



Commissione
europea

Cosa c'è da sapere sui
medicinali
biosimilari

*Processo sulla responsabilità
d'impresa nel settore farmaceutico
“Access to Medicines in Europe”
 (“L'accesso ai medicinali in Europa”)*

Un documento di consenso

Dichiarazione di non responsabilità

Il presente documento non infrange nessuna legge nazionale, comunitaria ed internazionale, vigente o futura.

INDICE

| | |
|---|----|
| Elenco degli acronimi | 3 |
| Messaggi fondamentali | 5 |
| 1. INTRODUZIONE..... | 6 |
| 2. MEDICINALI BIOLOGICI | 6 |
| 2.1. Cosa sono i medicinali biologici e come funzionano?..... | 6 |
| 2.2. Come sono prodotti e distribuiti i medicinali biologici? | 6 |
| 2.3. Quali sono le differenze tra i medicinali biologici e i medicinali micromolecolari? | 7 |
| 3. LA REGOLAMENTAZIONE DEI MEDICINALI BIOLOGICI, INCLUSI I MEDICINALI BIOSIMILARI, IN EUROPA..... | 8 |
| 3.1. Qual è il percorso legale e regolatorio nell'Unione Europea?..... | 8 |
| 3.2. Qual è il razionale scientifico alla base dell'approvazione dei medicinali biosimilari?..... | 10 |
| Cos'è la comparabilità? | 10 |
| Qual è il razionale scientifico per l'estrapolazione delle indicazioni? | 11 |
| 3.3. Denominazione e identificazione dei medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari..... | 12 |
| 3.4. Informazioni pubbliche dell'EMA sui medicinali biosimilari..... | 12 |
| 3.5. Farmacovigilanza..... | 13 |
| 4. CONSEGUENZE ECONOMICHE..... | 14 |
| Domande e risposte per i PAZIENTI | 21 |
| Introduzione: domande dal punto di vista dei pazienti..... | 21 |
| Concetti di base: | 22 |
| Qualità e sicurezza..... | 24 |
| Utilizzo dei biosimilari | 28 |
| DOMANDE E RISPOSTE PER I MEDICI..... | 30 |
| Domande e risposte per le PERSONE PAGANTI..... | 37 |
| Glossario | 39 |
| Documento di consenso 2013. Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari | 2 |

Elenco degli acronimi

| | |
|-----------|--|
| ADR | Adverse drug reaction (reazione avversa al farmaco) |
| AIM | Association Internationale de la Mutualité (Associazione Internazionale della Mutualità) |
| CH | Svizzera |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use (Comitato per i medicinali per uso umano) (EMA) |
| CPME | Standing Committee of European Doctors (Comitato permanente dei medici europei) |
| DDD | Defined daily dose (dose definita giornaliera) |
| DNA | Deoxyribonucleic acid (acido desossiribonucleico) |
| EEA | European Economic Area (Spazio economico europeo, SEE) |
| EFPIA | European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Federazione Europea delle associazioni e delle Industrie Farmaceutiche) |
| EGA | European Generic medicines Association (Associazione Europea dei medicinali generici) |
| EMA | European Medicines Agency (Agenzia europea per i medicinali) |
| EPAR | European Public Assessment Report (Relazione Pubblica di Valutazione Europea) |
| EPF | European Patients Forum (Forum Europeo dei pazienti) |
| EPO | Erythropoietin (Eritropoietina) |
| ESAs | Erythropoiesis-stimulating agents (Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi) |
| ESIP | European Social Insurance Platform (piattaforma europea per la sicurezza sociale) |
| EU | European Union (Unione europea, UE) |
| EuropaBio | European Association for Bio-industries (Associazione Europea delle Industrie Biotecnologiche) |
| EV | EudraVigilance |
| FI | Foglio Illustrativo |
| G-CSF | Granulocyte colony-stimulating factor (Fattore Stimolante le Colonie Granulocitarie) |
| GDP | Good Distribution Practice (Norme di Buona Distribuzione) |
| GIRP | European Association of Full-line Wholesalers (Associazione Europea dei Grossisti farmaceutici) |
| GVP | Good Pharmacovigilance Practice (Norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza) |
| HGF | Human Growth Factor (fattore di crescita umano) |
| HOPE | European Hospital and Healthcare Federation (Federazione Europea Ospedaliera e dell'Assistenza Sanitaria) |
| INN | International Non-Proprietary Name (denominazione comune internazionale, DCI) |
| IP | Informazioni sul prodotto |
| MAT | Moving Annual Total (Totale annuale mobile) |
| MIA | Manufacturer's and importer's authorisation (autorizzazione del produttore e dell'importatore) |
| NBP | Norme di Buona Fabbricazione |
| NO | Norvegia |
| OMS | Organizzazione Mondiale della Sanità |
| PAES | Post-authorisation efficacy studies (studi di efficacia post-autorizzazione) |
| PAG | Policy Advisory Group (gruppo consultivo per le politiche) (EPF) |
| PASS | Post-authorisation Safety Studies (studi di sicurezza post-autorizzazione) |
| PhWVP | Pharmacovigilance Working Party (gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza) |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza) |
| PRCA | Pure Red Cell aplasia (aplasia eritrocitaria pura) |
| RCP | Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto |
| RMP | Risk Management Plan (Piano di Gestione del Rischio) |
| WDA | Wholesaler Distributor's Authorisation (autorizzazione del grossista) |

Nel settembre 2010 la Commissione Europea ha varato il processo sulla responsabilità d'impresa nel settore farmaceutico¹ focalizzato, fra l'altro, su aspetti non regolatori al fine di migliorare l'accesso ai medicinali dopo la loro autorizzazione all'immissione in commercio.

Sulla piattaforma "Access to Medicines in Europe" ("L'accesso ai medicinali in Europa"), gli Stati Membri, i paesi SEE e i principali soggetti interessati sono stati invitati a partecipare a un gruppo di lavoro sui medicinali biosimilari nei mercati nazionali europei, per definire le condizioni necessarie ad un utilizzo informato e ad un adeguato accesso dei pazienti a tali prodotti.

Conformemente al mandato ricevuto, il gruppo ha analizzato i temi legati al miglioramento delle informazioni sul concetto dei medicinali biosimilari, sui concetti scientifici e sui processi necessari per la loro approvazione. Le conclusioni del gruppo sono rilevanti per i decisori, le società scientifiche, gli operatori sanitari e le autorità competenti, oltre che per i pazienti e per le organizzazioni di pazienti.² I temi relativi ad intercambiabilità e/o sostituibilità non sono stati oggetto dei lavori del gruppo.

Al fine di fornire adeguate informazioni sui medicinali biosimilari alle differenti categorie di destinatari, il gruppo di lavoro, in stretta collaborazione con la Commissione, ha predisposto questo documento informativo che include una specifica sezione di domande e risposte. Il documento si rivolge a pazienti, medici e payer. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha contribuito alla realizzazione del documento nell'ambito delle proprie responsabilità e competenze.³

Il presente è un documento di consenso concordato dal gruppo di lavoro Market Access and Uptake of Biosimilars (accesso al mercato e utilizzo dei biosimilari)⁴ e adottato dal gruppo direttivo del processo sulla responsabilità d'impresa nel settore farmaceutico.

¹ Press Memo - Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals – 24/09/2010

² Per maggiori informazioni sulle altre attività del gruppo di lavoro, si invita a consultare la pagina:

"Access to Medicines in Europe"

³ Il presente documento informativo non è da considerarsi redatto o sottoscritto da EMA.

⁴ Il documento rappresenta il consenso raggiunto nelle discussioni di un sottogruppo multilaterale (denominato gruppo "Informazione"), formato da rappresentanti del Forum europeo dei pazienti (EPF), del Comitato permanente dei medici europei (CPME), della Piattaforma europea per la sicurezza sociale (ESIP), dell'Associazione internazionale della mutualità (AIM), dell'Associazione europea dei medicinali generici (EGA), della Federazione europea delle associazioni e industrie farmaceutiche (EFPIA), dell'Associazione europea delle industrie biotecnologiche (EuropaBio) e dell'Austria. Il documento è stato adottato dal gruppo di lavoro, del quale facevano parte: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Associazione europea dei grossisti (GIRP) e Federazione europea ospedaliera e dell'assistenza sanitaria (HOPE). Il gruppo di lavoro è stato presieduto dalla Danimarca e dalla Commissione europea.

Messaggi fondamentali

- Un medicinale biosimilare è un medicinale biologico simile a un altro medicinale biologico, il "medicinale di riferimento", già autorizzato.
- Si prevede che un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento abbiano lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia. I medicinali biosimilari sono autorizzati per tutte le indicazioni del medicinale di riferimento o solo per alcune di esse, sulla base dei singoli casi
- Lo sviluppo e il processo produttivo dei biosimilari sono più complessi e costosi rispetto ai medicinali generici ottenuti per sintesi chimica (prodotti micro molecolari).
- I medicinali biosimilari sono prodotti secondo le specifiche disposizioni della legislazione comunitaria (il cosiddetto "percorso biosimilare"), che include standard ben definiti ed elevati di qualità, sicurezza ed efficacia.
- Gli standard previsti dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF) dell'Unione Europea si applicano alla produzione dei medicinali biosimilari come a quella di qualsiasi altro medicinale biologico. La conformità alle linee guida NBF dell'Unione Europea è verificata nel corso di ispezioni di routine effettuate dalle autorità regolatorie nazionali competenti dei paesi dell'Unione Europea.
- I medicinali biosimilari sono utilizzati nella pratica clinica nell'Unione europea sin dal 2006, e la loro quota di mercato è aumentata con tassi di crescita diversi sia negli Stati Membri dell'UE che nelle categorie di prodotti.
- I medicinali biosimilari potrebbero offrire un'alternativa meno costosa rispetto ai medicinali biologici che hanno perso i diritti di esclusiva.
- La disponibilità di medicinali biosimilari favorisce la concorrenza, migliorando potenzialmente l'accesso dei pazienti ai farmaci biologici e contribuendo alla sostenibilità economica dei sistemi sanitari dell'Unione Europea. La loro disponibilità offre quindi un potenziale beneficio economico ai sistemi sanitari dell'UE, rendendo contemporaneamente possibili nuove opzioni di trattamento derivanti dai progressi della medicina.
- Sul proprio sito web l'EMA fornisce informazioni dettagliate sui medicinali biosimilari autorizzati con procedura comunitaria.⁵
- *"Le decisioni sulla intercambiabilità e/o sostituibilità dipendono dalle singole autorità nazionali e sono al di fuori del mandato dell'EMA/CHMP. Gli Stati Membri hanno accesso alla valutazione scientifica eseguita dal CHMP e a tutti i dati presentati, al fine di dimostrare la fondatezza delle proprie decisioni".⁶*
- *"Per quesiti o domande relativi allo "switch" o passaggio da un medicinale biologico a un altro, i pazienti devono consultare il proprio medico ed il farmacista".⁷*

⁵ Si veda la pagina web dell'[EMA dedicata ai medicinali biosimilari](#)

⁶ Si veda la pagina 33/33 di EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011 March 2013 ([Consulenza EMA sulla procedura di registrazione centralizzata per i titolari che presentano domande di autorizzazione per medicinali biologici simili EMA/940451/2011, marzo 2013](#))

⁷ Si veda la domanda: [Un biosimilare e il suo medicinale di riferimento possono essere utilizzati in modo intercambiabile?](#) in EMA Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMA/837805/2011 September 2012 [nel documento EMA dal titolo Domande e risposte sui medicinali biosimilari (medicinali biologici simili) EMA/837805/2011, settembre 2012]

1. INTRODUZIONE

Le biotecnologie hanno reso possibile lo sviluppo di trattamenti per molte gravi malattie. In tutto il mondo diversi milioni di pazienti hanno già beneficiato di medicinali biologici approvati. Questi medicinali contribuiscono a trattare o prevenire numerose malattie rare e gravi, inclusi cancro, attacco cardiaco, colpo apoplettico, sclerosi multipla, diabete, artrite reumatoide e malattie autoimmuni.

Considerato che i primi medicinali biologici prodotti con tecniche di DNA ricombinante sono stati approvati negli anni Ottanta, i diritti di esclusiva (brevetti e altri tipi di protezione dei dati) per tali medicinali sono scaduti. Molti altri scadranno nel prossimo decennio. Alla luce di questa scadenza sono in fase di sviluppo medicinali biologici simili, o medicinali biosimilari, ("biosimilari") come vengono chiamati comunemente, molti dei quali sono già disponibili sui mercati europei; il primo biosimilare è stato approvato e commercializzato nel 2006.

2. MEDICINALI BIOLOGICI

2.1. Cosa sono i medicinali biologici e come funzionano?

I medicinali biologici⁸ (anche detti "biofarmaci") sono costituiti da proteine quali ormoni (ormoni della crescita, insuline, eritropoietine), enzimi prodotti naturalmente nel corpo umano, o anticorpi monoclonali, ma anche emoderivati, medicinali immunologici quali sieri e vaccini, allergeni e prodotti di tecnologie avanzate come quelli utilizzati nelle terapie cellulari e genetiche. I medicinali biologici, come tutti i medicinali, esercitano la propria attività interagendo con l'organismo per produrre un esito terapeutico, ma i meccanismi attraverso i quali ciò avviene possono variare da prodotto a prodotto e a seconda delle indicazioni. I medicinali biologici possono essere personalizzati per colpire il bersaglio desiderato. Per questo motivo il ruolo del medico nel trattamento dei pazienti con questi complessi medicinali è particolarmente importante.

2.2. Come sono prodotti e distribuiti i medicinali biologici?

La biotecnologia utilizza sistemi viventi (cellule vegetali o animali, batteri, virus e lieviti) e tecnologie moderne per produrre medicinali biologici per il trattamento delle malattie e dei disturbi genetici nell'uomo. Molti medicinali biologici, ma non tutti, sono prodotti utilizzando cellule geneticamente modificate. Ogni produttore ha le proprie linee cellulari uniche, e sviluppa i propri processi produttivi esclusivi (unici). Va notato che alcuni medicinali biologici sono prodotti con metodi non biotecnologici, e non vengono quindi necessariamente autorizzati attraverso la procedura centralizzata. Il presente documento di consenso riguarda esclusivamente medicinali prodotti con biotecnologie⁹ autorizzati a livello centrale (si veda anche 3.1)

La produzione di medicinali biologici include processi quali fermentazione e purificazione. I processi produttivi per i medicinali biologici sono altamente sensibili, ed è fondamentale

⁸ Si veda la definizione presente nella Parte I dell'Allegato I alla Direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE): un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo.

