



# La gestione dello switch tra medicinali biologici simili

Guida informativa e di comunicazione  
per infermieri



**La gestione dello switch tra  
medicinali biologici simili**  
Guida informativa e di comunicazione  
per infermieri

**Versione 1.1 - 9 maggio 2019**

Grazie alla loro maggiore conoscenza ed esperienza, gli infermieri svolgono oggi un ruolo molto importante nell'ambito della condivisione di responsabilità; infatti in alcuni Paesi – ed in stretta collaborazione con i medici – gli infermieri hanno la facoltà di prescrivere farmaci. Da qui nasce l'esigenza di sviluppare una serie di Domande frequenti sui farmaci biosimilari per i pazienti, al fine di stabilire una comunicazione efficiente tra infermieri, pazienti e medici.

Gli infermieri sono professionisti di alto livello, che affrontano le sfide attuali e future al fianco dei medici. Questo fenomeno è accolto con favore dai pazienti, ed esistono prove a dimostrazione del fatto che utenti e consumatori sono molto soddisfatti di questa nuova responsabilità condivisa.

Questa guida informativa sullo switch sicuro ed efficiente tra medicinali biologici simili affronta una questione molto rilevante per operatori sanitari e pazienti, e rappresenta un esempio di collaborazione in un contesto interdisciplinare, fornendo al tempo stesso una risposta alle domande più frequenti dei pazienti.

L'importanza della formazione è fondamentale per migliorare l'efficienza dell'assistenza sanitaria ed affrontare il crescente uso di tecnologie informatiche e di e-health, nonché le crescenti aspettative di consumatori, pazienti e operatori sanitari.

Questa guida formativa e pratica nasce dall'interesse comune verso una buona gestione dello switch (“passaggio”) nell'uso di medicinali biologici e biosimilari.

Basata sull'esperienza collettiva a tutti i livelli, questa guida servirà ai pazienti, ai medici, ma soprattutto agli infermieri, quando avranno a che fare con i termini “biosimilare” e “switch”.

Per chi non conosce i biosimilari, disporre di una guida come questa si rivelerà essenziale per comunicare con i pazienti e altri operatori sanitari: si tratta infatti di uno strumento utilissimo per garantire la migliore assistenza possibile ai pazienti durante il passaggio ai farmaci biologici.

Consiglio caldamente questa guida che, grazie alla sua duplice impostazione teorica e pratica, dovrebbe essere letta – e soprattutto messa in pratica – da tutti gli addetti ai lavori.

**Adriano Friganović**  
*Presidente ESNO*

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>6</b>
1.1	<b>Bibliografia</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>INFORMAZIONI SUI FARMACI BIOLOGICI, INCLUSI I BIOSIMILARI</b> .....	<b>7</b>
2.1	<b>Cosa sono i medicinali biologici?</b> .....	<b>7</b>
2.2	<b>Cosa sono i medicinali biosimilari?</b> .....	<b>7</b>
	FAQ 1: Il mio medicinale è biosimilare? .....	8
	Tabella 1: Caratteristiche specifiche dei biosimilari .....	8
	FAQ 2: Perché state cambiando il mio attuale trattamento con un biosimilare? .....	9
	FAQ 3: Come fate a sapere che i biosimilari sono sicuri? .....	9
	FAQ 4: Come fate a sapere che hanno la stessa qualità dei medicinali originali? .....	10
	FAQ 5: Il biosimilare è più economico. Questo significa che non è altrettanto valido? .....	10
2.3	<b>Utilizzare lo stesso biosimilare per patologie diverse: estrapolazione delle indicazioni</b> .....	<b>11</b>
	FAQ 6: Se un biosimilare viene approvato per un'altra malattia, come fate a sapere che funzionerà anche per la mia? .....	11
2.4	<b>Passaggio tra medicinali biologici di riferimento e biosimilari: Switch e sostituzione</b> .....	<b>12</b>
2.5	<b>Dati real-world sui medicinali biosimilari</b> .....	<b>13</b>
2.6	<b>Bibliografia</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>I BENEFICI DEI MEDICINALI BIOSIMILARI</b> .....	<b>14</b>
3.1	<b>Migliorare l'accesso</b> .....	<b>14</b>
3.1.1	Quali sono i vantaggi per noi? Condivisione dei benefici conseguenti all'introduzione dei biosimilari .....	14
	Caso di studio 1: I benefici della sostituzione del prodotto di riferimento infliximab con infliximab biosimilare in pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale .....	15
3.1.2	Migliorare l'accesso ai medicinali biologici .....	16
	Caso di studio 2: Riduzione dei costi grazie all'implementazione di biosimilari .....	16
	Caso di studio 3: Come cambiare le linee guida può influire sull'uso dei biosimilari .....	17
3.1.3	Potenziare le equipe di assistenza sanitaria .....	17
	Caso di studio 4: Quando la condivisione dei benefici implica un maggior numero di infermieri .....	18
3.1.4	Migliorare l'accesso all'assistenza sanitaria .....	18
3.2	<b>Bibliografia</b> .....	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>SWITCH A UN BIOSIMILARE</b> .....	<b>20</b>
4.1	<b>La teoria della gestione del cambiamento</b> .....	<b>20</b>
	Figura 1: Il modello di cambiamento di Kübler-Ross .....	20
4.2	<b>Gestire il passaggio tra medicinali biologici di riferimento e biosimilari</b> .....	<b>20</b>
	Tabella 2: Favorire lo switch tra prodotti biologici attraverso la comunicazione: otto fasi .....	21

<b>4.3</b>	<b>Introduzione allo switch</b> .....	<b>23</b>
	FAQ 7: Il biosimilare può avere un confezionamento o una via di somministrazione diversa?.....	23
	Figura 2: Schema dell'introduzione al medicinale biosimilare.....	24
	Figura 3: Schema dell'implementazione del passaggio al biosimilare.....	25
	FAQ 8: Con questo medicinale sono stabile e non voglio cambiare.....	26
	FAQ 9: Potrei dover cambiare di nuovo medicinale?.....	26
	FAQ 10: Non ho intenzione di cambiare!.....	27
	FAQ 11: Dopo lo switch il medicinale potrebbe perdere il suo effetto?.....	27
	FAQ 12: Perché state facendo ulteriori esami e perché il mio trattamento richiede più tempo del previsto?.....	27
	Caso di studio 5: Infliximab biosimilare nella malattia infiammatoria intestinale: i risultati di un programma di switching gestito.....	28
<b>4.4</b>	<b>Dopo lo switch tra medicinali biologici: follow-up e supporto</b> .....	<b>29</b>
	Figura 4: Schema di follow-up ai biosimilari.....	30
	FAQ 13: Cosa succede se per sbaglio mi somministrare il biologico di riferimento o un altro biosimilare dopo aver effettuato lo switch al biosimilare?.....	31
<b>4.5</b>	<b>Farmacovigilanza</b> .....	<b>31</b>
	FAQ 14: Cosa devo fare se ritengo che un biosimilare stia causando effetti indesiderati?.....	32
<b>4.6</b>	<b>Bibliografia</b> .....	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>OSSERVAZIONI CONCLUSIVE E RACCOMANDAZIONI</b> .....	<b>34</b>
<b>5.1</b>	<b>Osservazioni conclusive</b> .....	<b>34</b>
<b>5.2</b>	<b>Raccomandazioni</b> .....	<b>34</b>
<b>5.3</b>	<b>Bibliografia</b> .....	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>ALLEGATO</b> .....	<b>35</b>
<b>6.1</b>	<b>Glossario</b> .....	<b>35</b>
<b>6.2</b>	<b>Elenco di biosimilari</b> .....	<b>37</b>
	Tabella A1: Biosimilari approvati in Europa.....	37
<b>6.3</b>	<b>Altre informazioni di supporto</b> .....	<b>39</b>
	Caso di studio A1: Dati real-world e studi clinici possono contribuire a sostenere la sicurezza e l'efficacia dei biosimilari.....	39
	Tabella A2: Esempi di normative nazionali sull'introduzione e lo switch tra biosimilari e medicinali biologici di riferimento.....	39
<b>6.4</b>	<b>Contributi</b> .....	<b>41</b>
<b>6.5</b>	<b>Informazioni di contatto</b> .....	<b>43</b>
<b>6.6</b>	<b>Bibliografia</b> .....	<b>43</b>

Questa guida informativa e di comunicazione per infermieri è stata concepita per fornire supporto e informazioni agli infermieri che lavorano con pazienti che stanno effettuando uno switch tra medicinali biologici simili: potrebbe trattarsi del passaggio da un medicinale biologico originale (noto come prodotto di riferimento o originator) a un biosimilare (o viceversa), oppure tra biosimilari dello stesso medicinale originale.

La guida presenta esempi di progetti e di buone pratiche in diverse aree terapeutiche, al fine di aumentare la fiducia nei medicinali biologici, inclusi i biosimilari. Il suo scopo è contribuire all'utilizzo sicuro di questi ultimi e fornire agli infermieri strumenti atti a prendere decisioni relative allo switching nel contesto clinico più adatto, nonché ad affrontare le preoccupazioni dei pazienti, utilizzando le proprie esperienze di vita reale.

Uno degli aspetti più importanti del lavoro di infermiere è il rapporto con il paziente. Nella loro veste di professionisti in prima linea, gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale nel sostenere la comunicazione tra paziente e medico, soprattutto quando si tratta di avviare o cambiare i regimi terapeutici e i farmaci. La loro esperienza e le loro capacità comunicative sono essenziali per spiegare ai pazienti la logica e l'impatto delle modifiche apportate al loro trattamento. Questo può essere particolarmente importante nel passaggio dal medicinale biologico originale alla sua forma biosimilare (e viceversa).

Sebbene in genere la figura preposta alla prescrizione dei farmaci sia quella del medico, gli infermieri possono svolgere un ruolo primario nella transizione tra medicinali biologici originatori e biosimilari. Tale ruolo include la gestione del processo prima, durante e dopo la transizione. Tuttavia, il ruolo e le responsabilità dell'infermiere possono variare in funzione delle strutture sanitarie, delle regioni e dei Paesi. Per esempio, in Olanda gli infermieri specializzati possono prescrivere medicinali nell'ambito della propria specialità.

La Commissione europea e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno creato una serie di Q&A (domande e risposte) sui biosimilari per i pazienti e una guida per gli operatori sanitari: tali pubblicazioni forniranno ulteriori informazioni su questa importante questione.

### 1.1. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. European Commission. What I need to know about biosimilar medicines: Information for patients. Created: 2016. Available from: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/20961/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

2. European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Created: 2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf).

### 2.1. COSA SONO I MEDICINALI BIOLOGICI?



Invece di essere sintetizzati chimicamente, i medicinali biologici (inclusi i biosimilari) vengono prodotti da organismi viventi, come cellule di mammiferi, batteri o lieviti. I medicinali biologici sono in genere più grandi e complessi dei composti sintetizzati chimicamente.

**Secondo la definizione di “Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals”[1] :**

*I medicinali biologici [...] possono avere un intrinseco grado di lieve variabilità (“microeterogeneità”). Questa lieve variabilità deve rientrare in un intervallo accettabile per garantire sicurezza ed efficacia costanti. Questo avviene regolando il processo produttivo per fare in modo che il principio attivo rientri nell'intervallo di specifiche desiderato.*

*Questo grado di lieve variabilità può essere presente all'interno o tra lotti dello stesso medicinale biologico, in particolare quando i processi produttivi vengono modificati nel corso della vita commerciale del medicinale (per esempio aumentando la produzione). Vengono sempre applicati rigorosi controlli atti a fare in modo che, nonostante questa variabilità, ci sia continuità tra i lotti e che le differenze non influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia. In pratica, la variabilità (all'interno di un lotto o tra lotti) è molto bassa quando si utilizza lo stesso processo produttivo.*

### 2.2. COSA SONO I MEDICINALI BIOSIMILARI?

**Secondo la definizione di “Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals” [1] :**

*Un biosimilare è un medicinale molto simile a un altro medicinale biologico già commercializzato nella UE (il cosiddetto “medicinale di riferimento”). Una volta scaduta la protezione brevettuale del medicinale di riferimento (10 anni), le aziende possono commercializzare biosimilari approvati.*

*A causa della naturale variabilità della fonte biologica e del processo di fabbricazione unico per ogni produttore, possono verificarsi lievi differenze tra il biosimilare e il suo medicinale di riferimento e tra i lotti del medicinale di riferimento. Durante la produzione vengono sempre implementati rigorosi controlli atti a fare in modo che piccole differenze non influiscano sul meccanismo d'azione del medicinale o sulla sua sicurezza. Pertanto, queste differenze devono risultare clinicamente non significative in termini di sicurezza o di efficacia.*

**FAQ 1: Il mio medicinale è biosimilare?**

- L'operatore sanitario può controllare la sezione 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e determinare se il medicinale biologico è un biosimilare oppure no.
- Per saperne di più, gli European Public Assessment Report (EPAR), pubblicati sul sito dell'EMA, forniscono ulteriori informazioni sui singoli biosimilari.

