

## Farmaci biosimilari: i rapporti OsMed sul monitoraggio dei consumi e della spesa in Italia

SIMONA ZITO<sup>1</sup>, REBECCA DE FIORE<sup>2</sup>, ROBERTO MARINI<sup>1</sup>, AGNESE CANGINI<sup>1</sup>, SERENA PERNA<sup>1</sup>, DANIELA SETTESOLDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Agenzia Italiana del Farmaco, Roma; <sup>2</sup>Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.

*Pervenuto su invito il 23 giugno 2021.*

**Riassunto.** I risultati dei report di monitoraggio relativi ai consumi e alla spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto, elaborati dall'Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), mostrano un'elevata eterogeneità a livello regionale, con grandi differenze in termini sia di consumi che di prezzi. Alla luce del potenziale risparmio e del numero crescente di medicinali biologici il cui brevetto è scaduto o in scadenza, è quindi auspicabile che le regioni in cui si registrano livelli di consumo più bassi mettano in atto interventi utili ad aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari sull'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti e sui potenziali vantaggi in termini di sostenibilità del sistema sanitario nazionale.

**Parole chiave.** Biosimilari, farmaci, terapie biologiche.

*Biosimilar medicines: OsMed reports on monitoring consumption and spending in Italy.*

**Summary.** The results of the OsMed reports of the Italian Medicines Agency (AIFA) on consumption and expenditure related to biosimilar medicines show a high heterogeneity at the regional level, with great differences in terms of both consumption and price. In light of the potential savings and the growing number of biological medicines whose patents have expired or are about to expire, it is therefore desirable that the regions with the lowest levels of consumption take action to increase the awareness of health professionals on efficacy and safety of such treatments and the potential advantages in terms of sustainability of the national health system.

**Key words.** Biologic therapies, biosimilars, medicines.

### Introduzione

Un farmaco biosimilare è un medicinale biologico che contiene una versione simile alla sostanza attiva di un medicinale già autorizzato nell'area economica europea, definito farmaco "di riferimento" o "originatore", a cui è paragonabile per profilo di qualità, sicurezza<sup>1,2</sup> ed efficacia<sup>3</sup>. Le classi di prodotti biologici per cui i biosimilari sono attualmente approvati nell'Unione Europea (UE) includono: eparine a basso peso molecolare (enoxaparina), fattori di crescita (epoietine, filgrastim, pegfilgrastim), ormoni (follitropina, glargine e insulina lispro, somatropina, teriparatide), proteine di fusione (etanercept) e anticorpi monoclonali (adalimumab, bevacizumab, infliximab, rituximab, trastuzumab)<sup>4</sup>.

La registrazione dei biosimilari in Europa segue complessi percorsi normativi definiti dalla European Medicines Agency (EMA)<sup>5,6</sup>. In particolare, la sicurezza, l'efficacia, le caratteristiche di qualità e l'attività biologica di un biosimilare, rispetto al suo prodotto di riferimento, devono essere dimostrate, secondo quanto stabilito dalla Direttiva 2001/83/CE, così come modificata dal regolamento CE 726/2004<sup>7,8</sup>.

Negli ultimi anni la scadenza di diversi brevetti relativi a farmaci biologici, il cui processo di sviluppo e produzione è spesso estremamente complesso e costoso, ha stimolato l'interesse nei confronti dei biosimilari<sup>9</sup>. L'introduzione di questi farmaci può in-

fatti innescare fenomeni di concorrenzialità in grado di determinare una riduzione dei prezzi e, di conseguenza, un maggiore accesso a trattamenti sicuri ed efficaci<sup>3,5,8</sup>. Per questa ragione diverse istituzioni nazionali e comunitarie stanno incrementando i loro sforzi per favorire una maggiore capacità di penetrazione dei biosimilari, agendo sui processi di rimborso, monitorando il loro utilizzo nella pratica clinica e promuovendo programmi educativi<sup>10</sup>.

