FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

MONITORAGGIO APPROPRIATEZZA FARMACI BIOSIMILARI

Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico, fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di persone hanno già beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative, insufficienza renale cronica, tumori, ecc. Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi e investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore allocazione delle risorse disponibili. Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale.

Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale, autorizzato in Europa ad esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante. Quindi, i medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattare un numero maggiore di pazienti e di accedere a terapie ad alto impatto economico.

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche) e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Tali studi includono la valutazione dell'immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (similarity throughout), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti in termini di sicurezza ed efficacia tra i due prodotti.

L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili, poiché non clinicamente rilevanti.

Aifa chiarisce la sua posizione sull'uso dei farmaci biosimilari con un secondo position paper (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf), che riprende un concept paper del 2016, superando il primo documento redatto sull'argomento nel 2013. Rispetto alla più datata posizione di Aifa, il nuovo position paper contiene almeno due novità rilevanti.

Da un lato, il documento afferma il principio dell'intercambiabilità: "*Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'Aifa considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento*". Dall'altro, cancella in meno di due righe qualsiasi riferimento ai pazienti "naïve", ritenuti in passato come destinatari privilegiati del biosimilare: *le considerazioni sull'intercambiabilità valgono",* spiega l'agenzia, *"tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura*".

Ancora più chiarezza viene fatta sull'iter per la valutazione della biosimilarità: "E' condotto, dall'Agenzia europea dei medicinali (Ema) e dalle autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili". Dunque, secondo Aifa, *non sono necessarie "ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale".*

Nonostante le normative EMA ed OMS attualmente vigenti definiscano con chiarezza l'affidabilità e il ruolo terapeutico dei biosimilari, il Position Paper Aifa, in definitiva, non impartisce indicazioni relativamente al loro utilizzo al posto dei rispettivi originator. Infatti, lo stesso Position Paper, alla fine del documento, non finalizza né concretizza le sue asserzioni in indicazioni di policy, anzi le vanifica, dando al medico la possibilità di scegliere, senza alcun vincolo, tra originator e biosimilare.

La mancanza di chiarezza nel documento dell'Agenzia rende ancor più necessario il monitoraggio delle prescrizioni di questi farmaci e l'applicazione di un approccio terapeutico multidisciplinare in cui il medico, una volta individuata la molecola, si confronta con il farmacista nello scegliere tra medicinale originator e biosimilare, cercando, laddove possibile, di promuovere la prescrizione di quest'ultimo, in un'ottica di efficacia, sicurezza ed economicità, come anche raccomandato più volte dalla regione a partire dal prot. regionale N. 6812/A1400 del 31.03.2015.

Il primo biosimilare al mondo (Omnitrope®, bisimilare della somatropina) è stato introdotto in Europa nel 2007 con l'obiettivo di garantire un migliore accesso ai farmaci biologici ai pazienti europei. Da allora le aziende del comparto hanno continuato a investire in innovazione portando a 20 il numero dei biosimilari oggi disponibili sul mercato UE.

L'Italia si conferma il terzo mercato biologico in termini di valore in Europa e si posiziona come leader nella diffusione dei biosimilari, con una crescita costante nell'arco di un decennio. In particolare, da gennaio ad agosto 2018, le 10 molecole biosimilari in commercio sul mercato italiano -epoetine, filgrastim, somatropina, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine, etanercept, rituximab, enoxaparina e insulina lispro, per un totale di 45 prodotti - hanno assorbito il 13% dei consumi nazionali contro l'87% detenuto dai corrispondenti originator, con una crescita del 19% rispetto ai primi otto mesi del 2017. (1)

Secondo i dati resi disponibili dall'Italian Biosimilars Group (IBG), organo ufficiale di rappresentanza dell'industria dei farmaci biosimilari in Italia, a registrare il maggior consumo di biosimilari per tutte le molecole in commercio sono la Valle d'Aosta e il Piemonte: in entrambe quotano il 43,24% del mercato complessivo di riferimento ma si arriva all'81,44% del mercato per l'insieme delle cinque molecole in commercio da almeno 3 anni (epoetine, filgrastim, somatropina, infliximab, follitropina alfa) (1).

I dati del 2017 raccolti nell'ultimo Rapporto Osmed (pubblicato Luglio 2018) hanno confermato, rispetto all'anno precedente, l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio : epoetine (+65,1%), somatropina (+101,8%) e fattori della crescita (+34,8%) che hanno contribuito alla riduzione della spesa, rispettivamente del -8%, del -4,4% e -

6,9%.

Il suddetto Rapporto evidenzia che i farmaci immunomodulatori, oggetto di questo progetto, e gli antineoplastici rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2017, pari a più di 5.063 milioni di euro (83,57 euro pro capite). In particolare nell'ambito degli acquisti di farmaci immunomodulatori ed antineoplastici da parte delle strutture pubbliche, gli anticorpi monoclonali sono la prima categoria in termini di spesa pro capite (20,36 euro), seguita dagli inibitori della proteina chinasi (12,85 euro pro capite) e dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) (10,94 euro pro capite); per tutte e tre le categorie descritte si registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto all'anno precedente. Dal momento che per gli anti TNF-alfa sono disponibili medicinali biosimilari, diventa cruciale promuoverne la prescrizione non solo in termini di appropriatezza ma anche e soprattutto di sostenibilità dei trattamenti.

Obiettivi

In base alla suddette premesse, la S.C. Farmacia Ospedaliera dell' A.O. Mauriziano di Torino ha sviluppato il presente progetto al fine di:

- monitorare, in *real-life,* gli effetti di sovrapponibilità tra originator e biosimilare e tra biosimilare e biosimilare, con rilevazione dei *Real Word Data* (RWD) in termini di *effectiveness*, tollerabilità e sicurezza anche in un ottica di Farmacovigilanza;
- monitorare attraverso il confronto con i clinici l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biosimilari (classi ATC **B03XA01, L04AB01, L04AB02, L04AB04**) *versus* i loro "originator" e *versus* altri medicinali brand nell'ambito della stessa classe di appartenenza, verificando, tramite l'impiego di software gestionali, l'andamento dei consumi e della spesa rispetto al trend nazionale e regionale;
- istituire un registro interno per la raccolta dei RWD ricavati dal monitoraggio dell'impiego dei suddetti farmaci;
- monitorare la spesa per i suddetti farmaci sostenuta dall' A.O.Mauriziano;
- monitorare la correttezza dei dati registrati nel tracciato File F per i suddetti farmaci, sia in regime di somministrazione (tipologie 06 e 10) che in regime di distribuzione diretta (tipologia 03);

Se in letteratura sono già presenti lavori a favore dello *switch* da originator a biosimilare, mancano ancora lavori a supporto di *switch* multipli tra biosimilari sia in termini di efficacy che di safety, e pochi lavori al momento hanno studiato la componente immunogenica legata a tali switch.

Questo progetto consentirà a clinici e farmacisti di ampliare le proprie conoscenze in tema di farmaci biosimilari, di ricavare dati di Real Word Evidence (RWE), tenendo sotto controllo la spesa al fine di garantire una maggiore sostenibilità del SSN e far fronte, al tempo stesso, alla situazione che si sta concretizzando in Piemonte dove, in seguito alla gara relativa alla "Fornitura di farmaci ospedalieri e farmaci necessari alla distribuzione diretta con il metodo in nome e per conto inseriti nel Prontuario Regionale PHT e servizi connessi in favore delle Aziende del Servizio Sanitario della Regione Piemonte e per l'Azienda USL Valle d'Aosta promossa dalla Società di

Committenza Regionale (SCR)", nell'arco di un breve spazio temporale si stanno aggiudicando, per la stessa molecola, biosimilari prodotti da aziende diverse.

Il fine ultimo resta garantire al paziente il trattamento più appropriato per la sua condizione patologica, allocando nel modo migliore le risorse economiche a disposizione.

Risultati

A seguire sono riportati i risultati ottenuti attraverso l'analisi ed il monitoraggio delle prescrizioni, delle dispensazioni e dei consumi dell'A.O. Mauriziano. Si è deciso di suddividere i risultati in base alle classi ATC prese in esame.

B03XA01 eritropoietina (EPO)

La prima eritropoietina umana ricombinante fu purificata nel 1985 dopo la clonazione del gene EPO umano, e dal 1988 fu immessa in commercio per il trattamento dell'anemia secondaria a malattie renali; successivamente fu poi indicata per la terapia di sostegno dei pazienti oncologici con anemia secondaria a trattamento chemioterapico. In Europa la copertura brevettuale di EPO alfa, commercializzata da Janssen Cilag con il nome Eprex®, è scaduta nel 2004.

A partire dal 2007, l'EMA ha autorizzato 3 medicinali biosimilari a base di epoetine: Binocrit (epoetina alfa), Abseamed (epoetina alfa) e Retacrit (epoetina zeta). Ad oggi in Italia sono in commercio due medicinali classificati come biosimilari di Eprex®(EPO alfa) : Retacrit® (EPO zeta) e Binocrit® (EPO alfa).

Il già citato Rapporto Osmed, nell'individuare la variabilità regionale nella spesa e nel consumo dei biosimilare, evidenzia che in Piemonte la maggior parte della spesa relativa al consumo di EPO è dovuta all'impiego del medicinale biosimilare (Figura 1).