**Tabella 1: Caratteristiche specifiche dei biosimilari**

<b>Molto simile al medicinale di riferimento</b>	Il biosimilare presenta proprietà fisiche, chimiche e biologiche molto simili al medicinale di riferimento. Potrebbero esserci lievi differenze rispetto al medicinale di riferimento, non clinicamente rilevanti in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.
<b>Nessuna differenza rilevante a livello clinico rispetto al medicinale di riferimento</b>	Nessuna differenza prevista nella pratica clinica. Comparabilità e studi clinici a supporto dell'approvazione di un biosimilare confermano che eventuali differenze non hanno effetti sulla sicurezza e sull'efficacia.
<b>Variabilità di un biosimilare contenuta entro stretti limiti</b>	Una lieve variabilità è consentita solo quando le prove scientifiche dimostrano che non influisce sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare. L'intervallo di variabilità consentito a un biosimilare è uguale a quello consentito tra lotti del medicinale di riferimento. Questo risultato si ottiene grazie a un robusto processo di fabbricazione, atto a fare in modo che tutti i lotti del medicinale siano di qualità comprovata.
<b>Stessi rigorosi standard di qualità, sicurezza ed efficacia</b>	I biosimilari vengono approvati secondo gli stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza ed efficacia che si applicano a qualsiasi altro medicinale.

Fonte: EMA e CE [1]



**FAQ 2: Perché state cambiando il mio attuale trattamento con un biosimilare?**

- Vi è al momento almeno un'altra azienda che sta producendo il suo medicinale biologico, poiché il brevetto sulla versione originale è scaduto. Il biosimilare ha lo stesso valore terapeutico del medicinale originale, ma può essere più economico ed è ugualmente sicuro ed efficace.
- Questo significa che è possibile far continuare al paziente un determinato trattamento finché funziona.
- Un miglior rapporto costo/efficacia può rappresentare la possibilità di offrire a tutti i pazienti l'accesso a una gamma più vasta di medicinali, cosa che potrebbe rivelarsi utile se in futuro si presentasse la necessità di aggiustare il trattamento.
- Se usare il biosimilare significa disporre di maggiori risorse economiche, in futuro potremmo anche essere in grado di fornire ai pazienti un supporto migliore, a casa come in ospedale.
- Se il paziente deve contribuire al pagamento del medicinale ("ticket"), questo contributo potrebbe essere inferiore per il biosimilare.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

Sono stati condotti numerosi studi che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dei medicinali biologici di riferimento e dei biosimilari, e la possibilità che i biosimilari inneschino risposte immunitarie. Questi studi confermano l'assenza di variazioni in termini di sicurezza ed efficacia e di aumento del rischio di immunogenicità [2].

**FAQ 3: Come fate a sapere che i medicinali biosimilari sono sicuri?**

- Nell'Unione Europea ogni medicinale prescritto è stato esaminato e autorizzato secondo la normativa comunitaria.
- L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) valuta attentamente la sicurezza di tutti i medicinali che approva e richiede un monitoraggio continuo degli eventi avversi che potrebbero essere associati al loro utilizzo. Se un biosimilare è approvato dall'EMA, si può essere certi che è stato sottoposto a una valutazione rigorosa in termini di sicurezza ed efficacia.
- Quando un nuovo medicinale viene approvato dall'EMA, l'Agenzia pubblica anche un riassunto destinato al grande pubblico, spiegando perché il medicinale è stato approvato nella UE e quali studi sono stati effettuati per dimostrare che è sicuro. Questi riassunti (denominati "EPAR") sono disponibili alla pagina web dedicata a ogni medicinale sul sito dell'EMA, sotto forma di domande e risposte in tutte le lingue ufficiali della Comunità. È possibile accedere ai riassunti EPAR per i biosimilari ricercando il nome del medicinale sull'Homepage dell'EMA.
- Anche l'autorità regolatoria nazionale del singolo Paese fornisce informazioni sui biosimilari nella lingua locale.

Lo sviluppo di un biosimilare può richiedere fino a 10 anni e costare fino a 250 milioni di euro. Questo costo spesso non è elevato come quello relativo allo sviluppo di nuovi medicinali. Grazie alla loro disponibilità, i biosimilari vengono spesso preferiti da medici, pazienti e payor, e possono essere meno costosi dei medicinali biologici di riferimento.

#### **FAQ 4: Come fate a sapere che hanno la stessa qualità dei medicinali originali?**



- Il medicinale biosimilare viene approvato dall'EMA solo se dimostra di soddisfare gli stessi requisiti di qualità e di essere altrettanto sicuro ed efficace rispetto al medicinale originale.

#### **FAQ 5: Il biosimilare è più economico. Questo significa che non è altrettanto valido?**



- Il biosimilare e il medicinale biologico di riferimento sono composti dalla stessa molecola.
- Nella UE, per autorizzare tutti i medicinali vengono adottati gli stessi standard e lo stesso rigore; inoltre, tutti i medicinali biologici approvati dall'EMA (sia i prodotti di riferimento sia i biosimilari) sono sicuri, efficaci e di alta qualità.
- Lo sviluppo dei medicinali biologici (prodotti di riferimento) è molto costoso e richiede l'impiego di considerevoli risorse nella ricerca, nonché una serie di rigorosi dati provenienti dagli studi clinici. Inoltre, il tasso di fallimento può essere molto elevato. Per coprire questi sforzi e i costi di investimento, i nuovi medicinali sono protetti da brevetto per un tempo predefinito. Dopo la scadenza del brevetto, il mercato si apre ai biosimilari, i quali contribuiscono a rendere i progressi della ricerca accessibili a lungo termine ai sistemi sanitari.
- Le aziende che sviluppano biosimilari devono dimostrare la stessa sicurezza ed efficacia del prodotto di riferimento, ma non devono ripetere tutti gli studi clinici, quindi i loro investimenti sono inferiori.
- Grazie al fatto che i pazienti vengono trattati con il medicinale biologico più economico, si possono effettuare nuovi investimenti in assistenza sanitaria.
- Grazie al fatto che si utilizzano i medicinali biologici con il miglior rapporto costo/efficacia, è possibile trattare un maggior numero di pazienti, oppure più pazienti possono ottenere un migliore accesso alle terapie di supporto o ottenere un accesso precoce al trattamento.
- Infine, grazie ai maggiori risparmi che l'uso dei biosimilari consente, in futuro anche l'assistenza sanitaria a domicilio e in ospedale potrebbe migliorare in modo significativo.

Poiché ogni azienda farmaceutica utilizza le proprie colture di organismi viventi per produrre medicinali biologici, e poiché questi hanno una struttura molto complessa, ci sono lievi differenze tra il prodotto originale (prodotto di riferimento) e il biosimilare; di conseguenza, i biosimilari vengono descritti come “altamente simili”, ma non “identici”. Prima di essere approvati per l'uso nei pazienti, i biosimilari vengono testati per verificare che queste piccole differenze non influiscano sulla loro efficacia e sicurezza [2].

### 2.3. UTILIZZARE LO STESSO BIOSIMILARE PER PATOLOGIE DIVERSE: ESTRAPOLAZIONE DELLE INDICAZIONI

Poiché un biosimilare è altamente simile a un medicinale di riferimento – e possiede la stessa sicurezza ed efficacia per un'indicazione terapeutica – i dati di sicurezza ed efficacia possono essere utilizzati anche per altre indicazioni già approvate per il medicinale di riferimento. Questo processo è noto come “estrapolazione” e significa che con il biosimilare serve un minor numero di studi clinici. L'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni è sempre scientificamente giustificata da evidenze generate nel corso di studi avanzati di comparabilità (qualitativa, non clinica e clinica). A seconda della molecola, l'analisi non clinica e la ricerca possono fornire informazioni più precise sulla similarità, rispetto agli studi clinici. Inoltre, quando vengono condotti gli studi clinici, si utilizza un campione sensibile di popolazione per consentire l'estrapolazione, ivi inclusi i meccanismi di azione condivisi.

#### FAQ 6: Se un biosimilare viene approvato per un'altra malattia, come fate a sapere che funzionerà anche per la mia?



- Ogni medicinale biosimilare è stato approvato sulla base di evidenze, le quali dimostrano che la sua struttura è la stessa del medicinale biologico di riferimento. Questo processo inizia con la caratterizzazione della molecola biosimilare e con un'attenta analisi di confronto tra il biosimilare e la molecola di riferimento [2].
- Il passo successivo consiste nel confermare che la sicurezza e l'efficacia sono le stesse, mediante uno studio clinico di conferma in una o più delle stesse indicazioni del medicinale biologico di riferimento. Questo confermerà che nell'uomo il biosimilare agisce nello stesso modo del prodotto di riferimento.
- Unendo questi due elementi di prova, si conferma la “similarità” tra il medicinale biologico di riferimento e il biosimilare, a prescindere dall'indicazione.
- Il passo successivo è chiamato “estrapolazione”: si raccolgono tutte le informazioni disponibili e si crea un “ponte” tra i risultati degli studi sul medicinale biologico di riferimento e gli studi sul biosimilare. Questo dà all'azienda farmaceutica, alle autorità sanitarie e ai medici la certezza che il medicinale biologico di riferimento e il biosimilare sono versioni della stessa molecola e che agiranno nello stesso modo in tutte le indicazioni approvate.
- Usare infliximab e la malattia infiammatoria intestinale come esempio: [3, 4]
  - La versione originale di infliximab è stata approvata per l'uso in caso di malattie infiammatorie intestinali, psoriasi, spondilite anchilosante e artrite reumatoide.
  - Sono stati condotti accurati studi di laboratorio (studi analitici) per stabilire che la versione biosimilare di infliximab è altamente simile al prodotto di riferimento infliximab per quanto riguarda tutte le caratteristiche più importanti.

- Mediante studi clinici, è stato quindi confermato che la versione biosimilare di infliximab è molto simile al prodotto di riferimento, sia nella spondilite anchilosante sia nell'artrite reumatoide, a ulteriore riprova della similarità tra il medicinale biologico di riferimento e il biosimilare.
- È stata utilizzata la combinazione delle prove di laboratorio e dei dati clinici per confermare che il prodotto di riferimento infliximab e i suoi biosimilari erano versioni della stessa molecola.
- Questo significa che le indicazioni del medicinale biologico di riferimento potrebbero essere estrapolate alla versione biosimilare, vale a dire che entrambe le versioni saranno efficaci anche nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali e della psoriasi.

#### 2.4. PASSAGGIO TRA MEDICINALI BIOLOGICI DI RIFERIMENTO E BIOSIMILARI: SWITCH E SOSTITUZIONE



Una volta approvato in Europa, un biosimilare può essere prescritto ai pazienti. L'opzione di passare da un prodotto di riferimento a un biosimilare viene scelta dal responsabile clinico e può variare tra Paesi e regioni, in base alle policy nazionali e locali.

