



Appunti di appropriatezza prescrittiva



Focus su: *Biosimilari*

Con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale simile al prodotto biotecnologico di riferimento di cui è scaduta la copertura brevettuale.

Il concetto di “biosimilare”, a dispetto della semplice definizione, racchiude in sé molteplici aspetti che lo ha reso argomento di numerose discussioni.

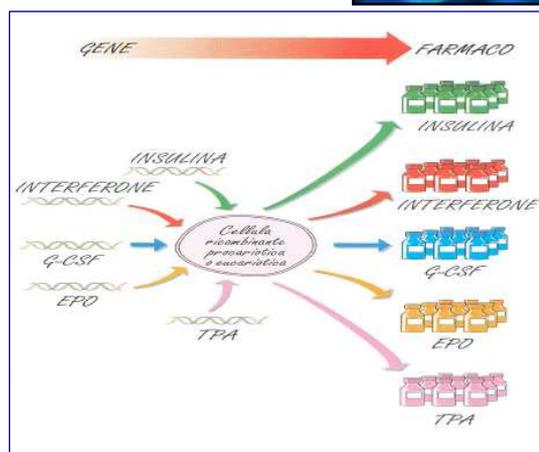
Cosa cambia rispetto ai generici?

L'elemento che **accomuna** un medicinale generico e un medicinale biosimilare è che entrambi possono essere distribuiti successivamente alla data di scadenza brevettuale degli *originator*.

Molte sono invece le **disuguaglianze** (fig. 1) che determinano la loro differenziazione del punto di vista normativo.

I **medicinali generici** sono molecole identificate dalla denominazione comune internazionale (DCI) seguita dal nome del titolare dell'AIC. Sono prodotte per sintesi chimica, per cui il generico ha la stessa composizione qualitativa in termini di principio attivo e la stessa formulazione del medicinale di riferimento. Una loro caratteristica è la riproducibilità in laboratori diversi.

Il **biosimilare** è, invece, un prodotto biotecnologico ottenuto attraverso tecniche di ingegneria genetica che presenta, nelle varie fasi, un certo grado di variabilità tale per cui il prodotto finale non risulterà mai identico al prodotto originale.



Ciò comporta che per il biosimilare sono richiesti specifici dossier per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio:

- Studi comparativi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) con il prodotto di riferimento;
- Trial comparativi sull'efficacia clinica, insieme a valutazioni sull'immunogenicità: studi di equivalenza con margini di equivalenza, pre-specificati e clinicamente giustificati.
- Un *Pharmacovigilance Plan* per i due anni successivi alla commercializzazione.

Principali elementi distintivi	Farmaci tradizionali	Farmaci biotecnologici
Dimensioni	Peso molecolare tra 50 e 1.000 Dalton.	Peso molecolare tra 5.000 e 200.000 Dalton.
Sintesi	Ripetibile in laboratori diversi. La qualità del prodotto determinata in gran parte dall'esperienza dell'operatore.	Non è scontata la ripetibilità in laboratori diversi, data la complessità dei “tool” utilizzati (vettori di espressione, linee cellulari, etc.).
Purificazione	Basata su procedure standardizzate con pochi passaggi. Facilitata dal fatto che il prodotto finale desiderato è spesso il principale componente della reazione; quando non lo è, gli altri componenti sono qualitativamente limitati e noti.	Metodiche adatte a situazioni specifiche data la variabilità del processo di sintesi da laboratorio a laboratorio. Il prodotto finale desiderato è presente in una miscela di prodotti; i contaminanti sono in quantità preponderante e possono variare tra laboratori.
Reazioni del sistema immunitario	Riferibili alla molecola e/o agli eccipienti; intrinseche al paziente e non facilmente attribuibili ad uno specifico prodotto farmaceutico.	Possono essere attribuibili a fattori correlati al prodotto o al paziente. Esempi di fattori correlati al prodotto: presenza di epitopi esogeni ed endogeni; sequenza degli aminoacidi, grado di glicosilazione, tipo di cellule usate (procariote od eucariote), contaminanti, formulazione e modalità di conservazione. Esempi di fattori correlati al paziente: predisposizione genetica (che impatta la produzione di anticorpi neutralizzanti), patologie concomitanti (in particolare malattie renali, epatiche e autoimmuni).
Stabilità	Prevedibile.	La degradazione è difficilmente prevedibile a causa, ad esempio, della grandezza delle molecole, della complessità della struttura terziaria e delle modifiche post-traslazionali.

Fig 1. Farmaci tradizionali vs biotecnologici (Adattato da: Quaderni della SIF (2010) vol. 23 – 51)

La tabella 1 riporta le molecole biotech per le quali il brevetto è già scaduto o che scadranno entro il 2019.

