

Position Paper SIFO sui farmaci biosimilari



SIFO

edizioni
ilcampano



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Position Paper SIFO sui farmaci biosimilari

AUTORI

Stefano Bianchi - Referente Nazionale SIFO per l'Università

Piera Polidori - Vice Presidente SIFO

Maria Ernestina Faggiano - Direttore Scientifico SIFO

Marcello Pani - Presidente SIFO

Si ringrazia per la revisione

Silvia Adami, Ielizza Desideri, Luciana Pazzagli - Comitato Scientifico Ricerca SIFO

Questo documento è di proprietà della SIFO

Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata

Indice

1. Introduzione	7
2. Definizione di medicinale biosimilare	7
3. Nomenclatura dei medicinali biosimilari.....	8
4. Esercizio di comparabilità e studi registrativi	9
5. Biosimilari e studi sulla sicurezza	12
6. Indicazioni terapeutiche dei biosimilari	12
7. Posizionamento dei medicinali biosimilari nella pratica clinica.....	14
8. Il parere di SIFO riguardo l'utilizzo dei biosimilari.....	15
9. Conclusioni.....	16
10. Bibliografia	17

1. Introduzione

I farmaci biosimilari, che vedono nel 2006, l'ingresso sul mercato con la somatotropina, sin dalla loro introduzione in commercio sono stati al centro di attenzione tra i clinici e di interessi economici in Italia, come nel resto dell'Europa e anche negli USA.

Le autorità regolatorie, nazionali e regionali e le diverse società scientifiche interessate si sono confrontate ed espresse sull'argomento attraverso vari documenti. I vari position paper, formulati su opinioni e orientamenti delle diverse Società Scientifiche, hanno dissertato sui benefici, le problematiche e i dubbi relativi all'uso di questi farmaci, per i quali le conoscenze e gli eventuali approfondimenti erano ancora limitati.

Alla luce di nuove conoscenze e della maggiore esperienza nell'utilizzo dei biosimilari, visto l'impatto clinico ed economico sulle politiche sanitarie che questa categoria ha avuto e avrà sempre in misura crescente, SIFO ritiene indispensabile aggiornare la propria precedente position paper.

Scopo del presente documento è quello di evidenziare "l'opportunità terapeutica" dei biosimilari e dare, così, il via a un dibattito propositivo riguardante il "place in therapy" di tali farmaci in particolari condizioni cliniche.

2. Definizione di medicinale biosimilare

I medicinali biosimilari sono, per definizione normativa, farmaci biologici che contengono una sostanza attiva simile a un farmaco biologico già autorizzato (prodotto di riferimento od originatore), che ha evidenziato negli studi registrativi somiglianza per quanto riguarda le caratteristiche di qualità, attività, sicurezza ed efficacia dimostrate attraverso studi completi di similarità e comparabilità.

Le agenzie regolatorie Europea ed Americana forniscono differenti definizioni per descrivere i biosimilari; secondo la Food and Drug

Administration (FDA) per biosimilare s'intende un medicinale biologico altamente simile o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento (già approvato negli Stati Uniti dalla stessa FDA), che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, malgrado minime differenze nei componenti inattivi; secondo l'EMA, si tratta di molecole, simili a un farmaco biologico di riferimento per il quale sia scaduta la copertura brevettuale, che possono non essere identiche a causa dei differenti processi produttivi, ma devono essere simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

In termini più sintetici e comunemente riconosciuti dalla comunità scientifica, un biosimilare è un medicinale simile ma non identico a un medicinale biologico di riferimento il cui brevetto è scaduto (inclusi i certificati complementari e possibili estensioni) che ha dimostrato verso lo stesso medicinale di riferimento le stesse caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia.

3. Nomenclatura dei medicinali biosimilari

A differenza di quanto avviene per i farmaci equivalenti a cui viene assegnata la stessa denominazione Comune Internazionale (DCI o INN) del medicinale di riferimento, che identifica il principio attivo per i farmaci biosimilari, l'assegnazione del nome è più complessa.

