



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

AIFA POSITION PAPER

I FARMACI BIOSIMILARI

Preparazione del Draft	06.07.2012
Presentazione del Draft e rilascio per la consultazione pubblica	25.07.2012
Inizio della consultazione pubblica	1.08. 2012
Fine della consultazione pubblica	31.10.2012
Versione definitiva	13.05.2013

Premessa

In considerazione dell'importanza che i medicinali biologici, inclusi i biosimilari, rivestono per il trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali, per molte delle quali in passato non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ritiene indispensabile fornire un documento il cui obiettivo è quello di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei biosimilari fornendo, agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive, relativamente ai seguenti aspetti:

- Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari;
- Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN).

Introduzione

Le tecniche biotecnologiche hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di pazienti hanno già beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio, tumori, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative.

Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore allocazione delle risorse disponibili. Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci biologici ha già superato o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale. La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali simili ai farmaci biologici originatori non più soggetti a copertura brevettuale, che possono essere prodotti dalle industrie farmaceutiche secondo procedure e normative espresse da specifiche linee guida europee e commercializzati a prezzi inferiori rispetto ai prodotti originatori. I farmaci biosimilari sono, quindi, medicinali biologici autorizzati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency* – EMA) simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento. La disponibilità dei prodotti

biosimilari rappresenta un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro.

I medicinali di origine biologica

Secondo la definizione di medicinale biologico prodotta dall'EMA "Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità" (EMA/837505/2011).

I **medicinali biologici**, intendendo con tale termine anche quelli biotecnologici, cioè ottenuti con biotecnologie, sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico – tali prodotti sono a volte definiti medicinali biologici in senso stretto – oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali – o biotecnologici (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1). Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali.

I medicinali sintetizzati per via biotecnologica differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario al fine di indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutti questi materiali e procedure introducono elementi di differenziazione e non sono

immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che "il prodotto è il processo di produzione" (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005).

La struttura molecolare e il processo di produzione dei biologici giocano un ruolo importante nel determinare il potenziale immunogenico di questi medicinali, infatti, un'ulteriore caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: tali molecole hanno la potenzialità di essere riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. Nel caso, ad esempio, dei vaccini l'immunogenicità costituisce, al contrario, la base della strategia terapeutica, inducendo una risposta immunitaria volta a riconoscere e combattere la sostanza contro cui il vaccino è diretto. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dall'immunogenicità dei prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi nel paziente. In rari casi, tuttavia, possono verificarsi risposte immunitarie che conducono ad effetti nocivi gravi a detrimento della salute e della sicurezza del paziente.

Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione e su potenziale immunogenico e problemi di sicurezza che da questo possono derivare e controllano in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione di questi farmaci avvenga in ottemperanza alle specifiche linee guida.

I Medicinali Biosimilari

Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni¹, che all'articolo 10(4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue: *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.”*².

Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è fornita la seguente definizione: *“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”* (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012). Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Va, infine, menzionata la possibilità che, in taluni casi, il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il

¹ Direttiva 2003/63/CE e Direttiva 2004/27/CE)

² EMA/940451/2001 “EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”

prodotto biosimilare presenti profili di qualità, per esempio in termini di impurezze, persino migliori rispetto all'originatore.

Normativa vigente in EU in merito ai medicinali biosimilari

La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari. A questa si sono ispirati l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e molti paesi in tutto il mondo, inclusi USA, Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC.

Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia modulo CTD (Common Technical Document)-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici), sia specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, etc.). Tali linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

Le diverse linee guida sono consultabili su una pagina dedicata del sito EMA al seguente link: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_0004_08.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'iter registrativo di un prodotto biosimilare è molto differente da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II).

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la “biosimilarità” intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso “l’esercizio di comparabilità”, ovvero l’insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell’efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell’immunogenicità. L’obiettivo primario dell’esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (“*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti.

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), *biotest* e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L’esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell’efficacia clinica.

L’esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti.

Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere rappresentata da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo³ seguita da un marchio o dal

³ La denominazione del principio attivo o INN (International Non Proprietary Name) viene valutata e registrata dall’Organizzazione mondiale della sanità (OMS) a seguito della presentazione di una domanda da parte del produttore del medicinale. Rispetto ai farmaci biologici e biotecnologici l’OMS adotta un sistema di denominazione formulato da un apposito comitato di esperti dell’OMS (INN Expert Group). In particolare, le linee guida OMS lasciano facoltà al produttore di un medicinale biosimilare di proporre un differente INN rispetto al medicinale biologico di riferimento.

nome dell'azienda titolare di AIC. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dall'EMA come parte del processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

Sicurezza dei prodotti biosimilari

I medicinali biosimilari devono essere prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento). I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie che, come per tutti i medicinali, sono tenute a svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio ("*Risk Management Plan*"; EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'EU-RMP di un prodotto medicinale biosimilare è un programma specifico di gestione del rischio e deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco biosimilare sul mercato ha un EU-RMP in corso, con una sintesi pubblicata nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea (EPAR).