- **Intercambiabilità** è un termine medico che, nella UE, descrive la possibilità di sostituire un medicinale con un altro medicinale che si prevede abbia lo stesso effetto clinico. Questo potrebbe voler dire sostituire un prodotto di riferimento con un biosimilare (o viceversa) o rimpiazzare un biosimilare con un altro biosimilare. In Europa, l'Agenzia europea per i medicinali conferma che la sicurezza e l'efficacia del biosimilare e del prodotto di riferimento sono le stesse. Tuttavia, la normativa in materia di intercambiabilità viene stabilita dalle autorità nazionali.
- Il passaggio può avvenire tramite:
  - **Switching**, quando il prescrittore – di solito il medico – decide di sostituire un medicinale con un altro medicinale avente il medesimo intento terapeutico.
  - **Sostituzione** (automatica): è la prassi di dispensare – a livello di farmacia – un medicinale piuttosto che un altro (equivalente e intercambiabile) senza consultare il medico prescrittore. La sostituzione automatica di medicinali biologici non è applicata nella maggior parte degli Stati membri dell'UE.

Vedere la tabella A3, in allegato, per esempi di policy nazionali riguardanti l'introduzione e la sostituzione di biosimilari e medicinali biologici di riferimento.

Per un infermiere, è importante capire che non esiste un approccio unico all'uso dei biosimilari. I vari Paesi hanno le proprie policy e i propri regolamenti, e questo può variare tra regioni e anche tra ospedali e istituti. Gli infermieri e gli altri operatori sanitari

devono conoscere e rispettare le policy del proprio Paese, della regione o dell'ospedale, e utilizzarle per guidare il processo e comunicare con gli altri operatori sanitari e i pazienti.

### 2.5. DATI REAL-WORLD SUI MEDICINALI BIOSIMILARI



La qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali biosimilari vengono valutate e testate mediante studi di comparabilità (ivi inclusi gli studi clinici) prima dell'approvazione del medicinale, ma tali valutazioni non considerano il rapporto costo/efficacia.

Per comprendere l'effetto di un medicinale nell'uso quotidiano – incluso il modo in cui viene utilizzato da tutti i pazienti reali e il suo rapporto costo/efficacia – i ricercatori possono effettuare studi real-world (cioè relativi alla pratica quotidiana reale), di solito dopo l'approvazione, al fine di raccogliere dati reali. Questi ultimi vengono poi analizzati per creare evidenze concrete e attendibili, che corrispondano a un uso pratico e quotidiano, piuttosto che a risultati previsti, attesi o pianificati. L'evidenza real-world può essere utilizzata a supporto delle comunicazioni con i pazienti e i colleghi. I pazienti possono essere monitorati per lunghi periodi di tempo in un ambiente reale, per raccogliere dati autentici. Finora, l'uso di farmaci biosimilari beneficia di oltre 10 anni di esperienza real-world.

### 2.6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Created: 2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf).
2. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al., Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017. 31(2): p. 83-91.  
10.1007/s40259-017-0210-0.
3. London Medicines Evaluation Network. Answers to commonly asked questions about biosimilar versions of infliximab. Created: 2015. Available from: [www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/LNDG/London-Wide-Reviews/Answers-to-commonly-askedquestions-about-biosimilar-versions-of-infliximab/](http://www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/LNDG/London-Wide-Reviews/Answers-to-commonly-askedquestions-about-biosimilar-versions-of-infliximab/)
4. British Society of Gastroenterology. BSG guidance on the use of biosimilar infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease. Created: 2016. Available from: [www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg\\_infliximab\\_guidance\\_16.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg_infliximab_guidance_16.pdf).

Considerata la concorrenza e la facoltà di scelta da parte del paziente, i biosimilari possono avere un miglior rapporto costo/efficacia dei medicinali biologici di riferimento, offrendo al tempo stesso il medesimo valore terapeutico in termini di sicurezza ed efficacia. Questo potrebbe produrre un risparmio di risorse sanitarie e una garanzia di sostenibilità a lungo termine, ma anche significare che i sistemi sanitari potrebbero trattare un maggior numero di pazienti, poiché le soglie di accesso si potrebbero ridurre, consentendo l'inclusione di pazienti che prima non erano ritenuti idonei. Potrebbe anche limitare il sotto-trattamento e consentire ai sistemi sanitari di offrire ulteriori forme di supporto o assistenza. Questo potrebbe essere vero anche per il passaggio di pazienti a un altro biosimilare, o perfino a medicinali biologici di riferimento poiché, grazie alle gare d'appalto e agli sconti dei produttori, la forma originale del medicinale potrebbe perfino essere la più conveniente.

### 3.1. MIGLIORARE L'ACCESSO

#### 3.1.1. Quali sono i vantaggi per noi? Condivisione dei benefici conseguenti all'introduzione dei biosimilari

Non sempre l'introduzione di biosimilari determina risparmi immediati. Anche quando un risparmio esiste potrebbe non rappresentare un beneficio per l'unità o il team incaricato dell'introduzione dei farmaci biosimilari, perché tale risparmio potrebbe essere utilizzato direttamente nei bilanci sanitari locali, regionali o nazionali. Sebbene questo rechi comuni benefici ai pazienti e ai sistemi sanitari, tali benefici potrebbero apparire meno tangibili per i singoli team. Un semplice esempio è dato dal fatto che i biosimilari più accessibili possono determinare un aumento del numero di pazienti trattati con quella molecola. L'investimento può essere lo stesso, ma l'esito generale di salute può essere migliore, perché un maggior numero di pazienti può beneficiare dell'approccio costituito dal trattamento biologico.

Gli schemi di "condivisione dei benefici" o "condivisione dei guadagni" sono processi collaborativi istituiti tra le parti interessate – operatori e commissari sanitari – che sostengono l'uso di medicinali a prezzi accessibili. Questo può determinare una maggiore efficienza nell'uso dei medicinali, nel qual caso i risparmi sui costi sono distribuiti alle equipe mediche e ai gruppi sanitari coinvolti. La condivisione dei benefici rappresenta quindi un incentivo a usare i medicinali in modo più efficiente, affinché le risorse economiche risparmiate possano essere destinate all'assistenza al paziente, investendo per esempio in prodotti e servizi sanitari [1, 2].

In pratica, gli accordi di condivisione dei benefici possono significare che tutte le parti interessate coinvolte traggono vantaggio dallo switch tra medicinali biologici di riferimento e biosimilari, o viceversa:

- È possibile trattare un maggior numero di pazienti, grazie al migliore rapporto costo/efficacia del trattamento.
- I risparmi generati possono essere utilizzati per aumentare il personale infermieristico, una misura necessaria, considerato il crescente numero di pazienti.
- Un maggior numero di infermieri garantisce ai pazienti cure migliori, contribuendo a migliorare gli esiti di salute.
- Le risorse risparmiate diventano disponibili per un'integrazione del bilancio sanitario o per il trattamento di altri pazienti e altre malattie.

### Caso di studio 1: I benefici dello switch da infliximab, prodotto di riferimento, a infliximab biosimilare in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali



Dopo una gara d'appalto per infliximab (biosimilare e medicinale biologico di riferimento) effettuata presso l'ospedale AZ Delta di Roeselare (Belgio), è stata presa la decisione di eseguire lo switch obbligatorio dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale, sostituendo per tutti il medicinale biologico di riferimento con un biosimilare. Formazione e informazione sono stati essenziali per lo switch.

Il primo passo è stato quello di informare i pazienti, ai quali il team ha inviato una lettera personale, dando loro anche spiegazioni di persona. L'attenzione era focalizzata sui vantaggi per i pazienti.

Il team ha ritenuto fondamentale informare – e collaborare con – tutti gli altri operatori sanitari coinvolti nel processo di switching che, presso l'AZ Delta, comprendevano farmacisti, infermieri di day hospital, medici e infermieri ospedalieri. L'infermiere incaricato della consulenza sulle malattie infiammatorie intestinali ha svolto un ruolo centrale in questo percorso interdisciplinare.

L'equipe ha anche informato per lettera i medici di base, poiché i pazienti potrebbero nutrire dubbi e preoccupazioni anche dopo lo switch. È stata anche organizzata una conferenza interdisciplinare dedicata a tutte le parti interessate e basata su alcune delle domande che i pazienti avrebbero potuto formulare:

- Cos'è un biosimilare?
- Qual è la differenza tra biosimilare e medicinale biologico di riferimento?
- I medicinali biosimilari sono ugualmente efficaci?
- L'efficacia può venire a mancare dopo lo switch tra medicinale biologico di riferimento e biosimilare?

Il team ha anche stilato un dizionario tascabile per gli infermieri, che includeva le FAQ.

In conclusione: è importante comunicare con i pazienti prima, durante e dopo lo switch. È stato inoltre utile confrontare gli esiti dei pazienti prima e dopo l'intervento.

Sebbene lo switch al biosimilare fosse obbligatorio, il team ha comunque identificato una serie di aspetti positivi:

- Benefici per gli infermieri (e per i pazienti):
  - Il processo ha permesso all'equipe di riesaminare la procedura di somministrazione al fine di semplificarla, con conseguenti tempi di attesa più brevi, armonizzazione dei processi, miglioramento delle procedure preliminari, etc.

- Benefici per i pazienti:
  - Grazie alle risorse risparmiate, l'ospedale ha potuto assumere a tempo pieno – invece che part-time – un infermiere specializzato in malattie infiammatorie intestinali per assistere i pazienti durante le visite.
  - L'equipe ha potuto affrontare i problemi dei pazienti e rispondere alle loro domande senza che questi fossero costretti a muoversi da casa.
  - L'equipe ha migliorato l'organizzazione del percorso assistenziale.
- Benefici per l'ospedale e per il sistema sanitario:
  - Essendo il biosimilare meno costoso del medicinale biologico originale, l'equipe ha potuto rendere disponibile una maggiore quantità di medicinali biologici a un maggior numero di persone.
  - L'equipe ha potuto mantenere più a lungo la sostenibilità economica del sistema sanitario.

### 3.1.2. Migliorare l'accesso ai medicinali biologici

I medicinali biologici hanno trasformato l'assistenza sanitaria e la gestione di alcune malattie, migliorando drasticamente la cura dei pazienti. Molti di questi farmaci sono diventati lo standard di cura in alcune aree terapeutiche. Tuttavia, a causa della loro complessità, i medicinali biologici possono essere più costosi dei farmaci basati su piccole molecole (nuovi o vecchi che siano), il che significa che i costi di ricerca, sviluppo e produzione possono essere considerevolmente più elevati. Questo pone le autorità sanitarie di fronte a un dilemma: sono disponibili medicinali efficaci, ma l'accesso può essere limitato a causa dei prezzi elevati, in particolare quando si riducono gli stanziamenti farmaceutici mentre aumentano le richieste di assistenza sanitaria.

I medicinali biosimilari possono comportare risparmi sui costi per i sistemi sanitari, e migliorare quindi l'accesso dei pazienti in determinate regioni o Paesi, grazie a una maggiore efficacia in termini di costi e all'aumento della concorrenza sul mercato dei prodotti biologici.

#### Caso di studio 2: Riduzione dei costi derivante dall'implementazione di biosimilari



- Nel Regno Unito, nel settembre 2015 il York Teaching Hospital Foundation Trust è passato da infliximab, medicinale biologico di riferimento, a infliximab biosimilare, risparmiando così circa £ 450.000 (€ 516.600) solo nel primo anno. Il ruolo degli infermieri specializzati in malattie infiammatorie intestinali – sia nell'informare e supportare i pazienti, sia nel collaborare con il personale dell'unità preposta alla somministrazione delle infusioni – si è rivelato fondamentale [2].



- In uno studio danese, i ricercatori hanno valutato il passaggio a un prodotto biosimilare in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante o spondiloartrite e hanno stimato che i risparmi annuali sarebbero stati compresi tra circa DKK 8900 e DKK 64.600 per paziente (€ 1195 a € 8675), a seconda della via di somministrazione. Il processo di switching di per sé non era particolarmente costoso. Lo studio ha concluso che, in questo caso, “il costo dello switch [sarebbe stato] molto limitato e le risorse risparmiate ottenute grazie ai prezzi significativamente più bassi del biosimilare rispetto al medicinale originale [avrebbero reso] il passaggio immediatamente sostenibile a livello economico” [3, 4].

