

Analisi di budget impact del biosimilare di infliximab: lo scenario italiano

Carlo Lucioni¹, Silvio Mazzi¹, Roberto Caporali²

¹Health Publishing & Services, Milano - Italy

²Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Italy

Budget impact analysis of infliximab biosimilar: the Italian scenery

Chronic inflammatory diseases, while seriously impairing patients' quality of life, are a heavy financial cost to the National Health Service (NHS) and to society. The availability of biological drugs – among which infliximab (Remicade®) – greatly improved treatment efficacy. On the other hand, these drugs are an expensive resource. Infliximab patent protection is going to expire, and a biosimilar has been recently approved.

A budget impact (BI) analysis was conducted to evaluate the favourable consequences – for the Italian NHS – of the biosimilar availability in terms of cost containment (savings), thanks to its lower price compared to the originator's. The analysis model expects that some patients in treatment with the originator will switch (according to a prudent assumption of the market uptake rate) to the biosimilar and that many naïve patients will directly start treatment with the biosimilar (according to a bolder uptake rate assumed). Separately considering all the different diseases for which infliximab is indicated, the number of patients who might potentially use the biosimilar is estimated – based on disease prevalence and incidence rates, the overall proportion of treated patients and the infliximab market share. The time horizon extends to five years (starting from 2015). The biosimilar price discount is 25%.

The results from the analysis show (in the base case) that the availability of the biosimilar would provide overall annual savings over €16 million to the NHS in 2019, while the cumulated savings in the five years period would be no less than €47 million. The sensitivity analysis highlights that such favourable results would be even more substantial, to the extent that switching from originator to biosimilar could be safely recommended.

Keywords: Budget Impact, Infliximab, Biosimilar

Introduzione e obiettivi

Le malattie infiammatorie croniche, a eziopatogenesi autoimmunitaria, si caratterizzano per l'importante disabilità che arrecano ai pazienti, determinando gravi conseguenze sulla qualità di vita degli stessi. Va inoltre considerato che, essendo per definizione patologie croniche, rappresentano un considerevole onere per i Servizi Sanitari Nazionali (SSN) a causa degli elevati costi di trattamento, che assorbono una parte importante delle risorse disponibili per la tutela della salute di un Paese (1).

Rientrano in questo gruppo di malattie l'artrite reumatoide (AR), la spondilite anchilosante (SA), la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU), l'artropatia psoriasica (AP) e la psoriasi (Ps). Il grado di disabilità di tali patologie, elevato sin

dalle fasi iniziali, incide pesantemente sulla qualità della vita non solo del paziente, ma anche dei suoi familiari e più in generale delle persone che se ne occupano (2). Si tratta pertanto di malattie a forte impatto sociale; la parte prevalente dei costi di queste malattie è costituita dalle assenze dal posto di lavoro (molti pazienti abbandonano precocemente l'attività lavorativa) e dalle cure informali fornite su base volontaria dai caregiver, cioè l'assistenza fornita al paziente non contemplata dal SSN o da operatori privati (3). Si stima che i costi diretti sanitari rappresentino meno della metà del totale, come per la quasi totalità delle malattie cronico-degenerative (4-6).

L'incidenza e la prevalenza di queste malattie non sono particolarmente elevate, con l'eccezione della Ps, ma nel loro insieme rappresentano nel panorama italiano una frazione non secondaria della popolazione. Prevalenze più elevate si riscontrano, per alcune di esse, nei Paesi del Nord Europa (7). Applicando dati di prevalenza alle popolazioni di Regno Unito, Germania, Italia, Paesi Bassi e Belgio, si può stimare che quasi sette milioni di pazienti siano affetti da tali patologie.

I trattamenti farmacologici a oggi non determinano la guarigione, ma possono permettere lo stato di remissione o una bassa attività di malattia. L'avvento dei farmaci biologici sul finire degli anni novanta, e in particolare di infliximab (1999), il primo anticorpo monoclonale, inibitore del *tumor necrosis factor-α* (anti TNF), ha cambiato la storia del trattamento di

Accepted: February 20, 2015

Published online: February 25, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Lucioni
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
clucioni@aboutpharma.com



queste patologie. Tali farmaci si sono dimostrati estremamente efficaci nel breve e nel lungo periodo. Caratterizzati da una provata efficacia e da un buon profilo di sicurezza i farmaci biologici rappresentano una delle voci di costo più rilevanti per il SSN. Secondo le attuali linee guida delle diverse società scientifiche italiane e internazionali i farmaci biologici oggi trovano indicazione solo dopo il fallimento dei farmaci di fondo tradizionali (es. metotrexato per l'AR, mesalazina e/o azatioprina per le malattie infiammatorie intestinali, ciclosporina, metotrexato o PUVA per la Ps) o in quei pazienti per i quali vi siano controindicazioni all'uso dei farmaci di fondo. È tuttavia noto che, proprio per l'elevato costo, diversi pazienti eleggibili ai biologici non hanno accesso al trattamento con questi farmaci nonostante alcuni studi farmacoeconomici abbiano mostrato, anche se non in tutte le patologie considerate, rapporti di costo-efficacia degli anti TNF entro o al limite degli intervalli di accettabilità nei confronti dei farmaci di fondo tradizionali. Questo aspetto verrà ripreso nella **Discussione** del presente articolo.

