



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

1 1 agosto 2012

2 **AIFA CONCEPT PAPER**

3 **I FARMACI BIOSIMILARI**

4

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

5

I commenti dovranno essere inseriti nell'apposito [form](#)

Si precisa che i commenti inviati, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non saranno necessariamente inseriti nel documento definitivo.

6 **Premessa**

7 In considerazione dell'importanza che i medicinali biologici e biosimilari rivestono per il
8 trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali, per molte delle quali in
9 passato non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace, l'Agenzia Italiana del Farmaco
10 ritiene indispensabile fornire un documento il cui obiettivo è quello di definire le condizioni
11 necessarie in ambito farmaceutico per assicurare un adeguato utilizzo e accesso ai prodotti
12 biosimilari.

13 In particolare, lo scopo del presente documento è quello di assicurare e promuovere l'utilizzo
14 dei biosimilari fornendo, agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni autorevoli, chiare,
15 trasparenti, convalidate ed obiettive, relativamente ai seguenti aspetti:

- 16 ▪ Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- 17 ▪ Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali
18 biosimilari;
- 19 ▪ Scenari di impatto di questi farmaci sul sistema sanitario italiano.

20 **Introduzione**

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

27 Come verrà di seguito dettagliato, le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da
28 enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di
29 ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle
30 cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e
31 definire la migliore allocazione delle risorse disponibili. Inoltre, se da un lato un vasto numero di
32 farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci
33 biologici ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale. Copie di questi
34 farmaci biotecnologici, i cosiddetti "biosimilari", non più soggetti a copertura brevettuale,
35 possono quindi essere prodotte e commercializzate da industrie farmaceutiche, secondo
36 procedure e normative espresse da linee guida internazionali.

37 La disponibilità dei prodotti biosimilari rappresenta un fattore importante per il mantenimento
38 della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro.

39 **I Medicinali di origine biologica**

40 I **medicinali biologici** sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza
41 prodotta naturalmente da un organismo biologico –tali prodotti sono a volte definiti medicinali
42 biologici in senso stretto- oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di
43 biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di
44 geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti; metodi a base di
45 ibridomi e di anticorpi monoclonali – o biotecnologici (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).
46 Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, - emoderivati
47 e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi
48 monoclonali.

49 I medicinali biologici agiscono vicariando o potenziando, per esempio, le funzioni di proteine
50 prodotte in maniera deficitaria o non funzionale nell'organismo umano in condizioni
51 patologiche.

52 A differenza dei farmaci ottenuti per sintesi chimica, i medicinali biologici richiedono, per la loro
53 caratterizzazione e controllo di qualità, non solo una serie di esami fisico-chimico-biologici, ma
54 anche informazioni specifiche sul processo di produzione poiché la struttura molecolare è
55 strettamente dipendente dal processo di produzione.

56 I medicinali sintetizzati per via biotecnologica differiscono dalle sostanze attive sintetizzate
57 tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra cui, ad esempio, la
58 dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, e la possibilità
59 di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione).
60 Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi
61 chimica, la maggior parte dei biofarmaci, essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su
62 sistemi viventi (microrganismi o cellule animali) presentano numerosi aspetti di eterogeneità
63 legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare/infettare la cellula
64 ospite e per trasferire il gene necessario al fine di indurre l'espressione della proteina voluta,
65 nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione.
66 Tutti questi materiali e procedure presentano elementi di unicità e non sono immediatamente
67 trasferibili da un laboratorio ad un altro contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il

68 processo di produzione dei tali farmaci è talmente caratterizzante che il “processo è il prodotto”
69 (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005) .

70 Infine, un’ulteriore caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità,
71 definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell’organismo: tali molecole
72 vengono, infatti, riconosciute come “*non-self*” dall’organismo del paziente e, quindi, possono
73 essere neutralizzate nel loro effetto. Nel caso dei vaccini l’immunogenicità costituisce la base
74 della strategia terapeutica, sfruttando il potenziale immunogenico per indurre una risposta
75 immunitaria volta a riconoscere e combattere la sostanza contro cui il vaccino è diretto. La
76 maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dall’immunogenicità dei prodotti
77 sono moderate e non producano effetti negativi nel paziente, in rari casi ,tuttavia, possono
78 verificarsi risposte immunitarie che conducono ad effetti nocivi severi a detrimento della salute
79 e della sicurezza del paziente.

