



15 giugno 2016

SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI

Preparazione del Draft	06.07.2012
Approvazione 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
Versione definitiva	13.05.2013
Inizio della seconda consultazione pubblica	6.03.2014
Fine della seconda consultazione pubblica	15.05.2014
Inizio della terza consultazione pubblica	15.06.2016
Fine della terza consultazione pubblica	15.09.2016
Nuova versione definitiva	---.---.---
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.	

2 **Premessa**

3 In considerazione dell'importanza che i medicinali biologici, inclusi i biotecnologici, rivestono per il
4 trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali, per molte delle quali in passato
5 non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
6 ritiene indispensabile fornire un documento il cui obiettivo è quello di promuovere la conoscenza
7 e l'utilizzo dei biosimilari, fornendo agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni autorevoli,
8 chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive, relativamente ai seguenti aspetti:

- 9 ▪ Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- 10 ▪ Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari;
- 11 ▪ Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN).

12 **Introduzione**

13 Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di
14 grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di
15 salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di pazienti hanno già beneficiato dei
16 medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio,
17 tumori, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative.

18 Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli
19 stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino
20 all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di
21 sostenibilità economica per identificare e definire la migliore allocazione delle risorse disponibili.
22 Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la
23 prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza
24 brevettuale.

25 La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci
26 cosiddetti "**biosimilari**", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici
27 originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti
28 biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore
29 importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo
30 futuro.

31 **I medicinali di origine biologica**

32 Secondo la definizione di medicinale biologico dell'EMA "Un medicinale biologico è quello che
33 contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze
34 attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina,
35 l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più
36 complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di
37 riprodurre tale complessità" (EMA/837505/2011).

38 **I medicinali biologici** sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza
39 prodotta o estratta da un sistema biologico. Tra i medicinali biologici sono compresi anche i
40 **medicinali biotecnologici** che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA
41 ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente
42 attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di
43 ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

44 Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali
45 immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, e anticorpi monoclonali.

46 I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica
47 farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la
48 complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di
49 differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, differenti profili di
50 glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti
51 tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite
52 procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano
53 numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per
54 transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della
55 proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di
56 purificazione. Tutti questi materiali e procedure introducono elementi di differenziazione e non
57 sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare
58 l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si
59 può affermare che "il prodotto è il processo di produzione" (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005).

60 La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo
61 importante nel determinarne il potenziale immunogenico definito come la capacità di indurre una

62 reazione immunitaria nell'organismo. Tali molecole infatti possono essere riconosciute come “non-
63 self” dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto,
64 riducendo l'efficacia della terapia. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate
65 indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi significativi nel
66 paziente. Non si può escludere, tuttavia, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento
67 della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura.

68 Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e
69 per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e
70 da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno
71 stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per
72 questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e
73 di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione
74 dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui
75 problemi di sicurezza che da questo possono derivare.

76 **I Medicinali Biosimilari**

77 Con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato ad esito di una procedura
78 registrativa in Europa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale
79 sia scaduta la copertura brevettuale.

80 In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione
81 dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni¹, che all'articolo 10(4)
82 ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella
83 normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue:
84 *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le*
85 *condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti*
86 *alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del*
87 *medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate*
88 *prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari*
89 *da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative*
90 *linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel*
91 *dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a*

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

92 *garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è*
93 *presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.”².*

94 Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è riportata la seguente definizione: “*Per*
95 *medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un*
96 *medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I*
97 *medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più*
98 *semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un*
99 *biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica,*
100 *tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle*
101 *tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di*
102 *variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità*
103 *naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza*
104 *o sull'efficacia.” (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27*
105 *settembre 2012). Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante*
106 *processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità,*
107 *sicurezza ed efficacia.*

108 Va, infine, menzionata la possibilità che, in taluni casi, il farmaco biosimilare possa essere ottenuto
109 da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, così che il
110 prodotto biosimilare può presentare profili di qualità, per esempio in termini di impurezze e di
111 aggregati, persino migliori rispetto all'originatore.

112 **Normativa vigente in EU in merito ai medicinali biosimilari**

113 La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di
114 autorizzazione dei biosimilari. A questa si sono ispirati l'Organizzazione Mondiale della Sanità
115 (OMS) e molti paesi in tutto il mondo, inclusi USA, Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione
116 Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali
117 biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura
118 centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida
119 in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. Altri medicinali di origine biologica possono anche
120 essere autorizzati con procedure nazionali direttamente dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati

² EMA/940451/2001 “EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”

121 Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate
122 presso EMA.