⁹ Questo capitolo e l'intero documento di consenso sono incentrati esclusivamente sui medicinali biologici inclusi i medicinali biosimilari, prodotti con biotecnologie, e che dal 1995 devono essere valutati a livello centrale dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e, in caso di parere scientifico positivo emesso da parte del comitato scientifico (CHMP), sono soggetti a un processo decisionale formale da parte della Commissione europea per la commercializzazione.

che vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale. La produzione dei medicinali biologici è un processo complesso che richiede un livello molto elevato di competenza tecnica con circa 250 test normalmente eseguiti nell'ambito del processo, rispetto a circa 50 test per i medicinali micromolecolari. I produttori e gli importatori dei medicinali approvati nell'Unione Europea, inclusi i medicinali biosimilari, sono legalmente tenuti a possedere un'autorizzazione a produrre ed importare (MIA) e un certificato GMP (Good Manufacturing Practices) valido, rilasciato da un'autorità nazionale competente di uno Stato Membro dell'Unione Europea. L'autorizzazione a produrre e ad importare e il certificato GMP sono concessi solo se il sito di produzione/importazione è conforme alle linee guida europee sulle GMP, che includono anche disposizioni specifiche per i medicinali biologici (Allegato 2 del Volume 4 di EudraLex).

Per verificare la conformità alle GMP, produttori e importatori nell'Unione Europea sono soggetti a regolari ispezioni GMP da parte delle autorità di controllo. Le autorità nazionali europee competenti ispezionano anche i produttori con sede al di fuori dell'UE che esportano nell'UE. Per i medicinali biologici valutati e autorizzati a livello centrale per l'immissione in commercio nell'intera Unione europea, l'EMA coordina le ispezioni relative alla valutazione scientifica del medicinale, eseguita dalle autorità nazionali competenti dei paesi UE.

Importatori, produttori e distributori all'ingrosso sono tenuti al rispetto degli standard delle Norme di Buona pratica di Distribuzione (GDP). Secondo le Norme di Buona pratica di Distribuzione devono essere garantite specifiche condizioni di stoccaggio e trasporto (per es. la refrigerazione). I distributori all'ingrosso sono obbligati ad avere l'autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso (WDA), in corso di validità rilasciata da una delle autorità nazionali competenti di un paese UE. La distribuzione all'ingrosso da parte di produttori, importatori e distributori è analogamente soggetta a supervisione da parte delle autorità nazionali competenti nei singoli Paesi dell'Unione Europea.

2.3. Quali sono le differenze tra i medicinali biologici e i medicinali micromolecolari?

I medicinali biologici si differenziano per molti aspetti dai medicinali micromolecolari, per esempio per le tecniche di produzione, la dimensione e la complessità molecolare, o la stabilità. Poiché le proteine assunte per via orale, subiscono l'azione del sistema digerente, la maggior parte dei medicinali biologici devono essere somministrati per via iniettiva o infusione.

I medicinali micromolecolari sono normalmente prodotti tramite sintesi chimica, mentre la maggior parte dei medicinali biologici viene prodotta in sistemi viventi come microrganismi o cellule animali, e purificata attraverso un complesso processo produttivo. Per questo motivo le caratteristiche specifiche dei medicinali biologici sono soggette a intrinseca variabilità e i medicinali biologici sono definiti come combinazioni di molte forme diverse della stessa proteina. Un'altra fonte di variabilità in alcuni medicinali biologici è il tipo e la lunghezza del complesso di zuccheri o carboidrati attaccato allo scheletro della proteina (glicosilazione).

I medicinali micromolecolari hanno generalmente strutture chimiche ben definite e possono di norma essere analizzati per individuare tutti i diversi componenti. Ciò non si applica ai medicinali biologici, nei quali la variabilità intrinseca delle molecole implica una

maggior difficoltà di caratterizzazione rispetto ai medicinali micromolecolari, e nella maggior parte dei casi, l'impossibilità di una riproduzione esatta, anche tra lotti dello stesso prodotto (indipendentemente dal fatto che si tratti del medicinale di riferimento o del medicinale biosimilare). Questa variabilità intrinseca di tutti i medicinali biologici è strettamente controllata dai produttori e dalle autorità regolatorie e deve rimanere entro limiti concordati e predefiniti.

I medicinali biologici possono essere riconosciuti dal corpo come "estranei" e quindi hanno il potenziale innato di indurre reazioni immunitarie indesiderate, a causa della loro composizione e della loro grande dimensione molecolare. I medicinali di sintesi chimica sono invece generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario.

Tale possibilità di indurre una reazione immunitaria (immunogenicità) è un'arma a doppio taglio per i medicinali biologici. In particolare i vaccini sfruttano il proprio potenziale immunogenico provocando una risposta immunitaria che riconosce e "combatte" una sostanza recepita come un "invasore". Ma per alcuni medicinali a base di proteine, la stimolazione di una risposta immunitaria è considerata indesiderata. La maggior parte delle risposte immunitarie che si verifica è leggera e non ha effetti negativi sul paziente. Ma in rari casi reazioni immunitarie indesiderate possono portare a effetti gravi e nocivi nocivi per la salute del paziente. Una risposta immunitaria indesiderata nei pazienti trattati può essere influenzata da numerosi fattori, quali lo stato della malattia, fattori associati al farmaco (sia al prodotto che al processo), fattori associati al paziente (età, sesso, patrimonio genetico ecc.) e fattori associati al trattamento (terapie concomitanti, via di somministrazione ecc.).

3. LA REGOLAMENTAZIONE DEI MEDICINALI BIOLOGICI, INCLUSI I MEDICINALI BIOSIMILARI, IN EUROPA

3.1. Qual è il percorso legale e regolatorio nell'Unione Europea?

Nell'Unione Europea le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci prodotti con biotecnologie, inclusi i farmaci biosimilari, sono per legge valutate a livello centrale dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). La Commissione europea rilascia o meno le autorizzazioni di questi medicinali, sulla base dei pareri scientifici espressi da parte di EMA. La conseguente autorizzazione all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati Membri dell'UE.

L'UE è la prima regione al mondo ad aver definito un quadro normativo e un percorso regolatorio per i "prodotti biologici simili", più comunemente detti "biosimilari". Il quadro regolatorio dell'UE ha ispirato numerosi paesi in tutto il mondo, fra cui Australia, Canada, Giappone, Turchia, Singapore, Sudafrica, Taiwan, Stati Uniti, oltre all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il concetto di "prodotto medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione farmaceutica comunitaria nel 2004¹⁰, diventata operativa poi nel 2005. Il primo medicinale biosimilare è stato approvato dalla Commissione europea nel 2006.¹¹

¹⁰ Direttiva 2001/83/CE, come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE e dalla Direttiva 2004/27/CE

¹¹ Stato delle autorizzazioni all'immissione in commercio di biosimilari nel gennaio 2013: 22 richieste di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) esaminate (14 positive, 7 ritirate, 1 negativa); 12 medicinali biosimilari hanno attualmente una AIC valida (1 somatropina, 5 epoetina, 6 filgrastim); 5 AIC per biosimilari

La legislazione non ha introdotto una definizione di medicinale biosimilare, ma ha piuttosto creato la base legale del "percorso biosimilare". Essa afferma che *"quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni specificate nella 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"*.

Poiché i medicinali biosimilari sono medicinali biologici, essi rientrano anche nella definizione normativa comunitaria di medicinale biologico. Essi devono di conseguenza seguire le linee guida scientifiche relative ai medicinali biologici, ed essere sottoposti alla stessa severa valutazione da parte delle autorità regolatorie competenti come tutti gli altri medicinali biologici.

Nel corso del 2012, l'EMA ha incluso in un documento di orientamento procedurale una definizione di "biosimilare"¹²: *"Un medicinale biologico simile, noto anche come "biosimilare", è un prodotto simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato: il cosiddetto "medicinale di riferimento". Il principio attivo di un medicinale biosimilare è un principio attivo biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento. Un medicinale biologico simile e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia, e sono generalmente usati per il trattamento delle stesse condizioni".* Il medicinale di riferimento¹³ cui si riferisce la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale biosimilare *"è un medicinale che ha ricevuto un' autorizzazione all'immissione in commercio da uno Stato Membro o dalla Commissione europea sulla base di un dossier completo, cioè con la presentazione di dati di qualità, preclinici e clinici"* e in conformità ai requisiti applicabili ai medicinali originatori.

Come previsto dalla normativa in essere e al fine di fornire un orientamento all'industria, EMA ha sviluppato linee guida scientifiche sia generali sia specifiche per classe di biosimilari, al fine di fornire un solido procedimento regolatorio attraverso il quale poter ottenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali biosimilari. Queste linee guida sono riviste a scadenze regolari per riflettere l'esperienza acquisita attraverso le domande di registrazione presentate e approvate e alla luce dell'evoluzione della scienza e della tecnologia. Vi sono inoltre una serie di altre linee guida scientifiche che riguardano i medicinali biosimilari, come le linee guida sull'immunogenicità e la comparabilità. Tutte queste linee guida sono pubblicate su una pagina dedicata del sito web dell'EMA.¹⁴

sono attualmente in fase di valutazione (2 follitropina alfa, 2 infliximab, 1 filgrastim). (fonte: sito web EMA, Medicinali attualmente in valutazione)

¹² Si veda pagina 5/33: Consulenza procedurale EMA per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici similari EMA/940451/2011, marzo 2013

¹³ Si veda pagina 8/33: Consulenza procedurale EMA per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici similari EMA/940451/2011, marzo 2013

¹⁴ Si veda la pagina web dell'EMA sui medicinali biosimilari

3.2. Qual è il razionale scientifico alla base dell'approvazione dei medicinali biosimilari?

Cos'è la comparabilità?

La comparabilità tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare è il principio fondamentale dello sviluppo di un biosimilare. Il concetto scientifico di "comparabilità" è ben determinato.¹⁵ I principi scientifici alla base dell'esercizio di comparabilità necessario per le modifiche al processo di produzione di un determinato medicinale biologico e per lo sviluppo di un medicinale biosimilare sono gli stessi. Tuttavia, come riconosciuto da Weise et al. in una rivista scientifica¹⁶, i dati richiesti per i medicinali biosimilari sono maggiori di quelli richiesti per la valutazione di una modifica di processo per lo stesso prodotto.

"... Va notato che un esercizio di comparabilità è richiesto anche quando sono effettuate modifiche al processo di produzione dei medicinali biologici originatori. Tali modifiche sono introdotte frequentemente durante tutto il ciclo di vita di un prodotto (per es. per migliorare la qualità o aumentare il rendimento del prodotto). Di conseguenza il profilo di qualità del prodotto biologico potrà evolvere nel corso del ciclo di vita dello stesso, ma sarà sempre ritenuto confrontabile al prodotto prima dell'introduzione delle modifiche, fintanto che sia stato escluso con sufficiente certezza un impatto significativo sulla sicurezza e sull'efficacia. I principi scientifici alla base dell'esercizio di comparabilità necessario per le modifiche al processo di produzione di un determinato prodotto biologico¹⁷ e per lo sviluppo di un prodotto biosimilare¹⁸ sono gli stessi. Inoltre i dati richiesti per quest'ultimo sono anche maggiori e, almeno nell'UE, includono sempre studi clinici perché, a causa dei processi di produzione completamente indipendenti, è possibile che ci siano alcune differenze tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e il potenziale impatto di queste differenze sulla sicurezza e sull'efficacia non può essere previsto esclusivamente su valutazione analitica."

Cos'è la biosimilarità?

"Biosimilarità" è il termine normativo utilizzato nell'Unione europea per indicare la comparabilità tra un biosimilare e il suo medicinale di riferimento. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale biosimilare si basa sulla valutazione regolatoria sulla similarità da parte del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA. La valutazione sulla similarità del biosimilare al medicinale di riferimento è dimostrata da parte del richiedente attraverso l'uso di mezzi illustrati nelle specifiche "linee guida scientifiche sui medicinali biosimilari".

¹⁵ Si vedano le linee guida:

- Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: tematiche sulla qualità EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: tematiche non cliniche e cliniche EMA/CHMP/BWP/42832/2005

Per aggiornamenti sulle revisioni in corso, consultare le linee guida scientifiche sui medicinali biosimilari sulla pagina web EMA dedicata ai medicinali biosimilari

¹⁶ Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters, Volume 29, Number 8, Aug. 2011, page 690

¹⁷ Non citato da Weise et al., ma si veda anche: ICH Topic Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products: Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CHMP/ICH/5721/03)

¹⁸ Non citato da Weise et al., ma si vedano anche le linee guida:

- Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: tematiche sulla qualità EMA/CHMP/BWP/49348/2005
- Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: tematiche non cliniche e cliniche EMA/CHMP/BWP/42832/2005

I medicinali biosimilari sono sistematicamente sviluppati per essere fortemente simili al medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Lo sviluppo dei biosimilari inizia con la definizione delle caratteristiche molecolari e degli attributi di qualità del profilo desiderato del medicinale biosimilare e della sua comparabilità con il medicinale di riferimento.

A ciò fa seguito un esercizio di comparabilità eseguito in diverse fasi:

1. prima fase: comparabilità della qualità (comparabilità fisico-chimica e biologica)
2. seconda fase: comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi)
3. terza fase: comparabilità clinica (studi clinici comparativi)

La comparabilità della qualità è determinata rispetto alla struttura molecolare oltre che rispetto alla funzionalità, e deve essere dimostrata con un'esauriente caratterizzazione analitica e con studi e test biologici sui legami dei recettori coinvolti, da eseguirsi in modo strettamente comparativo sul biosimilare e sul medicinale di riferimento.

La comparabilità clinica e non clinica garantisce che eventuali differenze osservate in termini di qualità non abbiano alcun impatto sulla sicurezza ed efficacia del medicinale biosimilare rispetto al medicinale di riferimento.

L'esercizio di comparabilità è conseguentemente basato su un solido confronto diretto tra il biosimilare e il medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Ogni domanda di autorizzazione di un medicinale biosimilare viene valutata singolarmente.

Qual è il razionale scientifico per l'estrapolazione delle indicazioni?

I medicinali biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione terapeutica. È possibile, sulla base di un'evidente comparabilità generale fornita dall'esercizio di comparabilità e da un'adeguata giustificazione scientifica, estrapolare dei dati di efficacia e sicurezza clinica riferiti ad altre indicazioni del medicinale di riferimento non valutati specificamente durante lo sviluppo clinico del medicinale biosimilare. Ciò include almeno uno studio clinico sulla popolazione di pazienti più sensibili, che misuri l'endpoint o gli endpoint clinici più sensibili.¹⁹

Se l'evidenza fondamentale per la comparabilità si basa sulla farmacodinamica, e se per le indicazioni richieste sono coinvolti meccanismi di azione differenti (o sussiste incertezza), il richiedente dovrà fornire per tutte le indicazioni cliniche rivendicate, ulteriori dati rilevanti a supporto dell'estrapolazione. Chi presenta una domanda per autorizzare un medicinale biosimilare dovrà anche presentare a supporto di tali estrapolazioni un'analisi dei dati disponibili in letteratura che includano il/i recettore/i degli antigeni coinvolto/i e il/i meccanismo/i di azione.