80 Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle
81 molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da
82 caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i
83 lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle modalità di
84 produzione. Per questo motivo le Autorità regolatorie controllano in maniera rigorosa che ogni
85 processo della filiera di produzione e di distribuzione di questi farmaci avvenga in ottemperanza,
86 rispettivamente, alle *Good Manufacturing Practices* (GMP) e alle *Good Distribution Practices*
87 (GDP).

88 **I Medicinali Biosimilari**

89 Poiché i primi prodotti biotecnologici sono stati immessi sul mercato negli anni ottanta, la
90 copertura brevettuale di alcuni di essi è già scaduta o è in fase di prossima scadenza. La
91 scadenza della copertura brevettuale, unitamente agli enormi progressi compiuti in ambito
92 biotecnologico, ha dato la possibilità alle aziende farmaceutiche di produrre e commercializzare
93 prodotti con caratteristiche molto simili a quelle dei prodotti originali. Questi prodotti biologici,
94 il cui principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione, a quello del
95 medicinale di riferimento, sono denominati **biosimilari** e più raramente **biosimili** o **biogenerici**.
96 Con il termine “biosimilare” viene, quindi, indicato un medicinale simile a un prodotto biologico

97 di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura
98 brevettuale.

99 In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione
100 dell'Unione Europea tramite la direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni¹, che all'articolo
101 10(4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella
102 normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue:
103 *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le*
104 *condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti*
105 *alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del*
106 *medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate*
107 *prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari*
108 *da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le*
109 *relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni*
110 *contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti*
111 *sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di*
112 *riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.”*

113 Di recente, al fine di esplicitare meglio il termine “biosimilare”, è stata proposta una ulteriore
114 definizione - non ancora concordata né adottata ufficialmente nel quadro normativo europeo -
115 che si riporta di seguito per completezza: “Un biosimilare è una versione copia di un medicinale
116 biologico già autorizzato [prodotto di riferimento] con dimostrata somiglianza nelle
117 caratteristiche fisico-chimiche, efficacia e sicurezza, sulla base di un esauriente esercizio di
118 comparabilità”. (Weise et al., *Nature Biotechnology*, agosto 2011).

119 Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, come insito nella definizione stessa, essendo
120 ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, un biosimilare ed il suo
121 prodotto di riferimento non sono identici, ma assolutamente simili in termini di qualità,
122 sicurezza ed efficacia.

123 Va, infine, considerata la possibilità che in taluni casi il farmaco biosimilare possa essere
124 derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da
125 far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di efficacia e di sicurezza persino superiori
126 rispetto all'originatore. Ci si riferisce a tali prodotti come prodotti “**bio-better**”.

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

127 **Normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari**

128 La normativa prevede che nell'Unione Europea tutte le domande di autorizzazione
129 all'immissione in commercio di medicinali biologici, tra cui i biosimilari, siano esaminate
130 dall'Agencia europea dei farmaci (*European Medicines Agency – EMA*) attraverso la procedura
131 centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è
132 valida in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Perché tale procedura possa essere
133 intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di
134 autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un
135 medicinale cui è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione
136 Europea sulla base di un dossier di registrazione completo in accordo con quanto previsto
137 dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC.

138 L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per il
139 percorso di approvazione dei medicinali biosimilari. Il quadro normativo europeo ha
140 successivamente ispirato molti paesi in tutto il mondo, ad esempio: Australia, Canada,
141 Giappone, Turchia, Singapore, Sud Africa, Taiwan, USA, nonché l'Organizzazione mondiale della
142 sanità (OMS).

143 Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA
144 ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia
145 modulo CTD-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità
146 nell'ambito di qualità, non clinica e clinica), sia specifiche per le singole categorie di medicinali
147 biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, etc.). Tali linee guida, che
148 forniscono un solido processo di regolamentazione per garantire una adeguata autorizzazione
149 alla commercializzazione di questi farmaci, sono revisionate con cadenza regolare in modo da
150 riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già
151 registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

152 Le diverse linee guida sono consultabili su una pagina dedicata del sito EMA al seguente link:
153 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_00](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true)
154 [0408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true)

155 Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è analogo, ma non identico a quello del
156 medicinale biologico di riferimento, considerando che la complessità delle molecole e del
157 metodo di produzione ne determinano differenze qualitative e quantitative (contenuto,
158 potenza, microeterogeneità, immunogenicità), l'iter registrativo di un prodotto biosimilare è
159 molto differente da quello dei farmaci equivalenti, per i quali è sufficiente presentare i risultati

160 degli studi di bioequivalenza. Ai fini di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di
161 un prodotto biosimilare, l'azienda produttrice è, infatti, tenuta a presentare un dossier
162 completo ed esaustivo comprendente i dati di qualità e i risultati dei test pre-clinici e dei trial
163 clinici. La normativa europea definisce gli studi di confronto che devono essere prodotti per
164 dimostrare che il medicinale biosimilare è simile e pari per qualità, sicurezza ed efficacia al
165 medicinale biologico di riferimento (dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II) e per garantire qualità e
166 omogeneità del prodotto e del processo produttivo.

