

Atti del workshop nazionale

# Farmaci biotecnologici e biosimilari

## Specialisti a confronto

Roma, 24 novembre 2008  
**IFO Regina Elena**

Farmaci biotecnologici e biosimilari  
Specialisti a confronto

Workshop promosso da:



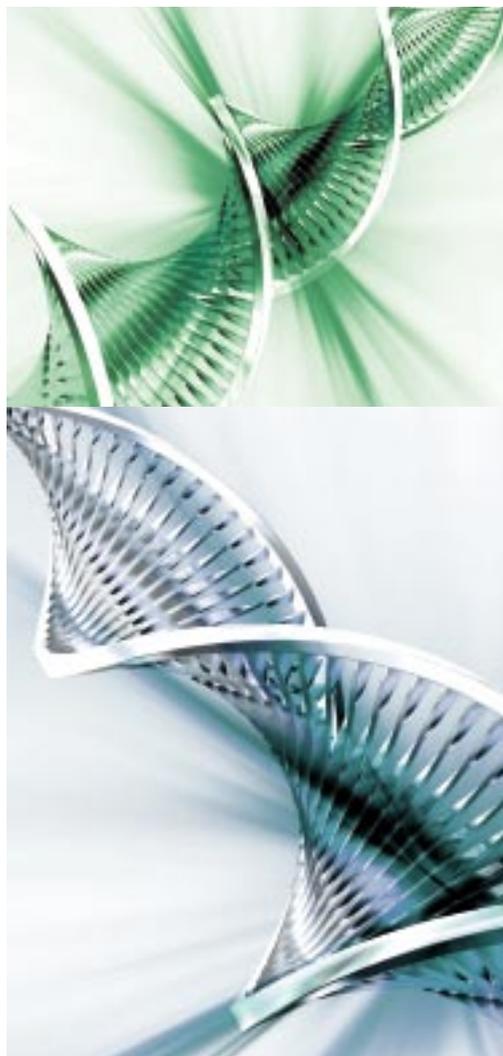
**Atti del workshop nazionale**

Farmaci  
**biotecnologici  
e biosimilari**  
**Specialisti** a confronto

Roma, 24 novembre 2008

**I FO Regina Elena**

# Farmaci biotecnologici e biosimilari Specialisti a confronto



## Relatori

Alessandro Balducci  
Segretario Nazionale Società Italiana di  
Nefrologia (SIN)

Mauro Boldrini Intermedia

Paolo Carlini  
Istituto Regina Elena, Associazione Italiana di  
Oncologia Medica (AIOM)

Francesco Cognetti  
Istituto Regina Elena, Coordinatore Commissione  
Oncologica Nazionale

Cesare Corsi  
Presidente Commissione Industria del Senato e  
Presidente Osservatorio Sanità e Salute

Mauro De Rosa  
Società Italiana Farmacia Ospedaliera e dei Servizi  
Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)

Francesco Locatelli  
Past President Società Italiana ed Europea di  
Nefrologia

Bruno Merlo  
Qualified Person Roche

Paola Minghetti  
Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Università degli Studi di Milano

Francesca Ravaoli  
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Margherita Rinaldi  
Società Italiana Farmacia Ospedaliera e dei  
Servizi Farmaceutici Delle Aziende Sanitarie (SIFO)

## **Introduzione**

Francesco Cognetti  
Alessandro Balducci  
Margherita Rinaldi

## **Relazioni**

Presentazione dei risultati del sondaggio  
tra i nefrologi italiani  
Francesco Locatelli

La percezione del problema.  
Biosimilari in oncologia e nefrologia: differenze e similitudini  
nei due sondaggi AIOM e SIN  
Paolo Carlini

La proposta di legge sui biosimilari  
Cesare Corsi

Il processo di produzione dei farmaci biotecnologici  
Bruno Merlo

Il ruolo moderno del farmacista ospedaliero:  
appropriatezza, sicurezza e management dei farmaci  
biosimilari  
Margherita Rinaldi

## **Tavola rotonda**

Biotech e prodotti di origine chimica a confronto  
Paola Minghetti

Dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA  
Francesca Ravaioli

L'approvvigionamento dei farmaci biosimilari  
Mauro De Rosa

## **Conclusioni e sintesi**

Francesco Locatelli  
Francesco Cognetti

# Introduzione

**FRANCESCO COGNETTI**

Istituto Regina Elena, Coordinatore  
Commissione Oncologica Nazionale

Il workshop sui farmaci biotecnologici e biosimilari è organizzato dalla Fondazione AIOM in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e la Società Italiana Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO). È una delle iniziative che la Fondazione AIOM ha messo in atto su questo tema che noi riteniamo di grande interesse anche dal punto di vista pratico, data la prossima introduzione in clinica di farmaci biotecnologici che sono copia di prodotti originatori. Nel settore dell'oncologia sono in scadenza alcuni brevetti, quindi bisogna discutere anche sotto il profilo normativo di quali sono le condizioni per le quali i nostri pazienti potranno avere questi farmaci in sicurezza, sia dal punto di vista della possibilità che vengano riprodotte le capacità dell'attività farmacologica di queste sostanze, sia per evitare effetti tossici o comunque episodi relativi all'immunogenicità di tali complesse proteine, fenomeni che possono dar luogo sia alla diminuzione dell'efficacia che all'insorgenza di reazioni tossiche legate a problemi immunitari.

Di questo abbiamo voluto discutere con i colleghi e gli amici della Società Italiana di Nefrologia, rappresentata qui dal Segretario Nazionale Alessandro Balducci, e con quelli della Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri in rappresentanza

dei quali abbiamo il piacere di avere con noi la dott.ssa Margherita Rinaldi.

Si tratta in buona sostanza delle tre Società degli specialisti che più insistono su questo argomento, poco conosciuto come si vedrà dalle interessanti presentazioni scientifiche di due sondaggi, uno svolto dalla Società Italiana di Oncologia Medica e presentato dal dr. Carlini, consigliere nazionale dell'Associazione, e uno della Società Italiana di Nefrologia. Sondaggi mirati sulla percezione che gli specialisti hanno di questo problema. Si vedrà che la conoscenza di cosa siano i biosimilari è abbastanza scarsa.

Interverrà anche il senatore Cursi, attuale Presidente della Commissione Industria del Senato e, nella passata legislatura, promotore di un disegno di legge sull'argomento, proposta che verrà ripresentata.

Ci piace ricordare anche la presenza dell'Aifa, nella persona della dott.ssa Francesca Ravaioli, inviata dalla Direzione Generale, una delle esperte più qualificate sull'argomento, soprattutto relativamente ai rapporti con l'Emea.

Diamo quindi la parola al prof. Balducci, e successivamente alla dr.ssa Rinaldi per le sintetiche introduzioni di rito.

# Introduzione

ALESSANDRO BALDUCCI

Segretario Nazionale  
Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Rivolgo ai partecipanti del workshop il saluto del Consiglio direttivo della Società Italiana di Nefrologia (SIN) e del Presidente della SIN, il prof. Antonio Dal Canton che per precedenti impegni non ha purtroppo potuto essere oggi qui tra noi.

I dati del sondaggio sui biosimilari saranno presentati dal prof. Locatelli, io richiamerò ora alcuni punti che stanno particolarmente a cuore alla SIN. Per quel che riguarda i biosimilari, chiarisco subito che per noi nefrologi discutere di questo tema significa parlare in particolare di eritropoietina. Alla storia dell'eritropoietina siamo legati anche per un motivo 'affettivo'. Chi come me ha più di 30 anni di esperienza in dialisi, ricorda certamente che i pazienti avevano un'emoglobina fra i 5 e i 6 grammi a decilitro. Venivano trasfusi, e quando stavano bene arrivavano a 8... con una qualità di vita nemmeno paragonabile a quella di oggi. Trasfusioni una volta al mese, se andava bene, altrimenti anche ogni 15 giorni, con tutto ciò che questo stato di cose comportava.

Da allora c'è stata una rivoluzione epocale: dai dati del registro Dialisi Lazio, il più esaustivo in Italia, emerge come negli ultimi anni i 'prevalenti' cioè i pazienti con alle spalle una storia di trasfusioni si siano dimezzati: erano al 46% nel '94, oggi sono al 23%. Idem per gli 'incidenti' (cioè i nuovi ingressi in dialisi): erano al 30% nel '95, oggi sono al 18%, indiscutibilmente un passo avanti enorme. Questo è accaduto grazie all'eritropoietina, il farmaco più utilizzato nei pazienti in dialisi, che ci ha permesso di aumentare il valore medio dell'ematocrito in 11 anni dal 27% al 32%. Nella regione Lazio nel 2006 avevamo 4.118 pazienti in dialisi e il farmaco più utilizzato era l'eritropoietina (83,7%), con uno scarto enorme su tutti gli altri: gli inibitori di pompa protonica al 58,4%, la vitamina D al 45,5%, i calcio antagonisti e gli Ace inibitori attorno al 30%. Quindi "l'epo" viene usata nella

stragrande maggioranza dei pazienti ed è per noi il farmaco principale.

Naturalmente ha un certo costo. Nelle diapositive potete verificare l'erogazione del farmaco tramite il file F, in ambito ospedaliero, territoriale e distrettuale per la Regione Lazio: 30 milioni di euro.

Il dato include anche l'ematologia e l'oncologia, non è stato possibile separarli. Ma per quanto riguarda l'esperienza dell'unità operativa che dirigo presso l'Azienda Ospedaliera San Giovanni, nel 2007 sono stati spesi 195.000 euro per l'Epo, i 2/3 della spesa farmaceutica totale dell'unità; per l'oncologia e l'ematologia, la spesa complessiva è stata circa di 50.000 euro. Se raffrontiamo questi dati relativi alla popolazione dialitica con quelli di tutti i pazienti in dialisi nel Lazio, credo che si possa dire con buona approssimazione che nella regione si spendano per l'Epo attorno ai 20 milioni di euro l'anno. I dializzati del Lazio sono circa 1/10 del totale nazionale, quindi approssimativamente in Italia siamo attorno ai 180/200 milioni di Epo per la nefrologia e la dialisi. Cioè circa l'1,5% della spesa nazionale farmaceutica, per un solo farmaco. Non è un peso eccessivo, se lo raffrontiamo a quanto costano sul piano nazionale per la popolazione generale gli Ace inibitori, o gli inibitori di pompa protonica o altri farmaci, però da solo incide molto sui bilanci. E quindi, se potessimo ottenere la sicurezza del biosimilare ed arrivare ad una diminuzione dei costi, si tratterebbe di un effetto auspicabile, qualora questo risparmio potesse essere utilizzato a beneficio dei nostri pazienti.

Certo è che alcuni brevetti dell'alfa e della beta-eritropoietina sono scaduti, la darbopoietina scadrà tra pochi anni e quindi il problema dei biosimilari bussava alle porte.

Ne parlerà il prof. Locatelli. Vorrei sottolineare che va prestata attenzione alla produzione dei biotech, un processo delicato: non conosco ancora i dati del sondaggio tra i nefrologi, ma

mi aspetto che ci sia poca conoscenza e grande confusione tra biosimilari, generici, bioequivalenti, biofarmaci, ecc.

Sappiamo tutti che il processo di produzione è complesso e richiede tempi lunghi, deve percorrere tappe molto delicate e ognuno dei passaggi costituisce uno snodo cruciale e può influire sulle caratteristiche del prodotto finale.

Come società scientifica dobbiamo vigilare, ad esempio sul brand di una multinazionale importante che magari però poi delocalizza la produzione nei Paesi in via di sviluppo.

Bisogna esigere garanzie totali, a maggior ragione perché tanti sono i pazienti che utilizzano questi prodotti. Quindi dobbiamo intervenire in maniera adeguata per avere farmaci efficienti che ci consentano di risparmiare sui costi. Però, come società scientifica e come specialisti, dobbiamo anche chiedere ed esigere di essere ascoltati.

Porto a questo proposito un esempio pratico. Le note Aifa, modificate l'11 febbraio 2008, dettano: "Prescrizione di eritropoietina sia per i pazienti in dialisi che in trattamento conservativo quando l'emoglobina è sotto il valore di 11 g/dl" Però non ci dicono cosa dobbiamo fare dopo, quando il paziente arriva fino a 11,5 o 12 g/dl? Ci fermiamo?

Il prof. Zoccali, ultimo presidente SIN in carica sino al mese scorso, ha avuto modo di affermare: "Il trattamento dell'anemia dovrebbe avere l'obiettivo di mantenere i livelli di emoglobina in un range compreso tra 11 e 12 g/dl".

Questa nota non ha avuto risposta o replica. Ma il problema non è solo questa mancanza: in Italia – che diventa un paese federale in una fase sociale caratterizzata da un forte e pressante individualismo sfrenato – sembra che ognuno rappresenti una realtà a sé. Succede allora, ad esempio, che in Sicilia i colleghi chiedano chiarimenti. Per fortuna

l'Assessorato alla Sanità della regione siciliana ha inviato una nota interpretativa sull'insufficienza renale, affermando che 11 g/dl è un limite al di sotto del quale va formulato il piano terapeutico, fino a raggiungere i 12 g/dl. I livelli intermedi in corso di terapia non possono comportare interruzione del trattamento. Anche in Campania, l'Assessorato competente ha affermato che il trattamento deve essere proseguito o comunque interrotto in maniera graduale a giudizio del medico.

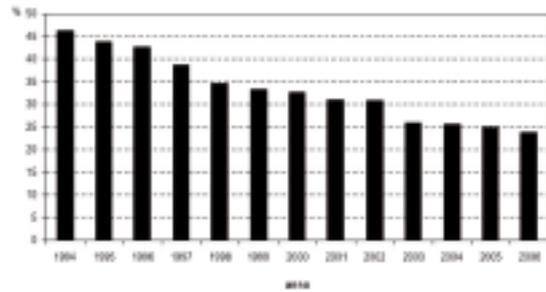
Questo è un problema che noi abbiamo da tempo. Nel 1994, 6 anni dopo l'introduzione dell'Epo in commercio (oggi siamo dunque a 20 anni di terapia), in un Simposio Europeo a Siviglia, ci si è chiesti: "Quale pensiamo sia il target ottimale?" La maggioranza degli esperti rispose 12 g/dl, infatti il target è oggi posto tra 11 e 12 g/dl.

Il problema in definitiva è che le autorità regolatrici non ci interpellano, le società scientifiche non sono gli interlocutori istituzionali dei funzionari, dei politici... È questo l'appello che vorrei lanciare. Con Aifa abbiamo iniziato una proficua collaborazione sulla fibrosi sistemica nefrogenica, grave complicanza che si ha nei pazienti in dialisi o con un'insufficienza renale severa, sottoposta a risonanza magnetica con gadolinio. Ma devo purtroppo rilevare che sia in questo che in tanti altri campi non veniamo interpellati a sufficienza o quando e quanto dovremmo esserlo. Se questo incontro fosse in grado anche solo di far passare parte di tale accorato messaggio, si tratterebbe comunque già di un risultato davvero rilevante.