123 Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di
124 riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto
125 biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in
126 commercio nell'Area Economica Europea (EAA) sulla base di un dossier di registrazione completo,
127 in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. Un solo prodotto
128 "originator" deve essere utilizzato negli studi comparativi al fine di poter disporre di dati
129 facilmente comparabili e coerenti tra loro.

130 La linea guida EMA del 23 ottobre 2014 "*Guideline on similar biological medicinal products*"
131 (CHMP/437/04 Rev 1) ha chiarito anche che al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di
132 evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non
133 clinici (*in vivo*) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA da
134 parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli
135 dell'EMA (es. Paesi ICH).

136 Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha
137 pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia modulo -
138 CTD (Common Technical Document)-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione
139 della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici), sia specifiche per le
140 singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF,
141 anticorpi monoclonali, etc.). Tali linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da
142 riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già
143 registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

144 Le diverse linee guida sono consultabili su una pagina dedicata del sito EMA al seguente link:

145 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_0004](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)
146 [08.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)

147 Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a
148 quello del medicinale biologico di riferimento, la documentazione che deve essere presentata per
149 l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un prodotto biosimilare è differente da
150 quello dei farmaci generici (medicinali non biologici), per i quali oltre ai dati completi sulla qualità

151 del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir.
152 2003/63/EC, Ann I, P.II).

153 La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la
154 “biosimilarità” intesa come la comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento,
155 attraverso “l’esercizio di comparabilità”, ovvero l’insieme di una serie di procedure di confronto
156 graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e
157 prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica
158 (studi clinici comparativi) per la valutazione dell’efficacia e della sicurezza. Tali studi includono la
159 valutazione dell’immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. L’obiettivo primario
160 dell’esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (“*similarity throughout*),
161 attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il
162 biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze
163 cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti.

164 Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve
165 essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore
166 (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente
167 comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L’esercizio di comparabilità pre-clinica e
168 clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà
169 tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell’efficacia
170 clinica³.

171 L’esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il
172 biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed
173 efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente
174 rilevanti.

³ Con riferimento, in particolare, ai dati di qualità, per il prodotto biosimilare devono essere dimostrati i requisiti previsti dal Modulo 3, come definiti dall’Allegato I alla Direttiva 2001/83/EC e ss.mm., nonché soddisfatti i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea Europea e ogni altro requisito addizionale previsto dalle linee EMA e ICH. Gli studi clinici che portano alla registrazione di un farmaco biosimilare sono consultabili sull’EPAR del farmaco stesso.

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

176 Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione
177 devono presentare una denominazione commerciale che può essere rappresentata da un nome di
178 fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo⁴ seguita da un marchio o dal
179 nome dell'azienda titolare di AIC. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è
180 chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dalle
181 Autorità regolatorie competenti come parte del processo di autorizzazione. La denominazione
182 commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione
183 del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul
184 farmaco e, quindi, garantirne la tracciabilità.

185 **Sicurezza dei prodotti biosimilari**

186 I medicinali biosimilari sono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri
187 medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento) e i produttori sono tenuti ad
188 istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della
189 sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle
190 Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda
191 è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un
192 piano di gestione del rischio ("*Risk Management Plan*"; EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in
193 dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo
194 conto anche di quello del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con
195 cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i
196 titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi
197 durante l'uso del medicinale, ivi compresa un'eventuale modificazione dell'efficacia nella pratica
198 clinica. L'EU-RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia
199 commercializzato. Ogni farmaco biosimilare autorizzato dall'EMA o da qualsiasi altra Autorità
200 nazionale europea ha uno EU-RMP.

⁴ La denominazione del principio attivo o INN (*International Non Proprietary Name*) viene valutata e registrata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) a seguito della presentazione di una domanda da parte del produttore del medicinale. Rispetto ai farmaci biologici e biotecnologici l'OMS adotta un sistema di denominazione formulato da un apposito comitato di esperti dell'OMS (*INN Expert Group*). La metodologia corrente di denominazione di prodotti biologici è attualmente in revisione, in particolare si stanno studiando diversi approcci per sviluppare un nuovo sistema di nomenclatura dei farmaci biologici.

201 La nuova normativa in materia di farmacovigilanza (*Direttiva 2010/84/EU*) prevede che per tutti i
202 prodotti medicinali nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo
203 debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare
204 qualsiasi sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction - ADR*) in conformità con i sistemi
205 nazionali di segnalazione spontanea. Per le comunicazioni di ADR relative ai prodotti biologici,
206 inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la
207 legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico,
208 la denominazione del prodotto, così come approvato, e il numero di lotto debbano essere incluse
209 nella relazione di ADR.