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

Tabella 1. Molecole biotech e scadenza del brevetto (Farmaci biotecnologici e biosimilari, AIOM 2013)

IL QUADRO NORMATIVO



L'Europa

L'EMA (European Medicines Agency) ha pubblicato un *Concept Paper* e delle linee guida, consultabili su una pagina dedicata al seguente indirizzo:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/gene-ral_content_000408.jsp&mid=WCOb01ac058002958c&jsenabl ed=true

La normativa richiede un programma di ricerca e sviluppo volto a dimostrare la "biosimilarità" attraverso "l'esercizio di comparabilità" che deve essere basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

EMA non si esprime sulla tematica "sostituibilità" dei farmaci biologici e la responsabilità della regolamentazione della dispensazione è rimandata ad ogni paese europeo mentre la decisione ultima di trattare un paziente con un farmaco originator o col



L'Italia

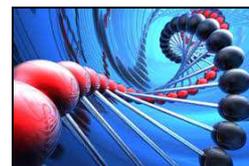
L'AIFA (Agenzia italiana del Farmaco) ha pubblicato un Position Paper sui farmaci biosimilari il 28 maggio 2013, destinato agli operatori sanitari ed ai cittadini, che ha l'obiettivo di promuovere la conoscenza e l'uso di questi medicinali. Il documento è disponibile al seguente indirizzo:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf

Nessun biosimilare è stato inserito nelle liste di trasparenza, bloccando, di fatto, la possibilità di sostituzione automatica da parte del farmacista. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.

L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferirsi, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti).

FARMACI BIOSIMILARI APPROVATI IN ITALIA



Indicazioni terapeutiche	Farmaci
Epoetine <ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale. Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore (no per Neorecormon). 	Abseamed (epoetina alfa) Binocrit (epoetina alfa) Eprex (epoetina alfa)¹ Neorecormon (epoetina beta)¹ Retacrit (epoetina zeta)
<ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi. 	Eporatio (epoetina teta)¹
G - CSF <ul style="list-style-type: none"> Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata. Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni. Trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate. 	Granulokine¹ Tevagrastim Zarzio (filgrastim)
Fonte Banca Dati Codifa, data 22/04/2014	

¹ Farmaci registrati come originator



MODALITA' PRESCRITTIVE



Filgrastim – Classe A-PHT, medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialista oncologo, ematologo.

Epoetine - Classe A-PHT, medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialista neurologo, internista, ematologo, oncologo, anestesiolego, emotrasfusionista, pediatra, chirurgo.

CONSUMI ASL VC

Eritropoietine - Anno 2013

Specialità	Spesa Lorda*	Dosi totali prescritte**
BINOCRIT 1SIR 10000UI 1ML	€ 1.687	12
BINOCRIT 1SIR 40000UI/1ML	€ 12.780	132
BINOCRIT 1SIR 40000UI/1ML+DISP	€ 1.162	120
BINOCRIT 1SIR 4000UI 0,4ML	€ 112	8
EPORATIO 1SIR 20000UI 1ML C/D	€ 1.355	70
EPREX 1SIR 10000UI 1ML	€ 29.276	1770
EPREX 1SIR 2000UI 0,5ML	€ 2.347	142
EPREX 1SIR 3000UI 0,3ML	€ 3.670	222
EPREX 1SIR 40000UI/ML 1ML	€ 248.400	21800
EPREX 1SIR 4000UI 0,4ML	€ 38.036	2300
EPREX 1SIR 6000UI/0,6ML	€ 8.630	522
NEORECORMON IV SC 1SIR 2000UI	€ 2.922	228
NEORECORMON IV SC 1SIR 3000UI	€ 1.491	120
NEORECORMON IV SC 1SIR 3000UI	€ 1.499	117
NEORECORMON IV SC 1SIR 4000UI	€ 6.659	520
NEORECORMON IV SC 1SIR 6000UI	€ 11.066	864

Tabella 3. Dati di spesa e consumo eritropoietine ATC: B03XA01 (fonte dati database prescrizioni SSN ASL VC)

Anno 2013 – Sintesi

	Dosi	Spesa annuale
EPO ORIGINATOR	1960	€ 355,350
EPO BIOSIMILARE	272	€ 15.741
TOTALE	2232	€ 371.091
FILGRASTIM ORI-	484	€ 72.292
FILGRASTIM BIO-	592	€ 67.741
TOTALE	1076	€ 140.033

Nelle tabelle 3 e 4 si riportano i dati di consumo del 2013 riferiti al distribuito attraverso le farmacie convenzionate con ASL "VC". In verde sono state evidenziate le specialità biosimilari.