Con questo auspicio saluto e ringrazio tutti i partecipanti al workshop odierno.

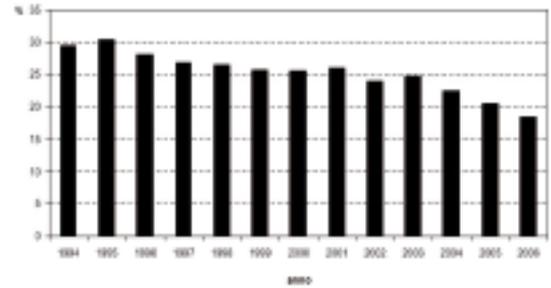
RDI

Figura 21 Storia di precedenti traffuzioni (%), Anni 1994-2006. Prevalenti.



RDI

Figura 22 Storia di precedenti traffuzioni (%), Anni 1994-2006. Incidenti nell'anno.



DIAPPOSITIVA 1

2

3

RDI

Tabella 53 Variabili di laboratorio (%), Anni 1995-2006, incidenti nell'anno.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
	no/ta											
<b>Ematocrito (%)</b>												
Medio (SD)	37,0 (4,7)	37,7 (4,6)	38,4 (4,6)	38,7 (4,6)	39,2 (4,5)	39,1 (4,7)	39,8 (4,6)	39,3 (4,6)	39,3 (4,7)	39,4 (4,6)	39,1 (4,6)	39,8 (4,7)
TV normale	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Mediano	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
TV normale	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
<b>Emoglobina (mg/dl)</b>												
Medio (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	11,0 (1,5)	10,3 (1,5)	10,4 (1,5)	10,4 (1,5)
TV normale	-	-	-	-	-	-	-	-	39	39	39	39
Mediano	-	-	-	-	-	-	-	-	11,4	10	10,3	10,3
TV normale	-	-	-	-	-	-	-	-	39	39	39	39

4

RDI

Tabella 55 Terapie farmacologiche abituali. Prevalenti al 31.12.2006.

Terapia	N°	%
Carbamazepina	346	52,1
Stabla desormoni 40 o 50mg/200	240	36,4
Antiepilettici polimerici	239	35,9
Ferri per acido valproico	207	31,1
Urofium D	197	29,5
Carbamazepina 100	179	27,0
Stabla a scambio cationico (Ampicillina)	155	23,3
Acq. Pibbuti	105	15,8
Ferri	103	15,5
Carbamazepina	102	15,4
Carbamazepina	97	14,6
Alloquimolo	87	13,1
Stabla a scambio cationico	86	12,9
Carbamazepina	84	12,6
Alloquimolo	82	12,3
Stabla a scambio cationico	79	11,8
Carbamazepina	76	11,4
Urofium D.U.	74	11,1
Urofium	70	10,5



La Società Italiana di Psicologia, in stretta collaborazione con l'Associazione Italiana Psicologi, ha organizzato un ciclo di seminari di alta qualità, dedicati alla promozione del turismo in Italia, con l'obiettivo di fornire ai partecipanti gli strumenti necessari per affrontare con successo le sfide del mercato turistico. Il ciclo di seminari è articolato in tre fasi: la prima è dedicata alla presentazione del settore turistico, la seconda alla presentazione delle tecniche di marketing turistico, e la terza alla presentazione delle tecniche di comunicazione turistica. Il ciclo di seminari è gratuito e aperto a tutti. Per informazioni e iscrizioni, visitate il sito [www.sip.it](http://www.sip.it) o chiamate il numero verde 800 20 20 20.

Carmine Zoccali  
**Carmine Zoccali**  
Psicologo Sociale, Esperto di Marketing

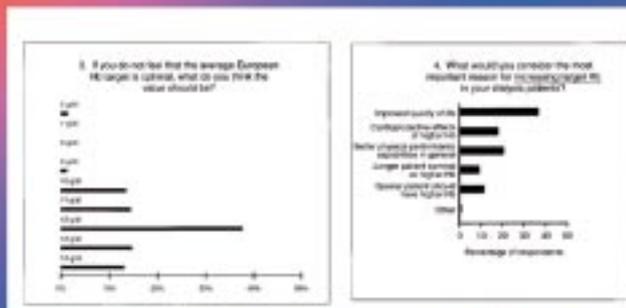
#### Modello Intra-Settoriale

L'Assente da lavoro (Assente Sociale) è un tipo di assenza che si verifica quando il lavoratore si assenta dal lavoro per motivi di natura sociale (ad esempio, per motivi di famiglia o per motivi di salute). Il trattamento di questo tipo di assenza deve essere diverso da quello delle assenze per malattia o per ferie.

di 12 giorni. Per questo tipo di assente, il lavoratore non può essere considerato assente dal lavoro e deve essere considerato assente dal lavoro per un periodo di 12 giorni.

9

10



Cameron, MD7, 14(suppl.2), 10-21, 1993

# Introduzione

**MARGHERITA RINALDI**

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

Porto a tutti il saluto del Presidente della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, la dott.ssa Laura Fabrizio, che oggi non può essere presente per impegni contemporanei.

Esaminerò il tema dei biosimilari dal punto di vista del farmacista ospedaliero e delle Asl rilevando però come le relative problematiche che noi oggi ci troviamo ad affrontare in ospedale siano destinate a trasferirsi in futuro anche sul territorio.

Non possiamo ignorare che la maggioranza dei farmaci oggi commercializzati sono biotecnologici: attualmente abbiamo 300 molecole biotech allo studio, destinate a rivoluzionare il trattamento di patologie molto gravi. Il fatto che nei prossimi anni scadranno i brevetti di molti farmaci biologici, e quindi la conseguente immissione sul mercato di biosimilari, apre inevitabilmente alcune problematiche, a partire dalla valutazione di sicurezza e di efficacia.

Si tratta certamente di un argomento che interessa più professionalità e quindi il miglior approccio è un tavolo multidisciplinare.

I farmaci biosimilari rappresentano un grande cambiamento rispetto ai prodotti farmaceutici finora commercializzati: quando scade il brevetto su una molecola, entrano in commercio i farmaci generici del tutto sovrapponibili a quelli

originari. Per i biosimilari non si può negare che l'approccio debba essere differente, soprattutto per il fatto che si tratta di farmaci di origine biologica che presentano un processo di produzione non così standardizzato, né standardizzabile rispetto a un farmaco di sintesi. Quindi avranno inevitabilmente delle differenze in quanto provenienti da percorsi diversi e bisognerà, tra l'altro, rilevarne le impurezze e l'eventuale comparazione di sicurezza.

Se vogliamo contestualizzare il problema nell'ambito della pratica clinica piuttosto che del management o del governo della spesa farmaceutica, vediamo dunque emergere problematiche che non si presentavano con i generici. Inoltre i biosimilari costituiscono sicuramente un'opportunità: avendo dei costi inferiori, possono rappresentare un'apertura all'accesso di tali terapie, laddove si sa che le risorse sono limitate, ad un maggior numero di pazienti.

La SIFO è certamente interessata a condividere queste riflessioni per trovare dei punti fermi e si rende disponibile per la consulenza sull'utilizzo di questi farmaci nell'ambito di una discussione su dati oggettivi che provengano dalle autorità regolatorie e dalla letteratura.

Ciò anche in termini di confronto con i colleghi medici che restano comunque i responsabili delle scelte e quindi anche delle conseguenze finali sui pazienti.

# Farmaci biotecnologici e biosimilari specialisti a confronto

*Margherita Rinaldi*  
*Area SIFO Management e Tecnologie Sanitarie*

Roma 24 novembre 2008



- ☀ I nuovi farmaci sono biotecnologici per innovare il trattamento di patologie gravi



300 molecole  
in studio



DIAPPOSITIVA 1

2

3

- ☀ Tra poco scadranno i brevetti di molti farmaci biologici

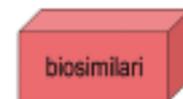
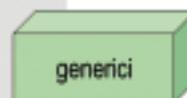


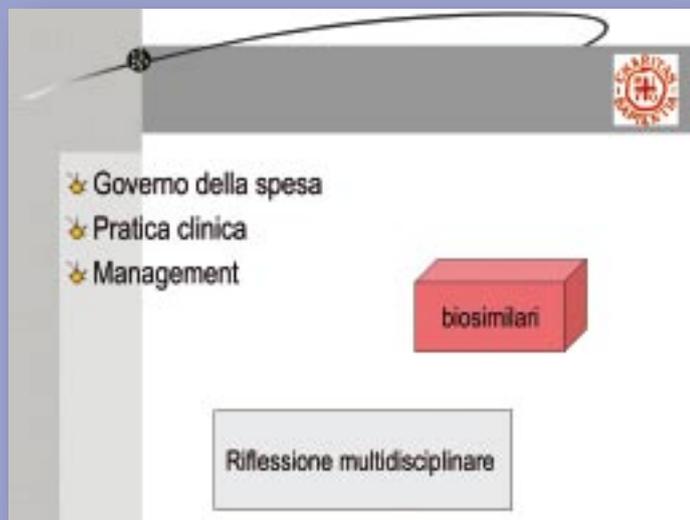
- ☀ Immissione sul mercato di biosimilari



4

- ☀ I farmaci biosimilari rappresentano un approccio nuovo e un cambiamento rispetto ai prodotti farmaceutici commercializzati quando una molecola non è più protetta da brevetto.





5



Le relazioni

# Presentazione dei risultati del sondaggio tra i nefrologi italiani

**FRANCESCO LOCATELLI**

Past President Società Italiana  
ed Europea di Nefrologia

Iniziamo l'esame dei risultati del sondaggio sui biosimilari tra i nefrologi osservando anzitutto la distribuzione del campione: hanno partecipato all'inchiesta anche medici sotto i 40 anni d'età, molti più maschi che femmine, fatto anomalo in quanto la nefrologia sta via via diventando una specialità sempre più "al femminile". Le risposte arrivano un po' da tutta Italia: l'indagine registra quindi una buona rappresentatività dell'intera realtà del Paese.

Anche le posizioni professionali e le sedi di lavoro dei partecipanti riflettono abbastanza bene le percentuali di distribuzione reale: le sedi di attività sono tutte rappresentate, dall'azienda ospedaliera al presidio ospedaliero che assieme costituiscono l'80% del campione, mentre un 3% dei nefrologi che ha risposto lavora presso istituti di ricerca, e la medicina privata è rappresentata dal 6%. Anche in questo caso, dunque, un campione sufficientemente fedele della mappa di distribuzione assistenziale italiana. Lo stesso dicasi per la posizione funzionale vera e propria: il Direttore della struttura – la posizione di vertice – rappresenta una percentuale molto elevata del campione, 42%, mentre gli altri dirigenti arrivano al 52%; c'è anche qualche specializzando, il 2% della categoria che ha risposto e anche il non strutturato si avvicina a tale percentuale. Per quanto riguarda il campo di interesse, chi si occupa prevalentemente di trapianto rappresenta solo il 5%, chi di nefrologia clinica il 39%, chi di dialisi il 46%: direi che anche queste percentuali rispecchiano molto bene l'interesse prevalente dei nefrologi nella pratica quotidiana.

Dal sondaggio emerge che il 78% dei nefrologi utilizza farmaci biotech nella pratica clinica. Questo dato comincia fin da subito a 'minare' alcune certezze che davamo per acquisite. Risulta infatti abbastanza difficile immaginare che chi lavora quotidianamente in una struttura di Nefrologia e Dialisi non abbia finora mai utilizzato nella propria esperienza clinica almeno un farmaco per correggere l'anemia. Cominciamo

dunque a capire che la consapevolezza del problema non è poi così alta come a mio parere ci si poteva attendere. Alla 'famosa' domanda "cos'è un farmaco biosimilare?", il 5% risponde che non c'è alcuna differenza tra generici ed equivalenti e i "non so" arrivano ben al 15%: se aggregiamo tutte queste risposte, comprese quelle un po' 'equivoche' o incerte, possiamo dire che arriviamo al 20% di nefrologi che non sa bene cosa sia un biosimilare. Benché sia stata fatta un'attività di informazione ai nostri convegni, se dobbiamo guardare a questi risultati credo ci saremmo dovuti aspettare molto di più in termini di conoscenza del problema. Solo il 37% dei nefrologi pensa che i farmaci biosimilari siano disponibili in Italia, in Europa il 57%, in USA il 45%, ma ciò che preoccupa è un no secco per l'Italia del 31% degli intervistati, cioè un terzo dei nefrologi che hanno partecipato al sondaggio ignora che nel nostro Paese sono disponibili farmaci biosimilari. Un'altra dimostrazione che i messaggi trasmessi non sono stati recepiti.