Con l'introduzione di medicinali biosimilari, molti pagatori e autorità sanitarie hanno deciso di modificare le loro linee guida terapeutiche, per consentire un inizio più precoce della terapia biologica, o per fornire ai medici e ai pazienti un maggior numero di opzioni di trattamento.

#### **Caso di studio 3: Come cambiare le linee guida può influire sull'uso dei biosimilari**



- In Svezia, prima del lancio di filgrastim biosimilare, Neupogen® (filgrastim di Amgen) poteva essere somministrato ai pazienti solo dopo il consenso di tre medici. Grazie alla riduzione dei costi di trattamento dovuta alla concorrenza indotta dal biosimilare, le autorità hanno allentato le restrizioni sulla prescrizione, richiedendo il consenso di un solo medico. Questo ha comportato un aumento del 500% dell'uso di filgrastim biosimilare.
- Nel Regno Unito, NICE ha aggiornato le linee guida terapeutiche con l'introduzione di infliximab biosimilare, il quale ora consente di trattare anche pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, un'indicazione in precedenza limitata a Remicade® (infliximab di Janssen Biotech), a causa dei costi elevati. Dopo il lancio di eritropoietina biosimilare, NICE ha valutato il trattamento efficace in termini di costi anche per i pazienti oncologici con anemia indotta dal trattamento.

### **3.1.3. Potenziare le equipe di assistenza sanitaria**

Se le risorse risparmiate vengono reinvestite nella stessa struttura sanitaria, gli ospedali potranno investire maggiormente nel personale, offrendo un maggiore supporto da parte dei colleghi infermieri, o l'accesso a un maggior numero di ore per gli infermieri specializzati, e una formazione e un supporto migliori per gli operatori sanitari non specialistici.

**Caso di studio 4: Quando la condivisione dei benefici coinvolge un maggior numero di infermieri**

- Nel Regno Unito, un accordo di condivisione dei benefici conseguente a uno switch di infliximab ha permesso allo York Teaching Hospital Foundation Trust di assumere a Scarborough un'infermiera specializzata in malattie infiammatorie intestinali. Per creare il nuovo ruolo – che ha permesso ai pazienti di ridurre le distanze dei loro trasferimenti – sono state utilizzate le risorse risparmiate.
- Presso il Royal Free London Foundation Trust inglese, un accordo di condivisione dei benefici e un risparmio di £ 2,5 milioni (circa € 2,9 milioni) derivante dall'uso di medicinali biosimilari in gastroenterologia ha permesso l'assunzione di due nuovi infermieri specializzati in malattie infiammatorie intestinali. Nonostante la durata dell'accordo sia limitata, è auspicabile che il supporto aggiuntivo degli infermieri consentirà di estendere i loro ruoli [2].

**3.1.4. Migliorare l'accesso all'assistenza sanitaria**

L'accesso ai farmaci biologici può essere limitato per i pazienti a causa delle procedure di determinazione dei prezzi e di rimborso dei singoli governi e sistemi sanitari. L'introduzione della concorrenza indotta dai biosimilari offre ai governi di tutta Europa l'opportunità di migliorare l'accesso dei pazienti alle cure, promuovendo al tempo stesso la sostenibilità dei bilanci sanitari.

I medicinali generici (versioni non brevettate di farmaci a piccole molecole) possono ridurre in modo significativo le disparità nel settore sanitario [5, 6], e l'introduzione di biosimilari ha determinato un incremento dell'accesso dei pazienti ai medicinali biologici [7].

**3.2. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

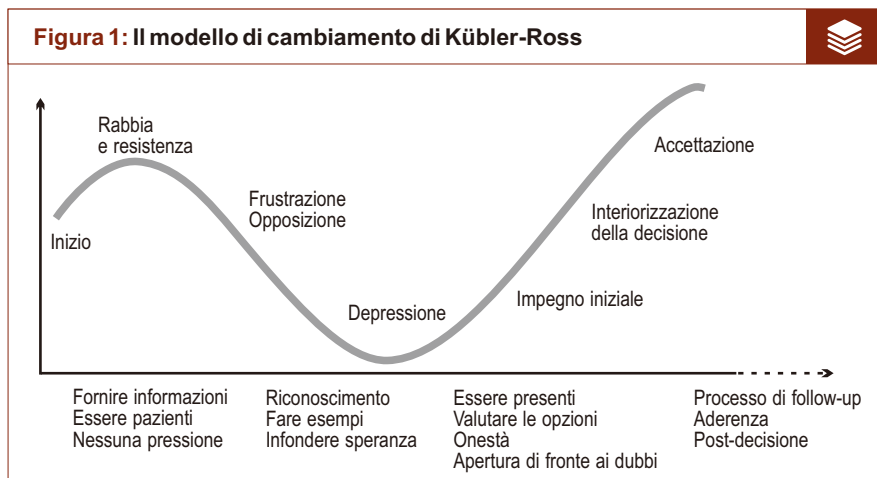
1. NHS England. Principles for sharing the benefits associated with more efficient use of medicines not reimbursed through national prices. Created: 2014. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/01/princ-shar-benefits.pdf>.
2. Read C. Specialist nurses support cost effective drugs for treatment. HSJ, 2017. Available from: <https://www.hsj.co.uk/nursing/specialist-nurses-support-cost-effective-drugs-for-treatment/7015632.article>.
3. Syrop J. 4 Studies Address Successes, Failures, and Strategies in Non-Medical Biosimilar Switching. The Centre for Biosimilars. Created: 2017. Available from: <http://www.centerforbiosimilars.com/conferences/acr-2017/4-studies-address-successes-failures-and-strategies-in-nonmedical-biosimilar-switching>.

4. Jørgensen TS, Skougaard M, Asmussen HC, et al. Communication strategies are highly important to avoid nocebo effect when performing non-medical switch from originator product to biosimilar product: Danish results from applying the parker model-a qualitative 3-step research model. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2260. Created: 2017. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/communication-strategies-are-highly-important-to-avoid-nocebo-effect-when-performing-non-medical-switch-from-originator-product-to-biosimilar-product-danish-results-from-applying-the-parker-model-a-q/>.
5. Elek P, Harsanyi A, Zelei T, et al., Policy objective of generic medicines from the investment perspective: The case of clopidogrel. Health Policy 2017. 121(5): p. 558-565. 10.1016/j.healthpol.2017.02.015.
6. IMS Health. The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective. Created: 2015. Available from: <http://www.medicinesforeurope.com/2015/06/01/ims-health-2015-the-role-of-generic-medicines-in-sustaining-healthcare-systems-a-european-perspective-june-2015/>.
7. IMS Health. The impact of biosimilar competition on price, volume and market share - update 2017. Created: 2017. Available from: [http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0_en).

### 4.1. LA TEORIA DELLA GESTIONE DEL CAMBIAMENTO

Gli infermieri sanno per esperienza che cambiare farmaco può essere difficile per un paziente che già fatica ad accettare la diagnosi ed il trattamento. Il processo di cambiamento comporta un percorso che, partendo dal dubbio, dalla preoccupazione e persino dalla rabbia, giunge infine alla comprensione e all'accettazione.

Nell'assistenza infermieristica esistono alcune teorie e pratiche sulla gestione del cambiamento, come il modello di Kübler-Ross (Figura 1), che può essere usato per descrivere i sentimenti e le emozioni delle persone durante tale processo.



Il modello di Kübler-Ross riflette il modo in cui gli infermieri trattano i pazienti in molte situazioni diverse, non solo durante l'introduzione di medicinali biosimilari. Queste situazioni includono la diagnosi, l'inizio del trattamento o le sue eventuali modifiche e qualsiasi cambiamento dello stile di vita.

### 4.2. GESTIRE IL PASSAGGIO TRA MEDICINALI BIOLOGICI DI RIFERIMENTO E BIOSIMILARI

Grazie alla loro lunga esperienza nello stabilire e mantenere i rapporti con i pazienti nelle più diverse situazioni, gli infermieri possono svolgere un ruolo cruciale [1] anche nel comunicare con questi ultimi, e fornire loro sostegno e rassicurazione prima, durante e – in particolare – dopo lo switch nel caso di medicinali biologici. Si tratta tuttavia di un processo che richiede tempo, pazienza e attenzione.

Secondo la teoria illustrata nel modello Kübler-Ross, il ruolo dell'infermiere nello sviluppare la fiducia e l'impegno dei pazienti nei confronti dello switch può essere riassunto in otto fasi [2]:

**Tabella 2: Favorire lo switch tra prodotti biologici attraverso la comunicazione: otto fasi**



Fasi di sviluppo della fiducia e dell'impegno del paziente	Ruolo dell'infermiere	Risposta del paziente
<b>Prima fase: contatto</b>	Fornire informazioni chiare, iniziare a creare consapevolezza prima dell'introduzione del biosimilare.	"Ne ho sentito parlare"
<b>Seconda fase: consapevolezza</b>	Integrare le informazioni fornite.	"Ne sono al corrente, ma voglio saperne di più"
<b>Terza fase: comprensione</b>	Fare esempi, rispondere alle domande e affrontare i problemi, mentre i pazienti iniziano a capire in che modo il cambiamento influirà su di loro.	"Lo comprendo e capisco cosa significherà per me"
<b>Quarta fase: percezione positiva</b>	Sottolineare i benefici del cambiamento, inclusi quelli relativi al paziente e all'assistenza che riceverà.	"Sono favorevole"
<b>Quinta fase: sperimentazione</b>	Spiegare ai pazienti le procedure di somministrazione, in particolare se si prevedono dei cambiamenti; lasciare che comprendano i nuovi medicinali e le relative informazioni; fornire nuove competenze di cui possano avere bisogno.	"Lo proverò"

Fasi di sviluppo della fiducia e dell'impegno del paziente	Ruolo dell'infermiere	Risposta del paziente
<p><b>Sesta fase: adozione</b></p>	<p>Iniziare il trattamento con il medicinale biosimilare e rispondere alle domande man mano che vengono poste.</p> <p>Continuare a confermare che il medicinale biosimilare rappresenta tuttora il medesimo trattamento.</p>	<p>“Sono deciso”</p>
<p><b>Settima fase: istituzionalizzazione</b></p>	<p>Corroborare le fasi precedenti, mentre il trattamento inizia a diventare “normale”.</p> <p>Fornire un follow-up alle domande poste in precedenza e rispondere alle nuove, successive allo switch.</p>	<p>“Funziona così”</p>
<p><b>Ottava fase: interiorizzazione</b></p>	<p>Enfatizzare e reiterare le informazioni già fornite.</p> <p>Continuare a rassicurare i pazienti durante il trattamento e contrastare eventuali pensieri negativi, per evitare l'effetto nocebo (il peggioramento dei sintomi indotto dallo switch a un'altra terapia attiva) [3].</p> <p>Continuare a rispondere alle domande non appena vengono poste.</p> <p>Monitorare l'aderenza e la conformità, mentre il trattamento con il biosimilare inizia ad assumere il carattere di routine.</p> <p>Mettere in contatto i pazienti che hanno accettato pienamente il cambiamento con quelli che non sono ancora sicuri.</p>	<p>“È una nostra scelta”</p>

Fonte: Adattamento da Conner [2]

### 4.3. INTRODUZIONE ALLO SWITCH

La comunicazione gioca un ruolo chiave nell'introduzione dei biosimilari ai pazienti [4, 5]. Quando discutono con i pazienti il passaggio a un biosimilare e forniscono supporto durante l'intero processo, è importante che gli infermieri tengano a mente i benefici che i biosimilari offrono ai pazienti, alle equipe mediche – infermieri inclusi – e al sistema sanitario nel suo complesso. Questo significa che è essenziale, prima dello switch, che gli infermieri e tutti i membri dell'equipe medica conoscano a sufficienza i biosimilari e abbiano fiducia nel ruolo che questi ultimi e altri medicinali biologici analoghi svolgono nel trattamento dei pazienti.

