CHIMICA FARMACEUTICA E TECNOLOGIE FARMACEUTICHE
5+4 CFU

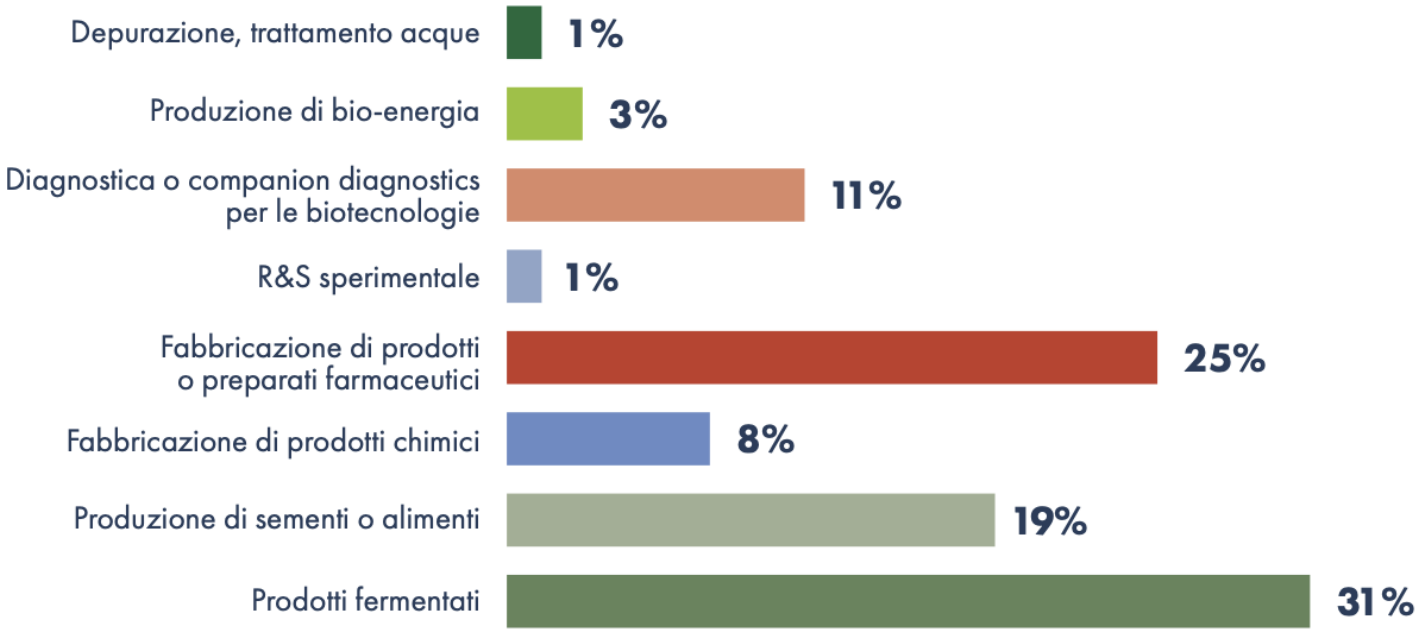


Le biotecnologie sono tecnologie che utilizzano organismi viventi come batteri, lieviti, cellule vegetali e animali o parti di essi per sviluppare prodotti e processi.

Secondo le stime dell'**Ocse**, nel 2030 le biotecnologie avranno un peso enorme nell'economia mondiale**: 80% dei prodotti farmaceutici**, **50% dei prodotti agricoli**, **35% dei prodotti chimici e industriali**, incidendo complessivamente per il **2,7% del Pil globale.**

Il settore mostra una forte concentrazione territoriale, con il **73% del valore prodotto nel Nord Italia**, e si articola in otto principali macrocategorie.

FATTURATO IN PERCENTUALE PER MACROCATEGORIA BIOTECNOLOGICA IN ITALIA NEL 2023

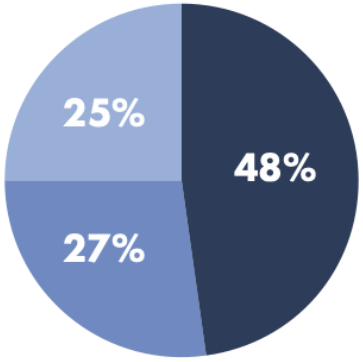


Con **4.888 imprese attive**, il biotech italiano presenta una distribuzione geografica ben definita:

48% Nord

27% Sud e Isole

25% Centro



Le imprese di biotecnologie in Italia

FACTS & FIGURES



- **47,5 mld/€**
  di fatturato biotech
- **80.000 addetti**
  al biotech
- **48% delle imprese**
  è nel Nord Italia
- **54%** delle imprese biotech
  è una microimpresa
- Il **costo medio orario** del personale biotech si attesta a **31,50 €/h**


Biotech & Agricoltura
Produzione di biofarmaci in pianta
Miglioramento varietà vegetali
Editing genetico
Genetica forense
Insulina
Vaccini
Ingegneria tissutale
Terapie avanzate
Malattie muscoloscheletriche
Malattie rare
Detergenti
Pane
Formaggi
Bioplastica
Finiture dei tessuti
Colture resistenti alla siccità
Raccolto con profilo oleico migliorato
Cotone
Biotech & Agricoltura
Le biotecnologie applicate all'agricoltura rappresentano una risorsa importante per affrontare le sfide per la sicurezza alimentare e per una nutrizione adeguata dal punto di vista qualitativo e nutrizionale a livello globale.
Biotech & Salute
Le biotecnologie applicate alla salute aiutano a vivere in modo più sano e più a lungo, offrendo diverse soluzioni terapeutiche per numerose patologie. Attualmente circa il 50% di tutti i nuovi farmaci e terapie in sviluppo sono biotech.Secondo le stime dell'Ocse, nel 2030 l'80% dei prodotti farmaceutici deriveranno dalla ricerca biotecnologica.
Biotech Industriale
Le biotecnologie industriali permettono di avere prodotti ad alto valore aggiunto e con una maggiore efficienza in termini di costi e sostenibilità ambientale, ma anche soluzioni facilmente biodegradabili, che richiedono un minor consumo di acqua e fonti fossili, creando meno rifiuti durante il proprio ciclo produttivo.
Biotech Industriale
Biotech & Salute

USES AND APPLICATIONS OF BIOTECHNOLOGY

Biotechnological innovations are already part of our daily lives and we find them in pharmacies and supermarkets, among many other places. In addition, in recent months biotechnology has become one of the spearheads in the fight against the COVID-19 global pandemic, since it helps to decipher the virus' genome and understand how the our body's defence mechanism works against infectious agents.

Biotechnology will therefore play a crucial role in the society of the future in preventing and containing potential pathogens. But this is just one of its many applications... Below, some of the most relevant in different fields:

Medicine

The development of insulin, the growth hormone, molecular identity and diagnostics, gene therapies and vaccines such as Hepatitis B are some of the milestones of biotechnology and its alliance with genetic engineering.

Industry

The revolution of the new smart materials hand-in-hand with biotechnology has only just begun. Soon we could have self-healing concrete, plants that change colour when they detect an explosive, clothing and footwear made with synthetic spider web, etc.

Food

In addition to the genetically modified foods mentioned above, thanks to biotechnology products such as WEMA have been created, a type of crop resistant to droughts and certain insects that may prove essential in fighting hunger in Africa.

Environment

Through bioremediation processes, very useful for ecological recovery, the catabolic properties of microorganisms, fungi, plants and enzymes are used to restore contaminated ecosystems.

TYPES OF BIOTECHNOLOGY

Like the stripes of the rainbow, the different biotechnology applications are grouped into seven colours or research and development areas. In this section, we highlight the most relevant of each of them.

Red biotechnology. This is the health branch and responsible, according to the Biotechnology Innovation Organization (BIO), for the development of more than 250 vaccines and medications such as antibiotics, regenerative therapies and the production of artificial organs.

Green biotechnology. It is used by more than 13 million farmers worldwide to fight pests and nourish crops and strengthen them against microorganisms and extreme weather events, such as droughts and frosts.

White biotechnology. The industrial branch works to improve manufacturing processes, the development of biofuels and other technologies to make industry more efficient and sustainable.

Yellow biotechnology. This branch is focused on food production and, for example, it carries out research to reduce the levels of saturated fats in cooking oils.

Blue biotechnology. This exploits marine resources to obtain aquaculture, cosmetics and health care products. In addition, it is the branch most widely used to obtain biofuels from certain microalgae.

Grey biotechnology. Its purpose is the conservation and restoration of contaminated natural ecosystems through, as mentioned above, bioremediation processes.

Gold biotechnology. Also known as bioinformatics it is responsible for obtaining, storing, analysing and separating biological information, especially that related to DNA and amino acid sequences.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF BIOTECHNOLOGY

The benefits of biotechnology are tangible, but at the same time some warn of its possible adverse effects on the environment, health and ethics. The advantages of BIO are as follows:

It reduces CO2 emissions by 52 %, optimises the use of water and reduces waste and chemical processes thanks to techniques such as recombinant DNA.
It improves medical diagnosis, reduces infection rates, minimises the side effects of medications and favours progress in developing countries.
It favours healthy and sustainable agriculture — it provides more nutritious, toxin and allergen-free food, it limits the use of pesticides and chemicals

Its main risks include:

The proliferation of laboratory foods could end crop diversity. It may also affect the balance of ecosystems.
The risks include unforeseen allergies, poisoning of living organisms and modified bacteria escaping from a laboratory.
Cloning, the modification of the human genome and assisted reproduction are matters of ethical debate and social controversy

The evolution of biotechnology
over the last century

Year 2020
Biotechnology innovations lead the **fight against the SARS-CoV-2 pandemic.**

Year 2013
The **first bionic eye** is produced in the US giving hope to blind people worldwide.

Year 2010
A group of researchers from the J.Craig Ventere Institute creates the **first synthetic cell.**

Year 1998
A **draft of the human genome map** is created that locates more than 30,000 genes.

Year 1997
Scientists introduce the world to Dolly the sheep, the **first clone of a mammal.**

Year 1983
The **first genetically modified (transgenic) plant** is presented.

Year 1969
An **enzyme is synthesized in vitro** for the first time in history.

Year 1953
Biologists James Watson and Francis Crick describe the **double helix of DNA.**

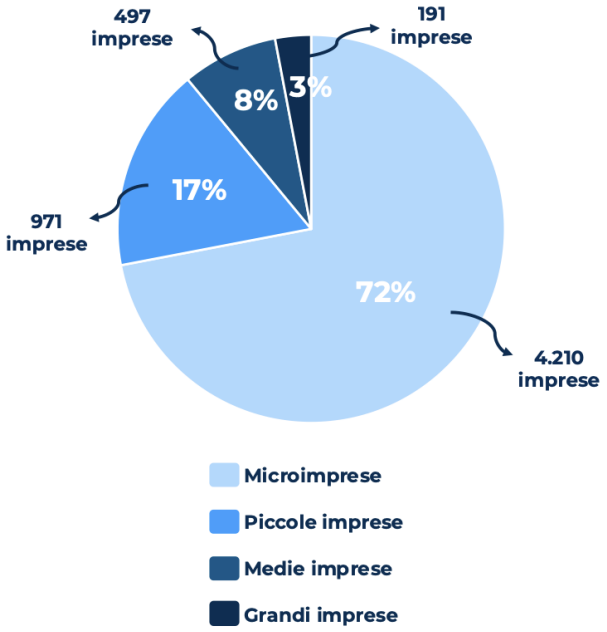
Year 1943
Canadian scientist Oswald Theordore Avery discovers that **DNA is the carrier of genes.**

Year 1928
Scottish bacteriologist Alexander Fleming discovers the **antibiotic use of penicillin.**

Year 1919
Hungarian agronomist Karl Ereky coins the **term biotechnology.**

Figura 1 – La distribuzione delle imprese Biotech italiane per categoria dimensionale

Distribuzione delle 5.869 imprese Biotech italiane per categoria dimensionale



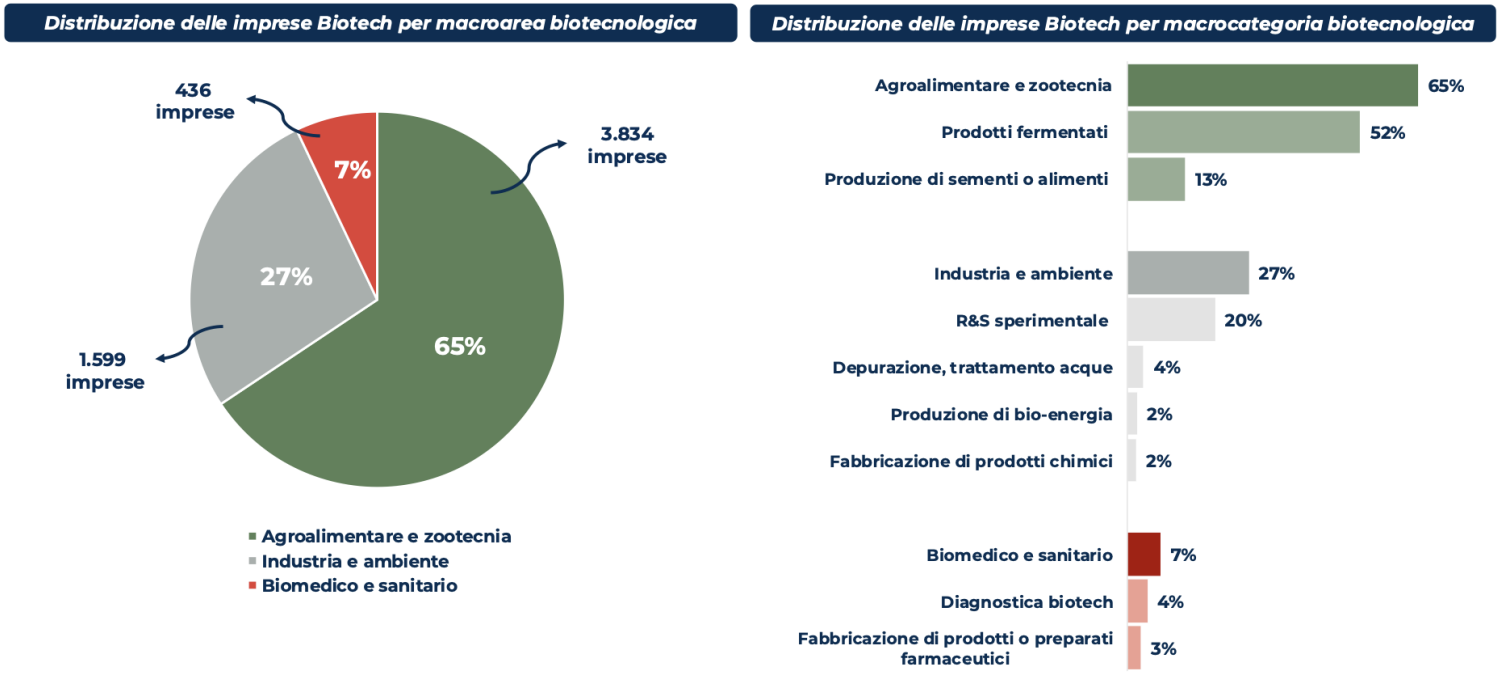
*Criteri di classificazione delle imprese **		
	Fatturato annuo	**Numero addetti**
Microimpresa	≤2 milioni di EUR	<10
Piccola impresa	≤10 milioni di EUR	<50
Media impresa	≤50 milioni di EUR	<250
Grande impresa	>50 milioni di EUR	≥250

** Per le imprese che non rispecchiano entrambi i requisiti di fatturato e addetti, la categoria di appartenenza è stata determinata dal **fatturato***

Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025). Nel determinare la classe dimensionale delle imprese è stata applicata la classificazione standard europea, che distingue tra microimprese, piccole imprese, medie imprese e grandi imprese, utilizzando due criteri principali: numero di occupati e dati economici (fatturato annuo o totale di bilancio annuo). Per le imprese che non rispecchiano entrambi i requisiti di fatturato e addetti, la categoria di appartenenza è stata determinata dal fatturato.

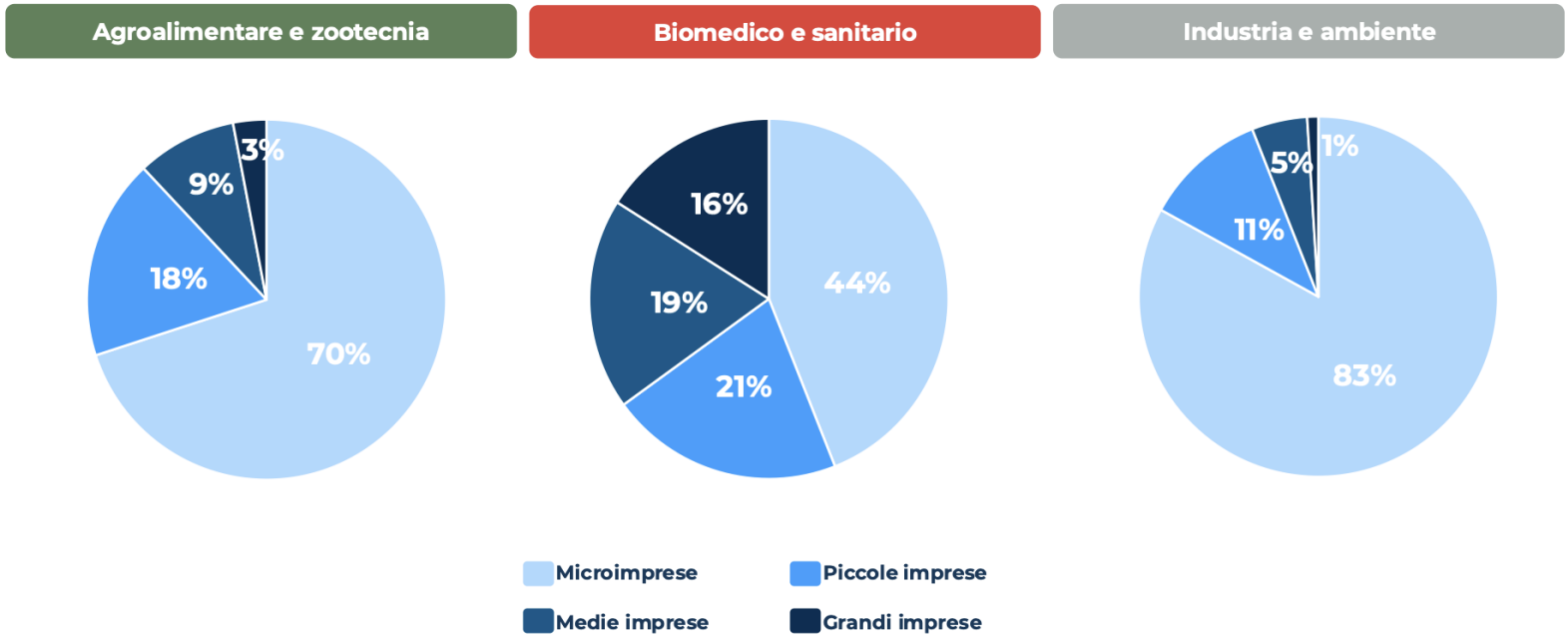
13) Istat, annuario statistico italiano, 2024, https://www.istat.it/wp-content/uploads/2024/12/ASI_2024.pdf

Figura 2 – La distribuzione delle imprese Biotech italiane per macroarea e macrocategoria biotecnologica



Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

Figura 3 – La distribuzione delle imprese Biotech italiane per categoria dimensionale nelle tre macroaree biotecnologiche



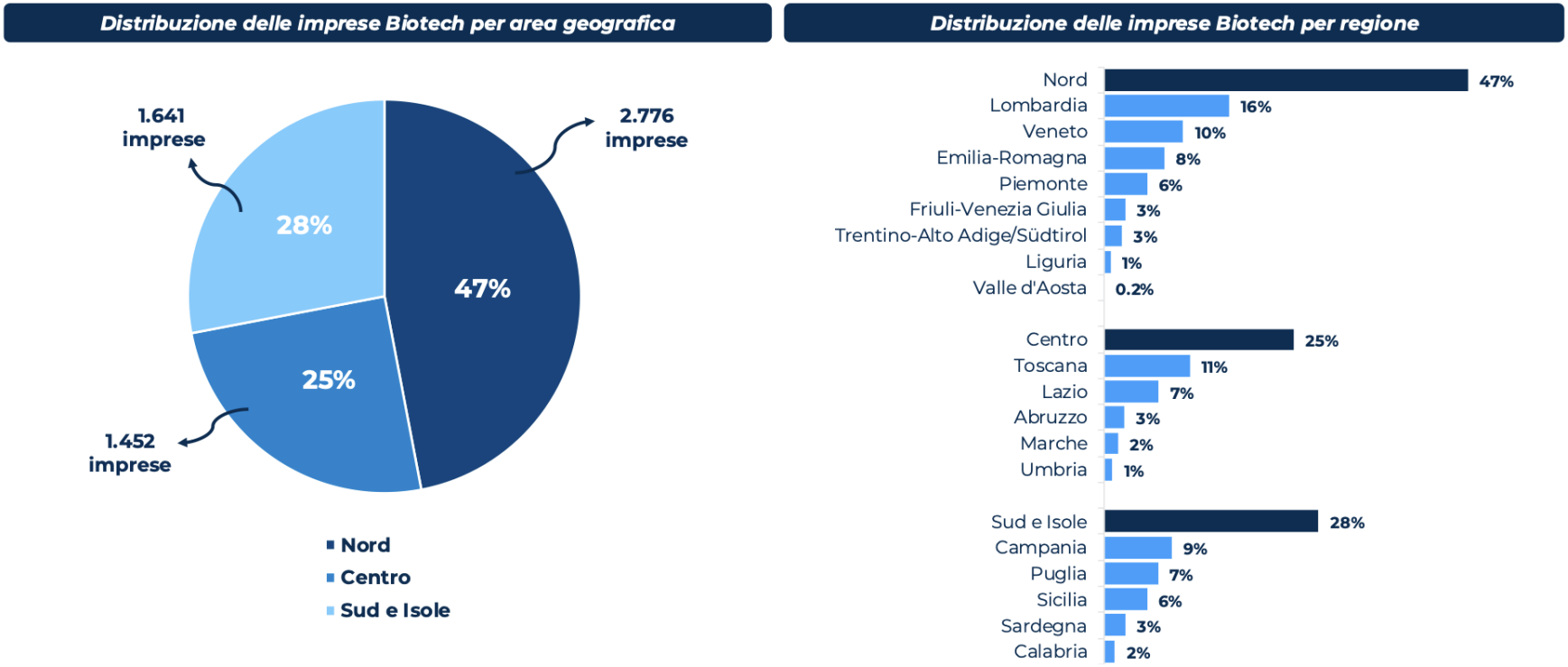
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

Tabella 1 – La distribuzione delle imprese Biotech italiane per categoria dimensionale nelle macroaree e macrocategorie biotecnologiche

	Microimprese	Piccole imprese	Medie imprese	Grandi imprese	Totale	Microimprese	Piccole imprese	Medie imprese	Grandi imprese
Agroalimentare e zootecnia	**2687**	**699**	**342**	**106**	**3834**	**70%**	**18%**	**9%**	**3%**
Produzione di sementi o alimenti	348	229	141	46	764	46%	30%	18%	6%
Prodotti fermentati	2339	470	201	60	3070	76%	15%	7%	2%
Biomedico e sanitario	**192**	**93**	**83**	**69**	**436**	**44%**	**21%**	**19%**	**16%**
Diagnostica Biotech	145	62	33	19	259	56%	24%	13%	7%
Fabbricazione di prodotti o preparati farmaceutici	47	31	50	50	178	26%	17%	28%	28%
Industria e ambiente	**1331**	**179**	**72**	**17**	**1599**	**83%**	**11%**	**5%**	**1%**
Depurazione. trattamento acque	142	52	17	1	212	67%	25%	8%	1%
Fabbricazione di prodotti chimici	42	35	26	10	112	37%	31%	23%	9%
Produzione di bio-energia	81	28	12	1	123	66%	23%	9%	1%
Ricerca e sviluppo sperimentale	1066	63	18	4	1152	93%	5%	2%	0%
Totale	**4210**	**971**	**497**	**191**	**5869**	**72%**	**17%**	**8%**	**3%**

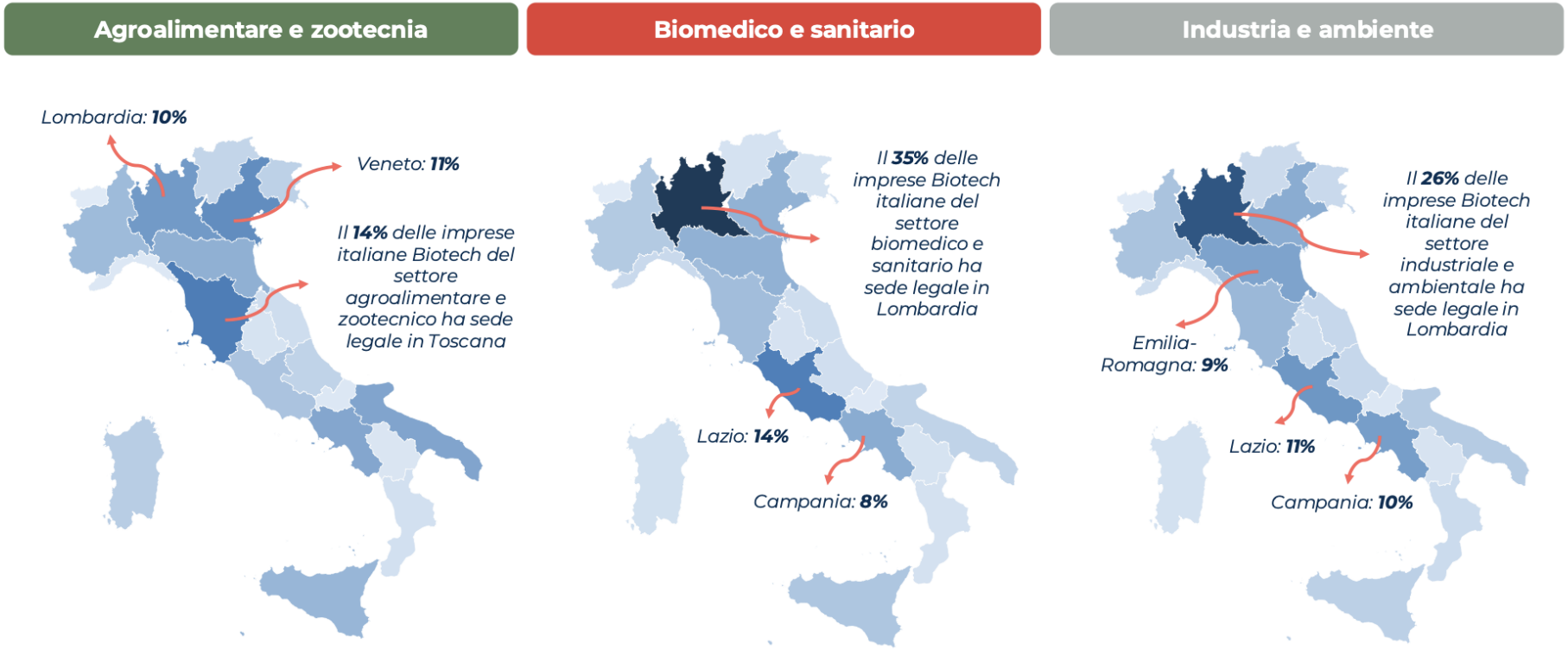
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025)

Figura 4 – La distribuzione delle imprese Biotech italiane per area geografica e regione



Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

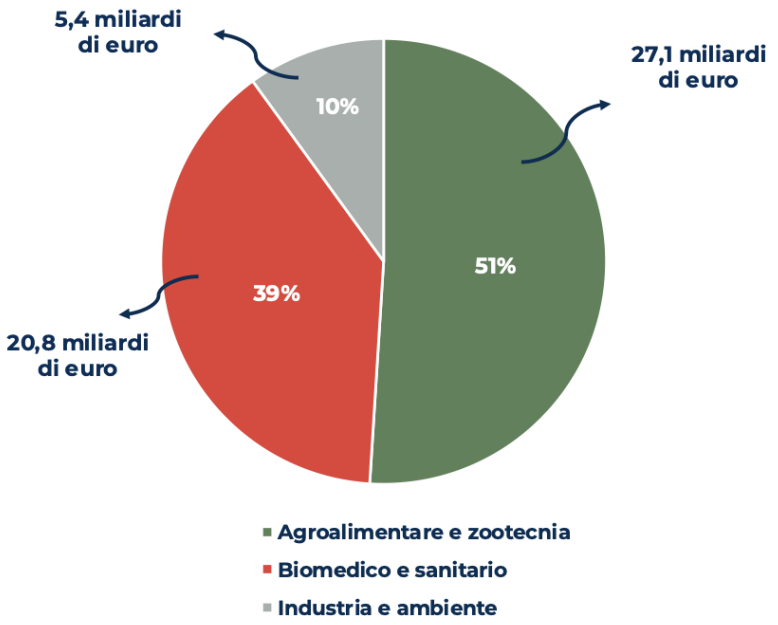
Figura 5 – La distribuzione delle imprese Biotech sul territorio per macroarea biotecnologica



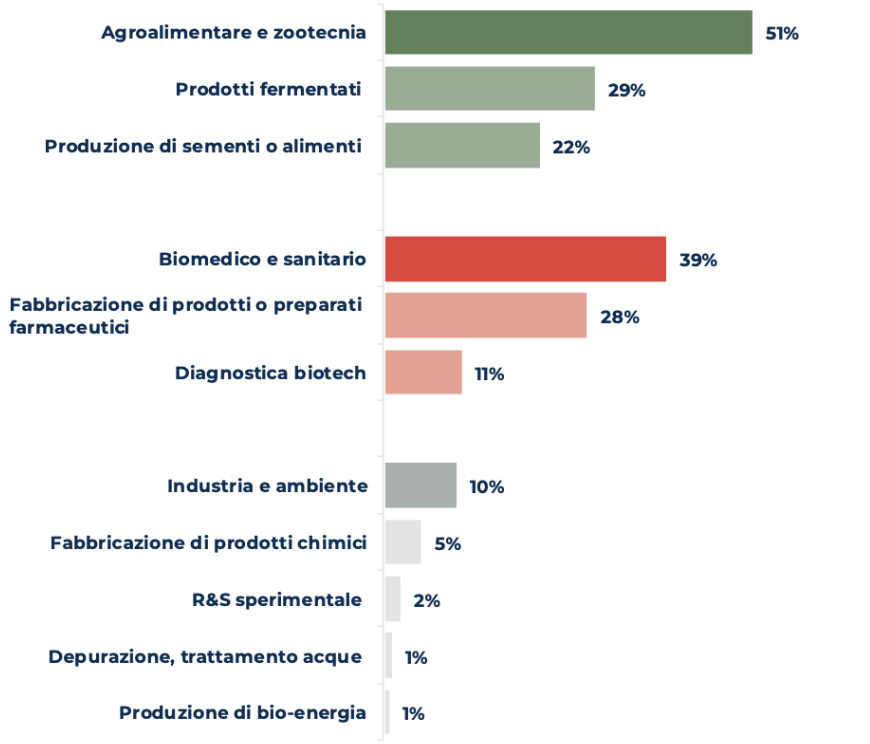
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

Figura 6 – La distribuzione del fatturato Biotech italiano per macroarea e macrocategoria biotecnologica

Distribuzione del fatturato Biotech per macroarea biotecnologica

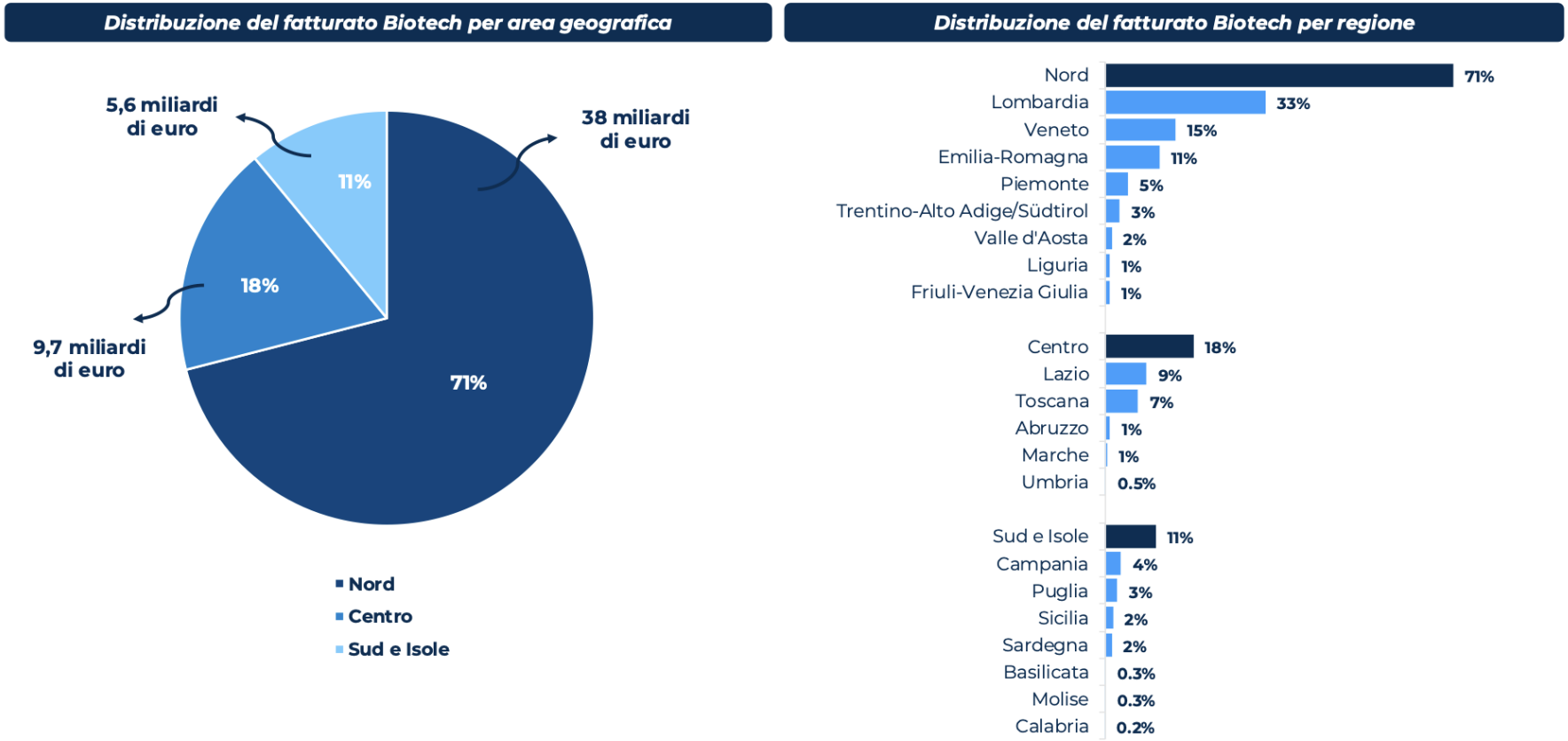


Distribuzione del fatturato Biotech per macrocategoria biotecnologica



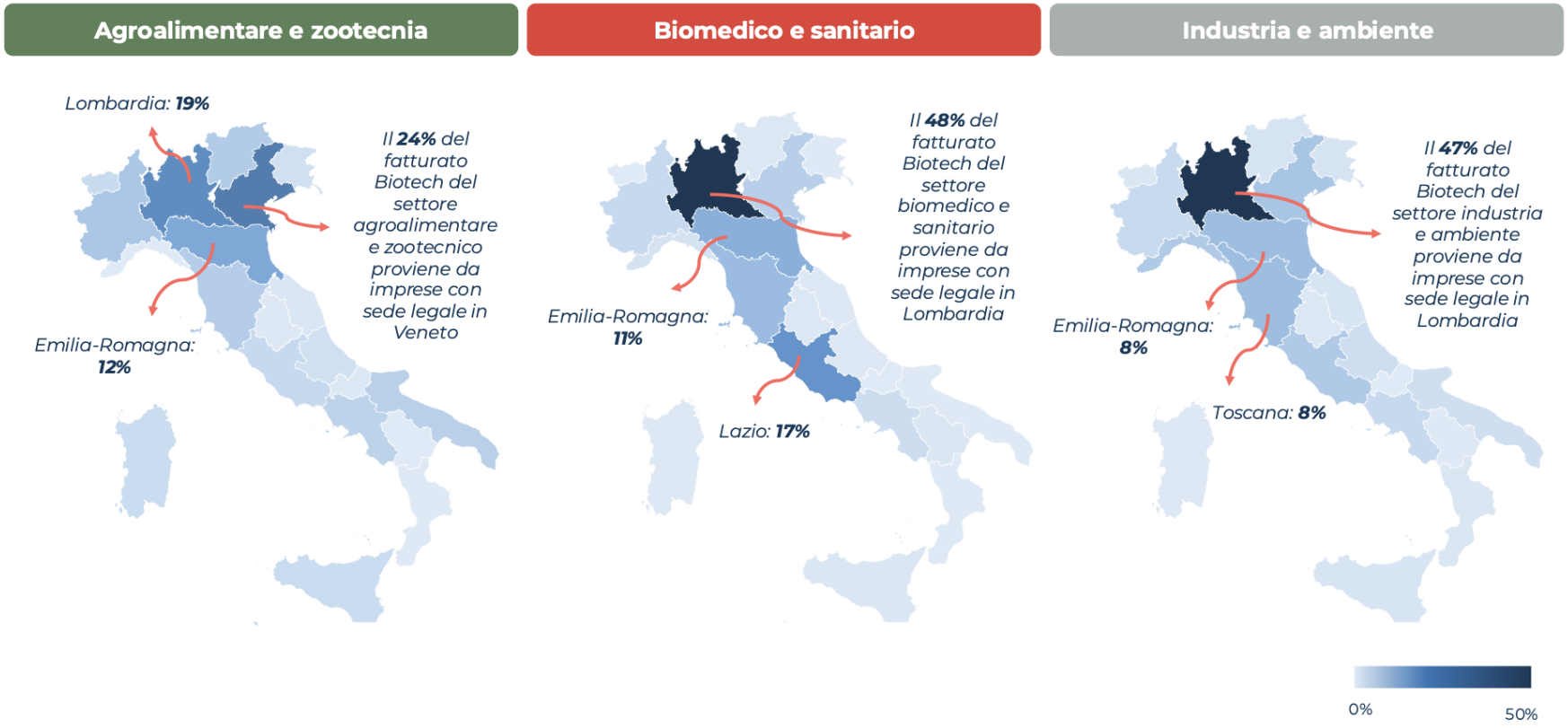
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

Figura 7– La distribuzione del fatturato Biotech italiano per area geografica e regione



Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

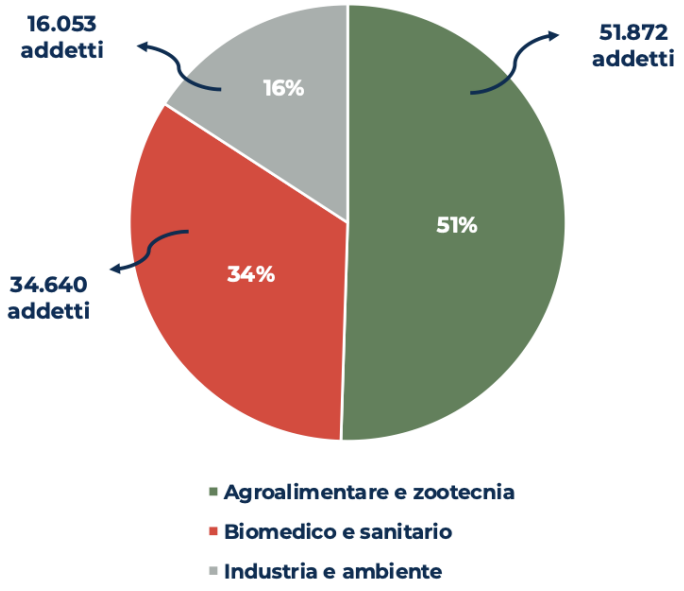
Figura 8 – La distribuzione del fatturato Biotech italiano sul territorio per macroarea biotecnologica