L'approssimarsi della scadenza della protezione brevettuale di infliximab, prevista nel mese di febbraio 2015, ha indotto alcune aziende farmaceutiche a investire risorse nella produzione del suo corrispettivo farmaco "biosimilare". I farmaci biologici sono costituiti da molecole complesse, il cui processo produttivo può determinare variazioni nelle loro caratteristiche molecolari e potenziali cambiamenti delle proprietà terapeutiche (8). L'European Medicines Agency (EMA) ha provveduto a emanare linee guida ("*Guideline on Similar Biological Medicinal Products*") (9-11) nelle quali viene specificato l'iter a cui deve essere sottoposto un farmaco biosimilare per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio: l'esercizio di comparabilità. Questo esercizio è basato su un solido confronto diretto tra il biosimilare e il medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia clinica e non clinica. La comparabilità della qualità è determinata rispetto alla struttura molecolare oltre che rispetto alla funzionalità, e deve essere dimostrata con un'esauriente caratterizzazione analitica e con studi e test biologici sui legami dei recettori coinvolti, da eseguirsi in modo strettamente comparativo sul biosimilare e sul medicinale di riferimento. La comparabilità clinica e non clinica garantisce che eventuali differenze osservate in termini di qualità non abbiano alcun impatto sulla sicurezza ed efficacia del medicinale biosimilare rispetto al medicinale di riferimento. Nel giugno 2013 EMA ha approvato il primo biosimilare di infliximab (CT-P13) per le stesse indicazioni del medicinale di riferimento (AR, SA, MC, CU, AP e Ps). L'esercizio di comparabilità condotto per infliximab biosimilare ha previsto oltre 50 test e studi *in vitro* e *in vivo* di confronto delle caratteristiche fisico-chimiche e biologiche con infliximab di riferimento (12). La struttura primaria dei due anticorpi monoclonali è risultata identica, le strutture di grado maggiore erano indistinguibili, simile potenza e analoghe affinità recettoriali. La farmacocinetica e l'equivalenza clinica di infliximab biosimilare e del suo riferimento sono state dimostrate invece da due studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, su pazienti con SA e AR. Il primo studio (PLANETAS) (13) è stato condotto in pazienti con SA. PLANETAS è uno studio multicentrico di fase I, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli disegnato per confrontare farmacocinetica, efficacia e sicurezza d'uso di infliximab biosimilare

al dosaggio di 5 mg/kg con quelle di infliximab di riferimento, sempre al dosaggio di 5 mg/kg, in 250 pazienti affetti da SA. Il secondo studio (PLANETRA) (14) è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, a gruppi paralleli, disegnato per confrontare efficacia e sicurezza d'uso di infliximab biosimilare al dosaggio di 3 mg/kg con quelle di infliximab di riferimento, sempre al dosaggio di 3 mg/kg, in 606 pazienti con AR attiva e insufficiente risposta al trattamento con metotrexato. Il profilo farmacocinetico dei due prodotti è risultato equivalente in entrambi i *trials*, e nei due studi si evidenzia inoltre l'equivalente profilo di efficacia, tollerabilità e immunogenicità a 30 settimane del biosimilare rispetto a quello di infliximab di riferimento. Questi risultati sono stati confermati dai successivi dati di follow-up a 54 settimane (15, 16). Comparabile efficacia, tollerabilità e immunogenicità è stata dimostrata anche nella fase di estensione in aperto, a 48 settimane, degli studi clinici PLANETRA e PLANETAS, tra i gruppi di pazienti che hanno continuato il trattamento con infliximab biosimilare (gruppo mantenimento) e quelli che sono passati da infliximab di riferimento a infliximab biosimilare (gruppo *switch*) (17, 18).

EMA nel 2009 ha confermato che, sulla base delle evidenze complessive fornite dall'esercizio di comparabilità (i test fisico-chimici e le analisi biologiche insieme con i risultati degli studi farmacocinetici e clinici di efficacia e sicurezza nei pazienti con AR e SA), sono state dimostrate la biosimilarità e l'equivalenza terapeutica tra i due prodotti. Sulla scorta di questi dati EMA ha approvato l'estensione delle indicazioni di infliximab biosimilare a quelle del prodotto di riferimento e cioè, oltre a AR e SA, anche a MC, CU, AP e Ps.

I farmaci biosimilari non offrono, per definizione, benefici clinici rispetto ai farmaci originatori. Il beneficio atteso dalla loro immissione in commercio è rappresentato dal loro minore prezzo, e quindi dal conseguente effetto competitivo che si può generare creando nel tempo risparmi potenzialmente consistenti nella spesa farmaceutica pubblica. È merito dei farmaci biosimilari finora introdotti sul mercato, quali gli ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) e i G-CSF (*granulocyte colony stimulating factors*) l'essere stati di stimolo alla competizione nel mercato dei prodotti farmaceutici ad alto costo.

Due studi di autori italiani si sono occupati dello sviluppo dei biosimilari in Italia. Il primo studio (19), pionieristico in quanto pubblicato nel 2010, ha ipotizzato per questi farmaci, pur con differenze tra le varie classi terapeutiche, un tasso di penetrazione medio in Italia del 10% massimo al primo anno di lancio e del 40% al quarto anno dalla scadenza del brevetto, e un differenziale di prezzo compreso tra il 20% e il 40% a seconda della tipologia dei prodotti. I risparmi annui così ottenibili per il SSN sono stati stimati pari a 200 milioni di euro nel 2015 e a 500 milioni nel 2020. Il secondo studio (20) ha analizzato i dati consuntivi del mercato degli ESA e dei G-CSF in cinque Paesi europei negli anni dal 2008 al 2011. Considerando il 2009 come anno di lancio, in quanto nel 2008 in Italia e in molti dei Paesi considerati non erano state registrate vendite di biosimilari, la quota di mercato mediamente raggiunta dagli ESA nei cinque Paesi considerati (Italia, Francia, Germania, Regno Unito e Spagna) è stata del 3,1% nel 2009, del 5,7% nel 2010 e dell'8,5% nel 2011; per i G-CSF è stata del 3,2% nel 2009, del 7,4% nel 2010 e del 12,7% nel 2011. In Italia nel 2011 si è arrivati al 6,6% per gli ESA e al 16,1% per i G-CSF. In

questo secondo studio non sono riportate stime dei risparmi originati da queste quote di mercato.

Ancora uno studio italiano (21), confluito poi in (22), propone una stima degli effetti competitivi di prezzo dei biosimilari su epoetina, somatropina e filgrastim in Italia.

Pur in assenza di studi sistematici sui risparmi conseguiti dal SSN grazie ai biosimilari, studi di mercato indicano che essi sono in crescita, a livello nazionale e in alcune regioni italiane in particolare (23, 24). È quindi realistico prevedere che i biosimilari forniranno un importante contributo al controllo della spesa farmaceutica pubblica, grazie anche all'apporto di infliximab biosimilare, la cui immissione nel mercato italiano è prevista nel 2015.