Solo dopo aver ottenuto la comparabilità della qualità e la comparabilità non clinica e clinica, il nuovo medicinale è accettato come biosimilare, e sono giustificabili riferimenti incrociati ai dati clinici ottenuti attraverso l'esperienza completa del prodotto di

¹⁹ Sono ritenuti endpoint sensibili quelli che hanno la maggiore probabilità di evidenziare le differenze, se esistenti, tra il biosimilare e il medicinale di riferimento.

riferimento. Ciò è descritto nella relativa letteratura scientifica e nei documenti pubblici delle autorità sanitarie. Il CHMP/EMA decide caso per caso se l'estrapolazione per indicazioni multiple è accettabile (o meno).

3.3. Denominazione e identificazione dei medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari

La normativa comunitaria prevede che tutti i medicinali presentino la denominazione di fantasia (commerciale) o il nome del principio attivo unitamente al nome dell'azienda/marchio registrato. La denominazione approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del medicinale a supporto della segnalazione di reazioni avverse e del monitoraggio dell'utilizzo sicuro del medicinale (si veda anche 3.5).²⁰

3.4. Informazioni pubbliche dell'EMA sui medicinali biosimilari

Come per qualsiasi altro medicinale valutato scientificamente da EMA e autorizzato dalla Commissione europea, EMA pubblica una determinata serie di documenti ufficiali sul proprio sito web per ogni medicinale biosimilare. La pagina web dedicata ai medicinali biosimilari può essere consultata sul sito web EMA.

La suddetta pagina web contiene anche un link a un elenco di tutti i medicinali biosimilari autorizzati con procedura centralizzata.

Cliccando sul nome approvato di un medicinale biosimilare in elenco, si può trovare una serie di documenti noti collettivamente come Relazione pubblica di valutazione europea (EPAR):

- Il Foglio illustrativo [FI] e il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) sono inclusi nelle informazioni sul prodotto (IP), disponibili in tutte le lingue dell'UE.
 - Il Foglio illustrativo [FI] ha lo scopo principale di riassumere le informazioni sul medicinale a beneficio dei pazienti. È anche contenuto in ogni confezione del medicinale.
 - Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) sintetizza le informazioni sul medicinale a beneficio degli operatori sanitari, ed è più dettagliato del foglio illustrativo rispetto alle specifiche caratteristiche di ogni medicinale, quali le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, i dati clinici e preclinici e le informazioni farmaceutiche.
- Relazioni di valutazione, incluse le relazioni sulla valutazione iniziale e principali variazioni
- Il riassunto della Relazione pubblica di valutazione europea (Riassunto EPAR) rivolto al pubblico è un breve documento che spiega, con linguaggio divulgativo, in che modo il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato gli

²⁰ Si veda il contenuto della relazione sulla sicurezza riguardante casi specifici: Articolo 28 del Regolamento di applicazione della Commissione (UE) N. 520/2012 del 19 giugno 2012.

La gestione e la segnalazione delle reazioni avverse ai medicinali è descritta nel Modulo VI delle linee guida sulle Norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP).

studi effettuati dal titolare del medicinale al fine di predisporre le proprie raccomandazioni sull'uso del medicinale.

3.5. **Farmacovigilanza**

Ogni azienda farmaceutica deve predisporre un sistema di farmacovigilanza, attraverso il quale il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio monitora la sicurezza dei propri medicinali autorizzati e individua qualunque modifica che ne possa compromettere il rapporto beneficio-rischio. Questo sistema di farmacovigilanza è soggetto a ispezioni da parte delle autorità regolatorie. Ogni azienda deve presentare un piano di gestione del rischio (EU-RMP) insieme alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. L'EU-RMP descrive dettagliatamente il sistema di gestione dei rischi che l'azienda attuerà per il medicinale in questione dopo la sua immissione in commercio. L'EU-RMP descrive il profilo di sicurezza del medicinale e delinea il modo in cui il produttore proseguirà il monitoraggio e colmerà qualsiasi lacuna potenziale o nota nella conoscenza relativa alla sicurezza e all'efficacia del medicinale. L'EU-RMP descrive inoltre le misure che il richiedente intende introdurre per prevenire o minimizzare qualsiasi potenziale rischio durante l'utilizzo del medicinale, inclusa la misurazione della sua efficacia nella pratica clinica.

Secondo la nuova legislazione comunitaria di farmacovigilanza, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa a condizione che vengano eseguiti studi di sicurezza post-autorizzativi (PASS) e/o studi di efficacia post-autorizzativi (PAES).²¹ Tali studi faranno parte del piano di farmacovigilanza inclusi nell'EU-RMP. Lo scopo di un (PASS) è quello di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, o confermare il profilo di sicurezza del medicinale o determinare l'efficacia delle misure di gestione del rischio durante il suo ciclo di vita. L'immunogenicità è un esempio di un problema di sicurezza fondamentale di qualsiasi medicinale biologico che deve essere trattato nell'EU-RMP. Uno studio PAES verrà richiesto nel caso in cui vi siano dubbi su alcuni aspetti relativi all'efficacia del medicinale autorizzato, che potranno essere risolti solo dopo l'immissione in commercio del medicinale. La Commissione europea definirà ulteriormente, in atti delegati specifici, i casi in cui potrebbe essere richiesto un PAES.

L'EU-RMP per un medicinale biosimilare è specifico per il prodotto e deve essere approvato dalle autorità competenti prima dell'immissione in commercio del medicinale. Ogni medicinale biosimilare in commercio dispone di un EU-RMP e le informazioni sull'RMP sono incluse nella Relazione di valutazione pubblicata sul sito web dell'EMA. L'EU-RMP di un medicinale biosimilare deve tener conto del profilo di sicurezza noto del medicinale di riferimento.

Per tutti i medicinali sarà incluso nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel Foglio illustrativo un testo standard che incoraggia gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa secondo i sistemi nazionali di segnalazione spontanea, che dovrebbero permettere diverse modalità di segnalazione, inclusa la segnalazione elettronica tramite moduli online. Per la segnalazione di reazioni avverse (ADR) relative a tutti i medicinali biologici inclusi i medicinali biosimilari, è di particolare importanza la chiara identificazione del medicinale. Per questo, per ogni segnalazione di reazioni avverse di un medicinale biologico, la legislazione comunitaria prevede che vengano inclusi nella segnalazione delle reazioni avverse la denominazione approvata del

²¹ Direttiva 2010/84/UE, Reg. (UE) 1235/2010

medicinale e del numero di lotto.²² Per la medesima ragione, e come previsto dalla nuova legislazione comunitaria di farmacovigilanza, "gli Stati Membri dovranno garantire, attraverso i metodi di raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il monitoraggio dei rapporti periodici di sicurezza sulle sospette reazioni avverse, che siano adottate tutte le misure adeguate per identificare in modo chiaro qualsiasi medicinale biologico prescritto, somministrato o venduto sul proprio territorio che sia stato oggetto di un rapporto di sospetta reazione avversa, tenendo debito conto della denominazione del medicinale, (...), e del numero del lotto di fabbricazione".²³

La nuova legislazione comunitaria di farmacovigilanza ha introdotto anche un nuovo approccio che consiste nella pubblicazione di un elenco di medicinali soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di tempo stabilito. L'EMA e gli Stati Membri lavoreranno congiuntamente a questo elenco che verrà reso pubblico e ulteriori iniziative in tal senso sono già state intraprese nel corso del 2012. I medicinali soggetti a monitoraggio addizionale devono essere identificati come tali da un simbolo nero e una dichiarazione esplicativa dovrà essere inclusa nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel Foglio illustrativo. La Commissione europea ha adottato ulteriori forme di implementazione della nuova legislazione di farmacovigilanza ed è stato sviluppato e adottato dall'EMA nel corso del 2012 un intero apparato di linee guida sulle Norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP).

L'implementazione della nuova legislazione comunitaria ha di conseguenza rafforzato la farmacovigilanza per tutti i medicinali e migliorato la trasparenza, la comunicazione e la sicurezza.

4. CONSEGUENZE ECONOMICHE

I medicinali biologici sono una parte indispensabile dell'attuale armamentario medico per il trattamento di numerose malattie gravi e debilitanti. I medicinali biologici sono generalmente più costosi dei medicinali micromolecolari e la gestione del loro utilizzo è impegnativa per gli enti sanitari responsabili dell'assistenza farmaceutica. Come i medicinali originatori di riferimento, i medicinali biosimilari sono normalmente più difficili e costosi da sviluppare rispetto ai medicinali generici micromolecolari.

L'impatto dei medicinali biologici sulla spesa sanitaria è aumentato nel corso degli anni e la gestione del loro utilizzo è diventata sempre più importante per gli enti sanitari responsabili dell'assistenza farmaceutica. I medicinali biosimilari rappresentano un'alternativa meno costosa ai medicinali biologici esistenti che hanno perso i diritti di esclusiva (per es. brevetti, protezione dei dati ecc.) e stimolano la concorrenza. Di conseguenza la disponibilità di medicinali biosimilari potrebbe migliorare l'accesso ai medicinali biologici per un maggior numero di pazienti e contribuire alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La loro disponibilità offre quindi un potenziale beneficio economico ai sistemi sanitari e al contempo affronta la questione di nuove opzioni di trattamento derivante dai progressi nelle scienze mediche.

²² Uno schema dei procedimenti aziendali rispetto al follow-up di informazioni obbligatorie per l'identificazione di medicinali biologici sospetti viene presentato nel Modulo VI. Allegato 1 della Linea guida sulle Norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza

Modulo VI: Gestione e segnalazione di reazioni avverse ai medicinali

²³ Direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche; Articolo 102, I paragrafo, punto (e)

Una volta approvati e autorizzati alla vendita, i medicinali biosimilari introducono un importante elemento di concorrenza sul prezzo nel mercato europeo. Si deve riconoscere che (al momento della pubblicazione di questo documento di consenso) i differenziali di prezzo tra i medicinali biosimilari e i rispettivi medicinali di riferimento non sono significativi come invece accade nel mercato tradizionale dei medicinali generici micromolecolari. Resta comunque da vedere in che modo si svilupperà il mercato futuro: nei prossimi anni, con ogni probabilità, in Europa saranno approvate diverse nuove classi di medicinali biosimilari.

I medicinali biosimilari autorizzati dall'Autorità regolatoria Europea (EMA) sono stati lanciati in quasi tutti i mercati europei, offrendo così a medici e pazienti nuove opzioni di trattamento. L'introduzione dei medicinali biosimilari sul mercato europeo ha pertanto favorito la concorrenza. I dati di mercato di metà del 2011 dimostrano in effetti che tutti i medicinali biosimilari in commercio hanno incrementato le vendite e al contempo hanno ridotto il costo del trattamento dei pazienti con questi medicinali. L'aumento delle vendite varia a seconda del tipo di mercato europeo e della classe di prodotti, a dimostrazione del fatto che le dinamiche di mercato sono diverse per ogni classe di prodotto.²⁴ In generale i medicinali biosimilari stanno iniziando a fornire quei vantaggi che ci si aspettava: rendendo disponibile a medici e pazienti un'opzione di trattamento aggiuntiva e offrendo agli enti sanitari responsabili dell'assistenza farmaceutica una più ampia gamma di soluzioni per gestire meglio la spesa sanitaria.²⁵

Secondo uno studio svolto a metà del 2011 dall'azienda IMS²⁶, i medicinali biosimilari costituiscono un segmento relativamente ridotto del mercato farmaceutico europeo, caratterizzato però da un elevato tasso di crescita annuale. È importante però notare che non sempre questi dati di mercato danno un quadro complessivo di tale segmento. Perché oltre ai medicinali biosimilari, ai loro prodotti di riferimento²⁷ e ai cosiddetti prodotti "non di riferimento"²⁸ a volte si deve considerare un'ulteriore classe di medicinali. Questa classe comprende medicinali biologici ad azione prolungata coperti da brevetto che trattano la stessa malattia dei prodotti a breve durata di azione. Questi medicinali ad azione prolungata, come i medicinali biosimilari e i loro medicinali di riferimento, rappresentano anch'essi un'alternativa potenziale per il trattamento di pazienti con malattie simili. Si prevede con certezza che allo scadere dei diritti di esclusiva di questi medicinali, anch'essi saranno soggetti alla concorrenza diretta dei biosimilari.

È importante notare che la commercializzazione dei biosimilari è stata possibile nonostante la sostituzione tra il medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento non venga praticata a livello di farmacia. La decisione rispetto a sostituire o meno un medicinale biologico è al di fuori del mandato dell'EMA/CHMP, ed è responsabilità delle

²⁴ I dati sono estratti da uno studio commissionato dal gruppo di lavoro Market Access and Uptake of Biosimilars della Commissione europea. È stato presentato al gruppo di lavoro a Copenaghen il 18 aprile 2012, e si intitola "Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration" ("Il mercato accessibile per i biosimilari: dimensione e penetrazione del mercato dei biosimilari").

²⁵ Relazione EMINet 2011

²⁶ Collegamento al testo integrale dello studio IMS

²⁷ Definizione IMS di prodotto di riferimento: Prodotto originale al quale, all'inizio del suo ciclo di vita, è stata concessa l'esclusiva di mercato; tale esclusiva è ora scaduta e il prodotto è diventato il riferimento nella richiesta di commercializzazione di un biosimilare

²⁸ Definizione IMS di prodotto "non di riferimento": Prodotto originale al quale, all'inizio del suo ciclo di vita, è stata concessa l'esclusiva di mercato; tale esclusiva è ora scaduta ed il prodotto non è mai diventato il medicinale di riferimento per una domanda di autorizzazione di un medicinale biosimilare, oppure può esserlo diventato, ma il medicinale biosimilare che fa riferimento ad esso non è mai stato immesso in commercio.

relative autorità competenti nell'ambito di ogni singolo stato membro UE.²⁹ In Germania, a partire dall'ottobre 2011, i farmacisti, all'interno della sostituzione aut idem, possono sostituire un prodotto biotecnologico con un altro se (a) sono stati autorizzati con lo stesso medicinale di riferimento e (b) sono stati fabbricati dallo stesso produttore mediante lo stesso processo produttivo. L'unica differenza tra questi prodotti sostituibili è la loro denominazione commerciale.³⁰ Al momento della pubblicazione di questo documento di consenso, nessun paese ha esplicitamente autorizzato la sostituzione di medicinali biologici fabbricati da produttori diversi, e alcuni stati membri dell'UE hanno attuato misure normative, regolatorie e politiche che impediscono tale pratica.

