

**Position Paper
sui farmaci biosimilari
della Società Italiana
di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici
delle Aziende Sanitarie
(SIFO)**



SIFO

edizioni
ilcampano



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

**Position Paper
sui farmaci biosimilari
della Società Italiana
di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici
delle Aziende Sanitarie
(SIFO)**

Il presente documento è stato redatto dall' Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie":

G. Guglielmi (Coordinatore Nazionale Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie")

G. Asaro (Componente Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie")

E. Jacoboni (Componente Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie")

R. Napolitano (Componente Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie")

C. Procacci (Componente Area Scientifico-Culturale SIFO "Biotecnologie farmaceutiche e nanotecnologie")

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti coloro che hanno contribuito alla revisione di questo Documento:

M.E. Albini Albini (Coordinatore Nazionale Area Scientifico- Culturale SIFO "Malattie autoimmuni e neurologiche")

L. Bellante (Componente Comitato Unico di Redazione SIFO)

M. Boni (Componente Comitato Unico di Redazione SIFO)

L. Cingolani (Coordinatore Nazionale Area Scientifico-Culturale SIFO "Geriatría")

R. Di Bidino (Collaboratore ALTEMS Laboratorio SIFO HTA)

S. Dominici (Componente Comitato Unico di Redazione SIFO)

M.E. Faggiano (Componente Comitato Unico di Redazione SIFO)

M. Marchetti (Coordinatore Nazionale Laboratorio SIFO HTA)

B. Meini (Caporedattore Comitato Unico di Redazione SIFO)

P. Navarra (AIFA – Direttore Istituto di Farmacologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)

L. Pazzagli (Componente Comitato Scientifico SIFO Formazione SIFO)

A. Pisterna (Componente del Comitato Scientifico per la Ricerca SIFO)

D. Zenoni (Coordinatore Nazionale Area Scientifico-Culturale SIFO "Nutrizione Clinica")

Il Comitato Scientifico SIFO

Il Consiglio Direttivo SIFO

Questo documento è di proprietà della SIFO

Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata

Indice

1. INTRODUZIONE.....	7
2. SCOPO	7
3. GLOSSARIO	8
3.1 Medicinale biologico (EMA)	8
3.2 Medicinale biotecnologico (EMA)	8
3.3 Medicinale biosimilare (EMA)	8
4. LINEE GUIDA EMA	9
5. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	10
6. POSIZIONE DI SIFO E CONSIDERAZIONI	15
7. BIBLIOGRAFIA	17

1. Introduzione

Le biotecnologie, negli ultimi anni, hanno reso possibile lo sviluppo di medicinali che contribuiscono a curare o prevenire molte malattie rare e debilitanti (es. tumore, diabete, artrite reumatoide, sclerosi multipla ecc.), migliorando il decorso clinico e la qualità di vita del paziente. Essi rappresentano una risorsa terapeutica importante ma sono gravati da costi che rischiano di mettere in seria crisi la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Attraverso l'introduzione dell'apposito gene codificante, nel 1982 si cominciò a produrre il primo farmaco biotecnologico, l'insulina ricombinante, nell'*Escherichia coli*, che ha rivoluzionato la vita di milioni di diabetici: era iniziata la rivoluzione biotecnologica.

Considerato che i primi medicinali biologici, prodotti con tecniche di DNA ricombinante, sono stati approvati negli anni '80, i diritti di esclusiva (brevetti e altri tipi di protezione dei dati), per tali medicinali, sono scaduti e molti altri scadranno nel prossimo decennio. Per questo, sono in fase di sviluppo medicinali biologici simili, o "bio-similari", molti dei quali sono disponibili nei mercati europei (primo biosimilare approvato e commercializzato nel 2006: ormone somatotropo o GH).

2. Scopo

Il presente documento ha lo scopo di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei farmaci biosimilari.

3. Glossario

3.1 Medicinale biologico (EMA)

Medicinale il cui principio attivo è rappresentato da macromolecole, quali proteine, glicoproteine e polisaccaridi, ottenute mediante procedimenti di produzione diversi dalla sintesi chimica, utilizzando processi estrattivi da fonti biologiche (es. plasma, colture di cellule procariotiche o eucariotiche non modificate, emoderivati, immunoglobuline, vaccini tradizionali).

3.2 Medicinale biotecnologico (EMA)

Medicinale il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

3.3 Medicinale biosimilare (EMA)

Farmaco simile al prodotto biologico di riferimento (medicinale di riferimento o "originator") già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale è scaduta la copertura del brevetto. Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è fornita la seguente definizione: "Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento").

I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati equivalenti ai loro medicinali di riferimento.

Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano es-

sere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale.

4. Produzione

A differenza dei farmaci tradizionali, ottenuti per sintesi chimica, i farmaci biotecnologici richiedono una particolare attenzione relativa al processo di produzione. Per la loro complessità, le tecniche produttive di un farmaco biotecnologico sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, a tal punto che possono sussistere differenze anche tra lotti di uno stesso prodotto, ottenuto con le stesse metodiche di produzione.

Bisogna considerare che il prodotto biotecnologico finito dipende in gran parte dalle scelte produttive effettuate, che potrebbero generare micro eterogeneità tra i vari lotti.

I fattori che determinano tale micro eterogeneità sono da individuare nelle varie fasi della produzione e dipendono da:

- la scelta della particolare sequenza genica e delle metodiche di manipolazione;
- la scelta del vettore e dell'organismo di produzione (cellula ospite utilizzata, plasmidi impiegati per trasmettere/infettare la cellula ospite);
- le condizioni differenti di coltura e di fermentazione, proprie del bioreattore;
- le differenti metodiche e apparecchiature di estrazione e purificazione del prodotto finito.

Potremmo riassumere che per i biosimilari “il prodotto è (cioè rappresenta) il processo di produzione”.

Gli approcci per determinare l'effetto di qualsiasi cambiamento nel processo produttivo variano rispetto allo specifico processo, al prodotto, alle tecnologie e al grado di conoscenza del produttore. Anche quando

vengono introdotte modifiche nel processo di produzione (riguardanti il principio attivo e/o il prodotto finito) deve essere eseguita una valutazione di comparabilità, sia che si tratti di un originator sia di un biosimilare, questo proprio in virtù delle criticità sopra esposte.

Per un farmaco biosimilare, qualsiasi modifica introdotta durante lo sviluppo deve essere chiaramente identificata nel fascicolo ed esaminata separatamente dall'esercizio di comparabilità eseguito per dimostrare la biosimilarità rispetto al medicinale di riferimento.

5. Linee Guida EMA

Le prime linee guida generali sui biosimilari dell'EMA sono state rilasciate dall'Agenzia nel settembre del 2005.

Nell'Unione Europea le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci prodotti con biotecnologie, inclusi i farmaci biosimilari, sono per legge valutate con procedura centralizzata dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

Nel caso dei biosimilari, affinché tale procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto *non-branded* si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'art. 8 della Direttiva 2001/83/CE. La conseguente autorizzazione all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati Membri dell'UE.

L'Europa (Stati della UE) è il primo continente ad aver definito un quadro normativo e un percorso regolatorio per i "prodotti biologici simili", più comunemente detti "biosimilari" e l'EMA è stato il primo Ente ad aver istituito un quadro legislativo specifico per l'approvazione dei biosimilari.

Secondo l'EMA la biosimilarità viene dimostrata attraverso il "*comparability exercise*", che consente di confrontare il farmaco in studio (candidato a "biosimilare") con l'originator, in tutti gli aspetti richiesti, mediante studi di equivalenza e di verificare che le differenze, eventual-

mente riscontrate, rientrano all'interno di intervalli stabiliti a priori (marginie di equivalenza) e ritenuti clinicamente non rilevanti.

Il livello di regolazione è tanto elevato per i biosimilari quanto per i prodotti biotecnologici e l'EMA ha deciso di valutare i diversi farmaci biosimilari tramite un approccio *case-by-case*, applicando il "*comparability exercise*" per dimostrare che il biosimilare ha un profilo di qualità, sicurezza ed efficacia il più possibile simile al medicinale di riferimento.

Il "*comparability exercise*", quindi, serve a raccogliere e a valutare i dati rilevanti, al fine di stabilire la presenza di un eventuale impatto negativo sul farmaco dovuto alle modifiche del processo di produzione. La dimostrazione della comparabilità non significa necessariamente che le caratteristiche del prodotto pre- e post-modifica siano identiche ma che sono molto simili e che la conoscenza esistente è sufficientemente predittiva a garantire che eventuali differenze delle caratteristiche di qualità non abbiano un impatto negativo sulla sicurezza o l'efficacia del farmaco.

Le analisi dovrebbero includere studi comparativi *side-by-side*, se non diversamente giustificato. Le eventuali differenze rilevate negli attributi di qualità dovranno essere adeguatamente motivate in relazione al loro potenziale impatto sulla sicurezza ed efficacia. In taluni casi è possibile che il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi, rispetto al prodotto di riferimento, tali da far sì che il farmaco biosimilare presenti profili di efficacia, sicurezza e tollerabilità perfino superiori.