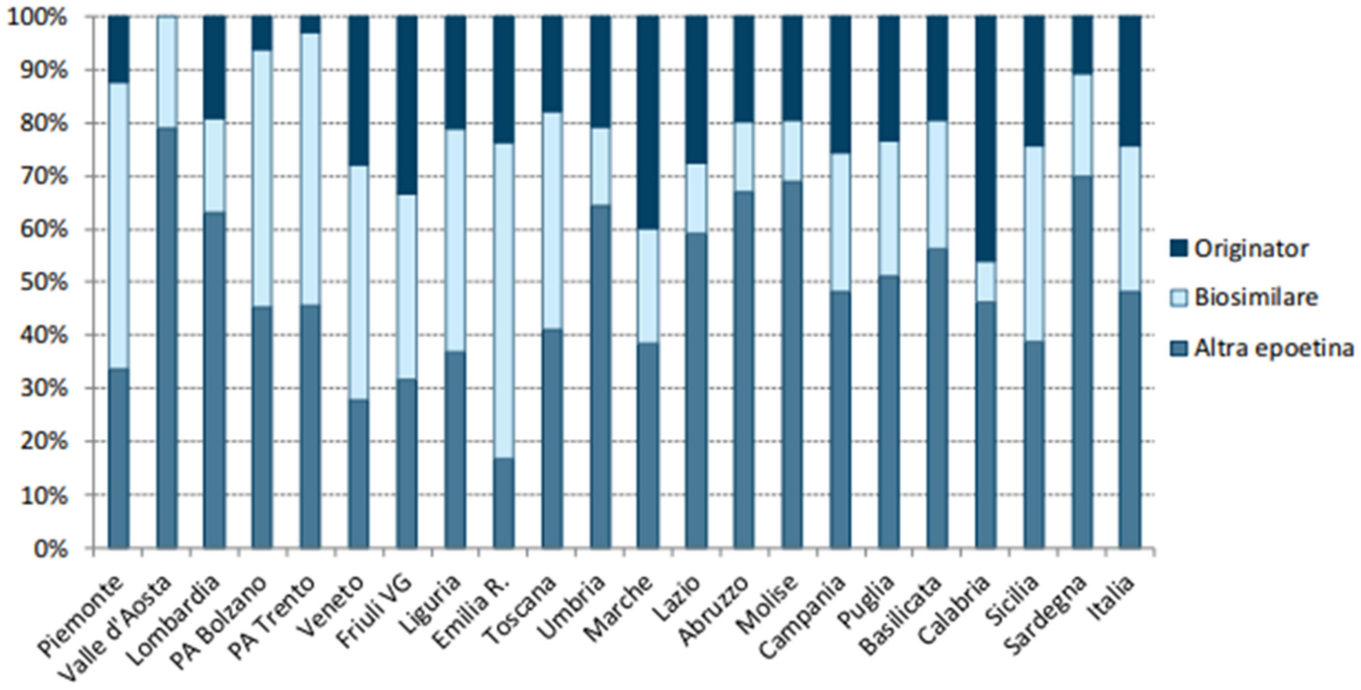

Figura 1Variabilità regionale nell'incidenza % della spesa dei farmaci biosimilari dell'epoetina: anno 2017

Nel 2018, con GU 5a Serie Speciale - Contratti Pubblici n.54 del 11-5-2018, la Regione Piemonte rinnova l' accordo quadro per la fornitura di medicinali a base di eritropoietina (vedi figura 2.) dove sono stati aggiudicati esclusivamente i biosimilari Retacrit e Binocrit.

REGIONE PIEMONTE

DIREZIONE SANITÀ
Settore ASSISTENZA FARMACEUTICA INTEGRATIVA E PROTESICA
settore.farmaceutico@regione.piemonte.it

Protocollo n. * Prot. n. 15074/A1404A del 03.07.2018

Torino, *

* *n° e data della registrazione di protocollo riportati nei metadati di DoQui ACTA*

Classificazione: 14.120.40,fasc.11/2018

Trasmessa a mezzo email

Ai Direttori Generali
delle Aziende Sanitarie Regionali

Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici Territoriali e Ospedalieri

LORO SEDI

OGGETTO: Applicazione dell'art. 1 comma 407 della legge 232/2016 - Accordi quadro.

Gentili Direttori,

SCR Piemonte SpA e la Regione Piemonte, con il supporto del Nucleo Tecnico Farmaci di cui alla DD n. 364 del 1.06.2017, come integrata dalla DD n. 634 del 11.10.2017, in applicazione della lettera a) del comma 407 dell'articolo 1 della legge in oggetto ha espletato una procedura pubblica di acquisto mediante utilizzo di accordi quadro, per i medicinali sotto riportati
:

- *Eritropoietina 1.000 U.I prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 2.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 3.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 4.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 5.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 6.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 10.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Eritropoietina 30.000 U.I. prep. iniettabile*
- *Infliximab 100 mg prep. iniettabile*
- *Filgrastim 30 MUI prep. iniettabile*

Figura 2 Accordo quadro (gara SCR 22-2018 ultimo aggiornamento 10.7.18)

La figura 3 mostra l'andamento in termini di spesa delle EPO sostenuta dalla nostra azienda nel periodo 01.07.2018 – 28.02.2019 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. Come si evince dal grafico il consumo dell'*originator* è bassissimo ed è dovuto al solo caso di un paziente onco-ematologico, in stato avanzato di malattia con eritrodisplasia grave, per cui sono state acquistate 3 sirighe di Eprex 40.000 UI in seguito alla decisione, condivisa tra i clinici e S.C. Farmacia Ospedaliera. Il paziente, precedentemente trattato con biosimilare, non aveva infatti risposto alla terapia con biosimilare e per tale ragione, come *rescue therapy*, si è provato a ricorrere, con beneficio, all'impiego dell'o*riginator* al massimo dosaggio consentito.

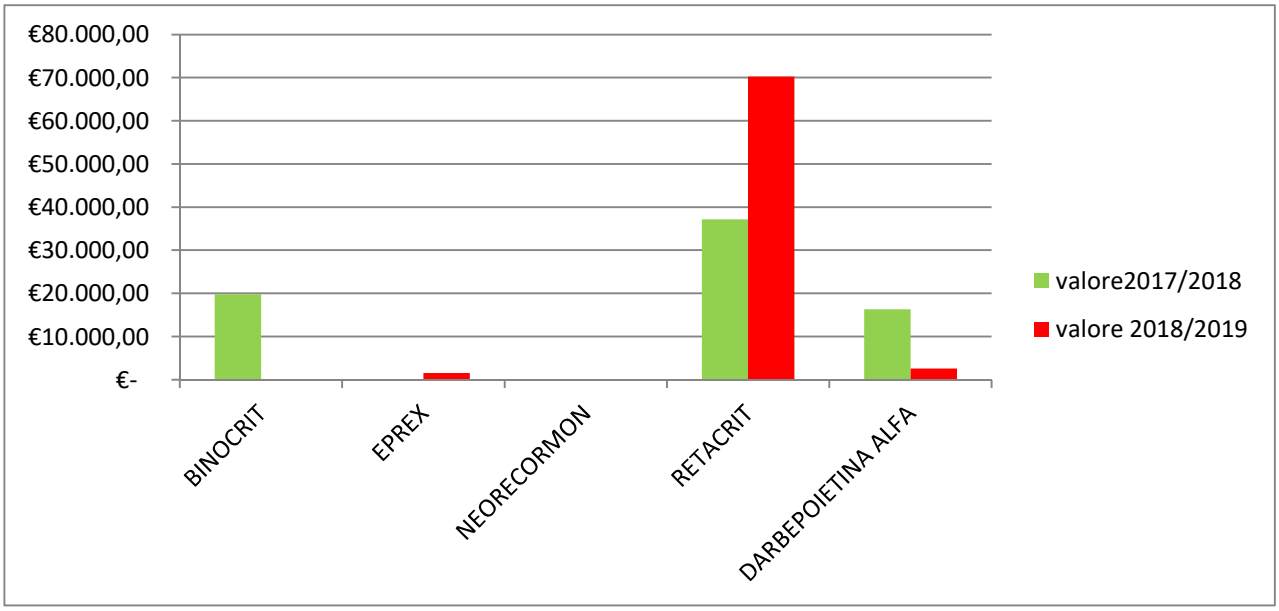

Figura 3 Spesa sostenuta per classe B03XA dall'Azienda

L'incremento della spesa tra i due anni è motivata da una netta crescita dei consumi in relazione all'aumento della produttività di realtà quali la nefrologia e l'oncologia.

Di comune accordo con i clinici , attraverso riunioni dedicate tra il Farmacista di Dipartimento ed i Clinici della S.C. Nefrologia Dialisi Trapianto si è lavorato per ridurre i consumi di darbepoetina alfa (ancora coperta da brevetto) promuovendo invece l'impiego del biosimilare Retacrit.

Volendo proporre l'ipotesi di uno scenario in cui l'Azienda avesse acquistato solo il prodotto *originator* (prezzo Eprex® 4.000 UI gara SCR), a parità di Unità Terapeutiche consumante nel periodo 01.07.2018-28.02.2019, pari a 2.750 UT di EPO 4.000 UI, i costi sostenuti dall' Azienda sarebbe stati di circa 36 mila euro anziché gli 11 mila euro realmente spesi, con un delta pari a circa 24 mila euro, che ha rappresentato un risparmio per l'Azienda (Figura 4).