Da ciò consegue l'obiettivo del presente articolo, che è quello di valutare quale contenimento della spesa stessa potrebbe derivare dai potenziali risparmi – Drug Budget Impact (DBI) – generati in Italia nei prossimi cinque anni dall'utilizzo del farmaco infliximab biosimilare (CT-P13, di seguito "biosimilare"). Da notare che la sovrapposibilità terapeutica rende non rilevanti le valutazioni su eventi evitati ed effetti collaterali.

Materiali e Metodi

Per valutare il DBI del biosimilare è stato messo a punto un modello, dove si prevede che tale farmaco – meno costoso del biologico originatore (Remicade®) – possa in parte sostituirsi a quest'ultimo. Per effetto di questo processo si genererebbero dei risparmi per il SSN, da quantificare confrontando la spesa a carico del medesimo nelle ipotesi, rispettivamente, di assenza e di presenza del biosimilare sul mercato. In questa seconda ipotesi, tale spesa avrà due addendi: il costo dei pazienti trattati col biosimilare e quello dei rimanenti pazienti trattati con l'originatore.

La configurazione del modello (basato su diverse ipotesi semplificatrici che saranno riprese nella **Discussione**) è qui delineata in quattro punti:

- 1) l'orizzonte temporale dell'analisi si estende su cinque anni (a partire dal 2015);
- 2) le indicazioni terapeutiche dei farmaci prese in considerazione sono quelle già menzionate nell'**Introduzione** (AR, SA, MC, CU, AP, Ps);
- 3) la diffusione del biosimilare è analizzata distinguendo due tipi di popolazione interessata a infliximab: quella dei pazienti già in corso di trattamento con l'originatore, per i quali l'eventuale adozione del biosimilare non potrebbe effettuarsi che col passaggio da quello a quest'ultimo (*switch population*); e quella dei pazienti che si affacciano per la prima volta al trattamento (*naïve population*), nel qual caso il biosimilare potrà essere adottato in partenza al posto dell'originatore. Il merito di tale distinzione è di consentire un'analisi più realistica, permettendo di ipotizzare la conquista di quote di mercato (*uptake*) [riferite, in questo contesto, al numero di pazienti] da parte del biosimilare che sono diverse a seconda della popolazione considerata: per il tasso di *uptake* nella *switch population* sarà infatti assunto un valore più prudente rispetto a quello nella popolazione *naïve*, in sintonia con l'atteggiamento tenuto in generale dai clinici in fatto di sostituzione tra farmaci biologici.

Ciò premesso, per il dato della popolazione italiana residente nel 2015 è qui adottata la previsione ISTAT (25). La *switch population* è dimensionata nel primo anno in funzione del tasso di prevalenza della malattia (nella Tab. I sono specificate le fonti dei dati), della percentuale di pazienti trattati (26) e – di questi – della percentuale dei trattati con l'originatore (27); tale popolazione viene mantenuta costante negli anni successivi. Applicando a questa popolazione il tasso di *uptake* ipotizzato per quell'anno si ottiene il numero di pazienti passati al biosimilare nell'anno stesso (e, per differenza, di quelli mantenuti dall'originatore).

Diversamente, la *naïve population* varia (in aumento) di anno in anno, anzitutto perché il tasso d'incidenza viene applicato alla popolazione italiana ipotizzata in crescita dello 0,28% annuo (25). In secondo luogo perché, man mano, ai pazienti incidenti nell'anno si cumulano quelli degli anni precedenti (nel frattempo diventati prevalenti). In ciascun anno, applicando ai pazienti incidenti il tasso di *uptake*, viene calcolato il numero dei nuovi pazienti trattati col biosimilare in quell'anno; sommando a questi quelli analogamente calcolati negli anni precedenti si ottiene il numero di pazienti trattati fin dall'inizio col biosimilare. A complemento del totale si ottengono i pazienti trattati con l'originatore.

Allo sviluppo della *naïve population* (mentre si è visto che la *switch population* rimane costante) è peraltro stato dato un vincolo: che la crescita della popolazione complessiva (*combined population*, somma della popolazione *switch* e di quella *naïve*) risulti del 3% all'anno, cioè allineata col trend di mercato a quantità dell'originatore tra il 2011 e il 2014 (28).

La Tabella I riporta, per ciascuna malattia, i dati epidemiologici (prevalenza e incidenza) utilizzati per dimensionare i due tipi di popolazione (rispettivamente: *switch* e *naïve*). Quando non erano disponibili dati direttamente riferiti all'Italia, sono stati utilizzati come *proxy* quelli di Paesi confrontabili.

Indistintamente per tutte le indicazioni terapeutiche, i tassi di *uptake* ipotizzati nel modello (per il caso base) sono riportati nella Tabella II. Specifichiamo ancora che questi tassi sono riferiti ai pazienti, non alle vendite – anche se è comun-

TABELLA I - Dati epidemiologici

	Prevalenza	Fonte	Incidenza	Fonte
Artrite reumatoide	0,33%	(7)	0,01%	(7)
Spondilite anchilosante	0,08%	(29)	0,007%	(29)
Malattia di Crohn	0,05%	(30)	0,0042%	(30)
Colite ulcerosa	0,13%	(31)	0,007%	(31)
Artrite psoriasica	0,19%	(29)	0,006%	(29)
Psoriasi	2,9%	(32)	0,14%	(32)

TABELLA II - Tassi di *uptake* del biosimilare vs l'originatore

	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Switch population</i>	5%	10%	15%	20%	25%
<i>Naïve population</i>	50%	60%	70%	80%	90%

que intuitivo un certo parallelismo tra le due variabili;

4) il costo medio di trattamento per paziente/anno è basato sul prezzo di listino dell'originatore (prevedendo un certo *discount* per il biosimilare) e sul numero di *vials* necessari per il carico e il mantenimento.