Quello europeo costituisce un mercato altamente specializzato e sebbene l'EMA da oltre vent'anni abbia definito un processo regolatorio formale dedicato<sup>11</sup>, la disponibilità e l'utilizzo dei biosimilari varia da Paese a Paese, a seconda del contesto e del settore considerati. Una survey realizzata in Francia nel 2015, per esempio, ha messo in evidenza come queste molecole fossero prescritte solo dal 7% dei reumatologi<sup>12</sup>. In Germania le prescrizioni di farmaci biosimilari sono risultate pari al 13% del totale in ambito gastroenterologico e al 10% in ambito reumatologico<sup>13,14</sup>. Un'altra survey, realizzata nel 2015 presso 15 ospedali in Lombardia ha, invece, individuato una percentuale del 51% tra i medici che prescrivevano biosimilari nei pazienti non precedentemente trattati con gli originatori (drug naïve) e una del 25% tra quelli che effettuavano switching verso un biosimilare<sup>15</sup>. Un'analisi condotta nel 2017 ha mostrato come l'uptake possa variare nei singoli Paesi europei in base al tipo di molecola considerata. Se per infliximab si è osservata un'elevata penetrazione nella maggior

parte degli Stati considerati (Finlandia, Norvegia, Polonia, UK), per l'insulina glargine l'utilizzo del biosimilare è risultato estremamente basso, raggiungendo una quota massima del 26% solamente in Polonia<sup>16</sup>. In generale, alcuni studi realizzati nel contesto europeo hanno evidenziato un trend di maggiore propensione alla prescrizione dei biosimilari, con l'esperienza e le evidenze scientifiche a rappresentare i driver principali di un approccio prescrittivo più favorevole<sup>17,18</sup>.

L'obiettivo dei report di monitoraggio relativi ai consumi e alla spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto, elaborato dall'Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è quello di fornire informazioni utili agli operatori effettivamente impegnati nelle attività di analisi e di governance della spesa farmaceutica, al fine di promuovere l'uso dei farmaci biologici a brevetto scaduto, valutare l'efficacia delle gare regionali, individuare le aree di intervento e monitorare gli effetti delle politiche introdotte. In particolare, sono stati proposti tre report distinti:

- uno dedicato all'andamento dei consumi in seguito all'introduzione sul mercato di farmaci biosimilari o di altri prodotti appartenenti alla stessa categoria terapeutica (IV livello ATC), con dati aggregati a livello nazionale e stratificati per Regione<sup>19</sup>;
- uno dedicato all'analisi della variabilità regionale, in cui viene descritta l'eterogeneità presente sul territorio in termini di consumi, prezzi medi per confezione e scostamenti rispetto al prezzo medio nazionale, nonché una possibile ipotesi di risparmio calcolata per ciascuna regione<sup>20</sup>;
- uno dedicato all'analisi del trend del prezzo medio dei medicinali biologici a brevetto scaduto, considerando la categoria terapeutica (ATC IV), con informazioni relative all'evoluzione dell'indicatore considerato nelle diverse aree geografiche e nell'arco di tempo esaminato<sup>21</sup>.

Di seguito sono riportati i risultati più rilevanti emersi dal monitoraggio: per le analisi dei trend riguardano gli ultimi due anni, mentre per la variabilità regionale l'ultimo anno, entrambi aggiornati al mese più recente di disponibilità dei dati.

## Trend dei consumi

Nonostante l'introduzione dei farmaci biosimilari rappresenti un vantaggio in termini di governance della spesa farmaceutica, in Italia l'incidenza dei consumi è caratterizzata da una notevole eterogeneità a seconda del tipo di molecola considerata e della diversa realtà territoriale. Le analisi proposte nel documento relativo ai trend dei consumi hanno quindi l'obiettivo di valutarne l'andamento negli acquisti diretti (flusso NSIS della tracciabilità del farmaco) in riferimento sia all'intero territorio nazionale che ai diversi contesti regionali<sup>19</sup>. L'approfondimento tuttavia, non si limita a un'analisi dei dati relativi al consumo

del biosimilare rispetto al proprio farmaco originatore, ma fornisce informazioni circa l'andamento dei prodotti appartenenti alla stessa categoria terapeutica (IV livello ATC).

Per quanto riguarda il trend, a livello nazionale si evidenzia come negli ultimi due anni si sia verificato un incremento nel consumo dei biosimilari. In particolare si nota una maggiore penetrazione per le molecole il cui brevetto è scaduto da più tempo rispetto a quelle di più recente introduzione, a dimostrazione di una certa difficoltà nel modificare i comportamenti prescrittivi nell'ambito dei farmaci biologici. Per esempio, andando ad analizzare i dati relativi ai consumi nazionali di bevacizumab, inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale con la Determina AIFA n. 66073 del 15 giugno 2020, si nota come a distanza di mesi i consumi del farmaco originatore siano ancora superiori rispetto a quelli del corrispondente biosimilare (figura 1)<sup>22</sup>.