Lo schema nella Figura 2 mostra i passaggi atti a fare in modo che i membri del team multidisciplinare siano pienamente informati e preparati all'implementazione dello switching.

#### FAQ 7: Il biosimilare può avere un confezionamento o una via di somministrazione diversa?



- Sì, l'aspetto fisico del prodotto potrebbe essere diverso, in quanto i brevetti possono anche riguardare il dispositivo di somministrazione del medicinale, il che tuttavia non compromette la sicurezza e l'efficacia del biosimilare.
- La dose e la via di somministrazione del biosimilare devono essere uguali a quelli del medicinale di riferimento.

Una volta stabilita la decisione di effettuare lo switch dal prodotto di riferimento al biosimilare (o viceversa) o tra biosimilari, e una volta attuato il piano di implementazione, il passaggio successivo è lo switch vero e proprio (vedere Figura 3).

I pazienti potrebbero nutrire preoccupazioni per qualsiasi cambiamento che coinvolga i medicinali biologici, e avranno probabilmente molte domande, per rispondere alle quali è importante adottare un linguaggio positivo, per infondere sicurezza. I pazienti devono sapere che gli operatori sanitari che li assistono comprendono la logica alla base del cambiamento e sono sicuri che questa sia la cosa giusta da fare. Per evitare confusione, tutti i membri dell'equipe medica devono usare le stesse argomentazioni.

La comunicazione con i pazienti durante l'intero processo è vitale, e può essere condotta attraverso riunioni, telefonate, email, mHealth e tecnologie analoghe, nonché social media come WhatsApp® e Messenger®. Questa forma di sostegno deve anche affrontare il problema dell'aderenza e della conformità, della farmacovigilanza, degli eventi avversi e dei reclami sui prodotti. Con queste nuove tecnologie è importante fare in modo che siano implementati processi atti a gestire in modo tempestivo ed efficiente sia gli eventi avversi sia gli eventuali reclami sui prodotti. Il sostegno deve consentire ai pazienti di discutere in modo continuativo di eventuali problemi e timori con medici, infermieri e farmacisti.

Figura 2: Schema di introduzione al medicinale biosimilare

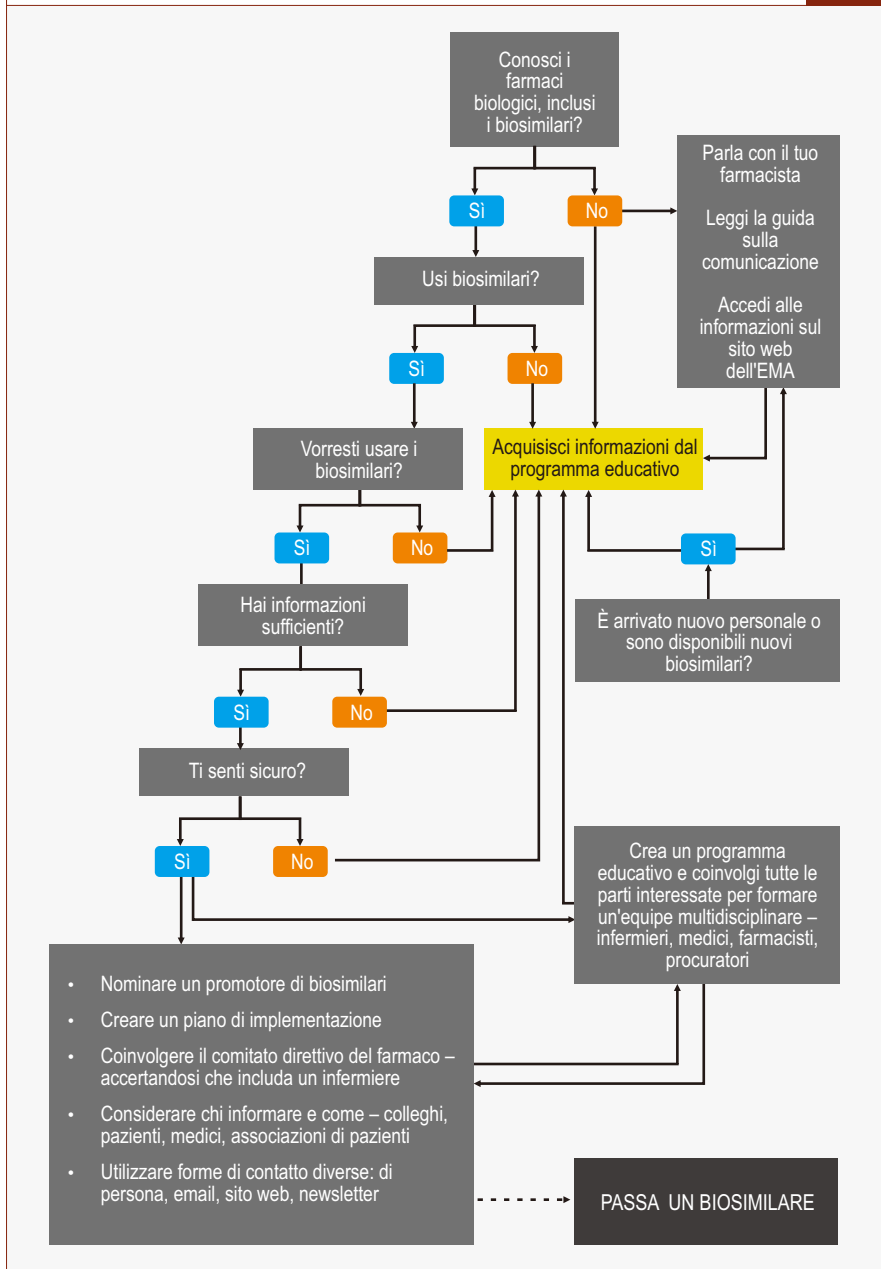
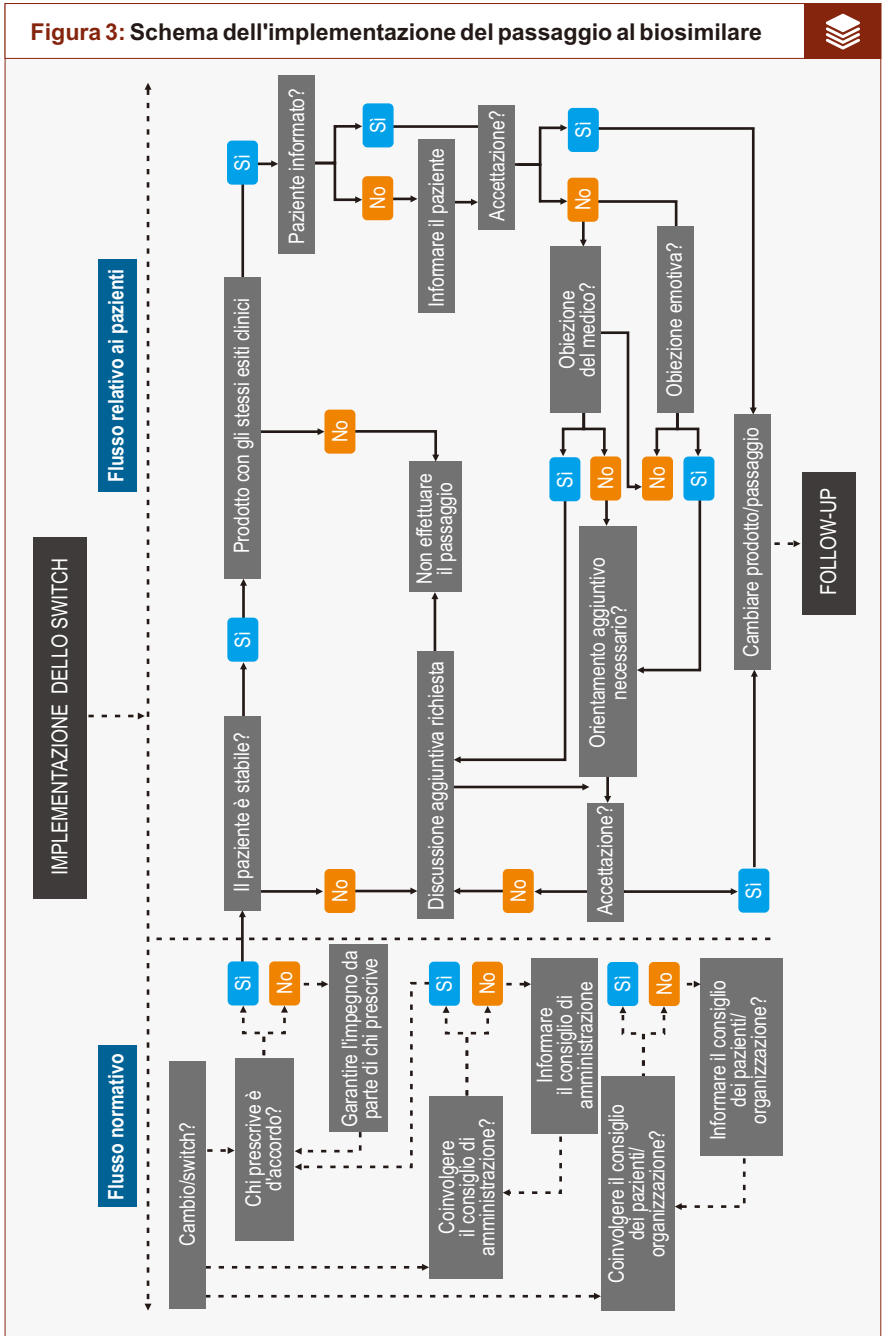




Figura 3: Schema dell'implementazione del passaggio al biosimilare



Gli infermieri si trovano nella posizione migliore per comprendere il punto di vista dei pazienti, come la riluttanza di coloro che hanno assunto la stessa terapia per diverso tempo, o che hanno finalmente trovato un farmaco adatto dopo molti cambiamenti dovuti all'inefficacia dei diversi prodotti o a spiacevoli effetti indesiderati.

#### FAQ 8: Con questo medicinale sono stabile e non voglio cambiare



- Il medicinale biologico che sta per ricevere è altrettanto sicuro ed efficace quanto quello originale, e soddisfa gli stessi requisiti qualitativi. Inoltre, in seguito a studi approfonditi, è stato approvato dall'Agenzia europea per i medicinali.
- Il momento giusto per cambiare può essere proprio quando è stabile, perché significa che sta rispondendo bene alla molecola e che non è necessario passare a un medicinale biologico diverso.
- La assisteremo nel corso del passaggio e monitoreremo la malattia prima e dopo, in modo da essere certi che nulla è cambiato.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

#### FAQ 9: Potrei dover cambiare di nuovo medicinale?



- Poiché sempre più aziende producono forme biosimilari di medicinali biologici e la concorrenza sul mercato aumenta, in futuro potrebbe essere disponibile un altro biosimilare al quale potrebbe passare.
- Se effettueremo uno switch a un altro biosimilare, la monitoreremo attentamente per accertarci che sia comunque sicuro ed efficace.
- Inoltre, altre aziende potrebbero anche produrre biosimilari più facili da dosare o da somministrare, per esempio perché utilizzano nuovi dispositivi di erogazione, come una siringa più efficiente. Questo potrebbe velocizzare e/o semplificare il trattamento.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

**FAQ 10: Non voglio cambiare!**

- In alcune alcuni Paesi, gli infermieri dovranno essere particolarmente comprensivi con i pazienti, spiegando loro che lo switch potrebbe essere necessario e sostenendoli durante l'intero processo.
- In altri, a singoli pazienti potrebbe essere consentito di continuare a ricevere il medicinale biologico di riferimento.
  - Mantenere la comunicazione è importante, perché i pazienti che imparano a conoscere meglio i medicinali biosimilari e a fidarsene possono essere più aperti ai cambiamenti.
  - Questo è particolarmente importante per i pazienti che hanno dovuto cambiare molti farmaci prima di trovarne uno che funzionasse bene per loro e diventare finalmente stabili, una situazione che potrebbe aver minato la loro fiducia nell'intero processo (vedere anche FAQ 8: “Con questo medicinale sono stabile e non voglio cambiare”).