Qual è stato il primo biosimilare prodotto al mondo? Vi è una certa diversificazione nella risposta: il 43% pensa sia stato l'omone della crescita, il 38% l'insulina, il 5% l'eritropoietina, il 5% i fattori di crescita granulocitari e il 9% l'interferone. Si tratta di una risposta estremamente variegata così come quella relativa alla domanda successiva inerente al problema se la dimostrazione di bioequivalenza sia sufficiente a qualificare un biosimilare: il 59% del campione risponde di no, ma i "non so" (30%) e i "sì" (11%) raggiungono una percentuale estremamente preoccupante per il livello di scarsa conoscenza del problema. A questo proposito devo ammettere che quando fornivo informazioni sull'argomento biosimilari mi sentivo personalmente in una situazione quasi di "disagio": supponevo infatti di parlare di nozioni ben conosciute da tutti. Quando invece ho visto i risultati di questo sondaggio, la conclusione è stata che l'informazione che finora abbiamo

fornito (congressi, corsi, ecc.) risulta tuttora assolutamente carente. Qual è il principale problema dei farmaci biosimilari? Risponde che sono immunogenici il 35% dei nefrologi, che inducono mielodepressione il 4%, che possono scatenare reazioni allergiche l'11%, che possono funzionare in maniera differente dal farmaco originale il 50%. In nefrologia ci sono state esperienze di effetti secondari scatenati dai prodotti biosimilari? "Non so" 70%, "sì" 13%, "no" 17%. Il 70% ha il "coraggio" di dire "non so": evidentemente il 70% che non sa di un problema così importante rappresenta un altro aspetto di preoccupazione. Qual è la principale molecola in nefrologia di cui si produce un biosimilare? Che l'80% risponda che sia l'eritropoietina è un dato certamente confortante. Preoccupa invece la risposta scelta da parte del campione che sia un calcio-antagonista che un diuretico possano avere i corrispondenti biosimilari, come anche la ciclosporina, mentre i "non so" sono in questo caso al 14%. Si ripresenta una situazione di incertezza con il 20% di risposte errate, una su 5, o di "non so". Ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve effettuare obbligatoriamente, per ogni diversa indicazione, studi clinici di confronto con la molecola biotech originale? L'80% è d'accordo con questa opzione, senz'altro un'ottima percentuale: per il 14% del campione, però, se la molecola è identica devono valere le stesse regole dei generici, quindi basta dimostrare la bioequivalenza e la medesima farmacocinetica. Questa è in altri termini la dimostrazione che il 14% dei nefrologi non pensa ci sia differenza tra un generico e un biosimilare. E' quindi la riconferma che l'informazione non è arrivata in modo capillare. Ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve avere effettuato un uguale numero di studi clinici, e della stessa qualità, di quelli compiuti per l'originale? La percentuale del "sì" è del 48%, "no" 30% e "non so" 22%. Percentuali di risposta che a mio parere rappresentano uno 'smarrimento', una mancanza di

posizione chiara da parte dei colleghi: la 'torta' delle risposte si divide in percentuali estremamente importanti: il sì al 48% ma, espresso in altro modo, cioè complessivamente, abbiamo il 52% di no. In mancanza e in attesa di una legislazione sul tema e approssimandosi la disponibilità di farmaci biosimilari, il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato allo specialista che deve assicurarsi la facoltà di valutare caso per caso? Ipotizzo che questa domanda non sia stata compresa, altrimenti riesce difficile trovare un'altra spiegazione. Infatti ai convegni si percepisce la richiesta dell'autonomia del medico che esige sempre di sapere quale farmaco assume ogni suo paziente, ciò per mantenere il più possibile il completo controllo della situazione clinica. Invece dal sondaggio emerge che a questa domanda il 45% risponde effettivamente 'sì', ma il 15% 'non so' e il 40% 'no', un 55% complessivo del campione che risulta estremamente preoccupante perchè sembra delegare ad altri il riconoscimento dell'equivalenza. A tal proposito credo che l'azione informativa vada aumentata, proprio per evitare che in futuro possano ripetersi risposte di tal genere che non esiterei a definire imbarazzanti. Siete o meno d'accordo con il recente provvedimento approvato in Spagna e in Francia che impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech? In questo caso le risposte contraddicono l'affermazione precedente: l'81% è d'accordo, il 13% non sa e solo il 6% non è d'accordo, mentre alla domanda precedente il gruppo di risposte equivalenti a questa era al 55%. Le risposte contraddittorie a tali domande evidenziano con chiarezza che c'è confusione e che gli specialisti interpellati rispondono senza una specifica conoscenza del problema. In generale su chi dovrebbe aggiornare i medici sui farmaci biosimilari e cioè le Istituzioni c'è ampio accordo, e vengono considerate, con le società scientifiche, integrative le une alle altre, così come analogo lettura può essere fatta sia

per le Regioni che per l'Ordine dei farmacisti. Un certo numero di Nefrologi afferma di essere d'accordo che sia l'industria a dare questo tipo di informazione e questo è un punto delicato; l'industria dovrebbe restare assolutamente fuori dall'informazione diretta, quindi dovrebbero essere correttamente le Istituzioni e le società scientifiche a farsi carico del compito. Per ciò che concerne la creazione di un tavolo di lavoro comune tra Istituzioni sanitarie, rappresentanti delle aziende, società scientifiche, rappresentanti dei medici e dei pazienti, credo sia un compito da realizzarsi secondo modalità molto precise: a questi tavoli dovrebbero a mio parere partecipare professionisti che le società scientifiche riconoscono come esperti autorevoli, ottenendo così alta rappresentatività ed elevata conoscenza specifica del problema.

Ritieni concreto il rischio che si crei un mercato di biosimilari a basso costo, ad esempio in internet, mercato parallelo di farmaci provenienti dall'Asia, non controllati e quindi potenzialmente pericolosi? Credo sia importante tener presente questa preoccupazione, espressa dell'87% del campione, perché oggi, attraverso questi canali non controllati, ci viene offerto realmente di tutto.

Credo che per quanto riguarda l'interesse a ricevere informazioni, la percentuale del 98% faccia onore agli intervistati: ne emerge una chiara dichiarazione che i nefrologi hanno necessità di maggiori aggiornamenti.

Riassumendo, i due fattori chiaramente evidenziati dal sondaggio sono da un lato l'incertezza (le risposte sono talvolta contraddittorie) e dall'altro la necessità di maggiore informazione. A dire il vero c'è incertezza anche sulla scelta del migliore strumento, spero interpretabile in una necessità di ricevere aggiornamenti dalla pubblicazione di atti scientifici e non invece limitata ai molti messaggi di posta elettronica che ogni mattina riceviamo.

Quali tra le seguenti azioni ritieni più utile che le società scientifiche, in particolare la SIN, debbano promuovere sul tema biosimilari e più in generale sull'impiego dei farmaci biotech in nefrologia? Collaborare con le Istituzioni sanitarie 49%, produrre linee guida specifiche per la nefrologia 36%: è perciò fortemente sentita la necessità di ottenere un'indicazione chiara da personalità competenti, cui si aggiunge il 15% che sceglie la creazione di un gruppo di lavoro. Il tema è lo stesso: abbiamo dunque il 50% dei nefrologi che vuole ottenere informazioni e messaggi assolutamente chiari e in linea con quanto prima risposto.

Le conclusioni sui risultati del sondaggio non sono molto dissimili tra le due specialità indagate: 4 nefrologi e 5 oncologi su 10 o non sanno rispondere a cosa sono i biosimilari o se siano uguali agli originali come agli equivalenti o rispondano in modo errato e contraddittorio, spesso facendo confusione tra generici e biosimilari. Quindi il fatto che ci sia una risposta più informata nel corso del tempo (il sondaggio ai nefrologi è posteriore di alcuni mesi a quello tra gli oncologi) è indice del grande sforzo di informazione nel frattempo compiuto: un 10% in più di specialisti ha verosimilmente ricevuto e assimilato un messaggio che prima non aveva recepito. Ribadisco che la conclusione – secondo me – è che emerge una necessità crescente di informazione. Gli specialisti nefrologi rifiutano ogni posizione preconcepita: si tratta di un problema estremamente importante anche perché a noi specialisti, oltre all'efficacia interessa la sicurezza dei farmaci che dobbiamo usare. Non abbiamo nessun motivo di difendere e promuovere una posizione rispetto ad un'altra, ma abbracciamo la visione che riconosce come prioritaria l'affidabilità dei farmaci che utilizziamo per i nostri pazienti.

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SU BIOSIMILARI TRA ONCOLOGI E NEFROLOGI

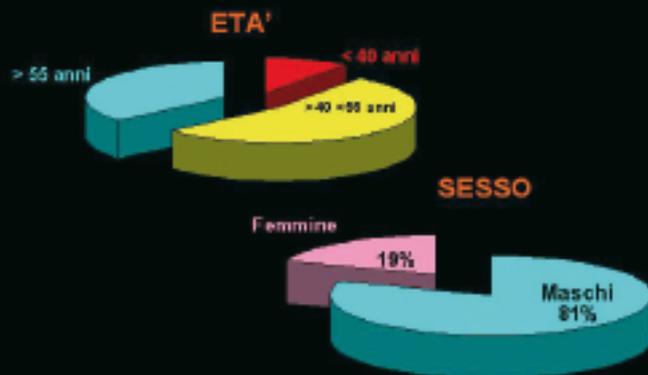
**Modalità**  
questionario online  
sul sito <http://www.biosimilari.it/>

**Anno rilevamento e analisi**  
2008

**Oncologi**  
Maggio - Giugno 2008

**Nefrologi**  
Luglio - Agosto 2008

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI



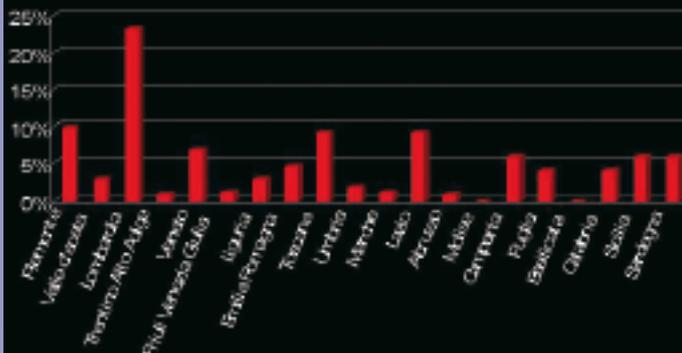
DIAPPOSITIVA 1

2

3

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

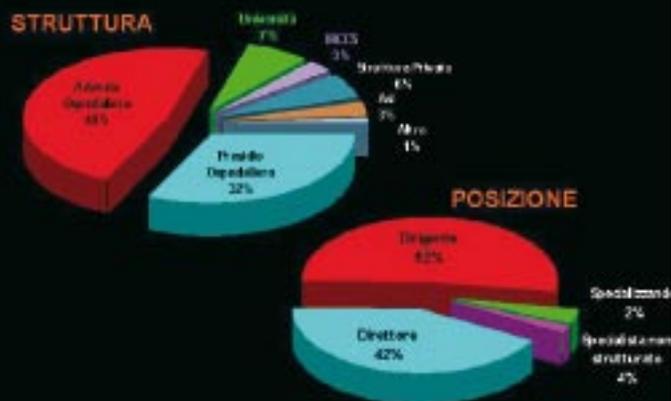
### Regioni



4

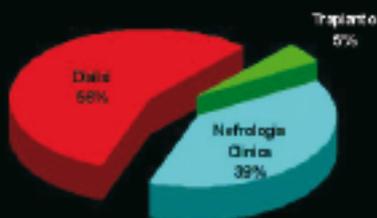
## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

### STRUTTURA



## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

### Campo di interesse



5

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

### Utilizza farmaci Biotech



6

7

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

### Cos'è un farmaco biosimilare?

Un farmaco uguale al biotecnologico originatore così come accade per i generici o 'equivalenti' **5%**

Un farmaco biotecnologico cui è scaduto il brevetto, simile ma non uguale alla molecola originatrice **65%**

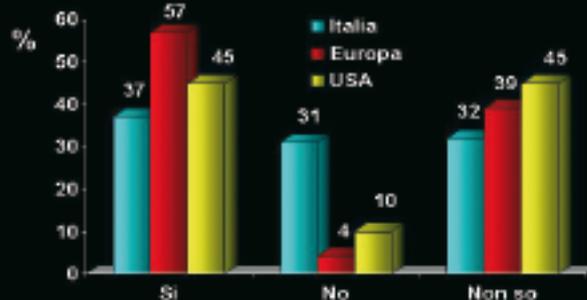
Un farmaco bioequivalente rispetto al biotecnologico originatore **15%**

Non so **15%**

8

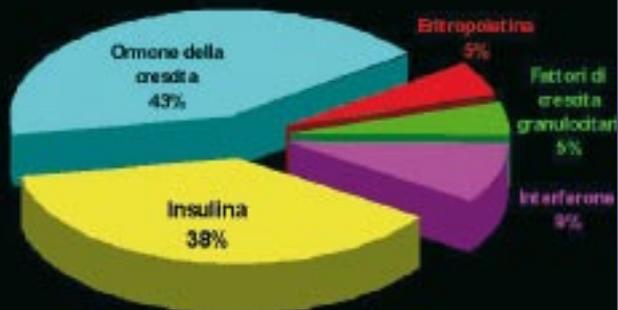
## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

### Dove sono disponibili?



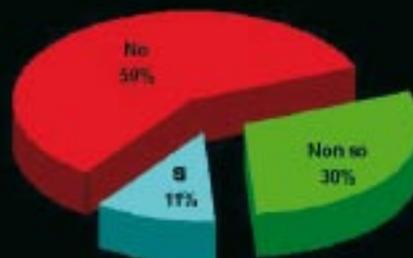
## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

Qual è stato il primo biosimilare prodotto al mondo?



## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

La dimostrazione di bioequivalenza è sufficiente a qualificare un biosimilare?



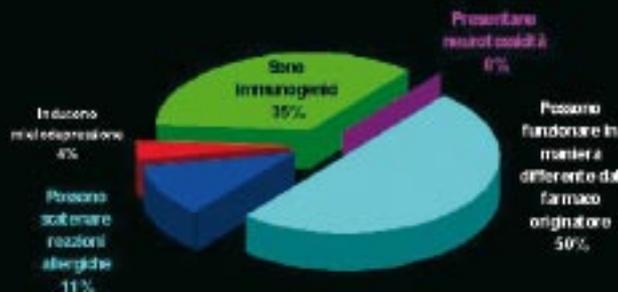
9

10

11

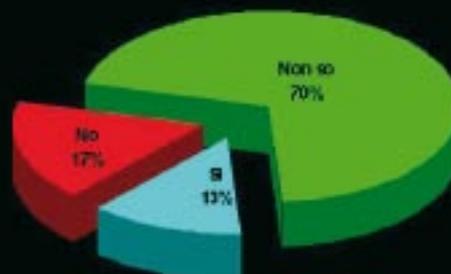
## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

Quale è il principale problema dei farmaci biosimilari?



## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

In nefrologia ci sono state esperienze di effetti secondari scatenati da prodotti biosimilari?



12

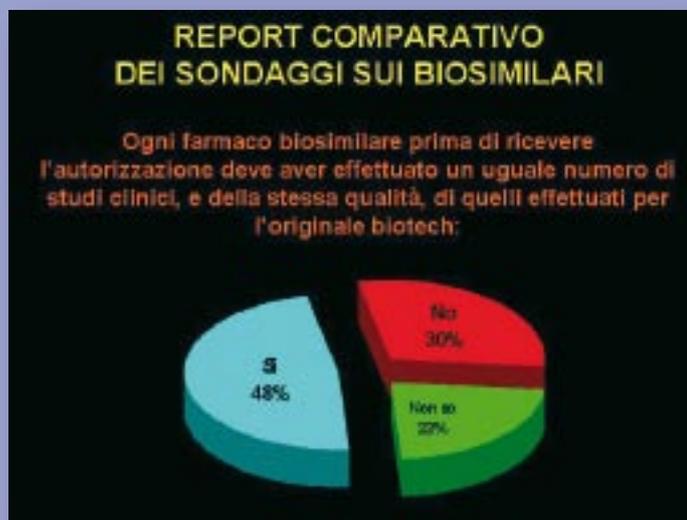


13



14

15

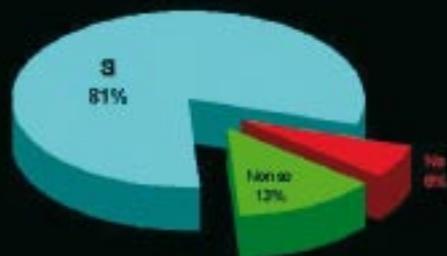


16



## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

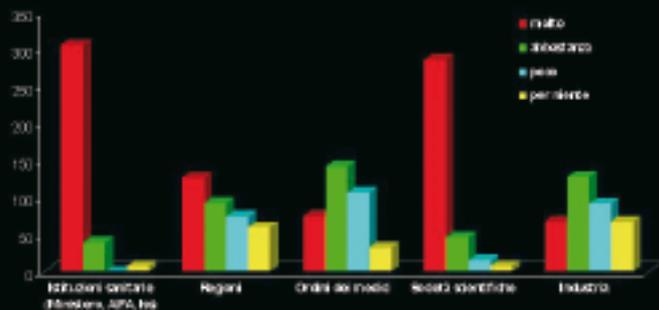
Sei d'accordo con il recente provvedimento approvato in Spagna e in Francia che impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech?