167 Il programma di ricerca e sviluppo, volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la
168 comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, prevede "l'esercizio di
169 **comparabilità**", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che
170 iniziano dagli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la
171 valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici
172 comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio
173 dell'immunogenicità. Il concetto chiave dell'esercizio di comparabilità è quello della "*similarity*
174 *throughout*" in base al quale il prodotto test biosimilare non deve presentare alcuna differenza
175 clinica significativa rispetto al prodotto di riferimento.

176 Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve
177 essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, pertinenti studi di legame
178 del recettore (se applicabili), *biotest* e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo
179 rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. La comparabilità pre-
180 clinica e clinica è stabilita, mediante specifici studi controllati, in base alla valutazione delle
181 proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza ed
182 efficacia clinica e deve fornire le prove scientifiche che eventuali differenze osservate a livello di
183 qualità non producano alcun impatto sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare rispetto al
184 prodotto di riferimento.

185 L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il
186 biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed
187 efficacia.

188 **Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari**

189 Come richiesto dal diritto comunitario, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione
190 devono presentare un nome di fantasia (*brand*) oppure il nome del principio attivo seguito dal
191 nome dell'azienda produttrice. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è

192 chiaramente identificabile attraverso un nome univoco formalmente approvato dall'EMA come
193 parte del processo di autorizzazione. Il nome approvato, insieme al numero di lotto, è
194 importante per una chiara identificazione, anche ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e
195 per raccogliere le informazioni sul farmaco, e quindi garantirne l'uso sicuro.

196 **Sicurezza dei prodotti biosimilari**

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

215 Inoltre, la nuova normativa in materia di farmacovigilanza (*Direttiva 2010/84/EU*) prevede che
216 come per tutti i prodotti medicinali, un testo standard sarà incluso nel riassunto delle
217 caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo al fine di incoraggiare gli operatori sanitari e i
218 pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa in conformità con i sistemi nazionali di
219 segnalazione spontanea. E' importante sottolineare che per la comunicazione di reazione
220 avversa (*Adverse Drug Reaction - ADR*) relativa a tutti i prodotti biologici, tra i quali anche i
221 biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la
222 legislazione europea richiede che in ogni segnalazione delle reazioni avverse di un farmaco

223 biologico, il nome del prodotto, così come approvato, e il numero di lotto debbano essere
224 incluse nella relazione di ADR.

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

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

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

242 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)
243 [_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)

244 **L'extrapolazione delle indicazioni terapeutiche**

245 I farmaci biologici sono spesso utilizzati in più di un’indicazione terapeutica. L’extrapolazione
246 delle indicazioni è stata riconosciuta dall’EMA, che afferma che: *"In taluni casi può essere*
247 *possibile estrapolare la somiglianza terapeutica mostrata in una indicazione in altre indicazioni*
248 *autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione dipenderà, ad esempio,*
249 *dall'esperienza clinica, dai dati disponibili in letteratura, anche se non sempre gli stessi*
250 *meccanismi d'azione o lo stesso recettore sono coinvolti in tutte le indicazioni."*
251 (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

252 La base scientifica di questa estrapolazione di indicazioni è comunque sempre rappresentata
253 dalla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento sugli standard di

254 qualità, sicurezza ed efficacia nell'indicazione del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo
255 che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è
256 ammissibile in un dossier di un prodotto biosimilare fare riferimento ai dati clinici ottenuti
257 attraverso l'esperienza con il prodotto di riferimento, descritti nella letteratura e nei relativi
258 dossier.

259 Va, altresì, sottolineato che se le indicazioni multiple possano essere estrapolate o meno, è
260 stabilito caso per caso dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) presso
261 l'EMA, sulla base delle evidenze scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità
262 approfondita e in conformità a giustificazioni scientifiche.