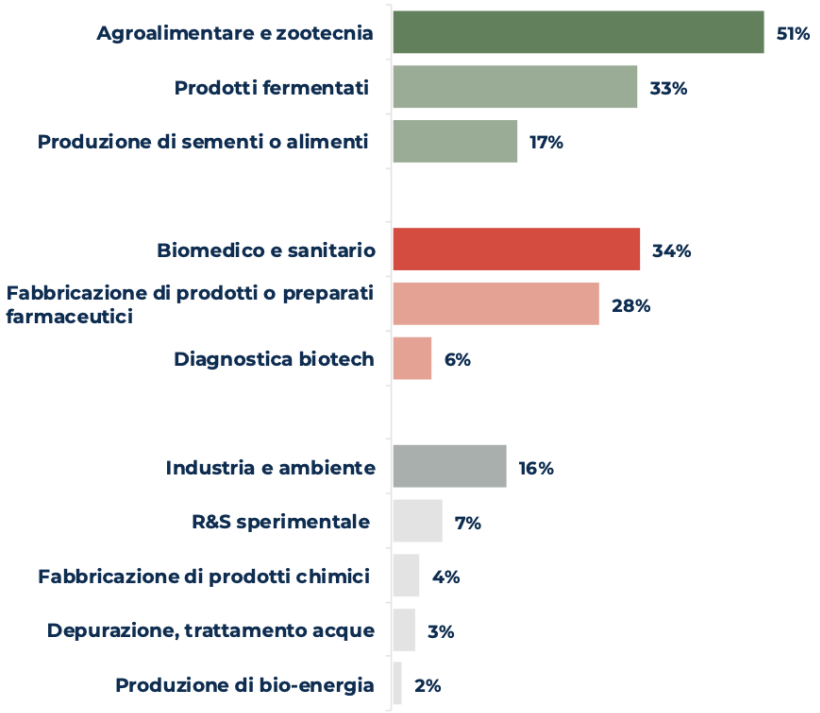
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

Figura 9 – La distribuzione degli addetti del Biotech in Italia per macroarea e macrocategoria biotecnologica

Distribuzione degli addetti Biotech per macroarea biotecnologica

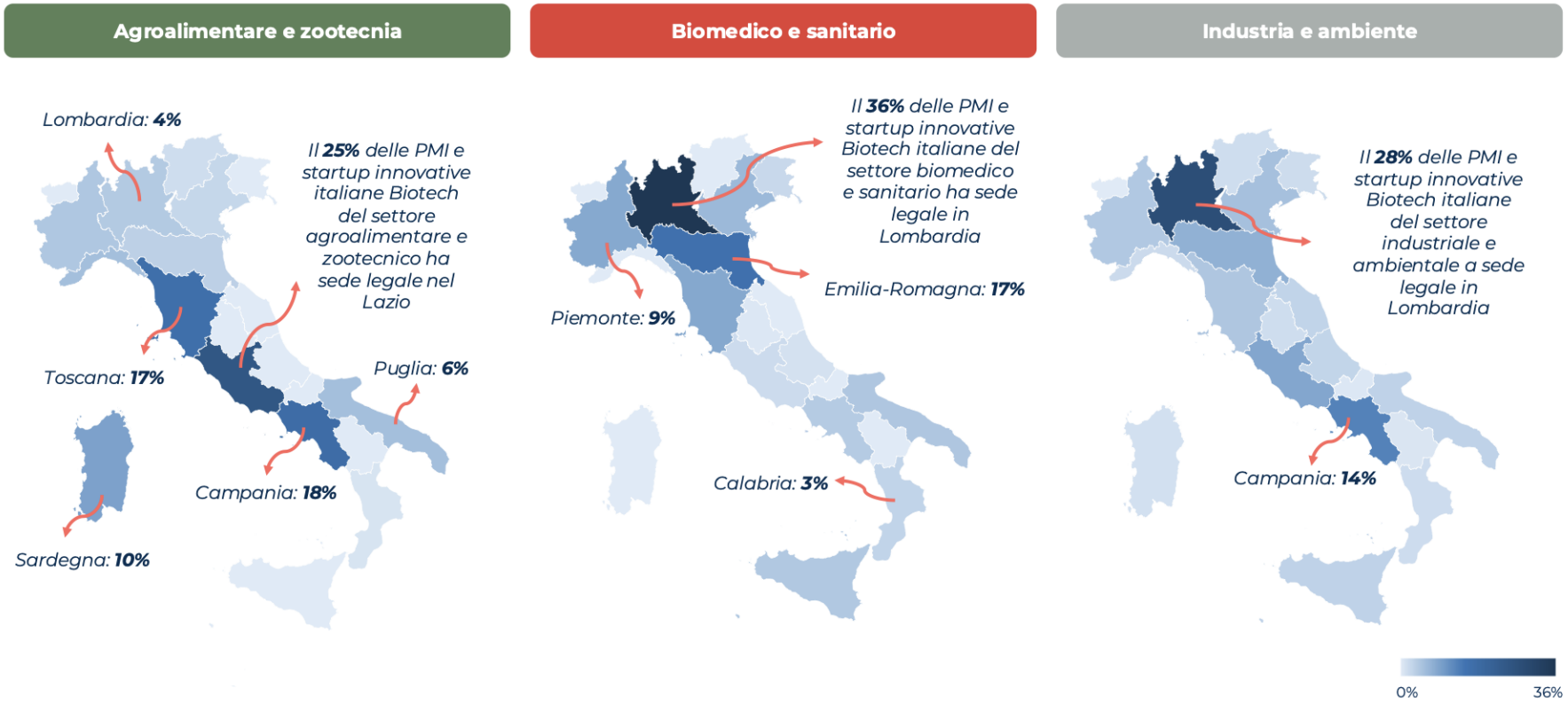


Distribuzione degli addetti Biotech per macrocategoria biotecnologica



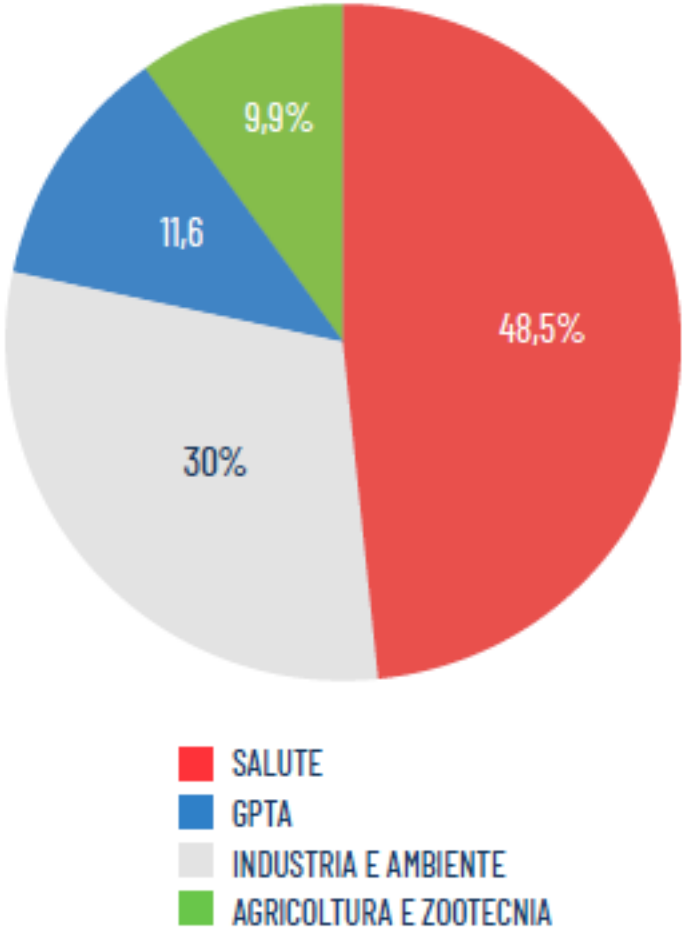
Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

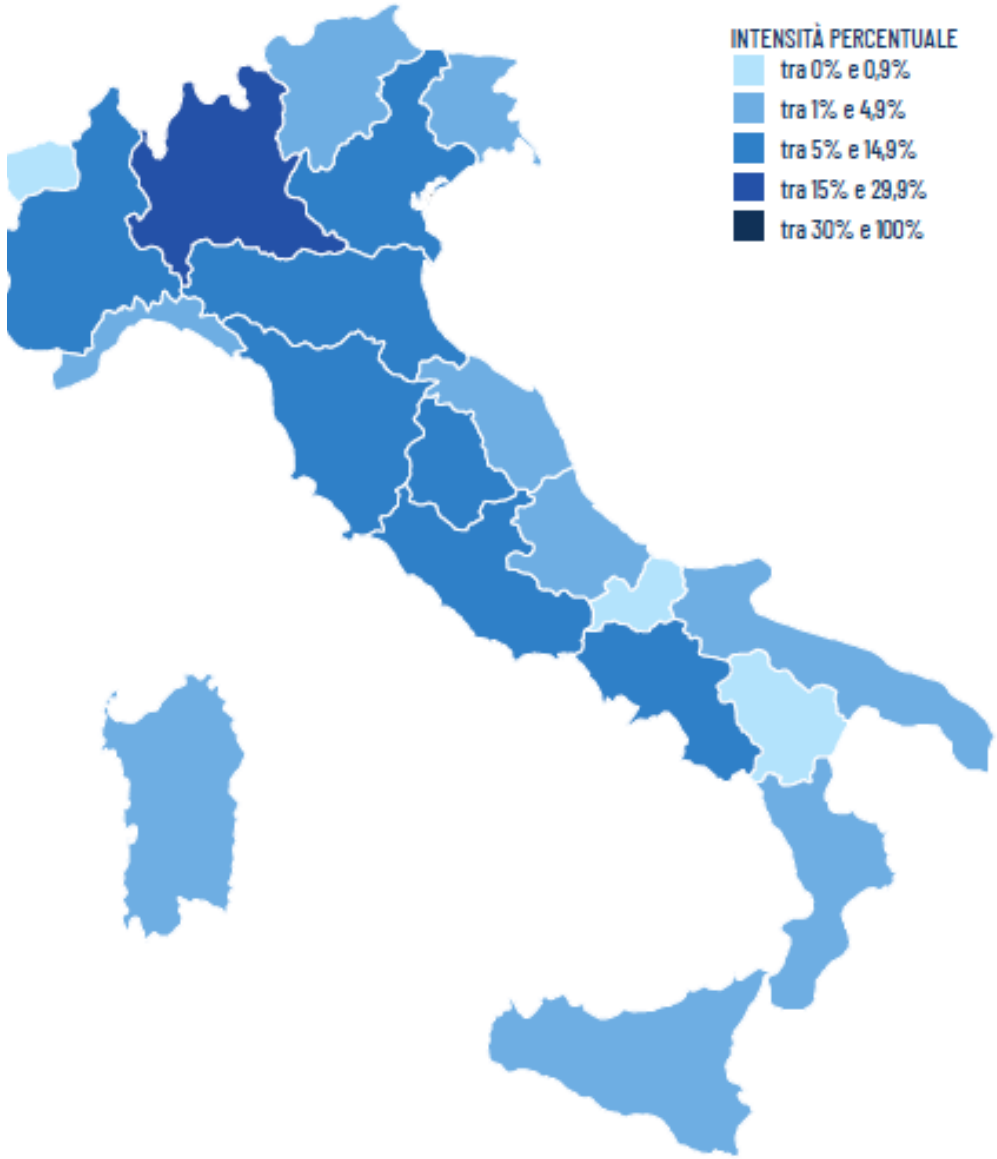
Figura 16 – La distribuzione di startup e PMI innovative Biotech sul territorio per macroarea biotecnologica



Fonte: elaborazioni su dati dell'Analisi Informatizzata delle Aziende Italiane, Bureau Van Dijk (aggiornamento al 10 ottobre 2025).

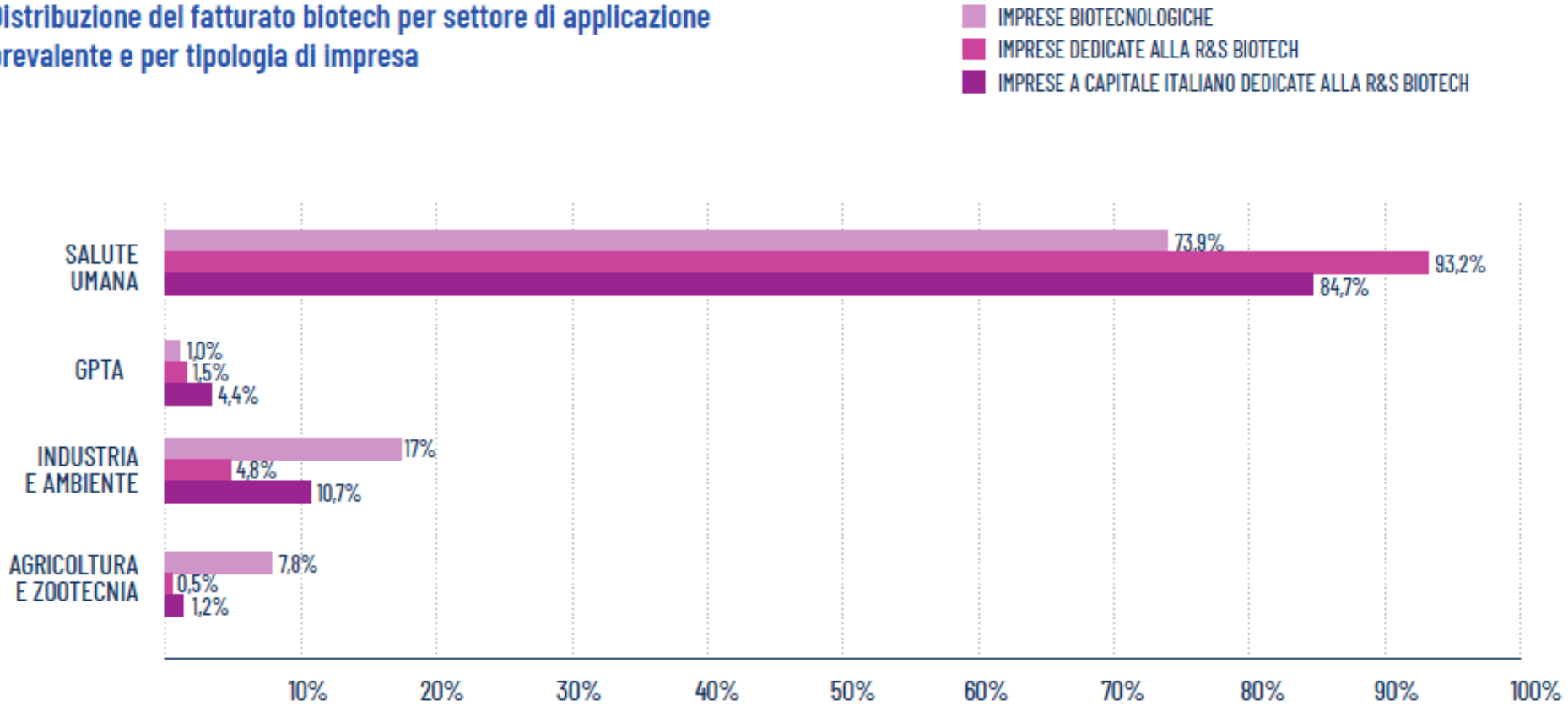
Distribuzione del numero di imprese, per settore di applicazione prevalente



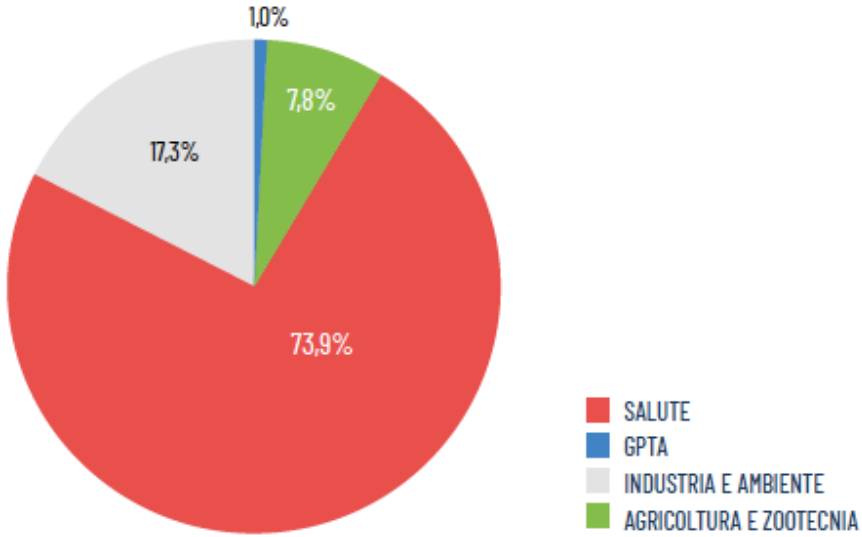


GPTA: Genomica, Proteomica e Tecnologie Abilitanti

Distribuzione del fatturato biotech per settore di applicazione prevalente e per tipologia di impresa



Distribuzione percentuale del fatturato biotech totale, per settore di applicazione prevalente



TECNOLOGIE FARMACEUTICHE 4CFU

Carlotta Marianecci

Definizione di medicinale, Caratteristiche di un prodotto di qualità: efficacia e sicurezza
FUI, PE
Eccipienti
FF
Vie di somministrazione
Polveri, triturazione, miscelazione, saggi FU
FF solide: capsule e compresse, saggi FU
FF semisolide, eccipienti, preparazione, saggi FU
Sistemi dispersi, stabilizzazione, tensioattivi
FF liquide, uso orale, parenterale,veicoli, isotonia
Sterilizzazione
Liofilizzazione
Esempi di formulazioni contenenti farmaci biotecnologici in commercio

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219
Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE.

(GU n. 142 del 21-6-2006- Suppl. Ordinario n.153)

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;

2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

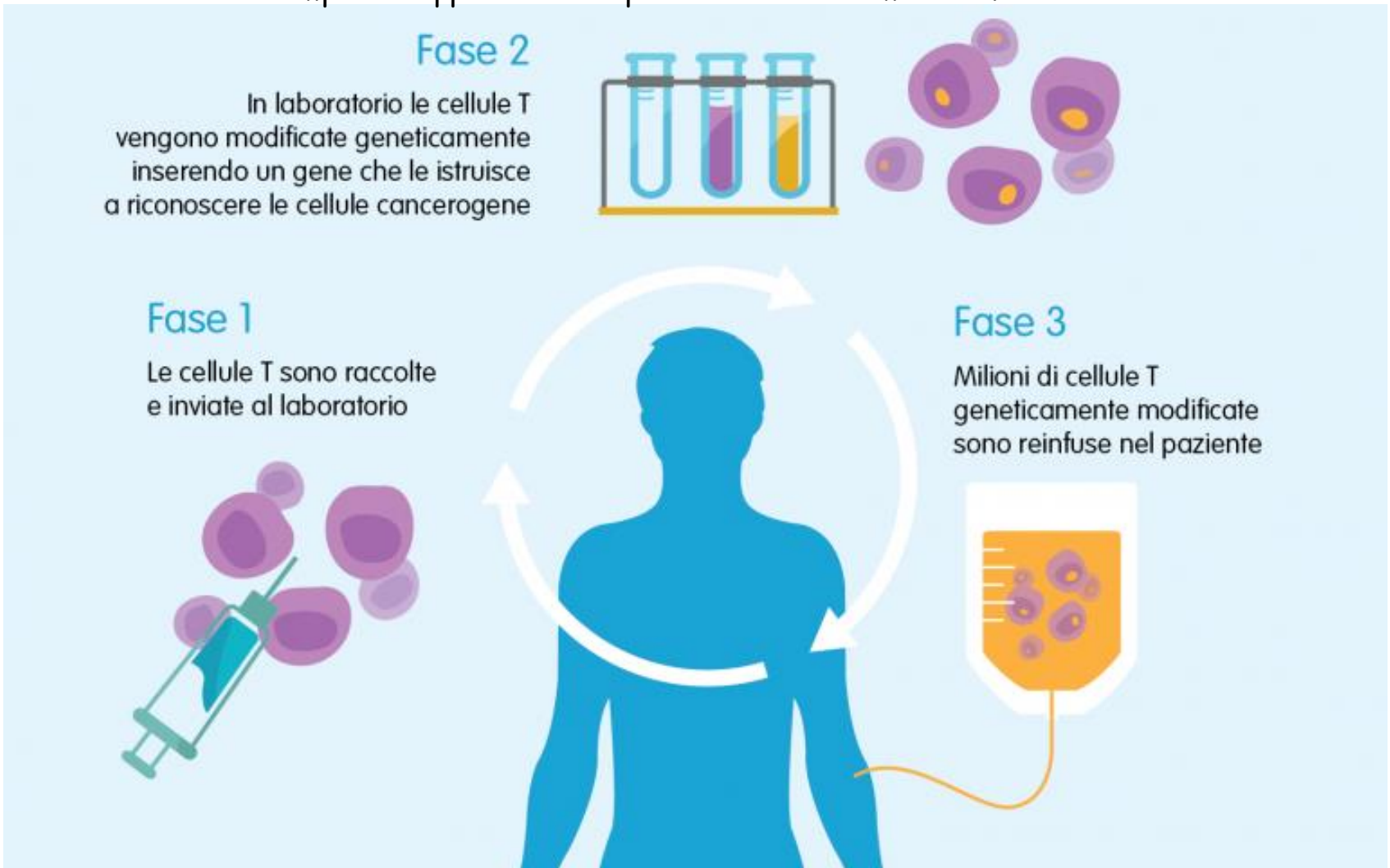
4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

e le immunoglobuline di origine umana;

NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO

TERAPIA CON LE CELLULE **CAR T**

L'acronimo deriva dall'inglese *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (cellule CAR T) che pur riferendosi letteralmente al nome delle cellule ingegnerizzate, descrive in realtà un complesso procedimento in cui alcune cellule del sistema immunitario vengono prelevate dal paziente, geneticamente modificate in laboratorio per poter riconoscere le cellule tumorali e poi reinfuse nello stesso paziente. Si tratta quindi di un nuovo e complesso approccio terapeutico contro la malattia.



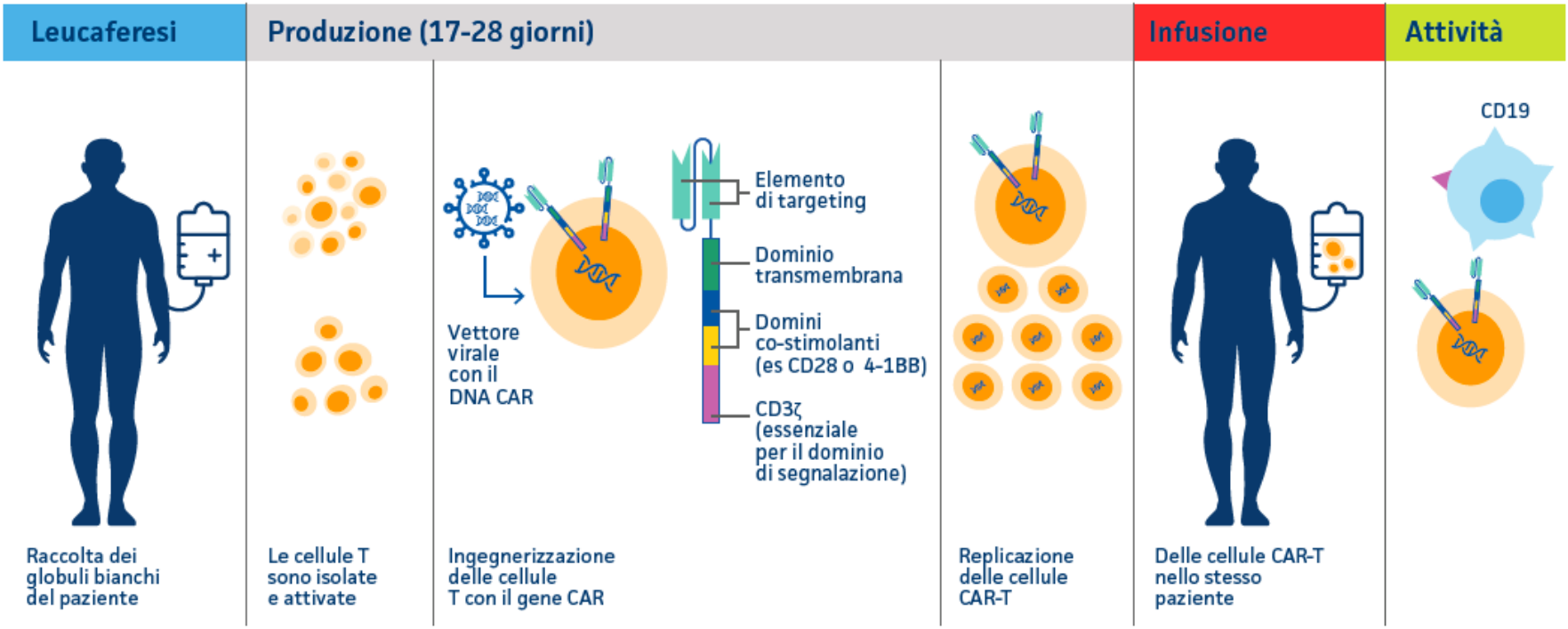


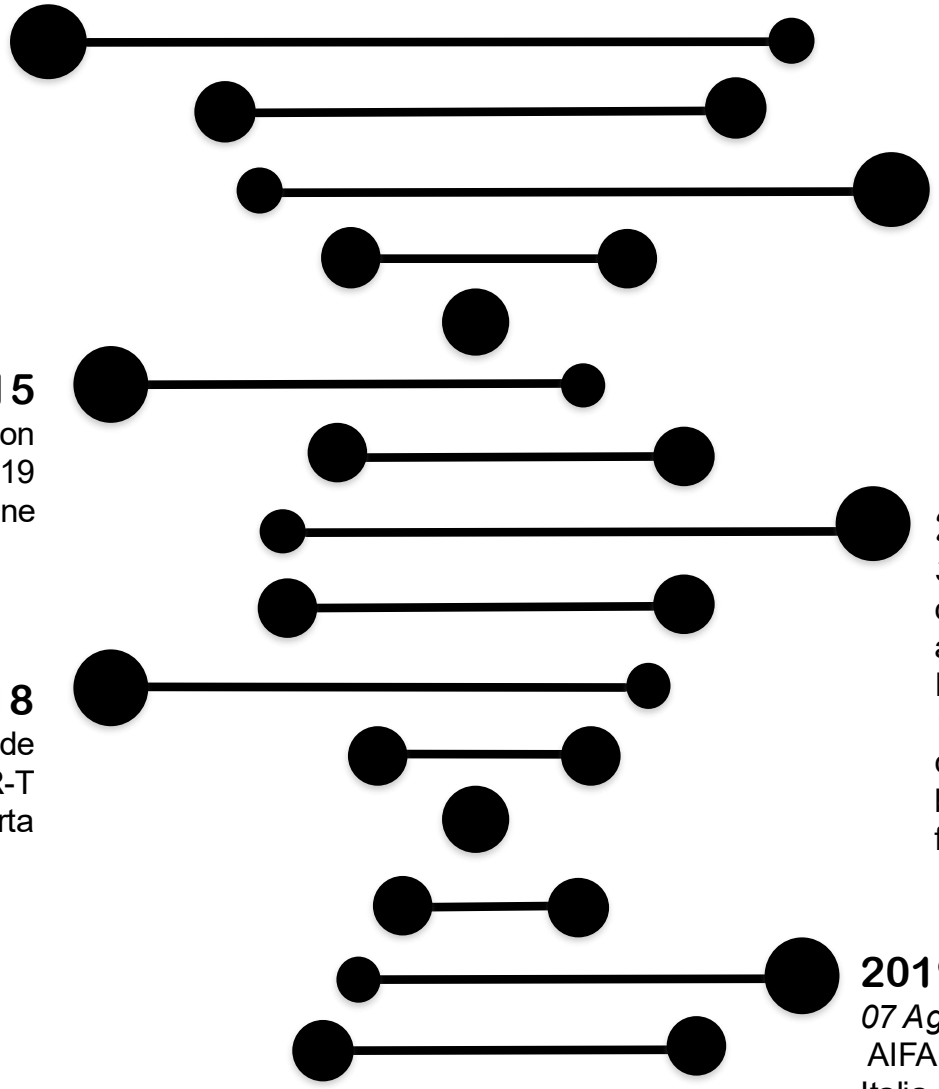
Figura B.2.1: le diverse fasi di una terapia CAR-T

Naturalmente non mancano le incognite sulla variabilità di questi prodotti e sulle conseguenti implicazioni in termini di efficacia e tossicità. Un'altra sfida impegnativa, come ricorda la Rosembaum, consiste nell'identificare gli antigeni specifici dei tumori solidi evitando la distruzione del tessuto sano, soprattutto perché il microambiente tumorale può essere immunologicamente ostile all'introduzione di un CAR. Inoltre, la tossicità di questi trattamenti rimane notevole. Anche se per gestire la sindrome da rilascio della citochina, si ricorre sempre più spesso a farmaci specifici, come il tocilizumab, altri effetti tossici, quali l'edema cerebrale, sono ancora poco compresi e non semplici da gestire.
Inoltre, sempre più attuale, a fronte di questa "rivoluzione farmaceutica" in atto, è la questione che riguarda l'elevato rischio economico degli investimenti, il costo dei trattamenti e la sostenibilità. Le recenti autorizzazioni in Europa di prodotti di terapia genica (Glybera, per il deficit familiare di lipasi lipoproteica (LPLD), Strimvelis, per l'ADA-SCID e Zalmoxis per leucemie e altre neoplasie ematologiche ad alto rischio) confermano che i tempi sono maturi per adottare nuovi paradigmi in grado di promuovere e pagare le cure, garantendo al contempo la tenuta dei conti.
L'AIFA sta già applicando una serie di strumenti avanzati di valutazione farmaco-economica delle terapie farmacologiche (HTA), di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) e di monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali (Registri di Monitoraggio). Occorre, tuttavia, ripensare in un'ottica globale e integrata non solo i modelli di finanziamento delle terapie ma, più in generale, i sistemi sanitari e la gestione dei budget dedicati alla spesa per la salute.
I programmi di ricerca e sviluppo delle future terapie avanzate avranno un impatto straordinario sullo scenario futuro e sulle proiezioni di spesa sanitaria. Coinvolgendo aree terapeutiche molto diverse, queste terapie offrono infatti opzioni di trattamento per bisogni precedentemente non soddisfatti o anche per nuove popolazioni target, talvolta a elevata prevalenza (es. talassemia). L'effetto sulla spesa totale sanitaria sarà influenzato dalla rilevanza dei benefici che queste terapie saranno in grado di fornire. La sfida sarà ottenere il massimo valore per i pazienti, in termini di accesso alle cure e salute, mantenendo gli opportuni incentivi per l'innovazione futura e la sostenibilità dei sistemi sanitari.

http://www.aifa.gov.it/content/car-t-nuove-frontiere-della-medicina-tra-innovazione-e-sostenibilità

ITER DI APPROVAZIONE

Fine anni '80
Prima pubblicazione scientifica riguardante la combinazione chimerica di recettori ed anticorpi



2012
Prima paziente pediatrica, affetta da ALL, ad essere trattata con la terapia CAR-T anti CD-19 (USA)

2015
Avvio primi trial clinici con cellule CAR-T anti-CD19 di seconda generazione

2017
30 Agosto: FDA approva tisa-cel per ALL e DLBCL in base ai risultati dello studio di fase II JULIET
18 Ottobre: FDA approva axi-cel per DLBCL e PMBCL in base ai risultati dello studio di fase II ZUMA-1

2018
28 Agosto: EMA concede l'AIC alle terapie CAR-T Kymriah e Yescarta

2019
07 Agosto e *13 Novembre:*
AIFA approva la rimborsabilità in Italia di Kymriah per ALL e DLBCL e di Yescarta per DLBCL e PMBCL

AIFA E RIMBORSABILITA'

- In Italia, le CAR-T sono state approvate sulla base di una lunga contrattazione avvenuta con le aziende titolari, che ha portato a stabilire un prezzo e una politica di rimborso da parte del nostro Paese.
- Lo sbarco sul mercato di tali terapie avanzate (ATMP) ha richiesto una logica di rimborso completamente nuova (payment at results), dettata principalmente dai costi estremamente elevati di queste terapie. Questo modello permette di soppesare le incertezze degli effetti della terapia ed incorporarli nel sistema di una contrattualistica di accesso ad esse commisurata.

Principio Attivo	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel
ATC V livello	L01XX	L01XX
Specialità	Yescarta™	Kymriah®
Confezione	1 Sacca, 0.4-2x10^8 cellule	1 Sacca, 1.2x10^6 -6.0x10^8 cellule
Prezzo al Pubblico	€ 539.680,80	€ 528.128
Prezzo Ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 327.000	€ 320.000
Dose raccomandata in RCP	1 infusione *una tantum*	1 infusione *una tantum*
Numero confezioni per la durata del trattamento	1 Confezione	1 Confezione
Costo per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, Iva esclusa (€)	€ 327.000	€ 320.000
Condizioni negoziali	Sconto confidenziale alle strutture del SSN e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) a 180, 270 e 365 giorni	Sconto confidenziale alle strutture del SSN per l' indicazione DLBCL e meccanismo di pagamento condizionato (Payment at results) all'infusione, a 6 e a 12 mesi per entrambe le indicazioni.

c) medicinale immunologico: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;
d) medicinale omeopatico: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;
e) radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando e' pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;
f) generatore di radionuclidi: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;
g) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;
h) precursore di radionuclidi: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;
i) medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione

i) medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1;
ll) medicinale di origine vegetale o fitoterapico: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;
mm) sostanze vegetali: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);
nn) preparazioni vegetali: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;
oo) gas medicinale: ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;
pp) AIFA: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

UN ESEMPIO….
LE TERAPIE ONCOLOGICHE A BERSAGLIO MOLECOLARE: LA TARGET THERAPY

- bloccare o spegnere i segnali chimici che favoriscono la crescita e la divisione delle cellule tumorali
- modificare le proteine all'interno delle cellule tumorali in modo che queste muoiano (apoptosi)
- bloccare la creazione di nuovi vasi sanguigni per alimentare le cellule tumorali
- attivare il sistema immunitario per uccidere le cellule tumorali
- trasportare altre molecole ad azione terapeutica verso le cellule tumorali per ucciderle.

GLOSSARIO

Medicina personalizzata
Un approccio all'assistenza sanitaria che ha l'obiettivo primario di identificare quali interventi possono essere più vantaggiosi per determinati pazienti, in base alle caratteristiche dell'individuo e della sua malattia. Il termine include anche l'uso di marcatori prognostici, predittori di tossicità e qualsiasi parametro, come fattori ambientali e legati allo stile di vita, che porti a un adattamento del trattamento per il singolo paziente.

Oncologia di precisione
Insieme di terapie che dovrebbero conferire benefici a un sottogruppo di pazienti il cui tumore presenta specifiche caratteristiche molecolari o cellulari (più comunemente, alterazioni genomiche e modelli di espressione genica e/o proteica). Gli approcci alla caratterizzazione dei tumori comprendono una gamma ampia di tecnologie, come il sequenziamento genico di ultima generazione e l'imaging funzionale.

Farmacogenomica
Una componente della medicina di precisione: lo studio di come la variazione genomica all'interno dell'individuo o della sua malattia (compresa l'espressione genica, l'epigenetica, le mutazioni germinali e somatiche) influenzi la sua risposta ai farmaci. Nella farmacogenomica la variazione genomica è correlata alla farmacodinamica e alla farmacocinetica. L'obiettivo della farmacogenomica è ottimizzare la terapia farmacologica massimizzando l'effetto terapeutico e minimizzando gli effetti avversi.

Tumor molecular board
Si tratta di uno specifico tipo di comitato multidisciplinare, . In comune con un classico comitato multidisciplinare, ha l'obiettivo di fornire raccomandazioni cliniche e terapeutiche. Tuttavia, non si occupa solo dei classici dati radiologici, clinici e biologici standard del paziente, ma anche dei moderni test diagnostici molecolari. La sua composizione deve comprendere oltre agli oncologi, biologi molecolari, genetisti e bioinformatici.

Mutazione genomica
Un'alterazione permanente nella sequenza del DNA che può essere somatica (acquisita durante la vita) o presente nelle cellule germinali (ereditata).

Cancer genes
I geni del cancro, o geni tumorali, sono forme mutate di geni di cellule normali che possono promuovere lo sviluppo e la progressione del cancro. I geni del cancro sono distinti in oncogeni e geni soppressori (oncosoppressori) del tumore. Gli oncogeni promuovono la proliferazione cellulare attraverso un aumento dell'espressione genica o attraverso mutazioni che determinano un aumento dell'attività delle proteine codificate dall'oncogene. Al contrario, gli oncosoppressori agiscono per opporsi ai processi che possono guidare la progressione del cancro, come la proliferazione cellulare. Pertanto, è la ridotta espressione o l'inattivazione del prodotto proteico del gene soppressore dei tumori a contribuire alla carcinogenesi. Per definizione, i geni tumorali sono sottoposti a selezione positiva in un tumore. L'analisi statistica delle sequenze genomiche di oltre 7000 tumori ha identificato circa 200 geni tumorali, ma si prevede che ne rimangano molti altri ancora non identificati.

Alterazione genomica bersagliabile/farmacologica

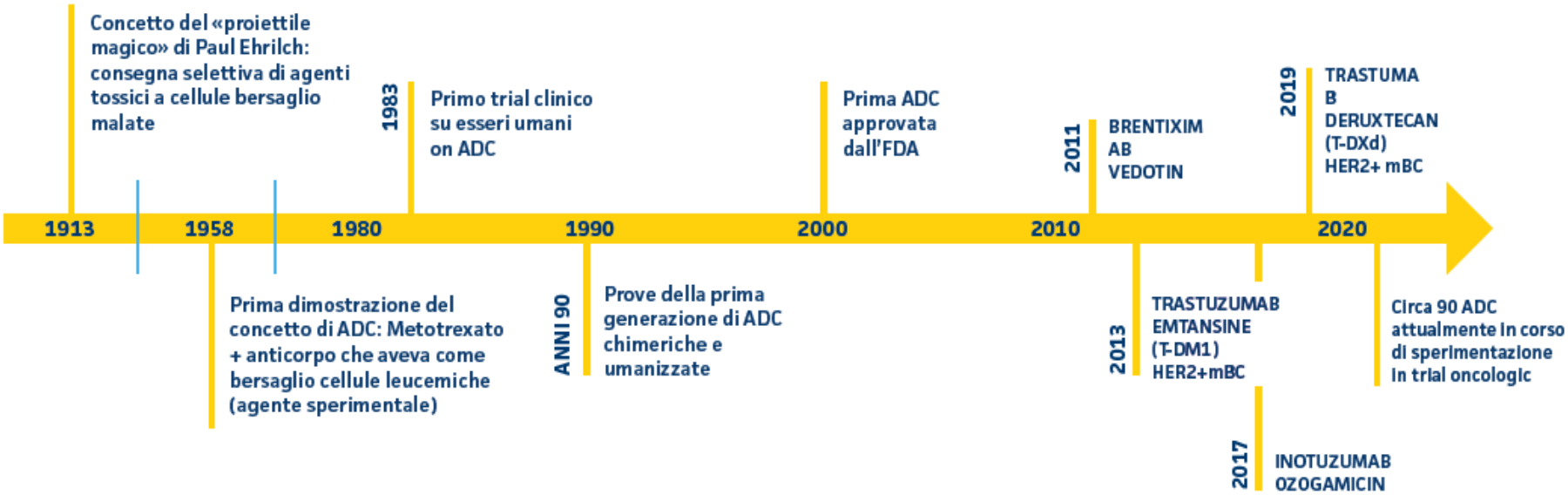
Un'alterazione genomica che codifica una proteina alterata contro la quale esiste o può essere sintetizzato un farmaco (ad esempio, la maggior parte delle chinasi sono proteine bersagliabili).