Diverso, invece, è il caso dell'ormone somatropina, prima molecola per la quale l'EMA ha approvato, nel 2006, un corrispondente biosimilare. Si nota infatti, come i consumi del farmaco originatore e del biosimilare siano a grandi linee paragonabili, sebbene si mantengano inferiori a quelli relativi ad altre molecole appartenenti alla stessa categoria terapeutica (figura 2).

## Analisi della variabilità regionale

Il report sull'analisi della variabilità regionale riporta, per ogni molecola, due grafici di incidenza del consumo dei farmaci biosimilari, relativi rispettivamente all'anno in corso e al mese più recente, due tabelle analitiche di sintesi sulla penetrazione del biosimilare e l'andamento del prezzo medio della molecola biologica a brevetto scaduto. L'approfondimento sui prezzi viene riportato sia distinguendo tra originatore e biosimilare, sia considerando la molecola complessiva (originatore+biosimilare). L'analisi comprende infine, un'ipotesi di risparmio ottenibile qualora ogni Regione allineasse il proprio prezzo a quello medio nazionale, calcolato come il rapporto tra i valori riportati nel flusso NSIS della tracciabilità del farmaco e il numero di confezioni movimentate nel periodo di riferimento.

Per quanto riguarda l'incidenza percentuale dei consumi di farmaco biosimilare sul totale della molecola, i risultati evidenziano un'elevata eterogeneità nei diversi territori. Prendendo il caso di adalimumab, per esempio, si nota come l'incidenza cumulata dei consumi, nel periodo compreso tra gennaio e dicembre 2020, cambi in modo drastico a seconda della regione: se nella Provincia Autonoma di Trento il consumo del biosimilare rappresenta il 96% del totale, in Calabria questo valore si attesta al 10,8%. Molto simile risulta essere l'andamento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), per le quali mentre in Emilia-Romagna il consumo di biosimilare rag-