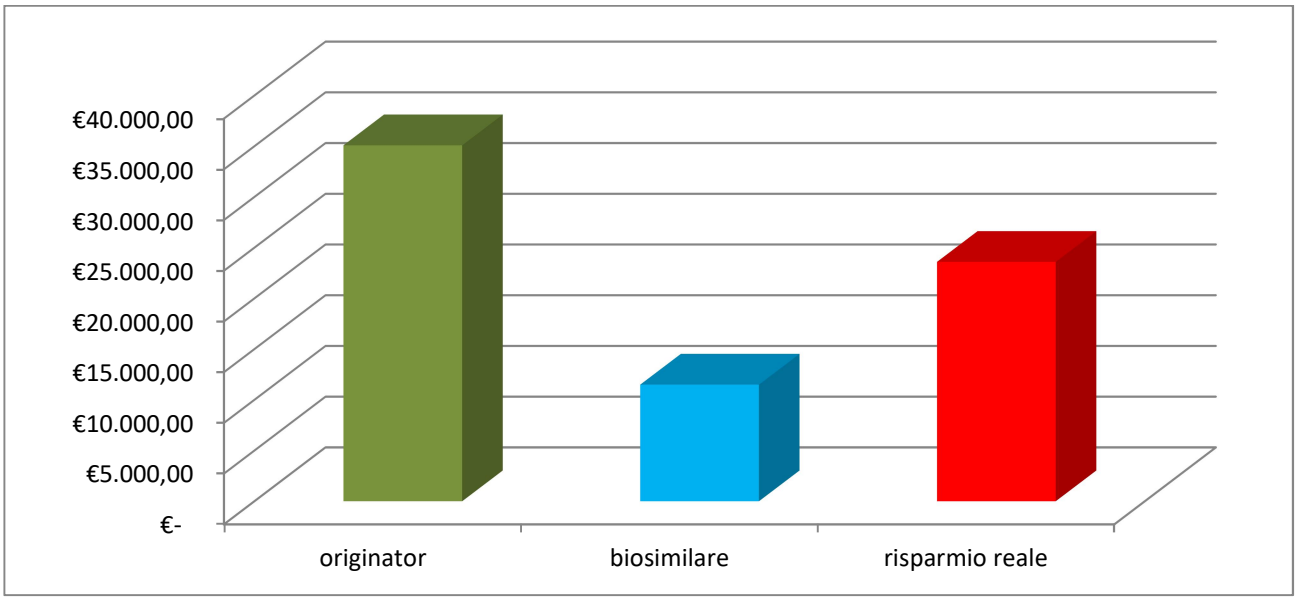

Figura 4 Possibili scenari di spesa per l'impiego del biosimilare vs originator

L04AB02 infliximab

Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante. Il farmaco originator Remicade®, prodotto dalla ditta Janssen Biologics, approvato da EMA nel 1999 è stato immesso in commercio in Italia nel 2000 (GU Serie Generale n.82 del 07-04-2000) con le seguenti indicazioni: artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi, malattia di Crohn (anche pediatrica), colite ulcerosa (anche pediatrica).

Con riferimento ad infliximab, per il quale il primo biosimilare è stato immesso in commercio nel 2015, l'Italia ha raggiunto una penetrazione del 60,9% nel 2017, grazie alla diffusione tramite gare regionali e alla promozione di AIFA, anche attraverso attività educazionali e promozionali. Nella graduatoria, il nostro Paese segue la Gran Bretagna dove la quota del mercato dei biosimilari di infliximab è pari all'88%, prevalentemente promossa da motivazioni di tipo economico.

Il più recente rapporto Osmed evidenzia come dal 2013 al 2017 la percentuale d'incidenza sui consumi dei medicinali biosimilari, compreso infliximab, e dei rispettivi originator sia in costante aumento.

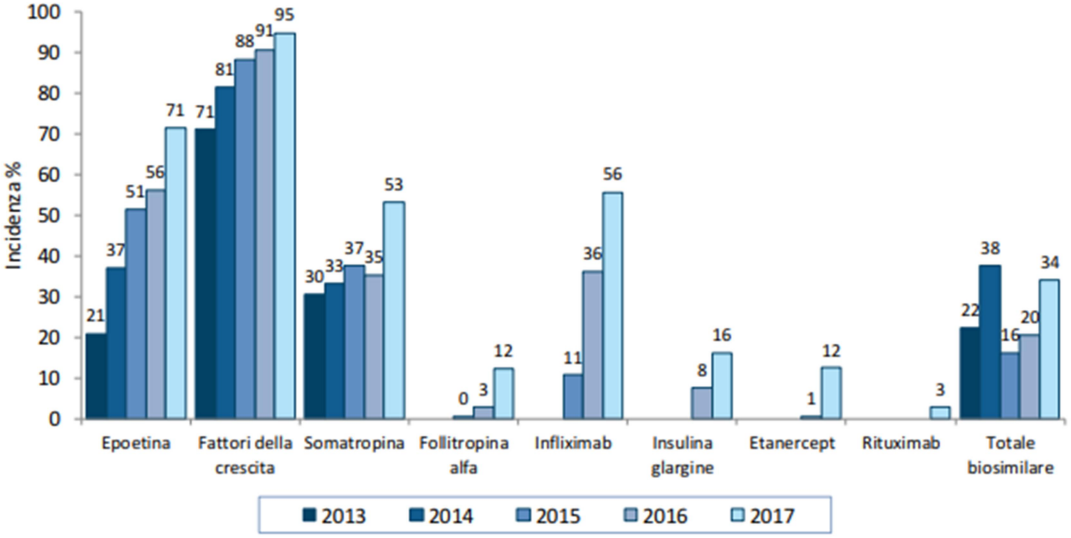

Figura 5 Incidenza sui consumi dei medicinali biosimilari e dei rispettivi originator.

L'immissione in mercato dei biosimilari di infliximab, unitamente al rilascio di linee guida europee relativamente al loro impiego e le valutazioni di "biosimilarità" da parte dell'EMA , riconfermate dai diversi Position Paper AIFA, hanno permesso ad SCR di formulare un accordo quadro che consente di inserire all'interno della stessa gara quattro prodotti, in questo caso biologici, che possono essere acquistati dalle ASR motivando la scelta del secondo, piuttosto che il terzo o il quarto rispetto al primo aggiudicatario. Nell' accordo quadro stipulato da SCR relativamente ad infliximab, il medicinale originator è fuori dall'accordo stesso, il che implica che l'acquisto di questo come prodotto standard da parte di una ASR si possa configurare come danno erariale in quanto a carico del SSN.

A livello nazionale i dati presentati nel report IBG, fonte dati IQUVIA, relativamente all'anno 2018, mostrano che tra tutti i biosimilari disponibili in Italia l'infliximab è al terzo posto come percentuale d'impiego (73,74%) rispetto all'originator.

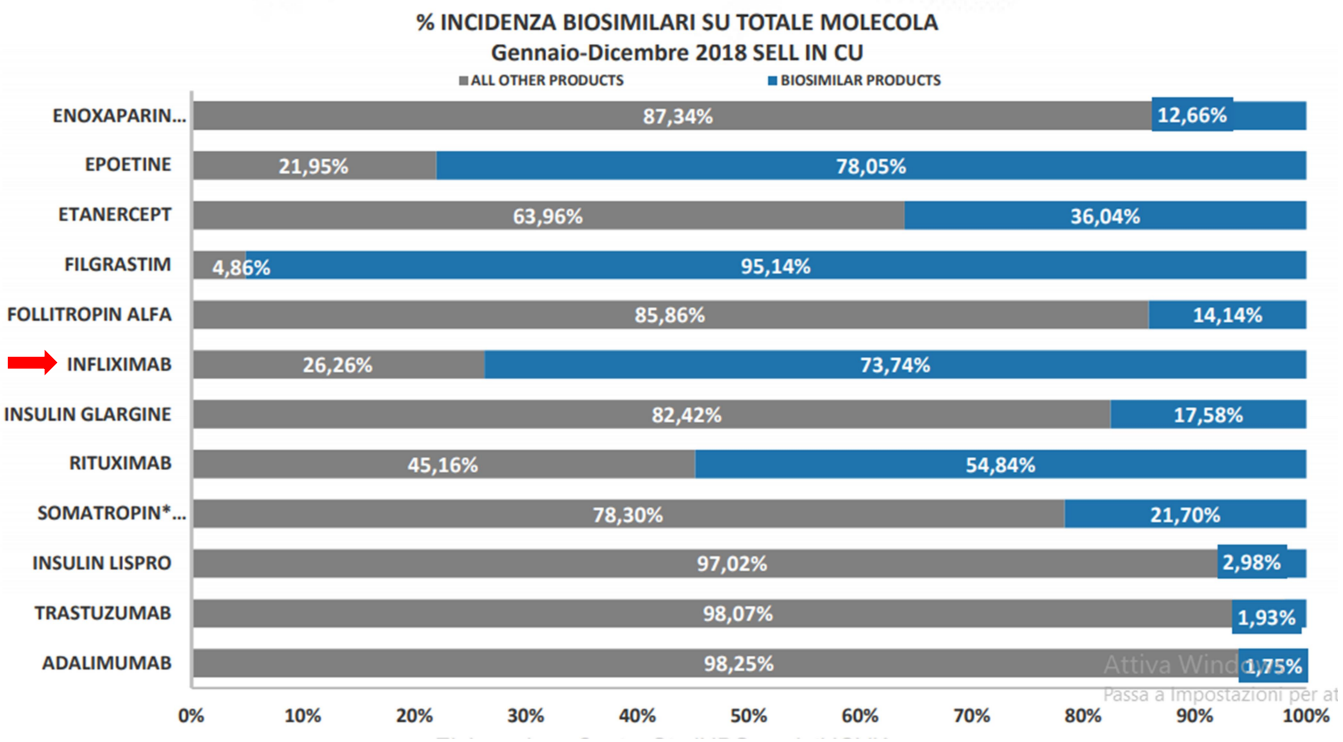

Figura 6 Percentuale d'impiego biosimilari in Italia (IQUVIA anno 2018)

L'immagine sottostante, fonte dati Regione Piemonte, mostra l'andamento dei consumi di infliximab biosimilare in Italia: il Piemonte si classifica al primo posto con consumo pari quasi al 100% di biosimilare.