L'esperienza fino ad oggi acquisita indica che gli aspetti commerciali sono quelli che condizionano maggiormente l'entrata dei medicinali biosimilari sul mercato. Le differenze nei sistemi sanitari nazionali, nelle strutture e nei processi tra gli Stati Membri dell'UE influenzano la penetrazione dei medicinali biosimilari nel mercato. Tali differenze possono riguardare uno o più dei seguenti aspetti:

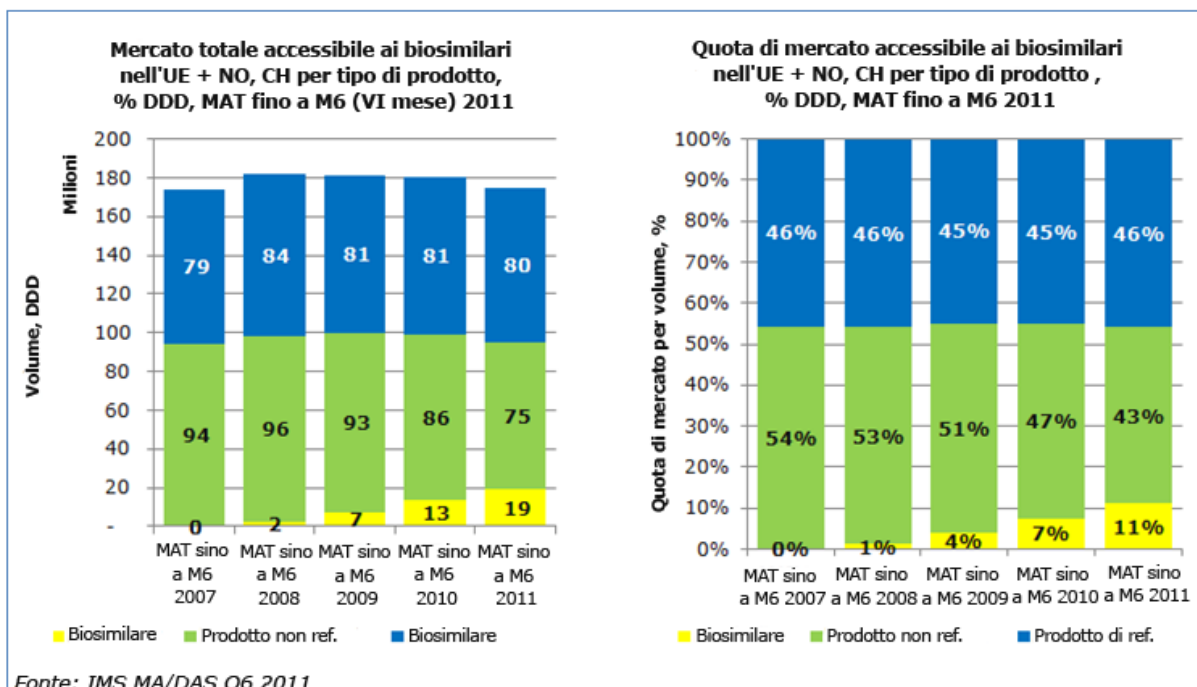
- la percezione dei medicinali biosimilari da parte dei medici
- l'accettazione dei medicinali biosimilari da parte dei pazienti
- le normative locali sul prezzo e sul rimborso
- le politiche e le condizioni di approvvigionamento

È quindi essenziale che medici e pazienti abbiano entrambi un'approfondita comprensione di cosa sono i medicinali biologici, inclusi i medicinali biosimilari, e abbiano fiducia nell'impiego di entrambi i tipi di trattamento. Ciò può essere ottenuto mantenendo un solido quadro normativo-regolatorio, un'efficace gestione del rischio, e avendo un approccio trasparente nei confronti dei medicinali biologici e garantendo una continua educazione sugli stessi, inclusi i medicinali biosimilari.

²⁹ Si veda pagina 33/33 del documento di consulenza EMA sulla procedura di autorizzazione per i titolari che presentano domande di autorizzazione centralizzata per medicinali biosimilari EMA/940451/2011, marzo 2013

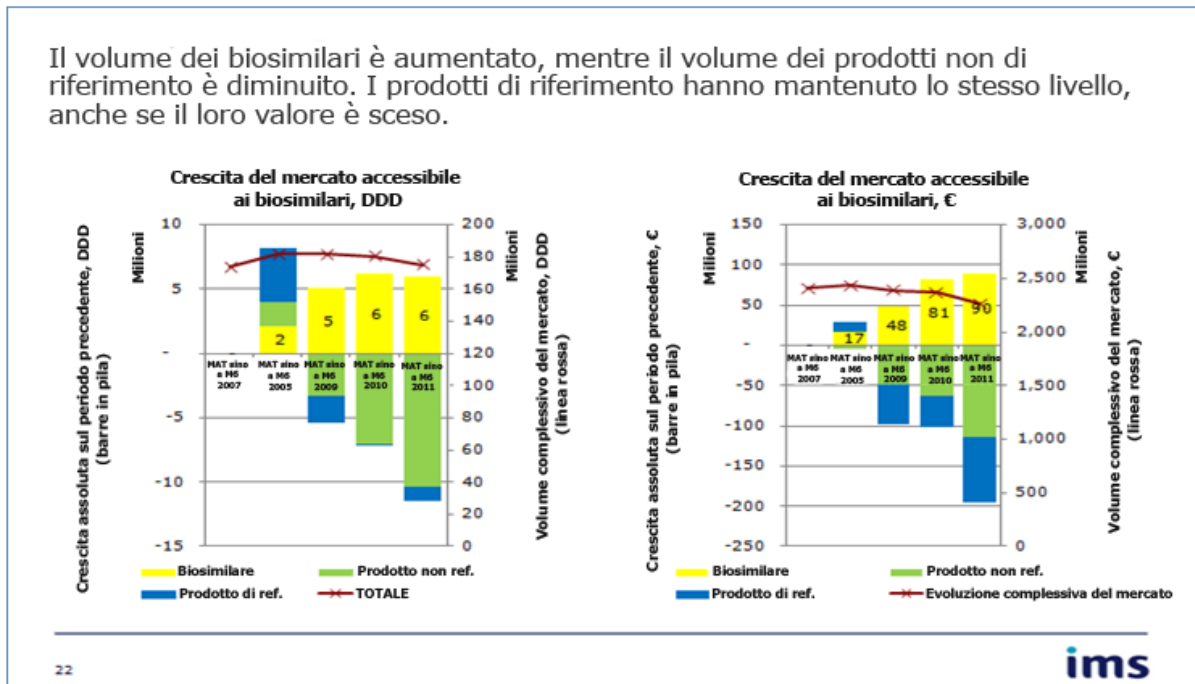
³⁰ Sezione 129, sottosezione 1 del Libro V del Codice della previdenza sociale tedesco (SGB V) in relazione all'accordo quadro tra l'Associazione nazionale dei fondi malattia obbligatori e l'Associazione dei farmacisti tedeschi sulla fornitura di medicinali nella versione dell'1 febbraio 2011, basata sulla sezione 129, sottosezione 2 del SGB V.

Figura 1: I medicinali biosimilari hanno un tasso di crescita costante e rappresentano l'11% delle vendite totali di medicinali biologici nell'UE



- L'analisi di mercato dell'IMS è aggiornata alla fine del secondo trimestre 2011, e include i dati di vendita di tali medicinali nei paesi europei censiti dall'IMS, con l'aggiunta di Norvegia e Svizzera.
- I dati dell'analisi di mercato si riferiscono alle vendite delle 3 classi di medicinali biosimilari in commercio nel territorio europeo: HGF (fattore di crescita umano), EPO (eritropoietina a breve durata di azione) e GCSF (GCSF quotidiano). L'EPO e il GCSF a lunga durata di azione non sono stati inclusi nell'analisi di mercato poiché questi medicinali sono ancora protetti dai rispettivi brevetti e certificati di protezione complementare.
- DDD, o dose giornaliera definita, è la sigla con la quale l'Organizzazione Mondiale della Sanità indica la dose media giornaliera di mantenimento nell'adulto di un farmaco utilizzato per la sua principale indicazione terapeutica.
- I dati relativi al consumo di medicinali espressi in DDD ne forniscono una prima stima, ma non rappresentano il dato di utilizzo reale.
- Tutte le cifre si riferiscono a un periodo di 12 mesi da luglio 2010 a giugno 2011 (MAT: totale anno mobile, II trimestre 2012)
- Nel periodo considerato i medicinali biosimilari rappresentano 19 milioni di DDD sul totale di mercato stimato in 175 milioni di DDD: circa l'11% sul volume totale dei pazienti.

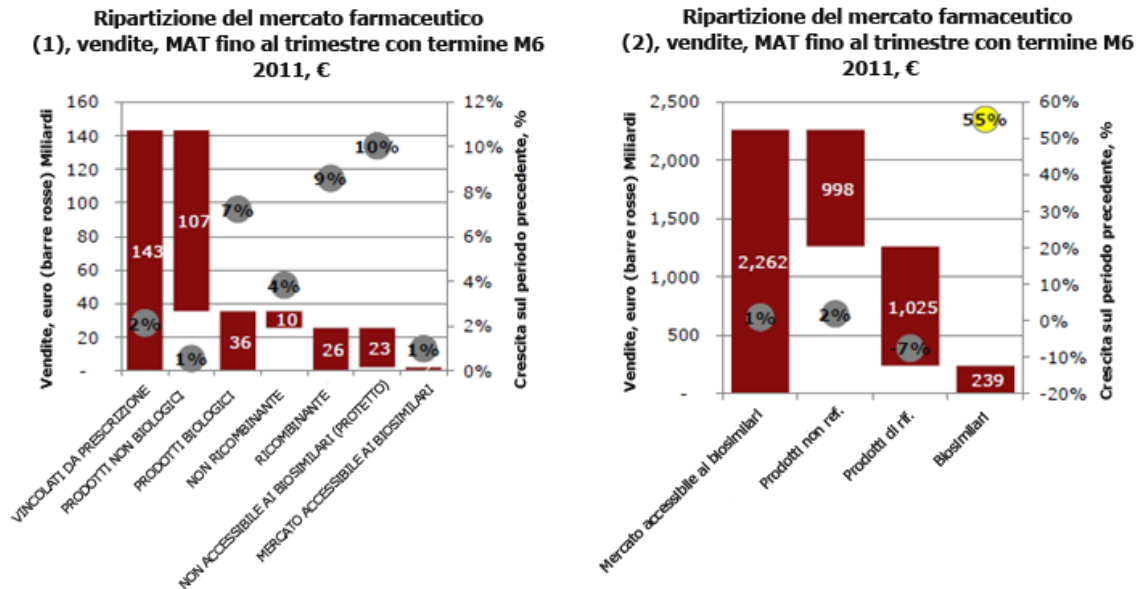
Figura 2: I medicinali biosimilari hanno aumentato la concorrenza sul mercato esistente e hanno contribuito a stabilizzare i costi dell'assistenza sanitaria.



- I dati IMS mostrano che mentre il numero di medicinali biosimilari commercializzati in Europa è aumentato, la dimensione totale del mercato è diminuita.
- Il grafico sulla sinistra dimostra che, dalla loro introduzione, i medicinali biosimilari sono cresciuti costantemente. Allo stesso tempo vi è stata una crescente riduzione nel consumo in termini di DDD dei prodotti originatori a breve durata di azione, indipendentemente dal fatto che essi siano soggetti o meno alla diretta concorrenza da parte dei medicinali biosimilari.
- Il grafico sulla destra mostra un graduale decremento del mercato a valori (vendite), mentre i medicinali biosimilari hanno incrementato la propria quota rispetto ai prodotti biologici originatori a breve durata di azione, indipendentemente dal fatto che essi siano soggetti o meno alla diretta concorrenza da parte dei medicinali biosimilari.
- È importante notare che altri fattori oltre all'introduzione dei prodotti biosimilari, potrebbero aver contribuito al declino del mercato totale, inclusi quelli relativi ai dubbi sulla sicurezza dell'uso dell'EPO nei pazienti oncologici e la tendenza all'utilizzo di medicinali a più lunga durata di azione.

Figura 3: In questa fase i biosimilari costituiscono una piccola parte (ma in rapida crescita) del mercato farmaceutico europeo

I biosimilari costituiscono un segmento ridotto del mercato farmaceutico complessivo, tuttavia presentano un tasso di crescita superiore rispetto ad altri segmenti di mercato.



Fonte: Analisi IMS / IMS MIDAS periodo trimestre con termine 6 2011

15

ims

- I dati IMS rappresentano le vendite totali registrate per un periodo di 12 mesi fino al II trimestre 2011 dei farmaci soggetti a prescrizione medica in Europa (tabella a sinistra) e quelle relative al mercato accessibile ai biosimilari (tabella a destra).
- I medicinali biologici da DNA ricombinante coprono il 18% delle vendite farmaceutiche totali in UE.
- La maggior parte di queste vendite deriva da medicinali biologici che non sono stati ancora soggetti alla concorrenza dei medicinali biosimilari (per esempio le terapie con anticorpi monoclonali) e sono ancora protetti da brevetti e da certificati di protezione complementare.
- Le vendite registrate nel periodo di 12 mesi fino al II trimestre 2012 per il segmento di mercato dei medicinali biologici da DNA ricombinante accessibile ai prodotti biosimilari, sono state di 2,3 miliardi di euro, circa l'8% del mercato totale dei medicinali biologici da DNA ricombinante.
- Si definisce "mercato accessibile" il mercato dei medicinali originatori cui è stato fatto riferimento nella domanda di autorizzazione per i medicinali biosimilari e i medicinali originatori che hanno perso la propria esclusività di mercato, ma non sono ancora diventati medicinali di riferimento.

- Per l'anno fino a giugno 2011, i medicinali biosimilari hanno rappresentato circa il 10% del "mercato accessibile", con un valore approssimativo delle vendite pari a 240 milioni di euro dei 2,3 miliardi totali. Ciò ha rappresentato un incremento del 55 per cento rispetto al periodo precedente.

Domande e risposte per i PAZIENTI

La sezione Domande e risposte riguarda solo i medicinali prodotti con tecniche di biotecnologia valutati da parte dall'EMA e autorizzati con procedura centralizzata dalla Commissione Europea.