Le differenze nell'assegnazione della Denominazione Comune Internazionale di un biosimilare sono legate al grado di "similarità" raggiunto rispetto al medicinale di riferimento. Quando le differenze dal punto di vista fisico-chimico rientrano all'interno dei margini stabiliti dall'EMA viene attribuita la stessa DCI del medicinale di riferimento. Quando invece tali differenze sono maggiori viene attribuita una nuova DCI. Nell'aprile 2015, si è tenuto a Ginevra un incontro organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel quale è stata proposta una nuova nomenclatura per tutti i farmaci biologici, inclusi i biosimilari. Tale proposta, dovrebbe risolvere univocamente la classificazione all'interno delle singole Agenzie Regolatorie.

Questa nuova proposta di nomenclatura potrebbe migliorare la sicurezza e la tracciabilità poiché, com'è noto, nel caso di un farmaco biologico il nome del principio attivo, unitamente al numero di lotto, sono elementi fondamentali ai fini della farmacovigilanza. Nello specifico, il sistema pro-

posto prevederebbe l'attribuzione a tutti i prodotti biologici/biotecnologici di un codice di 4 lettere univoco assegnato con modalità random, chiamato *Biological Qualifier* (BQ). L'OMS ha calcolato che l'assemblaggio delle 4 lettere consentirebbe di ottenere 160.000 combinazioni diverse e quindi garantirebbe una certa flessibilità per il futuro. La nuova proposta è stata messa all'attenzione di tutti gli attori interessati (comprese quindi Agenzie Regolatorie, Aziende farmaceutiche e pazienti).

4. Esercizio di comparabilità e studi registrativi

L'Autorità regolatoria Europea (EMA) è stata la prima a introdurre una serie di norme e regole per la registrazione dei medicinali biosimilari; la normativa europea ha poi indirizzato anche altri enti regolatori (ad esempio FDA) alla emanazione di regole specifiche per la registrazione e l'utilizzo dei biosimilari.

L'EMA ha pubblicato una serie di linee guida che periodicamente aggiorna suddivise in linee guida generali e specifiche (tabelle 1-2-3). Le linee guida generali sono volte alla valutazione della qualità del medicinale prodotto, degli aspetti di natura clinica e non ed infine alla gestione e al controllo dell'eventuale problema di immunogenicità connesso all'uso dei biosimilari. Le linee guida specifiche riguardano invece le caratteristiche, suddivise per le specifiche categorie/molecole, necessarie all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sebbene dal punto di vista scientifico il concetto di "simile non uguale" sia estremamente corretto, dal punto di vista regolatorio ha presentato non pochi problemi nel corso di questi anni. Infatti, a causa della variabilità connessa alla produzione dei farmaci di origine biologica, non è stato possibile applicare lo stesso criterio utilizzato per i farmaci equivalenti per i quali si parla di "stessa sostanza attiva". Questo ha determinato la necessità di prendere una posizione ben precisa nel tentativo di normare la produzione ed il conseguente impiego di tali farmaci. Le linee guida poste in essere da EMA, relative alla produzione e all'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno un principio di base condiviso che risiede nell'importanza dell'assenza di nuove sostanze attive presenti nel medicinale biosimilare poiché questo violerebbe le condizioni di biosimilarità nei confronti del prodotto di riferimento.

Tabella 1. Principali linee guida generali.

Principali linee guida generali	Data di pubblicazione
Medicinali biosimilari (CHMP/437/04)	Settembre 2005 (Revisione: Ottobre 2014)
Medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti di natura non clinica e clinica (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005)	Febbraio 2006
Medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti relativi alla qualità (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)	Febbraio 2006
Medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti relativi alla qualità (EMA/CHMP/BWP/247713/2012)	Giugno 2014

Tabella 2. Principali linee guida generali riguardanti comparabilità e immunogenicità.

Principali linee guida generali riguardanti comparabilità e immunogenicità	Data di pubblicazione
Comparabilità dei medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti relativi alla qualità (CPMP/ICH/5721/03)	Dicembre 2003
Comparabilità dei medicinali contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie dopo un cambiamento nel processo di produzione: aspetti di natura non clinica e clinica (EMA/CHMP/BMWP/101695/2006)	Luglio 2007
Valutazione dell' immunogenicità delle proteine dotate di attività terapeutica attraverso l'impiego di biotecnologie (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006)	Gennaio 2008
Valutazione dell' immunogenicità degli anticorpi monoclonali per uso clinico (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010)	Giugno 2012

Tabella 3. Principali linee guida generali riguardanti prodotti specifici.