17

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

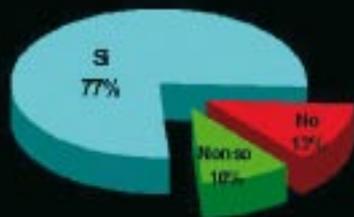
Chi dovrebbe aggiornare i medici sui farmaci 'biosimilari'?



18

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

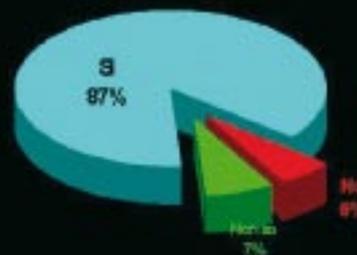
Sei favorevole alla creazione di un tavolo di lavoro comune sul biosimilari tra Istituzioni sanitarie, rappresentanti delle aziende, società scientifiche, rappresentanti dei medici (Ordini) e dei pazienti?



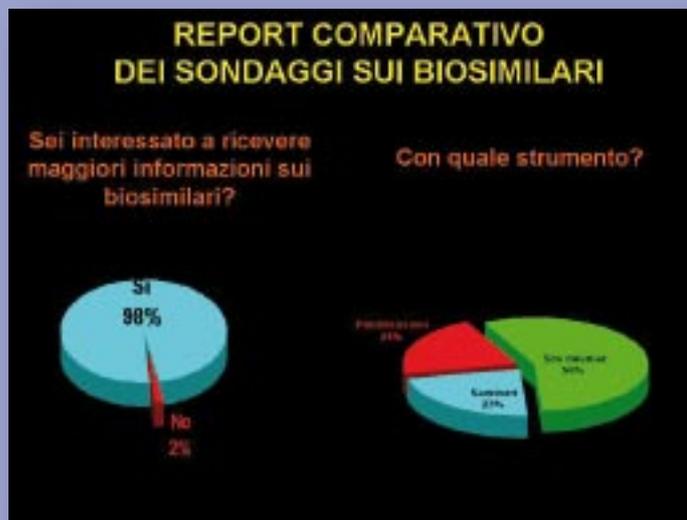
19

## REPORT COMPARATIVO DEI SONDAGGI SUI BIOSIMILARI

Ritieni concreto il rischio che si crei un mercato di biosimilari a basso costo (ad esempio attraverso Internet, mercato parallelo di farmaci provenienti dall'Asia etc.), non controllati e quindi potenzialmente pericolosi?

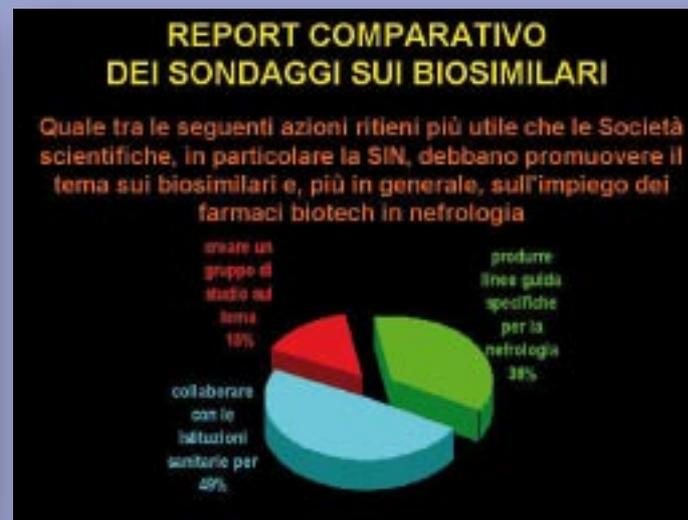


20



21

23



22

24

### Conclusioni

**4 Nefrologi e 5 Oncologi su 10**

O non sanno rispondere a cosa sono i biosimilari e se sono uguali all'originale come gli equivalenti, o rispondono in modo errato cioè che c'è identità tra biosimilare e molecola d'origine

**Un 10% in più di risposte esatte tra i Nefrologi**

### Conclusioni

Il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato al medico che deve assicurarsi la facoltà di valutare caso per caso?

**SI'**  
**per 2 Oncologi e per 4 Nefrologi su 10**

## Conclusioni

**Il 24% dei Nefrologi contro  
il 9% degli Oncologi**

Non si esprime (non sa rispondere) sul fatto che ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione debba effettuare un uguale numero di studi clinici, e della stessa qualità, di quelli effettuati per l'originale biotech

25

## Conclusioni

**Il 90% dei Nefrologi contro  
il 60% degli Oncologi**

Crede al fatto che si crei un mercato di 'biosimilari' a basso costo ad esempio attraverso Internet

26

27

## Conclusioni

**Il 57% dei Nefrologi contro  
il 24% degli Oncologi**

Desidera ricevere  
più informazioni tramite  
sito internet

## La percezione del problema. Biosimilari in oncologia e nefrologia: differenze e similitudini nei due sondaggi AIOM e SIN

**PAOLO CARLINI**

Istituto Regina Elena, Associazione Italiana  
di Oncologia Medica (AIOM)

Il primo sondaggio sui biosimilari è stato promosso e realizzato dalla Fondazione AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica): i risultati sono già stati parzialmente presentati al primo convegno nazionale AIOM sul tema tenutosi sempre a Roma il 20 maggio 2008. In questa occasione illustrerò invece i risultati di confronto con il sondaggio più attuale, quello tra i nefrologi realizzato grazie alla preziosa collaborazione della SIN. La casistica del primo sondaggio è doppia (rispetto ai circa 350 nefrologi che hanno partecipato a quello SIN) con 700 oncologi su quasi 2.000 iscritti all'AIOM, quindi il 35% dei soci italiani.

Nella prima slide, la domanda posta agli oncologi medici è: “che cosa sono i farmaci biosimilari?” La risposta esatta dovrebbe essere “un tentativo di copia di un farmaco biotecnologico”: in realtà solo il 18% degli oncologi la sceglie mentre i “non so” sono il 9% fra gli oncologi e il 15% dei nefrologi. C'è quindi incertezza in entrambe le popolazioni esaminate.

Se invece la risposta a questa domanda viene individuata attraverso altre domande – e cioè: un farmaco biotecnologico a cui è scaduto il brevetto, risposta che già è nell'ambito della comprensione corretta del fenomeno, un farmaco ad azione simile all'originale biotech a composizione molecolare differente, risposta che comunque fornisce una soluzione al problema di cosa sia il farmaco biosimilare – vediamo che quasi il 73% degli oncologi medici e quasi altrettanti – il 65% – dei nefrologi risponde in maniera abbastanza uniforme scegliendo un'opzione ancora non completamente precisa.

Cosa possiamo dedurre? Che la conoscenza di questi farmaci è percentualmente minore negli oncologi medici rispetto ai nefrologi. In realtà, tuttavia, la definizione più esatta (biotech a cui è scaduto il brevetto, simile ma non uguale alla molecola originatrice), ottenibile quando si vanno ad integrare le

ultime due definizioni citate, è scelta in maniera adeguata da quasi i 2/3 dei campioni sia dei nefrologi che degli oncologi medici.

Per quanto riguarda il concetto di bioequivalenza, la risposta esatta, e cioè non è sufficiente a qualificare un biosimilare (in realtà ciò che serve è soprattutto la sorveglianza), è scelta dal 63% degli oncologi, percentuale che si discosta solo del 4% rispetto ai nefrologi (59%). Quindi c'è abbastanza uniformità di veduta sul giudizio che la bioequivalenza non sia un elemento fondamentale a definire un biosimilare. Si rileva comunque incertezza in entrambi i gruppi: un 30% non sa dare questa definizione, gli oncologi medici optano di meno a favore del concetto di bioequivalenza (solo il 5%) rispetto al doppio dei nefrologi.

Riassumendo, i nefrologi enfatizzano un po' di più degli oncologi il concetto della bioequivalenza relativamente al biosimilare, mentre un terzo dei colleghi sia nefrologi che oncologi non sa rispondere. Similmente a quanto accade in letteratura per gli equivalenti, il biosimilare è uguale o bioequivalente al farmaco biotech originatore? Non sa rispondere il 27% degli oncologi medici, un grado di incertezza maggiore rispetto ai nefrologi (15%), risponde che sono uguali il 18% degli oncologi e una percentuale più bassa di nefrologi e, infine, rispondono che sono bioequivalenti percentualmente di più i nefrologi. Queste difformi risposte rilevano ancora incertezza sul significato del concetto di bioequivalenza.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la risposta esatta è che sono immunogenici, perché sappiamo che possono contenere sostanze non purificate e di conseguenza possono scatenare reazioni allergiche ed effetti che non sappiamo dove e quando potranno innescarsi, addirittura a distanza di anni. Il 30% di entrambe le popolazioni risponde in maniera adeguata, una percentuale ancora troppo bassa. Molti

rispondono più genericamente, soprattutto fra gli oncologi medici: il 60% ritiene che scatenino reazioni allergiche mentre l'11% dei nefrologi sceglie gli effetti allergici. Per quanto riguarda la disponibilità di questi farmaci in Italia, come rispondono i nefrologi? Sanno se esiste effettivamente qualche farmaco biosimilare nel nostro Paese? Esistono per il 32% dei casi degli oncologi e per il 37% dei nefrologi, mentre il maggior grado di incertezza si registra fra gli oncologi con un 54% rispetto ai nefrologi che sono il 32%, mentre dicono che non esistono più i nefrologi rispetto agli oncologi (31% vs 14%). Differenziare un farmaco bioequivalente da un biosimilare nei processi di biosintesi, processi alla base delle differenze rispetto a un farmaco di natura non biotech. Il 70% di entrambe le popolazioni concorda che i processi di sintesi sono differenti dai farmaci di tipo tradizionale: ciò perché, come abbiamo visto, i primi hanno una struttura molecolare molto complessa e i processi di sintesi sono molto più accurati. Ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve effettuare obbligatoriamente, per ogni diversa indicazione, studi clinici di confronto con la molecola originale? In questo caso c'è una concordanza notevole: il 70% risponde affermativamente, in maniera bilanciata, mentre alla domanda relativa al fatto che, se la molecola è identica, devono valere le stesse regole per i generici, quindi basta dimostrare la bioequivalenza e la medesima farmacocinetica, le risposte affermative sono basse in entrambe le popolazioni, leggermente più alte da parte degli oncologi. Sembrerebbe così che gli oncologi intendano validare di più il concetto di bioequivalenza rispetto ai nefrologi. Veniamo alle risposte negative: nel caso in cui i test clinici di confronto tra biosimilare e biotech originale non siano necessari, è molto discutibile dal punto di vista etico ripeterli. Su questo punto non sono concordi né i nefrologi, né gli oncologi. È sufficiente condurre test in vitro o su

animali? Non sono d'accordo per nulla gli oncologi e molto poco i nefrologi, quindi emergerebbe chiara la necessità di ulteriori studi su questi setting di farmaci.

Altra domanda: ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve aver effettuato un uguale numero di studi clinici e della stessa qualità di quelli compiuti per la molecola originale? Anche qui c'è concordanza: il 46% della popolazione oncologica e il 48% di quella nefrologica risponde affermativamente. Le risposte negative sono percentualmente più elevate per gli oncologi (45% di no) rispetto al 30% dei nefrologi mentre l'incertezza è maggiore nei nefrologi con un 22% e sono meno indecisi gli oncologi con un 9%. In mancanza di indicazioni, il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato al medico che deve valutare caso per caso? Questo a mio parere è un concetto molto importante, sul quale alcune nazioni hanno già scelto, per esempio la Spagna e in particolar modo la Francia. Ebbene, il 46% degli oncologi e il 40% dei nefrologi non è d'accordo con questo tipo di decisione, l'incertezza è superiore fra gli oncologi con un 36% rispetto al 15% dei nefrologi mentre risponde affermativamente solo il 18% degli oncologi contro il 45% dei nefrologi. Questi sembrerebbero dunque scegliere di più rispetto agli oncologi che su questo punto appaiono un po' più cauti.

Altro aspetto: il Ministero della salute spagnolo impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech: c'è una concordanza molto elevata in entrambe le osservazioni, 77% oncologi contro 81% dei nefrologi. Entrambi riconoscono importante la creazione di un tavolo di lavoro comune sui biosimilari tra Istituzioni sanitarie, rappresentanti delle aziende, società scientifiche, rappresentanti dei medici e dei pazienti, con la condivisione tra tutte le figure coinvolte in questo settore.

“Ritieni concreto il rischio che si crei un mercato di biosimilari a basso costo, ad esempio attraverso internet, mercato parallelo di farmaci provenienti dall’Asia, non controllati e quindi potenzialmente pericolosi?”. Una percentuale elevata di “sì” c’è in entrambe le specialità ma sembrerebbero essere meno preoccupati gli oncologi, il 59% mentre i nefrologi ‘preoccupati’ da tale rischio sono l’87%. Ciò che conta ai fini della rilevazione è che questo tipo di preoccupazione sussiste. Modalità di aggiornamento: su questo aspetto dei biosimilari c’è una necessità da parte della popolazione medica di ricevere più informazioni, soprattutto fra oncologi e nefrologi: oltre il 90% richiede di ricevere più notizie e aggiornamenti. Quindi si sa ancora troppo poco e la letteratura disponibile su questi aspetti è troppo scarsa. Qual è il modo preferito per aggiornarsi? Quello che colpisce è che gli oncologi nel 62% dei casi ritengono che le pubblicazioni siano più efficaci mentre il 56% dei nefrologi richiede internet. Chi dovrebbe aggiornare i medici sui farmaci biosimilari? Per gli oncologi, le Istituzioni sanitarie, in particolar modo il Ministero, vengono al primo posto, seguite dalle società

scientifiche e dall’industria, mentre per quanto riguarda i nefrologi vengono sempre rilevate le Istituzioni sanitarie e le società scientifiche. In comune in entrambe le specialità ci sono le Istituzioni sanitarie e le società scientifiche, un po’ il fulcro dell’aggiornamento. Infine, quale tra le seguenti azioni ritieni più utile che le società scientifiche in particolare l’AIOM e la SIN, debbano promuovere: per gli oncologi nel 68% dei casi bisogna collaborare con le Istituzioni sanitarie per regolamentare il settore, percentuale più bassa da parte dei nefrologi; la scelta è comunque percentualmente al primo posto in entrambe le categorie. È inoltre necessario porre la massima cautela e il massimo grado di farmacovigilanza su queste sostanze. Bisogna attendere la posizione ufficiale motivata dell’EMA per una politica comunitaria che non crei Nazioni di serie A e B. Il medico non va lasciato solo di fronte alla decisione, anche se responsabile, è necessario dare avvio a un tavolo comune con le Istituzioni sanitarie, alla presenza di Ministero, Regioni, società scientifiche, ordini dei medici e industria. E, infine, è necessario legiferare dopo il confronto costruttivo fra le parti in questione.