Introduzione: domande dal punto di vista dei pazienti

Generalmente la conoscenza dei pazienti sui biosimilari e sui medicinali biologici varia fortemente, da scarsa ad approfondita. Le domande presenti in questo documento includono anche domande molto semplici che potrebbero sembrare ovvie a un lettore esperto, ma che, secondo il riscontro ricevuto dal gruppo consultivo per le politiche dell'European Patient Forum - Forum europeo dei pazienti, costituiscono preoccupazioni reali.³¹

Il rapporto tra paziente e operatore sanitario è fondamentale al fine di garantire ad ogni singolo paziente le migliori decisioni in merito alla scelta di trattamento/cura da intraprendere e i migliori risultati sanitari. Spesso i pazienti non ricevono dagli operatori sanitari informazioni sufficienti a loro comprensibili, e al contempo molti professionisti sanitari sopravvalutano la quantità e qualità delle informazioni che forniscono. È di vitale importanza che siano discusse in maniera esaustiva tutte le opzioni terapeutiche disponibili, e che gli operatori sanitari si assicurino che i pazienti abbiano compreso le opzioni alternative, con i relativi rischi e benefici. Le decisioni relative alla prescrizione devono basarsi sull'accordo reciproco (*concordanza d'opinione*).³²

I pazienti tendono a fare domande dirette sulla loro situazione personale, utilizzando parole proprie che non sempre riflettono i termini e il linguaggio medico.

L'obiettivo delle domande e risposte è di rispondere in modo semplice e comprensibile ai quesiti base posti dai pazienti. In questo modo il lettore sarà in grado di leggere e comprendere il documento principale, se desidera avere informazioni più dettagliate. Altre fonti di informazioni comprensibili e di buona qualità, incluse quelle prodotte dall'EMA, sono indicate nel documento principale.³³

³¹ Il gruppo consultivo per le politiche (PAG) dell'EPF è un gruppo di 14 rappresentanti di diverse organizzazioni che fanno capo all'EPF (per la situazione a dicembre 2012 si veda). Le domande incluse in questo documento sono state convalidate dal PAG. Le bozze delle risposte sono state riesaminate da una commissione di 6 rappresentanti dei pazienti, sulla base di un invito aperto a chi manifestava interesse.

³² Concordanza è un termine che descrive il rapporto tra paziente e medico curante e il livello di accordo congiunto su cui si basa la prescrizione. Concordanza significa che è data piena considerazione alle opinioni e alle preferenze sia del medico sia del paziente, ma che il punto di vista del paziente ha la precedenza. (Fonti: Horne, R.: Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006; 130:65-72; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, December 2005.)

³³ Parte dei termini utilizzati in alcune di queste domande è stata "ripresa" dal documento EMA Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) [Domande e risposte dell'EMA sui medicinali biosimilari (medicinali biologici similari)] (EMA/83780572011) del 27 settembre 2012. In questi casi, il documento EMA è citato come riferimento e il testo è in corsivo.

Concetti di base:

1. Cos'è un medicinale biologico?

"Un medicinale biologico è un medicinale che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Alcuni di essi potrebbero già essere presenti nel corpo umano. Ad esempio proteine quali insulina, ormone della crescita ed eritropoietina"³⁴ (ormone per produrre i globuli rossi).

2. Come sono prodotti i medicinali biologici?

I medicinali "classici" sono normalmente prodotti tramite un processo chiamato di sintesi chimica, mentre la maggior parte dei medicinali biologici è prodotta da organismi viventi come le cellule geneticamente modificate. Queste cellule hanno ricevuto un gene (ottenuto dalle banche genetiche o tramite la produzione di geni artificiali del produttore) che gli consente di produrre una specifica proteina. La produzione dei medicinali biologici include processi quali fermentazione e purificazione. Ogni produttore ha le proprie linee cellulari uniche, e sviluppa i propri processi produttivi.

3. In cosa i medicinali biologici differiscono dai medicinali "classici"?

Come tutti i medicinali, quelli biologici interagiscono con il corpo per produrre un effetto terapeutico, ma i meccanismi attraverso i quali lo fanno possono variare da prodotto a prodotto e a seconda del problema da trattare.

I principi attivi dei medicinali biologici sono più grandi e complessi di quelli dei medicinali non biologici. Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. La loro complessità e il modo in cui vengono prodotti può causare un certo grado di variabilità nelle molecole dello stesso principio attivo, soprattutto in lotti diversi del medicinale.³⁵ Tale variabilità è naturale per i medicinali biologici. Per informazioni più dettagliate si vedano la domanda 4 e la sezione 2.3 del documento di consenso principale.

4. Cosa sono i medicinali biosimilari?

Un medicinale biosimilare è un medicinale biologico sviluppato per essere simile a un medicinale biologico esistente (il "medicinale di riferimento"). I biosimilari non sono la stessa cosa dei generici. I generici hanno strutture chimiche più semplici e sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento.

"Il principio attivo di un biosimilare e del suo medicinale di riferimento sono essenzialmente la stessa sostanza biologica, ma potrebbero esserci differenze di minore entità a causa della loro natura complessa e degli altrettanto complessi metodi di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare ha un grado di variabilità naturale. Se il biosimilare viene approvato, significa che questa variabilità ed eventuali differenze tra il biosimilare e il suo medicinale di riferimento si sono dimostrate ininfluenti sulla sicurezza e l'efficacia".

³⁴ Si veda la domanda: Cos'è un medicinale biologico? in EMA/837805/2011-27/9/2012, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products), settembre 2012

³⁵ Si veda la domanda: Cos'è un medicinale biologico? in EMA/837805/2011-27/9/2012, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products), settembre 2012

"I biosimilari vengono normalmente autorizzati diversi anni dopo l'approvazione del medicinale di riferimento. Questo perché il medicinale di riferimento beneficia di un periodo di esclusività commerciale, durante il quale i biosimilari non possono essere autorizzati".³⁶

5. Cosa significa "similare"?

Due linee cellulari sviluppate indipendentemente non possono mai essere considerate identiche. Per questo motivo i medicinali ottenuti da tecniche di biotecnologia non possono essere copiati interamente. Per tale motivo, l'EMA ha coniato il termine "biosimilare".

Un medicinale biosimilare è sviluppato per essere estremamente simile al suo medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. "Il principio attivo di un biosimilare e del suo medicinale di riferimento sono essenzialmente la stessa sostanza biologica, ma potrebbero esserci differenze di entità minore a causa della loro natura complessa e degli altrettanto complessi metodi di produzione".³⁷

"Un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento sono tenuti ad avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e sono generalmente usati per il trattamento delle stesse condizioni".³⁸

6. I medicinali biosimilari sono generici?

I medicinali biosimilari non sono medicinali generici. Un medicinale generico è un medicinale sviluppato per essere uguale al medicinale micro-molecolare di sintesi chimica di riferimento. "I medicinali generici hanno strutture chimiche più semplici."⁴⁰ (Si veda anche la domanda 5)

7. Cos'è un prodotto di riferimento (potrebbe anche essere chiamato medicinale di marca)?

Il prodotto di riferimento è un medicinale al quale è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio da uno stato membro o dalla Commissione europea. L'autorizzazione all'immissione in commercio è concessa sulla base dei dati di qualità, clinici e preclinici presentati, ottenuti tramite studi condotti in laboratorio e sperimentazioni cliniche. La richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per un biosimilare fa riferimento ai dati presentati per il prodotto di riferimento.⁴¹

³⁶ Si veda la domanda: Cos'è un medicinale biosimilare? in EMA/837805/2011-27/9/2012, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal product), settembre 2012

³⁷ Si veda la domanda: Cos'è un medicinale biosimilare? in EMA/837805/2011-27/9/2012, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal product), settembre 2012

³⁸ Si veda pagina 5/33 del documento di consulenza EMA sulla procedura di autorizzazione per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici similari EMA/940451/2011, marzo 2013

³⁹ La definizione legale di un medicinale generico può essere consultata all'articolo 10 (2)(b) della Direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche. La definizione semplificata si può trovare nel documento EMA Questions and answers on generic medicines del 17 marzo 2011-EMA/393905/2006 Rev. 1 e nel glossario di questo documento informativo di consenso.

⁴⁰ Si veda la domanda: Cos'è un medicinale generico? Nelle "Domande e risposte sui medicinali generici" sviluppate dall'Agenzia Europea per i medicinali EMA/393905/2006 Rev1, marzo 2011.

⁴¹ Si veda pagina 8/33 del documento di consulenza EMA sulla procedura di autorizzazione per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici similari EMA/940451/2011, marzo 2013

8. I medicinali biosimilari sono "medicinali personalizzati"?

No. Un "medicinale personalizzato" è un approccio di trattamento mirato che utilizza moderni strumenti diagnostici per personalizzare l'assistenza medica in modo che si adatti maggiormente alle esigenze dei singoli individui. Suddividendo i pazienti in sottogruppi di "soggetti rispondenti" sulla base di determinate caratteristiche (come ad esempio la presenza di una mutazione genetica) si mira a prevedere la probabilità dei pazienti di beneficiare di uno specifico trattamento. La "medicina personalizzata" viene talvolta chiamata anche "medicina stratificata", "terapie mirate" o "assistenza sanitaria personalizzata".

9. I medicinali biosimilari hanno qualcosa a che vedere con le "importazioni parallele"?

No, non specificamente. L'importazione parallela, detta anche distribuzione parallela o commercio parallelo, è una forma legale di commercio all'interno dell'Unione Europea, per la quale qualsiasi prodotto farmaceutico autorizzato alla commercializzazione in uno Stato Membro e in esso distribuito può conseguentemente essere distribuito in un altro Stato Membro, nel quale il prodotto sia ugualmente autorizzato alla commercializzazione. Il commercio parallelo esiste per esempio quando vi sono significative differenze di prezzo tra Stati Membri.

Qualità e sicurezza

10. Il processo di approvazione è diverso da quello dei medicinali generici? Chi autorizza l'uso dei medicinali biosimilari nell'UE?

Il percorso normativo e regolatorio per l'approvazione dei medicinali biosimilari è differente da quello dei medicinali generici. Dal 1995 tutti i medicinali biotecnologici devono essere valutati a livello centrale dall'EMA. In caso di parere scientifico positivo emanato dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), la Commissione europea prende una decisione formale sull'autorizzazione all'immissione in commercio. Dal 2003 esiste uno specifico percorso normativo e regolatorio per lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali biosimilari. I principi generali dello sviluppo e della revisione dei medicinali da parte delle autorità europee si applicano anche ai medicinali biosimilari come avviene per i medicinali biologici di riferimento.

11. Vi sono differenze in termini di sicurezza tra il biosimilare e il prodotto di riferimento?

No, un medicinale biosimilare approvato e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia.

La legislazione comunitaria definisce quali studi devono essere eseguiti per il medicinale biosimilare al fine di dimostrarne la similarità in termini di qualità, sicurezza ed efficacia (effetto terapeutico) con il medicinale di riferimento e di dimostrare l'assenza di significative differenze cliniche rispetto al medicinale di riferimento.

Sulla base delle informazioni pubblicate sul sito web EMA, non sono stati identificati specifici problemi di sicurezza per i medicinali biosimilari approvati e commercializzati al momento della pubblicazione di questo documento di consenso.

12. Il passaggio da un medicinale di riferimento al medicinale biosimilare (e viceversa) è sicuro?

Sono relativamente pochi i dati pubblicati su pazienti che, nella pratica clinica, sono stati passati da un medicinale biologico all'altro. "Per domande relative al passaggio da un medicinale biologico a un altro, i pazienti devono rivolgersi al proprio medico e farmacista"⁴².

13. I medicinali biosimilari possono causare maggiori reazioni avverse rispetto ai medicinali di riferimento?

No, una volta approvati, un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia, che include lo stesso livello di reazioni avverse.

I medicinali biologici in generale possono essere riconosciuti dal corpo come "estranei" e potrebbero causare reazioni immunitarie indesiderate. Ciò viene chiamato immunogenicità ed è dovuto alla composizione e grande dimensione molecolare dei medicinali biologici rispetto ai medicinali chimici.⁴³ Comunque non vi è né evidenza né razionale scientifico che suggeriscano che i medicinali biosimilari possano causare maggiori reazioni immunitarie rispetto ai rispettivi medicinali di riferimento. (si vedano anche le domande 10 e 11)

14. Cosa devo fare se sospetto di avere una reazione avversa a un medicinale?

È importante che i pazienti segnalino qualsiasi reazione avversa sospetta; ciò contribuisce alla valutazione continuativa della qualità e sicurezza dei medicinali. Le reazioni avverse ai farmaci (o "effetti indesiderati") possono a volte comparire molto tempo dopo l'assunzione del medicinale, o addirittura dopo la sua sospensione.

In primo luogo, se sospettate una reazione avversa a qualsiasi medicinale, o ritenete che il medicinale non stia facendo effetto, dovete consultare un operatore sanitario come il vostro medico curante o il vostro farmacista.

Per segnalare reazioni sospette il vostro operatore sanitario di riferimento identificherà correttamente il medicinale, registrando nella vostra cartella clinica la denominazione commerciale (marchio di fabbrica) del medicinale prescritto. Per la stessa ragione voi, in qualità di pazienti, dovete assicurarvi che vi siano state fornite informazioni sulla denominazione commerciale, la denominazione comune internazionale (DCI)⁴⁴ del medicinale, il nome del produttore e il numero di lotto del medicinale prescritto.

⁴² Si veda la domanda: Un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento possono essere utilizzati in modo interscambiabile? in EMA/837805/2011, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal product), settembre 2012

⁴³ In particolare, i vaccini sfruttano il proprio potenziale immunogenico provocando una risposta immunitaria che riconosce e "combatte" una sostanza che percepisce come un "invasore". Ma per alcuni medicinali a base di proteine la stimolazione di una risposta immunitaria è considerata indesiderata. La maggior parte delle risposte immunitarie che si verifica è leggera e non ha effetti negativi sul paziente, ma in rari casi le reazioni immunitarie indesiderate possono essere gravi. Per questo motivo è di fondamentale importanza il monitoraggio dell'impatto del medicinale sul paziente, da parte dei pazienti stessi e degli operatori sanitari che li hanno in cura.

⁴⁴ Le denominazioni comuni internazionali identificano le sostanze farmaceutiche o gli ingredienti farmaceutici attivi. Ogni DCI ha un nome unico riconosciuto a livello globale e di proprietà pubblica. Un nome comune è anche conosciuto come nome generico. (Fonte: Orientamento OMS sulla DCI, www.who.int)

A norma della nuova legislazione di farmacovigilanza comunitaria, anche i pazienti stessi possono segnalare direttamente effetti indesiderati sospetti alle autorità nazionali.⁴⁵ Ciò non vuole sostituire il contatto con un operatore sanitario, ma è di grande importanza per la raccolta di dati sulle reazioni avverse. Per informazioni relative ai dati di sicurezza sui medicinali raccolti dall'Agenzia europea per i medicinali, visitare www.adrreports.eu. (Questo non è un sito web per la segnalazione di reazioni avverse)

15. Ci sono differenze di qualità ed efficacia tra i medicinali biosimilari e i loro medicinali di riferimento?

No, un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia.⁴⁶ I medicinali biosimilari sono prodotti seguendo gli stessi standard degli altri medicinali biologici. Prima che la Commissione europea prenda la decisione di autorizzare un medicinale biosimilare all'immissione in commercio sul mercato europeo, l'Agenzia Europea per i medicinali, attraverso il suo Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), valuta se il nuovo biosimilare abbia un profilo di efficacia (effetto terapeutico), qualità e sicurezza paragonabile a quello del suo medicinale di riferimento.