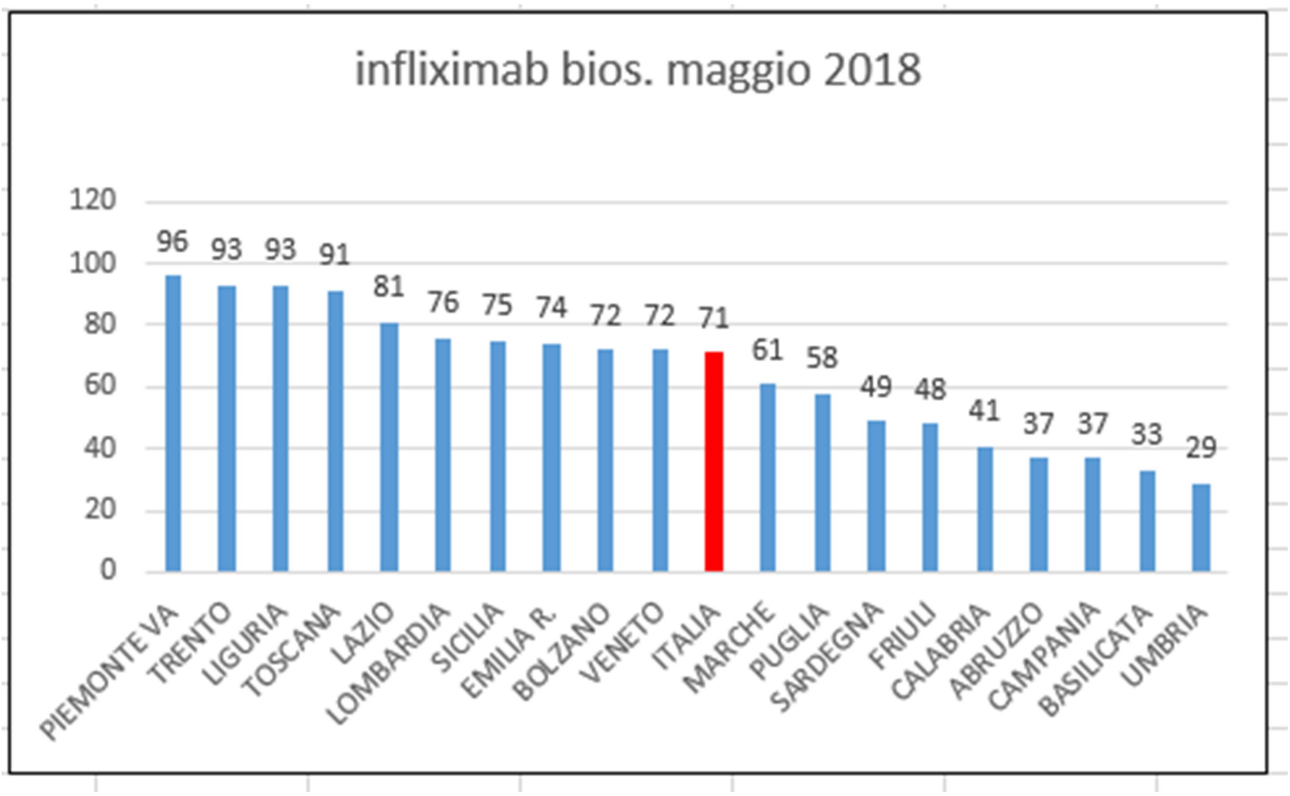

Figura 7 Andamento dei consumi di infliximab biosimilare in Italia

Nel 2018, con GU 5a Serie Speciale - Contratti Pubblici n.54 del 11-5-2018, la Regione Piemonte rinnova l' accordo quadro per la fornitura di medicinali a base di infliximab (vedi figura 2.) dove sono stati aggiudicati esclusivamente prodotti biosimilari di infliximab.

Per quanto concerne la realtà dell' A.O. Mauriziano, il percorso già attivato nel 2016 con la presentazione ai Clinici, individuati come maggiori prescrittori di biosimilari, dei contenuti della Determina AIFA 458 del 31/03/2016 riguardante l'equivalenza terapeutica e la sovrapponibilità tra biosimilari ed originator in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, ha permesso, nel periodo considerato, di incrementare, all'interno della stessa classe terapeutica, l'impiego di infliximab biosimilare.

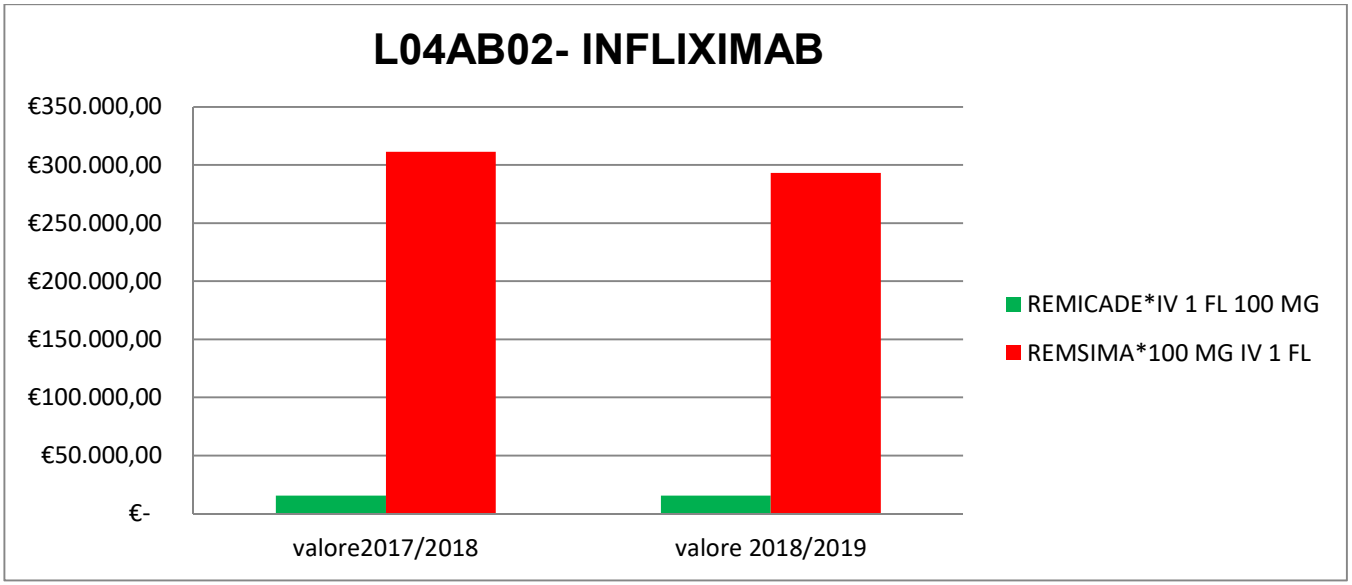

Figura 8 Spesa infliximab (A.O. Ordine Mauriziano)

Come si evince dalla figura 8 ha continuato a sussistere, nel confronto 01.07.2018 – 28.02.2019 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, un minimo consumo di Remicade® (originator) dal momento che per un paziente particolarmente fragile, anche dal punto di vista immunologico, si è deciso di non ricorrere allo *switch*.

Sebbene il primo aggiudicatario dell' accordo quadro sia stato Flixabi® (Biogen), l' A.O. Mauriziano di comune accordo tra i clinici, la Direzione Sanitaria e la S.C Farmacia Ospedaliera ha deciso di continuare ad acquistare il secondo aggiudicatario, Remesima® (Mundipharma) di soli 9 euro più caro a flacone, al fine di ridurre al minimo il rischio di errore per confondimento dovuto alla presenza contemporanea di più medicinali con lo stesso principio attivo (un originator e due biosimilari), dal momento che l'allestimento viene effettuato in reparto e non in ambiente dedicato e sotto la supervisione di un farmacista.

La spesa sostenuta dall'azienda dall'inizio dell'impiego del biosimilare ad oggi è in costante riduzione grazie all'utilizzo del prodotto biosimilare che negli ultimi anni ha subito una riduzione percentuale del prezzo, passato da circa 170 a circa 110 euro, grazie all'ingresso nell'accordo quadro di prodotti concorrenziali.

Ipotizzando due scenari in cui, per la stessa quantità di unità terapeutiche somministrate nel periodo considerato, in uno, si utilizzasse esclusivamente il medicinale originator e, nel

secondo, solo il biosimilare, è evidente, come mostrato nella figura sottostante, che l'impiego del biosimilare è in termini economici notevolmente favorevole per il SSR e nazionale.

