

I FARMACI BIOSIMILARI:

UN OVERVIEW FRA BENEFICI,
ASPETTI CRITICI E POTENZIALITÀ



di **Giorgio Lorenzo Colombo**,
Coordinatore scientifico,

Master MAMAF in Marketing & Management del Settore Farmaceutico
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

Le terapie biologiche sono oggi in grado di fornire risposte alla domanda crescente di salute e di migliorare la gestione ed evoluzione di patologie gravi e debilitanti, quali tumori e malattie autoimmuni, in passato prive di cura. D'altro canto, la disponibilità di queste terapie presuppone anni di ricerca e cospicui investimenti che si snodano nelle varie fasi, da quelle iniziali di ricerca preclinica e clinica, al complesso processo di produzione, sino ad arrivare all'introduzione in commercio e alla dispensazione. Gli ingenti investimenti per lo sviluppo di questi prodotti si traducono negli elevati costi di acquisto degli stessi che, di riflesso, generano problematiche rilevanti in termini di sostenibilità economica

delle terapie e aprono il dibattito in merito al problema dell'accessibilità alle cure e del necessario miglioramento dell'allocazione delle risorse disponibili. In questo contesto l'introduzione in commercio dei farmaci biosimilari ha costituito un elemento di notevole rilievo, trattandosi di medicinali che, come suggerisce il nome stesso, sono simili per caratteristiche ai farmaci biologici originatori precedentemente brevettati e autorizzati, impiegabili allo scadere della copertura brevettuale di questi ultimi. In tal senso i farmaci biosimilari offrono un'alternativa di trattamento economicamente vantaggiosa rispetto al prodotto originatore con un profilo di sicurezza, qualità ed efficacia essenzialmente simile.

Una lettura superficiale potrebbe portare ad associare direttamente i farmaci biosimilari a quelli equivalenti, da cui in realtà si distinguono per la maggiore complessità e l'impossibilità di essere definiti equivalenti terapeutici dei farmaci di riferimento; differenze intrinseche alla diversa natura chimica e al grado di riproducibilità dei prodotti. Una lettura attenta, invece, che colga tutte le peculiarità del farmaco biologico, e del suo biosimilare di conseguenza, consente di vedere in questo un prodotto essenzialmente simile a quello di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Diversamente dai farmaci tradizionali, caratterizzati da una struttura relativamente semplice e da una produzione chimica attraverso processo standardizzati e facilmente riproducibili, i medicinali biologici prevedono una sintesi mediante sistemi viventi con processi complessi che introducono elementi di differenziazione e si caratterizzano per la complessità della struttura. Per questi motivi un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, pur essendo di fatto la stessa sostanza biologica, possono presentare differenze minori dovute a un certo grado di variabilità naturale, alla loro struttura complessa e alle tecniche di produzione.¹ La produzione del farmaco equivalente si basa sul concetto di bioequivalenza, secondo cui il farmaco originatore e il suo equivalente rilasciano il principio attivo nell'organismo alla stessa velocità e concentrazione in condizioni simili; lo sviluppo del farmaco biosimilare si basa invece sulla dimostrazione della biosimilarità, mediante "l'esercizio di comparabilità", cioè studi con cui è dimostrato come la variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sua sicurezza ed efficacia. L'obiettivo di questi studi non è quindi dimostrare l'identità molecolare tra biosimilare e originatore, ma che biosimilare e originatore

si comportano in maniera "essenzialmente simile" in termini di attività biologica, farmacologica e terapeutica. Dimostrata la similarità fra i prodotti biologici da parte del titolare all'autorizzazione in commercio, il medicinale biosimilare viene approvato dall'Agenzia Europea per i medicinali, tramite una procedura centralizzata di registrazione e autorizzazione all'immissione in commercio, a tutela della garanzia e della salute del paziente. Il prezzo del prodotto è invece definito dalle autorità regolatorie a livello nazionale. In Italia è l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a valutare la rimborsabilità del farmaco biosimilare, il suo regime di dispensazione e a designarne il prezzo mediante una procedura negoziale condotta con il produttore, a un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento, in modo analogo a quanto avviene per i farmaci equivalenti (Delibera CIPE 1° febbraio 2001).² I farmaci biosimilari hanno quindi in comune con quelli equivalenti il fatto di rappresentare, rispetto ai loro originatori, un'opzione terapeutica aggiuntiva, in grado di consentire il trattamento di un numero maggiore di pazienti garantendo più salute a parità di risorse. L'impiego dei farmaci a brevetto scaduto, (biosimilari ed equivalenti), in luogo dei corrispettivi farmaci di riferimento costituisce in definitiva un meccanismo di controllo della spesa farmaceutica in grado di aumentare l'efficienza del sistema economico agendo sulla concorrenzialità e stimolando la "price competition" dei produttori. Questa strategia consente di adottare farmaci meno costosi a parità di efficacia e di liberare, come conseguenza, risorse da investire in altre forme di tecnologia, magari più innovative e costose. L'innescò del meccanismo concorrenziale sul prezzo è uno strumento sicuramente importante che consente di risparmiare risorse senza pianificare azioni coercitive