Eterogeneità intra-tumorale

La coesistenza, all'interno di un singolo tumore, di più popolazioni sub-clonali di cellule tumorali che differiscono per caratteristiche genomiche, epigenomiche, trascrizionali, morfologiche o comportamentali. L'eterogeneità intra-tumorale comprende l'eterogeneità temporale, in base alla quale la struttura sub-clonale varia nel tempo (anche durante l'esposizione al trattamento) e l'eterogeneità spaziale, in base alla quale i sub-cloni tumorali possono mostrare una variazione spaziale all'interno di un singolo tumore primario o metastatico.

Evoluzione clonale

Il meccanismo con cui un tumore si sviluppa da una cellula, un tempo normale, attraverso un processo reiterato di accumulo di mutazioni, selezione ed espansione clonale. L'accumulo di mutazioni può essere graduale e/o verificarsi in modo improvviso.


Concetto del «proiettile magico» di Paul Ehrilch: consegna selettiva di agenti tossici a cellule bersaglio malate
1913
1958
Prima dimostrazione del concetto di ADC: Metotrexato + anticorpo che aveva come bersaglio cellule leucemiche (agente sperimentale)
1980
1983
Primo trial clinico su esseri umani on ADC
1990
ANNI 90
Prove della prima generazione di ADC chimeriche e umanizzate
2000
Prima ADC approvata dall'FDA
2010
2011
BRENTIXIMAB VEDOTIN
2013
TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) HER2+mBC
2017
INOTUZUMAB OZOGAMICIN
2020
2019
TRASTUMAB DERUXTECAN (T-DXd) HER2+ mBC
Circa 90 ADC attualmente in corso di sperimentazione in trial oncologic

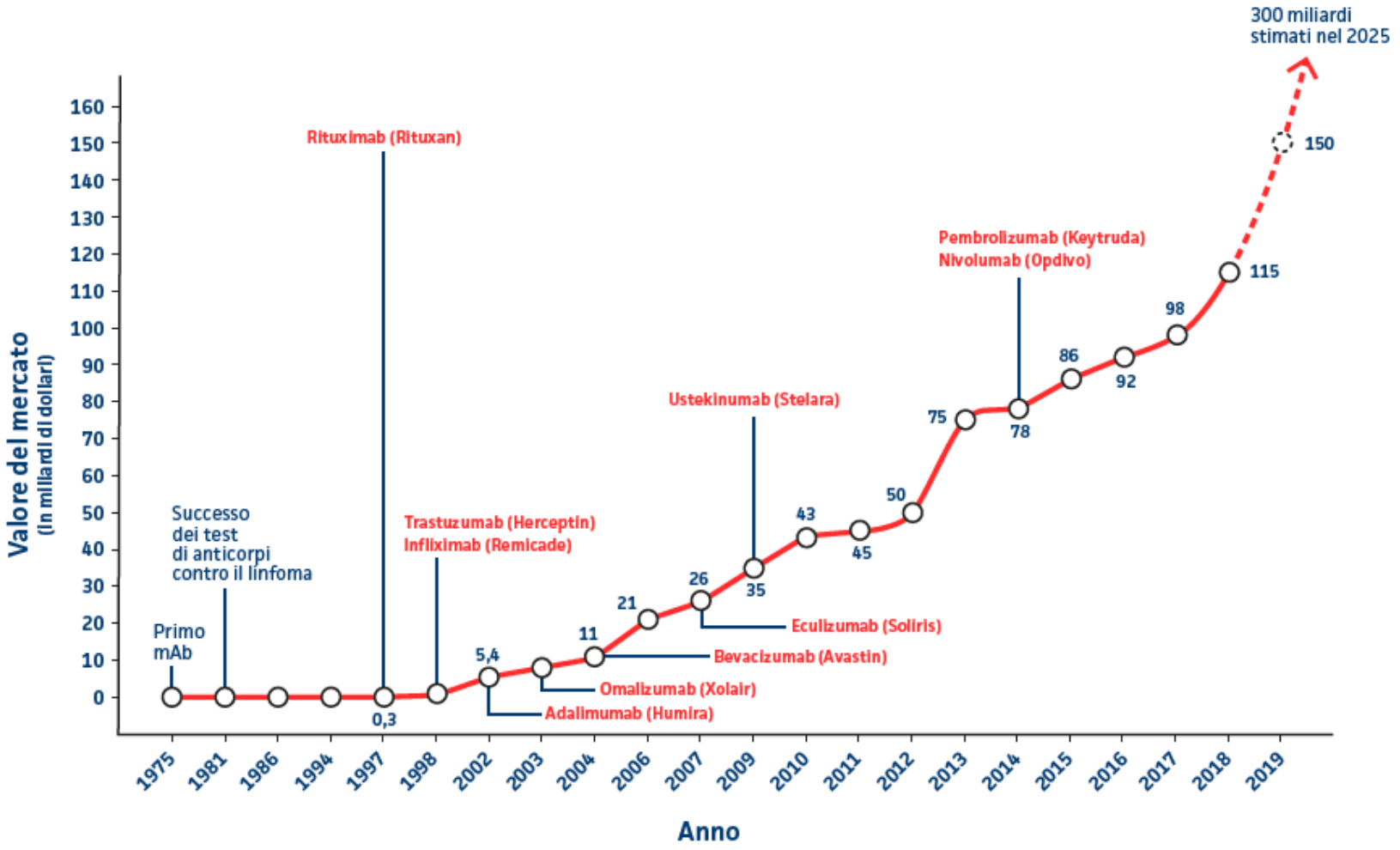


Figura C.4: sequenza temporale che mostra il grande incremento che ha subìto lo sviluppo delle terapie a base di anticorpi monoclonali negli ultimi 15-20 anni

Art. 21. Registrazione basata sull'impiego tradizionale

1. Una procedura di registrazione semplificata, di seguito denominata: «registrazione basata sull'impiego tradizionale», si applica, ai fini dell'immissione in commercio, ai medicinali di origine vegetale che soddisfano tutti i seguenti criteri:

a) hanno esclusivamente indicazioni appropriate per i medicinali di origine vegetale tradizionali i quali, per la loro composizione ed il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza nel corso del trattamento;

b) ne e' prevista la somministrazione esclusivamente ad un determinato dosaggio e schema posologico;

c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

d) sono stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo conforme a quanto previsto dall'articolo 23, comma 1, lettera c);

e) dispongono di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, hanno dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga al disposto dell'articolo 1, comma 1, lettera ll), la presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistono prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del comma 1, a condizione che l'azione delle vitamine o die minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorita' competenti ritengono che un medicinale di origine vegetale tradizionale soddisfa i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 16.

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219

Titolo I!DEFINIZIONI!
Art.1
Titolo II!CAMPO DI APPLICAZIONE!
Artt. 2-5

Titolo III!IMMISSIONE IN COMMERCIO
Capo I!Autorizzazione all'immissione in commercio!
Artt. 6-15

Capo II Norme speciali applicabili ai medicinali omeopatici!
Artt. 16-20

Capo III Disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetaletradizionali!
Artt. 21-28

Capo IV!Procedura per il rilascio dell'autorizzazione istruttoria!
Artt. 29-40

Capo V Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata!
Artt. 41-49

Titolo IV PRODUZIONE E IMPORTAZIONE!
CapoI!Autorizzazioni alla produzione e all'importazione!
Artt. 50-57

Capo II Linee guida sulle norme di buona fabbricazione!
Artt. 58-72

Titolo V!ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO!
Artt. 73-86

Titolo VI!CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA!
Artt. 87-98

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219

Titolo VII DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI!
Artt. 99-112

Titolo VIII PUBBLICITA'!
Artt. 113-128

Titolo IX!FARMACOVIGILANZA!
Artt. 129-134

Titolo X!DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL SANGUE O DAL PLASMAUMANI E SUI MEDICINALI IMMUNOLOGICI!
Artt. 135-140

Titolo XI!VIGILANZA E SANZIONI!
Artt. 141-150

Titolo XII ULTERIORI DISPOSIZIONI!
Artt. 151-160

Titolo XIII DISPOSIZIONI FINALI!
Artt.158-160

Allegato I

Allegato 2

Aifa è

- **L'Agenzia**
- Mission
- Vertici istituzionali
- Organizzazione AIFA
- Commissioni consultive e tecnico scientifiche
- Osservatori
- Segretariati e Comitati Consultivi
- Gruppi di Lavoro
- Amministrazione Trasparente
- Open AIFA
- Comitato Unico di Garanzia
- Normativa di riferimento AIFA

ABC del farmaco

- Cos'è un farmaco
- Dal laboratorio al cittadino
  - Come nasce un farmaco
  - La qualità delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
  - L'autorizzazione all'immissione in commercio
  - Il prezzo dei farmaci
- Il buon uso
  - Il foglio illustrativo
  - La ricetta medica

L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia. Collabora con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Nello specifico:

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica
- assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali.

Piano di attività dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Mission dell'AIFA



IL MEDICINALE…

Raramente si somministrano principi attivi (API-Active Pharmaceutical Ingredient) da soli, come tali.

sinonimi: farmaco, attivo, molecola attiva [sostanza che che possiede attività terapeutica, diagnostica o preventiva]

Praticamente si ricorre sempre all'impiego di forme di dosaggio [Dosage Forms]

sinonimi: forma farmaceutica, forma dose, formulazioni, preparazioni …

Le forme di dosaggio possono essere sistemi molto semplici [es. soluzioni acquose del p.a.] oppure molto sofisticati [es. pompe osmotiche].

Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attivita' farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano a] le operazioni di preparazione e b] la performance terapeutica del principio attivo

Tutti i medicinali sono costituiti da principi attivi e da vari eccipienti.

Il **principio attivo** è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio.

Gli **eccipienti** sono invece componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica. Hanno la funzione di proteggere il principio attivo dagli agenti esterni che potrebbero danneggiarlo (il caldo, il freddo, l'umidità o altre sostanze chimiche), di aumentare il volume per consentire la preparazione di compresse o di qualsiasi altra forma farmaceutica di dimensioni accettabili, di rendere stabili soluzioni o sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e di facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo, di rendere il sapore dei medicinali più gradevole, ecc. ecc.

I medicinali possono distinguersi in:

1)Medicinali preparati in farmacia (**preparati estemporanei**);

2)Medicinali di **origine industriale**: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

I medicinali possono distinguersi in:

1. Medicinali **preparati in farmacia** (galenici);

2. Medicinali **di origine industriale**: ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale.

Medicinali preparati in farmacia (galenici)

I medicinali allestiti in farmacia si possono distinguere in:

- ***formule magistrali*** se preparati in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente;

- ***formule officinali*** se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. In relazione al tipo di sostanze presenti nella formulazione, le formule officinali - così come i medicinali di origine industriale - possono essere dispensate: senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, non ripetibile, speciale.

Il farmacista che intenda allestire nella propria farmacia galenici magistrali o officinali deve attenersi a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (N.B.P.) dei medicamenti in farmacia. Infatti l'allestimento deve avvenire attraverso procedure ben definite, che escludano possibilità di errore e che assicurano il possesso dei necessari requisiti di garanzia e omogeneità.
Il prezzo delle preparazioni magistrali è calcolato secondo le norme contenute nella Tariffa Nazionale dei Medicinali (TN). Nel caso che una sostanza non sia

AIC

Nessun medicinale può essere immessa in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dall' AIFA o autorizzazione comunitaria a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 6, c.1, DLvo n. 219/06

MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE

con AIC

- nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune,
- denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC

Art.1, punto v, DLvo n. 219/06

senza AIC

- medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo (art. 3);
- medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità (art. 5)

DLvo n. 219/06

MEDICINALI
DI ORIGINE INDUSTRIALE

senza AIC:

- prodotti intermedi destinati a ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato,
- medicinali destinati all'esportazione,
- spediti su richiesta del medico, secondo modalità da stabilirsi con decreto del Ministero della sanità (art.158, c.6)
- personalmente portati dal viaggiatore all'ingresso del territorio nazionale purchè destinati a un trattamento terapeutico non superiore a 30 giorni (art. 158, comma 8)

AIC: Autorizzazione all' Immissione in Commercio

Art. 6. Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale puo' essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004.

2. Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

Per ottenere l' AIC:

- Diversi procedimenti
- Diversi dossier

PROCEDURE AIC

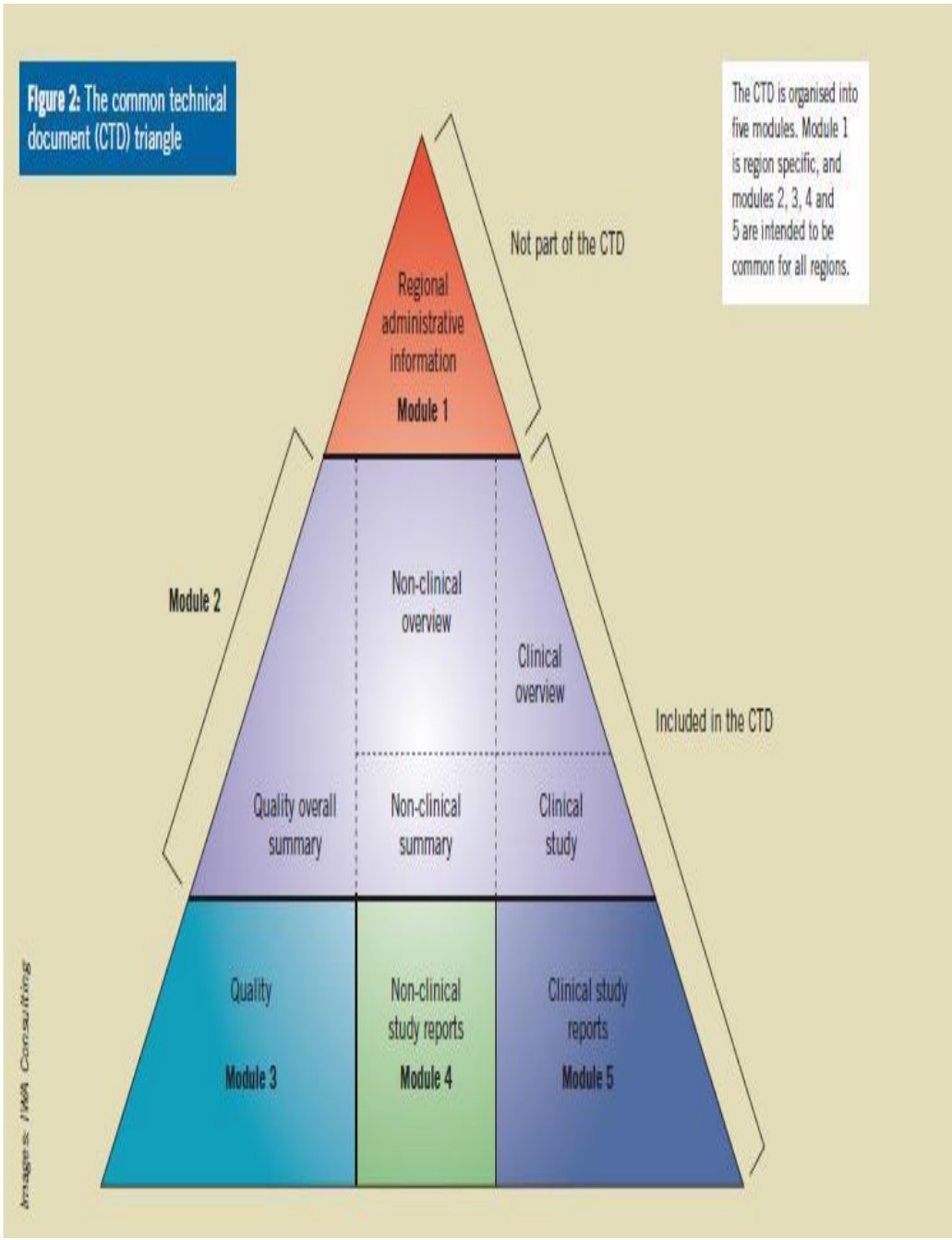
- CENTRALIZZATA: valevole in tutti gli Stati membri, viene rilasciata dall' EMA, obbligatoria per alcune classi di medicinali

- MUTUO RICONOSCIMENTO: a partire dalla registrazione già effettuata in uno Stato membro

- DECENTRATA:qualora si intenda registrare in più di uno Stato membro contemporaneamente

- NAZIONALE: medicinale che non si intende registrare al di fuori del contesto nazionale; rilasciata dall' AIFA

DOSSIER O COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)



DOMANDA AIC- TIPI DI APPLICAZIONI

COMPLETA

Nuove sostanze

SEMPLIFICATA/ ABBREVIATA (studi preclinici e clinici non richiesti)

Equivalenti

Impiego medico ben consolidato

Co-marketing

Medicinali omeopatici

Medicinali vegetali tradizionali

IBRIDA

Medicinali con sostanze attive già in medicinali autorizzati, ma ancora non usate in associazione

Medicinali non generici, non bioequivalenti, con cambiamenti di dose e forma farmaceutica, delle indicazioni terapeutiche, della via di somministrazione

Base legale

Article 8

Dossier completo

Article 10

"The applicant shall not be required to provide the results of toxicological and pharmacological tests or the results of clinical trials if he can demonstrate that the product is a generic of a MP

"

Dossier "abridged": le varie tipologie di domanda abbreviata sono definite dall'art. 10 della Direttiva 2001/83 e aggiornamenti.

- 10(1): generico puro
- 10(3): domanda ibrida (indicazioni differenti, diversa forma farmaceutica, prodotti topici ad azione locale)
- 10.a: domanda bibliografica
- 10.b: combinazione fissa di principi attivi noti

BIOEQUIVALENZA

La prima definizione di "farmaci intercambiabili" fu proposta dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1993 e l'anno successivo la Biointernational Conference propose la definizione seguente: "due medicinali sono bioequivalenti quando i loro profili di concentrazione rispetto al tempo, ottenuti dalla stessa dose molare, sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze clinicamente rilevanti sugli effetti terapeutici e collaterali."

La BIOEQUIVALENZA non è una proprietà transitiva: se il prodotto A è bioequivalente al prodotto B e il prodotto C è bioequivalente di B non si può affermare che i prodotti A e C sono tra loro equivalenti in quanto esistono delle tolleranze nelle differenze fra prodotti a confronto.

BIOEQUIVALENZA

1994 Biointernational Conference:
" due prodotti sono EQUIVALENTI FARMACEUTICI se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono introdotti nell'organismo attraverso la stessa via di somministrazione."
2001 dal Comitato tecnico dell'EMEA, due medicinali sono definiti equivalenti se sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC sia l'intervallo di confidenza (CI) al 90% relativo al rapporto tra le rispettive C_{max}, sono compresi tra 0,80 e 1,25.
Quindi tra 0,8 e 1.25 se si considera la media dei rapporti tra AUC (o C_{max}) o nell'intervallo +/- 20% se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard.

BIOEQUIVALENZA DEI FARMACI

Studi di bioequivalenza

Uno studio di bioequivalenza è in sostanza una dimostrazione surrogata di efficacia clinica, basata sul concetto che uguali livelli di farmaco nell'organismo produrranno uguali risposte terapeutiche.

I test di bioequivalenza consistono nel dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superino un certo *range* di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione internazionale nel range 0,80-1,25 se si considera la media dei rapporti tra le AUC (o C_{max}) o nel range ± 20%

Richiesta AIC



Verifiche sulla qualità: (obbligatorie per tutti i farmaci)

- del **farmaco**: purezza, qualità, identità e potenza
- dell'**azienda** (produttrice e/o importatrice): adesione ai criteri delle Buone Pratiche di Produzione (Good Manufacturing Practice = GMP).

Gli Enti Regolatori coordinano e gestiscono le ispezioni di verifica della conformità alle GMP di produttori e importatori di materie prime farmacologicamente attive.

A

Farmaci **non immessi direttamente** nel flusso ematico (assorbimento orale, trans-dermico etc.)

A1 → Stesso principio attivo differenti eccipienti o forma farmaceutica → Va dimostrata **sempre** la bioequivalenza

A2 → Stesso principio attivo ma diversa salificazione → L'autorità preposta decide **caso per caso** se richiedere studi di bioequivalenza (es. uno studio documenta la bioequivalenza tra amlodipina besilato e maleato)[2]

A3 → Principio attivo, eccipienti e forma farmaceutica uguali ("*biowaiver*") → La bioequivalenza **non è richiesta**

B

Farmaci **immessi direttamente** nel flusso ematico (per iniezione ev)

Non richiesti
studi di bioequivalenza
rispetto al medicinale di riferimento

...e dopo l'immissione in commercio...

Come avviene per tutti i medicinali, anche per i generici, la sicurezza continua a essere monitorata.

Ogni Azienda Farmaceutica è tenuta a monitorare la sicurezza dei suoi prodotti e le autorità ad ispezionare i sistemi di monitoraggio.

Figura 1. Iter autorizzativo schematico per l'immissione in commercio di farmaci generici.

I farmaci biosimilari

Una delle novità terapeutiche più importanti degli ultimi anni è rappresentata dai farmaci biotecnologici, o biotech, tra i quali ricordiamo l'eritropoietina, l'ormone della crescita umano, l'interferone e l'insulina ricombinante.
Una medicina biosimilare è un farmaco simile al medicinale biotecnologico che è già in commercio e a cui è scaduto il brevetto. Il principio attivo del biosimilare è simile, ma non uguale alla molecola di riferimento, quindi non ne è la copia esatta. A differenza del generico, il biosimilare deve essere sottoposto a diversi test chimici, tossicologici e clinici prima di poter essere messo in commercio. In alcuni Paesi europei questi farmaci si stanno già affermando e rappresentano una notevole occasione di risparmio per i sistemi sanitari. Produrli non è facile: al contrario dei principi attivi che vengono sintetizzati con metodi chimici, i farmaci biotech sono di solito proteine altamente complesse che crescono in sistemi viventi, alcune delle quali costituite da numerosi componenti.

MEDICI NEL FUTURO
FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI
QUALITÀ, EFFICACIA E SOSTENIBILITÀ

Farmaci EQUIVALENTI vs BIOSIMILARI

Farmaco Equivalente
1. Derivati da un processo di sintesi chimica
2. Molecola identica all'originator
3. Molecole più piccole e facili da caratterizzare
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica
5. Sviluppo basato su dati di bioequivalenza (studi di bioequivalenza farmacocinetica)
6. Tutte le indicazioni approvate per l'originator possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici

ORIGINATOR



Farmaco di Sintesi | **Farmaco Biologico**

Farmaco Equivalente



Farmaco Biosimilare



Farmaco BioSimilare
1. Derivati da una fonte biologica
2. Esiste una variabilità biologica naturale rispetto al farmaco biologico di riferimento
3. Molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
4. Necessari dati completi sulla qualità farmaceutica e studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
5. Sviluppo basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di farmacocinetica, farmacodinamica sicurezza ed efficacia
6. L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione tuttavia è possibile l'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni dopo dimostrazione della biosimilarità se sono disponibili prove riguardano tutti gli aspetti specifici di ciascuna indicazione.

Processo autorizzativo dei biosimilari

L'autorizzazione viene rilasciata dall'EMA dopo valutazione scientifica su efficacia, qualità e sicurezza del medicinale

La normativa definisce gli studi di confronto che devono essere condotti:

- ✓ per dimostrare che il medicinale biosimilare è **simile e pari** per sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento (*Dir. 2003/63/EC, Ann. I, P. II*) nonostante la naturale variabilità intrinseca di ogni farmaco biologico
- ✓ per dimostrare che **non sono presenti differenze significative** tra biosimilare e prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia
- ✓ per garantire qualità e omogeneità del **prodotto** e del **processo produttivo**

Processo autorizzativo

- Al fine di ottenere l'AIC di un biosimilare, l'azienda produttrice è tenuta a dimostrare l'elevata similarità del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento attraverso un processo definito

- E' necessaria la presentazione di un dossier completo ed esaustivo
  - ✓con i risultati di caratterizzazione del prodotto
  - ✓con i risultati dei test-preclinici
  - ✓con i risultati del trial clinici

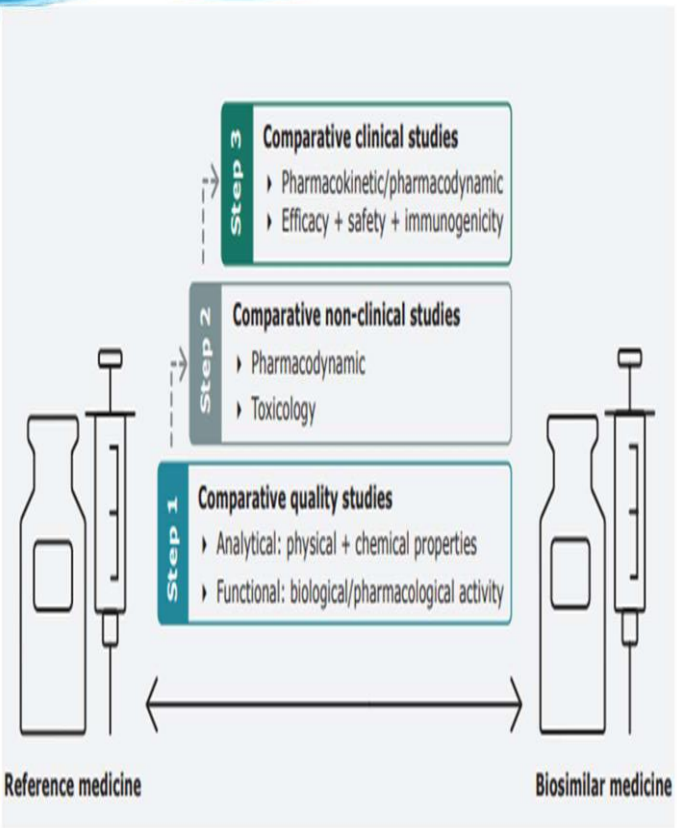
- A differenza dei farmaci generici **non è sufficiente** presentare solamente i risultati di bioequivalenza



- Devono essere forniti i risultati dei test pre-clinici appropriati e dei trial clinici.

- La tipologia e la quantità di informazioni supplementari da fornire deve aderire a quanto riportato nell'allegato tecnico della Direttiva Europea e nelle relative Linee Guida (e.g. *Directive 2004/27/EC, Art. 10(4)*)

L'esercizio di comparabilità



è una procedura di confronto graduale (stepwise) che inizia dagli studi di qualità, procede con quelli preclinici di PK e PD e prosegue con i trial di efficacia clinica e di sicurezza.

Il concetto chiave è "" che stabilisce che il prodotto test (quando usato come prodotto terapeutico) non deve presentare alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto reference

Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

TUTELA RICERCA E SVILUPPO PER LA SALUTE

CTD	Completo	Generici	Biosimilari	Ibrida	Uso medico ben noto	Associazioni fisse	Consenso informato
Modulo 1	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative	informazioni amministrative
Modulo 2	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti	riassunti
Modulo 3	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	informazioni farmaceutiche	lettera d'accesso
Modulo 4	studi preclinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi preclinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Modulo 5	studi clinici	bioequivalenza	esercizio di comparabilità	valutato caso per caso	bibliografico	studi clinici solo sull'associazione	lettera d'accesso
Fonti normative	Art. 8 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (1), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (4), Dir. 2001/83/CE	Art. 10 (3), Dir. 2001/83/CE	Art. 10a, Dir. 2001/83/CE	Art. 10b, Dir. 2001/83/CE	Art. 10c, Dir. 2001/83/CE

FARMACI DA BANCO O.T.C.

- Specialità destinate alla medicazione di disturbi minori, che incidono transitoriamente sullo stato ottimale di salute.

- Devono contenere farmaci largamente sperimentati per almeno 5 anni dalla loro comparsa sul mercato.

- Sono indicati per disturbi di lieve entità, conosciuti dal paziente stesso.

- Sono escluse le vie di somministrazione come la via parenterale e l'aerosol.

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

DAL PUNTO DI VISTA **AMMINISTRATIVO**

1) ECONOMIA (PREZZO)

2) MODALITA' DI PRODUZIONE
(AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE)

3) MODALITA' DI COMMERCIALIZZAZIONE
(AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE COMMERCIO A.I.C.)

DAL PUNTO DI VISTA **NORMATIVO**

1) REGIME LEGALE DI DISPENSAZIONE
(RICETTA)

2) PRESCRIVIBILITA' NELL'AMBITO DEL S.S.N.

3) CATEGORIA TERAPEUTICA

ASPETTO AMMINISTRATIVO

Preparati

PREPARATI IN FARMACIA

- MAGISTRALI
  - 1) GALENICI ESTEMP.
  - OFFICINALI
  - 2) GALENICI MULTIPLI secondo FU
  - 3) GALENICI OSPEDALIERI

SPECIALITA' GENERICI

Preparati industriali

PRODOTTI DALL'INDUSTRIA

- SPECIALITA' MEDICINALI
  - A.P. - A.I.C.
  - prezzo : delibere CIPE
- GALENICI PRECONFEZIONATI
  - A.P. - A.I.C.(procedure semplif. se in F.U. o se simili ad altre in commercio
  - prezzo: delibere CIPE

REQUISITI DI UN MEDICINALE:

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA TERAPEUTICA

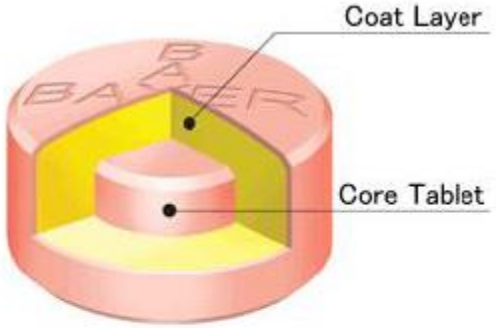
PREZZI DEI MEDICINALI

AMMINISTRATO	Preparati GALENICI ESTEMPORANEI
AUTOREGOLAMENTATO	Preparati GALENICI MULTIPLI
SORVEGLIATO	MED. INDUSTR. PRESCR. IN S.S.N.

LIBERO →
- OTC
- MED. NON PRESCRIV. IN S.S.N.
- SPEC. MED. USO VETERINARIO
- SPEC. MED. USO ODONTOIATR.

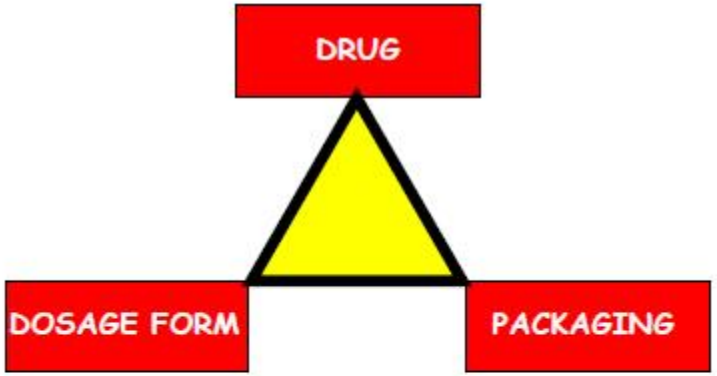












Sono allestite avvalendosi di eccipienti [sostanze ausiliarie di formulazione] e materiali di confezionamento che non devono possedere attivita' farmacologica ma specifiche caratteristiche funzionali che favoriscano a] le operazioni di preparazione e b] la performance terapeutica del principio attivo

Il prodotto farmaceutico ideale dovrebbe:

a] essere in grado di produrre un desiderato specifico effetto

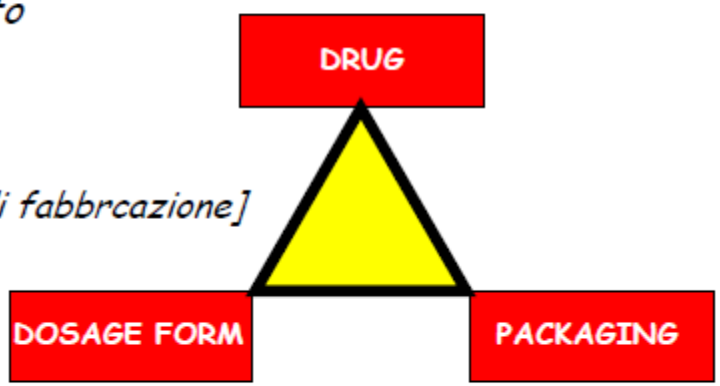
b] essere somministrato attraverso la via piu' accettata alle minime dose e frequenza possibili

c] dar luogo ad insorgenza e durata ottimali dell'effetto

d] minimizzare eventuali effetti collaterali

e] essere facile da produrre ed economico [bassi costi di fabbrcazione]

f] essere elegante dal punto di vista farmaceutico



g] garantire stabilita' chimica, fisica, microbiologica e di prestazione biofarmaceutica per l'intero periodo di validita'

Requisiti fondamentali di un medicinale:

QUALITA'
SICUREZZA
EFFICACIA

Ed inoltre:

SOSTENIBILITA' ECONOMICA

Per i medicinali di origine industriale i **requisiti fondamentali** sono assicurati mediante:

Autorizzazione alla produzione (AP)

→ Qualità

Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

→ Qualità, sicurezza ed efficacia

UN MEDICINALE DEVE RISPONDERE A REQUISITI DI

QUALITA'

SICUREZZA EFFICACIA

****

CONOSCENZA DEI PROBLEMI **FORMULATIVI** E **PREPARATIVI**

VALUTAZIONE CRITICA

OPERARE SECONDO NBP (F.U. XIIEd.)

REQUISITI DI UN PRODOTTO DI QUALITA'

- STABILITA' CHIMICA E FISICA
- UNIFORMITA' DI DOSE
- ADESIONE DA PARTE DEL PAZIENTE
- OPPORTUNO CONFEZIONAMENTO
- PERSONALIZZAZIONE

UNIFORMITA' DI CONTENUTO PER SINGOLA DOSE

(SUDDIVISIONE A VOLUME)

UNIFORMITA' DI PESO

OMOGENEITA' DELLA MISCELA

SCORREVOLEZZA

TRITURAZIONE
MISCELAZIONE

****

SCORREVOLEZZA

INFLUENZATA DA:

- forma e dimensione delle particelle
- forze elettrostatiche
- umidità adsorbita
- forze di adesione e di coesione

- ANGOLO DI RIPOSO
- VELOCITA' DI FLUSSO

MISCELAZIONE

INFLUENZATA DA:

- dimensioni delle particelle
- forma delle particelle

Formulazione

obiettivo: preparati che devono rispondere a requisiti di



EFFICACIA



SICUREZZA



qualità



"Performance" biofarmaceutica

INDUSTRIA

- pienamente valutabile solo con sperimentazione *in vivo*
- garantita dalla riproducibilitàdei lotti *(procedure di convalida)*
- richiesta attività analitica di controllo
  (uniformità di peso, uniformità di contenuto, tempo di disgregazione e/o di dissoluzione secondo Farmacopea)

?

