

I BIOSIMILARI LA POSIZIONE DELLE AZIENDE FARMACEUTICHE

EXECUTIVE SUMMARY

Con oltre 7.000 farmaci in fase avanzata di sviluppo per diverse malattie, l'innovazione farmacologica offrirà a breve molte nuove terapie in grado di dare risposte sempre più efficaci e personalizzate in termini di sopravvivenza e di qualità della vita.

Parte fondamentale di questa innovazione è rappresentata dai farmaci biologici, che comprendono anche i farmaci biotecnologici.

Sono medicinali vitali per la salute e per la sostenibilità del sistema sanitario, frutto della più avanzata ricerca svolta dalle imprese del settore, in sinergia con i centri di eccellenza in tutto il mondo.

CHE COS'È UN FARMACO BIOSIMILARE

- Il farmaco biologico è un medicinale che contiene sostanze attive, derivate non da una sintesi chimica ma da una fonte biologica.
Il "biosimilare" è un farmaco biologico simile ma non identico a un altro biologico di riferimento (*originator*) già autorizzato nell'Unione Europea per il quale è scaduta la copertura brevettuale.
L'arrivo di farmaci biosimilari può liberare risorse da destinare all'innovazione e alla ricerca.
- Come tutti i medicinali, i biosimilari sono sottoposti a controlli e sono approvati dalle Agenzie regolatorie competenti secondo elevati standard internazionali. I biosimilari hanno lo stesso valore in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici *originator*.
- La complessità e l'impiego di sistemi cellulari per la produzione dei farmaci biologici non consentono la riproduzione di una molecola identica a tutti gli effetti.
I biosimilari non sono uguali all'*originator* né tra loro e pertanto non sono automaticamente sostituibili, un principio ribadito dalla legge di bilancio 2017. Anche l'Aifa ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza, escludendone di fatto la sostituibilità automatica.

AL MEDICO LA SCELTA DELLA CURA MIGLIORE PER IL SINGOLO PAZIENTE

- La scelta di prescrivere un farmaco *originator* o un qualsiasi biosimilare dipende dalle caratteristiche individuali del paziente, che solo il medico può valutare in scienza e coscienza. La responsabilità del medico viene anche ribadita dall'Aifa nel suo "*secondo position paper sui farmaci biosimilari*".
- L'intercambiabilità, ossia la possibilità di passare nel corso della terapia dall'uno all'altro farmaco, tra *originator* e relativo biosimilare e viceversa, non deve essere promossa per ragioni di carattere economicistico fino a diventare vincolante per i medici. Questi ultimi sono gli unici a poter valutare il miglior approccio terapeutico nell'interesse del singolo paziente – con particolare attenzione a quelli già in trattamento – sulla base di solide evidenze cliniche.
- L'informazione sulla scelta della terapia, sui relativi rischi e benefici deve essere chiara e completa. Costituisce infatti un elemento fondamentale nella comunicazione tra medico e paziente, per il suo coinvolgimento nel percorso di cura.
- Per queste ragioni è importante che la libertà prescrittiva del medico sia garantita in modo uniforme sull'intero territorio nazionale. Il Consiglio di Stato¹ ha più volte ribadito l'importanza e la centralità della libertà prescrittiva e, con essa, del diritto alla salute del paziente².

OPPORTUNITÀ E CAUTELE

- I biosimilari costituiscono un'opportunità per il SSN. Il loro arrivo consente di ridurre gli oneri finanziari a carico del Sistema, garantendo un più ampio accesso all'innovazione per tutti i pazienti che ne necessitano, anche attraverso lo strumento dell'accordo-quadro previsto dalla legge di bilancio 2017.
- La tendenza ormai globale alla personalizzazione della terapia rende ancora più necessario considerare la condizione clinica del singolo paziente.

¹ Consiglio Stato, n. 3621/2017

² Istituto Bruno Leoni "I biosimilari e il prezzo dei diritti", giugno 2018

L'individuazione della terapia ottimale da parte del medico è il frutto di un'attenta valutazione nel tempo con la finalità prioritaria di raggiungere il migliore equilibrio tra efficacia del trattamento, *compliance* e sicurezza.