Specificamente, il costo di 1 *vial* di Remicade® da 100 mg è posto a €515 (33), con un *discount* per il biosimilare ipotizzato del 25%. Nella Tabella III sono riportate le quantità di infliximab necessarie per il trattamento annuo di un paziente.

TABELLA III - Risorse farmacologiche di trattamento

	N. vials per dose	N. dosi di carico	N. dosi di mantenimento	Fonte
Artrite reumatoide	2,3	3	5,75	(34)
Spondilite anchilosante	4	3	6,57	(34)
Malattia di Crohn	4	3	6,5	(34)
Colite ulcerosa	4	3	5,75	(34)
Artrite psoriasica	4	3	5,75	(34)
Psoriasi	4	3	5,75	(34)

Un'analisi di sensibilità è stata effettuata tenendo presente il caso di un orientamento pubblico volto a facilitare il passaggio dall'originatore al biosimilare: il governo norvegese ha promosso uno studio di approfondimento *ad hoc* (lo studio NOR-SWITCH) (35, 36), che si prevede sarà completato nella seconda metà del 2016 (37). In linea con tale orientamento, il parametro qui fatto variare (in aumento) è il tasso di *uptake* nella *switch population*, per esplorare le potenzialità del suddetto orientamento in termini di economia di spesa (a parità di efficacia e sicurezza sotto il profilo clinico).

Risultati

L'analisi di DBI del biosimilare è stata fatta a livello delle singole indicazioni terapeutiche. Viene qui di seguito presentato il DBI nel caso base; a seguire, un'analisi di sensibilità.

La Tabella IV è relativa all'AR, di seguito sono presentate le tabelle per le cinque rimanenti indicazioni (Tabb. V-IX). La successiva Tabella X costituisce un'aggregazione di tutte le sei tabelle analitiche.

In tutte le tabelle, per consentire una rappresentazione leggibile nell'ambito di una pagina di testo, sono riportati solo l'anno iniziale e finale del quinquennio considerato nel modello.

Sulla base dei dati epidemiologici della Tabella I, la prevalenza dell'AR in Italia all'inizio del 2015 è stimabile in 203.402

TABELLA IV - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nell'artrite reumatoide

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61.637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	<i>0,33%</i>	<i>0,33%</i>	<i>0,01%</i>	<i>0,01%</i>		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	203.402	203.402	6.164	6.233		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	<i>48,75%</i>	<i>48,75%</i>	<i>48,75%</i>	<i>48,75%</i>		
di cui: pazienti trattati (N)	99.159	99.159	3.005	3.039		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	<i>1,19%</i>	<i>1,19%</i>	<i>1,19%</i>	<i>1,19%</i>		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	1.180	1.180				
nella naïve population (valori cumulati)			36	188	1.216	1.368
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	59	295	18	150	77	445
Pazienti trattati con Remicade (N)	1.121	885	18	39	1.139	924
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	11.965.062	11.965.062	362.578	1.909.805	12.327.640	13.874.868
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	448.690	2.243.449	135.967	1.137.413	584.656	3.380.863
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	11.366.809	8.973.797	181.289	393.254	11.548.098	9.367.051
Totale costo	11.815.499	11.217.246	317.255	1.530.667	12.132.755	12.747.913
Risparmio annuo	149.563	747.816	45.322	379.138	194.885	1.126.954
Risparmio cumulato	149.563	2.243.449	45.322	975.222	194.885	3.218.671
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	2.535	2.535	2.535	2.535	2.535	2.535

TABELLA V - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nella spondilite anchilosante

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61.637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	0,08%	0,08%	0,007%	0,007%		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	49.310	49.310	4.315	4.363		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	48,75%	48,75%	48,75%	48,75%		
di cui: pazienti trattati (N)	24.038	24.038	2.103	2.127		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	2,53%	2,53%	2,53%	2,53%		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	608	608				
nella naïve population (valori cumulati)			53	136	661	744
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	30	152	27	93	57	245
Pazienti trattati con Remicade (N)	578	456	27	43	604	499
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	11.242.673	11.242.673	983.734	2.518.256	12.226.407	13.760.928
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	421.585	2.107.925	368.887	1.288.175	790.472	3.396.100
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	10.680.539	8.432.005	491.867	800.627	11.172.406	9.232.631
Totale costo	11.102.124	10.539.930	860.754	2.088.802	11.962.878	12.628.732
Risparmio annuo	140.549	702.743	122.980	429.454	263.529	1.132.197
Risparmio cumulato	140.549	2.108.229	122.980	1.331.634	263.529	3.439.863
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.622	4.622	4.622	4.622	4.622	4.622

TABELLA VI - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nella malattia di Crohn

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61.637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	0,05%	0,05%	0,0042%	0,0042%		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	30.819	30.819	2.589	2.618		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	46,44%	46,44%	46,44%	46,44%		
di cui: pazienti trattati (N)	14.312	14.312	1.202	1.216		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	4,34%	4,34%	4,34%	4,34%		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	621	621				
nella naïve population (valori cumulati)			52	137	673	758
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	31	155	26	94	57	249
Pazienti trattati con Remicade (N)	590	466	26	43	616	509
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	11.396.780	11.396.780	957.330	2.507.879	12.354.110	13.904.659
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	427.379	2.136.896	358.999	1.292.265	786.378	3.429.161
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	10.826.941	8.547.585	478.665	784.859	11.305.606	9.332.444
Totale costo	11.254.320	10.684.481	837.663	2.077.124	12.091.984	12.761.605
Risparmio annuo	142.460	712.299	119.666	430.755	262.126	1.143.054
Risparmio cumulato	142.460	2.136.896	119.666	1.323.989	262.126	3.460.885
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.587	4.587	4.587	4.587	4.587	4.587

TABELLA VII - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nella colite ulcerosa