Principali linee guida generali riguardanti prodotti specifici	Data di pubblicazione
Allegato alla linea guida sui medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti di natura non clinica e clinica – Guida relativa ai prodotti biosimilari contenenti il fattore di crescita granulocitario ricombinante (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005)	Febbraio 2006
Allegato alla linea guida sui medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti di natura non clinica e clinica – Guida relativa ai prodotti biosimilari contenenti somatotropina (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005)	Febbraio 2006
Allegato alla linea guida sui medicinali biosimilari contenenti come principio attivo proteine ottenute attraverso l'impiego di biotecnologie: aspetti di natura non clinica e clinica – Guida relativa ai prodotti biosimilari contenenti insulina ricombinante umana (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005)	Febbraio 2006
Sviluppo Clinico e non clinico dei medicinali biosimilari contenenti interferone alfa ricombinante (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006)	Giugno 2009
Medicinali biosimilari contenenti eparine a basso peso molecolare (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007)	Aprile 2009
Medicinali biosimilari contenenti eritropoietine ricombinanti (EMA/CHMP/BMWP/301636/08)	Aprile 2010
Medicinali biosimilari contenenti anticorpi monoclonali : aspetti di natura non clinica e clinica (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)	Giugno 2012
Medicinali biosimilari contenenti interferone beta (CHMP/BMWP/652000/2010)	Marzo 2013
Medicinali biosimilari contenenti l'ormone follicolo stimolante ricombinante (CHMP/BMWP/671292/2010)	Marzo 2013

EMA ha disposto che la “biosimilarità” venga dimostrata attraverso gli esercizi di similarità e comparabilità che prevede, studi preclinici e clinici, questi ultimi con confronto diretto tra il farmaco biosimilare ed il medicinale di riferimento volti a dimostrare un uguale profilo di efficacia e sicurezza.

L'esercizio di comparabilità (comparability exercise) prevede nello specifico:

- studi pre clinici di valutazione e qualità della comparabilità fisico-chimica e biologica
- studi pre clinici di comparabilità farmacocinetica e farmaco dinamica
- studi clinici con disegno di non inferiorità e valutazione della sicurezza.

5. Biosimilari e studi sulla sicurezza

EMA condiziona l'autorizzazione all'immissione in commercio per i biosimilari, alla messa in atto di un'efficace sistema di farmacovigilanza da parte delle aziende produttrici.

Tale sistema consiste nella conduzione di controlli postmarketing di farmacovigilanza e nella produzione di un piano di gestione del rischio (risk management plan). In tale piano deve essere previsto come si intende gestire il rischio, dettagliando le modalità e le pratiche con cui l'azienda produttrice avvierà il monitoraggio della sicurezza connessa all'uso del farmaco.

6. Indicazioni terapeutiche dei biosimilari

Nel caso in cui il medicinale originatore abbia più di una indicazione terapeutica l'EMA consente, in taluni casi, di estrapolare i dati di efficacia e sicurezza clinica riferiti ad altre indicazioni possedute dal medicinale di riferimento, senza nessun ulteriore confronto di efficacia e sicurezza. L'iter registrativo del medicinale validato da EMA definisce se, e per quali indicazioni, occorrono nuovi studi di efficacia da ottenere attraverso studi clinici di fase III.

In linea generale, l'estrapolazione delle indicazioni è permessa quando il meccanismo d'azione principale e/o i recettori coinvolti nelle indicazioni

estrapolate sono gli stessi delle indicazioni supportate da studi clinici. Un prerequisito per consentire l'estrapolazione delle indicazioni è che il profilo di sicurezza del biosimilare sia molto chiaramente definito al fine di escludere eventuali rischi di immunogenicità.

Qualora, invece su specifiche indicazioni, il meccanismo d'azione è differente, non conosciuto o vi siano dubbi sul profilo di sicurezza, sono previsti nuovi studi clinici di efficacia e sicurezza in grado di garantire che il biosimilare si comporta come il medicinale di riferimento.