In particolare, nei pazienti stabilizzati grazie alla terapia scelta è importante, quindi, garantire la continuità terapeutica, indispensabile per la salute dei pazienti, come sancito dalla legge di bilancio 2017.

- La farmacovigilanza deve rappresentare uno strumento fondamentale della valutazione dei farmaci biologici in termini di efficacia e sicurezza. Il monitoraggio continuo può infatti fornire tutti gli elementi utili per le decisioni sia in campo clinico sia regolatorio.

L'ITALIA È GIÀ LEADER IN EUROPA NELL'USO DI BIOSIMILARI

Una recente indagine, effettuata da IQVIA, mostra come l'Italia sia il primo tra i grandi Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Regno Unito, Spagna e Svezia) per l'uso di biosimilari nel 2017.

Premessa

Tutti i farmaci autorizzati dalle Agenzie Regolatorie (EMA, AIFA, etc...) rispondono ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, necessari per la loro autorizzazione all'immissione in commercio.

Anche i farmaci biologici (e tra questi i farmaci biotecnologici), siano essi innovativi o biosimilari, soddisfano tali requisiti.

L'esperienza degli ultimi dieci anni indica che la competizione generata dall'introduzione dei biosimilari può offrire vantaggi ai sistemi sanitari europei¹, migliorando l'accesso dei pazienti a farmaci biologici con comprovata qualità farmacologica.

La disponibilità dei farmaci biosimilari offre un potenziale beneficio economico all'SSN, liberando in tal caso risorse da reinvestire in innovazione farmaceutica e ricerca-

Tuttavia un approccio semplicemente "economicistico" orientato alla sola ottimizzazione dei costi di acquisto, che non consideri le necessarie cautele e la complessità di gestione richieste dai farmaci biologici, potrebbe vanificare i vantaggi che l'appropriato utilizzo dei biosimilari può produrre.

Una corretta valutazione dell'impatto dell'uso dei farmaci biologici dovrebbe tener conto del confronto del costo dei trattamenti, includendo i risvolti economico-sanitari degli effetti a lungo termine delle terapie sul paziente opportunamente monitorati.

I farmaci biosimilari

Il farmaco biosimilare è un farmaco biologico simile ma non identico ad un altro biologico di riferimento (cosiddetto *originator*) già autorizzato nell'Unione Europea¹ e per il quale è scaduta la copertura brevettuale. La sua complessità e l'impiego di sistemi cellulari per la produzione non consentono la riproduzione di una molecola che possa essere considerata identica a tutti gli effetti.

Tra le peculiarità dei principi attivi biologici vi sono la loro caratterizzazione e il controllo di qualità, i quali richiedono non solamente una serie di esami chimico-fisico-biologici, ma anche indicazioni dettagliate sul processo di produzione. I biosimilari, infatti, non sono automaticamente sostituibili tra loro o con gli *originator* (come previsto dalla Legge di Bilancio 2017, articolo 1, comma 407).

Si allega in appendice la tabella ¹² che riporta i principali elementi distintivi tra i farmaci tradizionali e quelli biologici.

Biosimilarità ed Equivalenza terapeutica

Il concetto di bioequivalenza non è applicabile ai farmaci biologici.

Un medicinale può essere considerato bioequivalente rispetto a un medicinale di riferimento solo se presenta la medesima composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica, e se il rapporto fra le rispettive biodisponibilità (misurato mediante i parametri farmacocinetici di $AUC_{(0-t)}$ e C_{max}) è compreso tra il $\pm 20\%$ ³.

L'equivalenza decretata sulla base della sola comparazione dei parametri farmacocinetici è possibile solo tra due farmaci di sintesi chimica e di basso peso molecolare.

Nel campo dei medicinali biologici va invece effettuato il cosiddetto "esercizio di comparabilità" fra *originator* e il suo biosimilare: considerate l'unicità della linea cellulare e la complessità del metodo di produzione dei medicinali biologici, è impossibile riprodurre una molecola identica al principio attivo contenuto nel medicinale biologico di riferimento. La comparabilità, utilizzata ai fini regolatori, deve essere avvalorata con ulteriori evidenze su efficacia e sicurezza (anche derivanti dalla pratica clinica e dai dati di *real life*) per tutte le indicazioni dell'*originator* autorizzate, dimostrate nelle diverse sottopopolazioni di pazienti.