## Farmaci biotecnologici e biosimilari

Farmaci  
biotecnologici  
e biosimilari  
servizi  
aiom

Roma, Istituto Regina Elena,  
24 novembre 2008

### LA PERCEZIONE DEL PROBLEMA. BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA E NEFROLOGIA: DIFFERENZE E SIMILITUDINI NEI DUE SONDAGGI AIOM E SIN

Paolo Carlini  
AIOM



### Progetto "Problematiche etiche sull'impiego dei farmaci simili e bioequivalenti", Fondazione AIOM

- Booklet
- Convegno nazionale 20 maggio 2008
- Sondaggi Aiom e Sin
- Workshop 24 novembre 2008



DIAPPOSITIVA 1

2

3

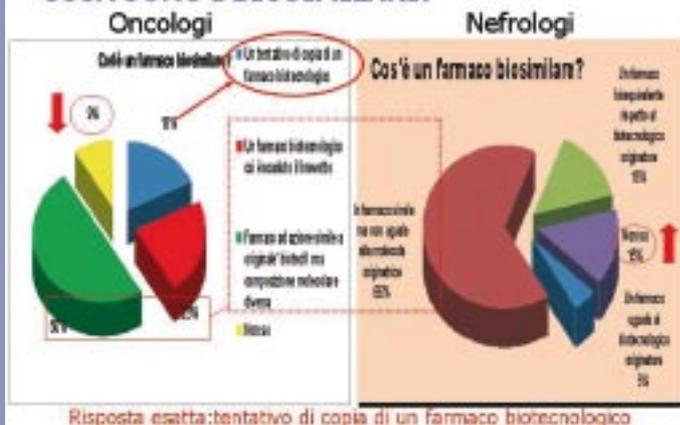
### Sondaggi tra oncologi medici e nefrologi

- sondaggi online su sito Fondazione AIOM  
[www.fondazioneaiom.it](http://www.fondazioneaiom.it) [www.biosimilari.it](http://www.biosimilari.it)
- Campioni: 704 oncologi, 352 nefrologi
- Modalità: questionario online
- periodi rilevamento:  
oncologi, gennaio 2008  
nefrologi, agosto-settembre 2008



4

### COSA SONO I BIOSIMILARI?



## COSA SONO? CONFRONTO E LETTURA DEI RISULTATI

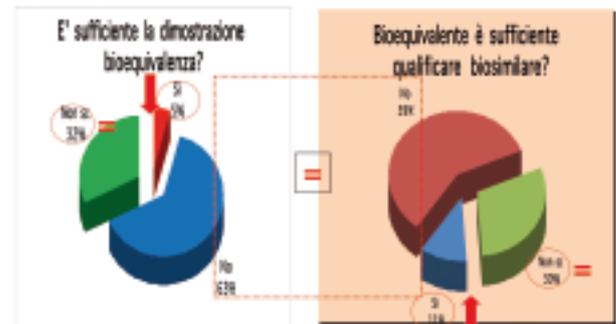
- **NON SANNO RISPONDERE IL 9% DEGLI ONCOLOGI, IL 15% DEI NEFROLOGI (NON NE HANNO MAI SENTITO PARLARE)**
- **DEFINIZIONE PIÙ ESATTA DI BIOSIMILARE (biotech cui è scaduto il brevetto, simile, ma non uguale alla molecola originatrice) SCELTA DA: 65% DEI NEFROLOGI, 73% DEGLI ONCOLOGI**

5

## LA BIOEQUIVALENZA:

Oncologi

Nefrologi



Risposta esatta: non è sufficiente, servono studi, e serve la sorveglianza.

6

## BIOEQUIVALENZA? CONFRONTO E LETTURA DEI RISULTATI

la dimostrazione di bioequivalenza è sufficiente a qualificare un biosimilare?

- **SÌ 5% oncologi, 11% nefrologi ↑**
- **3 su 10 NON SANNO RISPONDERE, indipendentemente se nefrologi o oncologi (30%) =**

7

## SONO COME GLI EQUIVALENTI? CONFRONTO E LETTURA DEI RISULTATI

il biosimilare è uguale o bioequivalente al farmaco biotech originatore?

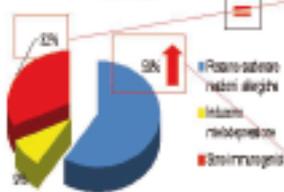
- **NON SA RISPONDERE (27% oncologi, ↑ 15% nefrologi)**
- **RISPONDE CHE SONO UGUALI (18% oncologi, ↑ 5% nefrologi)**
- **RISPONDE CHE SONO BIOEQUIVALENTI (5% oncologi, 11% nefrologi) ↑**

8

## EFFETTI COLLATERALI

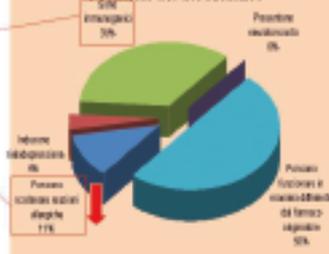
### Oncologi

Qual è il principale problema dei farmaci biosimilari?



### Nefrologi

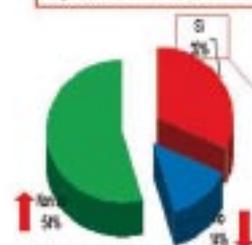
Problemi dei biosimilari?



Risposta esatta: SONO IMMUNOGENICI (~30%)

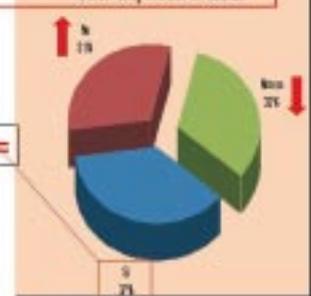
### Oncologi

Disponibili in Italia farmaci biosimilari?



### Nefrologi

Sono disponibili in Italia?

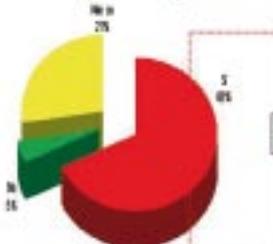


10

11

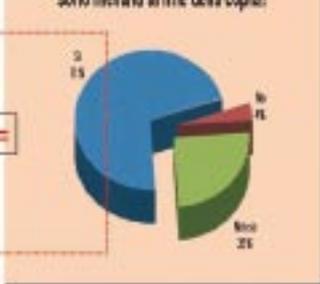
### Oncologi

Differenze nei processi di sintesi tra farmaci biosimilari e equivalenti sono importanti?



### Nefrologi

Le differenze nei processi di sintesi sono rilevanti al fine della copia?



12

Con quale delle seguenti posizioni sei più d'accordo:

1. Ogni farmaco 'biosimilare' prima di ricevere l'autorizzazione deve effettuare obbligatoriamente, per ogni diversa indicazione, **studi clinici di confronto con la molecola biotech originale**

↑ 72% Oncologi ↑ 80% Nefrologi =

2. Se la molecola è identica devono valere le stesse regole dei generici, quindi basta **dimostrare la bioequivalenza e la medesima farmacocinetica**

↑ 23% Oncologi ↓ 14% Nefrologi

**Con quale delle seguenti posizioni sei più d'accordo:**

3. Nei casi in cui i test clinici di confronto tra 'biosimilare' e biotech originale non siano necessari, **è molto discutibile dal punto di vista etico ripeterli**

↓ 5% Oncologi ↓ 4% Nefrologi =

4. Non serve compiere ulteriore studi clinici sull'uomo, **è sufficiente condurre test in vitro o su animali**

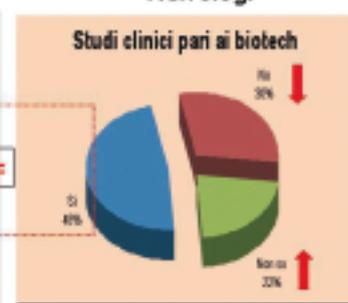
↓ 0% Oncologi ↓ 2% Nefrologi =

Ogni farmaco biosimilare prima di ricevere l'autorizzazione deve aver effettuato un uguale numero di studi clinici, e della stessa qualità, di quelli effettuati per l'originale biotech:

**Oncologi**



**Nefrologi**



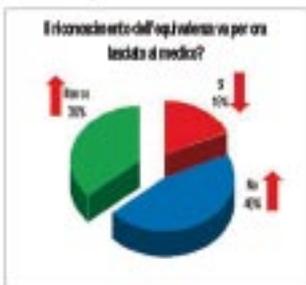
13

14

15

In mancanza di indicazioni, il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato al medico che deve valutare caso per caso?

**Oncologi**



**Nefrologi**

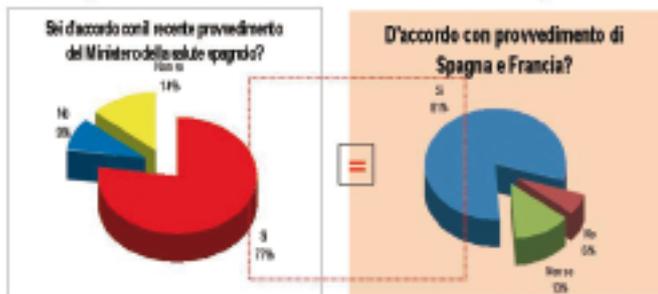


16

In mancanza di indicazioni, il riconoscimento dell'equivalenza va per ora lasciato al medico che deve valutare caso per caso?

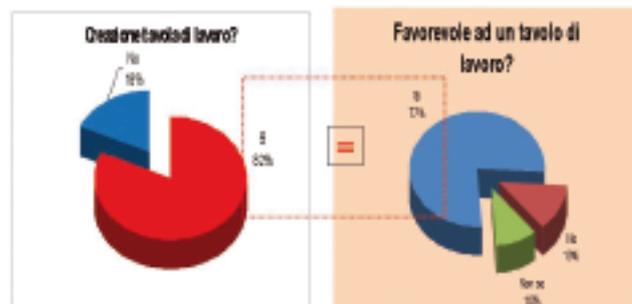
- 2 oncologi su 10 (18%) **SONO D'ACCORDO**, i nefrologi sono più del doppio (45%)
- Più del doppio però anche i **'NON SO'** tra gli oncologi (36%) rispetto ai nefrologi (15%)
- **SIMILI I CONTRARI** (40% dei nefrologi, 46% degli oncologi)

**Il Ministero della salute spagnolo impedisce al farmacista ospedaliero di sostituire con un analogo biosimilare la prescrizione di un farmaco biotech**  
**Oncologi** **Nefrologi**



**Tavolo di lavoro comune sui 'biosimilari' tra Istituzioni sanitarie, rappresentanti delle aziende, società scientifiche, rappresentanti dei medici (Ordini) e dei pazienti**

**Oncologi** **Nefrologi**



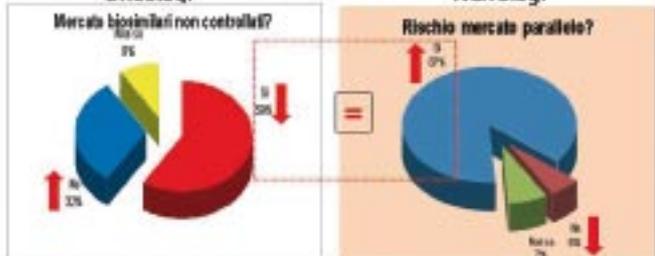
17

18

19

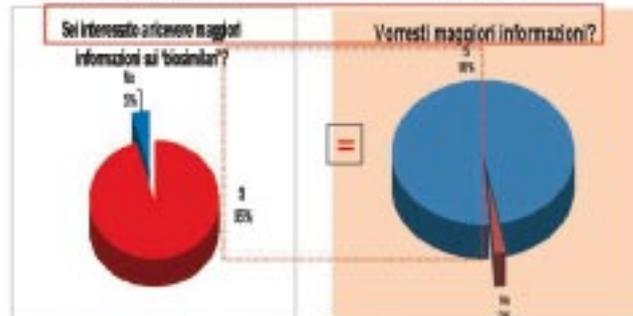
**Ritieni concreto il rischio che si crei un mercato di biosimilari a basso costo (ad esempio attraverso Internet, mercato parallelo di farmaci provenienti dall'Asia etc.), non controllati e quindi potenzialmente pericolosi?**