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61. 637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	0,13%	0,13%	0,007%	0,007%		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	80.128	80.128	4.315	4.363		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	81,71%	81,71%	81,71%	81,71%		
di cui: pazienti trattati (N)	65.473	65.473	3.525	3.565		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	6,92%	6,92%	6,92%	6,92%		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	4. 531	4.531				
nella <i>naïve population</i> (valori cumulati)			244	843	4.775	5.374
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	227	1133	122	623	349	1.755
Pazienti trattati con Remicade (N)	4.304	3.398	122	220	4.426	3.618
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	76.564.448	76.564.448	4.122.701	14.249.649	80.687.149	90.814.097
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	2.871.337	14.356.684	1.546.104	7.894.014	4.417.441	22.250.698
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	72.736.226	57. 423.336	2.061.351	3.724.920	74.797.576	61.148.256
Totale costo	75.607.562	71.780.020	3.607.455	11.618.934	79.215.017	83.398.953
Risparmio annuo	956.886	4.784.428	515.246	2.630.715	1.472.132	7.415.144
Risparmio cumulato	956.886	14.353.285	515.246	7.402.857	1.472.132	21.756.142
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224

TABELLA VIII - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nell'artrite psoriasica

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61. 637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	0,19%	0,19%	0,006%	0,006%		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	117.110	117.110	3.698	3.740		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	70,81%	70,81%	70,81%	70,81%		
di cui: pazienti trattati (N)	82.926	82.926	2.619	2.648		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	1,97%	1,97%	1,97%	1,97%		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	1. 634	1.634				
nella <i>naïve population</i> (valori cumulati)			52	263	1.685	1.897
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	82	408	26	208	107	616
Pazienti trattati con Remicade (N)	1.552	1.225	26	55	1.578	1.280
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	27.606.854	27.606.854	871.795	4.446.117	28.478.649	32.052.971
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	1.035.318	5.176.591	326.943	2.636.520	1.362.261	7.813.111
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	26.226.511	20. 705.141	435.898	930.965	26.662.409	21.636.106
Totale costo	27.261.830	25.881.732	762.840	3.567.485	28.024.670	29.449.217
Risparmio annuo	345.024	1.725.122	108.955	878.632	453.979	2.603.754
Risparmio cumulato	345.024	5.175.366	108.955	2.272.456	453.979	7.447.822
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224

TABELLA IX - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nella psoriasi

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Popolazione italiana (N)	61.637.000	61.637.000	61.637.000	62.330.239		
<i>prevalenza/incidenza della malattia (%)</i>	2,9%	2,9%	0,14%	0,14%		
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	1.787.473	1.787.473	86.292	87.262		
<i>di cui: pazienti trattati (%)</i>	44,52%	44,52%	44,52%	44,52%		
di cui: pazienti trattati (N)	795.783	795.783	38.417	38.849		
<i>di cui: pazienti trattati con Remicade (%)</i>	0,22%	0,22%	0,22%	0,22%		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	1.751	1.751				
nella naïve population (valori cumulati)			85	315	1.835	2.066
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	88	438	42	236	130	674
Pazienti trattati con Remicade (N)	1.663	1.313	42	79	1.705	1.392
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	29.585.460	29.585.460	1.428.264	5.320.759	31.013.724	34.906.220
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	1.109.520	5.547.602	535.631	2.994.094	1.645.151	8.541.697
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	28.106.187	22.189.095	714.132	1.328.870	28.820.319	23.517.965
Totale costo	29.215.708	27.736.697	1.249.762	4.322.964	30.465.470	32.059.661
Risparmio annuo	369.753	1.848.763	178.501	997.795	548.254	2.846.558
Risparmio cumulato	369.753	5.546.289	178.501	2.754.182	548.254	8.300.471
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224	4.224

TABELLA X - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nell'insieme delle patologie considerate

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Prevalenza/incidenza della malattia (N)	2.268.242	2.268.242	107.372	108.579		
di cui: pazienti trattati (N)	1.081.691	1.081.691	50.872	51.444		
di cui: pazienti trattati con Remicade (N)						
nella switch population	10.324	10.324				
nella naïve population (valori cumulati)			521	1.882	10.846	12.207
Uptake	5%	25%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	516	2.581	261	1.403	777	3.985
Pazienti trattati con Remicade (N)	9.808	7.743	261	478	10.069	8.222
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	168.361.278	168.361.278	8.726.401	30.952.465	177.087.679	199.313.743
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	6.313.830	31.569.148	3.272.530	17.242.482	9.586.359	48.811.630
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	159.943.214	126.270.958	4.363.201	7.963.494	164.306.414	134.234.452
Totale costo	166.257.043	157.840.106	7.635.730	25.205.976	173.892.774	183.046.082
Risparmio annuo	2.104.234	10.521.172	1.090.671	5.746.489	3.194.905	16.267.661
Risparmio cumulato	2.104.234	31.563.515	1.090.671	16.060.339	3.194.905	47.623.855
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.076	4.076	4.185	4.095	4.113	4.083

pazienti. Di questi, 1180 sarebbero trattati con l'originatore (26, 27).

Nello stesso anno, i pazienti incidenti sarebbero 6164, di cui 36 trattati con l'originatore; partendo da questi, per effetto dei successivi subentri si arriverà a fine quinquennio a una *naïve population* di 188 pazienti.

Assumendo che nel 2015 il biosimilare sia immesso sul mercato – e che si realizzino i tassi di *uptake* ipotizzati per la *switch population* (Tab. II) – nel 2019 passeranno al biosimilare 295 pazienti (contro i 59 nel 2015) prima trattati con l'originatore. Mentre nel 2019, fra i trattati *ex novo*, 150 lo saranno col biosimilare (e solo 38 con l'originatore). In tutto (*combined population*), si prevede che a fine quinquennio 445 pazienti saranno trattati col biosimilare e 923 con l'originatore.

In termini di DBI, al SSN il costo complessivo per trattare questi 1.368 pazienti risulterebbe, se il biosimilare non fosse disponibile, pari a €13.874.868. Costo che si ridurrebbe a €12.737.773 grazie al minor prezzo del biosimilare, qualora questo si sostituisse/affiancasse parzialmente all'originatore nel trattamento dell'AR. In questo caso, il risparmio annuo realizzato dal SSN nel 2019 sarebbe pari a €1.137.094 e quello complessivo nel quinquennio ammonterebbe a €3.228.811. In altre parole, a ogni paziente trattato col biosimilare corrisponderebbe un risparmio annuo di €2.535.