Gli studi da svolgere per un nuovo medicinale biosimilare includono il confronto del biosimilare e del suo medicinale di riferimento su diversi aspetti, quali la struttura e l'attività delle molecole. Vengono eseguiti studi mirati per dimostrare che i prodotti sono confrontabili. Esistono linee guida scientifiche per determinare la portata dei dati clinici richiesti e la decisione è presa sulla base del singolo caso. Informazioni dettagliate su tutti i medicinali biosimilari approvati nell'UE sono disponibili sul sito web EMA.

16. Ci sono prove del fatto che il medicinale biosimilare è efficace almeno quanto il medicinale di marca nel trattamento delle stesse condizioni del medicinale di marca? O ciò viene semplicemente presupposto sulla base della sua elevata similarità?

I medicinali biologici sono spesso autorizzati per il trattamento di più di una condizione (indicazione). Ma il meccanismo di azione può essere lo stesso. Per questo è possibile che possa essere scientificamente giustificato l'utilizzo del biosimilare in altre indicazioni. La decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza da una indicazione per la quale il biosimilare è stato clinicamente testato ad altre indicazioni per le quali il prodotto registrato è approvato viene detta "estrapolazione". La decisione di richiedere o meno nuovi studi clinici comparativi è presa sulla base del singolo caso dal Comitato scientifico (CHMP) istituito presso EMA. Il Comitato prende sempre le proprie decisioni sulla base di una completa revisione dell'evidenza scientifica.

La base scientifica di questa estrapolazione delle indicazioni è la seguente: il prodotto ha la stessa modalità di azione del suo prodotto di riferimento; è dimostrato che il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento sono confrontabili a livello biologico e di qualità; vi è evidenza conclusiva di sicurezza ed efficacia simili in almeno una indicazione del medicinale di riferimento. Un medicinale biosimilare autorizzato deve

⁴⁵ Si possono trovare maggiori informazioni nel documento [EPF di orientamento sulla nuova legislazione comunitaria destinato alle organizzazioni di pazienti](#)

⁴⁶ Si veda pagina 5/33 del [documento di consulenza EMA sulla procedura di autorizzazione per i titolari che presentano domande di autorizzazione con procedura centralizzata per medicinali biologici similari](#) EMA/940451/2011, marzo 2013

essere utilizzato allo stesso dosaggio per trattare le stesse condizioni del medicinale di riferimento.

17. Come è monitorata la sicurezza del medicinale biosimilare dopo l'autorizzazione?

Come per tutti i medicinali, il monitoraggio della risposta dei pazienti e la segnalazione di qualsiasi reazione avversa sospetta (effetti negativi indesiderati) sono importanti per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento terapeutico.

I medicinali biosimilari, come tutti i medicinali biologici, devono essere continuamente monitorati dopo l'autorizzazione per rilevare eventi avversi. Il monitoraggio delle reazioni avverse fa parte della "farmacovigilanza" (il sistema previsto per il monitoraggio della sicurezza e il rapporto beneficio-rischio dei medicinali autorizzati). Tutti i produttori devono predisporre un sistema di monitoraggio degli effetti indesiderati dei propri medicinali.

Spesso i pazienti rispondono in modo soggettivo ai medicinali, siano essi chimici o biologici. I pazienti stessi sono spesso nella migliore posizione per valutare gli effetti di un medicinale sul loro organismo e sulla loro vita. Un paziente deve poter essere pienamente coinvolto nella decisione di assumere qualsiasi medicinale biologico dopo un'esauriente discussione di tutte le possibili alternative di trattamento con il proprio medico curante. I pazienti devono conoscere il medicinale e le reazioni sia positive che negative che potrebbero verificarsi ed essere consapevoli dell'importanza di assumerlo correttamente e di monitorare con attenzione la propria reazione. Inoltre i pazienti devono potersi rivolgere con fiducia al proprio operatore sanitario per discutere di eventuali effetti indesiderati sospetti.

Per segnalare reazioni sospette e identificare correttamente il medicinale, i pazienti che assumono medicinali biologici, inclusi i medicinali biosimilari, devono sempre essere in possesso delle informazioni sulla denominazione commerciale (marchio di fabbrica), la denominazione comune internazionale (DCI), ossia il nome del principio attivo, il nome del produttore e il numero di lotto del medicinale prescritto. Il paziente può trovare queste informazioni sul foglio illustrativo, o richiederle al proprio farmacista o medico curante.

La nuova legislazione di farmacovigilanza comunitaria obbliga tutti gli Stati Membri a consentire la segnalazione diretta di reazioni avverse da parte del paziente alle autorità nazionali. Idealmente i pazienti dovrebbero poter tranquillamente discutere qualsiasi reazione avversa con il proprio operatore sanitario di riferimento, ma a volte ciò non avviene.

La nuova legislazione comunitaria di farmacovigilanza ha introdotto anche un nuovo approccio che consiste nella pubblicazione di un elenco di medicinali soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di tempo stabilito. L'Agenzia europea per i medicinali e gli stati membri lavoreranno congiuntamente a questo elenco pubblico e ulteriori iniziative sono state intraprese nel corso del 2012. Il simbolo del triangolo nero capovolto identificherà quei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale. Una dichiarazione esplicativa sarà aggiunta al foglio illustrativo per incoraggiare i pazienti a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto.

Per informazioni relative ai dati di sicurezza sui medicinali raccolti dall'Agenzia europea per i medicinali, visitare www.adrreports.eu. (Questo non è un sito web per la segnalazione di reazioni avverse)

18.1 medicinali biosimilari hanno maggiori probabilità di essere contraffatti/falsificati rispetto agli altri medicinali?

No. Nessuna evidenza indica che i medicinali biosimilari abbiano maggiori probabilità di essere contraffatti/falsificati rispetto agli altri medicinali.

Utilizzo dei biosimilari

19. Perché sono stati introdotti i biosimilari?

I medicinali biologici offrono una valida alternativa al trattamento di malattie debilitanti e potenzialmente letali, quali cancro, malattie infettive come l'epatite, disturbi autoimmuni, malattie neurodegenerative e malattie rare. Ma il trattamento con un medicinale biologico può essere più costoso rispetto al medicinale chimico "classico".

I medicinali biosimilari vengono introdotti quando i diritti di esclusiva (per es. brevetti, protezione dei dati ecc.) del medicinale di riferimento sono scaduti. Essi potrebbero offrire un'alternativa meno costosa ai medicinali biologici esistenti e favorire la concorrenza. Di conseguenza la disponibilità di medicinali biosimilari potrebbe migliorare l'accesso ai medicinali biologici per un maggior numero di pazienti e contribuire alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La loro disponibilità offre quindi un potenziale beneficio economico ai sistemi sanitari affrontando contemporaneamente la questione di nuove alternative di trattamento derivante dai progressi raggiunti nella scienza medica.

20. Potrò scegliere se essere trattato con il medicinale di riferimento o con il medicinale biosimilare?

Prima di giungere a una decisione sul trattamento è importante che discutiate esaurientemente con il vostro medico curante tutte le alternative terapeutiche disponibili, la loro sicurezza, i benefici e i rischi e le differenze tra i medicinali. Le politiche sull'utilizzo dei medicinali biologici, inclusa la sostituzione, ricadono nella responsabilità delle autorità sanitarie di ogni Stato Membro dell'UE. Per qualsiasi dubbio riguardo a un medicinale che vi è stato prescritto, consultate il vostro medico.

21. Se il medicinale di riferimento è ritirato dal mercato, verrà ritirato anche il biosimilare?

Dipende dal motivo del ritiro del medicinale di riferimento. Ogni medicinale approvato sul mercato dell'Unione Europea è dotato della propria autorizzazione all'immissione in commercio, e ogni medicinale è valutato in modo indipendente. Se il medicinale di riferimento è ritirato per motivi di sicurezza, ciò potrebbe essere tenuto in considerazione nella valutazione del medicinale biosimilare. Se vi sono forti timori sulla sicurezza del principio attivo del medicinale di riferimento, il nuovo Comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) costituito presso l'EMA valuterà se altri medicinali con lo stesso principio attivo siano ugualmente interessati. Le autorità regolatorie indagano e prendono le misure appropriate.

22. Posso assumere un medicinale biosimilare nello stesso identico modo del farmaco di riferimento? C'è qualcosa che devo sapere su come conservare un medicinale biosimilare?

Tutti i medicinali biologici, inclusi i medicinali biosimilari, possono essere meno stabili dei medicinali chimici, e richiedere maggiori precauzioni in termini di produzione, trasporto e conservazione. Quando vi prescrivono un nuovo medicinale, il medico deve darvi indicazioni su eventuali questioni specifiche da considerare per quel particolare medicinale, che potrebbero essere importanti per garantirne l'efficacia e il corretto utilizzo.

La maggior parte dei medicinali biologici deve essere somministrata tramite iniezione o infusione, quindi a parte i prodotti che devono essere assunti con i pasti, per es. le insuline prandiali, l'assunzione di cibo non influisce sulla sicurezza o l'efficacia dei prodotti. In generale, un medicinale biosimilare deve essere assunto nello stesso identico modo del medicinale di riferimento.

23. Dove posso trovare maggiori informazioni?

- [Informazioni dell'Agenzia europea per i medicinali sui medicinali biosimilari](#)
- [Informazioni dell'Agenzia europea per i medicinali sul monitoraggio della sicurezza dei medicinali](#)
- [Documento di orientamento per le organizzazioni dei pazienti sulla legislazione di farmacovigilanza comunitaria](#)

Domande e risposte per i MEDICI

1. Qual è la vostra responsabilità, in qualità di medici, nel prescrivere un medicinale biosimilare?

Come per le prescrizioni di medicinali in generale, è responsabilità del medico curante, all'atto di prescrivere un farmaco, tenere nella dovuta considerazione l'età e il sesso del paziente, lo stadio della malattia, le co-morbilità e i medicinali usati in concomitanza, oltre all'anamnesi medica generale. Inoltre, in qualità di medici, dovete sapere che un medicinale biosimilare è simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato, il cosiddetto "medicinale di riferimento". Un medicinale biosimilare approvato e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia, ma il biosimilare potrebbe non essere necessariamente autorizzato per tutte le indicazioni approvate del medicinale di riferimento. Come per qualsiasi medicinale, i medici devono scegliere il medicinale con la massima cura al momento della prescrizione.

2. Quali sono le azioni scientifiche intraprese per dimostrare la similarità in termini di sicurezza ed efficacia di un biosimilare rispetto al medicinale di riferimento prima della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

L'obiettivo del programma di sviluppo di un biosimilare è stabilire la "biosimilarità". Ciò viene fatto attraverso un "esercizio di comparabilità" per fasi, nell'ambito di un programma di sviluppo specifico per ogni medicinale, che tiene conto della sicurezza e dell'efficacia stabilite per il medicinale di riferimento. Questo esercizio si svolge in diverse fasi: prima fase - comparabilità della qualità (comparabilità fisicochimica e biologica); seconda fase - comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi) e terza fase - comparabilità clinica (studi clinici comparativi). Ogni domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale biosimilare è valutata caso per caso. L'esercizio di comparabilità è conseguentemente basato su un solido confronto diretto tra il biosimilare e il medicinale di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. La comparabilità tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare è il principio fondamentale dello sviluppo di quest'ultimo.

3. I medicinali biosimilari, come qualsiasi altro medicinale biologico, sono estremamente sensibili ai cambiamenti durante il processo di produzione, il trasporto e lo stoccaggio. In che modo un medico può essere certo del fatto che modifiche minime non abbiano influenzato qualità, efficacia e sicurezza del medicinale biosimilare?

I processi produttivi per tutti i medicinali biologici sono estremamente sensibili ed è fondamentale che essi vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e per garantire la sicurezza e l'efficacia del medicinale finale.

I produttori e gli importatori di medicinali approvati nell'Unione europea, inclusi i medicinali biosimilari, sono legalmente obbligati ad avere un'Autorizzazione alla produzione e all'importazione (MIA) ed un certificato (GMP) che attesti la produzione secondo le Norme di Buona Fabbricazione valido rilasciato da un'autorità nazionale competente in uno stato membro dell'Unione Europea. Un certificato (GMP) viene concesso solo se il sito di produzione/importazione è conforme alle linee guida europee sulle Norme di Buona Fabbricazione, che includono anche disposizioni specifiche per i medicinali biologici (Allegato 2 del Volume 4 di EudraLex).

Per verificare la conformità alle GMP, produttori e importatori nell'Unione Europea sono soggetti a regolari ispezioni GMP da parte delle autorità di controllo. Le autorità nazionali europee competenti ispezionano anche i produttori con sede al di fuori dell'UE che esportano nell'UE. Per i medicinali biologici valutati e autorizzati all'immissione in commercio nell'intera Unione Europea da parte dell'EMA con procedura centralizzata, l'EMA coordina le ispezioni secondo le GMP relative alla valutazione scientifica del medicinale eseguite dalle autorità nazionali competenti dei paesi UE.

Importatori, produttori e distributori all'ingrosso sono tenuti al rispetto degli standard delle Norme di Buona pratica di Distribuzione (GDP). Secondo le Norme di Buona pratica di Distribuzione devono essere garantite specifiche condizioni di stoccaggio e trasporto (per es. la refrigerazione). I distributori all'ingrosso sono legalmente obbligati a detenere un'autorizzazione per distributore all'ingrosso (WDA) in corso di validità emessa da un'autorità nazionale competente di un paese UE. La distribuzione all'ingrosso da parte di produttori, importatori e distributori è analogamente soggetta a supervisione da parte delle autorità nazionali competenti nei singoli Paesi dell'Unione Europea.

4. Dove posso trovare informazioni aggiornate⁴⁷ sugli studi di farmacocinetica, sicurezza, immunogenicità e intercambiabilità relativi ai medicinali biologici e ai medicinali biosimilari?