Tale principio consente a EMA, anche sulla base di linee guida specifiche e dei risultati dell'esercizio di comparabilità, di attribuire al biosimilare tutte o una parte delle indicazioni cliniche del medicinale di riferimento con studi di fase III o anche senza eseguire studi clinici specifici. In ogni caso il produttore deve proporre anticipatamente a EMA la strategia che intende seguire, e sarà EMA stessa a decidere eventualmente caso per caso e in base alle linee guida esistenti se, e quale, strategia applicare in caso di più indicazioni terapeutiche differenti.

L'estrapolazione delle indicazioni è stata concessa da EMA per vari biosimilari, sia in casi in cui l'originator era presente da più tempo in commercio, come nel caso delle epoetine (indicazione studiata in nefrologia ed estrapolata in oncologia) e dei fattori di crescita G-CSF (indicazione studiata in pazienti oncologici ed estrapolata per la mobilitazione delle cellule pro-genitrici del sangue periferico in donatori sani), sia per farmaci di più recente commercializzazione come infliximab.

Nel caso del biosimilare dell'epoetina alfa, l'estrapolazione è stata concessa in assenza di nuovi studi clinici in considerazione del fatto che il meccanismo d'azione per la riduzione dell'anemia è lo stesso indipendentemente dalla sua origine; nel caso del biosimilare dei fattori di crescita granulocitari, per l'estrapolazione dell'indicazione sono stati ritenuti sufficienti studi comparativi di farmacodinamica in donatori sani con l'aggiunta della conta totale dei neutrofili e delle cellule CD34+ per verificare la mobilitazione delle cellule staminali dal midollo osseo.

Un recente esempio di estrapolazione delle indicazioni riguarda il biosimilare dell'infliximab. Esso è stato autorizzato sulla base di controlli di qualità e sui risultati di studi in vitro di farmacodinamica che hanno coinvolto cellule di volontari sani e di pazienti affetti da morbo di Crohn e di due studi clinici randomizzati e controllati: uno di fase III su pazienti affetti da artrite reumatoide e uno di fase II su pazienti con spondilite anchilosan-

te. Questi studi hanno dimostrato l'equivalenza tra infliximab biosimilare e il suo originator in termini di efficacia, sicurezza e farmacocinetica. Per il principio dell'estrapolazione delle indicazioni, al biosimilare sono state concesse le indicazioni cliniche del farmaco di riferimento, incluse quindi il morbo di Crohn, la rettocolite ulcerosa e la psoriasi. L'estrapolazione delle indicazioni è stata consentita nonostante dagli studi condotti per valutare le caratteristiche chimico-fisiche del biosimilare, incluse quindi struttura, purezza, contenuto proteico e glicosilazione, fossero emerse differenze.

La decisione di EMA di trasferire le indicazioni alla psoriasi, al Morbo di Crohn e alla rettocolite ulcerosa è stata motivata dalla seguenti considerazioni:

- i diversi livelli di fucosilazione (assenza o bassi livelli di fucosio) fra i due prodotti non inficiano l'affinità di legame per il recettore del TNF-alfa;
- le differenze nel binding verso i recettori TNF-alfa su Natural Killer e neutrofili, ottenute da pazienti con morbo di Crohn e da donatori sani, non sono clinicamente significative;
- - l'attivazione della risposta immune ottenuta in cellule di pazienti affetti da morbo di Crohn è paragonabile fra originator e biosimilare.

Va precisato anche che, nonostante non sia stato richiesto da EMA a scopo registrativo, l'Azienda titolare dell'AIC si è impegnata a produrre uno studio clinico randomizzato di fase IV in doppio cieco nei pazienti con morbo di Crohn.

7. Posizionamento dei medicinali biosimilari nella pratica clinica

Ad oggi le posizioni delle diverse Agenzie Regolatorie, AIFA, EMA e FDA, e anche delle varie società scientifiche trovano accordo sull'uso preferenziale dei farmaci biosimilari rispetto al medicinale originator nei pazienti naïve.