210 Inoltre, la menzionata *Direttiva 2010/84/EU* classifica i medicinali biologici e i biosimilari come
211 “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l’inclusione in una specifica lista di
212 prodotti soggetti a monitoraggio addizionale⁵. La medesima *Direttiva* prevede, inoltre, che i
213 medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto
214 nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo. I medicinali restano
215 soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni, o fino a quando non siano
216 venute meno le condizioni che hanno determinato richiederla necessità di tale monitoraggio (cfr.
217 EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) al link:
218 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c).

220 Rispetto a tali attività, la presenza, presso l’AIFA, della Rete Nazionale di Farmacovigilanza
221 rappresenta uno strumento essenziale di implementazione della recente legislazione europea che
222 consentirà di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini
223 per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e biosimilari.

224 Infine, sempre la *Direttiva 2010/84/EU*, dispone che l’autorizzazione all’immissione in commercio
225 possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS)

⁵ Sono sottoposti a monitoraggio addizionale tutti i nuovi medicinali autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; tutti i farmaci biologici, inclusi i vaccini e i prodotti derivati dal plasma, autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; i farmaci ai quali sia stata rilasciata **un'autorizzazione condizionale** (*conditional approval*, dove il titolare dell’AIC deve fornire ulteriori dati circa il medicinale) oppure approvati in **circostanze eccezionali** (casi in cui persistono specifiche ragioni per cui il produttore non possa fornire un set completo di dati); medicinali per i quali le autorità competenti richiedono l’esecuzione di ulteriori studi, ad esempio sul loro utilizzo nel lungo termine o sugli effetti indesiderati rari osservati nel corso degli studi clinici. Qualsiasi farmaco, inoltre, può essere sottoposto a monitoraggio addizionale sulla base del parere del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

226 e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare
227 un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare
228 l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo
229 ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di
230 sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'EU-
231 RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui
232 esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia che possono essere chiarite solo dopo la
233 sua commercializzazione.

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

235 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3.

237 Si consiglia, inoltre, la lettura del documento AIFA *"FAQ per la gestione delle segnalazioni*
238 *nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza"* (aggiornamento marzo 2014), pubblicato sul
239 portale dell'Agenzia, che riporta "Domande e risposte" volte fornire indicazioni pratiche ai
240 Responsabili di Farmacovigilanza per l'espletamento delle attività di farmacovigilanza, alla luce dei
241 cambiamenti normativi introdotti e per facilitare l'inserimento in Rete Nazionale di
242 Farmacovigilanza (RNF) delle informazioni riportate sulla scheda di sospetta reazione avversa
243 (ADR) al link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmacovigilanza-faq>

244 **L'extrapolazione delle indicazioni terapeutiche**

245 I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'extrapolazione delle
246 indicazioni è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma che: *"Nel caso in cui il farmaco originatore*
247 *sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono*
248 *essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In*
249 *taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione*
250 *ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per*
251 *l'extrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in*
252 *letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono*
253 *anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso,*
254 *l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto*
255 *consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del*
256 *programma di sviluppo"* (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

257 La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il
258 biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella

259 specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate
260 la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier
261 di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento
262 e descritti nella letteratura e nei relativi dossier.

263 Va, altresì, sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* dell'EMA
264 stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di
265 considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità.
266 Tale estrapolazione non è, pertanto, automatica.

267 **Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996**

268 In Italia, la legge n. 648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia, per la
269 quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a
270 carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off-label*) e per i quali
271 siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II, previo parere
272 della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

273 I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco,
274 così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità
275 medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario nazionale ai sensi della legge n.648/96".

276 Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco venga inserito
277 in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – non solo la mancanza di alternative terapeutiche
278 valide, ma anche la disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di
279 fase II.

280 Poiché anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, nel caso di un
281 medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato
282 autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia, quindi, presente nel richiamato elenco l'inserimento del
283 biosimilare non è automatico, ma verrà verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la
284 possibilità di effettuare le proprie valutazioni caso per caso sulla base delle evidenze e della
285 letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione
286 terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

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

288 I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una
289 varietà di malattie gravi e debilitanti, per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni
290 terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono
291 gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse
292 terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali
293 biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai
294 farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla
295 sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può
296 contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono
297 rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili,
298 innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano riduzione dei prezzi; in
299 secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento
300 di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

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

305 In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle
306 procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia fissato,
307 mediante una procedura negoziale condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio
308 2001), ad un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di
309 riferimento⁶.