Per ogni medicinale autorizzato con procedura centralizzata queste informazioni sono pubblicate dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) sul sito web EMA: www.ema.europa.eu. Al momento dell'autorizzazione è pubblicata sul sito web una serie di documenti detta relazione pubblica di valutazione europea (EPAR), che contiene informazioni scientifiche e tecniche sullo sviluppo di ogni medicinale. L'EPAR contiene anche informazioni su farmacocinetica, efficacia, sicurezza e immunogenicità. Poiché le decisioni su intercambiabilità e sostituzione non rientrano nel mandato dell'EMA/CHMP e gli studi sull'intercambiabilità non fanno parte dei requisiti per la registrazione, tali informazioni potrebbero non essere incluse nell'EPAR.

Se si conosce il nome del medicinale biosimilare, l'EPAR aggiornato può essere trovato sulla homepage dell'EMA andando su "**Find medicine**" ("**Trova il medicinale**"), e poi su "**Human medicines**" ("**Medicinali per uso umano**"). In alternativa, le pagine EPAR di tutti i medicinali biosimilari autorizzati con procedura centralizzata si possono trovare sulla homepage andando su "**Special topics**" ("**Argomenti particolari**") e poi su "**Biosimilar medicine**" ("**Medicinali biosimilari**").

5. I requisiti di farmacovigilanza per i medicinali biologici sono diversi rispetto ai medicinali non biologici?

Normalmente sì. Questo perché i medicinali biologici hanno un maggior rischio di essere riconosciuti dal corpo come "estranei" e quindi potrebbero indurre reazioni immunitarie indesiderate, a causa della loro composizione e della grande dimensione molecolare. I medicinali di sintesi chimica sono invece generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario.

⁴⁷ Si prega di notare che il documento di "discussione scientifica" dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale riflette i dati disponibili al momento dell'approvazione, e non è aggiornato nella fase post-autorizzazione.

La possibilità di indurre una reazione immunitaria (immunogenicità) è un importante elemento di sicurezza valutato durante lo sviluppo esplorativo e confermativo di un medicinale biologico innovatore, ed è supportato nelle sperimentazioni cliniche da esami e caratterizzazione su larga scala relativi alle risposte immunitarie prodotto-specifiche a breve e lungo termine. I risultati di questi studi avranno un impatto sul disegno degli studi di follow-up post-autorizzazione e sui piani di gestione del rischio per garantire che i rari problemi di sicurezza immuno-correlati possano essere individuati raccogliendo le informazioni sulla sicurezza per un periodo più lungo e da un maggior numero di pazienti. Al fine di monitorare l'immunogenicità e la sicurezza a lungo termine, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono raccogliere i dati di sicurezza post-autorizzazione per tutti i medicinali biologici, inclusi i medicinali biosimilari. Ciò fa parte del piano di gestione del rischio (RMP) concordato al momento dell'approvazione.

Le informazioni sui piani di gestione del rischio per tutti i medicinali approvati tramite la procedura centralizzata comunitaria (inclusi tutti i medicinali biotecnologici e i nuovi medicinali di sintesi) saranno rese disponibili in conformità al Regolamento UE 1049/2001 sull'accesso ai documenti. In virtù della stessa disposizione, l'Agenzia renderà disponibili al pubblico tutte le informazioni sugli obblighi post-autorizzativi, per es. gli studi attraverso registri, il proseguimento delle sperimentazioni post-autorizzative e gli studi di sicurezza successivi alla commercializzazione.

Per la segnalazione delle reazioni avverse (ADR) relative a tutti i medicinali biologici inclusi i medicinali biosimilari, è di particolare importanza la chiara identificazione del medicinale. Per questo, per ogni segnalazione di reazione avversa di un medicinale biologico, la legislazione comunitaria prevede l'inclusione nella segnalazione di ADR della denominazione del medicinale (come approvata dalle autorità regolatorie) e del numero di lotto.⁴⁸

Per quanto riguarda la nuova legislazione di farmacovigilanza, tutti i medicinali autorizzati dopo il 1° gennaio 2011 saranno inclusi nell'elenco di monitoraggio addizionale. Per tutti i medicinali inclusi in questo elenco, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno includere nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto il simbolo di un triangolo nero capovolto e la dichiarazione: "Questo medicinale è soggetto a *monitoraggio addizionale*", insieme a una frase esplicativa standard e a un testo standard che richiede agli operatori sanitari di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

6. Dalla prima autorizzazione di un medicinale biosimilare nell'Unione Europea (2006) sono stati segnalati eventi avversi a seguito del passaggio dal medicinale di riferimento al medicinale biosimilare?

Sono disponibili relativamente pochi dati sul numero di pazienti che, nella pratica clinica, sono passati da un medicinale biologico a un altro. Ci sono diverse pubblicazioni che descrivono tali passaggi, ma resta non chiara la frequenza con cui si verificano. Inoltre gli studi segnalati in letteratura sono stati generalmente troppo brevi per mostrare i possibili effetti indesiderati a lungo termine dovuti a tale passaggio.

⁴⁸ Si veda il contenuto della relazione sulla sicurezza riguardante casi specifici: Articolo 28 del Regolamento di applicazione della Commissione (UE) N. 520/2012 del 19 giugno 2012

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) adotta un parere scientifico come base per la decisione della Commissione europea relativamente alla necessità di aggiornare le informazioni sul prodotto (il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo), quando è ritenuto necessario a seguito di eventi avversi segnalati derivati dall'uso di qualsiasi medicinale. Gli aggiornamenti delle informazioni sul prodotto relative alla sicurezza possono includere modifiche delle informazioni sulla prescrizione, aggiunte all'elenco degli effetti indesiderati osservati e integrazioni alle precauzioni e avvertenze per l'uso. Le attuali versioni dei documenti informativi sui prodotti sono disponibili sul sito web EMA, così come la cronologia delle modifiche alle informazioni sul prodotto a partire dalla prima autorizzazione del medicinale. La revisione di queste risorse informative regolatorie per tutti i medicinali biosimilari ad oggi approvati mostra che non ci sono stati aggiornamenti relativi alla sicurezza nei documenti informativi dei medicinali in conseguenza a segnalazioni di effetti avversi registrati in seguito al passaggio da un prodotto all'altro o alla sostituzione di medicinali.

Come per tutti i medicinali, gli eventi avversi dei medicinali biosimilari sono segnalati attraverso meccanismi approvati di farmacovigilanza. Le sospette reazioni avverse si possono trovare in tutte le lingue ufficiali dell'Unione Europea cercando su EudraVigilance⁴⁹ nel sito web dell'EMA. Inoltre vi è una pagina dedicata alla "sicurezza dei pazienti" che elenca le principali modifiche apportate all'autorizzazione dei medicinali, raccomandate dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) al fine di migliorare la sicurezza per i pazienti. Da ottobre 2009 a luglio 2012 ci sono state anche relazioni mensili del Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP)⁵⁰ del CHMP. L'indice cumulativo delle relazioni mensili PhVWP fornisce una panoramica di tutte le tematiche di sicurezza. Non sono stati identificati specifici problemi di sicurezza per i medicinali biosimilari approvati e commercializzati al momento della pubblicazione di questo documento di consenso.

Si è lavorato sui passaggi da un medicinale di riferimento originatore a un medicinale biosimilare eseguiti presso lo Skåne University Hospital (Malmö, Svezia) nel 2009. Su una popolazione di 130 pazienti, 98 pazienti pediatrici che stavano ricevendo l'ormone della crescita umano, sono stati selezionati per il passaggio dal medicinale di riferimento a un medicinale biosimilare. Nel corso del passaggio, 15 bambini hanno manifestato eventi avversi (più frequentemente dolore nel sito di iniezione), sebbene nessuno sia stato ritenuto "grave" dal personale ospedaliero. Quattro bambini sono stati nuovamente al medicinale di riferimento.

⁴⁹ EudraVigilance è il database europeo che contiene tutte le segnalazioni di reazioni avverse relative a tutti i medicinali autorizzati nell'Unione Europea. L'Agenzia europea per i medicinali ha lanciato il suo sito web sulle segnalazioni di effetti indesiderati sospetti per i medicinali autorizzati nello Spazio Economico Europeo (SEE) in tutte le lingue ufficiali dell'Unione Europea. (<http://www.adrreports.eu>)

⁵⁰ In seguito all'implementazione della nuova legislazione sulla farmacovigilanza, il Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) è stato sostituito dal Comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), che è ora responsabile della valutazione e del monitoraggio delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano.

7. Ci sono studi che mostrano le differenze in termini di tempo di sopravvivenza, efficacia ed effetti indesiderati del trattamento sul lungo periodo?

No, ma le aziende raccolgono regolarmente dati sul lungo periodo dalle sperimentazioni cliniche post-approvazione, dagli studi sui registri dei pazienti e dal follow-up a lungo termine dei pazienti che hanno partecipato alle sperimentazioni cliniche pre-approvazione. Per tutti i medicinali biosimilari, l'attuazione di un piano di gestione del rischio (RMP) predeterminato che includa alcune o tutte le suddette misure è una condizione dell'autorizzazione. Ciò è necessario per stabilire che il profilo di sicurezza di un medicinale biosimilare sia ancora comparabile a quello del suo medicinale di riferimento in una popolazione di pazienti molto più ampia di quanto valutato nel numero relativamente contenuto dei pazienti delle indagini cliniche pre-approvazione. Questi numeri più elevati di pazienti e le esposizioni più lunghe al trattamento permettono una maggiore sensibilità statistica necessaria a rilevare eventi a bassa frequenza e a rendere possibile un'efficace individuazione di segnali sulla sicurezza. È obbligo dei produttori segnalare all'EMA quanto emerge da questi dati ottenuti dall'RMP e di proporre, se necessario, modifiche alle informazioni sul prodotto. La revisione delle risorse informative regolatorie al momento della pubblicazione del presente documento di consenso indica che l'EMA non ha mai richiesto tali modifiche.

8. A quali disposizioni per la tracciabilità devono attenersi i medici?

La normativa comunitaria prevede che tutti i medicinali presentino la denominazione di fantasia (commerciale) o il nome del principio attivo unitamente al nome dell'azienda/marchio registrato. La denominazione approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione a supporto della segnalazione delle reazioni avverse al farmaco e del monitoraggio sull'uso sicuro del medicinale.

Per esempio, al fine di garantire l'identificazione e la tracciabilità di tutti i prodotti a base di eritropoietine, EMA ha adottato specifiche misure in questo campo a seguito di diversi casi di aplasia eritrocitaria pura (PRCA) iniziati negli anni Novanta, prima dell'approvazione di qualsiasi medicinale biosimilare. Nel dicembre 2009 il Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) di EMA "ha ritenuto importante che, per i pazienti trattati con epoetine si conservino accurate anamnesi farmacologiche, cioè si registri la denominazione commerciale o scientifica con il nome del produttore nella cartella clinica del paziente". L'identificazione e la tracciabilità dei prodotti a base di epoetina nei pazienti aiuterà a valutare se i casi di PRCA e altri casi segnalati di reazioni avverse siano collegati a una qualche specifica di qualità di un determinato prodotto a base di epoetina. A seguito delle raccomandazioni del PhVWP, il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per tutti i prodotti a base di eritropoietina (originatore e biosimilare) è stato aggiornato per includere la seguente avvertenza speciale: "Per migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), la denominazione commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrata (oppure indicata) in maniera inequivocabile nella documentazione sanitaria del paziente".

Un altro esempio è un'avvertenza analoga introdotta nell'RCP di un prodotto originatore a base di anticorpi monoclonali (contenente il principio attivo rituximab) al momento della pubblicazione del presente documento di consenso.

9. Il costo di un medicinale biosimilare è significativamente inferiore a quello del medicinale di riferimento?

Anche se in generale i medicinali biosimilari sono introdotti sul mercato a un prezzo inferiore rispetto ai loro medicinali di riferimento originatori, il prezzo è determinato dalle dinamiche del mercato, dalle autorità nazionali competenti e dalla concorrenza tra i produttori degli originatori e dei medicinali biosimilari.

10. Da quando il primo medicinale biosimilare è stato autorizzato nell'UE, ci sono state segnalazioni di effetti avversi a seguito di modifiche nel processo di produzione, nel trasporto e nello stoccaggio?

La revisione delle risorse informative regolatorie per tutti i medicinali biosimilari ad oggi approvati mostra che non ci sono stati aggiornamenti relativi alla sicurezza nei documenti informativi dei medicinali in conseguenza a segnalazioni di effetti avversi registrati in seguito a modifiche nel processo di produzione, nel trasporto e nello stoccaggio.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) aggiorna le informazioni sul prodotto (il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il Foglio illustrativo) quando lo ritiene necessario in seguito alla revisione delle segnalazioni di eventi avversi derivati dall'uso di qualsiasi medicinale. Gli aggiornamenti relativi alla sicurezza apportati alle informazioni sul prodotto possono includere modifiche alle informazioni sulla prescrizione aggiunte nell'elenco degli effetti indesiderati osservati e integrazioni alle precauzioni e avvertenze per l'uso. Le attuali versioni dei documenti informativi sui prodotti sono disponibili sul sito web EMA, così come lo storico delle modifiche apportate alle informazioni sul prodotto a partire dalla prima autorizzazione del medicinale.

11. Dove posso trovare informazioni su quali indicazioni approvate dei medicinali biosimilari sono state oggetto di sperimentazioni cliniche e quali sono state estrapolate?

Il medico prescrittore che desidera identificare quali indicazioni siano state estrapolate e per quali si siano invece svolte sperimentazioni cliniche comparative dirette rispetto al prodotto di riferimento può reperire queste informazioni sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA): www.ema.europa.eu.

Le informazioni pertinenti si possono trovare nelle pagine della relazione pubblica di valutazione europea (EPAR) di ogni medicinale autorizzato. Se si conosce il nome del medicinale biosimilare, questa informazione può essere trovata sulla homepage dell'EMA andando su "**Find medicine**" ("**Trova il medicinale**"), e poi su "**Human medicines**" ("**Medicinali per uso umano**"). In alternativa, le pagine EPAR per tutti i medicinali biosimilari autorizzati con procedura centralizzata si possono trovare dalla homepage andando su "**Special topics**" ("**Argomenti particolari**") e poi su "**Biosimilar medicines**" ("**Medicinali biosimilari**").

Tutte le indicazioni approvate di un medicinale, siano esse estrapolate o meno, vengono sempre approvate sulla base dell'evidenza scientifica. Se permangono dubbi rispetto alle indicazioni approvate di un medicinale biosimilare, si ricorda ai medici prescrittori che l'obiettivo primario dello sviluppo di un biosimilare non è la dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia di un principio attivo noto, in quanto ciò è stato fatto in precedenza per il medicinale di riferimento. L'obiettivo primario del programma di sviluppo di un

biosimilare è la dimostrazione della "biosimilarità" (fare riferimento alla domanda 2 e al testo principale).