Risultano maggiormente discordanti le indicazioni riguardo l'eventuale switch nei pazienti già in trattamento. L'FDA non esclude la sostituibilità automatica, intesa come sostituzione effettuata anche in assenza del parere medico, e fornisce infatti importanti direttive che stabiliscono quando

la sostituzione possa essere effettuata anche e soprattutto in funzione di specifici criteri. A tal proposito FDA pubblica il purple book contenente specifiche indicazioni sul singolo medicinale biosimilare relativamente all'eventuale sostituibilità automatica.

L'EMA ad oggi non ha espresso nessun parere riguardo la sostituibilità e di fatto ha demandato alle varie Agenzie una eventuale decisione in merito.

L'AIFA ha deciso di non inserire i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza non consentendo, di fatto, l'eventuale sostituzione automatica da parte del farmacista, affidando al clinico l'eventuale valutazione dello switch terapeutico.

Contestualmente, però, con il documento di inquadramento delle procedure di applicazione dell'art. 15, comma 11, del Decreto Legge 6 luglio 2012 riguardante le gare in equivalenza terapeutica di medicinali contenenti diversi principi attivi, l'AIFA indica che, in virtù del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio da EMA conseguente l'accertamento della biosimilarità, non esistendo differenze cliniche rilevanti in termini di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale biosimilare rispetto al medicinale biologico di riferimento (sovrapposibilità terapeutica), non è necessario richiedere parere preventivo all'AIFA, introdotto dalla normativa sopra citata, per l'effettuazione di gare in equivalenza con medicinali biosimilari verso lo specifico medicinale di riferimento.

8. Il parere di SIFO riguardo l'utilizzo dei biosimilari

Alla luce delle varie posizioni sopra riportate sui medicinali biosimilari, dei risultati degli studi registrativi, dei dati provenienti dagli studi no profit effettuati, dagli studi post marketing e dalle analisi delle segnalazioni spontanee di farmacovigilanza, **SIFO ritiene fortemente raccomandato il trattamento dei pazienti drug-naïve con il medicinale biosimilare** poiché non sono emerse differenze significative sulla sovrapposibilità dei biosimilari rispetto ai medicinali di riferimento.

Per quanto riguarda invece la **sostituzione del medicinale di riferimento con quello biosimilare nei pazienti in corso di trattamento (switch)**, SIFO ritiene questa pratica possibile anche attraverso le seguenti considerazioni:

- presenza negli studi registrativi di pazienti che sono stati sottoposti allo switch: qualora l'equivalenza terapeutica sia dimostrata solo rispetto a una parte dei pazienti già in trattamento, gli studi dovranno motivare in modo definito le condizioni cliniche e le esigenze pratiche (eventuali differenze di somministrazione legate a specifici iniettori o device associati, etc.) che definiscono tali sottogruppi di pazienti;
- presenza in letteratura di specifiche review e metanalisi che valutino gli effetti dello switch nei pazienti già in trattamento;
- motivazioni particolari basate su razionali concreti e scientifici che di fatto impediscano la pratica dello switch;
- assenza di evidenze scientifiche che dimostrino un possibile aumento di eventi avversi e/o effetti collaterali e/o marcata inefficacia a seguito dello switch.

In mancanza della documentazione tecnico-scientifica sopra descritta, ai pazienti già in trattamento con un determinato prodotto biotecnologico, sia esso originatore o biosimilare, dovrebbe essere garantito il diritto alla continuità terapeutica salvo differenti decisioni cliniche.

9. Conclusioni

SIFO si è fatta promotrice e lo farà anche nel prossimo futuro, secondo le specifiche sopra riportate, dell'utilizzo dei medicinali biosimilari anche nell'ottica di una maggior sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, in quanto i risparmi economici ottenuti dal loro utilizzo possono essere allocati verso altre nuove terapie sempre più costose, soprattutto considerando l'alto impatto economico che i biosimilari prodotti in futuro potrebbero avere.

SIFO inoltre intende promuovere studi osservazionali nella reale pratica clinica volte ad evidenziare il ruolo dei biosimilari, con particolare riferimento a efficacia e sicurezza, così come all'efficacia.