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

**FAQ 11: Dopo lo switch il medicinale potrebbe perdere il suo effetto?**

- Monitoreremo sia Lei sia la Sua malattia prima e dopo lo switch da un medicinale all'altro, per l'intera durata del processo.
- La Sua preoccupazione per lo switch potrebbe provocare un apparente peggioramento dei sintomi o degli effetti indesiderati, il che potrebbe darLe l'impressione che il medicinale non abbia molto effetto. Questo è quello che chiamiamo “effetto nocebo”: la Sua fiducia e la Sua convinzione sono importanti ai fini di una buona efficacia [3].
- È vero, dopo il passaggio da un medicinale biologico di riferimento a un biosimilare si potrebbe notare una perdita di efficacia; tuttavia, questo non avviene a causa dello switch di per sé. L'organismo è in grado di creare anticorpi contro i medicinali biologici, e questo può accadere sia con il medicinale di riferimento sia con un biosimilare.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

**FAQ 12: Perché state facendo ulteriori esami e perché il mio trattamento richiede più tempo del previsto?**

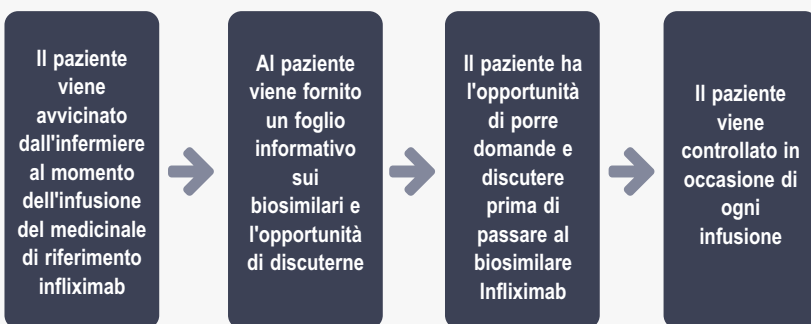
- Prima di somministrare il biosimilare, misureremo i livelli di medicinale nel sangue, in modo da poter determinare il dosaggio più adatto. Questo significa anche che avremo modo di tenerla sotto stretta osservazione per tutta la durata del processo.
- A volte, quando si passa ai biosimilari, il produttore consiglia di trattare il farmaco come se fosse un medicinale interamente nuovo, il che potrebbe comportare un prolungamento dei tempi di trattamento.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

### Caso di studio 5: Infliximab biosimilare nella malattia infiammatoria intestinale: i risultati di un programma di switching gestito



In UK/Nel Regno Unito, il Southampton General Hospital ha sviluppato il seguente programma di switching gestito, con il supporto di un comitato locale di pazienti con malattia infiammatoria intestinale e di gastroenterologi, farmacisti e infermieri specializzati in questa patologia, allo scopo di implementare il passaggio da infliximab, il medicinale biologico di riferimento, a Inflectra di Hospira (biosimilare):



#### La collaborazione con i pazienti

Il comitato di pazienti, composto da 8-10 persone, ha incontrato l'equipe clinica ogni 6-8 settimane per esprimere il proprio punto di vista sia sul servizio sia sui progetti di ricerca. Se da un lato i pazienti erano preoccupati da alcune lacune presenti nelle evidenze sull'uso dei biosimilari nelle malattie infiammatorie intestinali – e dallo switch di per sé – dall'altro erano rassicurati dall'incremento del monitoraggio implementato nel programma di gestione dello switching e dei rischi. I pazienti hanno apprezzato il fatto che le risorse risparmiate venissero investite nell'ulteriore sviluppo dei servizi correlati alla loro patologia, ivi incluso il supporto nutrizionale e la disponibilità di infermieri specializzati.

#### La collaborazione con gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari hanno discusso i biosimilari durante una riunione del dipartimento di gastroenterologia, con particolare riferimento alle informazioni scientifiche e ai modi per migliorare il servizio. Tutti i medici hanno offerto il loro supporto incondizionato, sulla base delle rassicurazioni fornite dal piano di gestione dei rischi, che comprendeva solide procedure di farmacovigilanza e la prevenzione dell'interscambiabilità attraverso la sola prescrizione di farmaci originatori. I medici hanno anche specificato chiaramente che avrebbero avuto bisogno di ulteriori investimenti per poter implementare il programma, in quanto non avevano risorse sufficienti.

### Il finanziamento del progetto

Il programma è stato finanziato mediante un accordo di condivisione degli utili tra l'NHS Foundation Trust dell'ospedale universitario di Southampton e alcuni Clinical Commissioning Group locali, condividendo tutte le risorse risparmiate. Questo accordo includeva:

- Finanziamento del programma di switching gestito
- Investimenti nel servizio infermieristico per le malattie infiammatorie intestinali trattate con farmaci biologici
- Sviluppo di un servizio infermieristico per pazienti con malattie infiammatorie intestinali ospedalizzati

Le nuove posizioni includevano un posto per un infermiere specializzato in malattie infiammatorie intestinali, un posto per un impiegato equivalente a 0,5 del tempo pieno (WTE, Whole Time Equivalent), uno per un farmacista equivalente a 0,2 del tempo pieno e uno per un dietista equivalente a 0,2 del tempo pieno.

### I risultati

Tutti i pazienti con malattie infiammatorie intestinali trattati con infliximab che sono stati seguiti dal servizio dedicato a questa patologia nell'adulto hanno avuto la possibilità di partecipare allo studio. Coloro che hanno accettato sono passati a Inflectra alla stessa dose e frequenza di somministrazione del medicinale biologico di riferimento infliximab.

## 4.4. DOPO LO SWITCH TRA MEDICINALI BIOLOGICI: FOLLOW-UP E SUPPORTO

Alcuni pazienti possono diventare piuttosto ansiosi durante e in seguito al passaggio tra farmaci biosimilari e biologici di riferimento, e probabilmente avranno molte domande da porre. Supporto, assicurazione, comunicazione e informazioni da parte degli infermieri e degli altri operatori sanitari sono molto importanti, in particolare se in passato i pazienti hanno faticato a ottenere una diagnosi e a trovare un trattamento efficace. Questo processo per il paziente può essere una fonte di stress emotivo, e richiede pertanto tempo e pazienza.

Al termine dello switch, gli infermieri devono essere disponibili a rispondere a tutte le domande dei pazienti in modo che possano sentirsi più sicuri e a loro agio. La Figura 4 mostra uno schema che esamina la strategia di follow-up dopo uno switch.

Alcuni pazienti potrebbero temere di sentirsi peggio con il biosimilare. È probabile che questo effetto psicologico, dovuto al fatto che temono di ammalarsi di nuovo, li induca a concentrarsi su sintomi che non hanno mai notato prima, o a interpretare erroneamente come effetti indesiderati la normale progressione della malattia. Questo è noto come "effetto nocebo" e si verifica quando pensieri e atteggiamenti negativi aumentano le probabilità che un intervento, come lo switch a un biosimilare, abbia un effetto sfavorevole [3].

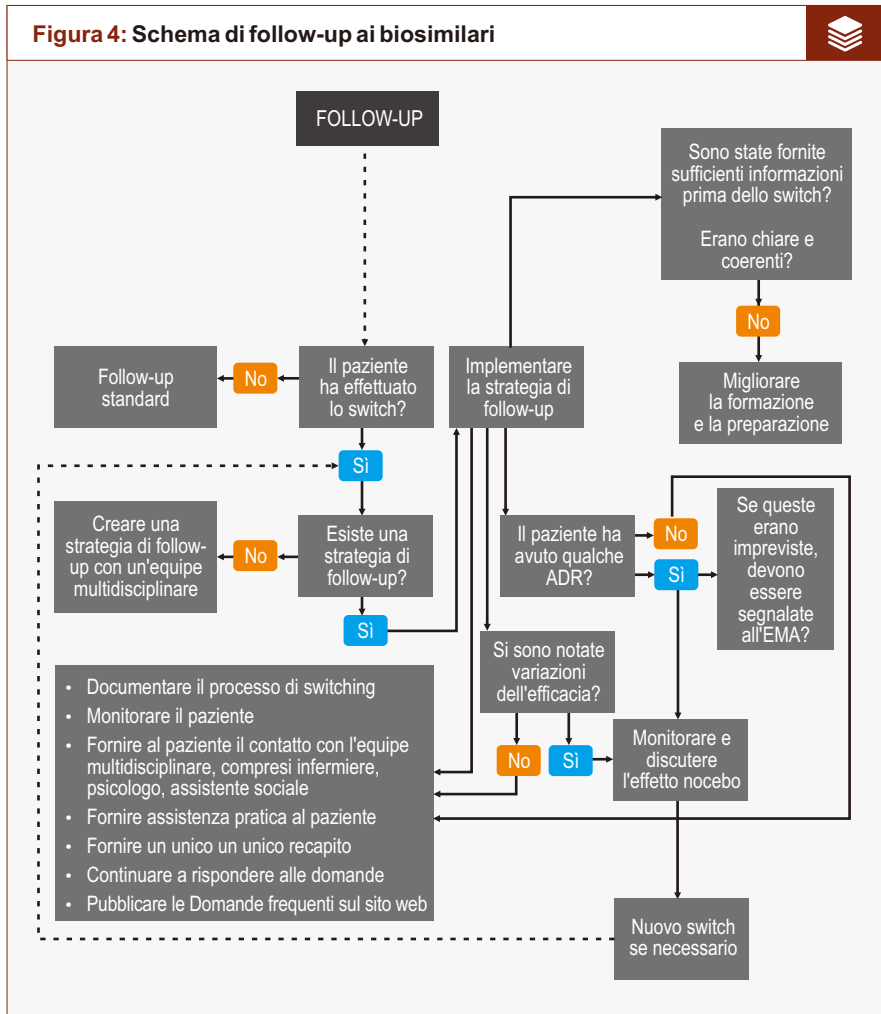
Numerosi studi che hanno esaminato gli eventi avversi successivi allo switch da farmaci biologici di riferimento a biosimilari non mostrano alcuna differenza in termini di tassi di frequenza o di gravità [7]. In uno studio condotto in Danimarca, che ha esaminato i fallimenti del trattamento durante lo switch dall'etanercept di riferimento (Enbrel) all'etanercept biosimilare Benepali, i pazienti avevano ritenuto "ovvio" che gli eventi

avversi e la perdita di efficacia fossero stati il risultato del passaggio. Spiegare che il medicinale di riferimento e il biosimilare costituiscono il medesimo trattamento si è rivelato efficace nel 90% circa dei casi [4, 8].

In un altro studio danese, i ricercatori che stavano valutando il passaggio a un prodotto biosimilare in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante o spondiloartrite hanno concluso che le strategie di comunicazione erano una parte importante del processo [4, 5].

Educare i pazienti sul normale decorso della loro malattia è particolarmente importante per evitare l'effetto "nocebo" [3].

**Figura 4: Schema di follow-up ai biosimilari**



**FAQ 13: Cosa succede se per sbaglio mi somministrare il biologico di riferimento o un altro biosimilare dopo aver effettuato lo switch al biosimilare?**

- Secondo l'approvazione regolatoria dell'EMA, tutti i medicinali biologici (sia i prodotti di riferimento sia i biosimilari) sono sicuri, efficaci e di alta qualità.
- Come per tutti i medicinali, monitoreremo tutti i potenziali effetti indesiderati.
- Implementeremo un sistema atto a impedire qualsiasi switch accidentale.
- Per minimizzare i rischi, tutti i farmaci biosimilari vengono prescritti con il loro nome commerciale e la loro sicurezza viene monitorata attraverso sistemi di farmacovigilanza, sotto la supervisione delle Autorità Sanitarie.
- Tuttavia, se questo accadesse, la seguiremo dopo lo switch, proprio come faremmo nel caso di uno switch intenzionale.