L'obiettivo degli studi di comparabilità è accertare che il farmaco ottenuto da un diverso processo produttivo sia paragonabile in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Per raggiungere questo obiettivo deve essere valutata la fase di processo più appropriata, e quindi più critica, per rilevare un cambiamento nelle caratteristiche di qualità. Questo può comportare la ri-valutazione del prodotto in più fasi della fabbricazione.

Le linee guida generali affrontano il problema della qualità, dell'efficacia e della sicurezza e riguardano il profilo fisico-chimico, l'attività biologica, la purezza e le eventuali impurità presenti, le valutazioni precliniche.

I farmaci biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione tera-

peutica. L'EMA riconosce che *"nel caso in cui il farmaco di riferimento sia autorizzato per più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate, o se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In alcuni casi però viene riconosciuta l'estrapolazione delle indicazioni, ovvero è possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento senza valutarle specificatamente durante lo sviluppo del farmaco biosimilare"*. La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia, nella specifica indicazione, raggiunti dal prodotto di riferimento approvato. Quindi, solo dopo che si è dimostrata la comparabilità della qualità e la comparabilità preclinica e clinica, il nuovo farmaco è accettato come biosimilare ed è concesso che nel suo dossier si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento, descritti in letteratura e nei dossier.

Le linee guida EMA sottolineano inoltre che, essendo l'originator e il biosimilare simili ma non identici, la scelta dell'uno o dell'altro dovrebbe essere presa da un *qualified healthcare professional*.

Per la commercializzazione è richiesto inoltre alle Aziende produttrici il *Risk Management Plan*.

Le linee guida EMA prevedono, per autorizzazione dei biologici/biotecnologici/biosimilari, che siano presenti, inoltre, studi di sicurezza pre marketing. In particolare:

- dati di sicurezza su un numero di pazienti sufficiente per identificare il tipo, la gravità e la frequenza degli eventi avversi nel biosimilare e nel prodotto di riferimento;
- per i farmaci di uso prolungato, in particolare sono richiesti dati sull'immunogenicità con un follow-up di un anno. La mancanza di questi dati deve essere motivata;
- nell'ambito dell'esercizio di comparabilità è richiesto il confronto fra i due prodotti in termini di risposta anticorpale.

Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza, che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

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

Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) debba essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).

I farmaci biosimilari, attualmente in commercio in Italia (**Tabella 1**) e di prossima introduzione (**Tabella 2**) non sono inclusi dall'AIFA nelle liste di trasparenza, perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, come da definizione stessa.

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

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

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *“un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica”*.

- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (EGA – *European Generic Medicines Association*).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (EFPIA-EBE/EuropaBIO).

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, i termini "intercambiabile" o "intercambiabilità", in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *"il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo"*. Negli Stati Uniti, i farmaci biologici simili sono conosciuti col termine *"follow-on biologics"*; la loro valutazione e registrazione sono effettuate dall'Agenzia regolatoria Food and Drug Administration (FDA).

L'FDA ha emesso le prime direttive nel febbraio 2012 per l'industria farmaceutica, denominate *"Draft Guidance"*, per lo sviluppo e l'approvazione all'uso e al commercio dei biosimilari negli Stati Uniti, sempre aggiornate sul sito della FDA: <http://www.fda.gov>. In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene stabilita, da parte di una commissione della FDA, sulla base della documentazione che deve essere presentata rispondendo a specifici criteri definiti a priori.

Tabella 1. Farmaci Biosimilari in commercio in Italia

Principio attivo	Nome commerciale del biosimilare	In commercio in Italia	Originatore di riferimento
ERITROPOIETINA ALFA	ABSEAMED BINOCRIT	2007	EPREX
ERITROPOIETINA ZETA	RETACRIT	2007	EPREX
ERITROPOIETINA TETA	EPORATIO		
ORMONE DELLA CRESCITA	OMNITROPE	2006	GENOTROPIN
FILGRASTIM	ZARZIO TEVAGRASTIM RATIOGRASTIM NIVESTIM	2009 2009 2009 2010	GRANULOKINE
INFLIXIMAB	REMSIMA INFLECTRA	2015	REMICADE

Tabella 2. Farmaci Biosimilari di prossima commercializzazione in Italia

Principio attivo	Nome commerciale del biosimilare	In commercio in Italia	Originatore di riferimento
TRASTUZUMAB	CT-P6	Scadenza brevetto 2015	HERCEPTIN
RITUXIMAB		Scadenza brevetto 2015	MABTHERA

6. Posizione di SIFO e considerazioni

Appare irrinunciabile la possibilità di conseguire adeguati tassi di utilizzo dei biosimilari, in considerazione di una possibile diminuzione del 20-25% dell'attuale prezzo di mercato, con la conseguente opportunità di estendere in tutta Europa l'accesso dei pazienti a medicinali innovativi e contribuire con il risparmio alla sostenibilità finanziaria dei Servizi Sanitari Nazionali.