In Italia, per tutte le patologie considerate in questo studio (Tab. X) la prevalenza risulta complessivamente pari a 2.268.242 pazienti (di cui 10.324 trattati con l'originatore). Le patologie a maggiore prevalenza sono, insieme all'AR (203.402 pazienti, Tab. IV), l'AP (117.110 pazienti, Tab. VIII,) e la Ps (1.787.473 pazienti – vale a dire, quasi i quattro quinti del totale – Tab. IX).

L'incidenza, nel 2015, è di 107.372 pazienti, di cui 521 trattati con l'originatore.

Il costo di trattamento complessivo di tali patologie con infliximab (con riferimento alla *combined population*, nel

2015, nell'ipotesi di impiegare esclusivamente l'originatore) ammonta a €177.087.679. A questo riguardo, le patologie a maggiore costo sono la CU (€80.687.149, Tab. VII), l'AP (€28.478.649, Tab. VIII) e la Ps (€31.013.724, Tab. IX). Per inciso, lo scarso parallelismo tra costi e prevalenze in tali patologie si può spiegare con la non linearità fra tassi di prevalenza e quote di pazienti effettivamente trattati con infliximab.

Il DBI del biosimilare porterebbe a €16.267.661 il risparmio annuo complessivo nell'ultimo anno del quinquennio. Sempre nell'insieme delle patologie, il risparmio annuo per ogni paziente trattato col biosimilare non sarebbe mai inferiore ai 4.000 Euro.

Se si considera, in generale, che ai costi per farmaci sostenuti dal SSN corrispondono dei fatturati incassati dalle aziende fornitrici, risulta che nel 2019 l'*uptake* (in termini di fatturato) del biosimilare sarebbe complessivamente di €48.811.630 su €183.046.082, cioè del 26,7% (contro il 5,5% a inizio quinquennio).

Nell'analisi di sensibilità, in seguito a quanto premesso nei **Materiali e Metodi**, i tassi di *uptake* previsti per la *switch population* nel caso base sono stati prima raddoppiati e, successivamente, elevati agli stessi valori adottati (sempre nel caso base) per la *naïve population*.

Ipotizzando di raddoppiare l'*uptake* del biosimilare nei pazienti già in corso di trattamento con infliximab originatore (Tab. XI), nel 2019 tutti i pazienti (*combined population*) di tutte le patologie trattati col biosimilare sarebbero 6566 (contro i 3985 del caso base). Nello stesso anno, il risparmio annuo complessivo sarebbe del 65% maggiore, passando da €16.267.661 (nel caso base) a €26.778.833.

Con l'ipotesi-limite (Tab. XII) di contare sulla parità dei tassi di *uptake* nelle due popolazioni (di prevalenza e incidenza rispettivamente), nel 2019 il risparmio annuo quasi triplicherebbe rispetto a quello del caso base: €43.622.707 contro €16.267.661.

TABELLA XI - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nell'insieme delle patologie considerate: analisi di sensibilità con tassi di *uptake* nella *switch population* raddoppiati rispetto al caso base

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Uptake	10%	50%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	1.032	5.162	261	1.403	1.293	6.566
Pazienti trattati con Remicade (N)	9.292	5.162	261	479	9.553	5.641
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	168.361.278	168.361.278	8.726.401	30.952.465	177.087.679	199.313.743
2) scenario con biosimilare						
Costo pazienti trattati col biosimilare (€)	12.627.659	63.138.295	3.272.530	17.242.482	15.900.189	80.380.777
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	151.525.150	84.180.639	4.363.201	7.963.494	155.888.351	92.144.133
Totale costo	164.152.809	147.318.934	7.635.730	25.205.976	171.788.539	172.524.910
Risparmio annuo	4.208.469	21.042.344	1.090.671	5.746.489	5.299.140	26.788.833
Risparmio cumulato	4.208.469	63.127.031	1.090.671	16.060.339	5.299.140	79.187.370
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.076	4.076	4.185	4.095	4.098	4.080

TABELLA XII - Drug Budget Impact di infliximab biosimilare nell'insieme delle patologie considerate: analisi di sensibilità con tassi di *uptake* nella *switch population* uguali a quelli nella *naïve population*

	Switch population		Naïve population		Combined population	
	2015	2019	2015	2019	2015	2019
Uptake	50%	90%	50%	90%		
Pazienti trattati col biosimilare (N)	5.162	9.292	261	1.403	5.423	10.695
Pazienti trattati con Remicade (N)	5.162	1.032	261	479	5.423	1.511
Budget Impact						
1) scenario senza biosimilare						
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	168.361.278	168.361.278	8.726.401	30.952.465	177.087.679	199.313.743
2) scenario con biosimilare costo						
Pazienti trattati col biosimilare (€)	63.138.295	113.648.932	3.272.530	17.242.482	66.410.825	130.891.414
Costo pazienti trattati con Remicade (€)	84.180.639	16.836.128	4.363.201	7.963.494	88.543.839	24.799.622
Totale costo	147.318.934	130.485.059	7.635.730	25.205.976	154.954.664	155.691.035
Risparmio annuo	21.042.344	37.876.219	1.090.671	5.746.489	22.133.015	43.622.707
Risparmio cumulato	21.042.344	147.296.405	1.090.671	16.060.339	22.133.015	163.356.745
Risparmio annuo per pzt trattato col biosimilare (€)	4.076	4.076	4.185	4.095	4.081	4.079

Discussione

È stata condotta un'analisi di DBI sulle conseguenze economiche per il SSN dell'autorizzazione regolatoria di un biosimilare di infliximab, ipotizzandone l'espansione sul mercato farmaceutico italiano secondo due modalità simultanee: 1) che verso il biosimilare possa esserci lo *switch* di una quota di pazienti già in corso di trattamento con l'originatore; 2) che il biosimilare abbia successo di prescrizioni come prima opzione in pazienti *naïve*.