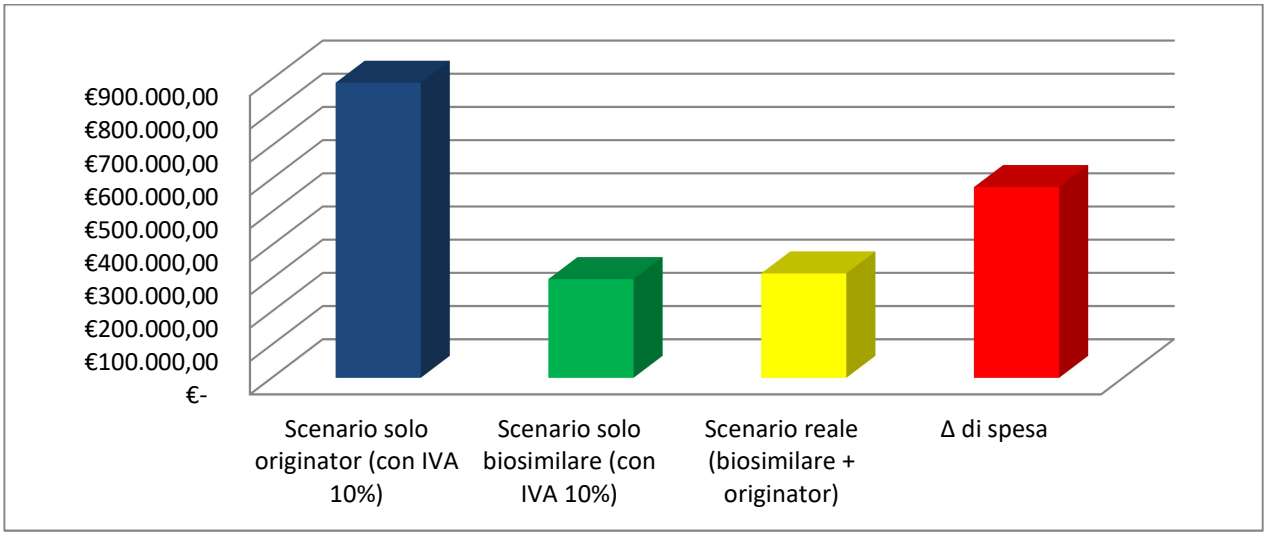

Figura 9 Ipotesi di spesa A.O. Mauriziano - Infliximab

Il risparmio reale generato dall'uso massivo del biosimilare si assesta intorno ai 500.000 euro in 8 mesi.

L04AB04 adalimumab

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante ad azione immunosoppressiva attraverso l'inibizione del TNF-α. Il farmaco originator Humira ®, prodotto dalla ditta AbbVie, approvato da EMA nel 2003 è stato immesso in commercio in Italia nel 2004 (GU Serie Generale n.152 del 01-07-2004) con le seguenti indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite associata ad entesite, spondiloartrite assiale, spondilite anchilosante (sa), artrite psoriasica, psoriasi, psoriasi a placche pediatrica, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn (anche pediatrica), colite ulcerosa e uveite (anche pediatrica).

Nel mese di Ottobre 2018 per la prima volta l'Agenzia Italiana del Farmaco ha elaborato, sulla base dei dati utilizzati per la stesura del Rapporto OsMed 2017, e reso disponibili dei singoli Report regionali sul consumo dei farmaci nell'anno 2017.

Dal report dedicato alla Regione Piemonte emerge che per la classe ATC L (I livello) relativa ai "Farmaci antineoplastici e immunomodulatori" (figura 10), adalimumab risulta il secondo farmaco più prescritto, preceduto solo dal trastuzumab , anticorpo monoclonale IgG 1 umanizzato ampliamente utilizzato nei carcinomi mammario (iniziale e metastatico) e gastrico metastatico HER2 positivi.

Tabella 8. Spesa e consumi 2017 per i farmaci erogati dalle strutture sanitarie pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

ATC I livello	Spesa pro capite	Δ% 17-16	Δ% media nazionale	DDD/1000 ab die	Δ% 17-16	Δ% media nazionale
L - Antineoplastici e immunomodulatori	**70,16**	**11,1**	**-11,9**	**8,3**	**6,9**	**-8,1**
trastuzumab	4,24	-9,5	-8,2	0,2	-7,9	-4,6
adalimumab	4,10	4,0	-12,9	0,3	3,4	-12,9
rituximab	3,64	2,5	18,5	0,6	10,9	15,2
lenalidomide	2,97	9,9	-11,2	0,1	29,2	-3,7
bevacizumab	2,55	1,4	-30,7	0,1	4,2	-30,8
nivolumab	2,51	>100	-16,2	0,0	>100	-16,4
eculizumab	2,23	28,9	29,0	0,0	28,8	28,6
etanercept	2,12	-16,6	-29,7	0,2	-4,5	-25,6

Figura 10 Principi attivi più prescritti in Italia per I livello di ATC

Alla scadenza brevettuale dell'*originator* la ditta Amgen ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del primo biosimilare con il marchio Amgevita® (GU Serie Generale n.182 del 07-08-2018) con le stesse indicazioni terapeutiche del relativo *originator*.

Ad oggi EMA ha approvato otto prodotti biosimilari per adalimumab, mentre in Italia ne sono disponibili, oltre ad Amgevita®, altri tre biosimilari che però non sono stati inclusi nell'analisi condotta in quanto non ancora inseriti nella gara regionale SCR, quindi non acquistabili in Piemonte dalle Aziende Sanitarie Regionali (ASR).

L'A.O. Mauriziano si configura come centro prescrittore per adalimumab nei seguenti ambiti: gastroenterologico, reumatologico ed immunologico.

In base all' accordo interaziendale relativo alla dispensazione del primo ciclo di terapia per i farmaci biologici con somministrazione sottocutanea, le Farmacie Ospedaliere che fanno parte di ASR che si configurano come centri prescrittori nei suddetti ambiti, devono, attraverso il Servizio di Distribuzione Diretta (DD), dispensare il quantitativo di medicinale necessario a coprire i primi 14 giorni di terapia. Per tale ragione in seguito a prescrizione con Piano Terapeutico e emissione di File F da parte dei clinici, la DD dell'Azienda provvede alla dispensazione ai pazienti del primo ciclo di terapia sia per adalimumab che per etanercept (che sarà discusso più avanti).

Le dispensazioni riportate nella sottostante tabella fanno riferimento alle prescrizioni derivate dalle suddette strutture nel periodo del progetto e confrontate con lo stesso periodo dell'anno precedente. 01.07.2018-28.02.2019

L04AB04	Numero confezioni distribuite 01.07.2017-28.02.2018	Numero confezioni distribuite 01.07.2018-28.02.2019	Numero di Distribuzioni 01.07.2017-28.02.2018	Numero di Distribuzioni 01.07.2018-28.02.2019
AMGEVITA	0	47,5	0	37
HUMIRA	197	26,5	93	25
Tot.	197	74	93	62

Tabella 1 Prescrizioni ed dispensazioni adalimumab nel periodo del progetto

Amgevita® è stato inserito nella gara SCR nel novembre del 2018, il che ne motiva l'assenza nel periodo in esame relativamente all'anno 2017.

La variazione nel numero di distribuzioni però è anche dovuta alla mutata modalità distributiva del farmaco, che fino alla metà del 2017 doveva essere dispensato esclusivamente dal centro prescrittore, quindi nel caso del A.O. Mauriziano, dal Servizio interno di DD, in quanto sottoposto a monitoraggio AIFA con registro elettronico per i pazienti affetti da Colite Ulcerosa. Per tale ragione vi è stata una riduzione nel numero delle distribuzioni e conseguentemente anche, come evidenziato nella tabella sottostante, dei costi associati alle stesse.

L04AB04	Spesa 01.07.2017-28.02.2018	Spesa 01.07.2018-28.02.2019	Δ di spesa
AMGEVITA	€ 0	€ 15.332,12	€ 15.332,12
HUMIRA	€ 183.905,68	€ 24.654,87	-€ 159.250,81
Tot.	€ 183.906	€ 39.987	-€ 143.919

Tabella 2 Spesa sostenuta da A.O. Mauriziano nel periodo del progetto

Come accennato la mutata modalità distributiva ha sicuramente influito sulla riduzione della spesa.

Per le seguenti considerazioni relative alla spesa si fa rifermento esclusivamente al periodo 01.11.2018 – 28.02.2019 in quanto, come già detto, il biosimilare Amgevita è stato aggiudicato nella gara SCR solo nel novembre 2018.

Nel periodo in esame 01.11.2018 – 28.02.2019 la spesa sostenuta dall'Azienda è stata pari a € 15.332,12 e dovuta esclusivamente al consumo di biosimilare. Al contrario a parità di UT consumate, se fosse stato utilizzato il solo originator la spesa sarebbe stata pari a € 44.332,12. (Fig.11). Si può quindi affermare che al netto del cambio di modalità distributiva l'introduzione e l'impiego del biosimilare di adalimumab ha portato ad risparmio di risorse per l'Azienda, e quindi per l' SSN, di € 28.833,90.