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

**4.5. FARMACOVIGILANZA**

Un importante requisito per il monitoraggio della sicurezza di tutti i medicinali biologici è la tracciabilità del prodotto, e del relativo lotto durante l'uso quotidiano e a tutti i livelli della catena di distribuzione, che copre l'intervallo di tempo che intercorre dal rilascio del medicinale biologico da parte del produttore e il suo passaggio attraverso l'intera catena di distribuzione, fino alla somministrazione del medicinale al paziente.

Come disposto dalla legislazione UE, ogni medicinale deve avere un nome commerciale o un marchio oltre al nome del principio attivo (definito come nome generico, nome della sostanza o Denominazione Comune Internazionale [DCI]). Per garantire la loro tracciabilità nell'ambito della Comunità europea, i medicinali devono essere chiaramente identificati dal nome commerciale e dal numero di lotto; questo è particolarmente importante nei casi in cui esistano più versioni di un medicinale biologico. Questo processo garantisce che il medicinale possa essere identificato correttamente qualora insorgano timori specifici al riguardo [7].

Gli operatori sanitari, ivi inclusi gli infermieri, svolgono un ruolo fondamentale nella raccolta e nella comunicazione delle reazioni avverse ai farmaci per i prodotti biologici, compresi i biosimilari. Essi sono tenuti a registrare il nome del prodotto (marchio) e il numero o codice del lotto, insieme alla descrizione di una sospetta reazione avversa al farmaco, e segnalare queste informazioni utilizzando lo strumento di segnalazione più appropriato.

È importante che gli operatori sanitari segnalino qualsiasi reazione avversa (ADR, Adverse Drug Reaction) sospetta a un medicinale biologico di riferimento o a un biosimilare, anche se la reazione è già elencata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento e nel Foglio illustrativo. Inoltre, gli operatori sanitari svolgono un altro ruolo importante: devono infatti comunicare ai pazienti che anch'essi hanno la responsabilità di riferire le eventuali reazioni avverse al farmaco, e spiegare loro come devono effettuare le segnalazioni e il motivo per cui queste sono importanti.

#### FAQ 14: Cosa devo fare se ritengo che un biosimilare stia causando effetti indesiderati?



- Se ritiene che un medicinale stia causando effetti indesiderati – in particolare se si tratta di effetti mai sperimentati prima o del tutto imprevisi – deve informare un operatore sanitario.
- È anche possibile riportare gli effetti indesiderati attraverso il sistema di segnalazione messo a disposizione dalle Autorità Sanitarie del proprio Paese.
- Si prevede che tutte le versioni dei medicinali biologici, incluso il medicinale biologico di riferimento e le sue versioni biosimilari, siano caratterizzate da schemi di effetti indesiderati simili.
- Non ci sono state segnalazioni di problemi di sicurezza specificamente correlati ai biosimilari [9].

\* esempi di risposta – la risposta può differire in base al Paese, alla regione, all'ospedale o a diversi altri fattori.

## 2.6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Read C. Specialist nurses support cost effective drugs for treatment. HSJ, 2017. Available from: <https://www.hsj.co.uk/nursing/specialist-nurses-support-cost-effective-drugs-for-treatment/7015632.article>.
2. Conner D. The Eight Stages of Building Commitment. Created: 2011. Available from: <http://www.connerpartners.com/blog-posts-containing-downloadable-tools/the-eight-stages-of-building-commitment>.
3. Rezk MF, Pieper B, Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther* 2017. 4(2): p. 209-218. 10.1007/s40744-017-0085-z.
4. Syrop J. 4 Studies Address Successes, Failures, and Strategies in Non-Medical Biosimilar Switching. The Centre for Biosimilars. Created: 2017. Available from: <http://www.centerforbiosimilars.com/conferences/acr-2017/4-studies-address-successes-failures-and-strategies-in-nonmedical-biosimilar-switching>.
5. Jørgensen TS, Skougaard M, Asmussen HC, et al. Communication strategies are highly important to avoid nocebo effect when performing non-medical switch from originator product to biosimilar product: Danish results from applying the parker model-a qualitative 3-step research model. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2260. Created: 2017. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/communication-strategies-are-highly-important-to-avoid-nocebo-effect-when-performing-non-medical-switch-from-originator-product-to-biosimilar-product-danish-results-from-applying-the-parker-model-a-q/>.



6. NVZA. NVZA Toolbox Biosimilars: Een praktische handleiding voor succesvolle implementatie van biosimilars in de medisch specialistische zorg. 2017. Disponibile all'indirizzo: [http://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars\\_7-april-2017.pdf](http://nvza.nl/wp-content/uploads/2017/04/NVZA-Toolbox-biosimilars_7-april-2017.pdf).
7. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al., Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017. 31(2): p. 83-91. 10.1007/s40259-017-0210-0.
8. Hendricks O, Horslev-Petersen K. When etanercept switch fails-clinical considerations. American College of Rheumatology 2017 meeting; November 7, 2017; San Diego, California; Abstract 2484. Data di creazione: 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://acrabstracts.org/abstract/when-etanercept-switch-fails-clinical-considerations/>.
9. European Commission. What I need to know about biosimilar medicines: Information for patients. Data di creazione: 2016 Disponibile all'indirizzo: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/20961/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

### 5.1. OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

Ci auguriamo che questa guida informativa vi sia stata utile. Anche se la nostra esperienza nei biosimilari è ormai più che decennale, per alcuni questo settore rappresenta ancora una novità in continua evoluzione. Per ulteriori informazioni, consultate il sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, European Medicines Agency).

Se i vostri pazienti vi hanno posto domande su argomenti che non sono stati affrontati in questa guida, o se avete delle risposte o dei casi di studio che pensate possano aiutare altri operatori sanitari, contattateci (vedere sezione 6.5): il nostro team cercherà di includerli nelle future versioni.

### 5.2. RACCOMANDAZIONI

L'introduzione dei biosimilari e lo switch dei pazienti tra biosimilari e medicinali di riferimento possono apportare benefici agli stessi pazienti, alle equipe mediche e al sistema sanitario nel suo insieme, ma sono interventi che vanno gestiti con cautela.

I programmi gestiti e guidati dagli infermieri possono garantire la continuità delle informazioni prima, durante e dopo lo switch. La collaborazione nell'ambito di equipe interdisciplinari – insieme a comunicazioni e informazioni chiare e coerenti a tutti i livelli, dal primario al paziente – può determinare miglioramenti nella qualità e nei costi dell'assistenza sanitaria [1].

### 5.3. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Taylor NS, Bettey M, Wright J, et al., The impact of an inflammatory bowel disease nurse-led biologics service. *Frontline Gastroenterol* 2016. 7(4): p. 283-288. 10.1136/flgastro-2016-100696.

## 6.1. GLOSSARIO

<p><b>Condivisione dei benefici</b></p>	<p>Processo collaborativo tra le parti interessate – operatori e commissari sanitari – che supporta l'uso di farmaci meno costosi, e nell'ambito del quale le risorse risparmiate vengono distribuite ai team e ai gruppi coinvolti. Nota anche come “gain share”.</p>
<p><b>Medicinale biologico</b></p>	<p>I medicinali biologici (inclusi i biosimilari) sono prodotti da organismi viventi, come cellule di mammiferi, batteri o lieviti. I medicinali biologici sono in genere più grandi e più complessi dei composti sintetizzati chimicamente.</p>
<p><b>Biosimilare</b></p>	<p>Un medicinale molto simile a un medicinale biologico commercializzato (medicinale – o prodotto – di riferimento o originatore).</p>
<p><b>Agenzia europea per i medicinali (EMA)</b></p>	<p>Per fornire medicinali biologici, compresi i biosimilari, ai pazienti europei, un'azienda deve avere l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali – o EMA (European Medicines Agency). L'EMA raccomanda poi alla Commissione europea di autorizzarne la commercializzazione, durante la quale i farmaci vengono continuamente monitorati.</p>
<p><b>Relazioni pubbliche di valutazione europea (EPAR, European Public Assessment Reports)</b></p>	<p>Relazioni scientifiche complete sui medicinali approvati dall'EMA per l'immissione in commercio.</p>
<p><b>Estrapolazione delle indicazioni</b></p>	<p>Approvazione di un biosimilare per le stesse indicazioni del medicinale di riferimento. Se un biosimilare è molto simile a un medicinale di riferimento e ha lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia in un'indicazione terapeutica, i dati sugli esiti di sicurezza ed efficacia possono essere utilizzati per altre indicazioni approvate per il medicinale di riferimento.</p>

<b>Intercambiabilità</b>	L'intercambiabilità si riferisce alla possibilità di sostituire un medicinale con un altro che si prevede abbia lo stesso effetto clinico. Questo potrebbe significare sostituire un prodotto di riferimento con un biosimilare (o viceversa) o sostituire un biosimilare con un altro biosimilare (vedere anche Switching e Sostituzione).
<b>Denominazione comune internazionale (DCI)</b>	Il nome del principio attivo di un medicinale. Viene anche descritto come nome generico o nome comune della sostanza.
<b>Nocebo</b>	Il peggioramento dei sintomi che può essere osservato quando i pazienti passano a un'altra terapia attiva, come un biosimilare.
<b>Farmacovigilanza</b>	Il monitoraggio, l'identificazione e la segnalazione degli effetti avversi e di altre problematiche relative ai medicinali.
<b>Dati real-world</b>	Informazioni raccolte sui medicinali durante il normale uso quotidiano.
<b>Prove real-world</b>	Evidenza derivata dall'analisi di dati reali.
<b>Prodotto – o medicinale – di riferimento, o originatore</b>	La versione originale di un medicinale biologico.
<b>Sostituzione automatica</b>	La pratica di dispensare un medicinale invece di un altro equivalente e intercambiabile a livello di farmacia senza consultare il medico autorizzato a rilasciare prescrizioni.
<b>Switching</b>	Quando il medico autorizzato a rilasciare prescrizioni decide di sostituire un medicinale con un altro medicinale avente lo stesso scopo terapeutico.

## 6.2. ELENCO DI BIOSIMILARI

Dall'introduzione nella pratica clinica del primo biosimilare, nel 2006, un numero crescente di questi farmaci è stato approvato e utilizzato in tutta sicurezza nella UE. Un elenco di biosimilari approvati in Europa è disponibile sul sito web dell'EMA. Nel 2017, i medicinali biosimilari approvati dalla UE hanno superato i 700 milioni di giorni/paziente di trattamento [1].