**Oncologi** **Nefrologi**

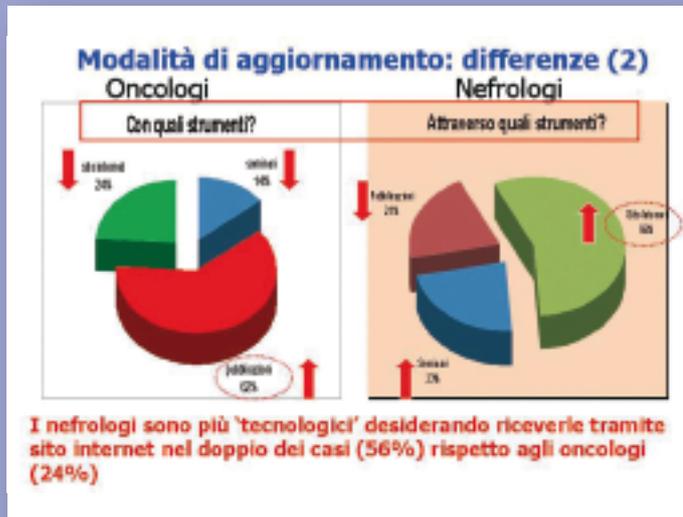


**Modalità di aggiornamento: differenze (1)**

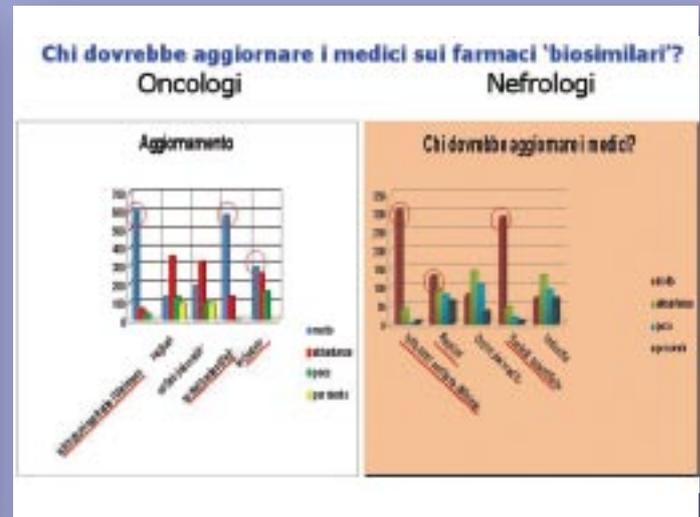
**Oncologi** **Nefrologi**



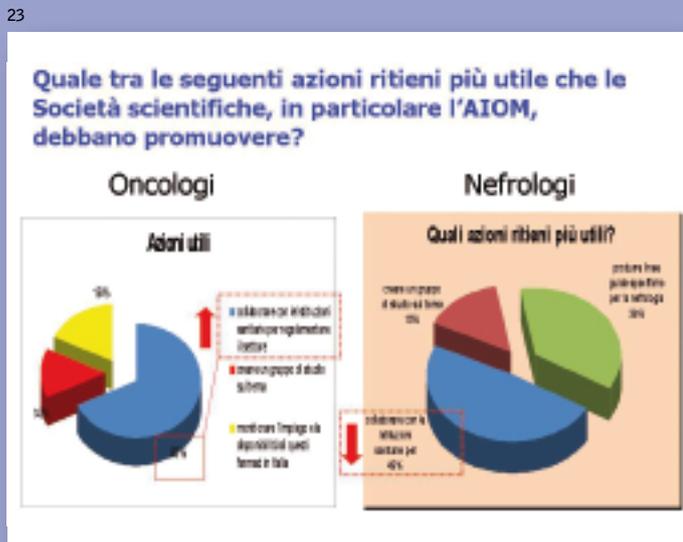
PIÙ del 90% degli specialisti (più oncologi che nefrologi) è interessato a ricevere più informazioni



21



22



23

- ### Conclusioni Personali del Sondaggio di confronto
- CAUTELA e MASSIMA FARMACOVIGILIANZA.
  - ATTENDERE LA POSIZIONE UFFICIALE E MOTIVATA DELL'EMA (Politica Europea Comunitaria).
  - NON LASCIARE SOLO IL MEDICO NELLA DECISIONE ANCHE SE RESPONSABILE
  - TAVOLO COMUNE CON LE ISTITUZIONI SANITARIE (ministero, regioni, società scientifiche, ordini medici, industria).
  - PER ULTIMO LEGIFERARE DOPO IL CONFRONTO COSTRUTTIVO FRA LE PARTI IN QUESTIONE.
- Farmaci biotecnologici e biosimilari: un approccio costruttivo
- 

24

# La proposta di legge sui biosimilari

**CESARE CURSI**

Presidente Commissione Industria del Senato  
e Presidente Osservatorio Sanità e Salute

Nella precedente legislatura presentai il disegno di legge sui biosimilari con l'intento di modificare la legislazione vigente e di aggiornarla alle nuove conoscenze. L'obiettivo era individuare gli strumenti giuridici che permettessero di applicare i risultati della ricerca e delle nuove tecnologie tutelando la salute dei cittadini/pazienti sia dal punto di vista amministrativo che penale.

Successivamente, il 29 aprile 2008, in apertura della XVI legislatura, ho provveduto a ripresentare il disegno di legge che si trova già assegnato in Commissione. Sarà ora mia cura sollecitare i membri della Commissione stessa perché la proposta venga messa in discussione, permettendo che, compatibilmente con i due passaggi di Camera e Senato, si arrivi al più presto ad una veloce approvazione.

Perché un disegno di legge? Fondamentalmente perché c'era la necessità di norme che accompagnassero gli sforzi che ricercatori e aziende stanno compiendo in questo settore, e soprattutto perché si potesse focalizzare l'attenzione su un problema sul quale sia Emea che Aifa stanno lavorando alacremente. Ciò, nonostante le scarse risorse organizzative e operative dell'Aifa. Da questo punto di vista il mio impegno sarà anche rivolto al potenziamento dell'Agenzia del farmaco italiana e sarà mia premura presentare una proposta riguardo la spesa. Ad esempio basterebbe parametrare le altre 'Aifa' europee: Paesi più piccoli hanno Agenzie con il doppio degli organici, la nostra può contare su circa 350 unità e non tutte in ruolo. È un elemento di instabilità da sistemare.

Il disegno di legge sui biosimilari è mirato ad aggiornare in particolare le disposizioni dell'art. 7 del decreto legge 18 settembre 2001 convertito in art. 1 legge 16 novembre 2001, facendo in modo che la disposizione non si applichi ai farmaci biosimilari come da legge art. 10 decreto legislativo del 2006, e soprattutto consentire la previsione dell'impossibilità, cioè non consentire la sostituzione

in farmacia del medicinale biologico di riferimento col corrispondente medicinale biologico essenzialmente simile. Una duplice esigenza dunque: aggiornare la legge rispetto a un prodotto e, come suggeritoci dagli specialisti, inviare un messaggio tranquillizzante all'opinione pubblica. La sanità sta attraversando infatti momenti difficili anche sui media, ove a volte si tenta di criminalizzarla. Personalmente non sono mai stato tenero con i medici, ogni volta che è messa in discussione la sicurezza del cittadino, ma bisogna muoversi con molta cautela. D'altra parte colpisce di più un caso di mala-sanità piuttosto che, ad esempio, l'Istituzione IFO dove ci troviamo oggi, o altre simili che hanno il grande merito di guarire milioni di persone: a livello internazionale, secondo l'Oms, siamo il secondo Paese come qualità del Sistema sanitario nazionale. Ma di questo non si parla, non fa notizia: le continue guarigioni sono cose che non finiscono mai, o quasi mai, sul giornale. I viaggi della speranza all'estero sono ormai quasi scomparsi, casomai sono oggi da regione a regione, un altro tema drammaticamente fondamentale: sono preoccupato della sanità regionale, con il rischio di avere 21 sanità diverse. La Lombardia non può avere la stessa sensibilità, medesime risorse e cultura sanitaria della Basilicata, o la Sicilia della Toscana: il cittadino deve essere curato e assistito allo stesso modo indipendentemente da dove risiede, questa è l'universalità del sistema sanitario nazionale. Dal punto di vista dei farmaci qualcuno comincia ad "accarezzare" l'idea di prontuari terapeutici regionali: si va verso la non garanzia dell'unità a livello nazionale, cioè un notevole rischio in termini di salute.

Proprio sul tema della sicurezza va letta questa modifica che ho previsto nel disegno di legge. La sicurezza dei pazienti, l'efficacia dei farmaci biosimilari, i potenziali benefici economici per i sistemi sanitari universalistici, le difficoltà tecniche della produzione (perché emerge dalla letteratura

che produrre un generico o un biosimilare comporta molte differenze), l'approvata sperimentazione scientifica: sono tutti temi di grande rilievo che il legislatore deve esaminare e valutare per normare una materia che merita una rapida definizione in quanto i farmaci biosimilari sono ormai di prossima approvazione e entrata in commercio. E a beneficio degli interessi di pubblica sanità per offrire ai pazienti le cure migliori. Sappiamo inoltre del controllo che deve esserci sulle procedure di produzione dei biosimilari che possono essere distinte dall'originatore e lo stesso biosimilare prodotto dalla stessa azienda può possedere caratteristiche diverse di profili di efficacia e sicurezza determinate dalla peculiarità propria della materia prima cioè cellule viventi. La ratio di una differente regolamentazione rispetto ai generici risiede nella constatazione che il farmaco biosimilare e quello generico sono realtà estremamente diverse essendo i biosimilari prodotti derivati da biotecnologie e da utilizzo di colture di cellule viventi. Altro fattore importante che riguarda il medico: non va dimenticato che per quanto possa essere di estrema qualità, per il prodotto biosimilare l'ente ha previsto dei programmi di farmacovigilanza attiva, oltre agli studi clinici. L'applicazione della sostituibilità rappresenterebbe perciò una lettura piuttosto incauta e rischiosa del fenomeno. Chi fa il legislatore deve tenere questi aspetti in estrema

considerazione e il contesto che va privilegiato è senz'altro quello della sicurezza dei pazienti: la sostituzione automatica di un farmaco biotech in farmacia risulterebbe in netto contrasto con questo principio e non consentirebbe un attento monitoraggio dei farmaci biosimilari. Quindi è il medico specialista che deve avere la piena responsabilità della prescrizione di farmaci di tale complessità. C'è stata la tentazione, anche da parte del mondo politico, di non considerare quanto sia fondamentale e importante il ruolo del medico, talvolta per incapacità di comprendere la complessità della scienza, talvolta anche perchè il medico non ha prestato sufficiente attenzione all'immagine del suo ruolo. Occorre rammentare che i farmaci biotech e biosimilari sono destinati alla cura di patologie molto gravi come in oncologia e nefrologia e che necessitano almeno nei casi attuali di prescrizione da parte del medico specialista e di un piano terapeutico. È questa la grande battaglia che è stata compiuta, per stabilire che qualcuno si assuma la responsabilità di indicare tempi, modalità e prescrizioni. Alla luce di queste considerazioni si rende necessario presentare un disegno di legge che faccia salvi, almeno in una fase iniziale di primo approccio ai biosimilari, principi irrinunciabili all'interno del nostro sistema sanitario quali la centralità del medico specialista nella scelta della terapia più appropriata per il

proprio paziente. Non si ritiene che il disegno ponga ostacoli alla diffusione dei farmaci biosimilari dato che nell'ambito della libera, coscienziosa e consapevole scelta del medico si crede possano essere utilizzati come migliore terapia per ciascun paziente.

Ciò che invece si ritiene sia doveroso evitare, è che la terapia con farmaci derivanti da biotecnologie possa essere modificata secondo l'elenco disponibile in farmacia e che i pazienti si trovino nella condizione di non poter essere ammessi a una terapia che è di loro giovamento. Altrimenti, un simile scenario si realizzerebbe proprio quando tutte le evidenze scientifiche ci convincono, al contrario, che i farmaci biosimilari e quelli generici sono cose ben diverse.

Fa piacere infine rilevare che questo disegno di legge sarà accompagnato da un'altra proposta presentata da un collega senatore medico della Commissione Sanità, già dalla scorsa legislatura: un segnale importante perchè indice della consapevolezza da parte di tutti che è necessario quanto prima intervenire per normare questo ambito. Con due riguardi particolari: nell'interesse dello Stato che deve garantire la migliore terapia per ciascun malato, ma anche per tutelare il medico specialista che ha a cuore soprattutto la sicurezza del paziente.

# Il processo di produzione dei farmaci biotecnologici

**BRUNO MERLO**

Qualified person Roche

Entriamo nel dettaglio della produzione dei farmaci biotecnologici. Facciamo però prima un passo indietro, partendo dalla definizione. Quando parliamo di farmaci biotech ci riferiamo alla produzione di elevati contenuti di un complesso proteico derivato da organismi viventi che soddisfano caratteristiche di qualità associate a un margine di sicurezza e a un effetto terapeutico definito dalle sperimentazioni cliniche. Come è fatto un complesso proteico? Le proteine hanno una struttura primaria caratterizzata da una catena di aminoacidi. Avvolgendosi tra loro (in varie forme: a elica, pieghettata, ecc.) costituiscono la struttura secondaria. Con legami a idrogeno o disolfuro, le stesse proteine possono riavvolgersi dando luogo alla struttura terziaria, o alla quaternaria quando a unirsi sono due strutture terziarie.

Ho fatto questa necessaria premessa per darvi un'idea delle dimensioni delle proteine terapeutiche. La differenza tra la molecola dell'aspirina, o acido acetilsalicilico, per esempio, e l'interferone o una proteina terapeutica attuale, è veramente notevole poiché le seconde sono molto più grandi della prima. Esiste anche una complessità intrinseca nelle proteine dovuta al fatto che la loro struttura può subire delle modifiche (attraverso glicosazioni e acilazioni) o diventare instabile con conseguente possibilità di denaturare o degradare.

Un prodotto biotech rappresenta quindi una miscela eterogenea, sensibile e complessa di molecole proteiche originali derivate da ingegneria genetica. Ogni entità molecolare di questa miscela è caratterizzata da specifiche proprietà fisiche, chimiche e biologiche. Ogni cambiamento nella composizione di questi prodotti, può influire sulla sicurezza dei pazienti.

Vediamo ora come funziona la cellula di un mammifero. Essa ha al suo interno un nucleo che contiene il DNA cellulare, vera e propria "carta carbone" di tutte le proteine che saranno prodotte da questa cellula. Filamenti lineari di acidi nucleici, chiamati 'RNA messaggeri', lasciano nel tempo il nucleo, per

andare nei ribosomi, dove vengono assemblate le proteine. Per arrivare alla produzione dei farmaci biotech si procede proprio seguendo questo percorso, in cinque fasi distinte:

1. La prima è la clonazione, quindi la produzione di una cellula geneticamente modificata, in grado di generare il prodotto richiesto. Per questo si usano normalmente delle cellule ovariche di criceto cinese. Da esse si preleva il DNA, la cui catena viene spezzata con enzimi specifici e poi modificata nella sequenza con l'inserimento del gene che servirà per la produzione della proteina con funzione specifica. Dopodiché il DNA è reinnestato nella cellula. Si ottiene così la cosiddetta "master cell bank", che è di fatto l'origine di quelle cellule che poi espandendosi andranno a produrre la proteina terapeutica. Queste "master cell bank" vengono mantenute a -196 gradi centigradi. Qui è riposto il segreto industriale e la sorgente della proteina terapeutica.
2. Quando si decide di produrre una proteina terapeutica si preleva una parte di queste cellule per espanderle in laboratorio, producendo delle "working cell bank".
3. Arriva poi la fase di fermentazione, nella quale la quantità di cellule prelevata passa da pochi millilitri a migliaia di litri. In questi terreni di coltura, sotto il rigoroso controllo di tutti i parametri di processo (temperatura, tensione d'ossigeno, pH, ecc) le cellule iniziano a secernere le proteine terapeutiche.
4. La fase successiva è quella della purificazione graduale, nel corso della quale si rimuove tutto quello che era stato utilizzato per espandere le cellule, ad esempio le cellule ovariche, gli eventuali virus e ogni altra impurità correlata alle proteine (prodotti di degradazione utilizzati per ottenere solamente la proteina terapeutica pura).
5. Ottenuta la proteina, si passa al processo farmaceutico tradizionale, in cui, dopo l'aggiunta di eccipienti e conservanti, si va a ripartire il principio attivo proteico in flaconi, fiale, siringhe pre-riempite o liofilizzati, secondo le caratteristiche

del prodotto. Poiché si tratta di principi attivi molto instabili e sensibili, essi vanno tenuti sempre a temperature molto basse (2-8 °C).

