ritardi con i quali la sanità salda i propri fornitori. Al Sud la situazione più drammatica: per quanto riguarda le forniture dei dispositivi medici, nei primi 11 mesi del 2011 i tempi medi di pagamento in Calabria hanno raggiunto i 925 giorni; 829 sono i giorni registrati in Molise; 771 in Campania e 387 nel Lazio. Le oasi più felici, invece, sono le sanità della Lombardia (112 giorni), del Friuli Venezia Giulia (94 giorni) e del Trentino Alto Adige (92 giorni). A livello medio nazionale il dato ha raggiunto i 299 giorni. Con l'avvento della crisi, l'allungamento dei tempi di incasso delle fatture emesse dalle aziende fornitrici è aumentato in quasi tutte le Regioni, con una punta di 234 giorni registrata in Calabria. Dal 2009 al 2011, solo sei Regioni hanno accorciato i tempi: la Valle d'Aosta ed il Trentino A.A. (-5 giorni), il Lazio (-9), la Lombardia (-13), la Basilicata (-48) e la Puglia (-92).
"Per chi lavora con le Asl – ha dichiarato Giuseppe Bortolussi, segretario della CGIA di Mestre - l'attesa del pagamento è diventata una vera e propria 'via crucis'. Per ricevere i soldi delle forniture di Tac, siringhe, farmaci, servizi di lavanderia, pulizie, mense e servizi di sterilizzazione bisogna attendere tempi biblici. Nel frattempo, le imprese che subiscono un aggravio di oneri connessi all'esposizione verso il sistema bancario, devono sostenere anche una serie di costi amministrativi per sollecitare i pagamenti, senza contare che ancora una volta sono le piccole imprese a subire in misura maggiore gli effetti negativi del costante deterioramento della situazione di cassa degli Enti sanitari".

Rapporto Aifa: Italia divisa nel consumo di farmaci

Roma, 5 luglio 2012 - Nel 2011 si è assistito ad un'ampia variabilità regionale nei consumi e nella spesa territoriale per i farmaci. È quanto ha reso noto l'Aifa nel Rapporto Osmed. La spesa, a fronte di una media nazionale di 204,3 euro pro capite, oscilla da un valore massimo di 258 euro registrato nella Regione Sicilia ad un valore minimo di 149 euro della Provincia Autonoma di Bolzano. Il consumo di medicinali è in aumento in quasi tutte le Regioni, ad eccezione di Abruzzo, Campania e Puglia. Gli incrementi più elevati rispetto al 2010 si registrano in Lombardia e nelle provincie di Bolzano e Trento (rispettivamente +3,1 e +2,7%). Il Rapporto Osmed evidenzia una riduzione della spesa in tutte le Regioni, dove spiccano i valori di Calabria (-13,1%) e

Puglia (-8,8%). Tuttavia la combinazione dei fattori che hanno contribuito alla diminuzione della spesa non è omogenea sul territorio nazionale. In Calabria la riduzione è stata principalmente causata da uno spostamento delle prescrizioni verso specialità meno costose (effetto mix -8,5%) e da un calo dei prezzi (-5,5%). In Puglia sono stati determinanti la riduzione dei prezzi dei medicinali (-6,6%) e il loro consumo (-2,4%). La Campania è la Regione in cui è stato osservato il più elevato spostamento della prescrizione verso specialità più costose (effetto mix +4,0%). Le riduzioni di prezzi e consumi si attestano rispettivamente a 5,2% e 3,7%. "Queste disomogeneità regionali – ha commentato il Direttore Generale Aifa, Luca Pani - evidenziano delle possibili sacche di inappropriatezza prescrittiva su cui è importante lavorare, in sinergia con tutti gli attori coinvolti, per allineare quanto possibile il sistema e garantire un accesso al farmaco tempestivo ed uniforme sul territorio. È sorprendente notare come gli Stati Uniti, che applicano il principio del federalismo a tutti i livelli, non abbracciano tale approccio nel gestire la sanità, mentre l'Italia si rivela federale nella declinazione locale dell'assistenza sanitaria".