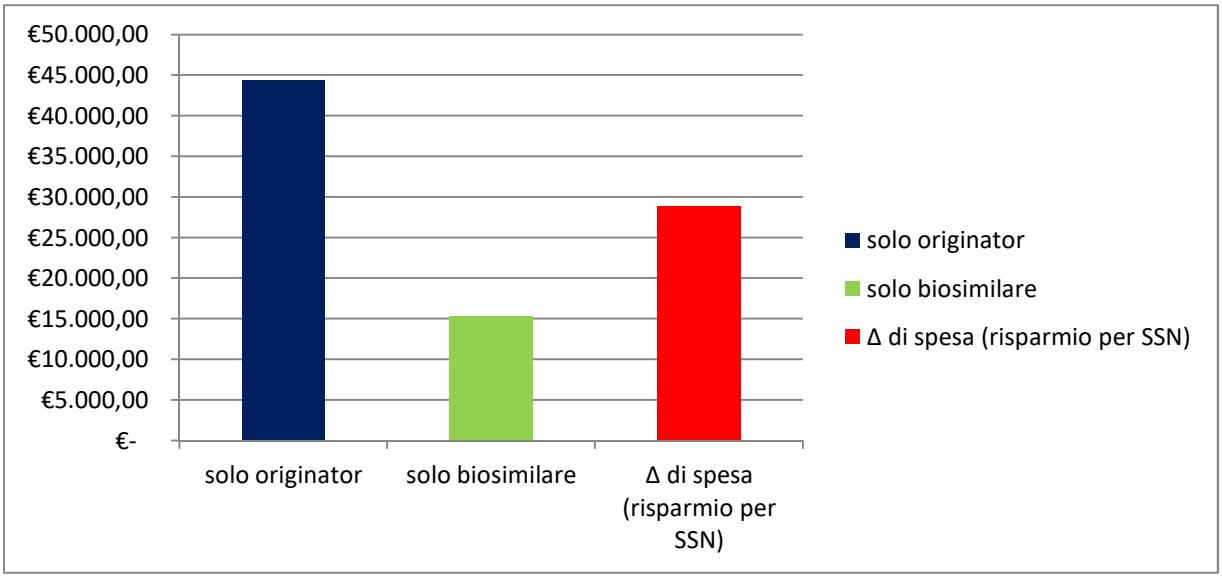

Figura 11 Ipotesi di spesa A.O. Mauriziano - Adalimumab

L04AB01 etanercept:

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del TNF-alfa con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Il farmaco originator, Enbrel®, prodotto dalla ditta Pfizer, approvato da EMA nel 2000 è stato immesso in commercio in Italia nel 2004 (GU Serie Generale n.158 del 08-07-2004) e successivi rinnovi, con le seguenti indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, psoriasi a placche e psoriasi a placche pediatrica.

Nel report AIFA già citato, dedicato alla Regione Piemonte, emerge che per la classe ATC "L", etanercept si colloca all'ottavo posto tra i farmaci maggiormente prescritti e dunque erogati (figura 2).

L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2017 — Regione Piemonte

Tabella 8. Spesa e consumi 2017 per i farmaci erogati dalle strutture sanitarie pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

ATC I livello	Spesa pro capite	Δ% 17-16	Δ% media nazionale	DDD/1000 ab die	Δ% 17-16	Δ% media nazionale
L - Antineoplastici e immunomodulatori	**70,16**	**11,1**	**-11,9**	**8,3**	**6,9**	**-8,1**
trastuzumab	4,24	-9,5	-8,2	0,2	-7,9	-4,6
adalimumab	4,10	4,0	-12,9	0,3	3,4	-12,9
rituximab	3,64	2,5	18,5	0,6	10,9	15,2
lenalidomide	2,97	9,9	-11,2	0,1	29,2	-3,7
bevacizumab	2,55	1,4	-30,7	0,1	4,2	-30,8
nivolumab	2,51	>100	-16,2	0,0	>100	-16,4
eculizumab	2,23	28,9	29,0	0,0	28,8	28,6
etanercept	2,12	-16,6	-29,7	0,2	-4,5	-25,6

Figura 12 Principi attivi più prescritti in Italia per I livello di ATC

Alla scadenza brevettuale dell'originator il primo biosimilare è stato immesso in commercio dalla ditta Samsung Bioepis e distribuito in Europa dall'azienda Biogen con il marchio Benepali® (GU Serie Generale n.136 del 13-06-2016) con le stesse indicazioni terapeutiche del relativo *originator*.

Ad oggi EMA, e a seguire Aifa, hanno approvato due prodotti biosimilari per etanercept: Benepali® e Erelzi® commercializzato dalla ditta Sandoz. Quest'ultimo non è stato incluso dalla presente analisi in quanto non ancora inserito nella gara regionale SCR, quindi non acquistabile dalle ASR.

In Piemonte, il report Osmed per l'anno 2017, relativo alla variabilità regionale dell'incidenza percentuale di spesa dei biosimilari, identifica ancora una bassa percentuale di spesa per il biosimilare di etanercept, trend che però è in aumento e che si spera si configuri sempre più simile all'andamento di Infliximab biosimilare, per il quale, come chiaramente mostra l'immagine sottostante, la spesa relativa alla prescrizione di infliximab originator è praticamente nulla.

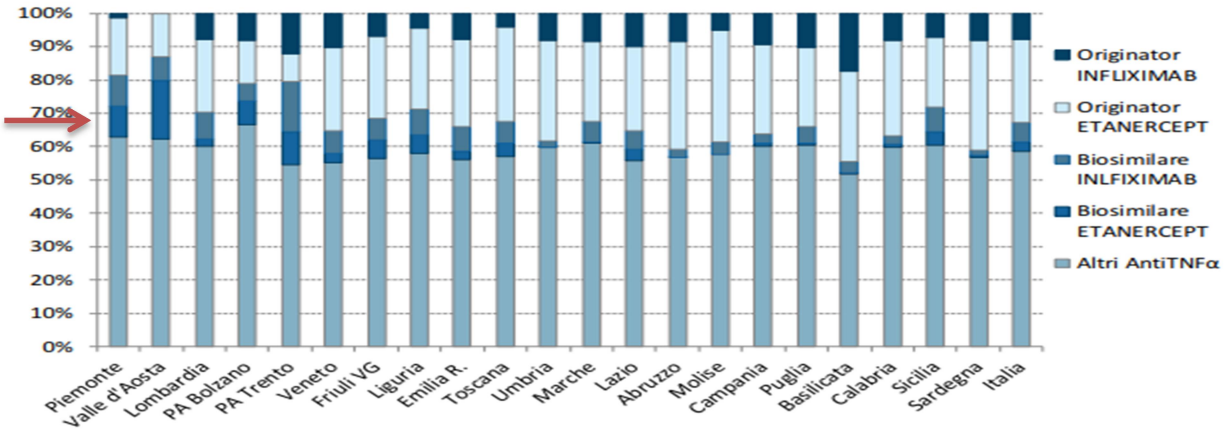

Figura 13 Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari di infliximab ed etanercept: anno 2017

A partire dall'aggiudicazione di Benepali® in gara SCR, di comune accordo con le S.C. di Reumatologia ed Immunologia, il servizio di DD dell' A.O. Mauriziano non ha mai dispensato il medicinale originator in quanto la prescrizione è stata indirizzata esclusivamente sul medicinale biosimilare. Per tale ragione è stato analizzato esclusivamente l'andamento delle prescrizioni e dispensazioni di Benepali®.

L04AB01	Num distribuzioni 1.7.17-28.2.18	Num distribuzioni 1.7.18-28.2.19	Num. confezioni distribuite 1.7.17-28.2.18	Num. confezioni distribuite 1.7.18-28.2.19
BENEPALI	16	60	9,5	31,5

Tabella 3 Prescrizioni ed dispensazioni etanercept A.O. Mauriziano

La tabella 3 mostra un aumento delle prescrizioni di etanercept nel periodo considerato accompagnato da un aumento della spesa sostenuta dall'Azienda. Il lavoro in ambito multidisciplinare ha permesso di chiarire le ragioni che hanno portato all'aumento delle prescrizioni

di etanercept in Azienda, dovute principalmente ad un aumento dell'attività della Struttura di Reumatologia. I clinici individuano nell'etanercept il medicinale di elezione per i pazienti affetti da forme tubercolari o che hanno avuto un pregresso contatto con il batterio, ed inoltre ne apprezzano la *retention rate,* tra le più lunghe nella classe degli anti-TNF alfa. Su questo punto un recente studio tedesco ha confrontato la *retention rate* per i pazienti *naïve* affetti da Artrite Reumatoide che hanno iniziato il trattamento con originator e quelli che invece hanno iniziato con il biosimilare, dimostrando la sovrapponibilità tra i due medicinali (2).

L04AB01	Spesa 2017/2018	Spesa 2018/2019	Δ di spesa 2017/2018 vs 2018/2019
BENEPALI	€ 6.374,50	€ 13.505,30	€ 7.130,80

Tabella 4 Spesa etanercept

Ipotizzando due scenari in cui, per la stessa quantità di UT somministrate nel periodo considerato, in uno, si utilizzasse esclusivamente il medicinale originator e, nel secondo, solo il biosimilare, è evidente, come mostrato nella figura sottostante, che l'impiego del biosimilare è in termini economici notevolmente favorevole per il SSR e nazionale.

Prezzo/UT Enbrel senza IVA 10% (SCR II conf. 11.4.16)	Prezzo/UT Benepali senza IVA 10%(SCR II conf. 25.7.18)	Num. UT etanercept distribuite dal 1.7.18 al 28.2.19	Scenario solo originator (IVA 10%)	Scenario solo biosimilare (IVA 10%)	Δ di spesa
€ 157,25	€ 98,98	126	€ 19.813,50	€ 13.505,30	-€ 6.308,20

Tabella 5 Ipotesi di spesa A.O. Mauriziano - etanercept

Tutti i prezzi fanno riferimento ai medicinali nella stessa formulazione, ossia siringhe pre-riempite al dosaggio di 50mg/1ml. E' inoltre da precisare che il prezzo riportato in tabella relativamente all'originator è stato reperito dall'ultima gara SCR in cui il prodotto risultava ancora aggiudicato e che lo stesso aveva già subito una riduzione rispetto al prezzo nel 2016.