Per concludere, nella produzione industriale dei farmaci biotecnologici si inizia da piccolissime quantità di cellule (qualche millilitro), per poi arrivare agli 80L, i 200, addirittura i 12.000 e oltre nella fase della fermentazione, per ottenere, dopo la purificazione e alla fine del processo, qualche decina di litri di principio attivo.

Normalmente queste produzioni avvengono con un concetto di “building” verticale, cioè di fabbricazione in cui in una parte del fabbricato si ottiene la produzione e nell'altra si procede alla purificazione. In questo reparto, a regime, la produzione si svilupperà su tre turni per 7 giorni a settimana, occupando centinaia di persone.

Come abbiamo visto, la produzione di un farmaco biotech è un processo estremamente complesso, con livelli critici che richiedono uno specifico “know-how”, grande esperienza e una specifica aderenza alle GMP (Good Manufacturing Practice). Anche semplici cambiamenti nel processo possono condurre a sostanziali differenze delle proprietà cliniche e terapeutiche del prodotto.

Da ricordare, non ultimo, il “quality control”. Nella produzione di farmaci con principi attivi di derivazione sintetica, si ottiene una formulazione chimica ben definita e conosciuta attraverso analisi chimiche classiche (utilizzando come strumento un HPLC, high-pressure liquid chromatography).

I prodotti biotecnologici, invece, sono ottenuti da materiali biologici, la cui purezza e attività, non sono, per definizione, misurabili con metodi chimici. Su di essi sono perciò eseguite tutta una serie di analisi (elettroforesi, cromatografie identificative di strutture primarie, secondarie, ecc) per misurarne l'attività e, soprattutto, identificare le eventuali impurezze correlate.

Farmaci Biotecnologici

Il processo di produzione

Dr. Bruno Merlo, Qualified Person Roche S.p.A.

Roche logo

DIAPPOSITIVA 1

2

Definizione

Produzione di farmaci biotecnologici

La possibilità di produrre in modo costante un elevato complesso proteico derivato da organismi viventi che soddisfano caratteristiche di qualità associate a un margine di sicurezza ed a un effetto terapeutico definito dalle sperimentazioni (pre-) cliniche

Roche logo

## Proteine

The Four Levels of Protein Structure

The amino acid monomer

Polypeptide strand

$\alpha$  Helix

$\beta$ -Plated sheet

Hydrogen bond

Disulfide bond

Primary Structure

Secondary Structure

Tertiary Structure

Quaternary Structure

● represents the side chain of the amino acid and is different on each of the 20 amino acids.

3

## Proteine

### Molecular Size and 3-D Structure and Complexity

Aspirin

Interferon- $\alpha$

Antibody (IgG) molecule

carbohydrate

© 1993, Merck & Co., Inc.

Labels for Antibody (IgG):

- Ser 131
- Cys 226
- Lys 214
- Glu 338
- Lys 334
- Lys 335
- Gly 336
- Gly 337
- Pro 338
- Pro 321
- Glu 318
- Lys 320
- Lys 322
- His 310
- Glu 311
- Glu 312
- His 303
- Ser 254
- His 253
- Met 302
- His 438
- Asn 434
- His 436
- Asn 434
- His 436
- His 438

4

## Proteine

### Intrinsic Complexity

Size

Structure

Modification

Stability

Glycosylation, Acylation, etc.

Denaturation, Aggregation, Degradation, Oxidation, ...

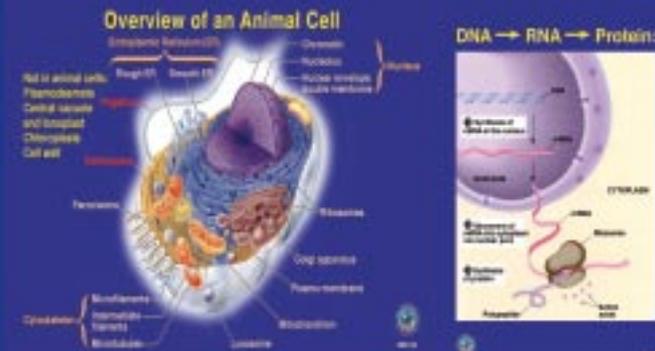
5

## Prodotti Biotecnologici

- I prodotti Biotech rappresentano una miscela eterogenea, sensibile e complessa di molecole proteiche originali o derivate da ingegneria genetica.
- Ogni entità molecolare di questa miscela è caratterizzata da specifiche proprietà fisiche, chimiche e biologiche.
- Ogni cambiamento nella composizione di questi prodotti può influire sulla sicurezza dei pazienti.

6

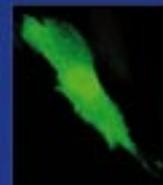
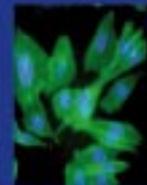
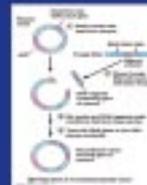
## Produzione Prodotti Biotech



## Produzione Prodotti Biotech



1. Clonazione, Screening  
(formazione di una cellula geneticamente modificata in grado di generare il prodotto richiesto)
2. MCB, WCB  
(produzione di una "Master Cell Bank" e una "Working Cell Bank" in grado di fermentare su vasta scala)



7

8

## Produzione Prodotti Biotech



3. Fermentazione  
(La massa cellulare si espande in volume da pochi ml a migliaia di litri e le cellule separano il prodotto nel brodo di coltura)
4. Purificazione  
(Rimozione di cellule comprendendo DNA della cellula ospite, virus, componenti del brodo di coltura e delle impurezze correlate (ossidate, aggregate, deamidate ecc.))



## Produzione Prodotti Biotech



5. Formulazione includendo eccipienti, conservanti e ripartizione in flaconi fiala, in siringhe pre-riempite, flaconi liofilizzati con rispettivo confezionamento secondario finale (Normalmente questi prodotti proteici sono tenuti a 2-8 °C)

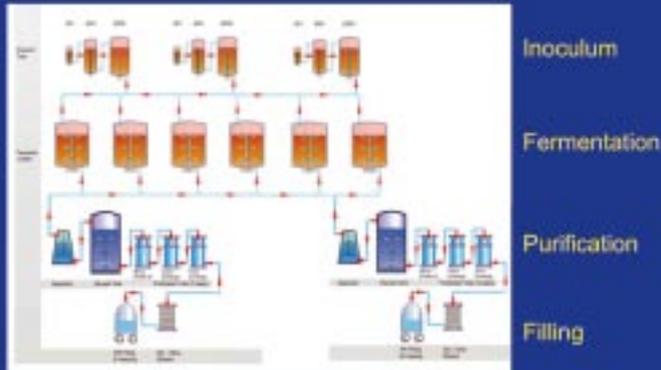


9

10

## Produzione Prodotti Biotech

*Produzione di un API*



11

## Produzione Prodotti Biotech



- Il processo di fabbricazione di prodotti biotecnologici è una complessa sequenza di livelli critici che richiedono uno specifico know-how, esperienza e una stretta aderenza alle cGMPs.

12

13

## Impact of manufacturing changes



Semplici ed apparentemente non rilevanti cambiamenti di produzione, pur non dando luogo ad alterazioni osservabili delle caratteristiche del prodotto, possono invece condurre a sostanziali differenze delle proprietà cliniche di un prodotto.

14

Grazie per l'attenzione



# Il ruolo moderno del farmacista ospedaliero: appropriatezza, sicurezza e management dei farmaci biosimilari

**MARGHERITA RINALDI**

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

Il problema dei biosimilari è destinato ad amplificarsi nel corso del tempo a causa del fatto che tra poco cominceranno a scadere un numero sempre maggiore di brevetti di prodotti biologici anche complessi fino ad arrivare alle molecole di target therapy: ci attende quindi l'immissione sul mercato di numerosi biosimilari.

Questi farmaci rappresentano un approccio nuovo e un cambiamento rispetto ai classici prodotti farmaceutici. È già stato ripetuto più volte che generici e biosimilari hanno un significato completamente differente. I punti essenziali sono due. Il primo è che per i farmaci prodotti da sintesi chimiche l'approvazione dei corrispondenti generici si basa sul presupposto che le due molecole possano essere equivalenti. Ciò può essere confermato da metodi analitici standard e da studi di bioequivalenza: infatti nell'ambito dei generici è ben provata l'analogia terapeutica e possono quindi essere sostituibili. I farmaci biologici invece, come ci ha illustrato con grande competenza il relatore precedente, sono macromolecole proteiche ricavate mediante procedimenti di ingegneria genetica. In questo caso anche un minimo cambiamento nel processo può portare ad una sostanziale differenza dell'efficacia clinica del prodotto. Il secondo aspetto essenziale riguarda un problema non ancora sottolineato vale a dire il fatto che la purezza di questi farmaci – uno dei motivi che può determinare l'immunogeneticità che tanto si teme per tali prodotti – non è così facilmente misurabile con i metodi chimici come in un prodotto di sintesi.

Non mi ha sorpreso il risultato dell'indagine dei colleghi oncologi e nefrologi: i biosimilari rappresentano un approccio completamente nuovo, sul quale in genere non si sa molto. Provando a fare una ricerca su Pubmed Medline con la chiave di ricerca "biosimilar efficacy" possiamo ottenere al massimo 18 o 20 pubblicazioni, anche perché questi farmaci sono da poco messi in commercio. Negli Stati Uniti l'FDA non ha ancora

approvato nessun biosimilare mentre in Italia attualmente ne abbiamo in commercio solo due, l'ormone della crescita e l'Epo.

Ricavare qualche dato risulta difficile a causa della scarsa letteratura esistente sul tema. In un articolo svedese del 2008 si ribadisce che in Unione Europea i biosimilari risultano comparabili al farmaco biologico, in altre parole possono essere registrati con delle indicazioni anche simili, ma non sono equivalenti terapeutici. Considerando le differenze, possono dare origine a diversi outcome in termini di efficacia, sicurezza e immunogeneticità, quindi il cambio con biologici in terapia dovrà essere considerato un cambio di terapia e non una sostituzione di un farmaco equivalente.

Sempre gli stessi autori auspicano un'attività di farmacovigilanza molto efficace ma evidenziano anche l'opportunità economica di poter sostenere un numero maggiore di terapie costose. In genere quindi si prende atto che i biosimilari possono essere anche un'opportunità, però si assume un atteggiamento di cautela, si attendono maggiori conoscenze sui biosimilari per determinarne un uso appropriato.

La nostra società scientifica ci invita a sostenere in maniera abbastanza forte che nell'ambito dell'appropriatezza dei biosimilari, come anche per i biologici, è molto importante rispettare l'indicazione registrata.

Quali sono le incognite per questi farmaci? Maggiore o minore attività, maggiore o minore sicurezza? Nelle diapositive che seguono si fa un accenno a dati brasiliani che però non sono riportati nelle banche dati principali, e di cui non si conoscono le attività regolatorie: è stato pubblicato un dato secondo cui si afferma che un biosimilare rispetto a un biologico può avere nell'attività e nell'efficacia un range di variazione che va dal 68% al 119%.

Altra questione molto importante: quali sono i pazienti che

possono essere trattati con i biosimilari senza problematiche? I 'drug naive'. Nei pazienti già stabilizzati in trattamento con farmaci biotecnologici questo è un punto su cui riflettere attentamente: forse ad oggi non c'è l'opportunità, basata su dati oggettivi, per fare uno switch con il biosimilare, in quanto l'esito clinico non è così facilmente prevedibile e non possiamo contare su dati di letteratura che ci aiutino in questo senso.

Se vogliamo approfondire il problema in campo oncologico dobbiamo ricordare, nell'ambito della sicurezza dei farmaci, che qui sono giustamente in atto degli iter abbreviati di registrazione perché si vuole dare l'opportunità ai pazienti che non hanno alternative terapeutiche di poter accedere anche alle nuove molecole. Per questo motivo gli studi pre-marketing sono minori, ed è buona regola andare a implementare e conoscere molto bene gli studi post-marketing.

Quali sono i problemi di sicurezza dei farmaci biosimilari? Abbiamo già riferito delle reazioni di immunogenicità: in letteratura c'è poco, si sa soltanto che molto probabilmente sono dovute ad impurità nel processo di preparazione. Non si tratta comunque di un evento remoto: in passato si ricorda il caso dell'eritropoietina alfa, quando la somministrazione sotto cute fu vietata perché aveva scatenato aplasia midollare solo per il cambio di uno dei componenti nella preparazione del farmaco. Ci sono anche reazioni avverse gravi non previste che sono diretta conseguenza dell'effetto farmacologico, problema che vale sia per i biosimilari che per i biotecnologici originari. Però nel caso dei biosimilari – è stato detto che possono avere più o meno attività del farmaco originale ma anche più o meno effetti collaterali – possiamo pensare anche a delle reazioni avverse che siano semplicemente un'amplificazione degli effetti collaterali già previsti.

Quali possono essere le opportunità che abbiamo per rendere

le terapie più sicure? Una farmacovigilanza per almeno due anni dopo la commercializzazione e i registri di outcome, simili ai registri onco-AIFA; queste registrazioni sono molto importanti perché provenienti da tutta Italia, quindi non limitate ad un solo centro, perché aumentano la possibilità di trasferibilità alle altre realtà. Sono dati che dimostrano l'attività, perché l'outcome fornisce valutazioni di efficacia, e sono dati di sicurezza perché rilevano gli eventi avversi.

La nostra Società scientifica, la SIFO, ritiene che, a differenza dei generici, per l'entrata nel mercato dei biosimilari, una semplice dimostrazione di bioequivalenza farmacologica ad oggi non sia sufficiente per garantirne la sostituibilità. Si auspicano sicuramente dei precisi percorsi di produzione ma non solo; nell'ambito dei biotecnologici non è importante la garanzia di qualità nel processo di produzione ma sono molto rilevanti anche il confezionamento e il percorso di distribuzione (basti pensare alle catene del freddo), l'immagazzinamento e un'assicurazione generale del processo di qualità, e ciò è quanto viene sostenuto come garanzia anche negli studi negli Stati Uniti.

Una ricerca italiana del prof. Locatelli, analizzati i metodi per determinare l'equivalenza terapeutica nei biosimilari, conclude che non sempre esistono precisi standard internazionali e questo permette in vari laboratori l'utilizzo di diversi metodi di analisi, rendendo più difficile la comparazione dei risultati.