Pecorelli: "L'attività fisica entri nell'agenda dei governi"

Londra, 1 agosto 2012 – La sfida è garantire a tutti i cittadini del mondo l'accesso alle cure. Il divario tra i Paesi industrializzati e quelli in via di sviluppo rischia di diventare insanabile. Solo l'innovazione e la promozione di stili di vita corretti, che includano lo sport e una dieta equilibrata, rappresentano la chiave per sconfiggere l'epidemia di malattie croniche, che potrebbe mettere in ginocchio i sistemi sanitari di tutti i Paesi. Londra, città olimpica, diventa la sede del Global Health Summit, il più importante meeting internazionale di politica sanitaria mai realizzato. Più di 250 esperti provenienti da 25 Paesi, inclusi ministri e rappresentanti delle Istituzioni al più alto livello, si riuniscono nella capitale inglese per affrontare temi che interessano direttamente la popolazione mondiale, dall'invecchiamento alle nuove tecnologie. Il Summit è parte integrante del programma delle Olimpiadi e Londra offre la vetrina ideale per dare visibilità ad argomenti decisivi.
"Lo sport e una dieta sana – ha spiegato Sergio Pecorelli, presidente dell'AIFA, invitato al meeting dal primo ministro inglese David Cameron - rappresentano gli strumenti per mantenersi in salute e sconfiggere le malattie croniche legate a stili di vita sbagliati, come il diabete, i tumori e le patologie cardiovascolari. È dimostrato che lo sport riduce in modo notevole le possibilità di sviluppare un cancro: infatti i sedentari hanno una probabilità del 20-40% superiore di ammalarsi. La prevenzione attraverso l'attività fisica deve entrare nell'agenda dei governi di tutto il mondo. I campioni olimpici possono costituire modelli da seguire per le generazioni più giovani, che hanno, rispetto alle precedenti, una notevole aspettativa di vita. Oggi l'11% della popolazione mondiale ha più di 60 anni, si calcola che nel 2030 questa percentuale salirà fino al 17% e nel 2050 al 22%. E l'Italia si colloca ai vertici della classifica della longevità: è il secondo Paese al mondo, dopo il Giappone, per aspettativa di vita". In base alla "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010" del Ministero della Salute gli italiani vivono sempre più a lungo: dei 60.626.000 abitanti censiti al primo gennaio 2011, ormai oltre uno su cinque (il 20,3%) ha più di 65 anni, mentre i giovani fino a 14 anni sono il 14% e la popolazione in età attiva (15 - 64 anni) è pari a meno dei due terzi del totale. La speranza di vita alla nascita è pari a 78,8 anni per gli uomini e a 84,1 per le donne. Ma, in base ai dati Istat, la percentuale di sedentari nella popolazione italiana è del 38,3%: si tratta di più di 22 milioni di persone che dichiarano di non praticare attività fisica nel tempo libero. "Il nostro sistema sanitario funziona – ha continuato Sergio Pecorelli -, perché garantisce le cure a tutti i cittadini. Il CONI e la Federazione Medico Sportiva Italiana sono attivi con progetti importanti ma è necessario che tutte le Istituzioni si impegnino di più per far comprende i rischi legati alla sedentarietà. Anche l'innovazione, che include sia i nuovi farmaci che le tecnologie, è essenziale perché da un lato permette di curare i malati, dall'altro di sviluppare i sistemi economici dei Paesi. Solo così i sistemi sanitari potranno superare la sfida della sostenibilità".

Aifa: "Da sempre sosteniamo i farmaci generici, biologici e biosimilari"