La nuova normativa in materia di farmacovigilanza (*Direttiva 2010/84/EU*) prevede che per tutti i prodotti medicinali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction* - ADR) in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per la comunicazione di ADR relativa a tutti i prodotti

biologici, tra i quali anche i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico, la denominazione del prodotto, così come approvato, e il numero di lotto debbano essere incluse nella relazione di ADR.

Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l’inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi. In tal senso la presenza, presso l’AIFA, della Rete Nazionale di Farmacovigilanza rappresenta uno strumento essenziale di implementazione della recente legislazione europea che consentirà di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e biosimilari.

Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l’autorizzazione all’immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l’obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l’efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell’EU-RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l’obiettivo di valutare e confermare l’efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell’efficacia di un medicinale che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione.

La Direttiva 2010/84/EU è consultabile sul sito dell’EMA al seguente indirizzo link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3

L'extrapolazione delle indicazioni terapeutiche

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'extrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall’EMA, che afferma che: *"Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l’efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un’indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per*

l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione raggiunti dal prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento e descritti nella letteratura e nei relativi dossier.

Va, altresì, sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita e in conformità ad opportune giustificazioni scientifiche.

Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996

In Italia, la legge n. 648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off-label*) per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario nazionale ai sensi della legge n.648/96".

Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco venga inserito in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – non solo la mancanza di alternative terapeutiche valide, ma anche la disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II.

Poiché anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia, quindi, presente nel richiamato elenco l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma verrà verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di effettuare le proprie valutazioni caso per caso sulla base delle evidenze e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

Ruolo dei biosimilari nel Sistema sanitario italiano

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano riduzione dei prezzi; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il mercato europeo per i biosimilari è rilevante e in espansione, non solo per le aziende produttrici di questi farmaci, ma anche per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'UE relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di prezzo e rimborso dei prodotti biologici e dei biosimilari sono le medesime e prevedono una procedura negoziale del prezzo condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001). Nel caso dei biosimilari, per consuetudine e per analogia con i farmaci equivalenti, la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria del prezzo, pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco di riferimento.

I biosimilari come alternativa ai prodotti originatori: la questione della sostituibilità

L'argomento della sostituibilità, che caratterizza il mondo dei farmaci equivalenti, rappresenta un aspetto importante anche per l'affermazione dei medicinali biosimilari.

Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità.

Riguardo al concetto di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni:

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *“un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione *European Generic medicines Association*, EGA).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore. (definizione EFPIA-EBE/EuropaBIO).

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, i termini “intercambiabile” o “intercambiabilità”, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *“il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo.”* (*Biologics Price Competition and Innovation Act*, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della FDA sulla base della documentazione che deve essere presentata rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di

biodisponibilità.

La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

Infine, per quanto riguarda la sostituibilità si possono distinguere,:

- la **sostituibilità primaria**, che si riferisce alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare (o con un equivalente) piuttosto che con il prodotto originatore di riferimento;
- la **sostituibilità secondaria** che si riferisce, invece, alla pratica medica e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le raccomandazioni emanate dall'EMA sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

In Italia la posizione dell'AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti

nel tempo).

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale. Si rappresenta infine che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati in questo Position Paper, nonché quella di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di commercializzazione dei prodotti interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di pazienti trattati nella pratica clinica, agli PSUR presentati all'EMA, agli studi PAES e PASS, e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri.

Conclusioni

Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego. I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

Si segnala, infine, che subito prima della pubblicazione di questo Position Paper è stata pubblicata sul sito *web* dell'EMA una revisione della linea guida "*Draft guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev.1)*" per pubblica consultazione e raccolta di commenti ("*Comment invited on draft revised guideline on biosimilars*" – 08.05.2013) di cui si consiglia la lettura al fine di integrare quanto esposto nel presente Position Paper e come aggiornamento della Bibliografia.

Bibliografia

EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications -Document September 2012 (EMA/940451/2011).

Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)

EMA Concept Paper “Revision of the guideline on similar biological medicinal product” (CHMP/BMWP/572643/2011)

EMA Guideline “Similar biological medicinal products” (CHMP/437/04)

EMA Guideline “Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues” (CPMP/ICH/5721/03)

ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)

EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues” (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)

EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues” (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)

Draft guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)

EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2)

EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins” (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)

EMA Guideline “Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha” (EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006)

Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009

Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b

Carson KL. Flexibility—The guiding principle for antibody manufacturing. *Nat Biotech* 2005; 23:1054-8.