263 **Ruolo dei biosimilari nel Sistema sanitario italiano**

264 I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una
265 varietà di malattie gravi e debilitanti per molte delle quali non erano in passato disponibili
266 opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali
267 sono gravati da costi particolarmente onerosi per il sistema sanitario nazionale, per il quale la
268 corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In
269 questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità
270 di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo,
271 nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei
272 farmaci biosimilari, analogamente a quanto avviene per i farmaci equivalenti/generici, può
273 aumentare la competitività dei mercati e quindi produrre prezzi inferiori per le terapie
274 biologiche a brevetto scaduto. In particolare, i biosimilari possono contribuire a migliorare
275 l'accesso ai farmaci biologici in due modi: in primo luogo essi possono rendere farmaci poco
276 accessibili perché ad alto costo più sostenibili e fruibili attraverso i meccanismi di riduzione del
277 prezzo; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al
278 finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile
279 l'innovazione terapeutica.

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

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

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

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

293 Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza
294 in merito ai concetti di intercambiabilità e di sostituibilità.

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

- 297 • E' prodotto farmaceutico intercambiabile (definizione dell'OMS): *"Un prodotto*
298 *farmaceutico intercambiabile è un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico*
299 *di un prodotto comparatore e possa essere scambiato nella pratica clinica."* (Ref: WHO
300 *Technical Report Series, No. 937, 2006).*
- 301 • L'Intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro
302 equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa, o con l'accordo, del medico
303 prescrittore. (definizione *European Generic medicines Association, EGA*).
- 304 • L'Intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro
305 che ha lo stesso profilo rischio-beneficio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in
306 un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore.
307 (definizione EFPIA-EBE/EuropaBIO).

308 Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, il termine 'intercambiabile' o
309 'intercambiabilità', in riferimento ad un prodotto biologico, significa che *"il prodotto biosimilare*
310 *può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto*
311 *quest'ultimo."* (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b*).

312 La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco prescritto, con un
313 farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa
314 composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica nonché

315 una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da appropriati studi di
316 biodisponibilità.

317 La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica
318 obbligatoria per cui, conformemente a norme nazionali o locali, il farmacista è tenuto a
319 dispensare un farmaco al posto di un altro farmaco equivalente e intercambiabile, senza
320 consultarsi con il medico che lo ha prescritto.

321 Per quanto riguarda la sostituibilità si distinguono infine:

- 322 ▪ la **sostituibilità primaria**, che si riferisce alla pratica medica di iniziare una nuova
323 trattamento terapia con un prodotto biosimilare (o con un equivalente), piuttosto che
324 con il prodotto originatore di riferimento;
- 325 ▪ la **sostituibilità secondaria** che si riferisce, invece, alla pratica medica e/o del farmacista
326 di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il
327 suo biosimilare (CPME).

328 In merito all'intercambiabilità e alla sostituibilità automatica dei biosimilari, L'EMA non ha
329 espresso una posizione ufficiale, lasciando alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati
330 membri autonomia decisionale e legislativa in materia.

331 Dalle raccomandazioni promulgate, emerge un atteggiamento di cautela poiché si rammenta
332 che, essendo i biosimilari prodotti simili ma non identici a quelli di riferimento, la decisione circa
333 la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che
334 biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev.
335 1).

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

342 Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico o con un biosimilare rimane
343 una decisione clinica affidata al medico specialista. Viceversa, i biosimilari che costituiscono
344 sempre un'opzione terapeutica aggiuntiva a disposizione dei curanti, sono da preferire in
345 particolare per il trattamento dei soggetti "*naive*" (che non abbiano avuto precedenti
346 esposizioni terapeutiche).

347 Cionondimeno, in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione di
348 biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di

349 tutte le evidenze disponibili, l'AIFA ritiene che non siano necessari ulteriori valutazioni
350 comparative effettuate a livello regionale o locale ai fini della valutazione della possibilità di
351 sostituibilità del farmaco biologico originatore con il suo biosimilare nei nuovi trattamenti.

352 **Conclusioni**

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

362 **Bibliografia**

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

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

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

368 EMA Concept Paper "Revision of the guideline on similar biological medicinal product"
369 (CHMP/BMWP/572643/2011)

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

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

374 EMA Guideline "Similar biological medicinal products" (CHMP/437/04)

375 EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins"
376 (EMA/CHMP/BMWP/301636/08)

377 EMA Guideline "Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing
378 recombinant interferon alpha" (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006)

379 EMA Guideline “Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins
380 as active substance - Quality issues” (CPMP/ICH/5721/03) ICH topic S6 – Note for guidance on
381 preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)
382 Multisource (Generic) Pharmaceutical Products:Guidelines On Registration Requirements To
383 Establish Interchangeability) World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937,
384 2006
385 *Biologics Price Competition and Innovation Act*, BPCI Act SEC. 7002 b
386 Carson KL. Flexibility—The guiding principle for antibody manufacturing. *Nat Biotech* 2005;
387 23:1054-8.