FARMACIA

SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

- **RICERCA**: sintesi; studi preliminari di farmacologia
- **PRESVILUPPO**: studi di preformulazione; farmacologia; farmacocinetica; tossicità; primi studi clinici
- **SVILUPPO**: studi di formulazione; tossicologia; studi clinici
- **MARKETING**

Il processo di Ricerca e Sviluppo Farmaceutico



- Identificazione e caratterizzazione target biologico
- Attività e selettività
- Sintesi chimica
- "Pharma profiling"

PRECLINICO

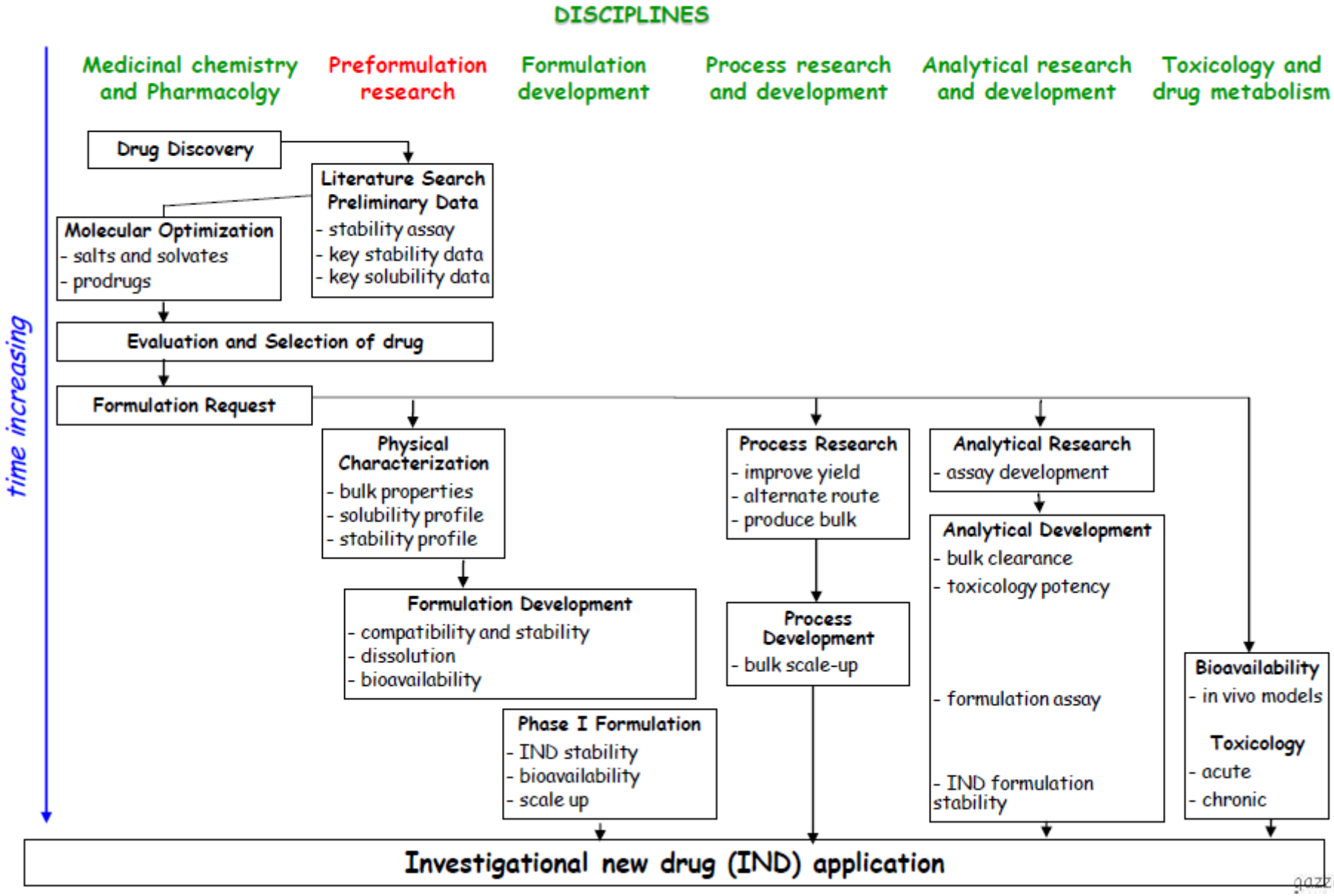
- Sintesi
- Analisi
- Formulazione
- Stabilità
- Sicurezza e PK

CLINICO

- Fase I – Sicurezza e PK uomo
- Fase II – Efficacia nell'uomo
- Fase III – Efficacia clinica su larga scala

- Fabbricazione industriale
- Farmacovigilanza
- Miglioramento formulazione

Sviluppo di un nuovo farmaco: approccio multidisciplinare



PREFORMULAZIONE

Proprietà chimico-fisiche del farmaco

Organolettiche

Dimensioni delle particelle → Velocità di dissoluzione*

Solubilità → Uniformità e distribuzione

Dissoluzione

Coefficiente di ripartizone

Costante di ionizzazione

Polimorfismo

Stabilità

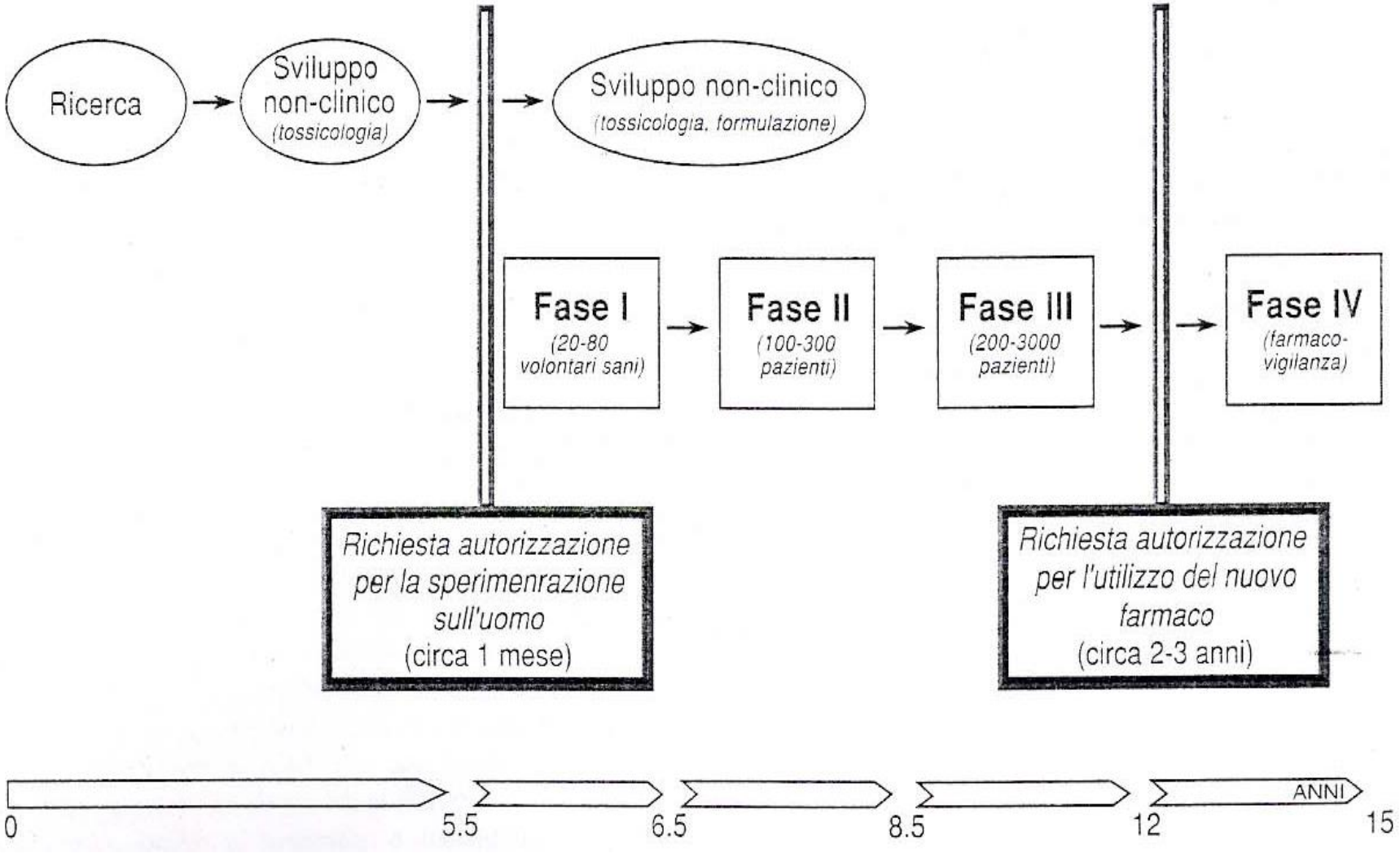
*griseofulvina, fenotiazina, cloramfenicolo, difenilidantoina, tolbutamide, indometacina, spironolattonr

From laboratory to patient:

the journey of a centrally authorised medicine



This booklet covers medicines for human use that are authorised via EMA through the EU centralised procedure. It does not cover medicines authorised through national procedures (including the decentralised procedure and the mutual recognition procedure) by national medicines authorities in the EU Member States.


Ricerca
Sviluppo non-clinico (tossicologia)
Sviluppo non-clinico (tossicologia, formulazione)
Fase I (20-80 volontari sani)
Fase II (100-300 pazienti)
Fase III (200-3000 pazienti)
Fase IV (farmaco-vigilanza)
Richiesta autorizzazione per la sperimenrazione sull'uomo (circa 1 mese)
Richiesta autorizzazione per l'utilizzo del nuovo farmaco (circa 2-3 anni)
ANNI
0
5.5
6.5
8.5
12
15

Lo sviluppo di un farmaco

Studi pre-clinici → Studi clinici → Fase registrativa

Scoperta e selezione delle molecole

Studi su animali

Richiesta autorizzazione alla sperimentazione

FASE I
(soggetti sani, ~20-80)

FASE II
(pazienti, ~100-200)



FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di commercializzazione

Valutazione delle autorità sanitarie (EMEA)

FASE 1

Sperimentazione del principio attivo sull'uomo allo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale.
-Pochi centri selezionati,
-numero limitato di volontari sani.
L'obiettivo principale:
-valutazione dei potenziali effetti collaterali
-valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.

I volontari vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco, per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata.
Se l'oggetto della sperimentazione sono gravi patologie, questi studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato.

FASE 2

Si indaga:
-l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati;
-quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente.

Si arruolano soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato. Più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando eticamente possibile, un placebo (una sostanza priva di efficacia terapeutica). Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (**studio in cieco singolo**), o medico e paziente (**studio in doppio cieco**), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

Questa fase dura circa un paio d'anni ed è utile a dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo principio attivo sperimentale.

FASE 3

Si indaga quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio.
In questo caso i pazienti "arruolati" sono centinaia o migliaia.
L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.
La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo **studio clinico controllato randomizzato**, in cui ai pazienti viene assegnato casualmente (random) il nuovo principio attivo o un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard usato per la patologia oggetto della ricerca) ed è molto affidabile nel definire l'efficacia di un medicinale.
Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

SVILUPPO DI UN PRODOTTO FARMACEUTICO

- **RICERCA** — SINTESI; STUDI PRELIMINARI DI FARMACOLOGIA
- **PRESVILUPPO** — STUDI DI PREFORMULAZIONE; FARMACOLOGIA; FARMACOCINETICA; TOSSICITA'; PRIMI STUDI CLINICI
- **SVILUPPO** — STUDI DI FORMULAZIONE; TOSSICOLOGIA; STUDI CLINICI
- **MARKETING**

SVILUPPO CLINICO

- **FASE I** studi su volontari sani per stabilire la tossicità
- **FASE II** studi di efficacia e sicurezza (breve durata su n° limitato di volontari)
- **FASE III** prove su larga scala su volontari malati per confermare sicur. ed efficacia
- **FASE IV** studi successivi all'AIC (farmacovigilanza)

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale

Anno 2025

Volume I



Tabella 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica: confronto 2025-2024 (Tabella e Figura)

	Spesa *(milioni)*	Δ % 25-24	%°	%°°
Spesa convenzionata netta^	8.341,8	4,8	21,2	29,4
di cui ossigeno e vaccini	51,8	-21,3	0,1	0,2
Distribuzione diretta classe A*	3.093,9	4,1	7,9	10,9
Distribuzione per conto classe A*	2.816,8	-0,9	7,2	9,9
ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari**	13.261,3	8,2	33,7	46,8
di cui ossigeno e vaccini	1.066,2	4,5	2,7	3,8
Importazioni	152,3	>100	0,4	0,5
Galenici	32,9	-11,5	0,1	0,1
Extra tariffa	663,1	-3,0	1,7	2,3
Spesa pubblica	**28.362,1**	**5,8**	**72,2**	**100,0**
Ticket fisso	480,8	9,0	1,2	4,5
Quota prezzo di riferimento	1.043,7	-1,6	2,7	9,7
A privato§	1.727,1	16,2	4,4	16,1
C con ricetta	3.923,6	7,4	10,0	36,5
SOP e OTC	3.187,5	6,5	8,1	29,7
Esercizi commerciali	383,8	5,5	1,0	3,6
Spesa privata	**10.746,5**	**7,5**	**27,3**	**100,0**
Sconti^^	197,6	-27,7	0,5	
Totale	**39.306,3**	**6,0**	**100,0**	

^ derivante da DCR; al lordo del valore delle retrocessioni derivanti dagli sconti confidenziali, relativi alle AIC elencate nell'allegato 1 alla determina AIFA del 3 maggio 2024 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 108 del 10 maggio 2024, "Aggiornamento del Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT) per il transito dal regime di classificazione «A-PHT» alla fascia «A» di medicinali afferenti a specifiche classi farmacologiche" (69,8 milioni di euro), *payback* del 5% e dei ripiano sfondamenti tetti di prodotto di fascia A e *payback* di manovra ed è comprensiva della spesa dei farmaci di classe C rimborsata (16,8 milioni di euro)
*il valore non comprende il costo del servizio per l'erogazione/dispensazione del medicinale
° calcolata sul totale
°° calcolato su totali parziali (spesa pubblica o spesa privata)
**il valore non comprende la spesa per i farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto
^^comprende Sconto Det. AIFA 30/12/05, *payback* dell'1,83% e le rettifiche regionali
§ Analisi AIFA su dati Promofarma, elaborati da Pharma Data Factory

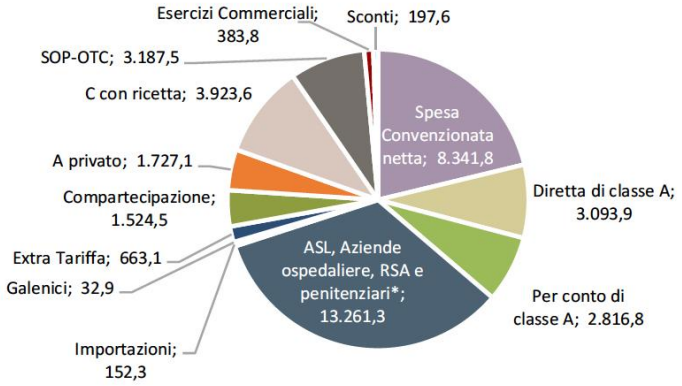


Figura 1.1.1 Composizione della spesa farmaceutica pubblica e della spesa farmaceutica pubblica non compresa nel tetto della spesa farmaceutica (2025)

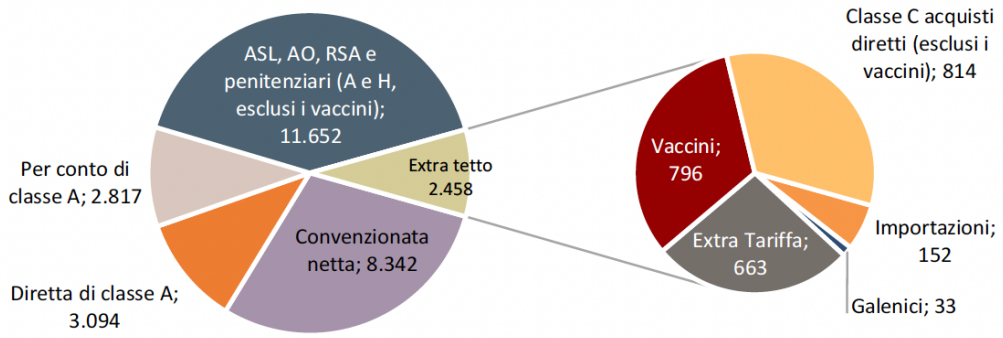
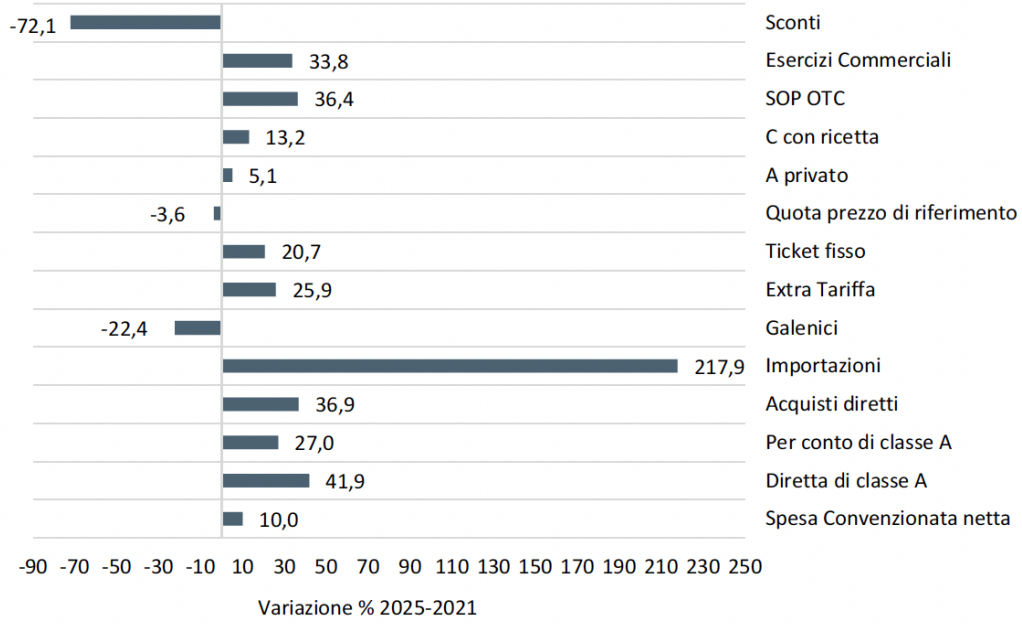


Figura 1.1.2 Variazione % 2025-2021 delle componenti della spesa farmaceutica



KEY MESSAGE

- La spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) nel 2025 è stata pari a 39,3 miliardi di euro, in aumento del 6,0% rispetto al 2024.
- Tale spesa rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria e incide per l'1,7% sul Prodotto Interno Lordo nazionale (PIL) a prezzi correnti.
- La spesa farmaceutica pubblica, pari a 28,4 miliardi di euro, in aumento del 5,8% rispetto al 2024, rappresenta il 72,2% della spesa farmaceutica complessiva e il 20,0% della spesa sanitaria pubblica.
- La voce a maggior incidenza . rappresentata dalle ASL, aziende ospedaliere, RSA e penitenziari (13,3 miliardi di euro; 46,8% della spesa pubblica)

Tabella 1.3.1 Spesa farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2019-2025

		2019 (*milioni*)	2020 (*milioni*)	2021 (*milioni*)	2022 (*milioni*)	2023 (*milioni*)	2024 (*milioni*)	2025 (*milioni*)	Δ % 20-19	Δ % 21-20	Δ % 22-21	Δ % 23-22	Δ % 24-23	Δ % 25-24
1	Spesa convenzionata lorda	10.089	9.820	9.772	9.881	9.872	9.735	10.064	-2,7	-0,5	1,1	-0,1	-1,4	3,4
2	Compartecipazione del cittadino	1.582	1.487	1.481	1.501	1.481	1.502	1.524	-6,0	-0,4	1,4	-1,3	1,4	1,5
3	Ticket fisso	459	409	398	417	424	441	481	-10,9	-2,7	4,8	1,7	4,0	9,0
4	Quota prezzo di riferimento	1.123	1.078	1.083	1084	1057	1.061	1.044	-4,0	0,4	0,1	-2,5	0,4	-1,6
5	Sconto^	743	717	709	704	690	273	198	-3,4	-1,2	-0,7	-2,0	-60,5	-27,6
6=1-2-5	Spesa convenzionata netta	7.764	7.616	7.583	7.675	7.701	7.960	8.342	-1,9	-0,4	1,2	0,3	3,4	4,8
7	Distribuzione diretta di fascia A°	2.541	2.205	2.181	2540	2.793	2.973	3.094	-13,2	-1,1	16,5	10,0	6,4	4,1
8	Distribuzione per conto di Fascia A	1.939	2.055	2.114	2400	2.504	2.843	2.817	6,0	2,9	13,5	4,4	13,5	-0,9
9=6+7+8	Spesa territoriale pubblica	12.244	11.875	11.878	12.615	12.998	13.776	14.253	-3,0	0,0	6,2	3,0	6,0	3,5
10	Compartecipazione del cittadino*	1.582	1.487	1.481	1.501	1.481	1.502	1.524	-6,0	-0,4	1,4	-1,3	1,4	1,5
11	Acquisto privato di fascia A	1.544	1.528	1.644	1.908	1.410	1.486	1.727	-1,1	7,6	16,1	-26,1	5,4	16,2
12	Classe C con ricetta	3.066	3.269	3.466	3.523	3.839	3.652	3.924	6,6	6	1,6	9,0	-4,9	7,4
13	Automedicazione (SOP e OTC)	2.392	2.134	2.337	2.661	2.941	2.992	3.187	-10,8	9,5	13,9	10,5	1,7	6,5
14	Esercizi commerciali	259	250	287	326	368	364	384	-3,7	14,9	13,7	12,7	-1,1	5,5
15=10+11+12+13+14	Totale spesa privata	8.843	8.668	9.215	9.919	10.039	9.996	10.747	-2,0	6,3	7,6	1,2	-0,4	7,5
16=9+15	Totale spesa farmaceutica	21.087	20.543	21.093	22.535	23.037	23.772	24.999	-2,6	2,7	6,8	2,2	3,2	5,2
9/16	Quota a carico SSN (%)	58,1	57,8	56,3	56,0	56,4	58,0	57,0						

^ comprendente lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie (Legge 662/1996), l'extra-sconto da Determinazione AIFA 15 giugno 2012 e da art. 15, comma 2 della L. 135/2012 per i primi due mesi dell'anno 2024 in base a quanto stabilito dalla Legge di Bilancio 2024 (comma 228, art. 1, Legge 30 dicembre 2023, n.213). Gli sconti a carico dell'industria sono calcolati per l'intero anno (sconto da Det. AIFA 30/12/05 e il *payback* sulla convenzionata da art. 11, comma 6, della L. 122/2010 (*payback* 1,83%), temporaneamente modificato dalla L. 135/2012); per il 2025 comprende lo Sconto Det. AIFA 30/12/05, *payback* dell'1,83% e le rettifiche regionali. * comprensivo del ticket fisso e della quota di compartecipazione rispetto al prezzo di riferimento; ° Spesa distribuzione diretta e per conto di fascia A, comprensiva – nel caso di Regioni con dati mancanti – del valore del 40% della spesa farmaceutica non convenzionata rilevata attraverso il flusso della "Tracciabilità del Farmaco", ai sensi della L. 222/2007. Tale condizione non è stata applicata nel 2024 ad alcuna Regione.

Fonte: spesa convenzionata lorda proveniente da Agenzia Italiana del Farmaco DCR (Distinte Contabili Riepilogative) e spesa privata proveniente da elaborazione OsMed su dati NSIS. Acquisto privato di fascia A per gli anni 2023-2025: Analisi AIFA su dati Promofarma, elaborati da Pharma Data Factory

Figura 1.3.1 Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2014-2025

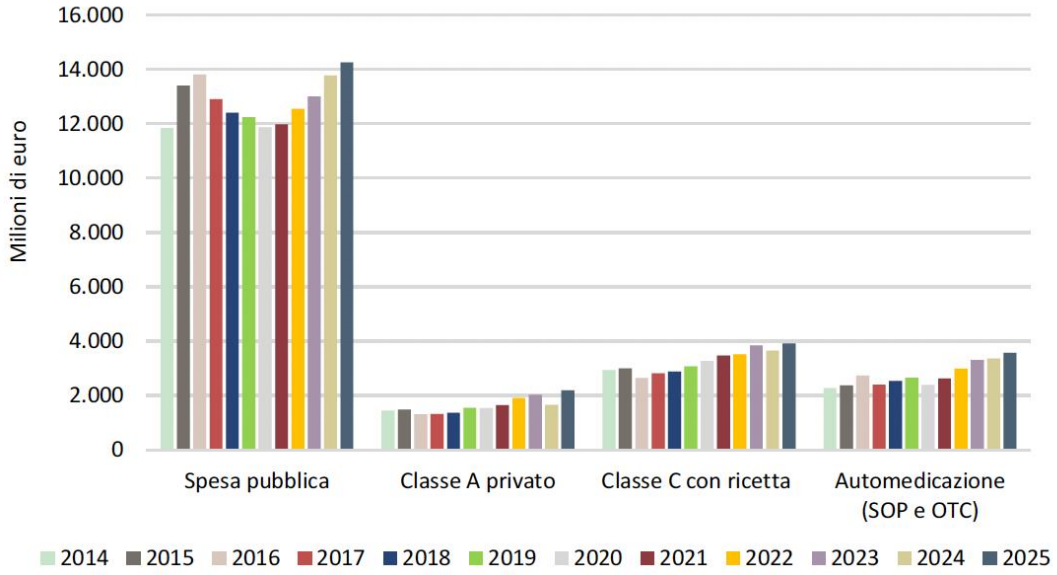


Figura 1.3.2 Andamento temporale (2018-2025) dell'incidenza della compartecipazione totale, del ticket fisso e della quota prezzo di riferimento sulla spesa lorda convenzionata

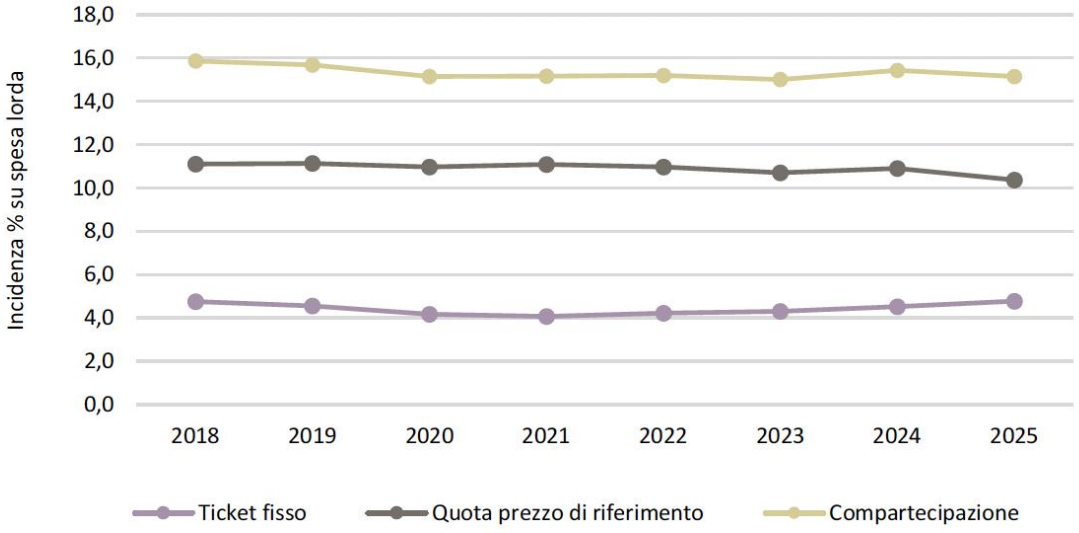
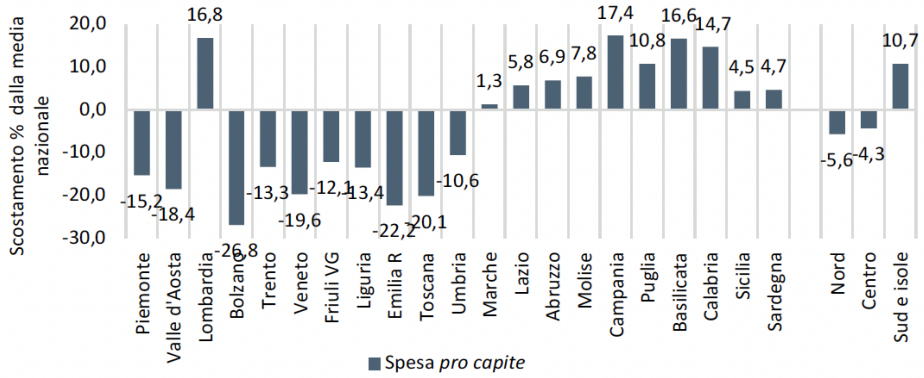


Tabella 1.3.4 Variabilità regionale della spesa e dei consumi farmaceutici dispensati attraverso le farmacie territoriali, pubbliche e private: anno 2025 (Tabella e Figura)

Regione	Fascia A rimborsata dal SSN					Acquisto privato di classe A, C, SOP e OTC	
	Spesa lorda A-SSN^	Spesa lorda *pro capite* pesata	Δ % 25-24	DDD 1000 ab *die*	Δ % 25-24	Spesa *pro capite*	Δ % 25-24
Piemonte	662,9	150,3	4,9	1.075,5	1,4	149,6	7,7
Valle d'Aosta	18,2	144,6	5,5	1.001,3	3,7	172,7	7,6
Lombardia	2.045,7	207,0	8,5	1.148,4	2,2	168,1	12,4
PA Bolzano	64,9	129,7	7,1	915,5	3,0	133,0	3,9
PA Trento	82,5	153,7	4,2	1.140,4	3,4		
Veneto	696,5	142,4	4,4	1.016,6	0,9	147,7	5,9
Friuli VG	195,6	155,8	5,5	1.137,3	2,3	127,8	11,9
Liguria	250,2	153,5	2,4	987,7	-0,5	190,4	5,1
Emilia R.	617,8	137,8	1,7	1.105,8	-2,9	145,5	7,9
Toscana	537,7	141,6	2,6	1.062,3	0,0	155,5	3,2
Umbria	141,0	158,5	3,0	1.148,7	0,2	155,7	7,3
Marche	274,2	179,5	5,2	1.187,5	2,4	149,9	5,1
Lazio	1.059,7	187,4	3,0	1.160,8	0,1	172,6	11,5
Abruzzo	246,1	189,4	3,8	1.150,8	-1,2	137,8	7,4
Molise	57,2	191,0	7,3	1.264,3	3,4	114,4	5,1
Campania	1.086,2	208,0	4,5	1.266,0	0,3	185,4	6,8
Puglia	759,7	196,3	4,8	1.262,5	2,0	132,7	8,1
Basilicata	111,7	206,7	3,8	1.246,3	-2,5	108,8	8,3
Calabria	367,8	203,2	6,2	1.222,6	1,3	145,4	8,0
Sicilia	863,0	185,1	5,6	1.216,2	3,4	152,2	13,1
Sardegna	307,1	185,5	4,2	1.245,8	2,5	141,1	8,4
Italia	**10.445,8**	**177,2**	**5,0**	**1.148,2**	**1,0**	**156,4**	**8,6**
Nord	4.634,3	167,2	5,8	1.091,7	0,9	156,3	9,1
Centro	2.012,7	169,6	3,2	1.131,8	0,4	163,4	8,1
Sud e Isole	3.798,9	196,2	4,9	1.239,2	1,5	152,3	8,3

Importi in milioni di euro. ^ spesa lorda di fascia A al netto dell'ossigeno comprensiva della spesa per i vaccini, calcolata sul flusso OsMed (lordo farmaci prezzo al pubblico).



SPESA PER ETA' E GENERE TERRITORIALE

Tabella 1.5.1 Distribuzione per età e sesso della spesa e dei consumi territoriali (anno 2025)

Fascia	Spesa lorda *pro capite*			Spesa totale		DDD/1000 abitanti *die*			DDD totali	
d'età	M	F	T	%	% cum.	M	F	T	%	% cum.
0-4	22,91	19,63	21,32	0,3	0,3	108,9	100,4	104,8	0,3	0,3
5-9	29,26	25,16	27,27	0,5	0,8	71,2	62,7	67,1	0,2	0,5
10-14	34,12	26,97	30,66	0,6	1,4	76,1	65,9	71,2	0,3	0,8
15-19	39,58	29,23	34,60	0,8	2,2	91,6	99,1	95,2	0,4	1,2
20-24	36,50	38,60	37,50	0,9	3,1	107,8	142,5	124,3	0,5	1,7
25-29	40,14	47,58	43,66	1,0	4,1	126,3	178,3	150,9	0,6	2,4
30-34	46,86	59,30	52,88	1,3	5,4	150,2	216,6	182,4	0,8	3,2
35-39	57,15	77,17	67,02	1,7	7,1	202,5	273,5	237,5	1,1	4,3
40-44	74,86	91,86	83,32	2,3	9,4	297,7	350,9	324,2	1,7	5,9
45-49	101,38	108,66	105,04	3,4	12,8	455,3	484,6	470,0	2,8	8,7
50-54	147,97	149,02	148,50	5,4	18,2	727,2	746,3	736,9	4,9	13,7
55-59	215,35	200,09	207,58	7,7	25,8	1.108,1	1.101,6	1.104,8	7,5	21,2
60-64	319,85	277,53	298,06	10,1	36,0	1.693,1	1.595,1	1.642,7	10,3	31,5
65-69	453,96	376,56	413,53	11,8	47,8	2.432,2	2.226,8	2.324,9	12,3	43,8
70-74	578,76	473,76	522,93	13,0	60,8	3.148,9	2.850,2	2.990,1	13,7	57,5
75-79	712,95	589,11	645,38	14,7	75,5	3.937,3	3.589,5	3.747,5	15,8	73,3
80-84	750,18	614,37	672,05	11,1	86,7	4.184,9	3.776,9	3.950,2	12,1	85,3
85+	830,42	656,66	718,30	13,3	100,0	4.694,5	4.063,9	4.287,6	14,7	100,0
Totale	**222,39**	**221,36**	**221,86**	**100,0**		**1.151,6**	**1.252,1**	**1.202,9**	**100,0**	

Figura 1.5.1 Andamento della prevalenza d'uso per età e sesso dei farmaci territoriali (anno 2025)

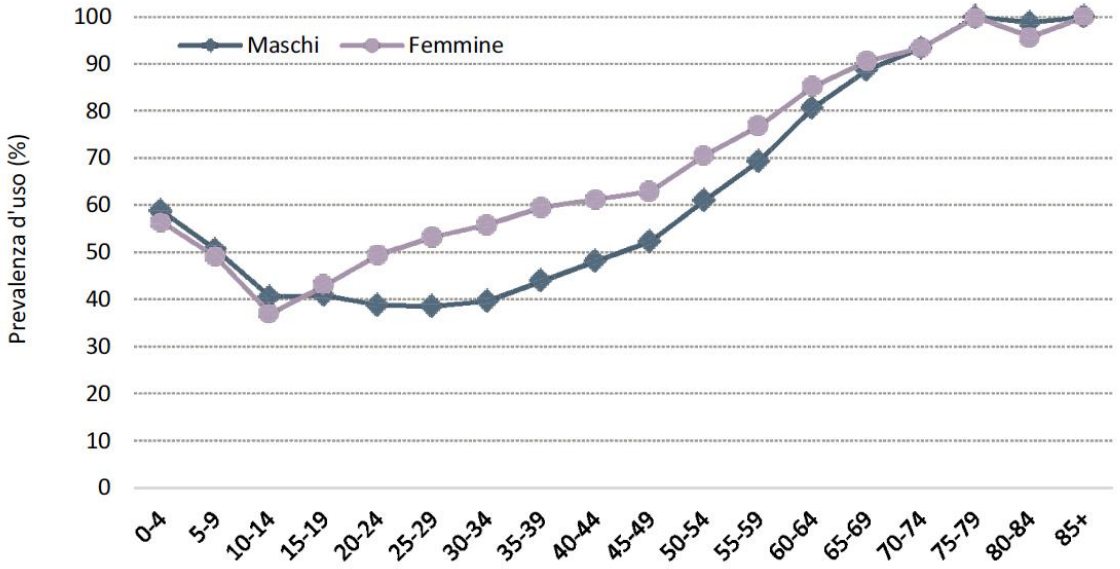


Figura 1.5.2 Andamento delle DDD/1000 abitanti *die* territoriali per età e sesso (anno 2025)

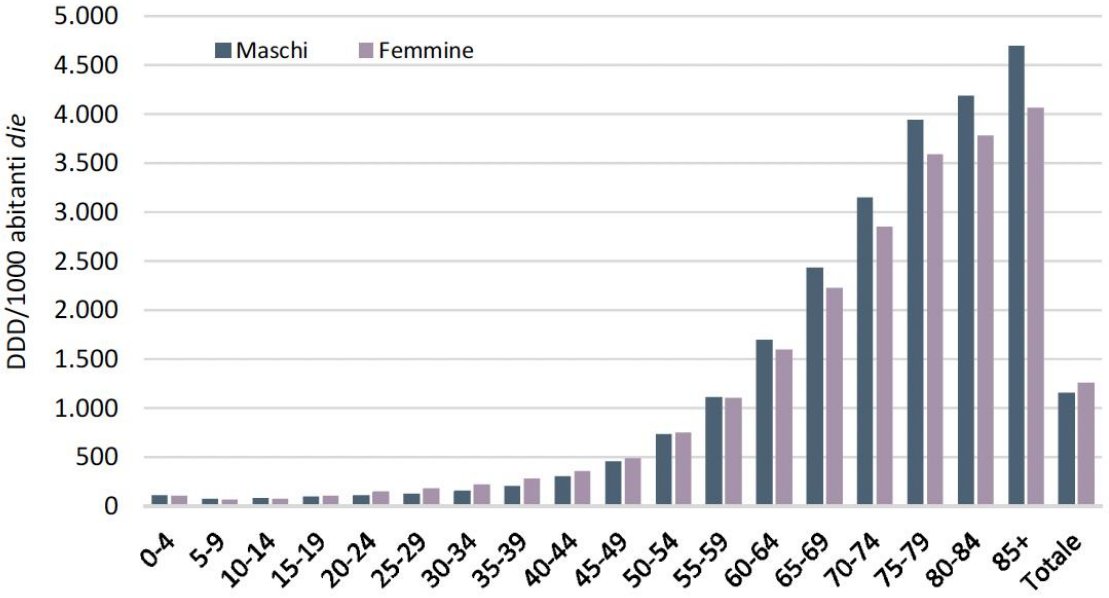


Tabella 1.6.1 Dati generali di prescrizione nella popolazione pediatrica nel 2025

	Maschi	Femmine	Totale
Utilizzatori	**2.137.122**	**1.924.253**	**4.061.375**
Prevalenza (%)	47,3	45,3	46,3
Prescrizioni	**9.391.228**	**7.773.112**	**17.164.340**
Pro capite	2,1	1,8	2,0
Δ % 24-23	7,1	6,7	6,9
Δ % 25-24	-13,3	-14,1	-13,7
Confezioni	**9.522.791**	**7.873.746**	**17.396.537**
Pro capite	2,1	1,9	2,0
Δ % 24-23	6,8	6,4	6,6
Δ % 25-24	-13,5	-14,3	-13,8
Spesa	**143.340.221**	**105.470.606**	**248.810.827**
Pro capite	31,73	24,84	28,39
Δ % 24-23	4,7	6,0	5,2
Δ % 25-24	-4,4	-6,6	-5,3
Per utilizzatore	67,07	54,81	61,26
Δ % 24-23	-0,1	1,2	0,5
Δ % 25-24	4,9	2,7	4,0

Figura 1.6.1 Andamento regionale della prescrizione nella popolazione pediatrica nel 2025

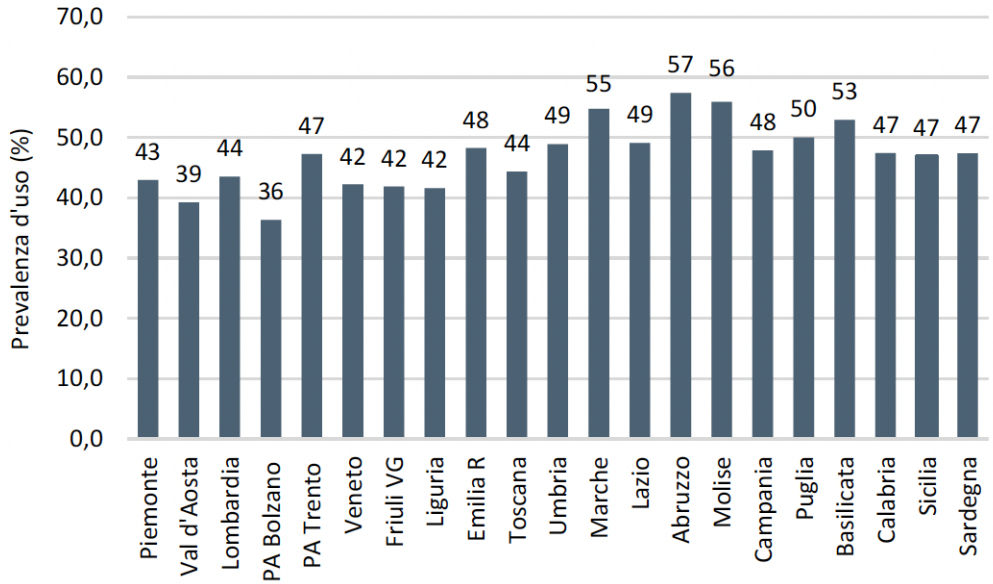


Tabella 1.6.3 Sostanze a maggior prescrizione in età pediatrica per categoria terapeutica (75% delle confezioni) nel 2025