⁶ Il Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 coordinato con la Legge di conversione 8 novembre 2012, n. 189 aveva introdotto per i farmaci generici e biosimilari un meccanismo di riduzione automatica del prezzo e la garanzia della medesima classificazione di rimborsabilità degli originatori, laddove tali riduzioni di prezzo risultassero convenienti per il SSN. Il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013 aveva poi definito i "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari" (pubblicato su GU n. 131 del 6 giugno 2013), individuando le riduzioni "convenienti" per il SSN. Successivamente la sentenza del TAR Lazio, sez. III Quater, n. 3803/2014 resa su ricorso ha annullato il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013.

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

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

313 Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza
314 circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità.

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

- 317 • Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *“un prodotto che*
318 *si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere*
319 *sostituito ad esso nella pratica clinica”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- 320 • L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che
321 si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in
322 qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione
323 *Biosimilars Consensus Information Paper*)⁷.

324 La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco,
325 spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente che abbia la stessa composizione
326 qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione
327 e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di
328 biodisponibilità.

329 La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per
330 cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a
331 dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza
332 consultare il medico prescrittore.

333 In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle
334 Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in
335 materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in

⁷ 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.”* (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della *Food and Drug Administration* (FDA) sulla base della documentazione che deve essere presentata, rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

336 commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale
337 biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta
338 prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba
339 essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1;
340 EMA/837805/2011).

341 In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere
342 considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la
343 sostituibilità automatica.

344 Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un
345 biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i
346 biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di
347 quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di
348 autorizzazione.

349 Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione
350 resta affidata al giudizio clinico.

351 Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto,
352 dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla
353 base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative
354 effettuate a livello regionale o locale.

355 Si rappresenta, infine, che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei
356 principi generali enunciati in questo Position Paper, nonché di modificare le proprie posizioni sui
357 singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di
358 commercializzazione dei medicinali interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di
359 pazienti trattati nella pratica clinica, agli PSUR presentati all'EMA, agli studi PAES e PASS, e alle
360 informazioni estrapolabili da eventuali registri.

361 **Conclusioni**

362 Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per
363 l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali, avendo la potenzialità di
364 soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle
365 terapie sia di sicurezza d'impiego.

366 I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un

367 mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema
368 sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i
369 pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un
370 contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

371 **Bibliografia**

- 372 Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b
373 Carson KL. Flexibility—The guiding principle for antibody manufacturing. Nat Biotech 2005; 23:1054-8.
374 Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products
375 Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
376 EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products
377 applications -Document September 2012 (EMA/940451/2011).
378 EMA Concept Paper “Revision of the guideline on similar biological medicinal product”
379 (CHMP/BMWP/572643/2011)
380 EMA Guideline “Similar biological medicinal products” (CHMP/437/04)
381 EMA Guideline “Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active
382 substance - Quality issues” (CPMP/ICH/5721/03)
383 EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active
384 substance: non-clinical and clinical issues” (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)
385 EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active
386 substance: quality issues” (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)
387 EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active
388 substance: quality issues” (/CHMP/BWP/247713/2012)
389 EMA Guideline on "Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical
390 and clinical issues "(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
391 EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use
392 (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2)
393 EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins”
394 (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)
395 EMA Guideline “Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant
396 interferon alpha” (EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006)
397 EMA “Guideline on similar biological medicinal products” (23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1)
398 EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - EMA/169546/2012 - Module X - Additional
399 monitoring
400 Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009
401 ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
402 (CPMP/ICH/302/95)
403 ICH guideline Q6B: Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for
404 Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96)

405 ICH guideline Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to changes in their
406 manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)

407 ICH guideline Q5C: Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of
408 biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)

409 Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish
410 Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

411 Pani L., Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R, Biosimilars: the paradox of sharing the same
412 pharmacological action without full chemical identity. [Expert Opin Biol Ther.](#) 2013 Oct;13(10):1343-6.

413 Schiestl M, Stangler T, Torella C, Čepeljnik T, Toll H, Grau R., Acceptable changes in quality attributes of
414 glycosylated biopharmaceuticals, *Biotechnol.* 2011 Apr;29(4):310-2.

415 Schneider CK Biosimilars in rheumatology: the wind of change, *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):315-8.

416 Weise M. et al. Biosimilars: what clinicians should know, *Blood* 2012 Dec; 120 (26) 5111-7.

417 Zelenetz AD et al., NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives, *J*
418 *Natl Compr Canc Netw* 2011 Sept; 9: Suppl 4: S1- -22.