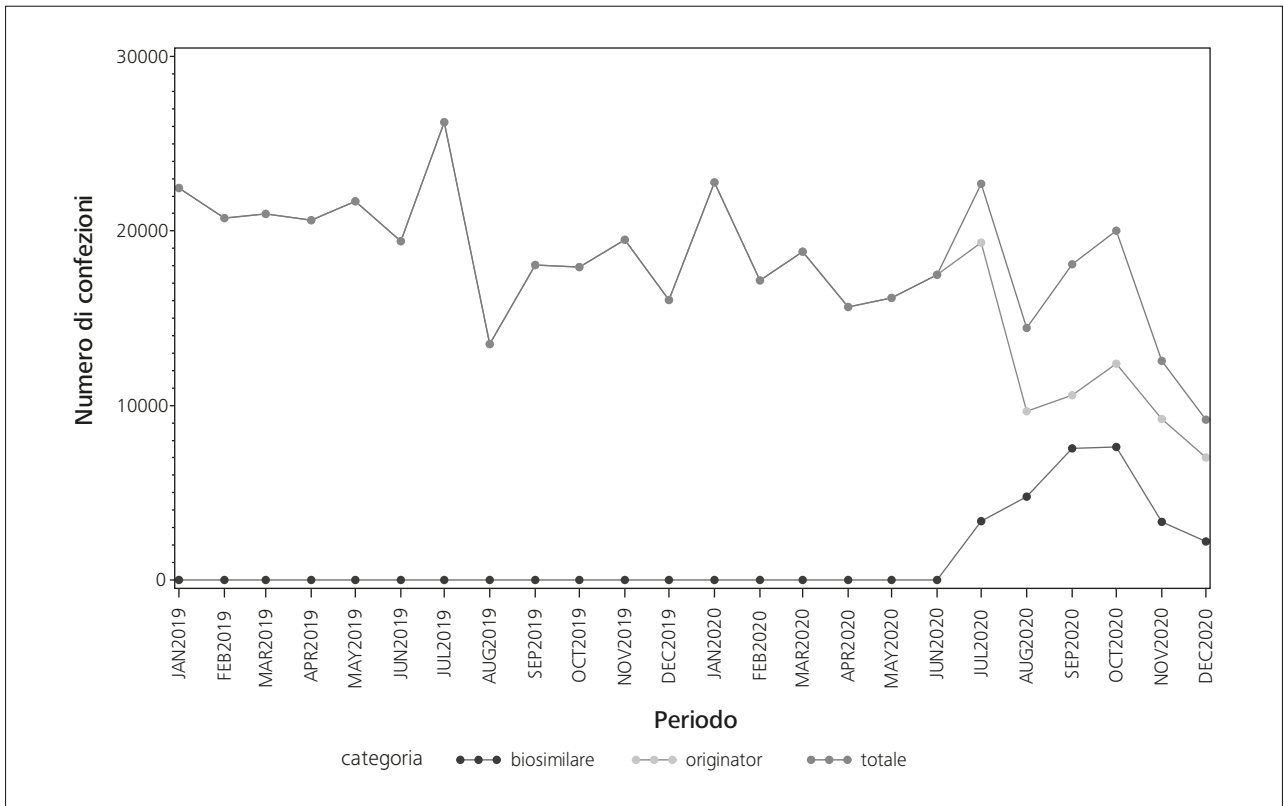


Figura 1. Bevacizumab: andamento mensile dei consumi a livello nazionale per originator e biosimilare. Fonte: NSIS-Tracciabilità del farmaco.

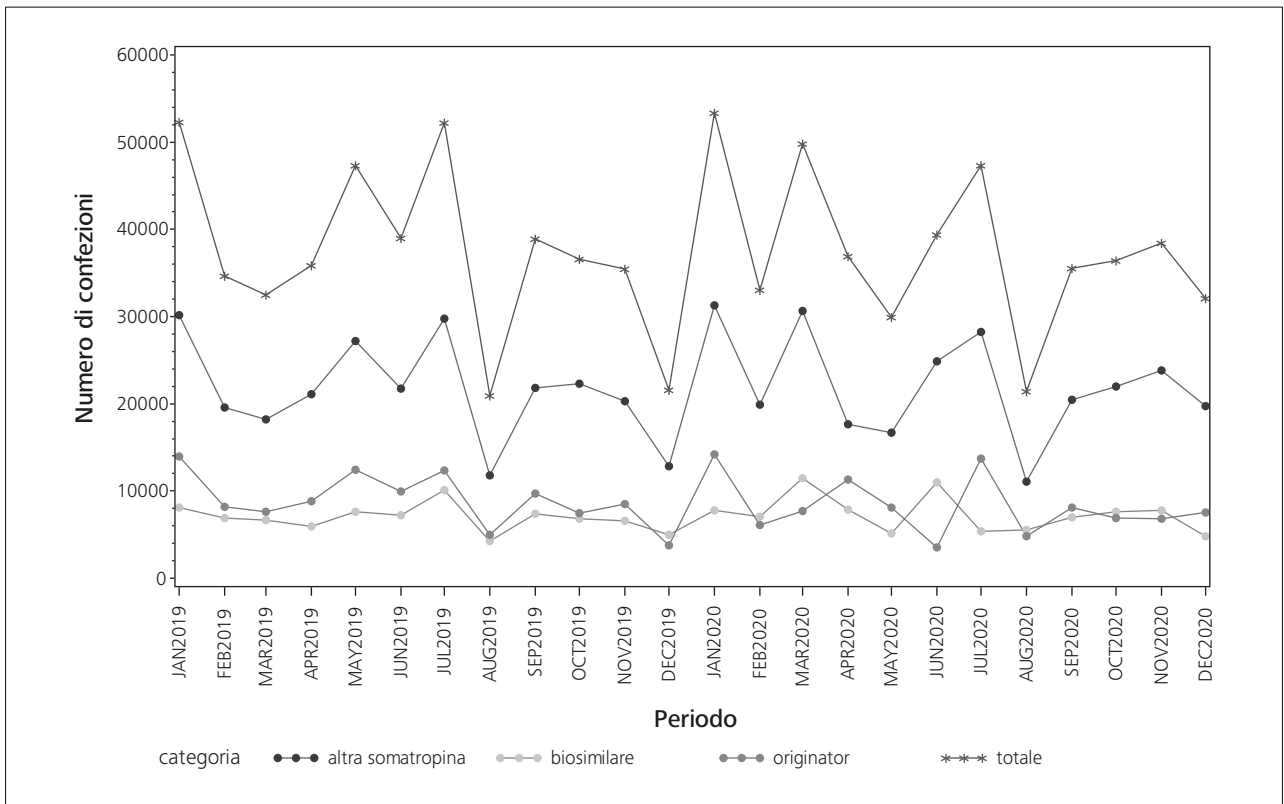


Figura 2. Somatropina: andamento mensile dei consumi a livello nazionale per originator e biosimilare. Fonte: NSIS-Tracciabilità del farmaco.