Roma, 17 agosto 2012 - "L'AIFA ricorda il suo impegno per riaffermare la stessa efficacia e sicurezza tra i farmaci equivalenti e i cosiddetti farmaci di marca o griffati". È quanto si legge in una nota ufficiale diffusa dall'Agenzia del Farmaco. "Gli equivalenti - si legge nel documento - contribuiscono al mantenimento della sostenibilità del sistema consentendo, da un lato, al SSN di liberare risorse indispensabili per garantire una sempre maggiore disponibilità di farmaci innovativi, dall'altro, al cittadino di risparmiare di propria tasca all'atto dell'acquisto dei medicinali". Tra le tante iniziative legate alla promozione dei farmaci generici, l'Agenzia ricorda che "nelle scorse settimane ha pubblicato sul proprio sito istituzionale, in Primo Piano, un documento dedicato ai medicinali equivalenti che riflette la posizione dell'AIFA sull'argomento e spiega alla popolazione generale, con termini chiari e comprensibili, i vantaggi derivanti per tutti da un maggior impiego di questi medicinali".
Infine l'Agenzia ha ricordato che "anticipando una problematica che emergerà in un prossimo futuro l'AIFA ha messo in rete dal 1 agosto un Concept Paper sui farmaci biosimilari per assicurare e promuoverne l'utilizzo, fornendo agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive anche su questo argomento. I medicinali biologici e i biosimilari rivestono, infatti, un ruolo essenziale per il trattamento di numerose patologie, per tale ragione l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ritenuto indispensabile fornire un documento il cui obiettivo è quello di definire le condizioni necessarie in ambito farmaceutico per assicurare un adeguato utilizzo e accesso anche ai prodotti biosimilari.

Istat: spesa sanitaria delle Regioni troppo spostata su ospedali

Milano, 4 settembre 2012 - Nelle Regioni la spesa sanitaria è ancora troppo incentrata sull'assistenza ospedaliera. È quanto rileva un'analisi condotta dal Centro studi Fnomceo (Federazione Nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri) su dati dell'ultimo Rapporto Istat sui servizi sanitari. L'ultima ripartizione dei fondi Stato-Regioni 2010-2012 prevede che il 5% delle risorse deve essere indirizzato all'assistenza collettiva in ambiente di vita e lavoro, il 51% a quella distrettuale e il 44% a ospedali. Dalla ricerca emerge come solo Piemonte, Emilia-Romagna e Toscana rispettino effettivamente gli accordi sottoscritti. Nelle altre Regioni, soprattutto Lazio, Abruzzo e Sicilia, la spesa risulta invece ancora troppo spostata verso l'assistenza ospedaliera a discapito delle attività di promozione della salute e dell'assistenza distrettuale. "I principali squilibri tra Regioni - si legge nel Rapporto Istat - si osservano nei servizi preposti alla presa in carico di pazienti cronici e la gestione della post acuzie, principalmente rivolti ad anziani e disabili. Il numero di anziani per 100 residenti over 65 trattati con Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) è comunque raddoppiato nel tempo, passando da 2,0 nel 2001 a 4,1 nel 2010".
Negli "Obiettivi di servizio" previsti nel Quadro strategico nazionale 2007-2013 per le Regioni del Mezzogiorno, la quota di anziani beneficiari di ADI dovrebbe diventare di 3,5 ogni 100 residenti di 65 anni e oltre. Ma, ad eccezione di Abruzzo e Basilicata, tutte le Regioni del sud presentano valori al di sotto del target. In Puglia e Sicilia gli anziani trattati in ADI sono circa la metà rispetto all'obiettivo fissato.

Europa 'copia' linee guida italiane su esercizio fisico

Roma, 28 settembre 2012 - I medici sportivi di tutta Europa prescriveranno l'attività fisica ai propri pazienti sulla base delle linee guida italiane. Lo hanno annunciato gli esperti riuniti durante il Congresso mondiale di Medicina Sportiva a Roma, che hanno però fatto presente che nel nostro Paese non sono ancora largamente applicate. ''Non c'è dubbio che l'attività fisica possa far bene alla salute quanto i farmaci, ma solo con una cor-