Filgrastim - Anno 2013

Specialità	Spesa Lorda*	Dosi totali prescritte**
GRANULOKINE 30 1FL 30MU 1ML	€ 11.516	77
GRANULOKINE 1SIR 30MU 0,5ML	€ 60.776	407
NIVESTIM SC EV 1SIR 30MU 0,5ML	€ 286	3
TEVAGRASTIM 1SIR 30MU 0,5ML+DI	€ 27.735	248
ZARZIO 1SIR 30MU 0,5ML	€ 39.720	341

Tabella 4. Dati di spesa e consumo filgrastim ATC: L03AA02 (fonte dati: database prescrizioni SSN ASL VC)

*riferito al prezzo al pubblico

** calcolata dalla DDD del farmaco per la quantità prescritta nel 2013

Come si può osservare nelle tabelle sottostanti la percentuale delle dosi prescritte di filgrastim biosimilare è pari al 55,0% con una spesa del 48,4% del filgrastim totale prescritto, mentre per l'eritropoietine biosimilari le dosi totali prescritte rappresentano solo il 12,2% con una spesa del 4,2% della spesa totale per tale tipologia di farmaco.

% biosimilare prescritto	
EPO	12,2%
FILGRASTIM	55,0%

% Spesa biosimilare sulla spesa totale per lo stesso ATC	
EPO	4,2%
FILGRASTIM	48,4%

Sintesi Normativa



Legge 16 maggio 2014, n. 79; conversione in legge, con modificazioni, del D.L. 20 marzo 2014, n. 36.

Entra in vigore la legge 79 che ridefinisce le tabelle degli **stupefacenti**, non modificando le modalità di prescrizione e dispensazione, e che integra la Legge 648/96 sugli **off-label**.

Capo I. Le tabelle degli stupefacenti restano cinque: I, II, III, IV comprendono le sostanze attive al fine di potere meglio modulare le relative sanzioni in caso di comportamenti illeciti (droghe pesanti e droghe leggere); la V è quella denominata "**Tabella dei medicinali**", a sua volta suddivisa in cinque sezioni. Rimangono invariate le modalità di prescrizione e dispensazione.

Capo II. Vi è la possibilità di erogare a carico del SSN medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio Nazionale, medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco. L'AIFA si impegna ad attivare idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti.

(<http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/05/20/14G00090/sg>)

Foglio illustrativo sempre aggiornato in farmacia, determina AIFA n. 371.

Dal 3 giugno 2014 il **farmacista dovrà consegnare il Foglio Illustrativo aggiornato** (approvato dall'AIFA) al cittadino che acquista un farmaco su cui è intervenuta una recente modifica delle informazioni di sicurezza. Al fine di consentire al farmacista l'adempimento degli obblighi previsti dalla normativa, il titolare dell'AIC renderà accessibile il Foglio Illustrativo aggiornato mediante la consegna materiale o mediante un alternativo sistema informatico.

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determina_AIFA_GU101_03052014.pdf)

Comunicazione EMA su farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS) (23/05/2014).

L'Agenzia Europea per i Medicinali per Uso Umano ha approvato le restrizioni alla combinazione di diverse classi di farmaci (sartani, ACE-inibitori ed inibitori diretti della renina) che agiscono sul RAS, sistema ormonale che controlla la pressione del sangue e il volume dei fluidi nel corpo. La combinazione di due medicinali appartenenti ad una qualsiasi di queste classi non è raccomandata, particolarmente ai pazienti affetti nefropatia diabetica.

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/RAS_agents_public_health_communication_IT%20.pdf)

Nota Informativa Importante su budesonide (28/05/2014)

Poiché sono presenti sul mercato più prodotti medicinali contenenti budesonide in fiale per aerosol e che alcuni di essi riportano nella denominazione la quantità di principio attivo espressa in mg (0,25 mg e 0,5 mg) su unità di volume (1 ml), mentre altri riportano la quantità totale di principio attivo (0,5 e 1,0 mg) riferita al volume totale del contenitore che è di 2 ml, **si raccomanda ai medici**, all'atto della prescrizione di tale principio attivo, di specificare il dosaggio di budesonide per unità di volume, ad es. budesonide 0.25 mg/ml.

Si raccomanda ai farmacisti, all'atto della dispensazione, di prestare attenzione alle prescrizioni pediatriche di budesonide sospensione da nebulizzare e, in particolare, alla quantità del principio attivo prescritta, in riferimento al volume.

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_budesonide.pdf)

Appunti di appropriatezza prescrittiva



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli

S.C. Farmaceutica Territoriale
Direttore Dott.ssa Alessia Pisterna
Corso M. Abbiate, 21
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938

Fax: 0161-593922

E-mail: farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it