Del resto, anche ragioni etiche, secondo cui è legittimo che, dopo un adeguato numero di anni di godimento esclusivo dei diritti brevettuali e di remunerazione dei costi di ricerca e sviluppo sostenuti, premono affinché il progresso scientifico e tecnologico sia condiviso e reso più fruibile, tanto più che potrebbe contribuire ad abbattere i costi di produzione rispetto a quelli dello sviluppo del farmaco di riferimento.

La verifica della sussistenza dei presupposti per la sostituibilità (*switch*) da parte del Sistema Sanitario Nazionale è una condizione imprescindibile per l'instaurarsi di una reale e sana competizione che porti il massimo vantaggio possibile tra biosimilari ed originator.

La SIFO ritiene che solo con il coinvolgimento di farmacisti e medici si possano trovare gli strumenti (linee guida, post-marketing surveillance, registri, ecc.) per definire chiaramente i termini in cui effettuare la sostituibilità, per trarre il massimo vantaggio da un mercato promettente, ma che non ha realizzato ancora i risultati di risparmio e, quindi, di sostenibilità auspicati.

Si ritiene che, in tale contesto, un ruolo di primo piano debba essere assunto dal farmacista che, con le sue competenze in materia di Farmacovigilanza e le capacità critiche di valutazione di dati provenienti da studi clinici registrativi o dal Real World Evidence (RWE), oltre che attraverso il monitoraggio attivo all'atto della distribuzione, può costituirsi promotore dell'uso sicuro del biosimilare, anche presso la comunità medica e le diverse società scientifiche.

Il farmacista garantisce al pubblico un'informazione libera e corretta, che rafforza la fiducia verso la sicurezza e l'efficacia dei farmaci biosimilari;

fiducia che forse manca per scarsa informazione o insufficiente coinvolgimento di alcuni rami della comunità scientifica nel dibattito sulla problematica dello switching.

Allo stato attuale delle conoscenze, la SIFO, confida nell'affidabilità degli studi condotti dall'EMA nella revisione rigorosa sotto il profilo di Qualità, Efficacia e Sicurezza dei dossier sui biosimilari, certa che i processi di autorizzazione del biosimilare non siano accelerati ma sottoposti allo stesso rigoroso vaglio.

SIFO si impegna a coinvolgere tutti gli attori del processo di gestione del settore "biosimilari", sostenendo l'implementazione dell'utilizzo, quale strumento per la massimizzazione del beneficio sociale in termini di economicizzazione.

Solo incentivando un adeguato uso precoce dei farmaci biosimilari, supportato da politiche di prezzi sostenibili e dalla diffusione di dati reali che non diano adito a dubbi sulla sicurezza, si contribuisce alla sostenibilità della tutela della salute e, contemporaneamente, si favorisce l'accesso ai trattamenti più innovativi e a prodotti biologici ritenuti ormai essenziali per molte terapie, a tutela di una platea più vasta di pazienti.

La SIFO considera di notevole importanza l'istituzione di un gruppo di lavoro interdisciplinare che fornisca informazioni rilevanti per decisori, società scientifiche, operatori sanitari, autorità competenti, pazienti ed organizzazioni dei pazienti, mediante costante attenzione alle indicazioni delle normative e attività di monitoraggio condivise.

7. Bibliografia

1. EMA Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 30 ottobre 2005.
2. EMA doc. ref. EMEA/74562/2006 rev.1 ottobre 2008.
3. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
4. Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b.
5. Guideline on similar biological medicinal products 4 containing biotechnology-derived proteins as active 5 substance: non-clinical and clinical issues 3 giugno 2013 - Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.
6. AIFA - Position paper: i Farmaci biosimilari, 13.05.2013.
7. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process; Current *Step 4* version dated 18 November 2004.
8. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance quality Issues, London, 22 February 2006.
9. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005.
10. ICH Q5C: stability testing of Biotechnological / Biological products.
11. Recombinant protein production: sources of variation between manufacturers – Mellstedt H. et al. *Ann Oncol* 2007;19:411-419.
12. EMA/837505/2011.
13. Karson KL., *Nature Biotechnol*, 2005.
14. EMA guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1, 23 October 2014.
15. Trattato di farmacologia: L. Annuzziato e G. Di Renzo, ed. Idelson-Gnocchi; 2010.

finito di stampare nel mese di ottobre 2015
dalle Edizioni Il Campano

SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it