

I biosimilari La posizione delle Aziende farmaceutiche

Executive summary

I farmaci biosimilari usati in modo appropriato possono essere uno strumento per liberare risorse da allocare per un rapido e universale accesso all'innovazione in campo farmacologico; ma la scelta di utilizzare il farmaco, *originator* o biosimilare, deve essere del medico e non può essere guidata da criteri economicistici.

Il paziente deve essere sempre informato correttamente dal medico sulla motivazione della scelta della terapia che gli viene prescritta, con l'indicazione se si tratta di un farmaco *originator* o un biosimilare.

È opportuno introdurre una chiara indicazione sull'etichettatura del farmaco per assicurare un'informazione trasparente sul medicinale utilizzato.

Il farmaco biosimilare non è il "generico" del farmaco biologico, in quanto presenta delle peculiarità che non consentono la riproduzione di una molecola che possa essere considerata identica a tutti gli effetti. È su questa base che AIFA 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 la sostituibilità automatica.

Non è appropriato inoltre affermare che un farmaco biologico in cui è stato ottimizzato il processo produttivo sia un "biosimilare di sé stesso". Si confonderebbe infatti il concetto di cambiamento del processo produttivo regolato da specifici procedimenti di comparabilità specifici per uno stesso farmaco e quello di biosimilarità che prevede un esercizio di comparabilità tra due farmaci originati da linee cellulari diverse.

La sola comparabilità, utilizzata ai fini regolatori, non si traduce automaticamente in sovrapposibilità clinica, per la quale sono necessarie 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.

L'uso appropriato dei biosimilari deve avere come obiettivo la salute del paziente, al quale va in ogni caso salvaguardato il diritto alla continuità terapeutica se già in trattamento, anche quando il trattamento prevede una ciclicità della terapia.

Tale principio, insieme a quello della libertà prescrittiva del medico, è sancito nella Legge di Bilancio 2017, che ha stabilito inoltre che "non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari" e ha previsto lo strumento dell'accordo quadro per garantire ai pazienti l'accesso alle terapie disponibili.

È necessario arrivare ad una definizione univoca e condivisa di paziente "*naïve*", che deve identificarsi solo con il soggetto esposto per la prima volta ad un determinato principio attivo.

È quindi fondamentale che le norme vengano applicate in modo omogeneo sul territorio nazionale.

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 per garantire l'accesso a nuove opportunità farmacoterapeutiche.

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.

Biosimilare ≠ Generico

Un biosimilare è un farmaco simile ma non identico ad un altro biologico di riferimento (*originator*) già autorizzato nell'Unione Europea¹.

Il biosimilare non è il "generico" (ovvero il farmaco equivalente) del farmaco biologico, in quanto la complessità di formulazione e produzione e l'impiego di sistemi cellulari per la produzione di questi farmaci 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 possono ritenersi automaticamente sostituibili tra loro o con gli *originator*.

Si allega in appendice la tabella² 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. Ma, la sola comparabilità, utilizzata ai fini regolatori, non si traduce automaticamente in sovrapposibilità clinica per la quale sono necessarie 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 pazienti⁴.

Biosimilarità e comparabilità in seguito ad un cambiamento del processo produttivo di un farmaco biologico⁵

I metodi scientifici e i principi a supporto dell'esercizio di comparabilità previsto in seguito ai cambiamenti del processo produttivo di un farmaco biologico e quelli per lo sviluppo di un farmaco biosimilare sono gli stessi, ma poggiano su basi regolatorie differenti.

La linea cellulare utilizzata per la produzione di un biologico è unica e di proprietà dell'azienda produttrice che sviluppa il farmaco attraverso processi produttivi specifici. Il produttore di un farmaco biosimilare non ha accesso al processo produttivo del farmaco di riferimento e deve pertanto ingegnerizzare il proprio processo produttivo e i corrispondenti strumenti analitici, al fine di ottenere un prodotto il più possibile simile al prodotto di riferimento. L'azienda titolare

del biologico di riferimento, che è alla base dell'esercizio di comparabilità, ha la piena conoscenza del proprio processo produttivo e dei rispettivi cambiamenti.

Le differenze sono ben esemplificate dalla tabella seguente.

	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

Non è appropriato affermare che un farmaco biologico, che nel tempo può subire variazioni nel processo produttivo, sia un “biosimilare di sé stesso” in quanto si confonde il concetto di cambiamento del processo produttivo regolato da specifici procedimenti di comparabilità per uno stesso farmaco e quello di biosimilarità che prevede un esercizio di comparabilità tra due farmaci originati da linee cellulari diverse.

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 biosimilari, 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 scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare non può che essere affidata al medico prescrittore, in quanto si tratta di una scelta clinica e come tale non può essere condizionata da motivazioni puramente 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 sui pazienti naïve.

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 scientifiche* 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.

* Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti, Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Nefrologia e Società Italiana di Reumatologia.

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'ente regolatorio europeo 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 diversi¹.

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 chiarito nel 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.

Anche in presenza di più farmaci con la stessa indicazione terapeutica, la scelta di utilizzare un determinato farmaco biologico, deve essere effettuata dal medico sulla base di tutte le informazioni a disposizione e condivisa con il paziente correttamente informato.

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.

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.

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).

Rev. settembre 2017

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 Society for Medical Oncology - Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. Taberero et al., *ESMO open*, 2017
5. European Biopharmaceutical Enterprises, “Biosimilarity and Comparability after Manufacturing changes: Can a biologic become a biosimilar of itself?”, February 2016
6. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04 Rev. 1, October 2014
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

Allegato
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