retta prescrizione - ha spiegato Joseph Cummiskey, presidente della Federazione europea dei medici sportivi (Efsma) - abbiamo iniziato un processo per formulare le linee guida europee definitive entro settembre 2013, e ci ispireremo a quelle italiane". Le linee guida messe a punto dai medici italiani prevedono di tenere conto oltre che dei parametri clinici usuali come altezza, peso o pressione, anche del concetto di 'efficienza fisica', calcolabile tramite un semplice esame e necessaria a stabilire la giusta quantità di esercizio da fare: "Non basta dire a una persona 'vai in piscina', o raccomandare genericamente di fare esercizio, perché se è troppo poco non serve, mentre se è troppo può far male - ha spiegato Maurizio Casasco, presidente della Federazione Medico Sportiva Italiana - noi abbiamo messo a punto un vero e proprio manuale per la prescrizione corretta che è a disposizione di tutti. L'Europa ce lo copia, e dovrebbero usarlo anche i medici italiani". Nel 2020, hanno ricordato gli esperti, il 70% delle morti europee sarà dovuta a cause dipendenti dagli stili di vita: "L'Italia è all'avanguardia della medicina sportiva mondiale - ha sottolineato Fabio Pigozzi, presidente della Federazione Internazionale di Medicina dello Sport - ma è maglia nera per quanto riguarda l'obesità infantile, perché manca una vera cultura sugli stili di vita".

Assobiotec, ddl su farmaci biotecnologici diventi legge. Balduzzi, necessario approfondire il tema

Roma, 30 ottobre 2012 - Tutelare i pazienti, difendere i brevetti, promuovere l'innovazione, garantire il risparmio. Sono gli obiettivi contenuti nel disegno di legge 1875 in Senato sui farmaci biologici e biosimilari, un ddl presentato nel 2009 e ancora fermo. Di questo si è parlato in Senato, con numerosi ospiti che hanno discusso sull'argomento, in un incontro organizzato da Assobiotec, associazione che riunisce tutte le aziende operanti nel mondo delle biotecnologie, con la collaborazione dell'Associazione Parlamentare per la tutela e la promozione del diritto alla prevenzione. Il ddl 1875 mira a supplire alle carenze legislative in materia e prevede la non sostituibilità automatica tra farmaci biotecnologici 'originator' e biosimilari, e subordina la sostituibilità del farmaco biotecnologico al consenso del medico. Il disegno di legge prevede inoltre che per i bandi di gara non sia applicabile il concetto di equivalenza terapeutica tra farmaci biotecnologici. Per il Ministro della Salute, Renato Balduzzi, "è necessario approfondire il tema della non sostituibilità automatica nel ddl 1875". L'invito quindi è di evitare posizioni unilaterali e "non creare nel settore dei farmaci biologici e biosimilari la guerra fratricida tra i diversi comparti dell'industria farmaceutica".
La sicurezza dei pazienti, l'efficacia dei farmaci biosimilari, i potenziali benefici economici per i sistemi sanitari universalistici, le difficoltà tecniche nella produzione, l'appropriata sperimentazione scientifica sono tutti temi di grande rilievo che il legislatore deve valutare per normare una materia che, stando all'entrata in commercio dei medicinali biosimilari, merita una rapida definizione a beneficio degli interessi di pubblica sanità. Un farmaco biosimilare, tuttavia, può essere notevolmente diverso dal prodotto originatore. Per Alessandro Sidoli, presidente di Assobiotec, bisogna "parlarsi nell'interesse del paziente e dell'intera filiera evitando posizioni di parte. Nel 2014 sei su dieci tra i farmaci più venduti saranno biotecnologici, da qui l'urgenza di una nuova normativa. Assobiotec ha una posizione pienamente allineata su questo tema con l'Agenzia italiana del farmaco". Per Antonio Tomassini, presidente della Commissione igiene e sanità al Senato, "oggi la necessità è garantire gli stessi servizi con meno soldi, questo impone provvedimenti mirati invece sui farmaci c'è ancora molta confusione. C'è la necessità di una legge e il disegno di legge di tre anni fa è stato firmato dai gruppi più importanti della Commissione sanità. Occorre ristabilire la continuità terapeutica e l'autonomia prescrittiva del medico, e anche respingere la sostituibilità automatica del farmaco biosimilare". Per Cesare Cursi, presidente della Commissione industria al Senato, "è arrivato il momento di un quadro legislativo che definisca che cosa è un biosimilare".

Questa pubblicazione è stata realizzata con un educational grant di