Categoria terapeutica/ sostanza	Confezioni (per 1000 bambini)	Δ % 25-24	Δ % 24-23	Prevalenza (per 1000 bambini)	Rapp M/F
J - Antinfettivi per uso sistemico	**810,9**	**-21,9**	**6,2**	**453,3**	**1,1**
amoxicillina/acido clavulanico	301,9	-26,1	-0,3	168,5	1,1
amoxicillina	169,3	-8,0	22,9	80,9	1,1
cefixima	88,4	-21,9	-8,2	58,5	1,0
azitromicina	84,3	-29,6	19,4	56,0	1,2
R - Sistema respiratorio	**501,2**	**-13,8**	**10,0**	**271,3**	**1,2**
budesonide	109,2	-12,2	15,3	75,9	1,2
salbutamolo	100,2	-17,1	28,7	71,1	1,4
beclometasone	82,5	-14,0	4,9	62,3	1,2
cetirizina	64,2	-9,1	6,8	31,1	1,4
fluticasone	30,5	-26,8	20,4	18,0	1,6
N - Sistema nervoso	**194,8**	**5,5**	**4,1**	**16,1**	**1,3**
acido valproico	54,6	0,4	2,0	2,5	2,3
aripiprazolo	15,4	14,6	10,4	1,7	1,2
carbamazepina	15,3	0,9	-3,9	0,8	1,2
levetiracetam	15,2	1,1	1,1	1,3	0,8
metilfenidato	15,0	28,9	28,8	1,6	4,7
sertralina	10,8	9,6	4,1	1,4	0,5
lamotrigina	8,6	4,7	2,4	0,5	0,5
risperidone	6,9	13,3	14,3	1,5	3,2
etosuccimide	5,6	5,6	7,8	0,4	0,7
H- Preparati ormonali sistemici, escluso ormoni sessuali e insuline	**184,8**	**-12,7**	**8,6**	**127,9**	**1,2**
betametasone	117,7	-16,3	12,4	80,3	1,2
somatropina	20,6	-9,5	-3,8	0,9	1,5
levotiroxina	16,0	-2,1	1,3	2,4	0,6
A - Gastrointestinale e metabolismo	**158,2**	**1,2**	**1,3**	**70,9**	**1,0**
colecalciferolo	80,9	2,8	2,6	37,8	1,0
insulina lispro	14,0	13,1	12,9	1,2	1,1
insulina aspart	7,3	0,3	1,1	0,5	1,1
lansoprazolo	6,5	-13,8	-5,5	1,5	1,0
esomeprazolo	6,3	-6,5	3,3	1,8	1,0
acido ursodesossicolico	5,8	3,7	6,7	0,5	1,0
B - Sangue e organi emopoietici	**39,0**	**-1,0**	**-2,0**	**19,3**	**0,9**
enoxaparina	7,8	-2,7	-0,1	2,7	1,8
acido folico	6,4	6,5	14,0	4,1	0,6
ferroso solfato	5,8	-5,6	5,6	3,0	0,3
elettroliti per soluzioni endovenose	5,6	-5,0	10,8	0,8	1,2
sodio ferrigluconato	2,7	3,8	19,2	1,3	1,5
acido tranexamico	1,9	-25,8	2,5	1,2	1,0
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	**27,3**	**7,1**	**16,4**	**21,4**	**0,9**
mebendazolo	25,5	9,5	17,1	15,3	0,9
C - Sistema cardiovascolare	**20,6**	**2,7**	**0,2**	**2,9**	**1,3**
ramipril	2,0	3,5	1,2	0,3	1,7
flecainide	1,9	6,7	5,7	0,2	1,0
enalapril	1,8	-0,2	-2,3	0,2	1,4
bisoprololo	1,8	9,7	6,1	0,3	1,3
furosemide	1,5	10,3	-2,7	0,2	1,3
losartan	1,4	0,1	5,1	0,1	1,9
carvedilolo	1,3	-2,0	2,4	0,1	1,4
amlodipina	1,2	0,6	0,3	0,2	1,5
spironolattone	0,9	34,3	-23,8	0,1	0,9
omega 3	0,5	2,9	-1,3	0,1	1,3
atorvastatina	0,4	18,2	-4,9	0,1	1,1
rosuvastatina	0,3	25,2	14,5	0,1	0,9
colestiramina	0,3	-2,5	-2,3	0,0	0,8
adrenalina	0,3	-23,7	-9,6	0,2	1,6
D - Dermatologici	**16,6**	**11,7**	**11,1**	**7,9**	**1,3**
isotretinoina	8,9	11,1	12,9	2,0	1,6
metilprednisolone	1,3	7,9	10,0	1,0	1,1
calcipotriolo/betametasone	1,3	-0,8	9,4	0,7	0,9
clobetasolo	1,1	3,8	7,0	0,6	0,9
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	**12,8**	**-2,0**	**-4,1**	**1,8**	**0,5**
metotrexato	2,8	-1,3	-0,4	0,4	0,5
triptorelina	2,7	-10,4	-17,8	0,4	0,1
tacrolimus	2,5	3,2	3,9	0,1	1,1
azatioprina	1,2	-2,6	2,3	0,2	1,0
ciclosporina	0,7	3,0	-2,0	0,1	1,1
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	**6,2**	**2,5**	**1,6**	**1,7**	**0,4**
oxibutinina	2,3	4,6	0,8	0,3	1,6
ciproterone/etinilestradiolo	0,6	-6,1	-1,5	0,1	0,0
estradiolo	0,6	6,6	5,7	0,1	0,0
didrogesterone	0,5	2,7	4,8	0,2	0,0
cabergolina	0,2	3,1	-3,3	0,1	0,2
nomegestrolo	0,2	-4,0	0,6	0,1	0,0
alfuzosina	0,2	2,1	18,1	0,0	4,3
M - Sistema muscolo-scheletrico	**5,2**	**-6,3**	**-1,0**	**4,1**	**1,1**
ibuprofene	1,6	-3,9	8,2	1,3	1,1
ketoprofene	0,8	-18,0	-12,6	0,6	1,1
baclofene	0,7	0,9	0,9	0,1	1,7
allopurinolo	0,5	-0,6	4,9	0,1	1,8
colchicina	0,4	16,0	7,3	0,1	1,5
diclofenac	0,4	-8,0	-0,4	0,3	1,2

Segue

Segue

Tabella 1.6.4 Primi 30 principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2025

ATC I liv	Principio attivo	Confezioni (per 1000 bambini)	Δ % 25-24	Δ % 24-23	Consumi (%) *		Inc. cum**%
					maschi	femmine	
J	amoxicillina/acido clavulanico	301,9	-26,1	-0,3	54,1	45,9	15,2
J	amoxicillina	169,3	-8,0	22,9	52,4	47,6	23,7
H	betametasone	117,7	-16,3	12,4	56,3	43,7	29,7
R	budesonide	109,2	-12,2	15,3	55,1	44,9	35,2
R	salbutamolo	100,2	-17,1	28,7	58,5	41,5	40,2
J	cefixima	88,4	-21,9	-8,2	51,1	48,9	44,7
J	azitromicina	84,3	-29,6	19,4	54,0	46,0	48,9
R	beclometasone	82,5	-14,0	4,9	55,3	44,7	53,1
A	colecalciferolo	80,9	2,8	2,6	49,3	50,7	57,1
R	cetirizina	64,2	-9,1	6,8	60,1	39,9	60,4
J	claritromicina	54,8	-27,0	28,7	54,2	45,8	63,1
N	acido valproico	54,6	0,4	2,0	68,8	31,2	65,9
J	cefpodoxima	36,6	-21,6	-16,2	53,0	47,0	67,7
R	fluticasone	30,5	-26,8	20,4	61,5	38,5	69,3
P	mebendazolo	25,5	9,5	17,1	46,3	53,7	70,6
R	montelukast	21,9	-17,9	-2,9	62,9	37,1	71,7
H	somatropina	20,6	-9,5	-3,8	61,3	38,7	72,7
R	flunisolide	20,1	-15,2	12,4	54,1	45,9	73,7
J	ceftriaxone	17,3	-23,4	12,4	55,8	44,2	74,6
H	levotiroxina	16,0	-2,1	1,3	39,4	60,6	75,4
H	prednisone	15,5	-11,0	19,0	56,4	43,6	76,2
N	aripiprazolo	15,4	14,6	10,4	58,2	41,8	76,9
N	carbamazepina	15,3	0,9	-3,9	56,5	43,5	77,7
R	salmeterolo/fluticasone	15,2	2,6	23,1	64,7	35,3	78,5
N	levetiracetam	15,2	1,1	1,1	43,5	56,5	79,2
N	metilfenidato	15,0	28,9	28,8	84,9	15,1	80,0
A	insulina lispro	14,0	13,1	12,9	52,8	47,2	80,7
R	levocetirizina	12,7	-4,5	6,2	62,5	37,5	81,3
N	sertralina	10,8	9,6	4,1	36,5	63,5	81,9
R	rupatadina	9,1	-4,4	13,6	61,3	38,7	82,3
	Totale primi 30	**1.634,6**	**-15,9**	**8,3**	**55,2**	**44,8**	
	Totale	**1.985,0**	**-13,8**	**6,6**	**54,7**	**45,3**	

* calcolati rispetto al totale dei consumi della molecola in età pediatrica

** calcolata su consumi totali in età pediatrica

Tabella 1.7.1 Distribuzione per età e sesso della prescrizione farmaceutica nella popolazione di età ≥65 anni nel 2025

Fascia d'età	Spesa per utilizzatore				DDD/1000 utilizzatori *die*			
	M	F	T	Δ % 25-24	M	F	T	Δ % 25-24
65-69	511,59	415,80	461,07	4,9	2.741,0	2.458,9	2.592,2	-0,4
70-74	619,30	507,01	559,60	4,4	3.369,5	3.050,2	3.199,8	-0,4
75-79	705,55	589,72	642,68	3,9	3.896,5	3.593,2	3.731,9	-0,2
80-84	759,84	642,11	693,01	3,3	4.238,8	3.947,4	4.073,4	0,0
85+	727,61	608,50	652,29	2,3	4.113,3	3.765,8	3.893,6	0,0
Totale	**648,23**	**545,72**	**591,10**	**3,7**	**3.568,1**	**3.318,1**	**3.428,8**	**-0,2**
	Prevalenza d'uso (%)				**Incidenza d'uso (%)**			
	M	F	T	Δ % 25-24	M	F	T	Δ % 25-24
65-69	88,7	90,6	89,7	0,0	5,9	5,2	5,5	-4,1
70-74	93,5	93,4	93,5	0,3	3,7	3,4	3,5	-3,2
75-79	100,0	99,9	100,0	0,1	2,5	2,3	2,4	-6,4
80-84	98,7	95,7	97,0	-0,8	1,8	1,7	1,7	-7,7
85+	100,0	100,0	100,0	-1,1	1,8	1,9	1,8	-12,1
Totale	**97,3**	**97,2**	**97,2**	**-0,2**	**3,5**	**3,0**	**3,3**	**-5,3**

Figura 1.7.1 Andamento della prescrizione nella popolazione di età ≥65 anni (DDD/1000 utilizzatori *die* e spesa lorda per utilizzatore) nel 2025

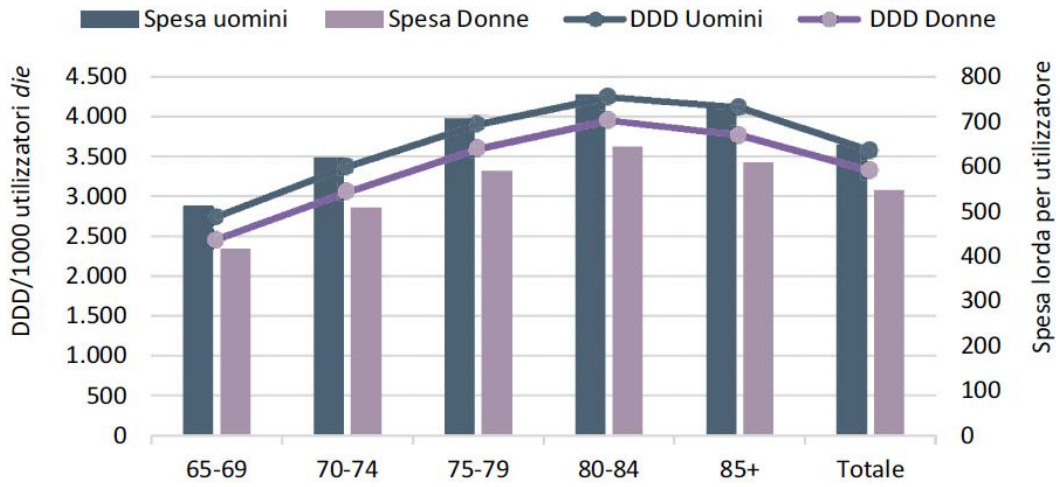


Tabella 1.7.4 Numero medio di sostanze per età e sesso nel 2025

Fascia d'età	Numero medio di sostanze			Media ultimi 5 anni
	Maschi	Femmine	Totale	
65-69	5,8	5,9	5,9	5,9
70-74	6,9	6,8	6,9	6,9
75-79	7,8	7,7	7,8	7,8
80-84	8,5	8,3	8,4	8,4
≥85	8,8	8,5	8,7	8,6
Totale	7,6	7,4	7,5	7,5

Figura 1.7.2 Distribuzione percentuale degli utilizzatori nella popolazione di età ≥65 anni per numero di sostanze diverse nel 2025

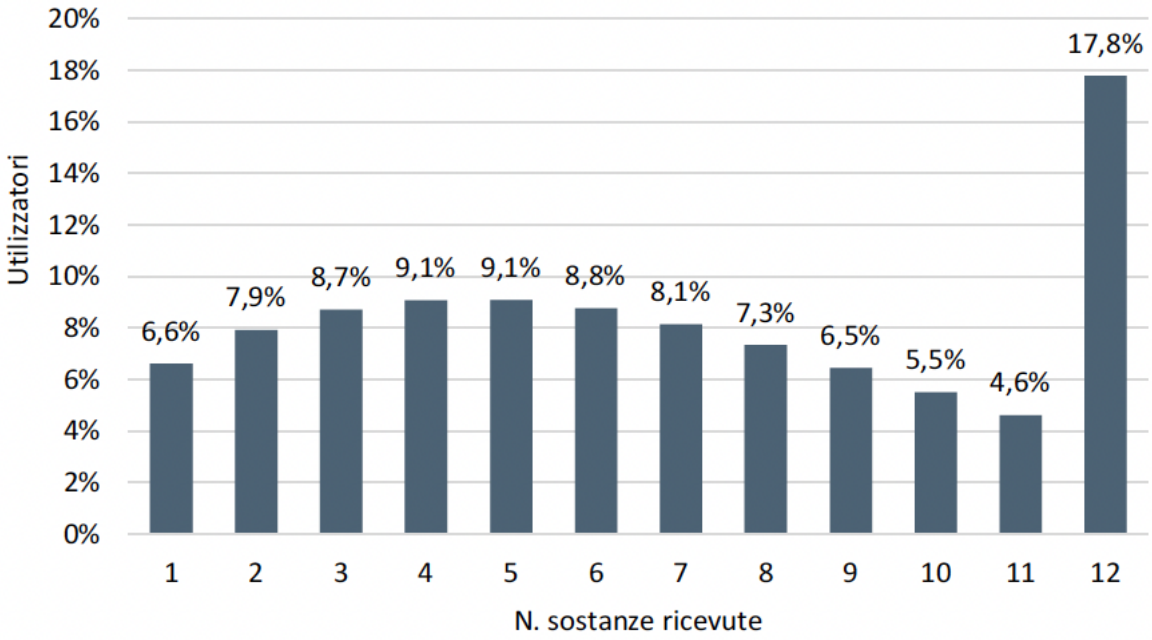


Figura 1.8.1 Confronto internazionale: incidenza della spesa farmaceutica totale sul PIL nel periodo 2021-2025

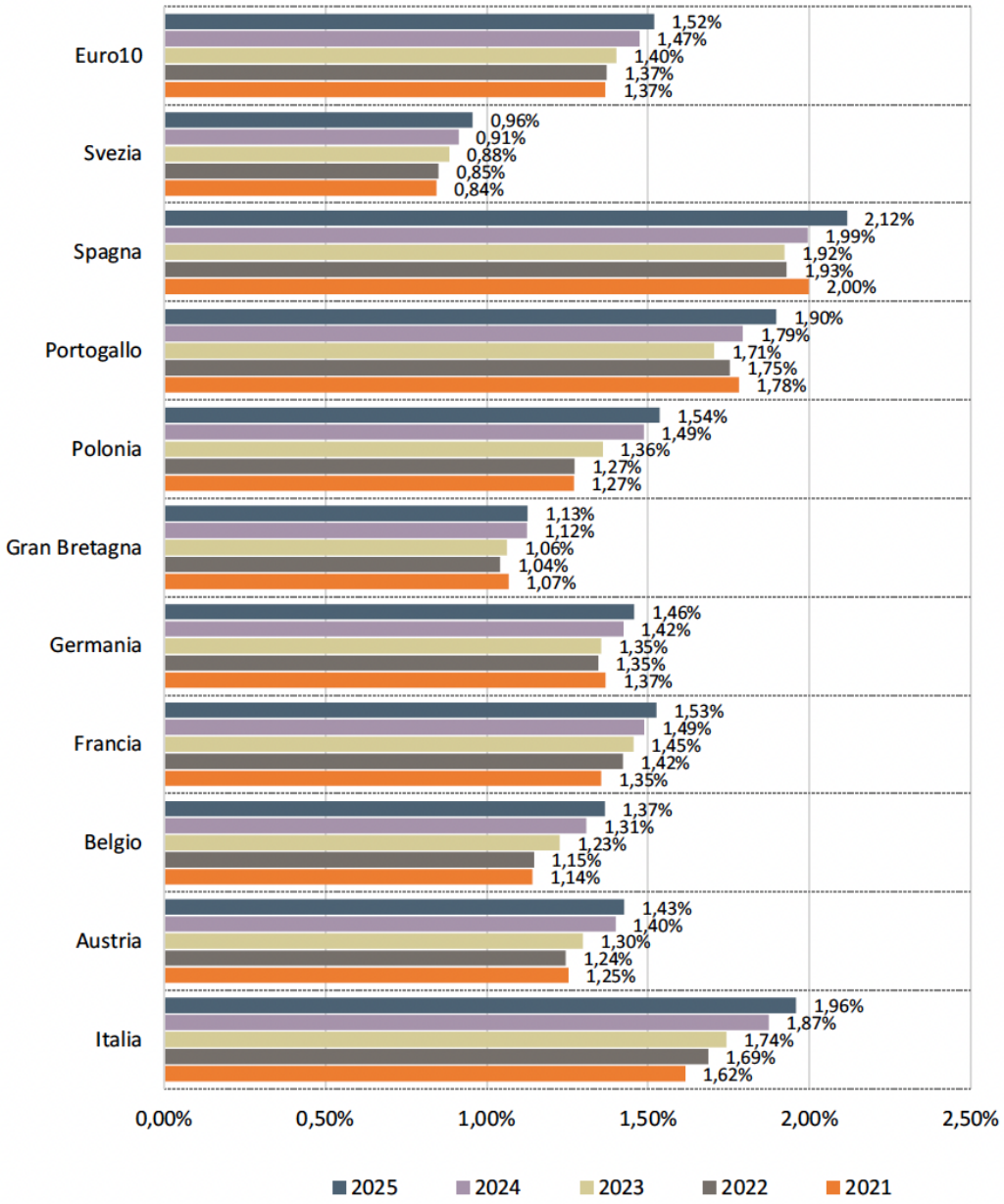


Tabella 1.8.1 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa totale 2025 per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Euro10
L - Antineoplastici	35,0	38,9	36,0	37,8	28,7	25,5	21,6	34,4	26,8	34,9	33,1
A - Gastrointestinale	11,2	9,0	11,3	9,2	12,5	17,6	17,0	12,7	15,8	12,8	12,1
N - SNC	10,2	9,9	10,1	9,8	10,6	11,0	15,1	12,7	12,0	10,8	10,8
J - Antimicrobici	9,9	8,1	7,8	10,7	11,6	6,1	11,1	9,4	10,9	8,9	10,0
C - Cardiovascolare	8,9	10,0	10,4	7,9	6,5	9,7	10,6	7,5	5,5	6,1	7,7
B - Ematologici	8,2	6,8	7,4	7,7	8,4	5,8	6,4	5,6	9,2	5,3	7,2
R - Respiratorio	6,2	6,6	6,8	6,0	6,9	10,3	6,3	6,8	5,8	9,1	7,1
M - Muscolo-scheletrico	3,4	3,7	2,7	2,9	4,4	5,4	4,1	3,2	4,2	2,8	3,6
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	2,1	1,4	2,2	1,7	1,9	3,6	2,8	2,2	2,6	2,6	2,2
D - Dermatologici	2,0	2,3	1,8	1,7	3,4	1,9	2,1	1,9	1,4	1,7	2,2
H - Ormoni sistemici	1,4	1,1	1,1	1,6	1,6	1,3	0,9	1,3	1,9	1,1	1,4
S - Organi di senso	1,1	1,1	1,9	2,4	1,6	1,0	0,9	1,7	3,1	3,3	1,9
V - Vari	0,5	1,1	0,4	0,6	1,8	0,6	0,9	0,4	0,7	0,4	0,8
P - Antiparassitari	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1

Figura 1.8.8 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale 2025 per i farmaci a brevetto scaduto

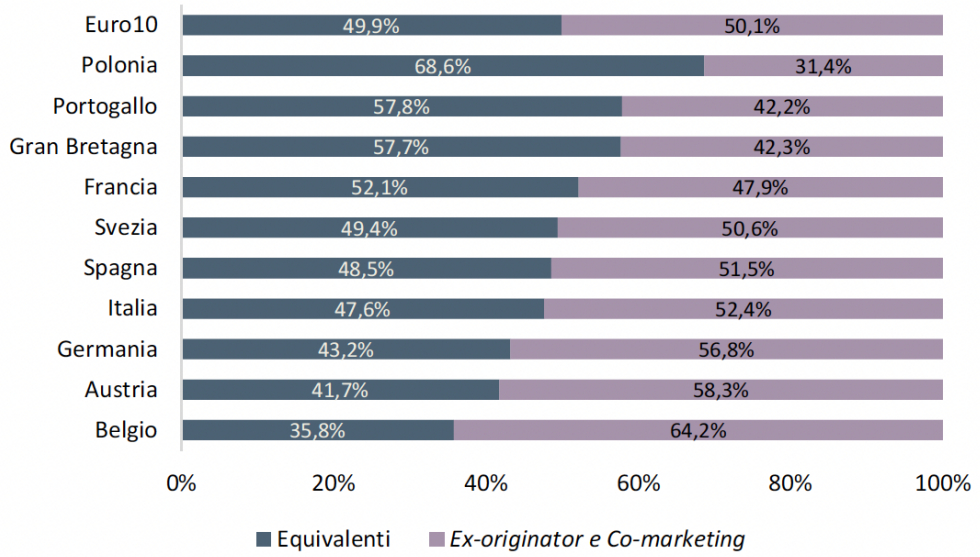


Figura 1.8.9 Confronto internazionale della distribuzione percentuale del consu territoriale 2025 per i farmaci a brevetto scaduto

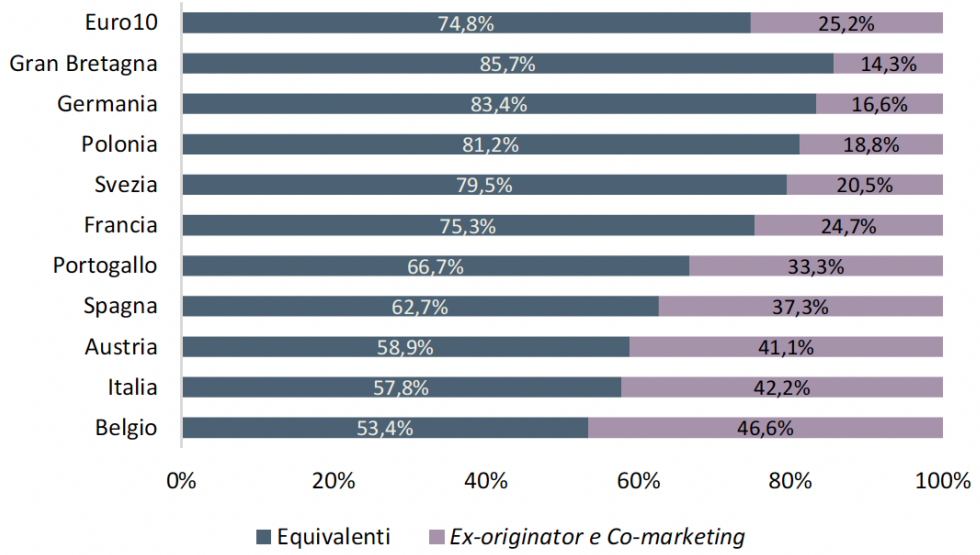


Figura 1.8.10 Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa dei farmaci biosimilari 2025

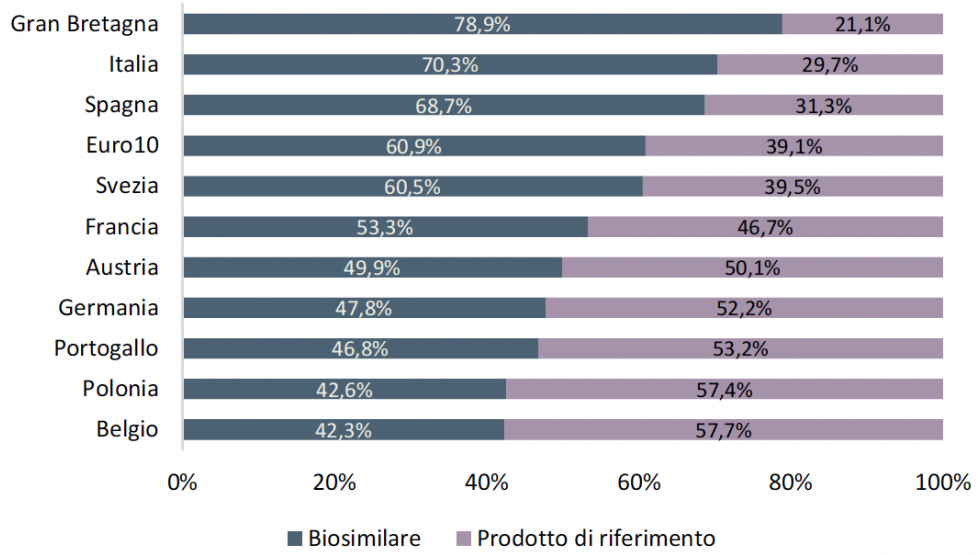


Figura 1.8.11 Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci biosimilari 2025

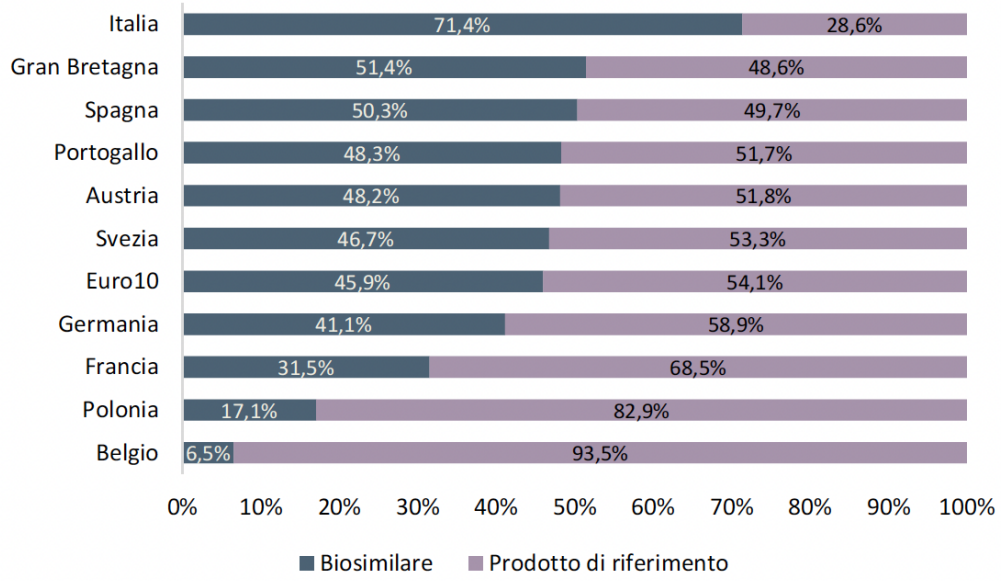


Tabella 1.8.7 Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Unit) dei biosimilari per Paese e molecola nel 2025

Molecola	Italia	Austria	Belgio	Germania	Francia	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	Gran Bretagna	Euro10	Euro10 2024
adalimumab	97	44	43	81	71	100	87	93	98	95	86	81
bevacizumab	99	98	100	92	100	100	91	96	90	83	96	95
denosumab	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0
eculizumab	39	9	18	43	82	22	70	98	95	67	64	22
enoxaparina	89	60	3	64	31	1	61	64	0	84	60	51
epoetina	96	75	16	96	65	0	100	100	100	71	92	90
etanercept	91	31	28	83	61	93	62	86	97	89	80	78
filgrastim	98	100	87	87	99	100	100	93	98	99	97	97
follitropina	66	38	75	60	75	74	77	79	53	30	71	68
infliximab	99	98	99	93	86	100	98	99	98	99	95	93
insulina aspart	3	0	0	3	8	22	0	0	15	8	6	4
insulina glargine	12	19	0	24	39	23	22	32	43	19	26	25
insulina lispro	15	0	0	9	0	32	0	0	68	1	12	11
natalizumab	21	0	0	6	5	0	11	15	9	15	10	5
omalizumab	0	0	0	3	0	0	5	12	0	1	3	0
pegfilgrastim	87	66	86	74	94	100	100	82	100	93	88	85
ranibizumab	61	0	25	2	13	91	51	32	34	93	26	16
rituximab	99	100	100	95	99	100	99	100	99	98	98	98
somatropina	34	41	54	47	53	91	74	20	37	34	37	34
teriparatide	93	71	0	68	83	0	65	82	90	99	82	76
tocilizumab	16	5	0	35	23	1	27	33	14	39	26	13
trastuzumab	99	100	100	92	97	100	98	100	99	73	96	95
ustekinumab	43	20	5	34	23	31	60	58	50	84	47	6

Figura 2.1.24 Consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei farmaci biosimilari *vs* originator rispetto alla media nazionale (anno 2025)

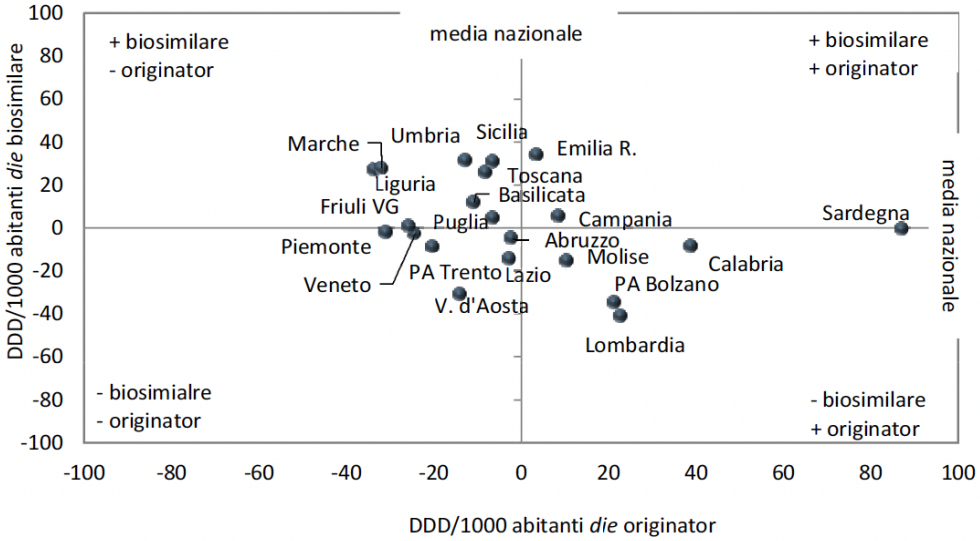
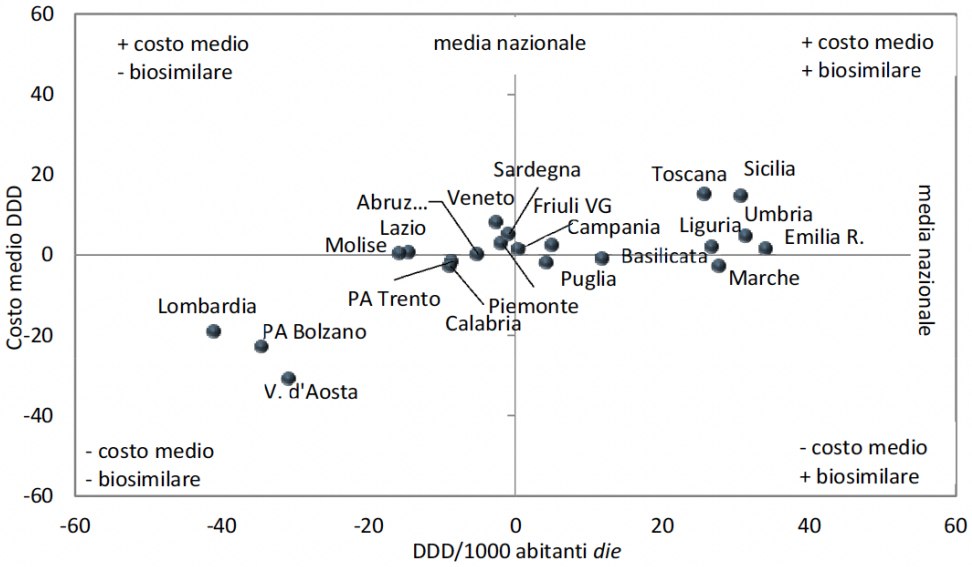


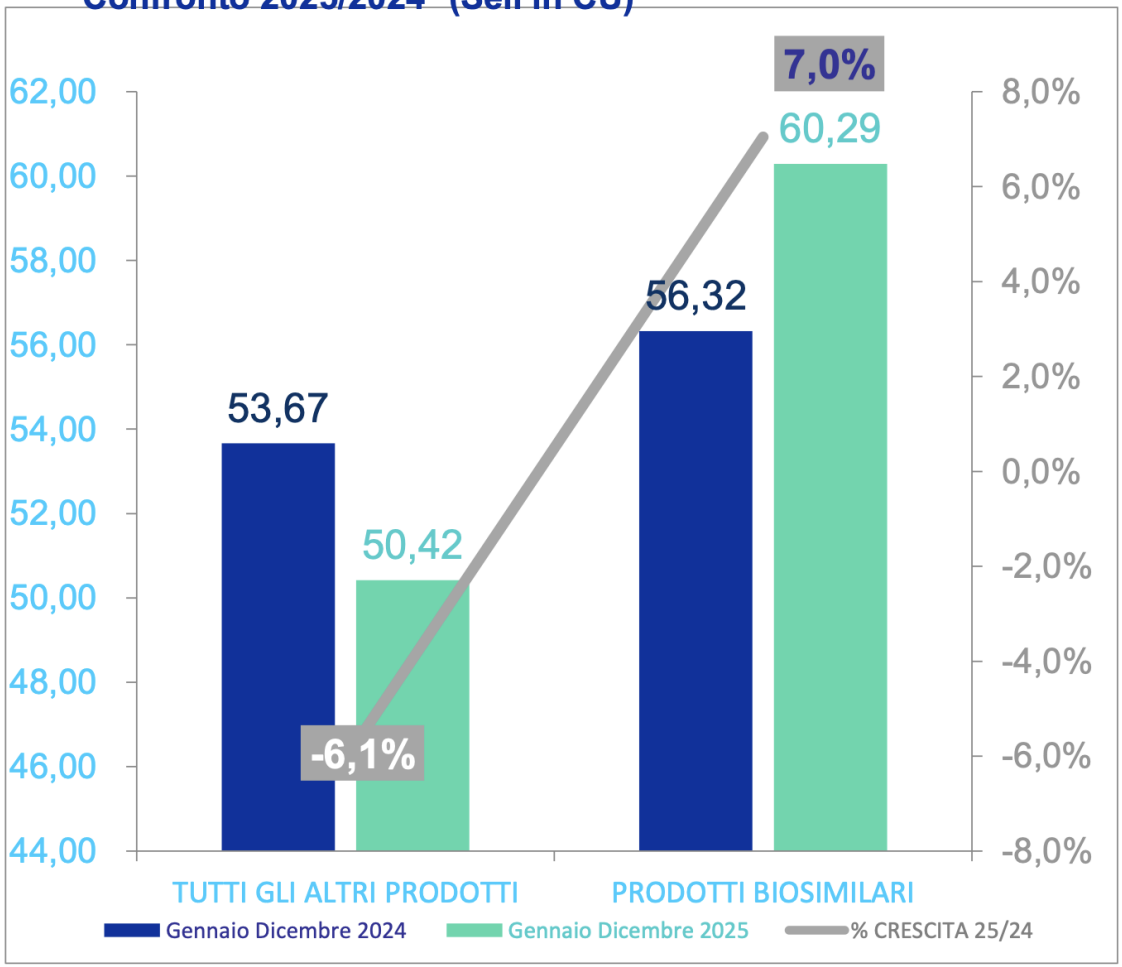
Figura 2.1.25 Variabilità regionale del consumo di farmaci biosimilari e del costo medio DDD del biologico a brevetto scaduto nel 2025 (scostamenti % dalla media nazionale)



La crescita del 2025

Complessivamente nel 2025 i prodotti biosimilari hanno registrato una crescita **dei consumi del 7%** rispetto ai dodici mesi precedenti. Specularmente si è registrata una contrazione del -6,1% delle vendite di tutti gli altri farmaci biologici.

Trend dei consumi di biosimilari e di tutti gli altri farmaci
Confronto 2025/2024* (Sell in CU)



Elaborazione Centro Studi Egualia su dati IQVIA

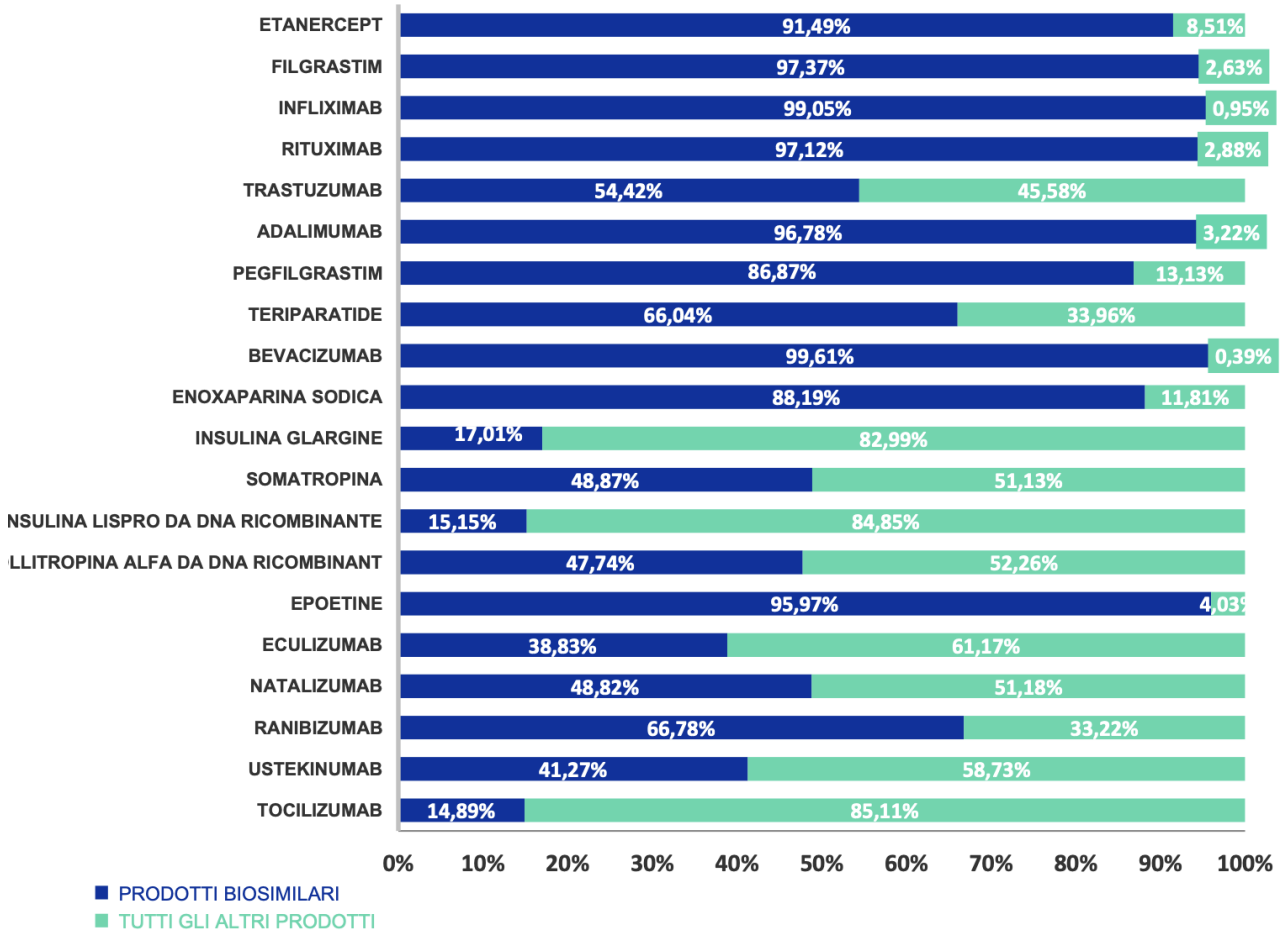
* al netto dei nuovi principi attivi con biosimilare lanciati da dicembre 2024

I trend a volumi

Nove le **molecole** protagoniste sul mercato nazionale del **sorpasso** nelle vendite di biosimilare **rispetto al biologico originatore, superando oltre l'80% del consumo per molecola**. Primo in classifica **Bevacizumab biosimilare**, i cui biosimilari in commercio hanno assorbito il **99,61% del mercato della molecola a volumi**, contro un residuale 0,39% ancora detenuto dal biologico originator. Seguono a stretto giro gli anticorpi monoclonali Infliximab (99,05% del mercato a volumi), Filgrastim (97,37%) e Rituximab (97,12%); poi Adalimumab con il 96,78% e le Epoetine, con il 95,97% del mercato.