**Tabella A1: Medicinali biosimilari approvati in Europa  
(ultimo aggiornamento 9 maggio 2019)**



Principio attivo (anno di prima approvazione del biosimilare)	Marchio del prodotto di riferimento	Area/e terapeutica/che del prodotto di riferimento*	Marchio del biosimilare*
Adalimumab (2017)	Humira	Spondilite anchilosante; artrite reumatoide giovanile; uveite; colite ulcerosa; psoriasi; artrite psoriasica; morbo di Crohn; artrite reumatoide	Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromeya
Bevacizumab (2018)	Avastin	Carcinoma polmonare non a piccole cellule; neoplasie mammarie; neoplasie ovariche; neoplasie del colon-retto; carcinoma a cellule renali	Mvasi, Zirabev
Enoxaparina sodica (2016)	Lovenox	Tromboembolismo venoso	Inhixa, Thorinane
Epoetina alfa (2007)	Epogen	Anemia; conseguenze dell'insufficienza renale cronica; conseguenze del trattamento del tumore	Abseamed, Binocrit, Epoetin Alfa Hexal
Epoetina zeta (2007)	Epogen	Anemia; trasfusione autologa; conseguenze dell'insufficienza renale cronica; conseguenze del trattamento del tumore	Retacrit, Silapo
Etanercept (2016)	Enbrel	Artrite reumatoide; artrite psoriasica; psoriasi; spondilite anchilosante; artrite reumatoide giovanile	Benepali, Erelzi

\*le indicazioni approvate per il medicinale biosimilare devono essere verificate con l'RCP del Paese

Principio attivo (anno di prima approvazione del biosimilare)	Marchio del prodotto di riferimento	Area/e terapeutica/che del prodotto di riferimento*	Marchio del biosimilare*
Filgrastim (2008)	Neupogen	Neutropenia; conseguenze del trattamento del tumore; trapianto di cellule staminali ematopoietiche	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Follitropina alfa (2013)	Gonal-F	Anovulazione (disturbo del ciclo mestruale)	Bemfola, Ovaleap
Infliximab (2013)	Remicade	Artrite reumatoide; morbo di Crohn; colite ulcerosa; psoriasi; artrite psoriasica; spondilite anchilosante	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
Insulina glargine (2014)	Lantus	Diabete mellito	Absaglar Semglee
Insulina lispro (2017)	Humalog	Diabete mellito	Insulina lispro Sanofi
Pegfilgrastim (2018)	Neulasta	Neutropenia	Fulphila, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo
Rituximab (2017)	MabThera (Rituxan)	Artrite reumatoide; leucemia linfocitica cronica; linfoma non Hodgkin	Blitzima, Truxima, Rixathon, Riximyo, Ritemvia, Rituzena
Somatropina (2006)	Genotropin	Nanismo ipofisario; sindrome di Prader-Willi; sindrome di Turner	Omnitrope
Teriparatide (2017)	Forsteo	Osteoporosi; osteoporosi post-menopausale	Movymia, Terrosa
Trastuzumab (2017)	Herceptin	Neoplasie mammarie; neoplasie gastriche	Ontruzant, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Trazimera

\*Le indicazioni approvate per il medicinale biosimilare devono essere verificate con l'RCP del Paese

### 6.3. ALTRE INFORMAZIONI DI SUPPORTO

#### Caso di studio A1: Dati real-world e studi clinici possono contribuire a sostenere la sicurezza e l'efficacia dei biosimilari



- Omnitrope, un biosimilare di Genotropin (somatotropina) è risultato ben tollerato ed efficace nel trattamento di una vasta gamma di disturbi pediatrici nell'ambito di PATRO Children, uno studio post-marketing di sorveglianza globale osservazionale, longitudinale, non-interventistico, condotto su bambini che richiedono un trattamento con l'ormone della crescita [3].
- Dati del registro DANBIO relativi a 802 pazienti con artrite infiammatoria passati da Remicade (infliximab) a Remsima biosimilare senza che mostrassero alcun impatto negativo sull'attività patologica [4].
- In due studi real-world su pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP), spondiloartrite assiale (AS) o spondilite anchilosante (SA) condotti da Biogen, l'attività della malattia non è stata sostanzialmente influenzata nella AR, AP e SA, e il tasso di interruzioni è stato basso nella AR, AP o SA [5].
- Nello studio di fase IV, NOR-SWITCH, non si sono registrate inferiorità in termini di esiti per i pazienti che sono passati dall'infliximab di riferimento all'infliximab biosimilare, rispetto ai pazienti che sono rimasti con il medicinale biologico di riferimento [6, 7].

#### Tabella A2: Esempi di policy nazionali sull'introduzione e lo switch tra biosimilari e medicinali biologici di riferimento



- Agenzia austriaca delle medicine e dei dispositivi medici (Austria)
  - La prescrizione di biosimilari a pazienti naïve al trattamento [o] la sostituzione dell'originatore con un biosimilare sono appropriate, a condizione che ciò avvenga sotto la supervisione del medico che effettua la prescrizione [8].
- Medicines Evaluation Board – MEB (Paesi Bassi):
  - Lo scambio tra medicinali biologici (a prescindere dal fatto che si tratti di prodotti innovativi o di prodotti biosimilari) è consentito, ma solo se viene eseguito un adeguato monitoraggio clinico e il paziente viene adeguatamente informato [9].
- Agenzia finlandese per i medicinali – Fimea (Finlandia):
  - I medicinali biosimilari sono intercambiabili con i loro prodotti di riferimento, sotto la supervisione di un operatore sanitario [10].

- Paul Ehrlich Institute (Germania):
  - I biosimilari possono essere utilizzati allo stesso modo dei prodotti di riferimento per i quali hanno dimostrato equivalenza. Questo riguarda implicitamente sia i pazienti che non hanno ancora ricevuto la terapia biologica, sia i pazienti che hanno precedentemente ricevuto il medicinale biologico di riferimento [11].
  - La sostituzione automatica non è consentita in Germania e viene sottolineato il ruolo centrale del medico: “Il Paul Ehrlich Institute ritiene che qualsiasi decisione terapeutica del medico debba essere basata su dati scientifici” [11].
- Agenzia norvegese per i medicinali (Norvegia)
  - La posizione dell'agenzia norvegese per i medicinali è che lo switch tra prodotti di riferimento e biosimilari durante il trattamento in corso è sicuro. Lo switch è necessario per promuovere la concorrenza tra farmaci di pari efficacia. La concorrenza porta a riduzioni di prezzo, che a loro volta riducono l'onere economico dei costosi farmaci biologici per il sistema sanitario. L'Agenzia norvegese per i medicinali ha proposto di modificare il Pharmacy Act § 6.6, che costituisce la base per la sostituzione (automatica) con i generici in farmacia, consentendo in ultima analisi la sostituzione automatica di nuove classi di medicinali, come i farmaci biologici [12].
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) e National Health Service (NHS) (Regno Unito)
  - La copertura brevettuale di molti medicinali biologici è in scadenza e i loro “biosimilari” stanno diventando disponibili. Questi medicinali sono molto simili ad altri medicinali biologici già autorizzati, ma sono in genere molto più economici dei prodotti originali. La concorrenza offre all'NHS l'opportunità di risparmiare centinaia di milioni di sterline, aumentando allo stesso tempo l'accesso a questi importanti medicinali. Esiste il potenziale per realizzare risparmi per almeno 200-300 milioni di sterline all'anno entro il 2020/21, se l'NHS autorizzerà l'uso più proattivo, sistematico e sicuro dei medicinali biologici più economici. Il nostro obiettivo è arrivare alla prescrizione di biosimilari ad almeno il 90% dei nuovi pazienti entro 3 mesi dal lancio dei biosimilari stessi, e ad almeno l'80% dei pazienti esistenti entro 12 mesi, o prima, se possibile. Questa guida è stata concepita per sostenere l'NHS nel raggiungere questo obiettivo [13, 14].

Altri esempi sono disponibili nel memorandum di Medicines for Europe “Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines”.



## 6.4. CONTRIBUTI

Questo documento è stato messo a punto da Suzanne Elvidge per conto di ESNO. ESNO è stato creato per fornire un quadro efficace sulla comunicazione e la cooperazione tra le organizzazioni europee di infermieri specializzati, e per promuovere e rappresentare gli interessi degli infermieri specializzati in Europa.

Il focus group ESNO sui biosimilari, coinvolto nello sviluppo di questa guida sulla comunicazione, ha rappresentato cinque delle organizzazioni associate: European Oncology Nursing Society (EONS); Foundation of European Nurses in Diabetes (FEND); European League Against Rheumatism (EULAR) – sezione infermieri; European Skin and Dermatology Nurses e Inflammatory Bowel Diseases. Questo documento è stato creato in stretta collaborazione con Medicines for Europe, EFPIA e EuropaBio, con finanziamenti di Medicines for Europe ed EFPIA.

Hanno collaborato a questa guida di comunicazione		
Suzanne Elvidge	Redattore medico-scientifico freelance	Regno Unito
Corrine Ward	Infermiera (dermatologia)	Malta
Henrietta Mulnier	Infermiera (diabete)	Regno Unito
Liesbeth Moortgat	Infermiera (malattie infiammatorie intestinali)	AZ Delta - Belgio
Patrick Crombez	Infermiere (oncologia)	Belgio
Johan de Munter	Infermiere (oncologia)	Belgio
Milena Pavic Nikolic	Infermiera (reumatologia)	Slovenia
Hanneke Voorneveld	Infermiera (reumatologia)	Olanda
Davide Marchi (osservatore)	Responsabile di biotecnologie per la salute	EuropaBio
Claire Machin	Responsabile senior ricerca strategica	Federazione europea delle Associazioni e delle Industrie farmaceutiche (EFPIA)
Mihai Rotaru	Project Manager Accesso al mercato	Federazione europea delle Associazioni e delle Industrie farmaceutiche (EFPIA)
Maarten van Baelen	Direttore Accesso al mercato	Medicines for Europe
Ber Oomen	Direttore esecutivo	European Specialist Nurses Organisations (ESNO)

<b>Organizzazioni a supporto</b>	
ACENDIO	Association for Common European Nursing Diagnoses, Interventions and Outcomes
ACOVENE	The Accreditation Committee for Veterinary Nurse Education
EANN	European Association Neuroscience Nurses
EAU	European Association of Urology
EAUN	European Association of Urology Nurses
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EDTNA/ERCA	European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association
EfCCNa	European federation of Critical Care Nursing associations
EHA	European Hematology Associations
ENDA	European Nurse Directors Association
EONS	European Oncology Nursing Society
EORNA	European Operating Room Nurses Association
ERNA	European Respiratory Nurses Association
ESE	European Society of Endocrinology Nurses
ESGENA	European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associate
EULAR	European League Against Rheumatism / Nurses section
EuSEN	European Society for Emergency Nursing
FEND	Foundation of European Nurses in Diabetes
HNHCP	Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
IFNA	International Federation of Nurse Anesthetists

## 6.5. INFORMAZIONI DI CONTATTO

Ber Oomen, ESNO Executive Director  
info@esno.org

## 6.6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. van den Hoven A. Biosimilar medicines clinical use: an experience-based EU perspective. Created: 2017. Available from: <http://www.medicinesforeurope.com/docs/20170713%20-%20Biosimilar%20Medicines%20Group,%20EU%20experience-AVH-US%20FDA%20Adcom.pdf>.
2. Panesar K. Biosimilars: Current Approvals and Pipeline Agents. US Pharmacist, 2016. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/biosimilars-current-approvals-and-pipeline-agents>.
3. Iughetti L, Tornese G, Street ME, et al., Long-term safety and efficacy of Omnitrope(R), a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. Ital J Pediatr 2016. 42(1): p. 93. 10.1186/s13052-016-0302-3.
4. Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, et al., A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2017. 76(8): p. 1426-1431. 10.1136/annrheumdis-2016-210742.
5. Russell B. Real World Data Being Presented At EULAR 2017 Demonstrate Acceptance And Confirm Sustainability Of Effectiveness, Safety And Adherence Among Patients Switching To BENEPALI (Etanercept Biosimilar Of Biogen) From Reference Etanercept. 14 June 2017. Biogen. Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20170614005666/en/Real-World-Data-Presented-EULAR-2017-Demonstrate>.
6. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al., LB15 - Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: Results from the 52-week NOR-SWITCH trial. Abstract presented at the United European Gastroenterology (UEG) Week meeting 2016, 15-19 October, Vienna, Austria 2016.
7. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al., Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017. 389(10086): p. 2304-2316. 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

8. Medicines For Europe. Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicinesv. Biosimilar Created: 2017. Available from: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>.
9. Medicines Evaluation Board Biosimilar medicines. Created: 2017. Available from: <https://english.cbg-meb.nl/human/healthcare-providers/biosimilar-medicines>.
10. Finnish Medicines Agency Fimea. Are biosimilars interchangeable? Created: 2015. Available from: <http://www.fimea.fi/web/en/-/are-biosimilars-interchangeable->.
11. Paul-Ehrlich-Institut. Position of Paul-Ehrlich-Institut regarding the use of biosimilars. Created: 2017. Available from: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/antibodies-immunoglobulins-fusion-proteins/monoclonal-antibodies/biosimilars/position-pei-interchangeability-biosimilars-content.html>.
12. Statens legemiddelverk. Switching between a reference product and a biosimilar. Created: 2017. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-biosimilar>.
13. NHS England. What is a Biosimilar Medicine? Created: 2015. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf>.
14. NHS England. Commissioning framework for biological medicines (including biosimilar medicines). Created : 2017. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp->









CON IL SOSTEGNO DI