sugli operatori sanitari.³ Se l'impiego dei generici ha caratterizzato il passato, ora il focus si sposta sui biosimilari, con la debita necessità di considerare le differenze fra i medicinali di sintesi chimica e i biotecnologici. A differenza di quanto avviene per i farmaci equivalenti, infatti, non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari, pertanto la sostituzione da parte del farmacista dovrebbe avvenire solo dopo consultazione con il

medico prescrittore. La scelta di trattamento rimane infatti una decisione clinica affidata al medico e concordata con il paziente che, a sua volta, non può modificare la prescrizione ricevuta.²

MERCATO BIOSIMILARI IN CRESCITA IN ITALIA

Il mercato dei biosimilari è in crescita, per quanto concerne l'Italia gli ultimi dati OsMed, pubblicati a luglio 2019 e relativi all'anno 2018, hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio già da diversi anni, come epoetine (+24,4%) e fattori della crescita (+12,7%), rispetto al 2017, che hanno contribuito rispettivamente alla riduzione della spesa del -8,6%, del -12,7% nell'ultimo anno.⁴

Il rapporto sottolinea anche il trend positivo relativo all'impiego dei biosimilari di più recente commercializzazione, quali quelli dell'infliximab, dell'etanercept, dell'insulina glargine e di rituximab. Il 2018 ha visto inoltre l'introduzione in commercio dei farmaci biosimilari di adalimumab, dell'eparina a basso peso molecolare, di trastuzumab e dell'insulina lispro. Nonostante l'incremento diffuso di impiego del farmaco biosimilare, il rapporto sottolinea il persistere di un'ampia variabilità regionale nell'impiego.⁴ Il trend in crescita

sembra confermato dai dati di Assogenerici per il primo semestre 2019, secondo cui le tredici molecole in commercio sul mercato nazionale (enoxaparina, epoetine, etanercept, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine, rituximab, somatropina, insulina lispro, trastuzumab e adalimumab e pegfilgrastim biosimilari) hanno assorbito il 28% dei consumi nazionali a volumi (17% il dato consolidato 2018) contro il 72% detenuto dai corrispondenti originator. Secondo la stessa fonte, su base annua, tra il primo semestre 2018 e il primo

semestre 2019 il consumo dei biosimilari risulta in crescita dell'88,2%, al netto dei nuovi principi attivi biosimilari lanciati a partire dal giugno 2018. Il quadro dei consumi a livello regionale riportato, anche in questo caso, risulta ampiamente diversificato e comunque generalmente in crescita: a registrare il maggior consumo di biosimilari per tutte le molecole in commercio sono la Valle d'Aosta e il Piemonte con una incidenza dei biosimilari del 60,90% sul mercato complessivo di riferimento. Seguono Toscana (44,25% di incidenza di biosimilari sul mercato complessivo di riferimento), Marche (41,97%), Emilia Romagna (41,76%). All'estremo opposto, il minor grado di penetrazione dei biosimilari si registra in Umbria (8,14%), Calabria (10,78%) e Puglia (11,74%).

BIOSIMILARI: BENEFICI E ASPETTI CRITICI

Il tema dei farmaci biosimilari sta acquisendo sempre più importanza ed interesse a livello politico-sanitario, costituendo di fatto uno strumento di "innovazione economica" in grado di garantire, da un lato, terapie biologiche di alto valore ad un prezzo ridotto rispetto ai farmaci di riferimento precedentemente in commercio e dall'altro la possibilità di facilitare l'accesso alle terapie per una fascia crescente di pazienti.

Sintomi Influenzali

Prepariamoci da adesso!

Scegli l'omeopatia!



© Pascal Cimpion

Quest'anno hai già pensato a proteggerti dai sintomi delle malattie da raffreddamento?

Ci sono medicinali omeopatici che possono aiutare a proteggere l'organismo dai sintomi influenzali. Sono medicinali utilizzati con soddisfazione in tutto il mondo, da milioni di persone e, grazie alla loro specificità omeopatica, sono indicati per adulti, bambini e anziani. Sono semplici da usare, pratici e generalmente privi di effetti collaterali.