Percentuale di incidenza dei biosimilari sul mercato totale per singola molecola (quantità)

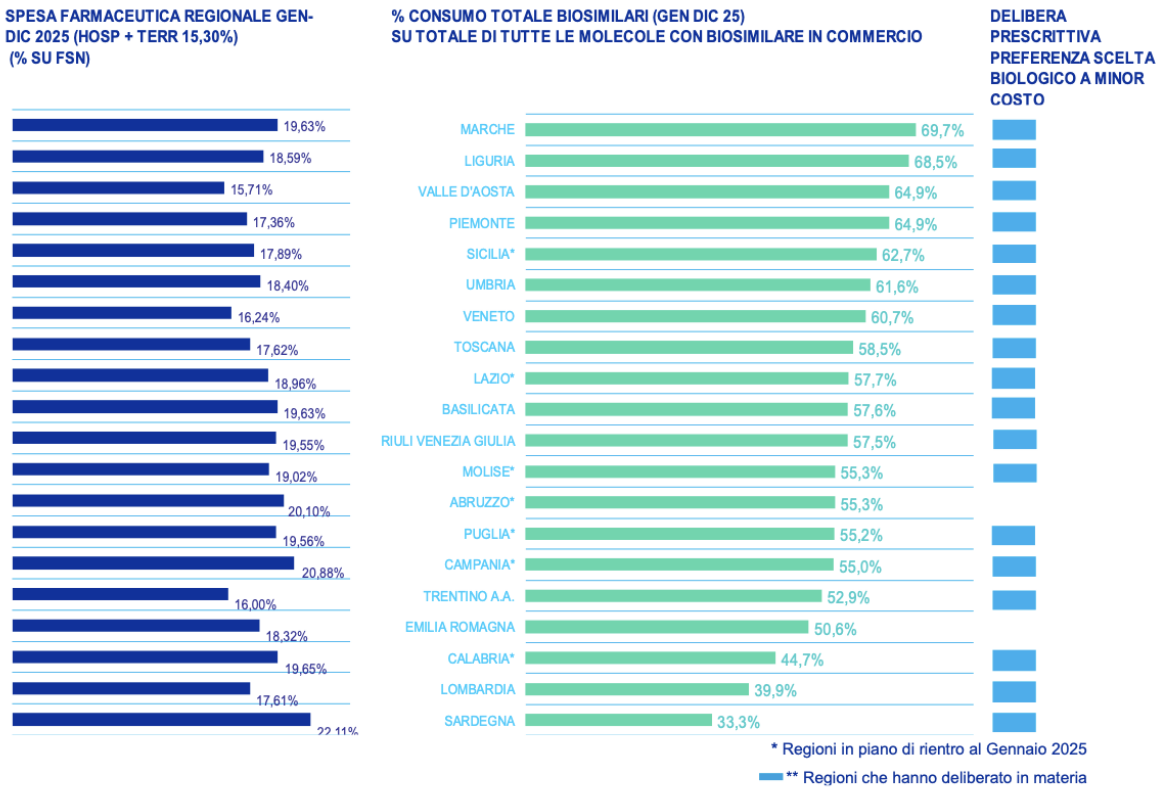
Dati gennaio-dicembre 2025 - Sell in - quantità in CU



Consumo percentuale di biosimilari sul totale delle molecole con biosimilare in commercio - Dati regionali

Sei mercati campioni dei consumi

L'analisi del **consumo di biosimilari per tutte le molecole con biosimilare in commercio** conferma **sei mercati in testa alla classifica**. Prime nel consumo Marche con una quota di 69,7%, Liguria con oltre il 68%, Valle d'Aosta e Piemonte con una quota di biosimilari pari a quasi il 65% rispetto al mercato delle molecole di riferimento. Seguono la Sicilia (63% ca), Umbria (62% ca.) e Veneto (61% ca.). Fanalini di coda Calabria (44,7%), Lombardia (39,9%) e Sardegna (33,3%).



Fonte: Elaborazione Centro Studi Egualia su dati IQVIA - Aifa - Ministero della Salute - Banca dati regionale Egualia

© 2026 Egualia

SCADENZE BREVETTUALI

2026

- BELIMUMAB **BENLYSTA**

2027

- BRENTUXIMAB VEDOTIN **ADCETRIS**

2028

- OCRELIZUMAB **OCREVUS**
- BENRALIZUMAB **FASENRA**
- TRASTUZUMAB EMTASINE **KADCYLA**
- INSULINA DEGLUDEC **TRESIBA**
- RAMUCIRUMAB **CYRAMZA**

FARMACI INNOVATIVI

Il processo di valutazione dell'innovatività terapeutica di AIFA si fonda su **un modello multidimensionale**, di natura tecnico-scientifica, volto a garantire un'imparziale e consistente applicazione dei criteri per il riconoscimento dello status di medicinale innovativo, finalizzato all'accesso alle risorse del fondo dedicato e ad agevolarne l'utilizzo nella pratica clinica.

L'attribuzione del requisito, per una specifica indicazione terapeutica, avviene sulla base degli esiti delle valutazioni operate sulla scorta **di tre criteri**:

- bisogno terapeutico,
- vantaggio (o valore) terapeutico aggiunto
- qualità delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta.

Rispetto al governo della spesa farmaceutica, il riconoscimento del requisito dell'innovatività (piena) si associa ai seguenti benefici:

1. Accesso per il medicinale al quale viene riconosciuto il requisito di innovatività per una specifica indicazione terapeutica alle risorse del Fondo dei farmaci innovativi istituito ai sensi dell'art. 1, comma 401, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232; a tal fine il medicinale è soggetto al monitoraggio delle dispensazioni tramite registro AIFA limitatamente agli impieghi nell'indicazione innovativa.
2. Inserimento del medicinale nei prontuari terapeutici regionali ai sensi dell'articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189, al fine di garantirne un accesso omogeneo a livello regionale; a tal fine, AIFA pubblica un elenco aggiornato dei medicinali innovativi sul portale istituzionale.

TERAPIE AVANZATE

Per “terapia avanzata” (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products) si intende un tipo di terapia o medicinale biologico altamente specializzato e innovativo che utilizza tecnologie all’avanguardia basate sull’utilizzo di geni, cellule o tessuti per curare malattie complesse e gravi, con opzioni terapeutiche limitate o assenti o per le quali le terapie tradizionali si sono dimostrate inefficaci. A differenza dei farmaci tradizionali, le terapie avanzate non si basano su molecole prodotte per sintesi chimica, bensì utilizzano materiale biologico, come DNA o RNA, cellule e tessuti, sottoposti a processi biotecnologici realizzati in laboratori altamente specializzati, per correggere difetti genetici, sostituire cellule danneggiate o riparare tessuti umani.

Dall’entrata in vigore del Regolamento europeo sulle terapie avanzate, e fino al 31 dicembre 2024, 26 terapie avanzate hanno ricevuto l’iniziale autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) da parte della Commissione Europea, due di queste sono state approvate nel 2024 (exagamglogene autotemcel nella terapia della beta-talassemia trasfusione dipendente e anemia falciforme severa e fidanacogene elaparvovec per la terapia dell’emofilia B). Tuttavia, nel corso degli anni, 8 medicinali ATMP (30,8% di quelli inizialmente autorizzati) sono stati ritirati dal mercato europeo su richiesta del titolare dell’AIC, pertanto 18 sono i medicinali ATMP attualmente approvati in Europa alla data del 31 dicembre 2024.

Di tutte le terapie autorizzate a livello europeo, 13 (72,2%) sono quelle commercializzate in Italia; di queste 12 (66,7% di quelle autorizzate da EMA) sono rimborsate dal SSN in fascia H.

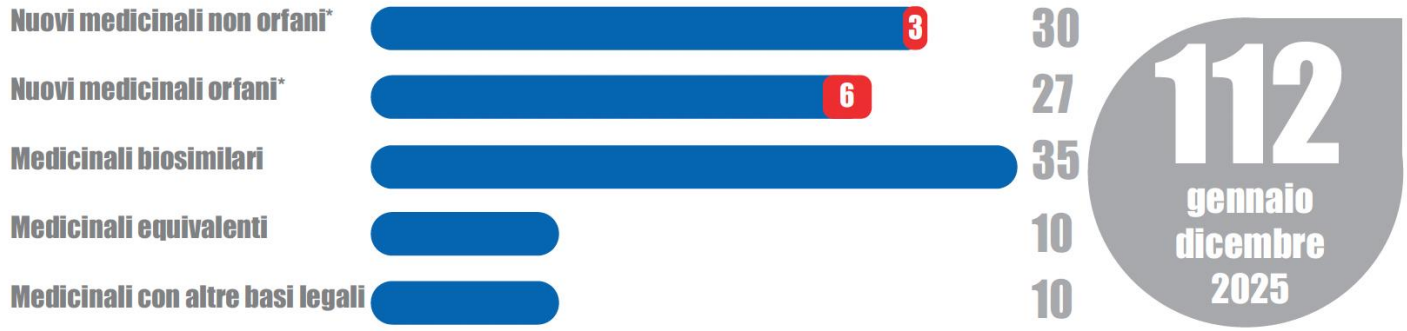
Horizon Scanning

scenario dei medicinali in arrivo

Rapporto 2025



*sono compresi i prodotti per le terapie avanzate, nel box arancione



*sono compresi i prodotti per le terapie avanzate, nel box arancione.

Ma sarà anche sempre più necessario applicare le più avanzate tecniche dell'Health Technology Assessment (HTA) nella valutazione del rapporto costo-beneficio per dare il giusto valore alla vera innovazione. Magari – conclude Nisticò – anche prevedendo sistemi di "bonus-malus" dei prezzi da rideterminare dopo la loro commercializzazione sulla base dei dati reali di efficacia".

Health Technology Assessment - HTA

La valutazione delle tecnologie sanitarie (**Health Technology Assessment - HTA**) è un processo multidisciplinare che sintetizza le informazioni sulle questioni cliniche, economiche, sociali, organizzative ed etiche connesse all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e solido. Il suo obiettivo è contribuire all'individuazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, incentrate sui pazienti e mirate a conseguire il miglior valore.

La valutazione delle **tecnologie sanitarie** può prendere in considerazione diversi aspetti (domini), che possono essere sia clinici (problema di salute e uso attuale della tecnologia, caratteristiche tecniche, sicurezza, efficacia clinica) sia non clinici (costi ed efficacia economica, analisi etica, aspetti organizzativi, aspetti sociali, aspetti legali).

Il processo di HTA si basa su **evidenze scientifiche tratte da studi**, che vengono considerate per specifiche tipologie di intervento sanitario su determinate popolazioni di pazienti, confrontando gli esiti e i risultati con quelli di tecnologie sanitarie di altro genere o con lo standard di cura corrente.

Le tecnologie oggetto di valutazione possono essere farmaci, dispositivi medici, vaccini, procedure e, più in generale, tutti i sistemi sviluppati per risolvere un problema di salute e migliorare la qualità della vita.

Regolamento UE n. 2021/2282

Figura 1.5 Numero di medicinali che hanno ricevuto un parere positivo da parte dell'EMA nel quinquennio 2020-2024, suddivisi per tipologia.

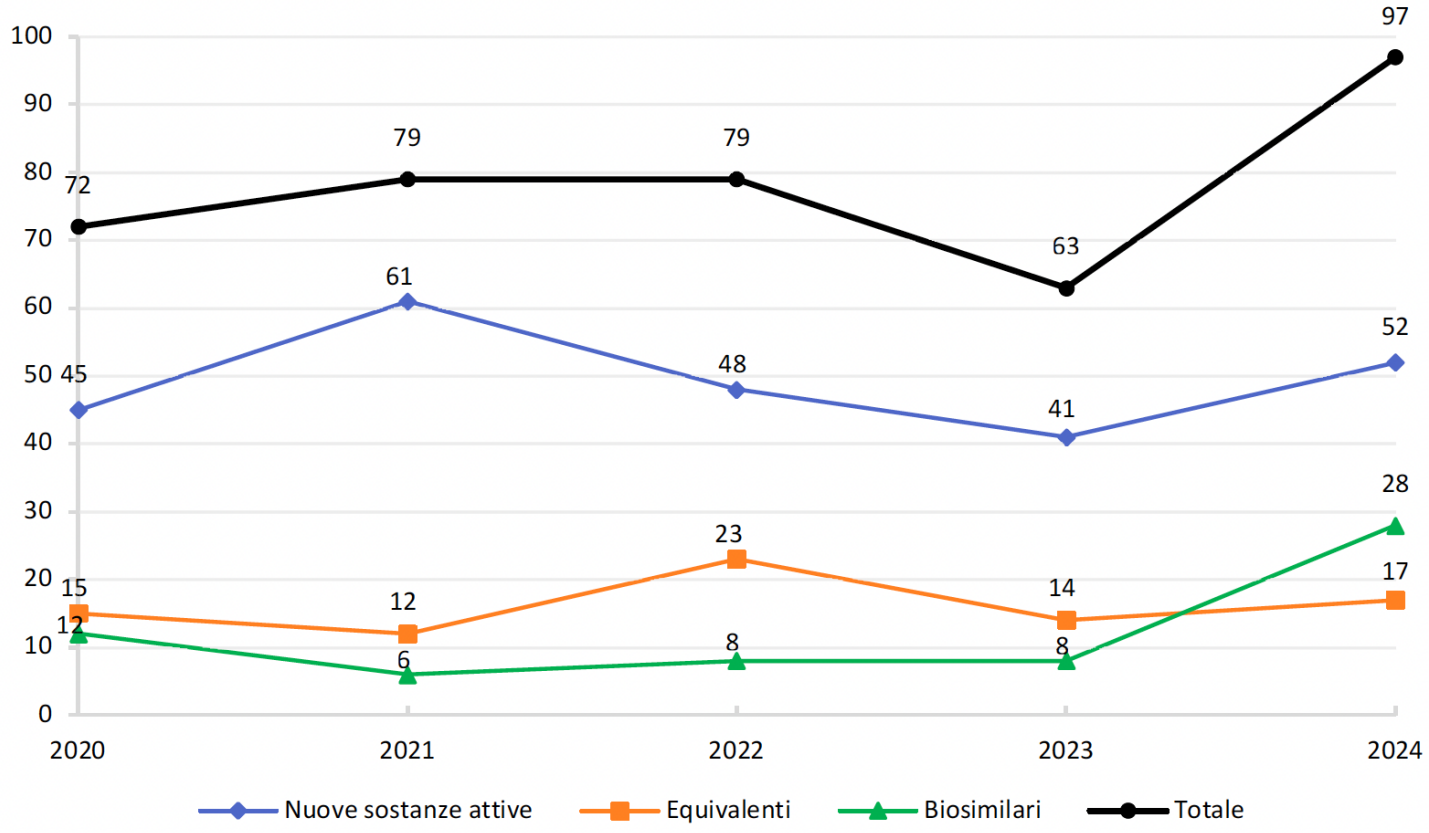


Figura 1.6 Nuove sostanze attive che hanno ricevuto un parere positivo da parte dell'EMA nel quinquennio 2020-2024, suddivisi per tipologia.

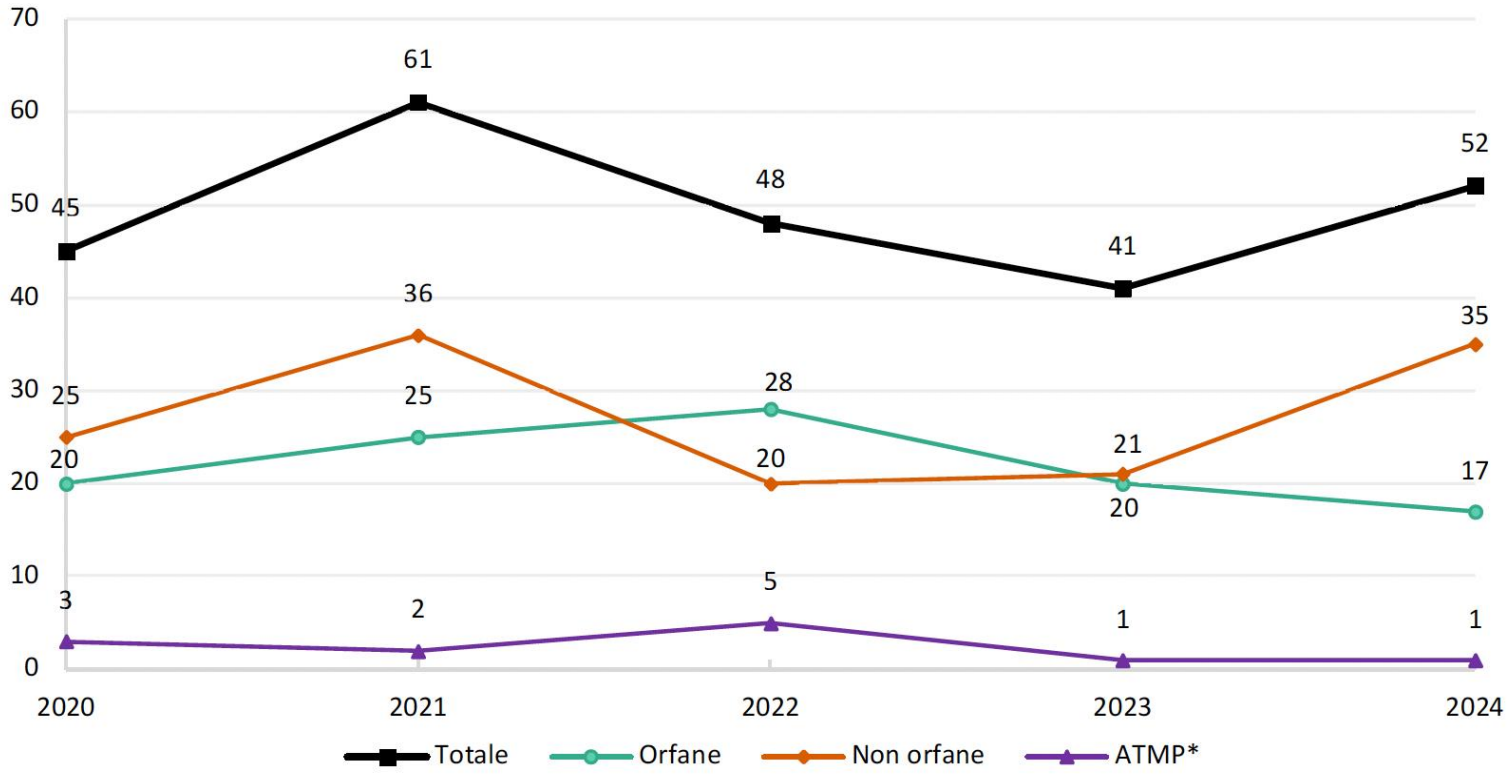


Figura 2.2 Nuovi medicinali in valutazione e con parere dell'EMA atteso nel 2025, divisi per tipologia.

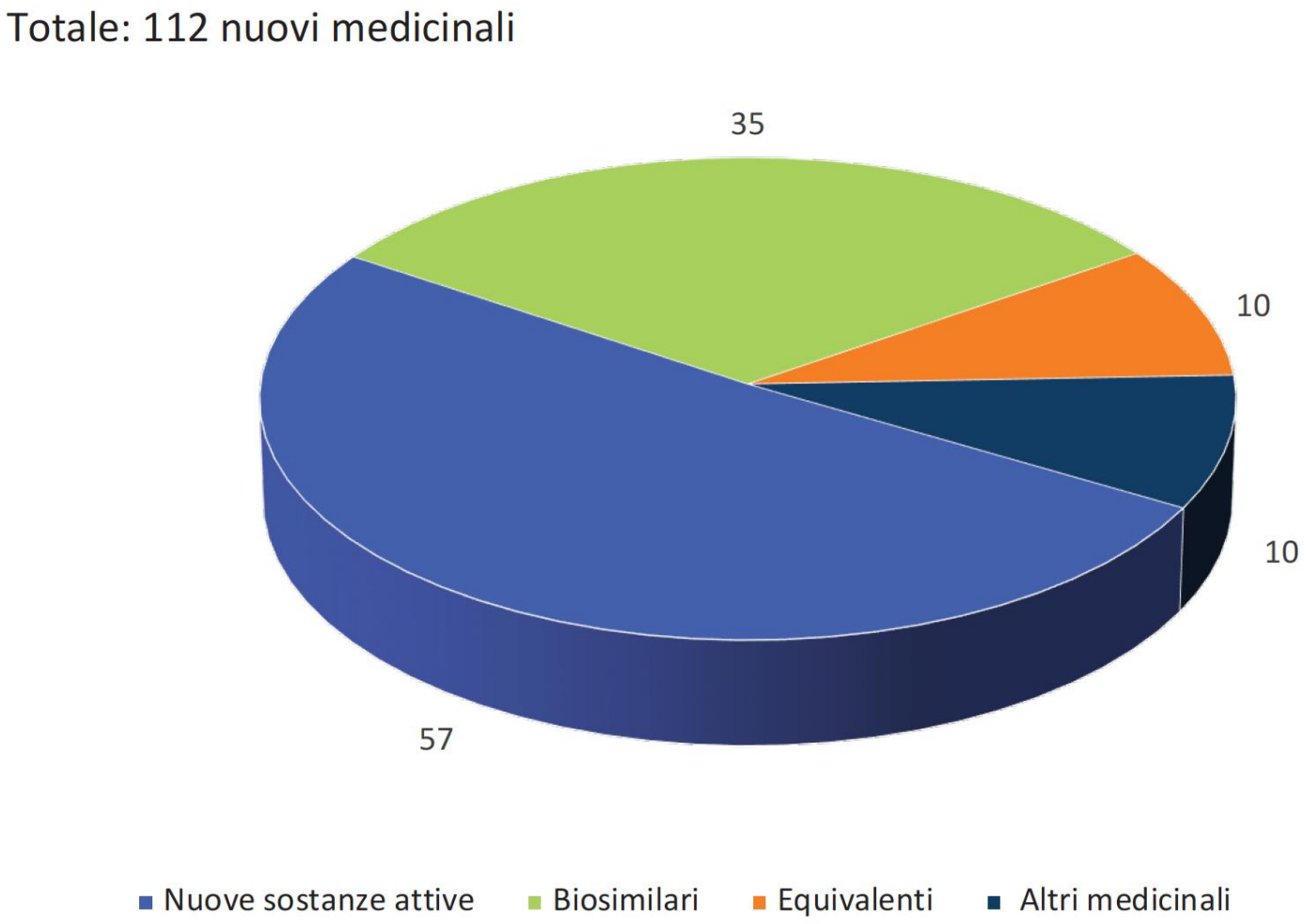
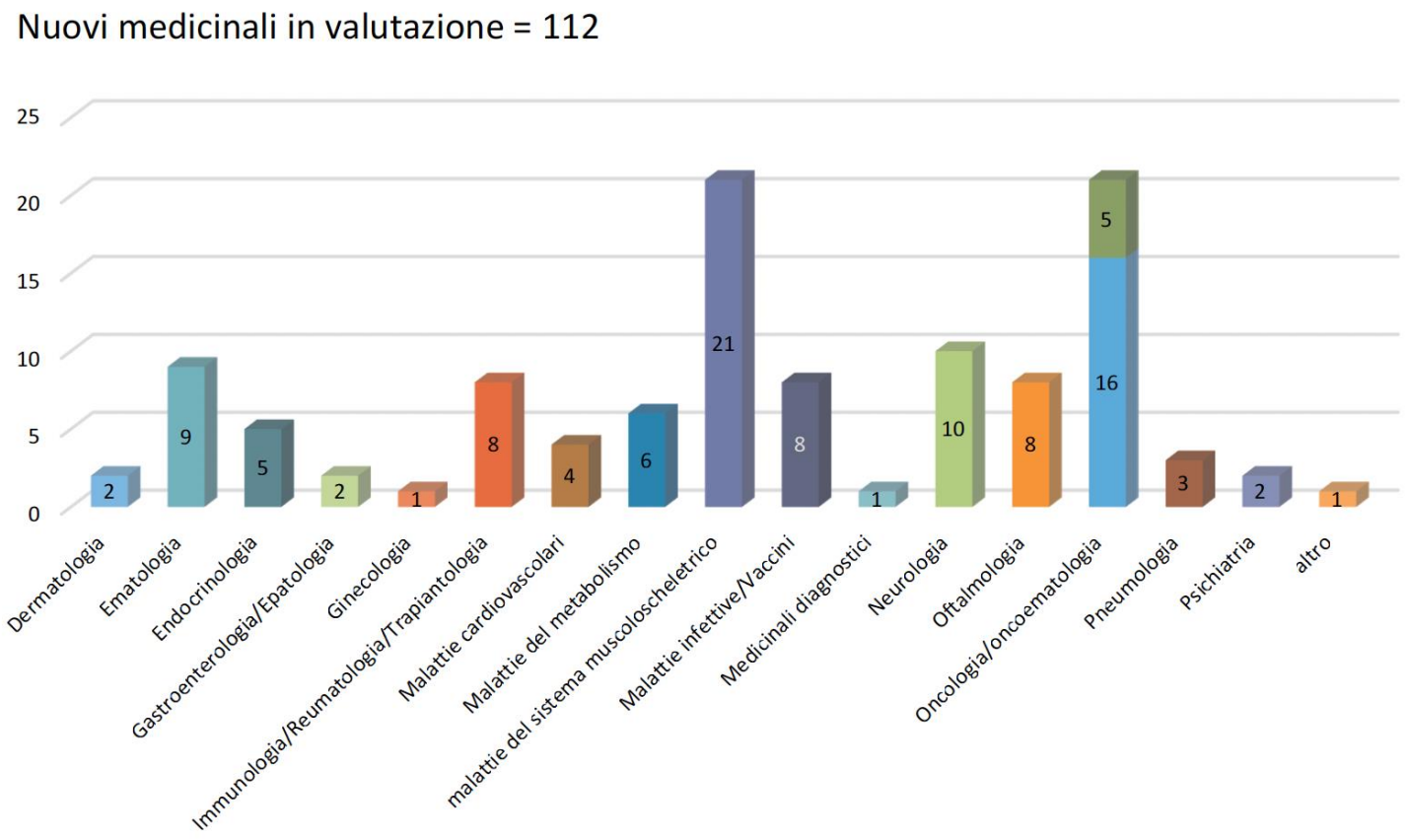
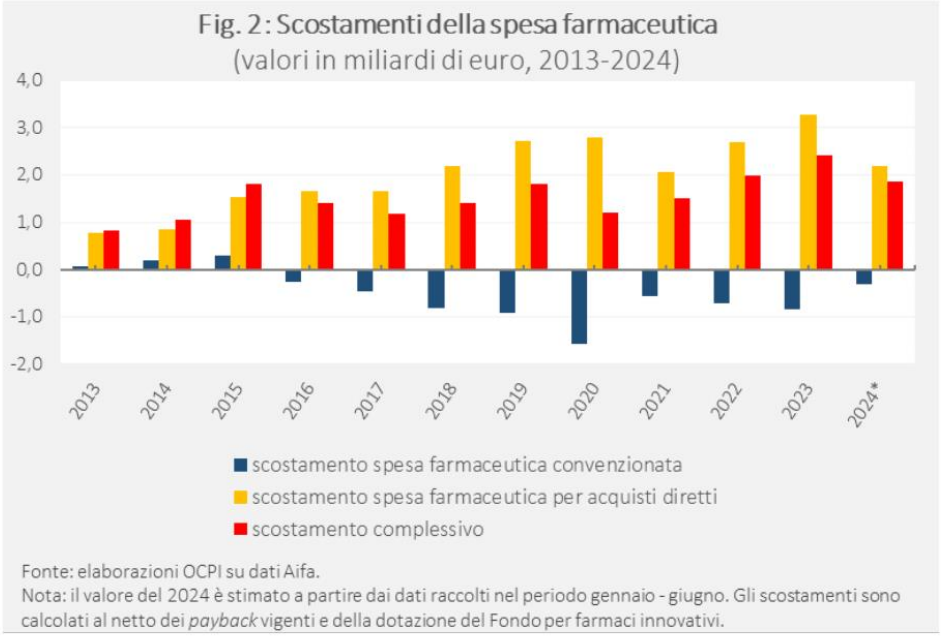


Figura 2.3 Nuovi medicinali in valutazione e con parere dell'EMA atteso nel 2025, divisi per area terapeutica.

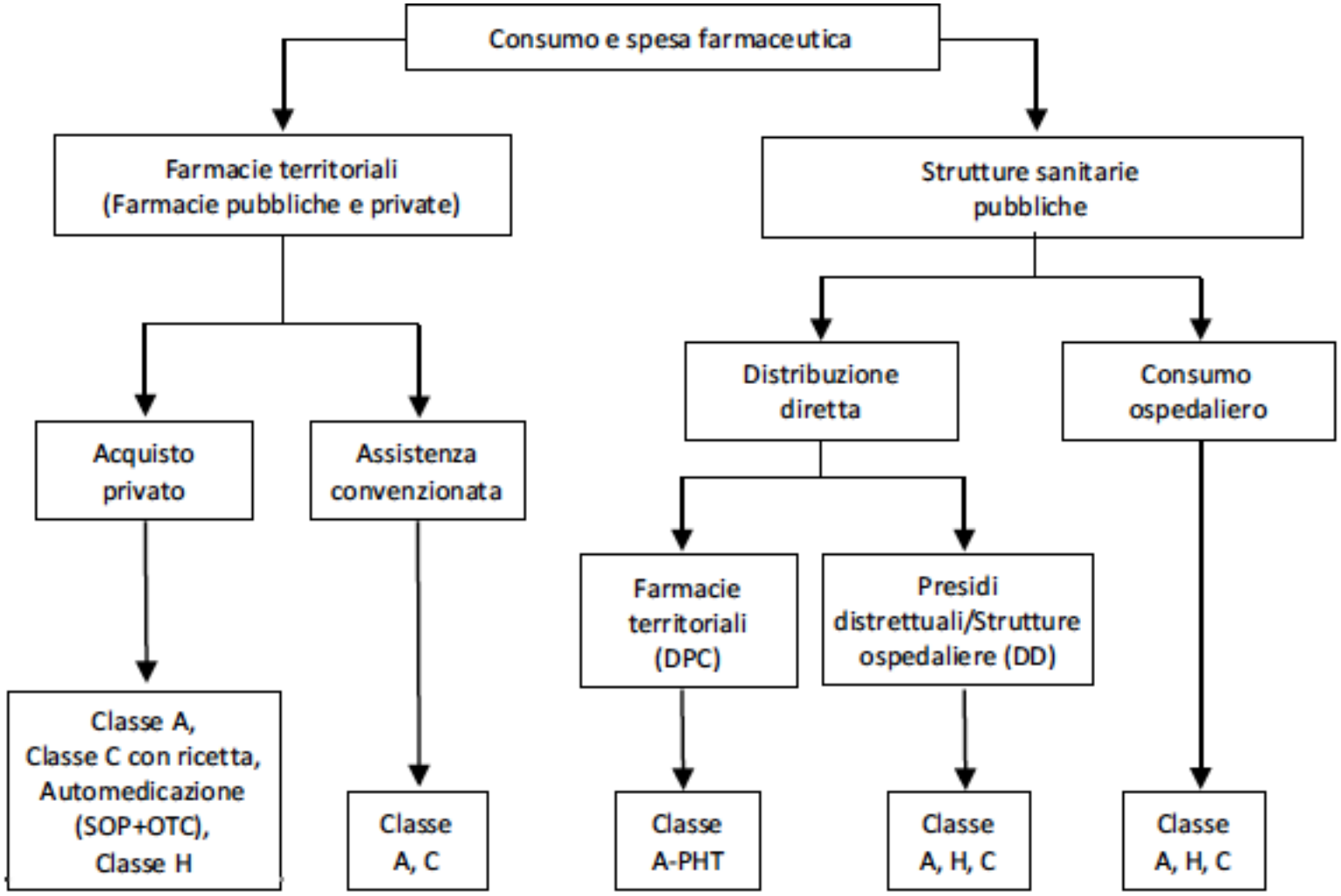


IL PAYBACK PER FARMACI E DISPOSITIVI MEDICI

Il payback è il meccanismo che si attiva quando la spesa per l'acquisto di specifici prodotti sanitari oltrepassa il relativo tetto stabilito dalla legge e, al fine di ricondurla sul livello programmato, pone una parte del rimborso a carico dei fornitori. Nell'ambito dell'efficientamento della spesa sanitaria pubblica, esso è stato introdotto per governare la spesa per farmaci e dispositivi medici, prevedendo oneri per i privati diversi nei due casi. In pratica, nel caso di farmaci convenzionati acquistati presso le farmacie aperte al pubblico, se a livello regionale si verifica il superamento del tetto di spesa stabilito l'intera filiera privata è tenuta a corrispondere il 100% dello scostamento. Diversamente, nel caso di farmaci acquistati direttamente dagli enti del SSN, i fornitori corrispondono il 50% dello scostamento. Lo stesso meccanismo di correzione si applica anche alla spesa per dispositivi medici



Fonte: elaborazioni OCPI su dati Aifa.
Nota: il valore del 2024 è stimato a partire dai dati raccolti nel periodo gennaio - giugno. Gli scostamenti sono calcolati al netto dei *payback* vigenti e della dotazione del Fondo per farmaci innovativi.


Consumo e spesa farmaceutica
Farmacie territoriali (Farmacie pubbliche e private)
Strutture sanitarie pubbliche
Acquisto privato
Assistenza convenzionata
Distribuzione diretta
Consumo ospedaliero
Classe A, Classe C con ricetta, Automedicazione (SOP+OTC), Classe H
Classe A, C
Farmacie territoriali (DPC)
Presidi distrettuali/Strutture ospedaliere (DD)
Classe A-PHT
Classe A, H, C
Classe A, H, C

FARMACOPEA

Europea: PE

Italiana: FUI

EUROPEA:

22 Luglio 1964 otto paesi di cui 1 non comunitario firmarono la *CONVENZIONE PER L'ELABORAZIONE DELLA PE* con 2 scopi fondamentali:

1) l'elaborazione di una farmacopea comune
2) l'attuazione di tutti i provvedimenti necessari per garantire il riconoscimento legale nei paesi firmatari

21 Giugno 1994 UE partecipa alla convenzione quale parte firmataria

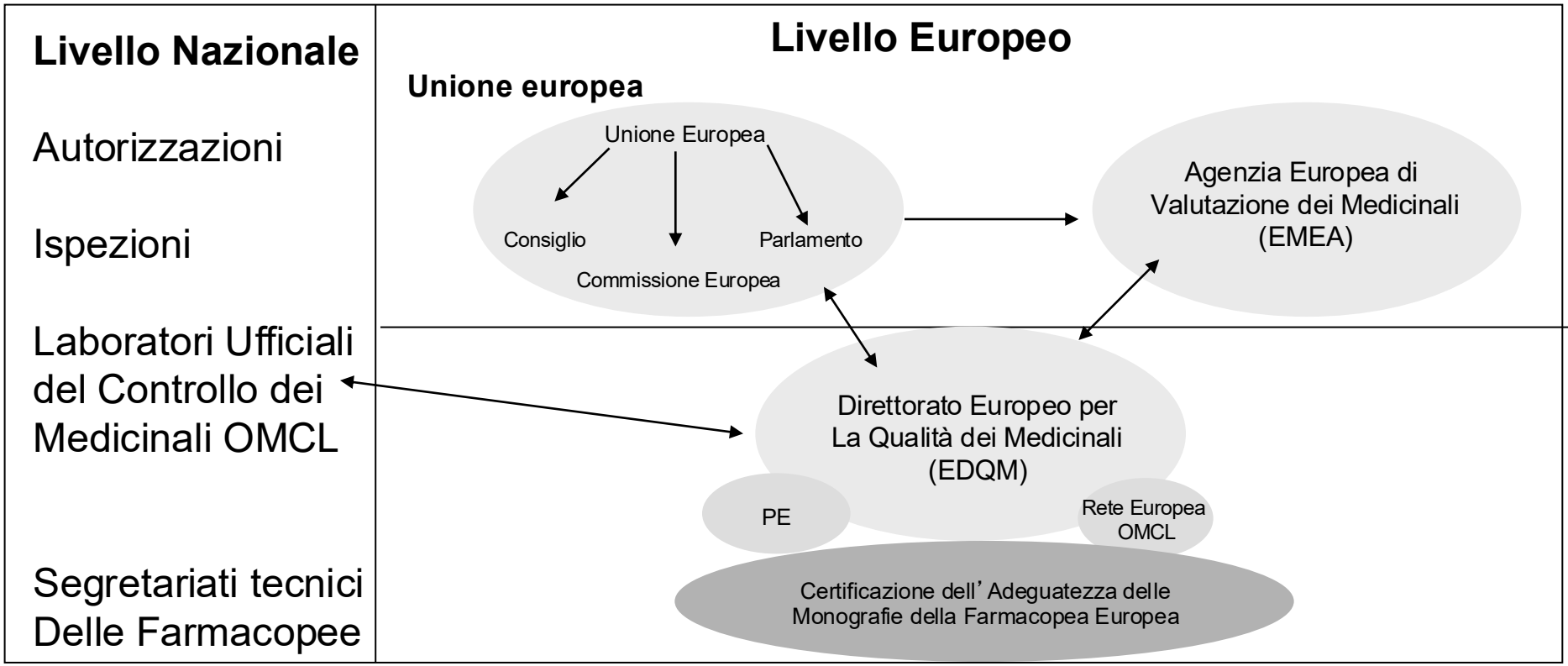
Oggi la Commissione è costituita da 38 Stati membri più la UE e da 16 osservatori tra cui l'OMS

2 ORGANI PRINCIPALI PER L'ELABORAZIONE:

1) *IL COMITATO DI SALUTE PUBBLICA:* formato da delegazioni nazionali nominate dalle Parti Contraenti: controllo generale

2) La Commissione della PE è responsabile della redazione dei testi; composta da delegazioni con non più di 3 membri nominati dalle Parti Contraenti.