12. Dove posso trovare informazioni sulle sperimentazioni che sono state eseguite con il medicinale biosimilare?

Il sito web del Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche contiene informazioni sulle sperimentazioni cliniche interventistiche sui medicinali. Le informazioni che appaiono sul sito web del Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche sono fornite in originale dall'azienda o dall'organizzazione responsabile della sperimentazione clinica.

Le informazioni sulla valutazione delle sperimentazioni si possono trovare nelle pagine della relazione pubblica di valutazione europea (EPAR) di ogni medicinale autorizzato. Se si conosce il nome del medicinale biosimilare, questa informazione può essere trovata dalla homepage dell'EMA andando su "**Find medicine**" ("**Trova il medicinale**"), e poi su "**Human medicines**" ("**Medicinali per uso umano**"). In alternativa, le pagine EPAR per tutti i medicinali biosimilari autorizzati con procedura centralizzata si possono trovare dalla homepage andando su "**Special topics**" ("**Argomenti particolari**") e poi su "**Biosimilar medicines**" ("**Medicinali biosimilari**").

Domande e risposte per le PERSONE PAGANTI

1. Perché i medicinali biosimilari sono importanti per gli organismi pagatori?

La disponibilità di medicinali biosimilari favorisce la concorrenza e ciò porta potenzialmente a una riduzione dei prezzi. I prezzi più bassi possono generare risparmi per i sistemi sanitari e gli enti responsabili dell'assistenza farmaceutica, oltre ad un migliore accesso alle cure a beneficio dei pazienti. Questi risparmi possono essere utilizzati per finanziare ulteriori progressi nell'ambito sanitario.

2. Se i medicinali biosimilari costano meno dei medicinali originatori, significa che sono inferiori?

No, le aziende che producono i medicinali biosimilari devono aderire agli stessi elevati standard delle aziende che producono gli originatori per poter ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio. I medicinali biosimilari possono essere venduti solo se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato che la loro qualità, efficacia e sicurezza sono simili a quelle dei medicinali originatori.

3. Quanto sono più convenienti i medicinali biosimilari rispetto ai medicinali originatori?

I prezzi non sono determinati a livello comunitario e variano nei singoli paesi, non solo in valori assoluti ma anche rispetto al prezzo dei medicinali originatori. Inoltre le aziende che producono gli originatori potrebbero rispondere alla concorrenza e i prezzi potrebbero essere soggetti a contratti negoziati a livello locale. Sebbene sia difficile fornire una cifra esatta, i medicinali biosimilari possono contribuire a un risparmio generale sul costo dell'assistenza farmaceutica.

4. Medicinale originatore o medicinale biosimilare: chi decide quale marchio sarà distribuito?

La distribuzione non è regolamentata a livello comunitario. Ogni Stato Membro determina chi decide (il medico o il farmacista) e il modo in cui i pazienti sono coinvolti nel processo decisionale. "L'EMA valuta i medicinali biosimilari a scopi autorizzativi. Le valutazioni dell'Agenzia non includono raccomandazioni sull'interscambiabilità o meno di un medicinale biosimilare con il suo medicinale di riferimento".⁵¹

5. La denominazione commerciale del medicinale biosimilare è importante?

La denominazione commerciale del medicinale non è importante per l'efficacia di un biosimilare o dell'originatore.

La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo garantisce efficacia e sicurezza simili ai medicinali biosimilari per quelle indicazioni per cui sia il medicinale di riferimento sia il biosimilare sono stati approvati. Sebbene la via di somministrazione debba essere la stessa per il medicinale di riferimento e i relativi medicinali biosimilari, marchi differenti potrebbero avere differenti dispositivi di iniezione.

⁵¹ Si veda la domanda: Un medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento possono essere utilizzati in modo interscambiabile? in EMA/837805/2011-27/9/2012, Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal product), settembre 2012

La denominazione commerciale e il numero di lotto sono comunque importanti per identificare il medicinale per scopi amministrativi e di farmacovigilanza.

Medici, ospedali e centri sanitari hanno molti anni di esperienza nel trattamento di pazienti con diversi marchi di medicinali biologici per le stesse indicazioni. Poiché tutti i medicinali hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio⁵² nell'Unione Europea, ulteriori fattori potrebbero essere presi in considerazione al momento della scelta (per es. il prezzo, la facilità d'uso, i fattori relativi al paziente ecc.).

6. Dove posso trovare maggiori informazioni sui medicinali biosimilari?

Gli operatori sanitari (in particolare medici e farmacisti) risponderanno a tutte le domande dei pazienti sul loro trattamento, incluse le ragioni per la scelta del prodotto. Su Internet la fonte più autorevole di informazioni è l'Agenzia europea per i medicinali (www.ema.europa.eu). Anche le autorità nazionali competenti hanno i propri siti web e potrebbero avere una pagina speciale dedicata ai medicinali biosimilari che spiega quali medicinali vengono rimborsati e le regole applicate.

⁵² Il presente documento di consenso riguarda solo i medicinali biologici, inclusi i medicinali biosimilari, che sono medicinali prodotti da biotecnologie e che, dal 1995, devono essere valutati a livello centrale dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e, in caso di parere scientifico positivo adottato dal Comitato scientifico, sono soggetti a un formale processo decisionale da parte della Commissione europea ai fini della commercializzazione.

Glossario

Anticorpo (pl. anticorpi): gli anticorpi (anche noti come immunoglobuline, abbreviato in Ig) sono grandi proteine che si trovano nel sangue o in altri fluidi del corpo. Gli anticorpi sono utilizzati dal sistema immunitario per identificare e neutralizzare oggetti estranei, come batteri e virus.

Autorizzazione all'immissione in commercio: permesso concesso a un'azienda da parte di un'autorità regolatoria di commercializzare un medicinale ai sensi delle indicazioni descritte nelle informazioni sul prodotto, in seguito alla presentazione da parte dell'azienda della documentazione e dei dati richiesti, conformemente al quadro regolatorio e normativo.

Biotecnologia: qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza sistemi biologici, organismi viventi o loro derivati, per creare o modificare prodotti o processi per uso specifico. Un esempio è la riproduzione degli ormoni umani come l'insulina.

Brevetto: un brevetto è una serie di diritti di esclusiva concessi da uno stato (governo nazionale) a un inventore o ai suoi cessionari per un periodo limitato di tempo in cambio della messa a disposizione del pubblico della sua invenzione. Normalmente, comunque, una richiesta di brevetto deve includere uno o più argomentazioni a favore dell'invenzione, che deve essere nuova, originale, utile e con un'applicazione industriale.

DCI: denominazione comune internazionale che identifica le sostanze farmaceutiche o gli ingredienti farmaceutici attivi. Ogni DCI ha un nome unico riconosciuto a livello globale e di proprietà pubblica. Un nome comune è anche conosciuto come nome generico. (Fonte: Orientamento OMS sulla DCI, www.who.int)

Effetto indesiderato/reazione avversa: qualsiasi evento imprevisto o sfavorevole che si verifichi in seguito alla somministrazione di un determinato medicinale. L'OMS definisce così un evento avverso: "Un danno collegato alla pratica medica, che deve essere distinto dalle complicanze della malattia. La pratica medica include tutti gli aspetti dell'assistenza, inclusi diagnosi e trattamento, insuccesso di diagnosi e trattamento, sistemi ed equipaggiamento utilizzati per fornire assistenza. Gli eventi avversi possono essere evitabili o non evitabili".

Estrapolazione delle indicazioni: la decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza da un'indicazione (condizione clinica, disturbo o malattia) per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto a marchio registrato è approvato viene detta "estrapolazione".

Evento avverso/effetto indesiderato: qualsiasi evento imprevisto o sfavorevole che si verifichi in seguito alla somministrazione di un determinato medicinale. L'OMS definisce così un evento avverso: "Un danno collegato alla pratica medica, che deve essere distinto dalle complicanze della malattia. La pratica medica include tutti gli aspetti dell'assistenza, inclusi diagnosi e trattamento, insuccesso di diagnosi e trattamento, sistemi ed equipaggiamento utilizzati per fornire assistenza. Gli eventi avversi possono essere evitabili o non evitabili".

Farmacovigilanza: procedure di controllo scientifiche e di sicurezza alle quali i medicinali sono soggetti prima, durante e dopo la loro approvazione da parte delle autorità regolatorie, al fine di individuare, valutare e comprendere il profilo beneficio-rischio di un medicinale. Le attività di farmacovigilanza coprono l'intera gestione del ciclo di vita dei medicinali in relazione alla sicurezza.

Glicosilazione: il tipo e la lunghezza di qualsiasi gruppo di carboidrati o zuccheri che si legano a una determinata molecola, per es. una proteina.

Immunogenicità: il potenziale o la capacità di una sostanza o di un antigene di causare una reazione/risposta immunitaria (si veda sotto).

Indicazione: una condizione clinica, disturbo o malattia.

Intercambiabilità: pratica clinica, per iniziativa del medico prescrittore o con la sua autorizzazione, di sostituire un medicinale con un altro che si prevede ottenga il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente.

Linea cellulare [inclusa la linea cellulare "master"]: un sistema vivente ben avviato di cellule coltivate (fatte crescere in laboratorio) che continuerà a crescere e a produrre nuove cellule in modo continuativo, fintanto che le cellule riceveranno nutrimento e avranno spazio per svilupparsi.

Malattia autoimmune: una malattia causata dalla produzione da parte del corpo di una risposta immunitaria inappropriata contro i suoi stessi tessuti o sostanze. A causa di ciò il sistema immunitario cessa di riconoscere come "propri" uno o più dei normali elementi costitutivi del corpo e crea auto-anticorpi che attaccano le sue stesse cellule, i tessuti e/o gli organi. L'infiammazione e il danno tissutale sono sintomi comuni delle malattie autoimmuni.

Medicinale biosimilare: un medicinale biologico sviluppato per essere simile a un medicinale biologico esistente (il "medicinale di riferimento"). I medicinali biosimilari possono essere commercializzati solo dopo la scadenza del brevetto del medicinale di riferimento (detto anche nel documento "prodotto originatore"; per maggiori dettagli, vedere il documento di consenso o le domande e risposte EMA sui medicinali biosimilari).

Medicinale generico: un medicinale sviluppato per essere uguale a un medicinale che è già stato autorizzato (il "medicinale di riferimento"). Secondo la Direttiva 2001/83/CE è un "medicinale generico" un prodotto che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento e la cui bioequivalenza con il medicinale di riferimento è stata dimostrata da appropriati studi di biodisponibilità. Un medicinale generico può essere commercializzato solo dopo la perdita di esclusiva di mercato da parte del medicinale di riferimento (anche detto nel documento "prodotto originatore") (per maggiori dettagli, vedere le domande e risposte EMA sui medicinali generici).

Medicinali biologici / Medicinali prodotti con biotecnologie: un medicinale o un vaccino che è composto o che è stato prodotto sfruttando organismi viventi. Spesso il DNA ricombinante (una forma di DNA che non esiste in natura e che, per creare nuove funzioni, combina sequenze di DNA che normalmente non si verificherebbero contemporaneamente) forma la base dei prodotti biotecnologici. Un esempio sono le proteine terapeutiche quali anticorpi, insuline o interleuchine; ma anche vaccini, acido nucleico o tessuti e cellule. Il presente documento di consenso riguarda solo i prodotti con biotecnologie che, dal 1995, devono essere valutati a livello centrale dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e, in caso di parere scientifico positivo adottato dal Comitato scientifico, sono soggetti a un formale processo decisionale da parte della Commissione europea ai fini dell'immissione in commercio.

Molecola: la più piccola parte di una sostanza che possiede tutte le proprietà fisiche e chimiche di quella sostanza. Le molecole sono costituite da uno o più atomi tenuti insieme da forti legami chimici. Se contengono più di un atomo, gli atomi possono essere uguali (una molecola di ossigeno ha due atomi di ossigeno) o diversi (una

molecola d'acqua ha due atomi di idrogeno e un atomo di ossigeno). Le molecole biologiche, come le proteine, possono essere costituite da diverse migliaia di atomi.

Molecolare: di una molecola

Passaggio o "switch": decisione da parte del medico curante di sostituire un medicinale con un altro con lo stesso intento terapeutico in pazienti sottoposti già ad un trattamento.

Piano di gestione del rischio: descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi (si veda sotto) messo in atto dal produttore per un determinato medicinale.

Principio attivo: sostanza o molecola attiva che, come ingrediente di uno specifico medicinale, gli fornisce le proprietà per il trattamento o la prevenzione di una o più malattie specifiche.

Prodotto (medicinale) di riferimento: medicinale al quale è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di uno Stato Membro o dalla Commissione europea sulla base della presentazione di dati di qualità, clinici e pre-clinici, ai quali fa riferimento la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico o biosimilare

Proteina: grande composto organico costituito da catene di aminoacidi. Le proteine sono parti essenziali di un organismo e partecipano a praticamente ogni processo all'interno delle cellule; l'eritropoietina è, per esempio, una proteina.

Reazione/risposta immunitaria: un meccanismo di difesa del corpo che provoca la produzione di anticorpi da parte dell'organismo umano in risposta a una sostanza che lo invade (cioè un antigene), per es. virus e sostanze riconosciuti come estranei e potenzialmente dannosi.

Sistema di gestione dei rischi: serie di attività e interventi di farmacovigilanza atti a identificare, caratterizzare e prevenire o minimizzare i rischi relativi a un medicinale, inclusa la valutazione del profilo beneficio-rischio di un determinato medicinale.

Sistema immunitario: l'insieme dei meccanismi (o insieme di sostanze e processi biologici) all'interno del corpo che proteggono dalla malattia identificando e uccidendo i patogeni (per es. virus e batteri) e le cellule tumorali.

Sostituzione: pratica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile a livello di farmacia e senza consultare il medico prescrittore.

Terapia cellulare: l'infusione o il trapianto di cellule intere in un paziente per il trattamento di una malattia ereditaria o acquisita. (American Society of Gene and Cell Therapy) (Società americana per la terapia genica e cellulare).

Terapia genica: la terapia genica è una tecnica sperimentale per trattare le malattie attraverso l'alterazione del materiale genetico del paziente. Nella maggior parte dei casi la terapia genica agisce introducendo nelle cellule del paziente una copia sana di un gene difettoso. (Talking Glossary of Genetic Terms from the National Human Genome Research Institute) (Glossario audiovisivo dei termini genetici dell'Istituto nazionale di ricerca sul genoma umano).

Vaccino: preparazione biologica utilizzata per creare o migliorare l'immunità nei confronti di una determinata malattia. Oltre ai vaccini profilattici, esistono anche i vaccini terapeutici.

Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari

Processo sulla responsabilità d'impresa nel settore farmaceutico

"Access to Medicines in Europe" ("L'accesso ai medicinali in Europa")

Un documento di consenso