Queste ipotesi di *uptake*, e la loro quantificazione nei tassi annui che si trovano alla base dell'analisi, sono – insieme al *discount* nel prezzo del biosimilare – in concordanza con l'ampio studio in materia di biosimilari già citato nell'**Introduzione** (19); come complessivamente lo sono gli stessi risultati finali del nostro studio, in termini di espansione relativa del prodotto a valore (dal 5,5% al 26,7% in cinque anni). Peraltro, un recente studio ha anche messo in rilievo, con riferimento all'esperienza europea, la considerevole variabilità dei tassi di penetrazione dei biosimilari, in funzione dei prodotti e dei Paesi (38).

I limiti del presente lavoro sono evidenti. Il modello utilizzato per l'analisi è molto semplificato, essendo focalizzato su due sole variabili: il biosimilare e l'originatore – del quale non vengono neppure elaborati esplicitamente gli effetti di possibili strategie di contrattacco, considerati implicitamente compresi nei tassi di *uptake* adottati.

Altre semplificazioni da richiamare riguardano:

- il tasso di *uptake*, che è ipotizzato identico in tutte le indicazioni: nelle due (AR e SA) per le quali sono stati fatti gli studi clinici come nelle altre;
- la quota di mercato dell'originatore sul totale dei pazienti, che è assunta costante nel tempo senza considerare eventuali variazioni di *mix* tra l'originatore e altre molecole per la stessa indicazione;

- la mancanza, nei livelli ipotizzati per i tassi di *uptake*, di un più solido *rationalità* al di là della *expert opinion*;
- il non avere incluso l'ipotesi di un effetto competitivo di prezzo sull'originatore, che avrebbe potuto portare a ulteriori risparmi nello scenario col biosimilare.

In particolare, poi, il modello in discussione non prevede che l'introduzione di infliximab biosimilare possa comportare il passaggio a infliximab di alcuni pazienti in trattamento coi DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drug*), a causa della sostanziosa diminuzione di prezzo del biosimilare. Come anticipato nell'**Introduzione**, alcuni studi farmacoeconomici riferiti a Paesi europei hanno confrontato i costi e l'efficacia dei due trattamenti concludendo che, nonostante il maggior costo di infliximab, il rapporto incrementale di costo efficacia (ICER) di infliximab *versus* DMARD si colloca entro, o poco al di sopra, il limite dell'intervallo di accettabilità proposto dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) di 20.000-30.000 Sterline (39). Questo però non vale per tutti gli studi analizzati. Vale, ad esempio, nel caso dell'AR, dove uno studio del 2003 riferito al Regno Unito (40) ha trovato un ICER (costo/QALY guadagnato) per infliximab *vs* metotrexato di £21.600 a un anno di trattamento e di £29.900 a due anni. Un ICER oltre la soglia (£36.200) è stato invece trovato da uno studio del 2011, sempre riferito al Regno Unito (41). In Italia, da uno studio del 2003 (42) si desume che infliximab sia *cost-effective* a partire da un valore soglia di €24.000. Nel caso della SA, uno studio (43) ha mostrato un ICER (costo/QALY guadagnato) al limite dell'intervallo di accettabilità quando infliximab viene confrontato con placebo, ma in un secondo studio (44) l'ICER di infliximab *vs* il trattamento convenzionale era al di sopra di tale intervallo. Nel caso della Ps, infliximab è stato confrontato anche con altri trattamenti, in particolare con etanercept. Infliximab è risultato *cost-effective* (ICER £26.095) rispetto a etanercept in uno studio sul trattamento della Ps severa nel

Regno Unito (45), ma non in uno studio italiano (46). Nel caso dell'AP infliximab è risultato *cost-effective* rispetto ai DMARD (ICER £16.942-23.022) in uno studio del 2011 (47), e anche rispetto a etanercept nei casi moderati o severi (ICER £26.000) ma non nei casi lievi (ICER £65.000). Negativo invece il risultato, sempre rispetto a etanercept, in uno studio del 2006 (48) e del 2007 (49). Infine, nella CU infliximab è risultato *cost-effective* rispetto a ciclosporina in tre studi (50-52).

Se si considera che il biosimilare avrà un prezzo inferiore a quello dell'originatore (nel nostro studio: del 25%), sarebbe ragionevole ipotizzare che eventuali studi farmacoeconomici di confronto, quantomeno con i DMARD, potrebbero produrre risultati ancora più favorevoli, con ICER inferiori a quelli trovati nei confronti sopra riportati. Non sarebbe dunque irrealistico ipotizzare, quantomeno nel medio-lungo periodo, un possibile aumento della percentuale di pazienti trattati con infliximab biosimilare a causa di una risposta non ottimale ai DMARD convenzionali.

Comunque, anche il non avere preso in considerazione questa ipotesi (alla luce di quanto oggi previsto nelle linee guida (10)), rende conservativi i nostri risultati. Nel complesso, cioè per la maggior parte delle ipotesi, non si può dire che l'impostazione "minimalista" insita nel modello utilizzato abbia giocato a favore del biosimilare nella valutazione del suo DBI. Questo studio potrebbe anche essere un contributo metodologico all'analisi di analoghi casi di biosimilari, legati alla prossima scadenza brevettuale di altri farmaci biologici (adalimumab, etanercept, rituximab...).

Si può concludere che lo studio ha messo in luce gli apprezzabili risultati positivi che ci si potrebbero attendere in termini di risparmio nella spesa farmaceutica pubblica dall'immissione di infliximab biosimilare sul mercato. L'analisi di sensibilità indica che tali risultati sarebbero ben maggiori nella misura in cui nella prassi clinica si realizzerà lo *switch* dall'originatore al biosimilare, anche se questo atteggiamento deve essere attentamente valutato da un punto di vista clinico. Oltre a ciò non sarebbe da sottovalutare una possibile maggiore aderenza alle linee guida, iniziando più precocemente il trattamento biologico dei pazienti che presentano una risposta non ottimale ai DMARD convenzionali, reso possibile dal minore costo del biosimilare rispetto all'originatore.

Acknowledgement

The reviewer comments contributed to improve the final draft of the article.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an unrestricted educational grant from Mundipharma Pharmaceuticals Srl. Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest related to the article.