Chiedi consiglio al tuo Medico e al tuo Farmacista, sapranno prescriverti e consigliarti un medicinale omeopatico adatto ai tuoi sintomi.



www.boiron.it

Progetto Stop&Start

Farbanca
sostiene la farmacia
nel suo percorso
di cambiamento
e sviluppo

Check-up aziendale
per rafforzare la struttura
patrimoniale e finanziaria
della farmacia



Farbanca si affianca al professionista di fiducia del farmacista per valutare aspetti finanziari come il rating, i piani finanziari a lungo periodo, la struttura del debito, il rapporto tra mezzi propri e capitale di rischio, determinanti per il successo di una qualsiasi azienda e indispensabili per la sua valutazione e accessibilità al credito.

Per avere maggiori informazioni sui prodotti e servizi di FarBanca o fissare un appuntamento, può contattare il gestore clienti direttamente, via telefono o via e-mail.

I riferimenti del gestore clienti di ogni regione sono pubblicati sul sito farbanca.it nella sezione contatti, oppure può chiedere di essere contattato:

- chiamando il numero 848 850 850 (chiamate urbane da lunedì a venerdì dalle 9:00 alle 17:00)
- inviando una e-mail all'indirizzo filiale@farbanca.it



FarBanca

www.farbanca.it

Messaggio promozionale. L'affiancamento della banca nell'ambito del progetto Stop&Start è gratuito.

TERAPIE BIOLOGICHE

L'ingresso nel mercato dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci secondo due modalità: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, per via dell'alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati e, come conseguenza, favorendo la riduzione

dei prezzi; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso rimborsato ai nuovi farmaci, anche biotecnologici,

rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.² A fronte di questi benefici indubbi dei farmaci biosimilari, si trovano aspetti critici che ne ostacolano la diffusione, alcuni intrinseci alla loro natura biologica, e quindi comuni ai prodotti biologici originatori, altri specifici dei farmaci biosimilari. Fra i primi si trovano la necessità di verifica della così detta consistency e del rischio di immunogenicità. I prodotti biologici sono soggetti, infatti, ad un'elevata sensibilità ai cambiamenti del processo di produzione, pertanto il monitoraggio costante del processo e la verifica dei possibili cambiamenti sono di fondamentale importanza. Questa procedura nota come verifica della consistency corrisponde quindi a una verifica della "coerenza" della biomolecola nel tempo con il prodotto inizialmente approvato da EMA. Per quanto concerne il rischio di immunogenicità anche in questo caso costituisce un aspetto intrinseco al prodotto biologico trattandosi di molecole complesse, di elevate dimensioni molecolari e quasi sempre di natura proteica: tutte caratteristiche che possono consentire a una biomolecola di attivare il sistema immunitario. La presenza di questi aspetti rende necessario il costante controllo in fase produttiva e il monitoraggio in terapia, dal momento che anche piccole variazioni possono comportare conseguenze

PER IL FARMACO BIOSIMILARE È NECESSARIO CONDURRE UNO STUDIO DI FASE III SU UNA PATOLOGIA COMPRESA FRA QUELLE PER LE QUALI L'ORIGINATORE PRESENTA INDICAZIONE TERAPEUTICA, DOPODICHE I DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA RACCOLTI POSSONO ESSERE ESTESI AD ALTRE INDICAZIONI PER LE QUALI IL PRODOTTO DI RIFERIMENTO È STATO APPROVATO DA EMA

significative, quali perdita o modificazione dell'efficacia terapeutica o sviluppo di reazioni autoimmuni, motivo per cui vige una rigida regolamentazione alla base dello sviluppo dei prodotti biologici. Fra gli aspetti critici caratteristici dei prodotti biosimilari si collocano invece il tema dell'estrapolazione

delle indicazioni terapeutiche, della intercambiabilità e sostituibilità. Per quanto concerne l'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche, questa corrisponde a una tematica legata al fatto che vari

farmaci biologici, sulla base dello specifico meccanismo di azione, sono indicati per il trattamento di più patologie, data l'efficacia dimostrata in specifici studi clinici di fase III. Nello specifico, per il farmaco biosimilare è necessario condurre uno studio di fase III su una patologia compresa fra quelle per le quali l'originatore presenta indicazione terapeutica, dopodiché i dati di efficacia e sicurezza raccolti possono essere estesi ad altre indicazioni per le quali il prodotto di riferimento è stato approvato da EMA. Questa procedura velocizza il processo di sviluppo e commercializzazione, con notevoli risparmi in termini di tempo e denaro, rendendo più facilmente disponibile il farmaco, ma sollevando anche, in alcuni casi, dubbi in merito alla correttezza sul piano clinico dell'estensione dell'indicazione che, tuttavia, trova giustificazione nella dimostrazione della biosimilarità con gli studi di comparabilità. Switching e sostituibilità costituiscono altre tematiche critiche quando si parla di biosimilari. Con switching intendiamo il passaggio dalla terapia con un farmaco a un altro (da originatore a biosimilare e viceversa) per il trattamento di una determinata patologia. Questa sostituzione può essere non automatica o automatica.