Comparabilità in seguito ad un cambiamento del processo produttivo di un farmaco biologico e biosimilarità⁴

Le basi regolatorie per la valutazione di una modifica di processo di produzione post-approvazione e per la dimostrazione della biosimilarità all'atto della registrazione sono diverse.

L'azienda ha la piena conoscenza del proprio processo produttivo e dei rispettivi cambiamenti. Per la produzione di un biologico, la linea cellulare utilizzata è unica e di proprietà dell'azienda produttrice che sviluppa il farmaco attraverso processi produttivi specifici.

Pertanto non è appropriato affermare che un farmaco biologico, che nel tempo può subire variazioni nel processo produttivo, sia un "biosimilare di sé stesso".

La dimostrazione della biosimilarità prevede un esercizio di comparabilità tra due farmaci originati da linee cellulari diverse.

Il produttore di un farmaco biosimilare, infatti, non ha accesso al processo produttivo del farmaco di riferimento e deve pertanto ingegnerizzare il proprio e i corrispondenti strumenti analitici, al fine di ottenere, partendo da una diversa linea cellulare, un prodotto il più possibile simile al prodotto di riferimento.

Diversamente, nel caso di un cambiamento del processo produttivo di un qualsiasi farmaco biologico, sono previsti procedimenti di comparabilità riferiti a quello stesso farmaco derivante dall'unica linea cellulare.

Le altre differenze sono ben esemplificate nella tabella in appendice (tabella 2).

Corretto uso dei farmaci biologici

Dal punto di vista regolatorio, l'EMA ha predisposto delle linee guida specifiche per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per le differenti classi di prodotti biosimilari⁵, lasciando alle Autorità regolatorie nazionali la decisione sull'intercambiabilità e/o sulla sostituibilità dei biosimilari.

Farmindustria condivide la posizione di AIFA che ha ribadito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati come i farmaci equivalenti e ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza, escludendone quindi la sostituibilità automatica.

Tale principio è stato sancito dal legislatore nazionale che con la Legge di Bilancio 2017 all'articolo 1, comma 407 ha stabilito che "non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari" ed ha previsto lo strumento dell'accordo quadro per garantire l'accesso alle terapie disponibili.

Per tale ragione è necessario che il Ministero della Salute monitori i provvedimenti regionali per garantire il rispetto dei LEA su tutto il territorio nazionale e intervenga nel caso non siano in linea con quanto definito normativamente.

Farmindustria ritiene che debba essere garantita la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento, anche quando il trattamento preveda una ciclicità della terapia, e comunque riconosce la centralità del medico nella scelta terapeutica del singolo paziente.

La centralità del medico viene sottolineata nel secondo position paper Aifa sui biosimilari.

La scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare è una scelta clinica e come tale non può che essere affidata al medico, il quale contribuisce all'uso appropriato sia del farmaco sia delle altre risorse, ma allo stesso tempo non può essere condizionato da sole motivazioni economiche.

A maggior ragione non è possibile limitare la piena libertà di scelta del medico rispetto al repertorio terapeutico a sua disposizione, ad esempio fissando obiettivi prescrittivi – e relative sanzioni o anche incentivi – di utilizzo di un determinato farmaco biologico.

Tali principi sono espressi nella Legge di Bilancio 2017, articolo 1, comma 407, che prevede che “il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, ... omissis..., ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti”.

Alcune società scientifiche⁶ hanno sottolineato nel loro documento congiunto su farmaci biologici/biosimilari che tali principi sono “da ritenersi sempre validi indipendentemente dal numero dei medicinali a base dello stesso principio attivo presenti sul mercato”.

Un principio condiviso da Farmindustria.

Il paziente dovrebbe essere sempre informato correttamente dal medico sulla motivazione della scelta della terapia che gli viene prescritta, specificando se il farmaco è un *originator* o un biosimilare. Il paziente dovrebbe altresì essere informato su rischi, benefici ed evidenze cliniche legate al trattamento della patologia per essere coinvolto nel proprio percorso di cura. Per garantire la trasparenza nei confronti del paziente sarebbe auspicabile introdurre una chiara indicazione sull’etichettatura del farmaco.