giunge il 92,7%, nella Provincia Autonoma di Trento, nella Provincia Autonoma di Bolzano e in Liguria registra un'incidenza pari allo 0%.

Questa profonda differenza tra le regioni emerge chiaramente anche nell'analisi dei prezzi per le molecole in questione. Guardando lo scostamento del prezzo regionale, rispetto al valore medio nazionale di etanercept (originator + biosimilare), nel periodo di tempo compreso tra gennaio e dicembre 2020, per esempio, si nota come, in regioni come il Molise e la Calabria, una confezione arrivi a costare 367,27 € e 299,55 € in più rispetto alla media nazionale. Scostamenti simili si riscontrano anche per altre molecole, da rituximab, che in Abruzzo arriva a costare 359,30 € in più rispetto alla media nazionale, a pegfilgrastim, il cui prezzo in Valle d'Aosta è di 287,29 € più basso. L'importanza di questi scostamenti, nelle singole regioni, diventa ancora più evidente osservando le ipotesi di risparmio relative a un eventuale allineamento dei prezzi con la media nazionale. Nel periodo tra gennaio e dicembre 2020, per esempio, tale adeguamento avrebbe portato un risparmio di 5.295.760 € in Campania e di 4.528.447 € in Calabria per quanto riguarda adalimumab, di 3.728.158 € in Piemonte e di 3.276.083 € in Veneto per le eparine a basso peso molecolare e di 3.052.574 € in Calabria per l'epoetina.

È interessante notare, infine, come il prezzo della molecola del biosimilare possa essere influenzato dai livelli di consumo. Infatti, i dati suggeriscono che nelle regioni in cui questi risultano più elevati si innescano meccanismi di concorrenzialità in grado di determinare una riduzione dei prezzi. Significativo in questo senso è il caso della somatropina, per cui l'elevata penetrazione del biosimilare ha fatto sì che in molte regioni il prezzo del farmaco originatore sia addirittura inferiore (tabella 1).

### Analisi trend del prezzo medio per categoria terapeutica (ATC IV)

È noto che l'introduzione dei farmaci biosimilari possa contribuire a razionalizzare la spesa farmaceutica delle molecole biologiche a brevetto scaduto. Il terzo report OsMed ha quindi l'obiettivo di descrivere, analizzando sia il contesto regionale che quello nazionale, l'evoluzione del prezzo medio di questi medicinali nel canale degli acquisti diretti considerando gli ultimi due anni. Sono quindi riportati, utilizzando un sistema di classificazione per categoria terapeutica (IV livello ATC), gli andamenti mensili del prezzo medio per confezione dei farmaci originatori, dei relativi biosimilari e delle altre molecole coperte da brevetto facenti parte della medesima categoria.

A livello nazionale è particolarmente evidente come il trend del prezzo sia condizionato dalla disponibilità di diverse molecole e di come la presenza del biosimilare sia in grado di guidarne una riduzione. Significativi in questo senso sono i casi di bevacizumab e teriparatide, registrati a livello nazionale, per i quali si osserva, in relazione all'aumento dei consumi dei

rispettivi biosimilari, una progressiva riduzione del prezzo del farmaco originatore.

### Conclusioni

A fronte del potenziale risparmio ottenibile soprattutto dalla concorrenzialità del mercato e dall'efficientamento delle gare di acquisto e considerando il numero crescente di medicinali biologici il cui brevetto è scaduto o in scadenza, i farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità in termini di sostenibilità dei servizi sanitari. Per quanto riguarda il contesto italiano, tuttavia, i risultati dei rapporti OsMed dedicati mostrano un'elevata eterogeneità a livello regionale, con grandi differenze in termini sia di penetrazione che di prezzi. Sarebbe quindi auspicabile che le regioni in cui si registrano livelli di consumo più bassi mettano in atto degli interventi utili ad aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci, nonché i potenziali vantaggi in termini di sostenibilità.