Nel caso della sostituzione non automatica, la decisione spetta al medico e può essere

adottata sulla base di decisioni cliniche (medical switching) o non cliniche (non-medical switching).³ La sostituzione automatica, quando applicata, è invece operata direttamente dal servizio farmaceutico senza il parere del medico presupponendo una condizione di intercambiabilità. In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato.²

Per quanto concerne l'Italia, AIFA, nel secondo Position Paper sui biosimilari, al fine di chiarire i dubbi relativi a questi prodotti, fermo restando di valutare caso per caso l'applicabilità di quanto sostenuto, ha ribadito come, sebbene i farmaci biosimilari non possano essere considerati alla stregua dei farmaci equivalenti, per le evidenti differenze intrinseche ai prodotti e ai processi produttivi, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per cui l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento, concetto valido sia per i pazienti naïve che per i pazienti già in cura. In ogni caso, la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a cui è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

IL RUOLO DEL MEDICO, PAZIENTE E FARMACISTA

Il medico in quanto soggetto prescrittore è il responsabile della scelta definitiva della terapia, che deve decidere sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e della propria esperienza clinica. A questo ruolo si aggiungono quello di controllo dell'appropriatezza nella scelta della terapia ai fini della sostenibilità del Sistema Sanitario e la corretta informazione del paziente. Il medico curante ha il compito di informare in modo approfondito il paziente, chiarendo quali siano le opzioni terapeutiche disponibili, la loro sicurezza, i benefici e i rischi. I farmaci biosimilari, alla luce dell'efficacia e sicurezza dimostrata e della riduzione del costo di acquisto costituiscono una scelta valutabile per il medico in primis per i pazienti naïve alla terapia, ma anche per quelli già in cura con trattamento biologico originatore (che ne abbia stabilizzato la patologia o che non sia risultato efficace). In entrambi i casi è opportuno che il paziente riceva tutte le informazioni necessarie per comprendere il rationale della scelta terapeutica, che se non correttamente comunicato, può comportare una perdita di aderenza. Nel definire il ruolo di medico, paziente e farmacista nel contesto dell'impiego dei biosimilari, come accaduto in precedenza per i farmaci equivalenti, è fondamentale la diffusione di una corretta informazione che consenta di superare le resistenze culturali da parte di medici e pazienti.

L'informazione e formazione continua sono necessarie anche per la figura del farmacista, il cui ruolo si colloca in modo diversificato sul fronte ospedaliero e sul territorio, a livello ospedaliero agisce come intermediario fra le esigenze cliniche dei prescrittori e quelle di gestione aziendale; sul territorio, sebbene al momento solo una piccola quota di farmaci biosimilari sia distribuita mediante il canale farmacia, può svolgere un ruolo di comunicazione e supporto al paziente o contribuire alla eventuale segnalazione di reazioni avverse.

ILLUMINA LE TUE IDEE

rendi dinamica la vetrina della tua farmacia

rendi dinamica la vetrina della tua farmacia



TECNOLOGIA LED

FONTE DI GUADAGNO

ASSISTENZA COSTANTE

INTERATTIVITÀ

CANONE MENSILE

DEDUCIBILITÀ



2 GEM - Via arno 108
50019 Sesto Fiorentino FI
Tel. 055.3024394
Per informazioni: info@2gem.it

Iscritta alla CCIAA di Firenze
Numero R.E.A FI-630845
Capitale Sociale: 428.000 i.v.

Grazie a un **servizio innovativo**, la tua farmacia si distinguerà dall'affollato contesto cittadino e dalla concorrenza, attraverso una **comunicazione creativa e naturalmente accattivante**.

Comunica con chi non è ancora tuo cliente.

Proteggi l'incasso della tua farmacia con CASHLOGY POS

Il denaro contante si conferma la modalità di pagamento più diffusa nel mondo. Tuttavia, la sua gestione è poco sicura. **Cashlogy** è la nuova tecnologia per la gestione automatizzata dei pagamenti in denaro contante applicata al mondo delle farmacie.