10. Bibliografia

1. Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. *Biosimilars of Biological Drug Therapies: Regulatory, Clinical and Commercial Considerations*. Drugs, 2011; 71: 1527-36.
2. Tsiptsoglou A.S., Ruiz S., Schneider C.K. *Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges*. BioDrugs, 2013; 27: 203-11.
3. Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech (CeSBio); Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), Università Bocconi, Dipartimento di Scienze del Farmaco (Assobiotec), Università degli Studi del Piemonte Orientale. Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. Dicembre 2013. Pubblicato il seguente indirizzo web: http://www.cergas.unibocconi.it/wps/wcn/connect/64d45582-3d24-4f88-a44c-64b7d3493e9f/Report_Cesbio.pdf?MOD=AIPERES, consultato in data 23/11/2014.
4. Sashidhar S. Frost & Sullivan: Analysis of the Global Biosimilars Market, gennaio 2014. Pubblicata al seguente indirizzo web: <http://www.frost.com/sublib/dispay-report.do?id=M95E-01-00-00-00> (Un breve estratto a cura di Zanchi A è stato pubblicato al seguente indirizzo web: <http://www.frost.com/prod/servlet/press-release.pag?docid=288978837>, consultato in data 23/11/2014).
5. Blackstone E.A, Joseph P.F. *The Economics of Biosimilars*. Am Health Drug Benefits, 2013 Sep; 6 (8): 469-78.
6. Sethu S., Govindappa K., Alhaidari M., Pirmohamed M., Park K., Sathish J. *Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012; 60: 331-44.
7. Praditpornsilpa K., Tiranathanagul K., Kupatawintu P, Jootar S., Intragumtornchai T., Tungsanga K., Teerapornlertratt T., Lumlertkul D., Townamchai N., Susantitaphong P., Katavetin P., Kanjanabuch T., Avihingsanon Y., Eiam-Ong S. *Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies*. Kidney Int, 2011 Jul; 80 (1): 88-92.
8. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K., Mackay F., Mariette X., Marcelli C. *Antidrug antibodies (ADAb) to tumor necrosis factor (TNF)-specific*

- neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective.* Ann Rheum Dis, 2013 Feb; 72 (2): 165-78.
9. Weise M., Bielsky M.C., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T.J., Gravanis I., Heim H.K., Heinonen E., Ho K., Moreau A., Narayanan G., Kruse N.A., Reichmann G., Thorpe R., van Aerts L., Vleminckx C., Wadhwa M., Schneider C.K. *Biosimilars: what clinicians should know.* Blood, 2012; 120:5111-7.
 10. Lee H. *Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars?* AAPS J, 2014; 16:22-6.
 11. Food and Drug Administration (FDA). *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.* Pubblicato al seguente indirizzo web: <http://www.fda.gov/Drug/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>, consultato in data 23/11/2014.
 12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Position Paper sui Farmaci Biosimilari*, maggio 2013. Pubblicato al seguente indirizzo web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf, consultato in data 23/11/2014.
 13. Fiorino G., Girolomoni G., Lapadula G., Orlando A., Danese S., Olivieri I. *SIR, SIdEMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immunemediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIdEMaST), an Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper.* Autoimmun Rev. 2014 Jul; 13 (7): 751-5.
 14. U.S. National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov (a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world). *The NOR-SWITCH Study.* Pubblicato al seguente indirizzo web: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>, consultato in data 23/11/2014.
 15. Vermeer N.S., Straus S.M., Mantel-Teeuwisse A.K., Domergue F., Egberts T.C., Leufkens H.G., De Bruin M.L. *Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting Systems (FAERS) and Eudra Vigilance Databases.* Drug Saf, 2013 Aug; 36 (8): 617-25.

16. World Health Organization. Expert Group of the Programme on International Nonproprietary Names (INN). *Biological Qualifier an INN proposal*. Inn Working Doc.14.342 Revised draft July 2014. Pubblicata al seguente indirizzo web: http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf consultata in data 23/11/2014.
17. Faggiano M.E., Gadaleta A., Amendolagine S., Lacaita M.V., Buongiorno S. *Biosimilari: storia, utilizzo, regolamentazione. L'esempio di infliximab*. Farmaci essenziali. Anno V-n. 2 (Suppl. 1)/2016. Editore Mediprint.

finito di stampare nel mese di novembre 2016
dalle Edizioni Il Campano

SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it