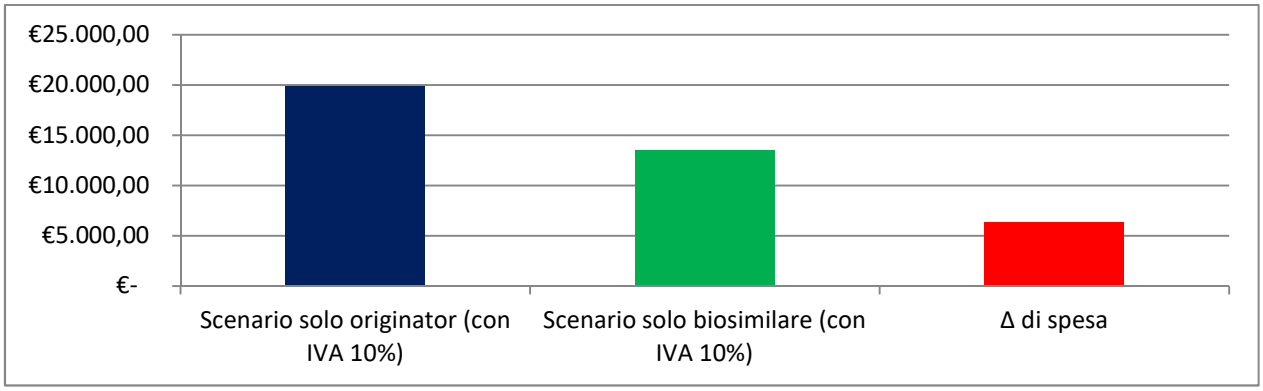

Figura 14 Ipotesi di spesa A.O. Mauriziano - etanercept

Spesa sostenuta dall'A.O. Mauriziano

L'introduzione nella pratica clinica dei medicinali biosimilari ha comportato negli anni, come già accennato, una notevole riduzione della spesa per l'acquisto di tali farmaci.

Nel periodo 01.07.2018 – 28.02.2019, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, la spesa sostenuta dall'A.O. Mauriziano per l'acquisto di medicinali originator si è ridotta in modo considerevole, mentre al contempo è aumentata quella dovuta all'acquisto di biosimilari; il delta evidenzia il risparmio ottenuto dall'Azienda (fig.15).

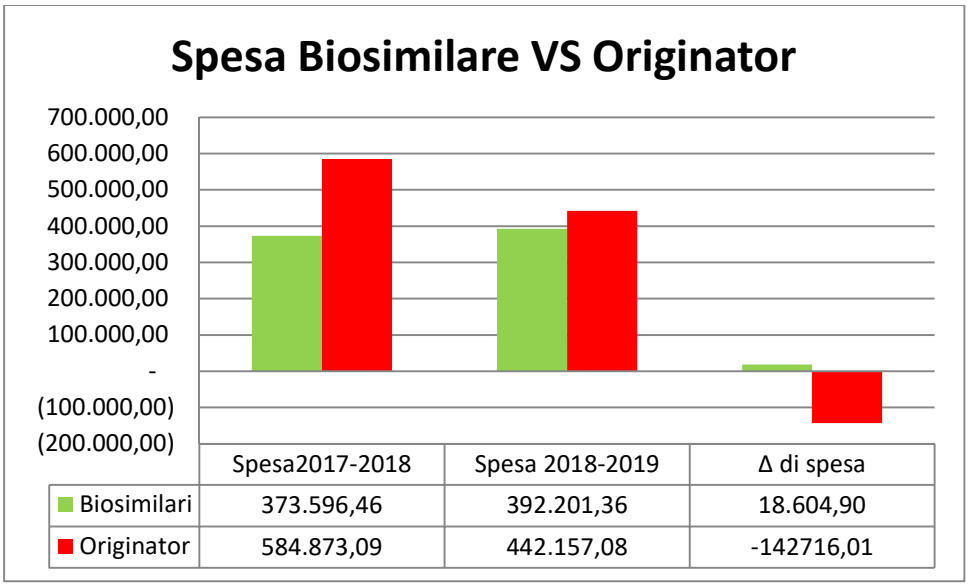

Figura 15 Spesa sostenuta dall'A.O. Mauriziano per medicinali biosimilari

Contemporaneamente al monitoraggio dei consumi e della spesa, periodicamente è stato analizzato il Flusso del File sia per le tipologie 06 e 10, relative ai medicinali somministrati in regime ambulatoriale e di Day Service, sia 03, relativa al distribuito da visita ambulatoriale per pazienti presi in carico e con piano terapeutico. Questa analisi ha permesso di controllare la correttezza dei dati inviati in regione e la loro corrispondenza con reali consumi registrati dalla S.C. Farmacia Ospedaliera.

Questo confronto ha evidenziato, per esempio, un errore relativo allo scarico delle eritropoietine a cui è stato attribuito un prezzo unitario non corretto che ha comportato un notevole aumento del valore della spesa attribuita per il periodo considerato pari a quasi 200.000 euro. L'errore è stato prontamente segnalato al controllo di gestione e questo ha permesso di correggere il dato della regione.

Monitoraggio delle Reazioni Avverse a Farmaci (Adverse Drug Reaction- ADR)

Nel periodo 01.07.2018-28.02.2019 sono state riportate le seguenti segnalazioni relative a medicinali biologici e di queste:

- il 90 % classificate come "non gravi" e il restante 10% come "gravi" (dispnea, piastrinopenia, disidratazione…)
- nel 70% delle ADR segnalate il farmaco sospetto era un biosimilare;
- nel 30% delle ADR segnalate il farmaco sospetto era un medicinale originator;
- tutte le ADR segnalate come "gravi" avevano come farmaco sospetto un medicinale originator;
- tutte le ADR segnalate sono state classificate come "risolte"
- Non sono ad oggi disponibili informazioni relative al rechallenge con i farmaci sospetti.

Le reazioni segnalate relativamente ad infliximab biosimilare presentavano come evento avverso “riattivazione di malattia articolare” e la successiva ripresa della terapia con originator ha comportato in tutti i casi un miglioramento del quadro articolare.

Le reazioni segnalate relativamente ad etanercept biosimilare presentavano come evento avverso “peggioramento del quadro clinico della patologia articolare” e la successiva ripresa della terapia con originator ha comportato in tutti i casi un miglioramento del quadro articolare.

Nel periodo considerato non sono state segnalate ADR dovute all’utilizzo dei biosimilari rispettivamente dell’eritropietina e dell’adalimumab.

Dati di RWE

Per quanto concerne la classe B03XA01 si è lavorato di comune accordo con i nefrologi al fine di ridurre l’impiego della darbepoetina a favore di un maggior utilizzo dell’epoietina zeta, Retacrit. I pazienti sottoposti a dialisi, grazie all’informatizzazione della prescrizione e della somministrazione dei farmaci, sono stati monitorati per valutare l’efficacia della scelta terapeutica sia in termini di valori di emoglobina (Hb) che in termini di ADR.

Per quanto riguarda la prescrizione di biosimilari appartenenti alla classe ATC L04AB tutti i pazienti *naive* sono stati registrati un database creato appositamente per valutare:

- Appropriatezza terapeutica;
- Rispetto delle indicazioni e della posologia come da RCP e nel rispetto della Raccomandazione Ministeriale numero 18;
- Rilevazione di eventuali interazioni farmacologiche attraverso l’utilizzo di software di Information and Communication Technologies (ICT) come da Raccomandazione Ministeriale numero 17;
- Impiego precedente di terapie definite come G*old Standard* di trattamento nelle specifiche patologie;
- Rispetto delle indicazioni regionali per il governo della spesa;

Conclusioni

La figura sottostante mostra l’andamento, in termini di spesa pro-capite, della prescrizione ed erogazione dei medicinali biosimilari in Italia nell’anno 2017.

Gruppo Sottogruppo	Spesa pro capite	Δ % 17-16	Δ % media nazionale	DDD/1000 ab die	Δ % 17-16	Δ % media nazionale
Epoetina	**1,62**	**-21,1**	**-55,7**	**2,7**	**24,9**	**-17,1**
Originator[1]	0,20	-48,7	-78,0	0,2	-38,2	-74,5
Biosimilari[2]	0,98	-0,1	-13,4	2,1	53,4	30,4
Altre epoetine[3]	0,55	-31,0	-68,7	0,3	-25,3	-62,2
Fattori della crescita	**0,35**	**-31,0**	**-62,9**	**0,1**	**7,1**	**-27,8**
Originator[4]	0,03	69,7	-46,6	0,0	73,1	-18,7
Biosimilari[5]	0,05	-67,5	-63,3	0,0	27,7	21,2
Altri fattori della crescita[6]	0,27	-20,0	-64,0	0,0	-20,5	-60,1
Somatropina	**1,06**	**-12,3**	**-27,7**	**0,3**	**23,6**	**-6,9**
Originator[7]	0,13	-44,0	-54,7	0,0	-44,1	-53,8
Biosimilari[8]	0,59	66,7	>100	0,2	>100	>100
Altra somatropina[9]	0,34	-45,4	-65,9	0,1	-43,0	-65,1
Insulina glargine	**2,47**	**-7,9**	**-13,5**	**6,2**	**3,3**	**0,3**
Originator [10]	0,36	-69,8	-74,0	0,8	-69,3	-75,6
Biosimilari [11]	1,14	>100	>100	3,3	>100	>100
Altra insulina glargine[12]	0,14		-5,0	0,4	>100	10,6
Altra insulina long acting [13]	0,83	-12,3	-23,6	1,7	-1,4	-5,2
Follitropina alfa	**0,79**	**-12,3**	**-29,3**	**0,1**	**-1,4**	**-26,3**
Originator[14]	0,30	-32,0	-37,8	0,0	-7,7	-18,6
Biosimilari[15]	0,01	>100	-85,5	0,0	>100	-83,1
Altra Follitropina[16]	0,48	5,4	-17,1	0,1	2,5	-26,1
Anti TNFα	**7,89**	**-4,0**	**-27,9**	**0,8**	**0,0**	**-26,0**
Originator Infliximab[17]	0,09	-71,1	-89,3	0,0	-71,7	-89,5
Biosimilari Infliximab[18]	0,71	14,8	11,2	0,2	17,7	17,3
Originator Etanercept[19]	1,38	-45,6	-49,1	0,1	-44,7	-50,5
Biosimilari Etanercept [20]	0,74	>100	>100	0,1	>100	>100
Altri AntiTNFα[21]	4,96	4,8	-22,7	0,4	4,3	-23,9
Rituximab	**3,64**	**2,6**	**18,5**	**0,6**	**10,2**	**15,2**
Originator[22]	3,61	1,8	20,7	0,6	9,3	17,6
Biosimilari[23]	0,03		-65,2	0,0		-65,3

Figura 16 Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN 2017

Un dato aggiornato al 2018 è fornito da IBG , su dati forniti da IQUVIA, che riporta l'incidenza in termini di percentuale del valore di confezioni erogate nel corso dell'anno 2018.