Cashlogy. Perché?



Cashlogy. Con chi?

XLOGY IL PARTNER DEL TUO PUNTO CASSA

Il punto cassa fino ad oggi è stato considerato come uno strumento di pura funzione, Xlogy ha creato un sistema che semplifica la gestione del tuo business valorizzando così ancor di più il punto vendita.

XLOGY DISTRIBUIAMO EFFICIENZA

L'attenzione alla soddisfazione del cliente e l'utilizzo di tecnologie innovative assicurano elevati standard qualitativi. L'esperienza e la disponibilità di personale specializzato garantiscono un valido supporto in tutte le fasi, dall'analisi delle esigenze all'installazione fino alla formazione post-vendita per un ottimale utilizzo delle soluzioni.

Cashlogy. Come?

- Massima sicurezza contro banconote e monete false
- Ottimo deterrente contro i furti esterni
- Risolve il problema dei furti interni e degli errori nel calcolo del resto
- Contante sempre disponibile per la restituzione dei resti
- Elimina lo stress legato alla gestione manuale del contante, migliorando il servizio alla clientela
- Assicura la quadratura di cassa a fine giornata
- Facilmente integrabile con qualsiasi SW di gestione del punto vendita

CONTATTACI!

Call Center Xlogy
+39 045 67 59 021

info@xlogy.it

www.xlogy.it

XLOGY

SEDE CENTRALE

Maxima S.p.a. Divisione XLOGY
Via del Lavoro, 10 - 37012 Bussolengo (VR)

Il farmaco biosimilare rappresenta senza dubbio uno strumento di valore in mano ai Sistemi Sanitari per affrontare le sfide moderne consistenti nella necessità di conciliare i bisogni di salute crescenti della popolazione con la disponibilità limitata di risorse da un lato, e dall'altro la presenza di tecnologie e cure innovative ed efficaci, ma caratterizzate da elevati costi, non sempre facilmente assicurabili ai tutti i pazienti

potenzialmente candidabili.

I medicinali biosimilari, in ragione del minor costo rispetto ai prodotti originatori, possono contribuire favorevolmente all'accesso dei pazienti a terapie innovative, altrimenti difficilmente sostenibili in un'ottica a lungo termine. Il vantaggio economico dei biosimilari è correlato a fattori quali il processo di sviluppo semplificato rispetto al medicinale di riferimento, che ne accorcia tempi e costi, e al meccanismo di concorrenza sul prezzo che questi esercitano una volta immessi in commercio.

L'impiego dei farmaci biosimilari permette quindi il trattamento di un numero maggiore di pazienti a parità di investimento economico, generando un "mercato del biologico" competitivo e concorrenziale, utile a mantenere la sostenibilità del sistema e delle terapie innovative, garantendo al contempo efficacia, sicurezza e accesso omogeneo a questi farmaci. Il ricorso al biosimilare corrisponde così a una strategia mirata ad un consumo più razionale di risorse e ad un'ottimizzazione dell'efficacia del sistema, consentendo di liberare risorse reinvestibili.

Affinchè questo strumento sia adottato correttamente e a garanzia della salute del paziente, è fondamentale un approccio

integrato e multidisciplinare che coinvolga tutti i possibili stakeholder dalla specialistica ospedaliera e ambulatoriale, alla medicina generale, alle società scientifiche e associazioni dei pazienti, sino a giungere alle

Aziende del SSN e alle Regioni.

Per fare chiarezza sui punti ancora critici legati all'uso dei farmaci biosimilari sarebbe utile disporre in futuro di studi osservazionali post-marketing, così come lo sviluppo di specifici

piani diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) potrebbe rappresentare un importante indirizzo nella gestione razionale dei pazienti e delle risorse.

Fermo restando che la gestione razionale delle risorse non significa solo perseguire il prezzo di acquisto più basso, ma una valutazione più ampia che consideri tutti gli aspetti del PDTA e i vari punti di vista: del clinico, perché non veda il suo ruolo ridimensionato alla sola diagnosi, del paziente che vede nel clinico il suo riferimento e deve dividerne le scelte e dei responsabili della spesa perché possano rispettare i budget fissati.

Bibliografia

1. *Farmaci biosimilari*. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari>
2. *Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari*. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf
3. Colombo GC et al. *CrossManagement: specialisti a confronto Un anno di continuità consulenziale nella gestione delle malattie infiammatorie croniche: focus su artrite reumatoide*. / *CLINICO ECONOMICS ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH / ANNO 2019 / SUPPLEMENTO 2 / PAG. 1-49*
4. *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.