Stabilire i metodi di analisi, nel predisporre la preparazione e l'adozione delle monografie



COMMISSIONE PER LA FARMACOPEA EUROPEA

La Commissione per la Farmacopea europea si riunisce a Strasburgo almeno tre volte all'anno ed è composta da delegati nazionali dei singoli Paesi

La Commissione deve:

- determinare i principi generali applicabili all'elaborazione della Farmacopea europea;
- decidere i relativi metodi di analisi;
- Preparare le monografie e i capitoli generali da includere nella Farmacopea europea e valutare le proposte di loro revisione o soppressione;
- Raccomandare la fissazione dei termini entro i quali le proprie decisioni di carattere tecnico devono essere rese esecutive nei territori delle parti contraenti.



La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.

L'edizione in vigore dal 1 gennaio 2020 è la decima (X)



L'elenco aggiornato dei testi in vigore è tenuto dall'Istituto Superiore di Sanità ed è consultabile al link: *http://www.iss.it/farc/.*

La Farmacopea europea è articolata in 2 volumi.

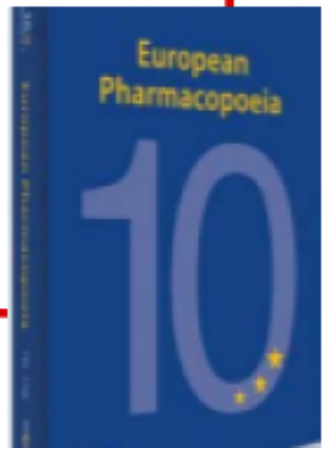
PRIMO VOLUME

- **Parte generale**, che comprende una prefazione, un'introduzione l'elenco dei membri della commissione
- **Capitoli generali**
- **Monografie generali**

SECONDO VOLUME

Monografie specifiche delle sostanze:

- prodotti chimici
- organici
- di sintesi o estrattivi
- inorganici
- vegetali
- biotecnologici



CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO

I controlli durante il processo sono effettuati per assicurare la consistenza delle condizioni durante la fermentazione e i successivi trattamenti e la consistenza della qualità del prodotto isolato. Si deve verificare con particolare attenzione che qualsiasi contaminazione microbica che può influenzare negativamente la qualità, la purezza e l'innocuità del prodotto sia rivelata mediante i controlli che vengono effettuati.

Le condizioni di produzione possono essere controllate, come appropriato, mediante idonee procedure per esempio per controllare e verificare:

- temperatura,
- pH,
- entità di areazione,
- entità di agitazione,
- pressione,

e per controllare la concentrazione del prodotto richiesto.

TRATTAMENTI SUCCESSIVI ALLA FERMENTAZIONE

Alla fine della fermentazione, il microrganismo produttore è inattivato o eliminato. Ulteriori trattamenti sono applicati per ridurre a un livello accettabile i residui originati dal terreno di coltura e per assicurare che il prodotto desiderato sia ottenuto con una qualità costante.

Il processo di purificazione impiegato (per esempio trattamento con carbone attivato, ultrafiltrazione, estrazione con solvente) deve dimostrare di ridurre al minimo o di eliminare:

— i residui che derivano dal microrganismo produttore, i terreni di coltura, i substrati e i precursori,

— i prodotti indesiderati della trasformazione dei substrati e dei precursori.

Se necessario sono effettuati saggi appropriati sia come controlli durante il processo sia sul prodotto di fermentazione isolato.

IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

I requisiti che il prodotto deve soddisfare durante il periodo di validità, così come i metodi di saggio specifici, sono riportati nella singola monografia.

0784

PRODOTTI OTTENUTI CON LA TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE

Producta ab arte ADN recombinandorum

Questa monografia dà i requisiti generali per lo sviluppo e la produzione di prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA). Questi requisiti possono non essere necessariamente completi per uno specifico caso; pertanto requisiti complementari o addizionali a quelli indicati possono essere imposti in una singola monografia o dall'Autorità competente.

La monografia non si applica agli organismi viventi modificati da utilizzare direttamente sull'uomo o sull'animale come, per esempio, i vaccini vivi.

DEFINIZIONE

I prodotti della tecnologia del rDNA sono ottenuti mediante una modificazione genetica nella quale il DNA che codifica per il prodotto richiesto è introdotto, di solito utilizzando un plasmide o un vettore virale, in un microrganismo o in una linea cellulare idonea, dove questo DNA è espresso e tradotto in proteina. Il prodotto desiderato è successivamente recuperato mediante estrazione e purificazione. La cellula o il microrganismo che non contengono ancora il vettore sono definiti come cellula ospite e l'associazione stabile dei due, usata nel processo di produzione, è definita sistema ospite-vettore.

PRODUZIONE

La produzione è basata su un sistema di lotto di semenza convalidato che utilizza una combinazione ospite-vettore, dimostratasi idonea ed approvata dall'Autorità competente. Il sistema di lotto di semenza si avvale di una banca cellulare primaria e di una banca cellulare di lavoro, ottenute dal lotto di semenza primario della combinazione ospite-vettore. Si deve stabilire una descrizione dettagliata delle fasi di coltura, estrazione e purificazione e la definizione del lotto di produzione.

Quando i prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante sono preparati con materie di origine umana o animale si applicano i requisiti del capitolo *5.1.7. Sicurezza virale.*

La determinazione dell'idoneità della combinazione ospite-vettore e la convalida del sistema di lotto di semenza comprendono i seguenti elementi.

CLONAGGIO ED ESPRESSIONE

L'idoneità del sistema ospite-vettore, in particolare per quello che riguarda la purezza microbiologica, si dimostra mediante i punti seguenti:

Caratterizzazione della cellula ospite per quanto riguarda l'origine, il fenotipo, il genotipo, e dei terreni di coltura cellulare;

Documentazione della strategia di clonaggio del gene e caratterizzazione del vettore ricombinante, incluso:

i. origine e caratterizzazione del gene;

ii. analisi della sequenza nucleotidica del gene clonato e delle zone di controllo contigue del vettore di espressione. Le sequenze clonate sono limitate al minimo e tutte le principali sequenze espresse sono chiaramente identificate e confermate a livello dell'RNA; la sequenza del DNA del gene clonato è confermata generalmente allo stadio di lotto di semenza e ai livelli uguali o superiori al normale livello di raddoppiamento della popolazione per una fermentazione completa. In alcuni sistemi, per esempio, quando copie multiple del gene sono inserite nel genoma di una linea cellulare continua, può non essere appropriato analizzare la sequenza del gene clonato a livello della produzione. In questi casi, può essere utile procedere con l'analisi mediante "Southern blot" del DNA cellulare totale o analizzare la sequenza dell'RNA messaggero (mRNA), prestando un'attenzione particolare alla caratterizzazione della proteina espressa;

iii. costruzione, caratteristiche genetiche e struttura del vettore di espressione nella sua totalità.

Caratterizzazione del sistema ospite-vettore, compreso:

i. meccanismo di trasferimento del vettore nelle cellule ospiti;

ii. numero di copie, stato fisico e stabilità del vettore all'interno della cellula ospite;

iii. mezzi utilizzati per promuovere e controllare l'espressione.

SISTEMA DI BANCA CELLULARE

La *banca cellulare primaria* è una sospensione omogenea delle cellule originali già trasformate per introduzione del vettore di espressione contenente il gene desiderato, ripartita in volumi uguali in recipienti singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido). In alcuni casi, può essere necessario stabilire banche cellulari primarie separate per il vettore di espressione e per le cellule ospiti.

La *banca cellulare di lavoro* è una sospensione omogenea del materiale cellulare derivato dalla o dalle banche cellulari primarie per un numero limitato di passaggi, ripartita in volumi uguali in recipienti singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido).

In entrambe queste banche cellulari, tutti i recipienti sono trattati in maniera identica durante la conservazione ed una volta usciti dal luogo di conservazione essi non sono reintrodotti nella riserva cellulare.

La banca cellulare può essere utilizzata per la produzione con un numero definito di passaggi oppure per la produzione in coltura continua.

Produzione con un numero definito di passaggi

Questo metodo di coltura è definito da un numero limitato di passaggi o di raddoppi di popolazione che non deve essere superato nel corso della produzione. Si deve indicare il numero massimo di raddoppi del numero di cellule o di livelli di passaggio durante i quali il processo di produzione abitualmente soddisfa ai criteri descritti più avanti.

Produzione in coltura continua

Con questo metodo di coltura il numero di passaggi o di raddoppi di popolazione non è limitato all'inizio della produzione. I criteri della raccolta e della fine della produzione devono essere definiti dal produttore. È necessario esercitare un controllo per tutta la durata della coltura; la frequenza richiesta e il tipo di controlli necessari dipendono dalla natura del sistema di produzione e del prodotto.

È necessario disporre di informazioni sull'integrità molecolare del gene espresso e sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche della cellula ospite dopo la coltivazione a lungo termine. L'accettazione delle raccolte per il successivo trattamento deve essere chiaramente vincolata al piano di controllo adottato ed è richiesta una definizione chiara del "lotto" prodotto destinato al successivo trattamento.

CONVALIDA DELLE BANCHE CELLULARI

La convalida delle banche cellulari comprende i punti seguenti:

i. stabilità, dimostrata misurando la vitalità cellulare e la conservazione del vettore nelle cellule;

ii. identità delle cellule mediante i caratteri fenotipici;

iii. se del caso, la dimostrazione che le banche cellulari sono esenti da agenti estranei potenzialmente oncogeni o infettivi (virus, batteri, funghi o micoplasmi). Un'attenzione particolare deve essere prestata ai virus che possono comunemente contaminare le specie dalle quali deriva la linea cellulare. Alcune linee cellulari contengono dei virus endogeni, per esempio retrovirus, che possono non essere rapidamente eliminati. Si devono effettuare dei saggi per evidenziare l'espressione di questi organismi, nelle differenti condizioni note come favorevoli a provocare la loro induzione;

iv. per le cellule di mammiferi, disponibilità di informazioni dettagliate sul potenziale oncogeno della banca cellulare.

CONTROLLO DELLE CELLULE

L'origine, la forma, la conservazione, l'uso e la stabilità alla frequenza di utilizzazione prevista, devono essere documentati in modo esauriente per tutte le banche cellulari nelle condizioni di conservazione e di recupero della coltura. Le nuove banche cellulari devono essere completamente convalidate.

CONVALIDA DEL PROCESSO DI PRODUZIONE

Estrazione e purificazione

Si deve convalidare per ciascuna fase della procedura di estrazione e di purificazione la capacità di eliminare e/o inattivare le sostanze contaminanti derivate dalla cellula ospite o dal terreno di coltura, in particolare particelle virali, proteine, acidi nucleici e sostanze aggiunte.

Gli studi di convalida sono effettuati per dimostrare che il processo di produzione soddisfa abitualmente ai criteri seguenti:

– esclusione di agenti estranei dal prodotto. Conviene effettuare, per esempio, degli studi sui virus che possiedono le caratteristiche chimico-fisiche appropriate e stabilire il potere di capacità di riduzione di questi contaminanti di ciascuna fase principale della purificazione;

– eliminazione adeguata dal prodotto dei contaminanti derivati dal vettore, dalla cellula ospite, dal terreno di coltura e dai reattivi. Il potere di riduzione nei riguardi del DNA deve essere stabilito con il metodo della contaminazione intenzionale. La riduzione delle proteine di origine animale può essere determinata mediante metodi immunochimici;

– mantenimento, nei limiti stabiliti, della resa di produzione della coltura;

– stabilità adeguata di ciascun intermedio di produzione e/o di fabbricazione, quando durante il processo è prevista una fase di conservazione intermedia.

Caratterizzazione della sostanza

L'identità, la purezza, l'attività biologica e la stabilità della soluzione madre finale di prodotto sono inizialmente stabilite mediante la realizzazione di un numero rilevante di saggi chimici, fisici, immunochimici e biologici. Prima dell'immissione in commercio del prodotto, il fabbricante sottopone a saggio ciascun lotto per verificare l'identità e la purezza ed effettua un dosaggio appropriato.

Riproducibilità della produzione

Effettuare saggi appropriati per dimostrare la riproducibilità della produzione e della purificazione. Questi saggi comprendono, in particolare, saggi di caratterizzazione, controlli in corso di produzione e saggi sui prodotti finiti, come per esempio:

Composizione in amminoacidi

Analisi parziale della sequenza degli amminoacidi. I dati della sequenza permettono di confermare che l'estremità *N*-terminale della proteina è stata correttamente prodotta e che gli amminoacidi *C*-terminali non sono scomparsi.

Mappa peptidica. La mappa peptidica per segmentazione chimica o enzimatica del prodotto proteico e l'analisi con un metodo appropriato, come l'elettroforesi bidimensionale su gel, l'elettroforesi capillare o la cromatografia liquida, deve dimostrare che non vi sono differenze significative tra la proteina in esame e la preparazione di riferimento. La mappa peptidica può essere anche usata per dimostrare che i legami disolfuro sono corretti.

Determinazione della massa molecolare

Conservazione del gene clonato. La quantità minima in percentuale delle cellule contenenti il vettore o il gene clonato dopo coltura è approvata dall'Autorità competente.

Proteine totali. Determinare la resa in proteine.

Purezza chimica. La purezza del prodotto proteico è analizzata per confronto con una preparazione di riferimento mediante un metodo appropriato come la cromatografia liquida, l'elettroforesi capillare o l'elettroforesi su gel di poliacrilammide e sodio dodecilsolfato.

Proteine derivate dalla cellula ospite. Le proteine derivate dalla cellula ospite sono rivelate mediante metodi

immunochimici usando, per esempio, antisieri policlonali diretti contro i componenti proteici del sistema ospite-vettore utilizzato per la fabbricazione del prodotto, salvo prescrizione diversa. Si possono utilizzare le procedure seguenti: dosaggi per competizione in fase liquida (per esempio dosaggio immunoradiologico), dosaggi per legame diretto in fase liquida e dosaggi per legame diretto usando antigeni immobilizzati su membrane di nitrocellulosa o simili (per esempio dosaggio per "dot-blot" immunologico, "Western blots"). I requisiti generali per la convalida delle procedure dei dosaggi immunologici sono riportati nel capitolo *Metodi immunochimici* (*2.7.1*). Inoltre i metodi di dosaggio immunologico dei contaminanti associati alle cellule ospiti soddisfano ai criteri seguenti:

– *Preparazioni di antigeni*. Si producono antisieri diretti contro una preparazione di antigeni derivante dall'organismo ospite, nel quale è stato inserito il vettore usato nel processo di fabbricazione, mancante del gene specifico che codifica per il prodotto. Questa cellula ospite è coltivata e le proteine si estraggono usando condizioni identiche a quelle usate per la coltura e l'estrazione durante il processo di fabbricazione. È inoltre possibile usare, per la preparazione degli antisieri, preparazioni di antigeni parzialmente purificate mediante applicazione di alcune fasi della purificazione del processo di fabbricazione.

– *Taratura e standardizzazione*. Dati quantitativi si ottengono per confronto con le curve dose-risposta ricavate usando preparazioni di riferimento di antigeni proteici derivati dalla cellula ospite. Poiché queste preparazioni sono miscele di proteine non ben definite, si prepara e si calibra una preparazione di riferimento mediante un appropriato metodo di determinazione delle proteine. Questa preparazione è conservata in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.

– *Antisieri.* Gli antisieri contengono anticorpi ad alta avidità di legame, capaci di riconoscere il maggior numero di proteine differenti nella miscela di antigeni e che non danno reazione crociata con il prodotto.

DNA derivato dalla cellula ospite e dal vettore. Il DNA residuo si rivela mediante analisi per ibridazione, usando tecniche analitiche indipendenti dalla sequenza e di appropriata sensibilità o mediante altre tecniche analitiche di sensibilità adeguata.

Analisi per ibridazione.

Il DNA del campione in esame è denaturato in modo da ottenere un DNA a singola elica, immobilizzato su nitrocellulosa o un altro filtro appropriato e ibridato con del DNA marcato (sonde di DNA) preparato a partire dal sistema ospite-vettore usato nella fabbricazione. Gli approcci sperimentali possibili sono numerosi, ma i metodi di ibridazione utilizzati per misurare il DNA del sistema ospite-vettore devono soddisfare i criteri seguenti:

– *Sonde di DNA.* Il DNA purificato è ottenuto dal sistema ospite-vettore coltivato nelle stesse condizioni di quelle utilizzate nel processo di fabbricazione. Il DNA cromosomico dell'ospite e il DNA del vettore possono essere preparati separatamente e usati come sonde.

– *Taratura e standardizzazione.* Dati quantitativi sono ottenuti per confronto con le risposte ottenute usando le preparazioni di riferimento. Le sonde del DNA cromosomico e le sonde del DNA del vettore sono usate rispettivamente con delle preparazioni di riferimento di DNA cromosomico e di DNA del vettore. Le preparazioni di riferimento sono tarate mediante misurazioni spettroscopiche e conservate in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.

– *Condizioni di ibridazione*. Le condizioni di ibridazione sono tali da assicurare un'ibridazione specifica tra le sonde e le preparazioni di riferimento del DNA, e le sostanze medicamentose non devono interferire con l'ibridazione alla concentrazione usata.

Tecniche indipendenti dalla sequenza

Le procedure appropriate comprendono: la rivelazione dei residui di citosina solfonata nel DNA a singola elica (con immobilizzazione del DNA su filtro, derivatizzazione *in situ* delle citosine, poi rivelazione e analisi quantitativa usando un anticorpo diretto nei confronti del gruppo solfonato); la rivelazione del DNA a singola elica usando un frammento di DNA a singola elica legato ad una proteina e ad un anticorpo per questa proteina. Né l'una né l'altra procedura richiede l'uso di DNA specifico dell'ospite o del vettore come dosaggio di riferimento. Tuttavia il metodo usato deve essere convalidato per assicurare il parallelismo con il DNA di riferimento usato, la linearità della risposta e la non interferenza della sostanza medicamentosa e degli eccipienti della formulazione alle diluizioni usate nel dosaggio.

IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

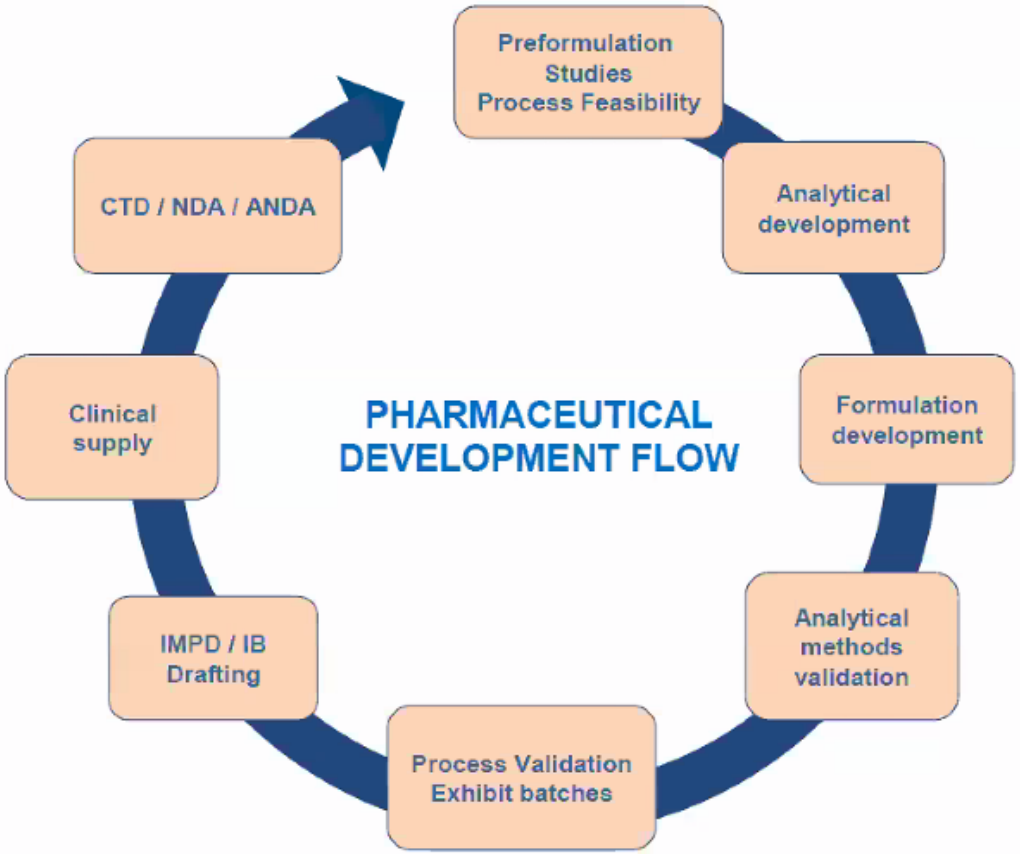
I requisiti che il prodotto finale (materia prima o forma farmaceutica) deve soddisfare durante il periodo di validità, come pure i saggi specifici, sono indicati nelle singole monografie.

FARMACI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI – FIGURE PROFESSIONALI

WEBINAR SIMPOSIO AFI 2021

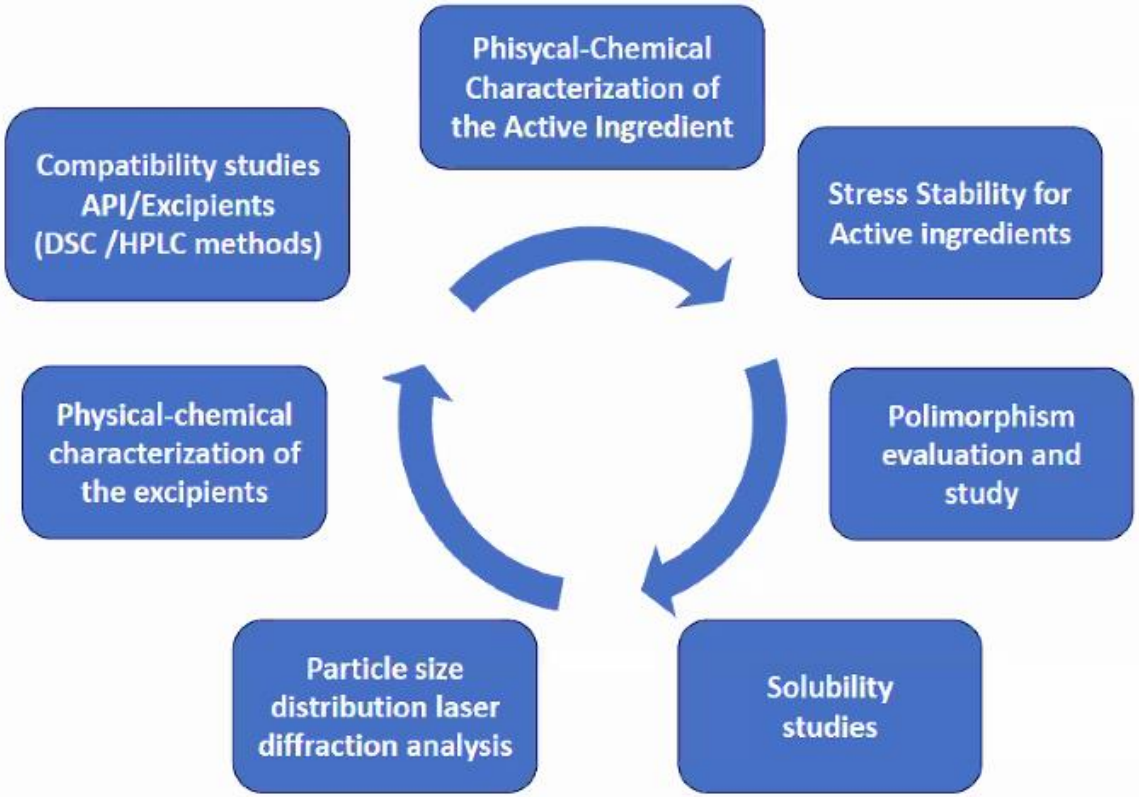
- Tecnico di produzione upstream/downstream
- Quality Assurance
- Quality Control
- Regulatory Affairs specialist
- Clinical project manager
- farmacovigilanza
- Informatore scientifico
- Validation specialist
- Medical Writer
- Medical Advisor
- Medical Liaison
- Medical Director
- Business Analytic Manager
- Marketing Access Manager
- Product specialist
- Project manager

Sviluppo formulativo/farmaceutico: Overview



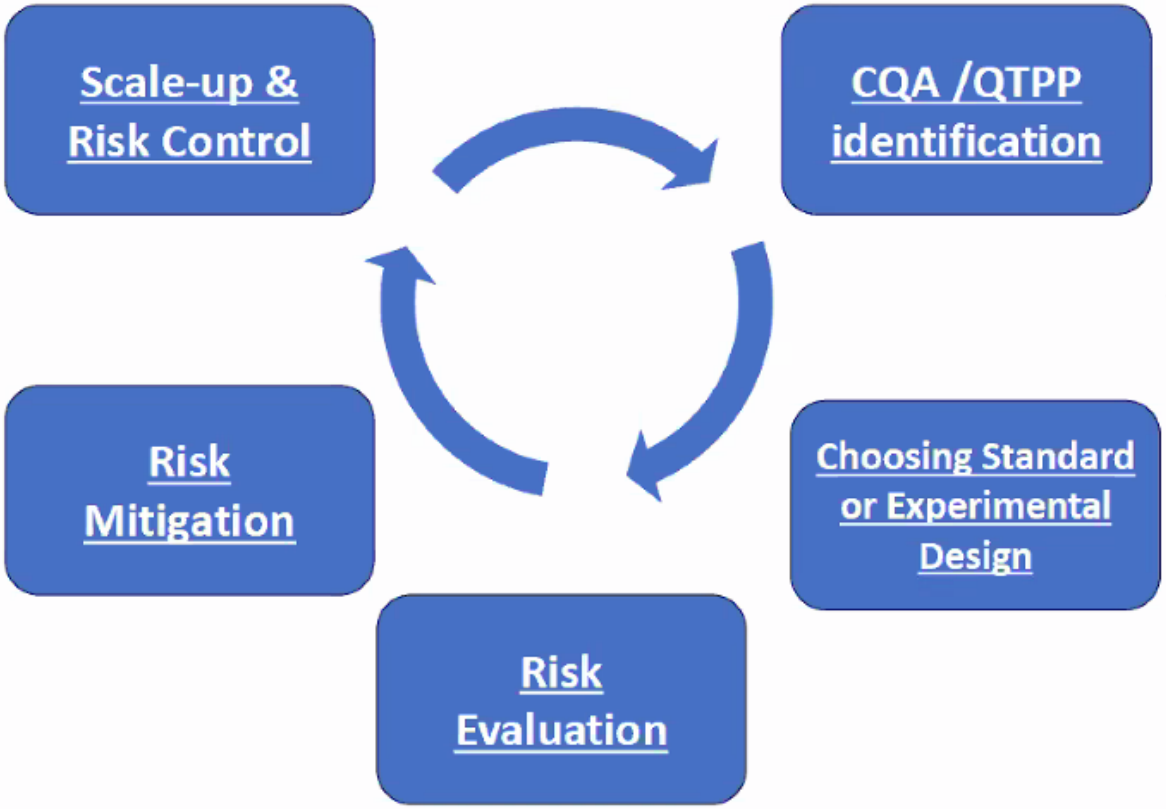
- **Players:**
  - Formulatore
  - Tecnologo di processo
  - Analista di sviluppo
  - Specialist in forniture cliniche
  - Specialist regolatorio

Sviluppo formulativo/farmaceutico: Opportunità

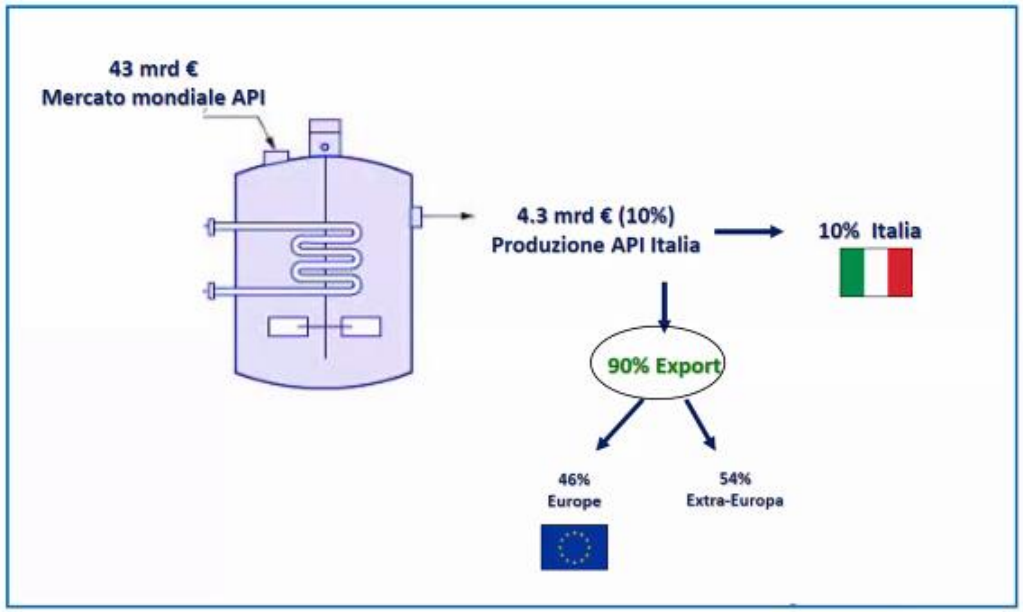


- **Players:**
  - Formulatore
  - Analista di sviluppo

Sviluppo formulativo/farmaceutico: Opportunità



- **Players:**
  - Formulatore
  - Tecnologo di processo



FEDERCHIMICA
ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi e intermedi per l'industria farmaceutica

- ✓ **4,3 miliardi** di euro di fatturato
- ✓ **72 imprese** produttrici (in prevalenza piccole e medie)
- ✓ **109 siti produttivi**
- ✓ **11.900 addetti** (i due terzi delle imprese ne hanno meno di 100)
- ✓ **3%** investimento in R&D

Fonte: Aschimfarma – Webinar AFI giugno 2021



Regulatory affairs is a profession developed from the desire of governments to protect public health by controlling the safety and efficacy of products in areas including pharmaceuticals, veterinary medicines, medical devices, pesticides, agrochemicals, cosmetics and complementary medicines, and by the companies responsible for the discovery, testing, manufacture and marketing of these products wanting to ensure that they supply products that are safe and make a worthwhile contribution to public health and welfare

Topra

Gli Affari regolatori & le diverse categorie merceologiche

- In ambito farmaceutico umano e veterinario



- In ambito food e food supplement



- In ambito pesticidi e settore agrochemico



- In ambito medical device



- In ambito cosmetico



VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI

ENDOVENA	•100% assorbimento •effetti immediati	•utilizzata in emergenza •possono essere iniettati grossi volumi •si possono somministrare sostanze irritanti diluite (KCl)	•aumentato rischio di effetti collaterali •l'infusione deve essere lenta •non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili
INTRAMUSCOLO	•assorbimento rapido per le soluzioni acquose •lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio	•si possono utilizzare volumi moderati •si utilizza per somministrare sostanze oleose	•non utilizzabile se il pz. è in terapia con anticoagulanti •dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti
SOTTOCUTANEA	•assorbimento rapido per le soluzioni acquose •lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio	•è utilizzata per soluzioni insolubili e per l'impianto di pellet solidi	•non utilizzabile per grossi volumi •dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti

Altre vie parenterali sono definite: VIE D'ORGANO

VIE DI SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

PER OS	• assorbimento variabile, che dipende da molti fattori •gli effetti compaiono dopo almeno 45-60 minuti	•è la via più economica e più sicura •possibilità di utilizzo di PREPARAZIONI RETARD	•il pz deve essere sveglio e collaborante •l'assorbimento incompleto può non permettere il raggiungimento della concentrazione minima efficace •effetto di primo passaggio
RETTALE	•assorbimento variabile e incompleto	•ha una latenza d'azione minore rispetto alla via per os	•parziale effetto di primo passaggio
SUBLINGUALE	•assorbimento rapido •l'effetto compare dopo pochi minuti	•utilizzata in emergenza •evita l'effetto di primo passaggio	• corretta assunzione del farmaco •aumentato rischio di effetti collaterali

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

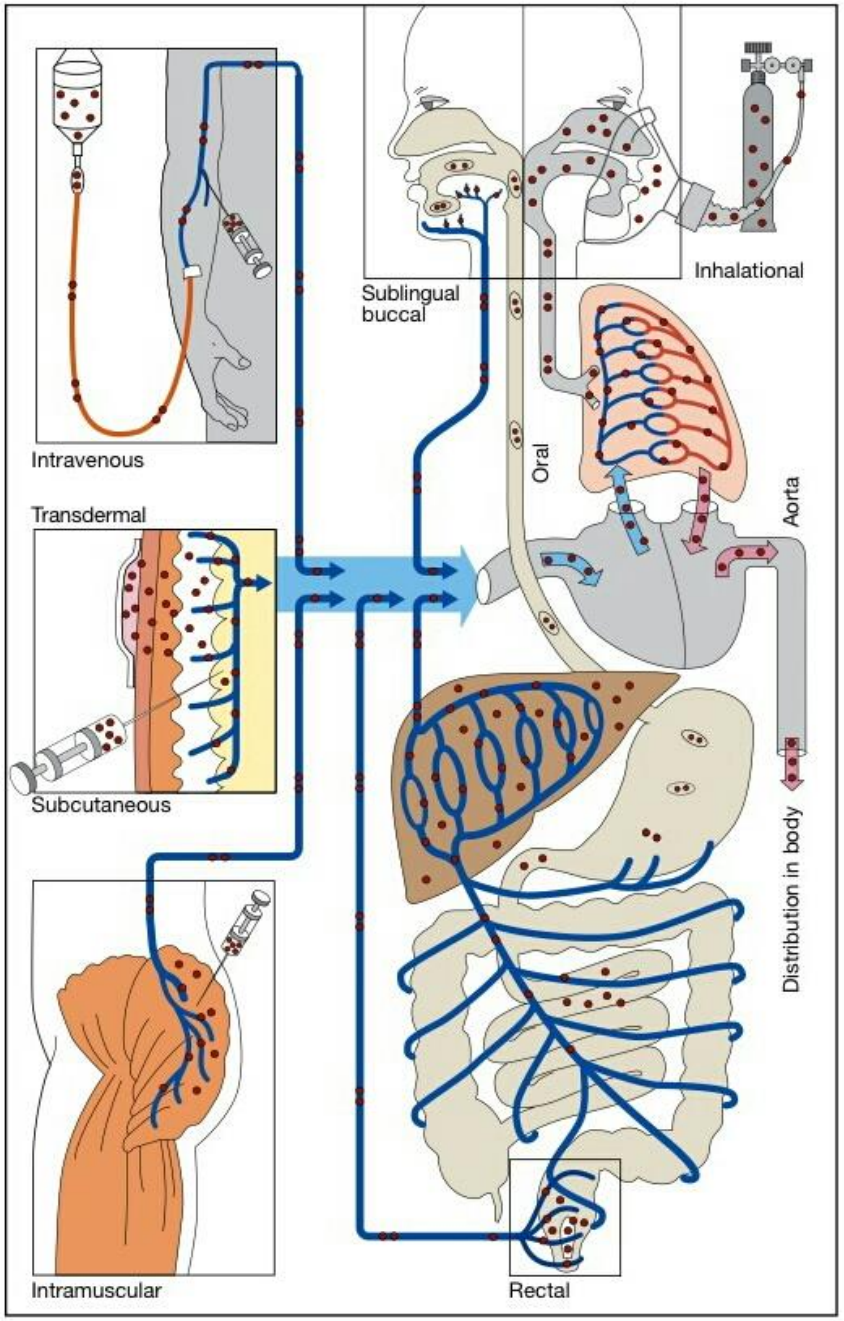
- ORALE
- CUTANEA
- POLMONARE
- RETTALE
- MAMMARIA
- CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

- ENDOVENOSA
- INTRAMUSCOLARE
- SOTTOCUTANEA
- INTRAPERITONEALE

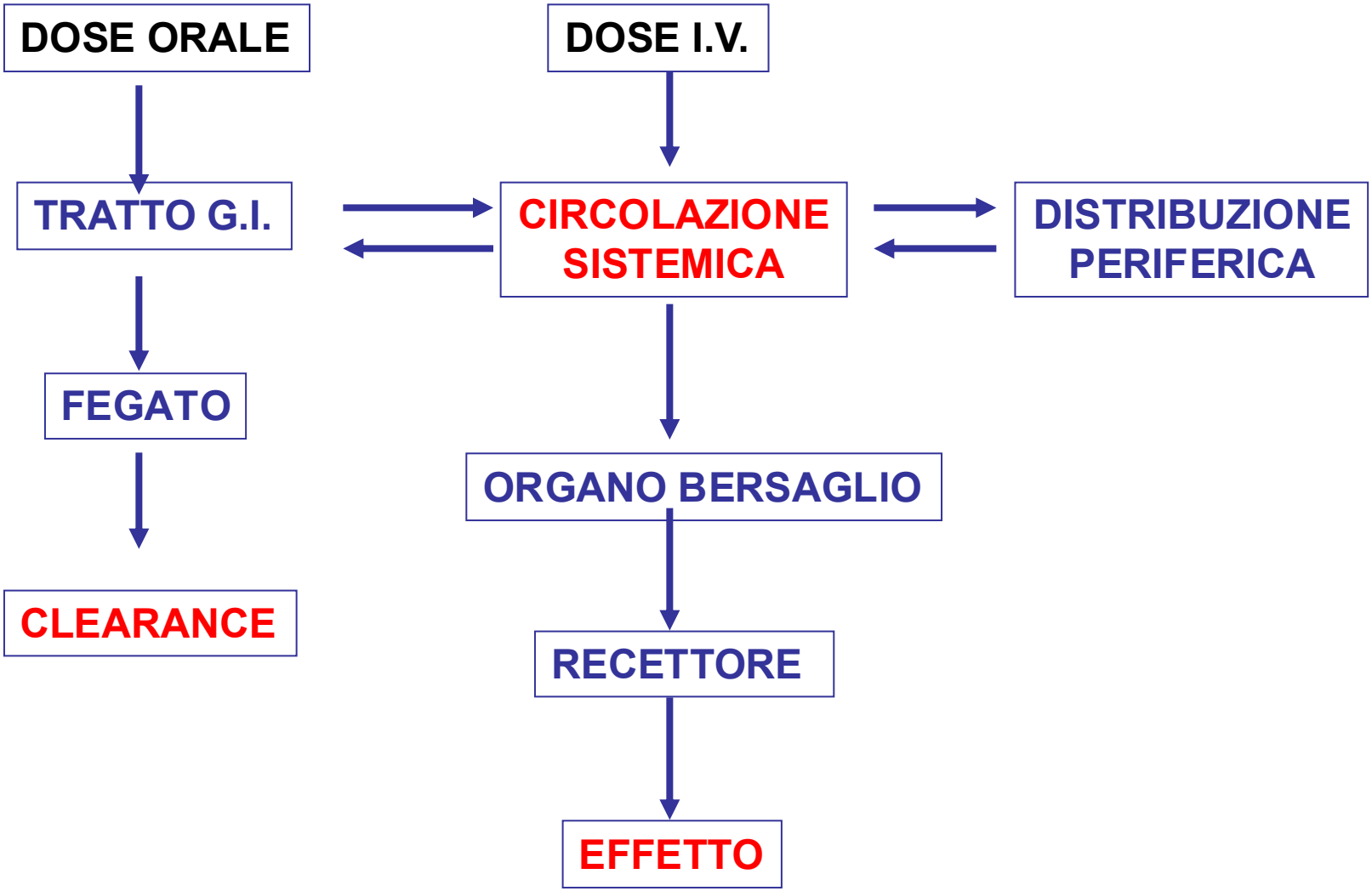
- EPIDURALE
- INTRARTICOLARE
- INTRAMIDOLLARE
- INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico



A. From application to distribution

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	FORMA FARMACEUTICA
ORALE	Soluzioni, sciroppi, elisir, sospensioni, emulsioni, gels, polveri, granuli, capsule, compresse
RETTALE	Suppositori, unguenti, creme, polveri, soluzioni
TOPICA	Unguenti, creme, paste, gels, lozioni, soluzioni, aerosol
PARENTERALE	iniezioni (emulsioni, sospensioni, soluzioni), impianti, irrigazioni, soluzioni da dialisi
POLMONARE	aerosol, (soluzioni, sospensioni, emulsioni, polveri), inalazioni, sprays


DOSE ORALE
DOSE I.V.
TRATTO G.I.
CIRCOLAZIONE SISTEMICA
DISTRIBUZIONE PERIFERICA
FEGATO
ORGANO BERSAGLIO
CLEARANCE
RECETTORE
EFFETTO

- FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO **CONVENZIONALE**

- FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO **MODIFICATO**

  FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO **PROTRATTO**

  PIU' LENTO

  FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO **RITARDATO**

  GASTRO-RESISTENTI

  FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO **RIPETUTO**

- biodisponibilità: velocità ed entità con cui il principio attivo viene assorbito e diventa disponibile al sito d'azione
- equivalenti farmaceutici: identico p.a., quantità, f.f.; possono non contenere gli stessi eccipienti.
- bioequivalenti: devono inoltre avere la stessa velocità ed entità con le quali il p.a. si rende disponibile
- alternativi: identica molecola, non necessariamente nella stessa quantità o f.f.