Bibliografia

- De Vol R, Bedroussian A. An Unhealthy America: The Economic Burden of Chronic Disease. Santa Monica, CA, US: The Milken Institute, 2007. Disponibile sul sito: http://assets1c.milkeninstitute.org/assets/Publication/ResearchReport/PDF/chronic_disease_report.pdf (Accesso del 5/02/15).
- Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, et al. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1241-7.
- Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ*. 2008;8 Suppl 2:549-60.
- Marcellusi R, Viti R, Capone A, et al. Costi diretti e indiretti assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia: stima basata su una metodologia probabilistica di Cost of Illness. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2014: online, DOI 10.1007/s40276-014-0023-9.
- Allegrì M, Lucioni C, Mazzi S, et al. Il costo sociale del dolore cronico in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2014: online, DOI: 10.5301/GRHTA.5000187.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ*. 2006;7:S5-13.
- de Waure C, Sferrazza A, Gualano MR, et al. Epidemiologia e burden of disease dell'artrite reumatoide. *Ital J Public Health*. 2010;7(Suppl 2):S3-13.
- Chen ML, Shah V, Patnaik R, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001;18:1645-50.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04, London, 2005. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (Accesso del 22/12/14).
- European Medicines Agency. Guidelines on Similar Biological Medicinal Products, 2014. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf (Accesso del 22/12/14).
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2013. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- Jung SK, Lee KH, Jeon JW, et al. Physicochemical characterization of Remsima®. *MAbs*. 2014;6(5):1163-77.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.
- Park W, Jaworski J, Brzezichi J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, phase I study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and infliximab in patients with active ankylosing spondylitis: 54-week results from the PLANETAS study. Poster presented at EULAR 2013, Madrid, 12-15 June.
- Yoo DH, Racewicz A, Brzeicki J, et al. A Phase III, randomized controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. Program and abstracts of the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2013; June 12-15, 2013; Madrid, Spain. Abstract OP0068.



17. Yoo DH et al. ACR/ARHP Annual Meeting 2013; late breaking abstract. Disponibile sul sito: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38257/pdf> (Accesso del 9/1/15).
18. Park W et al. ACR/ARHP Annual Meeting 2013; late breaking abstract. Disponibile sul sito: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38257/pdf> (Accesso del 9/1/15).
19. Jommi C. Biosimilari: aspetti economici e prospettive per il mercato italiano. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2010;12:17-31.
20. Ravasio R, De Ferrari F, Musto P, et al. Analisi dei consumi di due classi di medicinali biotecnologici (ESA e G-CSF) in cinque Paesi europei. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2013;15:9-17.
21. Curto A, Duranti S, Lo Muto R, Garattini L. Le gare pubbliche per l'acquisto di farmaci biosimilari a livello regionale e di Area Vasta: un'indagine conoscitiva. *Quaderni di Farmacoconomia*. 2013;20:30-40.
22. Curto A, Van de Vooren K, Garattini L, et al. Regional tenders on biosimilars in Italy: potentially competitive? *GaBi*. 2013; 2(3):123-9.
23. Centro Studi e Ricerche sulle biotecnologie sanitarie e settore biotech. Primo rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. Disponibile sul sito: <http://assobiotec.federchimica.it/attivita/pubblicazioni> (Accesso del 4/02/15).
24. Informazioni disponibili sul sito: <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari> (Accesso del 22/12/14).
25. ISTAT. Previsioni della popolazione residente. Italia in cifre, 2014.
26. Data on file.
27. IMS 2013 (data on file).
28. IMS. Statistiche di mercato, 2014.
29. Spadaro A. Le spondiloartriti. Disponibile sul sito: http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2007/04_2007/10.pdf (Accesso del 10/12/14).
30. Informazione disponibile sul sito: <http://www.amiciitalia.net/index.php/malattia-di-crohn> (Accesso del 10/12/14).
31. Informazione disponibile sul sito: <http://www.amiciitalia.net/index.php/colite-ulcerosa> (Accesso del 10/12/14).
32. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377-85.
33. HIS, research data.
34. Remicade. Summary of product characteristics, 2014. Disponibile sul sito: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3236>. (Accesso del 22/12/14).
35. Informazione disponibile sul sito: <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Norway-to-facilitate-switch-to-biosimilars-with-3m-Remicade-study>. (Accesso del 12/01/15).
36. Informazione disponibile sul sito: <http://gabionline.net/Biosimilars/News/Norwegian-study-may-be-slowing-adoption-of-biosimilar-infliximab> (Accesso del 12/01/14).
37. Informazione disponibile sul sito: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640> (Accesso del 4/02/15).
38. Blackstone EA, Fuhr JP. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013;6(8):469-78.
39. Claxton K, Martin S, Soares M, et al. Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. Centre for Health Economics, 2013. (CHE Research Paper).
40. Kobelt G, Jonsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):326-35.
41. Malottki K, Barton P, Tsoupras A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumor necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(14):1-278.
42. Cecchi M. Economic appropriateness of the expenditure for infliximab in rheumatoid arthritis: analysis of national prescription data in Italy, 2003. Disponibile sul sito: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/30/economic-appropriateness-expenditure-infliximab-rheumatoid-arthritis-analy> (Accesso del 23/12/14).
43. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(9): 1158-66.
44. Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):201-8.
45. Loveman E, Turner D, Hartwell D, et al. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess*. 2009;13 Suppl 1:55-60.
46. de Portu S, Del Giglio M, Altomare G, et al. Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther*. 2010;23 Suppl 1:S7-13.
47. Cummins E, Asseburg C, Punekar YS, et al. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis. *Value Health*. 2011;14(1):15-23.
48. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
49. Bravo Vergel Y, Hawkins N, Claxton K, et al. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(11): 1729-35.
50. Bryan S, Andronis L, Hyde C, et al. Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Health Technol Assess*. 2010;14 Suppl 1:9-15.
51. Punekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *Eur J Health Econ*. 2010;11(1):67-76.
52. Hyde C, Bryan S, Juarez-Garcia A, et al. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. *Health Technol Assess*. 2009;13 Suppl 3:7-11.