Diversi studi hanno messo in evidenza una ridotta conoscenza del funzionamento e della disponibilità dei farmaci biosimilari da parte degli operatori sanitari. Una revisione sistematica, che ha incluso 20 studi relativi ai fattori in grado di determinare il grado di accettazione dei biosimilari tra gli operatori sanitari, per esempio, ha mostrato come la maggior parte dei medici abbia una consapevolezza limitata dell'argomento<sup>23</sup>. Altri studi hanno evidenziato come una porzione rilevante di prescrittori – dal 21% al 48% –, pur dichiarando di avere un'elevata familiarità con l'utilizzo dei farmaci biosimilari, commetta errori nel fornirne una definizione, a dimostrazione dell'esistenza di un gap tra conoscenza percepita e reale<sup>18,24</sup>. In generale, sembra che la maggior parte dei medici percepisca i farmaci biosimilari come un trattamento di seconda o terza linea per i pazienti che necessitano di un farmaco biologico e tenda a prescriverli più frequentemente in soggetti non precedentemente esposti a una terapia biologica<sup>13,15,25</sup>. Tra i fattori che sembrano guidare una scarsa adozione dei biosimilari, quelli citati più frequentemente sono le preoccupazioni circa la loro efficacia e sicurezza (specie per quanto riguarda il tema dell'immunogenicità), i quali spingono molti medici a evitare lo switching dal farmaco originatore al relativo biosimilare<sup>23,24,26</sup>. Come sottolineato in un position paper dell'European Society of Medical Oncology sull'argomento, sarebbe quindi fondamentale «collezionare sufficienti dati, inclusi quelli provenienti dagli studi clinici, per instillare fiducia nei prescrittori, nei farmacisti e nei pazienti che manifestano preoccupazioni nei confronti di questi prodotti e sottoporli al monitoraggio di un team di esperti»<sup>5</sup>.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

**Tabella 1.** Somatropina: sintesi dell'incidenza (%) regionale nel consumo (confezioni) di farmaci biosimilari.

Regione	Biosimilare: inc. % nel periodo gen-dic 2020	Biosimilare: inc. % a dic 2020	Biosimilare: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2020	Biosimilare: prezzo medio per confezione a dic 2020	Originator: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2020	Originator: prezzo medio per confezione a dic 2020	Prezzo medio della molecola (originator + biosimilare per il periodo gen-dic 2020)	Prezzo medio molecola (originator + biosimilare) a dic 2020	Stima del potenziale risparmio per il periodo gen-dic 2020
PIEMONTE	59,2%	47,7%	€162,89	€174,26	€131,00	€129,21	€157,89	€165,57	€ 236.468
EMILIA	40,2%	43,6%	€173,95	€164,98	€115,11	€112,70	€157,21	€150,43	€ 144.098
V. AOSTA	39,1%	61,9%	€124,76	€93,50	€107,55	€140,10	€115,68	€102,24	€0
SARDEGNA	31,8%	26,5%	€176,37	€217,62	€129,26	€129,70	€166,68	€188,70	€48.579
PA TRENTO	31,3%	7%	€147,21	€132,92	€141,64	€171,70	€145,67	€157,16	€0
TOSCANA	27,5%	23,8%	€174,37	€181,85	€122,96	€123,91	€159,45	€165,63	€ 189.332
VENETO	26,5%	23,6%	€173,77	€162,85	€129,78	€113,90	€155,96	€144,50	€ 79.251
FRIULI	23,4%	8,7%	€192,39	€239,91	€166,38	€154,39	€179,98	€186,46	€ 106.033
<b>ITALIA</b>	<b>19,5%</b>	<b>14,9%</b>	<b>€171,75</b>	<b>€168,65</b>	<b>€128,40</b>	<b>€132,64</b>	<b>€148,86</b>	<b>€146,60</b>	<b>€ 956.089</b>
SICILIA	18,5%	19,4%	€154,20	€156,04	€127,84	€124,68	€138,23	€141,00	€0
MARCHE	18,3%	18%	€160,21	€158,21	€146,78	€130,33	€153,10	€144,31	€ 23.932
UMBRIA	17,4%	19,1%	€194,31	€188,10	€130,54	€119,03	€152,74	€147,03	€ 12.641
PUGLIA	16,6%	14,5%	€177,34	€174,63	€112,73	€103,78	€141,18	€131,09	€0
PA BOLZANO	15,8%	4,1%	€218,21	€79,20	€171,91	€142,97	€187,74	€127,54	€ 88.218
LIGURIA	14,1%	19,8%	€169,72	€190,71	€105,97	€158,63	€128,08	€180,33	€0
CAMPANIA	12,4%	8,9%	€167,05	€138,86	€126,94	€112,73	€138,33	€117,36	€0
LAZIO	12,4%	9,7%	€142,55	€147,57	€146,49	€139,29	€145,05	€141,75	€0
ABRUZZO	7%	7,8%	€156,32	€133,74	€140,61	€158,40	€144,03	€151,36	€0
MOLISE	6,8%	0%	€195,08	€0,00	€168,75	€177,26	€174,87	€177,26	€ 27.538
BASILICATA	3,1%	0%	€153,03	€0,00	€109,77	€113,89	€114,42	€113,89	€0
CALABRIA	2,1%	0%	€196,14	€0,00	€124,66	€0,00	€131,93	€0,00	€0
LOMBARDIA	0,5%	0,5%	€178,13	€177,22	€129,86	€141,56	€130,66	€142,00	€0