BIOFARMACEUTICA

studia la relazione tra formulazione, metodo di preparazione e la liberazione del farmaco

BIODISPONIBILITÀ

assicura

- la qualità

BIOEQUIVALENZA

assicura

- efficacia terapeut.
- sicurezza d'uso

biofarmaceutica

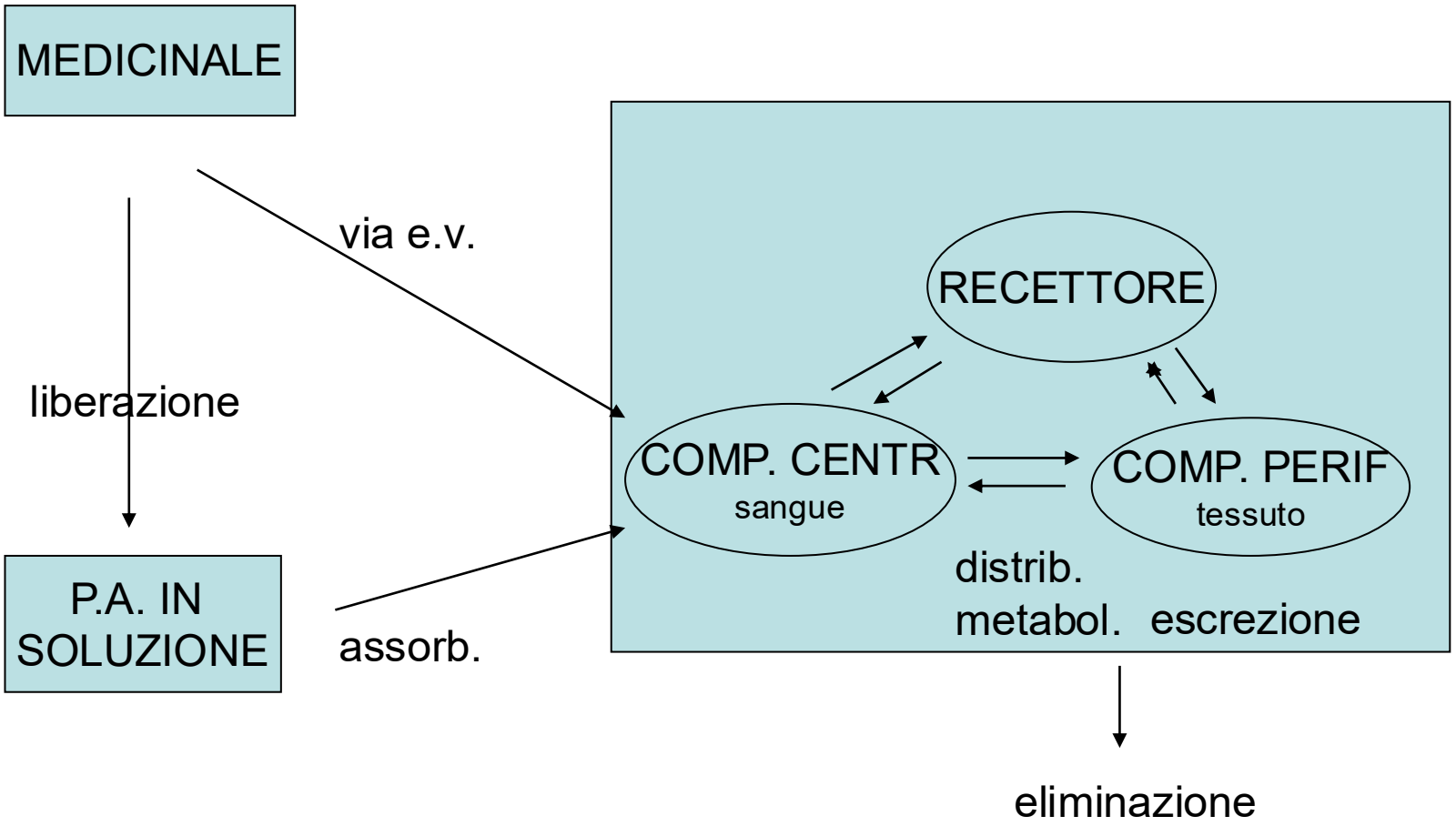
ricerca farmacologica ricerca tecnologica

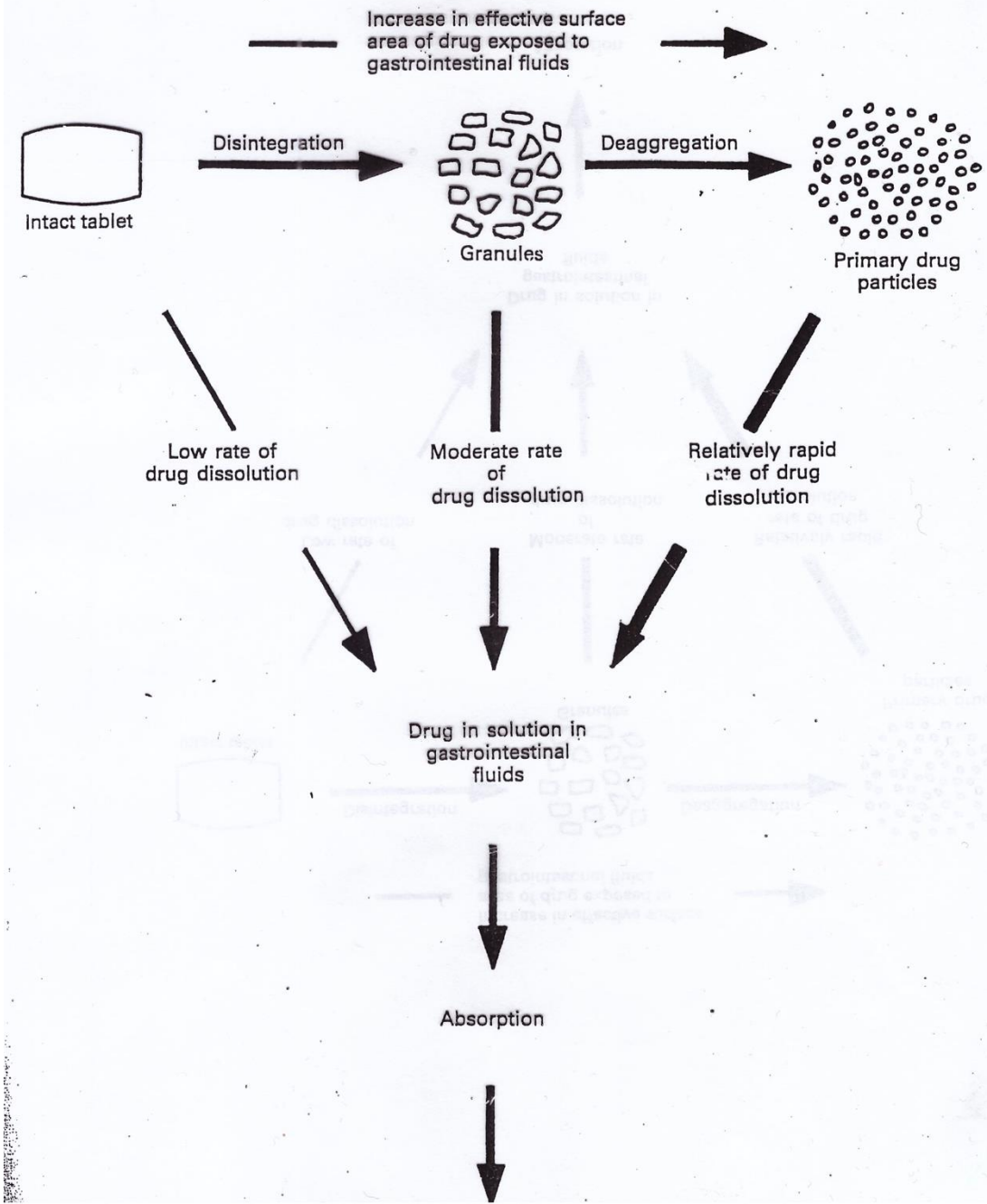
farmacocinetica : descrive l'andamento della concentrazione plasmatica del p.a.

farmacodinamica : descrive l'intensità e la durata dell'effetto farmacologico

SISTEMA LADME

Liberazione-Assorbimento-Distribuzione-Metabolismo-Escrezione




Increase in effective surface area of drug exposed to gastrointestinal fluids
Intact tablet
Disintegration
Granules
Deaggregation
Primary drug particles
Low rate of drug dissolution
Moderate rate of drug dissolution
Relatively rapid rate of drug dissolution
Drug in solution in gastrointestinal fluids
Absorption

BIOFARMACEUTICA

- PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE DI UN FARMACO,
- FORMA FARMACEUTICA,
- VIA DI SOMMINISTRAZIONE

↓

- VELOCITÀ,
- ENTITÀ DEL PROCESSO DI ASSORBIMENTO

FATTORI DETERMINANTI

- RILASCIO DALLA FORMA FARMACEUTICA
- DISSOLUZIONE NEI FLUIDI BIOLOGICI
- STABILITÀ NEI FLUIDI
- PERMEABILITÀ ATTRAVERSO LA MEMBRANA
- METABOLISMO PRESISTEMICO

FARMACOCINETICA

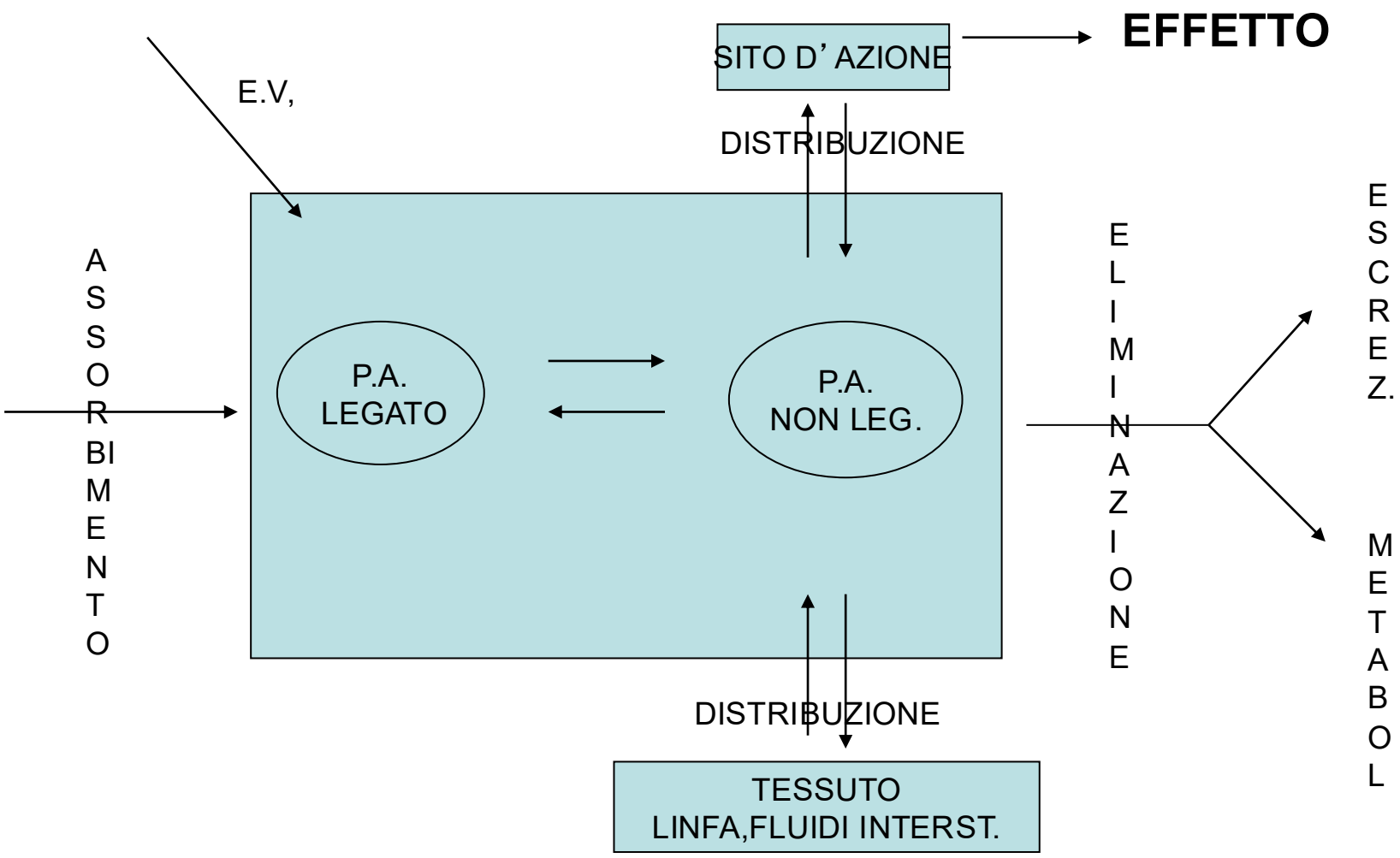
- DISTRIBUZIONE
- METABOLISMO
- ESCREZIONE



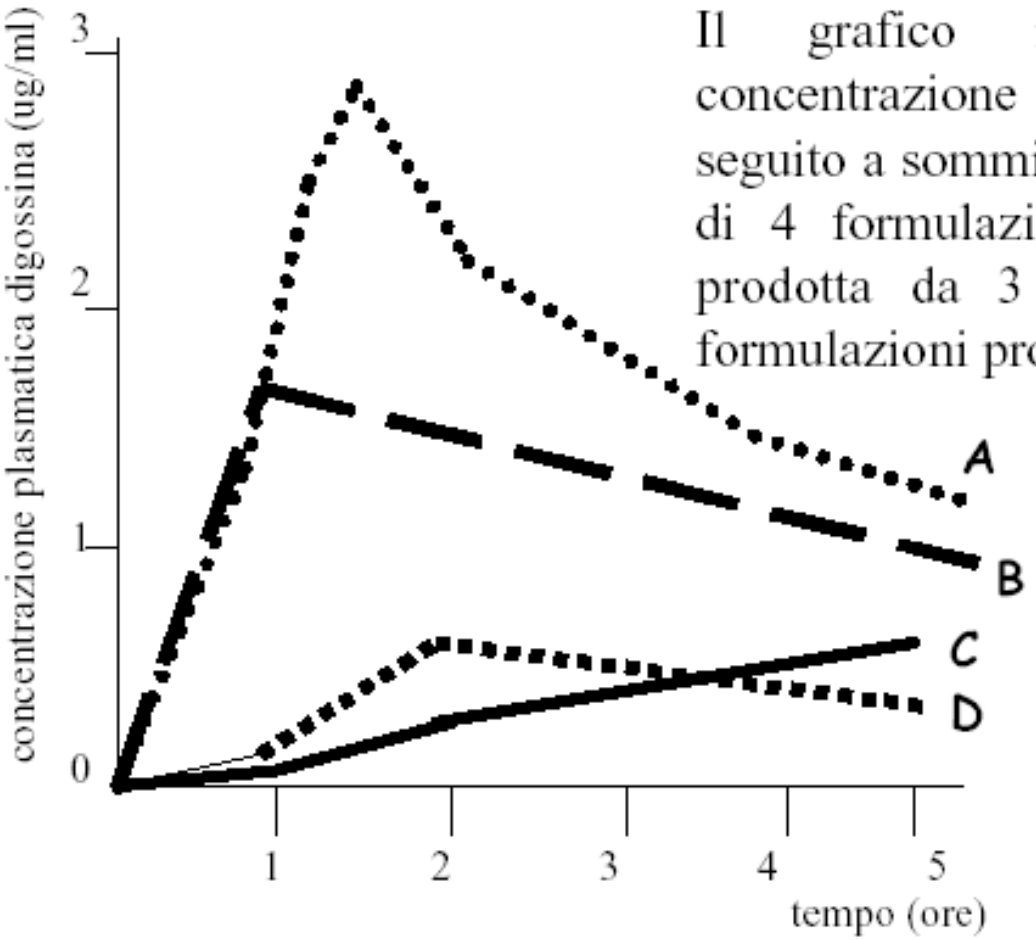
FARMACODINAMICA

- DURATA, ENTITÀ DELL'EFFETTO TERAPEUTICO

DISTRIBUZIONE - ELIMINAZIONE



VARIABILITA' FARMACOCINETICA

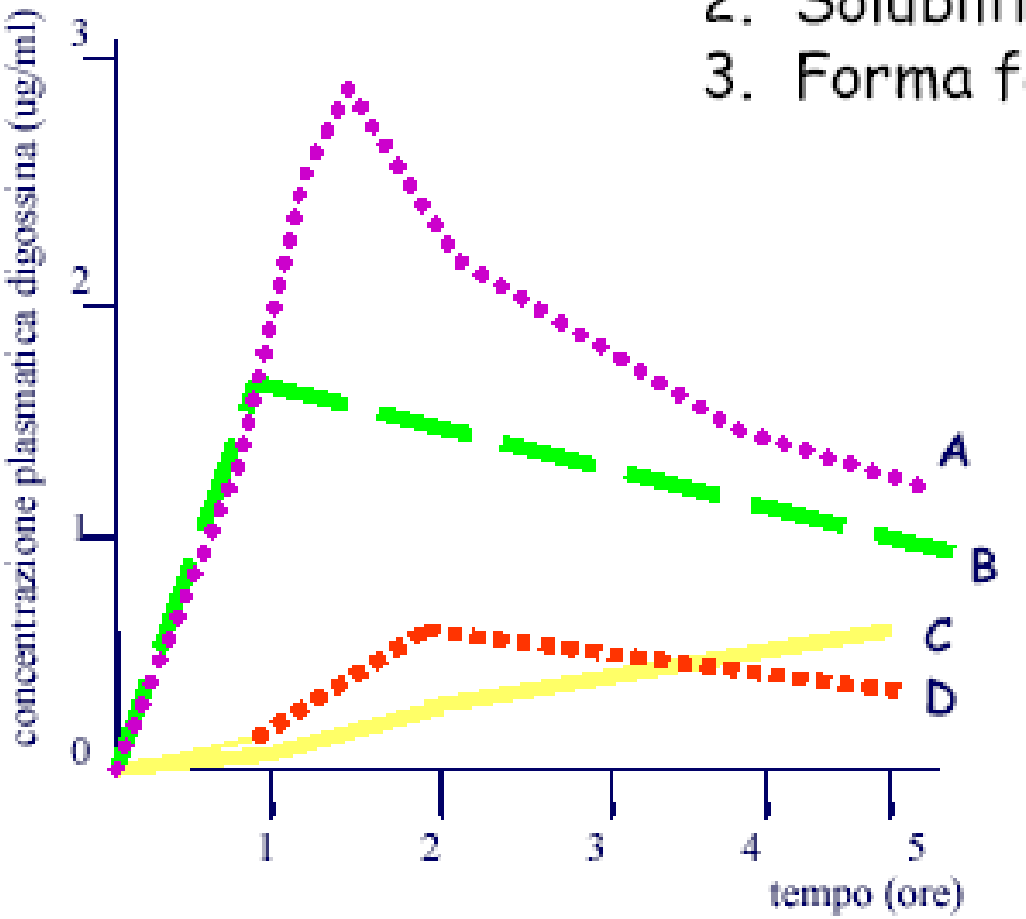


Il grafico mostra l'andamento della concentrazione plasmatica di digossina in seguito a somministrazione allo stesso soggetto di 4 formulazioni commerciali di digossina prodotta da 3 ditte diverse (B e C sono formulazioni prodotte dalla stessa ditta)

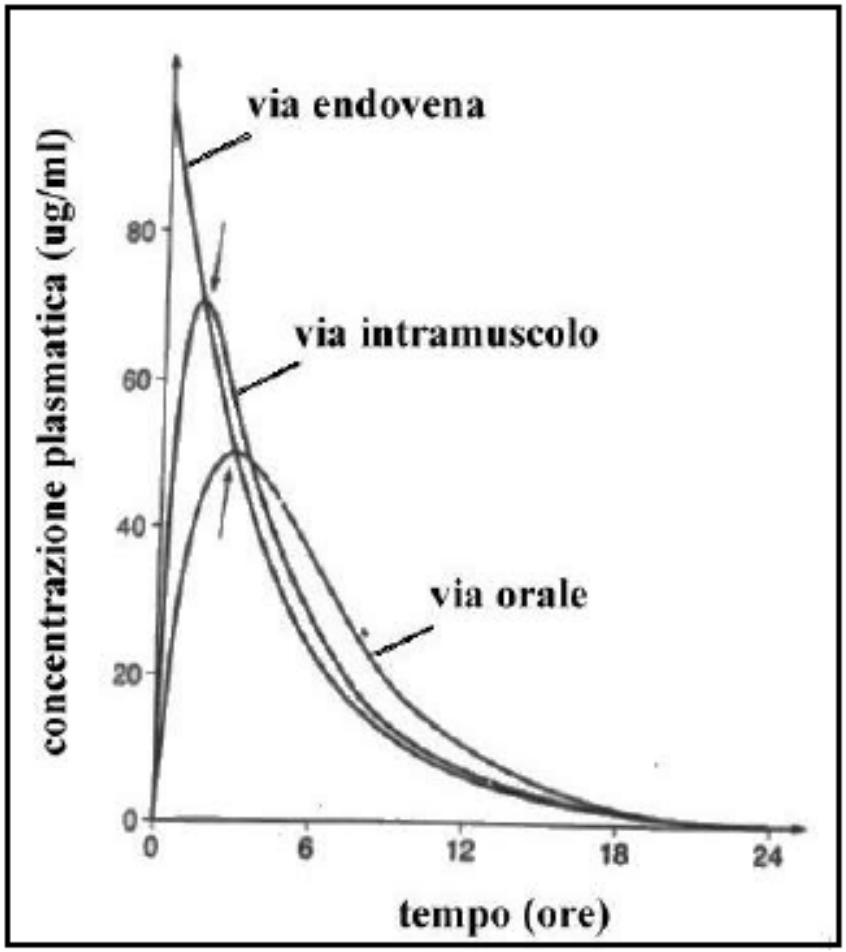
LA DIVERSA BIODISPONIBILITA' PROVOCA PICCHI PLASMATICI DIVERSI SIA IN TERMINI QUANTITATIVI CHE TEMPORALI

FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA'

1. Effetto di primo passaggio
2. Solubilità del farmaco
3. Forma farmaceutica



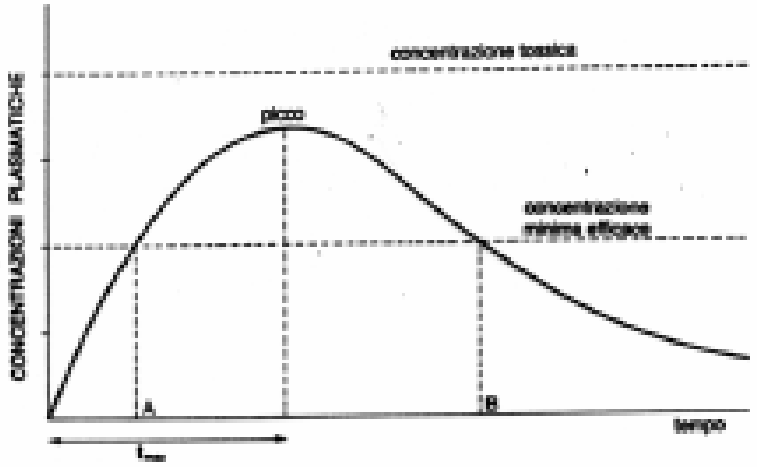
La velocità di assorbimento varia a seconda della via di somministrazione utilizzata

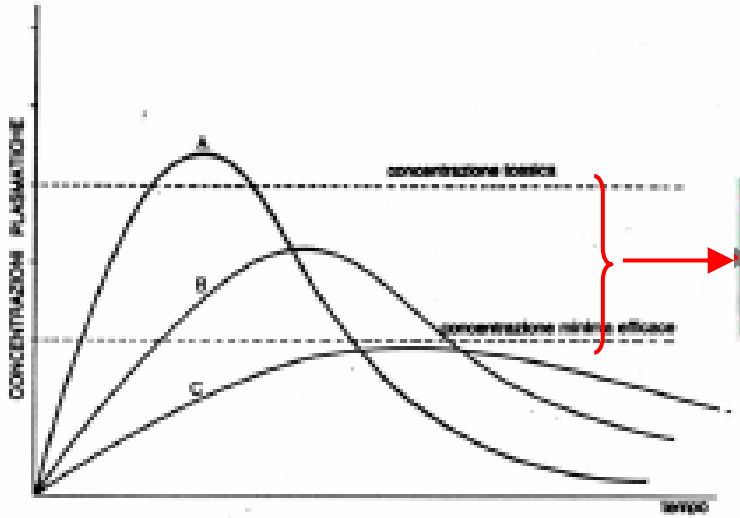


La concentrazione plasmatica di un farmaco nell'unità di tempo dipende dalla differenza tra la quantità assorbita e la quantità eliminata

Il picco di concentrazione plasmatica di un farmaco dipende dalla velocità di assorbimento: più lento è l'assorbimento, più basso è il picco plasmatico

FINESTRA TERAPEUTICA





La dose e la via di somministrazione influenzano l'altezza del picco plasmatico che deve trovarsi tra la concentrazione minima efficace e la concentrazione tossica



BIODISPONIBILITA'

Un prodotto farmaceutico deve garantire efficacia e sicurezza
In maniera riproducibile.
Il prodotto deve quindi rendere il principio attivo disponibile al sito di azione per un adeguato periodo di tempo ed ad una concentrazione tale da assicurare un effetto terapeutico, ma non da indurre effetti tossici.
La concentrazione al sito d'azione è la biodisponibilità, che dipende da:

quantità totale di farmaco ceduto dalla forma farmaceutica che raggiunge inalterato il circolo sistemico

velocità con cui la quota di farmaco disponibile raggiunge il sito d'azione

BIODISPONIBILITA'

Si definisce biodisponibilità la frazione di farmaco non modificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via

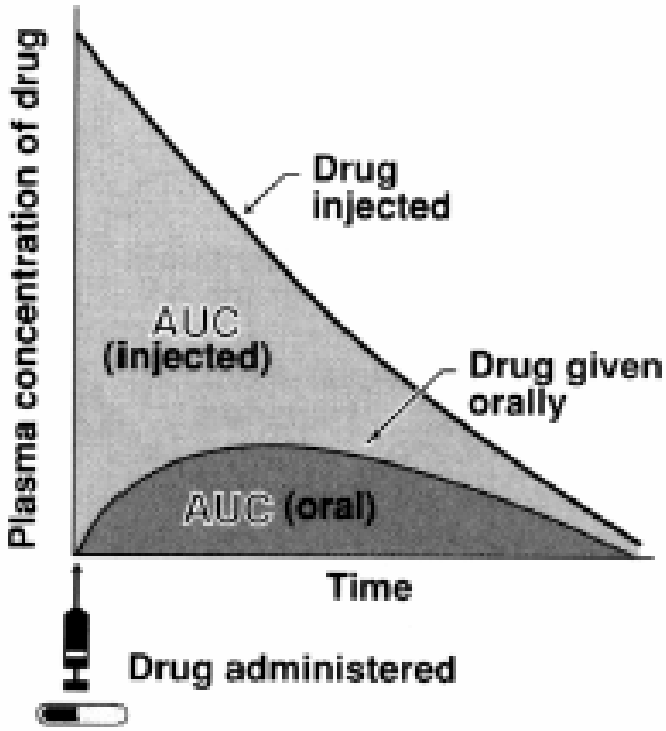
Vie di somministrazione e biodisponibilità

Endovenosa	100%
Intramuscolare	$\leq$ 100%
Sottocutanea	$\leq$ 100%
Orale	$<$ 100%
Rettale	$<$ 100%
Inalatoria	$<$ 100%
Transdermica	$\leq$ 100%

DETERMINAZIONE DELLA BIODISPONIBILITA'

Se si riporta in un grafico la concentrazione plasmatica di un farmaco rispetto al tempo, si determina l'AREA SOTTO LA CURVA che rappresenta la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione

$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$



La biodisponibilità di un farmaco somministrato per via orale è il rapporto tra l'area calcolata per la via orale e l'area calcolata per la via endovenosa

CLASSIFICAZIONE DEGLI ECCIPIENTI

In base al ruolo svolto nelle fasi di fabbricazione del preparato medicinale e di rilascio del farmaco:

- COSTITUZIONE
- PRODUZIONE
- RILASCIO (BIOFARMACEUTICA)
- CONSERVAZIONE
- PRESENTAZIONE

FUNZIONE DEGLI ECCIPIENTI

- Aiutare la lavorazione
- Proteggere, supportare o aumentare la stabilità, la biodisponibilità o l'accettazione da parte del paziente
- Aiutare l'identificazione del prodotto
- Potenziare qualsiasi altro attributo di sicurezza ed efficacia del prodotto medicinale durante lo stoccaggio o l'uso

FONTI DEGLI ECCIPIENTI

FONTE	ECCIPIENTE
ANIMALI	GELATINA., LATTOSIO, ACIDO STEARICO
PIANTE	AMIDI., ZUCCHERI, CELLULOSE, ACIDO STEARICO
ALGHE	ALGINATI
FUNGHI	GOMME XANTANICHE
INSETTI	GOMMA LACCA
MINERALI	FOSFATO DI CALCIO BIBASICO, SOLFATO DI CALCIO
PRODOTTI SINTETICI	POVIDONE, POLISORBATI, GLICOL PROPILENICI

ECCIPIENTI CON RUOLO COSTITUTIVO

- Diluenti
- Assorbenti
- Adsorbenti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA PRODUZIONE

- Lubrificanti
- Leganti
- Antiaderenti
- Glidanti
- Plasticizzanti
- Tensioattivi
- Umettanti
- Viscosizzanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NEL RILASCIO DEI FARMACI

- Disgreganti
- Polimeri per il rilascio
- Bagnanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA CONSERVAZIONE

- Antimicrobici
- Chelanti
- Antiossidanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA PRESENTAZIONE

- ✓ Aromatizzanti ed edulcoranti
- ✓ Coloranti

FUNZIONI DEGLI ECCIPIENTI O ADDITIVI

- Solubilizzanti
- Sospendenti
- Ispessenti
- Emulsionanti
- Conservanti

FUNZIONI DEGLI ECCIPIENTI

DILUENTI	amido, lattosio, glucosio, mannitolo, caolino, sorbitolo, calcio carbonato, calcio fosfato, idrossido di alluminio colloidale.
LEGANTI	gomma arabica, saccarosio, gelatina, amido, cellulosa, etilcellulosa, PVP.
DISAGGREGANTI	amido, alginati, silice, miscele effervescenti
LUBRIFICANTI	stearati, talco, acido stearico

LUBRIFICANTI
GLIDANTI
ANTIADERENTI

ADDITIVI

ADSORBENTI
BAGNANTI
SOLUBILIZZANTI
SOSPENDENTI
ISPESSENTI
EMULSIONANTI
CONSERVANTI

INCOMPATIBILITA’ DEI DILUENTI

ECCIPIENTI	FARMACO
CALCIO CARBONATO	ACIDI, SALI DI AMMONIO
CALCIO FOSFATO	ACIDI, TETRACICLINE
CAOLINO	CIMETIDINA, LINCOMICINA, TETRACICLINE, DIGOSSINA
LATTOSIO	AMFETAMINE, AMINOACIDI

CELLULOSA MICROCRISTALLINA

legante	**granulazione a umido**	5 - 20 %
	compressione diretta	5 - 20 %
disgregante		5 - 15 %
glidante		5 - 15%
antiaderente		5 - 20 %
diluente per capsule		10 - 30 %

AMIDO

legante	**granulazione**	5 - 25 %
	compressione diretta	5 - 25 %
disgregante		3 - 15 %

AMIDO PREGELATINIZZATO

diluente	5 - 75 %
disgregante	5 - 70 %

Disgreganti

Comunemente usati: **amido**
sodioamidoglicolato (Primojel®, Explotab®)
crosspovidone (Polyplasdone®)
sodiocarbossimetilcellulosa reticolata (Acdisol®)

Potrebbe non essere essenziale in una preparazione in farmacia

Consigliabile se la formulazione tende a sviluppare nel tempo compatti dotati di resistenza meccanica*(diminuzione della porosità).*

Lubrificanti

Comunemente usati: **magnesio stearato, acido stearico**

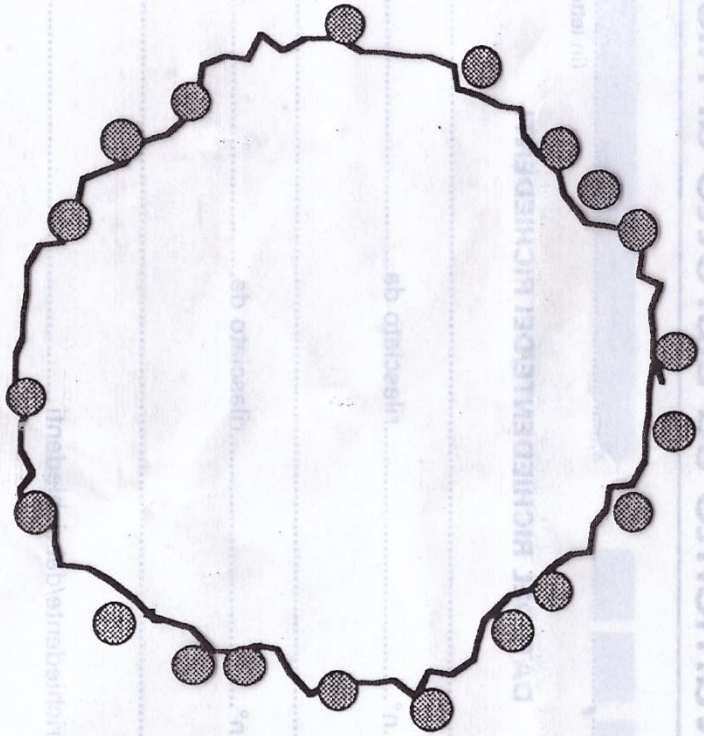
Sostanze caratterizzate da bassa forza di taglio

Non essenziali per preparazioni *in farmacia*

Natura idrofobica che può far diminuire la velocità di disgregazione e dissoluzione.

LUBRIFICANTI

ECCIPIENTE	EFFICACIA			
	%	GLIDANTE	ANTIADERENTE	LUBRIFICANTE
STEARATI	1	DEBOLE	BUONA	ECCELLENTE
TALCO	1-5	BUONA	ECCELLENTE	DEBOLE
AC. STEARICO	1-5	NESSUNA	DEBOLE	BUONA
CERE ad alto p.f	3-5	NESSUNA	DEBOLE	ECCELLENTE



Percentuale glidanti ≈ 0,1 % - 0,2 %

Costituzione	Diluenti	Fosfato di calcio, mannitolo, lattosio, solfato di calcio, cellulosa microcristallina, cellulosa microcristallina silicificata, clorofluorocarburi, difluoroetano, lanolina, etilcellulosa, idrocarburi, carbonato di magnesio, ossido di magnesio, vaselina, vaselina bianca, amido, amido pregelatinizzato, saccarosio
	Assorbenti	Bentonite
	Adsorbenti	Caolino
Processo	Lubrificanti	Stearato di calcio, stearato di magnesio, paraffina, polietilen glicoli, sodio laurilsolfato, stearilfumarato di sodio, amido, acido stearico, stearato di zinco
	Leganti	Acacia, acido alginico, carbomer, carbossimetilcellulosa sodica, gelatina, gomma di guar, idrossipropilmetil cellulosa, metilcellulosa, polimetacrilati, povidone, amido, amido pregelatinizzato
	Glidanti	Biossido di silicio colloidale, amido, talco
	Plasticizzanti	Glicerina, glicoli polietilenici, glicole propilenico
	Viscosizzanti	Acacia, acido alginico, bentonite, carbomer, biossido di silicio colloidale, etilcellulosa, gelatina, gomma di guar, idrossipropilmetil cellulosa, metilcellulosa, polivinilalcool, gomma adragante, gomma xantano
	Emulsionanti	Lecitina, trigliceridi a catena media, sodio laurilsolfato, esteri del sorbitano
	Umettanti	Glicerina
Liberazione	Disgreganti	Cellulosa microcristallina, croscarmelloso sodico, crospovidone, amido, amido sodio glicolato
	Polimeri per il rilascio	Poliesteri, carbomer, acetoftalato di cellulosa, idrossipropilmetil cellulosa, polimetacrilati, etilcellulosa, poliossietilene
	Bagnanti	
Conservazione	Antimicrobici	Alcool etilico, cloruro di benzalconio, acido benzoico, metilparaben, acetato di fenilmercurio, propilparaben
	Chelanti	EDTA
	Antiossidanti	Idrossitoluene butilato, metabisolfito di sodio
Presentazione	Aromatizzanti	Vanillina
	Edulcoranti	Aspartame, mannitolo, saccarina, ciclamato di sodio, saccarosio
	Coloranti	Diossido di titanio (opacizzante)

SOLIDI IGROSCOPICI E/0 EFFLORESCENTI:
Ammonio bromuro, cloruro, ioduro,
Litio Ioduro
Calcio Bromuro
Calcio Cloruro
Efedrina Solfato
Iosciamina Bromidrato
Ferro ed Ammonio Citrato
Pepsina
Luminal Sodico
Potassio Acetato e citrato
Sodio Bromuro, Ioduro e Nitrito

SOSTANZE CHE DELIQUEFANNO SE MESCOLATE

Acetanilide
Acido acetilSalicilico
Amminofenazone
Antipirina
Betanaftolo
Canfora
Cloralio idrato
Fenacetina Mentolo
Fenolo
Salolo
Timolo

Salolo (41-43°)+Canfora(174-9°)= 10° C
Salolo+Tomolo=13° C
Resorcina (110°)+Acetanilide (115°)= 33° C
Pirocatechina(104°)+Acetanilide=33° C
AcidoAcetilSalicilico (136°)+Acetanilide=47°
Fenacetina(135°)+Acetanilide=90° C
AcidoAcetilSalicilico+Fenacetina=97° C

SOLIDI EFFLORESCENTI:
Acido Citrico
Allume
Atropina solfato
Caffeina
Cacio Lattato
Codeina Fosfato
Ferro (oso) Solfato
Chinina bisolfato, bromidrato, cloridrato
Sodio acetato, carbonato, fosfato
Terpina Idrata