Inoltre Farmindustria ritiene importante un’integrazione delle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) con riferimento agli studi condotti sui biosimilari attraverso gli esercizi di comparabilità⁷.

È necessario che la definizione di paziente “*naïve*” quale soggetto che riceverà per la prima volta un determinato principio attivo sia univoca e condivisa.

Dovrebbe essere definito *naïve* solo il paziente esposto per la prima volta al trattamento con un determinato principio attivo.

Va considerato che, per i farmaci biologici, qualunque sia la complessità, al momento dell’approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie possono essere richiesti studi PAES di efficacia post-marketing e studi PASS di sicurezza post-marketing. Possono inoltre essere condotti eventuali altri studi clinici indipendenti utili ad accertare l’eventuale sovrapposibilità clinica.

La generazione di ulteriori evidenze di sicurezza è monitorata dall’EMA attraverso gli studi pianificati nel Risk Management Plan specifico per ogni nuovo prodotto biosimilare a garanzia del fatto che il profilo beneficio/rischio riconosciuto sia ogni volta riconfermato nell’esperienza di post-marketing.

L'estrapolazione a tutte le indicazioni dell'originatore può essere concessa dall'EMA qualora vi siano sufficienti dati a supportarla, in particolare i dati relativi ad una determinata indicazione non possono essere direttamente applicabili in termini di sicurezza o di efficacia ad un'indicazione che rientra in un'altra area terapeutica dove il modo di azione, la posologia o la farmacocinetica possono essere diversi⁷.

Analogo principio dovrebbe valere anche ai fini dell'eventuale inclusione del biosimilare all'interno dell'elenco dei medicinali rimborsabili ai sensi della Legge n. 648/1996 che, come ribadito nel secondo position paper AIFA, non può avvenire in modo automatico, ma deve essere deciso caso per caso dalla CTS, che deve attuare le proprie valutazioni sulla base di criteri scientifici oggettivi, predeterminati e pubblicati, trattandosi di indicazioni estranee alle valutazioni già effettuate da EMA.

La sicurezza è un aspetto prioritario per i farmaci biologici in generale, soprattutto per gli aspetti legati alla immunogenicità e al verificarsi di effetti collaterali o reazioni avverse anche a distanza di anni dall'inizio della terapia.

La sicurezza dei biosimilari viene garantita, in analogia con quanto accade per gli *originator*, attraverso:

- il controllo della qualità e della stabilità del processo produttivo;
- la tracciabilità del prodotto e la verifica continua della compliance alle norme di GMP-GCP;
- la farmacovigilanza attiva post marketing (Risk Management Plan).

Per garantire una corretta farmacovigilanza, è necessario poter risalire con certezza al farmaco somministrato (*originator* o biosimilare) indicando sempre il nome commerciale e il numero di lotto nella scheda di segnalazione reazioni avverse, così come indicato da EMA nella linea guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (EU-GVP)⁸ e ripreso da AIFA nei comunicati sul suo sito web. È importante quindi che, ove esista più di un biologico con lo stesso principio attivo, sia possibile ricostruire la terapia seguita dal paziente con assoluta certezza nei termini dello specifico prodotto utilizzato/assunto, e non solo del principio attivo.

Bibliografia

1. European Medicines Agency and the European Commission – Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals, April 2017
2. Genazzani A. et al., “Biosimilar Drugs. Concerns and Opportunities”, Biodrugs, 2007, 21 (6):351-6
3. European Medicines Agency: Guideline on the investigation of bioequivalence, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
Agenzia Italiana del Farmaco, Medicinali Equivalenti - Qualità, sicurezza ed efficacia - http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf
4. European Biopharmaceutical Enterprises, “Biosimilarity and Comparability after Manufacturing changes: Can a biologic become a biosimilar of itself?”, February 2016
5. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04 Rev. 1, October 2014
6. Nuovo Documento Congiunto su norma biologici biosimilari contenuta nell’art. 1 comma 407 della Legge n. 232/2016 alla luce del Secondo Position Paper AIFA del 4 Maggio 2018 a firma di ADOI, SIMI, SIN, SIR, Siset.
7. EBE Position paper on labelling of biosimilars – Summary of Product Characteristics (SmPC) and Patient Information Leaflet (PIL), August 2013
8. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf

Per una completa consultazione dei Documenti EMA sui biosimilari far riferimento a http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

Appendice

Tabella 1. Principali elementi distintivi tra i farmaci tradizionali e quelli biologici

Principali elementi distintivi	Farmaci tradizionali	Farmaci biologici
Dimensioni	Peso molecolare tra 50 e 1.000 Dalton.	Peso molecolare tra 5.000 e 200.000 Dalton.
Sintesi	Ripetibile in laboratori diversi. La qualità del prodotto determinata in gran parte dall'esperienza dell'operatore.	Non è scontata la ripetibilità in laboratori diversi, data la complessità dei "tool" utilizzati (vettori di espressione, linee cellulari, etc.).
Purificazione	Basata su procedure standardizzate con pochi passaggi. Facilitata dal fatto che il prodotto finale desiderato è spesso il principale componente della reazione; quando non lo è, gli altri componenti sono qualitativamente limitati e noti	Metodiche adattate a situazioni specifiche data la variabilità del processo di sintesi da laboratorio a laboratorio. Il prodotto finale desiderato è presente in una miscela di prodotti; i contaminanti sono in quantità preponderante e possono variare tra laboratori.
Reazioni del sistema immunitario	Riferibili alla molecola e/o agli eccipienti; intrinseche al paziente e non facilmente attribuibili ad uno specifico prodotto farmaceutico.	Possono essere attribuibili a fattori correlati al prodotto o al paziente. Esempi di fattori correlati al prodotto: presenza di epitopi esogeni od endogeni; sequenza degli aminoacidi, grado di glicosilazione, tipo di cellule usate (procariote od eucariote), contaminanti, formulazione e modalità di conservazione. Esempi di fattori correlati al paziente: predisposizione genetica (che impatta la produzione di anticorpi neutralizzanti), patologie concomitanti (in particolare malattie renali, epatiche e autoimmuni).
Stabilità	Prevedibile.	La degradazione è difficilmente prevedibile a causa, ad esempio, della grandezza delle molecole, della complessità della struttura terziaria e delle modifiche post-traslazionali.

Fonte: Genazzani A. et al., "Biosimilar Drugs. Concerns and Opportunities", *Biodrugs*, 2007, 21 (6):351-6

Tabella 2. Principali differenze tra un cambiamento del processo produttivo e lo sviluppo di un biosimilari

	Cambiamento del processo produttivo	Sviluppo di un biosimilare
Obiettivo	Ottimizzare un processo già approvato per un prodotto che ha effettuato una significativa R&S, con un piano preclinico completo e dati estensivi da studi clinici per ogni indicazione e posologia approvate	Creare una versione del prodotto di riferimento partendo dalle informazioni pubblicate e dal prodotto sul mercato
Principi scientifici per la valutazione della comparabilità	Identici	Identici
Finalità della valutazione	Impatto di un cambiamento della produzione su un prodotto esistente (comparabilità intra-prodotto)	Autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo prodotto (comparabilità tra prodotti)
Requisiti per l'approvazione	Approccio basato sul rischio, es. il livello della valutazione e i dati richiesti dipendono dal livello del cambiamento (vd. ICH Q5E)	Test analitico e funzionale ampio e comparativo seguito da uno sviluppo clinico specifico, la cui portata è definita da linee guida EMA generali e specifiche per prodotto
Conoscenza del processo produttivo	Disponibile per il prodotto pre- e post-cambiamento	Non disponibile per il prodotto con il quale il biosimilare è comparato. Deve essere sviluppato senza la conoscenza del processo produttivo e delle strategie di controllo del prodotto di riferimento.

Fonte: European Biopharmaceutical Enterprises, "Biosimilarity and Comparability after Manufacturing changes: Can a biologic become a biosimilar of itself?", February 2016