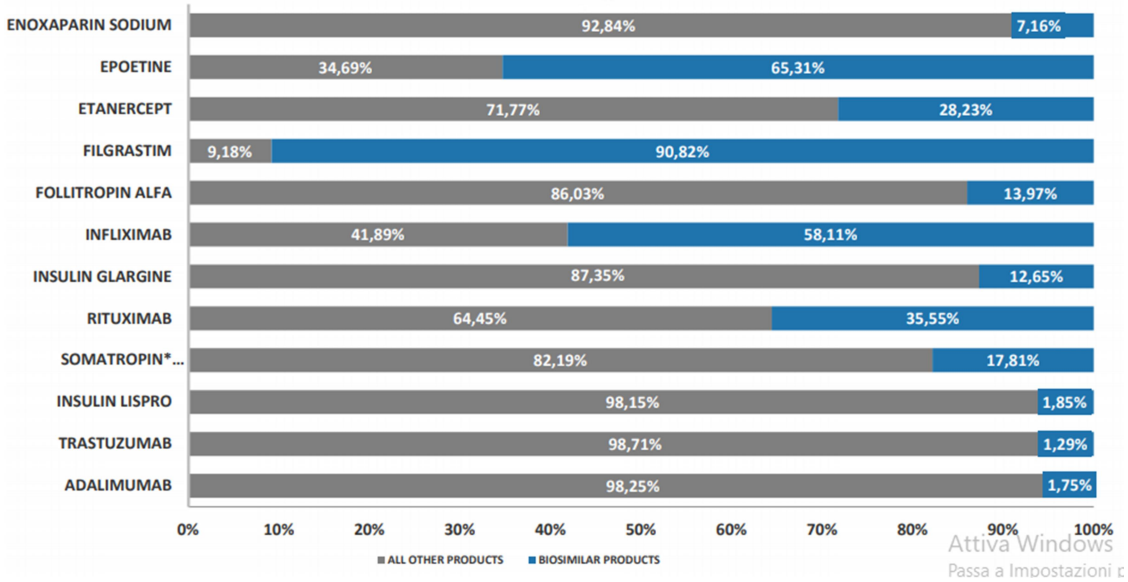

Figura 17 Percentale d'incidenza biosimilari su totale molecola gen-dic 2018 sell in eur-prezzo medio **(3)**

La tabella sottostante inoltre mostra la percentuale di consumo di medicinali biosimilari nel corso dell'anno 2018 (3). I dati forniti dal Report 2017 dedicato alle regioni da Aifa trovano

riscontro nei dati IQUVIA del 2018, ponendo la Regione Piemonte al secondo posto tra le regioni italiane per il consumo di biosimilari.

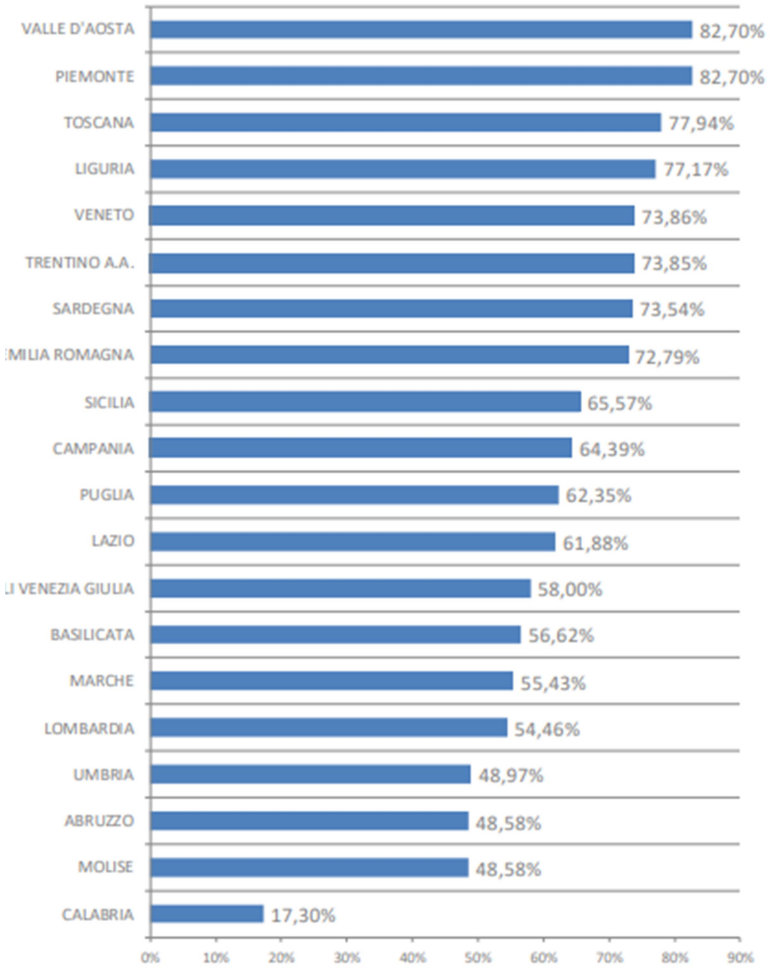

Figura 18 Totale consumo biosimilari anno 2018

In conclusione dai risultati riscontrati attraverso l'analisi del periodo 01.07.2018-28.02.2019 emerge che presso l'A.O. Mauriziano il consumo di biosimilari è in linea con i dati italiani. Il dato che spicca maggiormente è sicuramente relativo all'infliximab per il quale l'Azienda ha deciso, sulla base di una consenso condiviso tra la SC Farmacia Ospedaliera le diverse Strutture Cliniche e la Direzione Sanitaria di utilizzare esclusivamente il prodotto biosimilare fin dalla sua introduzione.

Ai dati consumo si accompagna il riscontro di una rilevante riduzione della spesa, che come accennato è dovuta sia all'immissione in commercio dei biosimilari stessi ma anche alla concorrenza venutasi a creare sul mercato che ha portato le aziende produttrici dei medicinali originator a ridurre i prezzi per i propri prodotti al fine non essere tagliati fuori dalle gare regionali.

La riduzione dei costi che di per sé non è associata ad una riduzione della qualità del prodotto, che si ricorda essere passato al vaglio di EMA attraverso l'applicazione dell' esercizio di comparabilità, ha permesso un risparmio per i SSR garantendo una maggiore sostenibilità dell'intero SSN.

I medicinali biosimilari rappresentano uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale necessario alla sostenibilità del SSN e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia sicurezza e qualità per i pazienti, garantendo

loro, al tempo stesso, un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in contesto di razionalizzazione della spesa pubblica. Per tale motivo, da un lato, la loro prescrizione va governata e condivisa in un'ottica multidisciplinare, dall'altro la reale e concreta possibilità di *switch* multipli va monitorata data la scarsità di dati di letteratura attualmente disponibili.

Dr.ssa Simona Masucci

Dr.ssa Annalisa Gasco

Direttore S.C.Farmacia Ospedaliera

Bibliografia

1. Farmaci biologici, Italia terzo mercato in Europa. Biosimilari assorbono il 13% dei consumi. *https://www.insalutenews.it/in-salute/.* [Online] 14-11-2018.

2. *THU0192 Retention rates for etanercept: comparing the original with a biosimilar.* **Strangfeld A, Baganz L, Herzer P, et al.** 315-316, s.l. : Annals of the Rheumatic Diseases , 2018, Vol. 77.

3. **IQUVIA, Fonte dati.** *% incidenza biosimilari su totale molecola gen-dic 2018 sell in eur-prezzo medio .* gen-dic 2018.

4. **IQVIA.** *FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI: Scenari terapeutici e stima del risparmio per il SSN.* s.l. : http://magazine.imshealth.it/report/(IQVIA)_Farmaci_biologici_e_biosimilari.pdf, 2018.

Tabella 1 Prescrizioni ed dispensazioni adalimumab nel periodo del progetto 12
Tabella 2 Spesa sostenuta da A.O. Mauriziano nel periodo del progetto..... 12
Tabella 3 Prescrizioni ed dispensazioni etanercept A.O. Mauriziano 14
Tabella 4 Spesa etanercept 15
Tabella 5 Ipotesi di spesa A.O. Mauriziano - etanercept..... 15