## Bibliografia

1. European multidisciplinary: biosimilar. Disponibile su: <https://bit.ly/3j8yH70>
2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products 2014 [22/01/2016]. Disponibile su: <https://bit.ly/35NynTi>
3. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. Ref Ares 2016; 4263293.
4. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency, 2017.
5. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open 2016; 1: e000142.
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04\_Rev1), 2014.
7. EC. Regulation 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal of the European Union 2004; 1: L 136/1-L - L/33.
8. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Disponibile su: <https://bit.ly/3xKnQnJ>.
9. European Commission and European Medicines Agency. Biosimilar in the EU. Information guide for healthcare professionals. Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission, 2017.

10. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: an overview. *PLoS One* 2017; 12: e0190147.
11. Allocati E, Bertele V, Gerardi C, Garattini S, Banzi R. Clinical evidence supporting the marketing authorization of biosimilars in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 557-66.
12. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, et al. Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French webbased survey. *BioDrugs* 2016; 30: 585-92.
13. Sullivan E, Piercy J, Waller J, Black CM, Kachroo S. Assessing gastroenterologist and patient acceptance of biosimilars in ulcerative colitis and Crohn's disease across Germany. *PLoS One* 2017; 12: e0175826.
14. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 519-30.
15. Pasina L, Casadei G, Nobili A. A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *Eur J Intern Med* 2016; 35: e31-33.
16. IQVIA. Farmaci biologici e biosimilari - Scenari terapeutici e stima del risparmio per il Sistema Sanitario Italiano. Disponibile su: <https://bit.ly/2SYgSwE> [ultimo accesso 23 giugno 2021].
17. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in biosimilar knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] members: an updated survey. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 1362-65.
18. Kellner H, Domènech E, Lakatos PL, et al. Awareness and acceptance of biosimilars by rheumatologists in eleven EU countries. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl 2): 1008.
19. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Biosimilari: trend dei consumi. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3xl36my> [ultimo accesso 5 luglio 2021].
20. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Biosimilari: analisi della variabilità regionale. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/2UXGwJ> [ultimo accesso 5 luglio 2021].
21. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. Biosimilari: analisi del trend del prezzo medio per categoria terapeutica (ATC IV). Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3dEYikn> [ultimo accesso 5 luglio 2021].
22. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 66073 del 15 giugno 2020. Inserimento del medicinale per uso umano «Mvasi» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico. GU n. 153 del 18-6-2020.
23. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, et al. factors affecting health care provider knowledge and acceptance of biosimilar medicines: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm* 2019; 25: 102-12.
24. Cohen H, Beydoun D, Chien D, et al. Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther* 2016; 33: 2160-72.
25. Waller J, Sullivan E, Piercy J, et al. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 519-30.
26. van den Hoven A. Biosimilar medicines: practical EU experience and perspectives. Presentato nel corso di: 2017 AAM Biosimilars Council Conference; 12 settembre 2017; Washington, DC.