La farmacovigilanza e gli studi post-marketing in questo caso possono dare garanzie nel tempo: è importante perciò sottolineare che in questo caso la farmacovigilanza rientra appieno nel processo di risk management e di sicurezza del paziente.

In Olanda già dal 2004 in previsione della scadenza del brevetto dell'Epo si affermava che per i biosimilari la caratterizzazione chimica e gli studi sugli animali non potessero essere sufficienti per dare garanzie di efficacia e sicurezza, mentre la valutazione

dei rischi era considerato un approccio più importante e affidabile.

Un altro dato oggettivo: nel 2007 i farmaci biotecnologici sono stati responsabili del 37% della spesa ospedaliera italiana, il cui totale si aggira sui 4,3 miliardi di euro; certamente si andrà incontro a un aumento di spesa per le molecole biotech e dobbiamo ricordare che a fronte di questa crescita progressiva, i biosimilari possono costituire una buona opportunità per dare accesso a terapie innovative ad una fascia di pazienti sempre più ampia.

Oggi che distribuzione e immagazzinamento dei farmaci non sono più le nostre attività primarie, i farmacisti ospedalieri sono disponibili a svolgere attività di consulenza e informazione che – in qualche modo – fanno della nostra figura professionale i garanti della sicurezza del farmaco.

A questo proposito merita un accenno il problema degli studi di farmacoeconomia che i farmacisti di solito presentano – specialmente ai colleghi medici ma anche alle Direzioni sanitarie e a quelle generali – per migliorare il processo di allocazione delle risorse sempre più limitate. Nel caso dei biosimilari dobbiamo però far rilevare che dai dati di letteratura emerge come i biosimilari non siano sostituibili ai biologici in terapie in atto.

Negli Stati Uniti l'FDA non ha ancora stabilito un percorso per definire l'equivalenza o non equivalenza terapeutica dei biosimilari, nonostante il sistema pagante della sanità statunitense preme per l'introduzione dei biosimilari in modo da ridurre i costi. Negli Usa i farmacisti sono referenti per

l'informazione verso i sanitari, sia sulle caratteristiche del problema ma anche sulle iniziative regolatorie dell'Agenzia. Uno studio australiano del 2007 illustra la contrapposizione tra evidenti vantaggi economici ma anche una non completa conoscenza dei rischi, auspicando quindi conoscenze e informazione maggiori.

La SIFO ribadisce che i biosimilari non sono generici e quindi non sono sostituibili automaticamente da parte del farmacista: alcuni Paesi come la Spagna e la Francia si sono già espressi con norme 'ad hoc'. La nostra collaborazione come servizio di Farmacia è basata sul fatto che abbiamo accesso alle liste di monitoraggio, ai registri, alla comunicazione con le autorità regolatorie e che quindi possiamo essere disponibili nell'aggiornamento dei compiti e delle regole. Laddove i biosimilari possano rappresentare delle opportunità, la consulenza del farmacista, specialmente quello di reparto e di distretto, può essere utile per determinare e per informare su sostenibilità, innovatività, accessibilità delle cure e per discutere ai tavoli convocati.

Farmacista ospedaliero e delle Asl garante della sicurezza, quindi, la cui collaborazione è proponibile per tutte le iniziative che possono portare a maggiore sicurezza del paziente: un ottimo esempio è la presenza della SIFO nel progetto COTE dell'AGENAS, dove l'agenzia affronta la problematica dell'health technology assessment, non dissimile da quella dei biosimilari perché si interessa essenzialmente di sostenibilità e nuove tecnologie. SIFO è infine presente anche a un tavolo AIFA per la sostenibilità dei nuovi farmaci oncologici.



**Il ruolo moderno del farmacista ospedaliero: appropriatezza, sicurezza e management dei farmaci biosimilari**

*Margherita Rinaldi*  
*Area SIFO Management e Tecnologie Sanitarie*

Roma 24 novembre 2008



☀ I nuovi farmaci sono biotecnologici destinati ad innovare il trattamento di patologie gravi



300 molecole in studio

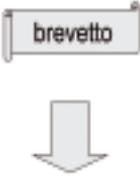
DIAPPOSITIVA 1

2

3



☀ Tra poco scadranno i brevetti di molti farmaci biologici



☀ Immissione sul mercato di biosimilari

4



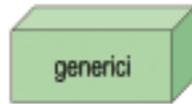
☀ I farmaci biosimilari rappresentano un approccio nuovo e un cambiamento rispetto ai prodotti farmaceutici commercializzati quando una molecola non è più protetta da brevetto.



generici biosimilari



✦ Nei farmaci prodotti da sintesi chimiche l'approvazione di generici si basa sul presupposto che due molecole possono essere equivalenti e questo può facilmente essere confermato da metodi analitici standard e da studi di bioequivalenza.



5



✦ I farmaci biologici sono macromolecole proteiche, da procedimenti di ingegneria genetica e anche semplici cambiamenti del processo possono portare a sostanziali differenze nell'efficacia clinica del prodotto

✦ la purezza non è misurabile con i metodi chimici utilizzati per i farmaci di sintesi, facilmente riproducibili in laboratori diversi.



6

7



### Biosimilari

- ✦ Pubmed Medline → 18-20 items
- ✦ FDA nessun farmaco biosimilare
- ✦ Italia ormone della crescita ed epo



✦ In UE i biosimilari risultano comparabili al farmaco biologico originale ma non equivalenti terapeutici; considerando che le differenze possano provocare differenti outcome in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità il cambio con biologici in terapia dovrà essere considerato come un cambio di terapia.

Melstedt H et al. -The challenge of biosimilars - Ann Oncol, 19(3): 411-9 2008



- ✦ Si consiglia una efficace attività di farmacovigilanza ma si evidenzia l'opportunità economica di poter sostenere un numero maggiore di terapie costose
- ✦ Si attendono maggiori conoscenze sui biosimilari per l'uso appropriato di questi biofarmaci.

Meilstedt H et al. -The challenge of biosimilars - Ann Oncol, 19(3): 411-9 2008  
Sweden

9



- ✦ Nell'ambito dell'appropriatezza per i biosimilari come per i biologici è molto importante rispettare l'indicazione registrata
- ✦ Le incognite:  
maggiore o minore attività (dati brasiliani 68-119%)  
maggiore o minore sicurezza

10



- ✦ Il fatto che il biosimilare non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'originator.
- ✦ Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere

Bif XV n.3 2008

11



- ✦ Quali pazienti possono essere subito trattati con i biosimilari?
- ✦ I "drug naive" mentre, per pazienti già stabilizzati in trattamento con farmaci biotecnologici, è da riflettere attentamente sull'opportunità di utilizzare uno switch con il biosimilare per la difficoltà di poter prevedere l'esito clinico.

Bif XV n.3 2008

12



Nell'ambito della sicurezza specialmente in oncologia ci sono iter abbreviati



Pochi studi pre-marketing



Studi post-marketing

13



- ✦ Reazioni di immunogenicità (impurità)
- ✦ Reazioni avverse gravi non previste che sono diretta conseguenza dell'effetto farmacologico
- ✦ Aumento importante di conosciuti effetti collaterali



14



- ✦ Farmacovigilanza attiva per almeno 2 anni
- ✦ Registri di outcome



attività  
sicurezza



15



- ✦ Si ritiene che a differenza dei generici, per l'entrata nel mercato dei biosimilari una semplice dimostrazione di bioequivalenza farmacologica non sia sufficiente per garantire l'efficacia e la sicurezza. La maggiore preoccupazione per farmaci di natura proteica rimane l'immunogenicità
- ✦ Si auspicano pertanto precisi percorsi di produzione, confezionamento, distribuzioni, immagazzinamento e assicurazione di qualità

Sharma B. "Immunogenicity of therapeutic proteins: impact of product handling"  
Biotechnology Adv, 2007 May-Jun; 25(3):310-7 USA

16



- ⚡ Analizzati i metodi per determinare l'equivalenza terapeutica nei biosimilari conclude che non sempre ci sono precisi standard internazionali che permettono diversi metodi tra i vari laboratori tantochè poi la comparazione dei risultati diventa molto difficile.
- ⚡ Gli studi clinici e soprattutto la farmacovigilanza post marketing possono dare garanzie nel tempo.
- ⚡ La farmacovigilanza è in questo caso anche parte del risk management.

Locatelli et al "comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars"  
Nephrol Dial Transplant 2008



- ⚡ In Olanda già dal 2004 in previsione della scadenza del brevetto dell'epo si affermava che per i biosimilari la caratterizzazione chimica e gli studi su animali non potevano essere sufficienti per dimostrare l'efficacia e sicurezza per i biosimilari.
- ⚡ L'approccio migliore era considerato sulla valutazione dei rischi

Schellekens "When biotech s go-off patent" Trends of. 2004; 22(8):406-10

17

18

19

20



- ⚡ Nel 2007 i farmaci biotecnologici sono stati responsabili del 37% della spesa ospedaliera (4,3 miliardi di euro).
- ⚡ Si andrà incontro ad un aumento di spesa per molecole biotech
- ⚡ A fronte di un aumento di spesa progressivo i biosimilari possano essere una buona opportunità per dare accesso a terapie innovative a una fascia di pazienti più alta.



- ⚡ Il farmacista come datore di consulenza-informazione che lo rende garante della valutazione e sicurezza del farmaco passando anche per la farmacoeconomia
- ⚡ **Studi di Farmacoeconomia tra biologici e biosimilari?**



- ⚡ L'FDA non ha ancora definito un percorso per definire l'equivalenza terapeutica dei biosimilari; i payers del sistema sanitario americano sono invitati ad attendere le decisioni dell'agenzia in termini di equivalenza terapeutica per ridurre i loro costi; i farmacisti sono i referenti per informare i sanitari sulle peculiarità del problema e sulle decisioni delle agenzie regolatorie.

Johnsons Am J Health Syst Pharm, 65(14 suppl 6): S16-22 2008

21



- ⚡ Una buona riflessione da parte di un dipartimento nefrologico australiano evidenzia la contrapposizione tra evidenti vantaggi economici e una non completa conoscenza dei rischi richiede una maggiore conoscenza proveniente dallo studio di questi biosimilari.

Roger SO "biosimilars: opportunity or cause for concern?"  
J Pharm Pharm Sci 2007; 10(3): 405-10

22



- ⚡ Non sono generici e quindi sicuramente non sono sostituibili automaticamente da parte del farmacista in questo alcuni paesi hanno già espresso decisioni legislative.

23



- ⚡ Il farmacista ha accesso ai dati sia locali che generali non solo di consumo ma anche dai registri delle liste di monitoraggio intensivo a valenza nazionale dando risultati epidemiologici di outcome raramente difficili da conoscere con altre metodologie.

24

Consulenza specifica del farmacista

Farmacista di reparto      Farmacista di distretto

sostenibilità e innovatività delle cure

Consulenza specifica del farmacista

Farmacista di reparto      Farmacista di distretto

accesso a tutte le cure dove i biosimilari potrebbero essere una opportunità

25

26

27

Consulenza specifica del farmacista

Farmacista di reparto      Farmacista di distretto

La figura del farmacista come garante della sicurezza delle terapie al paziente.

28

Consulenza specifica del farmacista

- Progetto COTE nell'Agenas in cui si parla di HTA per valutare le innovazioni tecnologiche che saranno commercializzate nei prossimi anni
- Tavolo AIFA per la sostenibilità dei nuovi farmaci oncologici

Grazie per l'attenzione!



# Tavola rotonda

**Moderatori:**

Francesco Cognetti, Mauro Boldrini



## Biotech e prodotti di origine chimica a confronto

**PAOLA MINGHETTI**

Istituto di Chimica Farmaceutica e  
Tossicologica  
Università degli Studi di Milano

Il concetto base su cui vorrei focalizzare l'attenzione ruota attorno alla seguente domanda: i biosimilari che troviamo sul mercato hanno la stessa qualità, efficacia e sicurezza degli originator?

Per rispondere partiamo anzitutto da un punto fermo: nessun medicinale esce sul mercato se non ha valori di qualità, efficacia e sicurezza approvati e garantiti da un iter regolatorio che prevede l'autorizzazione alla produzione e l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), provvedimenti derivanti da normative comunitarie che permettono di garantire e tenere sotto controllo ognuno di questi aspetti. Bisogna osservare che un sito produttivo può creare farmaci per più titolari di AIC: accade cioè che prodotti diversi possano provenire dal medesimo stabilimento. Viceversa, l'intero dossier che è servito per ottenere l'AIC può essere sovrapponibile – se non addirittura identico – a quello di molecole presentate successivamente con nomi differenti. Ancora, è necessario tenere presente il fattore politica sanitaria comunitaria. Quando parliamo di Europa in realtà intendiamo 15 o addirittura 27 ordinamenti locali di diverse agenzie che devono riunirsi per trovare un denominatore comune e stare al passo con i continui avanzamenti tecnologici e scientifici. Mentre gli Usa hanno un'AIC unica per tutti gli Stati, in Europa abbiamo diverse procedure tutte dirette comunque a far sì che tutti i pazienti-cittadini europei siano trattati allo stesso modo, con la stessa efficacia, qualità e sicurezza.

Ciò che interessa trattare oggi è la procedura centralizzata obbligatoria per tutti i prodotti di origine biotecnologica: viene rilasciata dall'EMA di Londra dal sito centrale che valuta tutti questi prodotti siano essi originatori o biosimilari. Quando un'AIC viene concessa a livello centrale di EMA – in seno alla quale autorevoli membri di AIFA e/o comunque esperti italiani partecipano alla discussione – questo 'ok'

vale automaticamente in tutta Europa, quindi nessun Paese membro può 'sindacarne' gli aspetti scientifici. Il motivo per cui, una volta che l'AIC comunitaria è stata espressa, non riusciamo ad avere immediatamente il farmaco disponibile in tutti i Paesi – situazione spiacevole che a volte si concretizza purtroppo anche in Italia – non è solitamente perché c'è una seconda valutazione, ma perché vi è una valutazione dei termini economici. Anche questo è un concetto che dovremmo discutere attentamente: un conto è la valutazione scientifica, un altro è la compatibilità economica. Sono due aspetti che non andrebbero confusi, anche se è ovvio che per valutare la compatibilità economica si deve anche fare una valutazione di efficacia e sicurezza del prodotto.

Per ottenere un'AIC l'azienda deve presentare un dossier che può essere completo, ibrido o semplificato. Ciò non significa che un farmaco registrato con dossier semplificato abbia qualità o efficacia inferiori o che ci sia stato un controllo inferiore, ma semplicemente che alcuni dati sono già noti e perciò non è etico e non è economico richiederli ad un'altra azienda e quindi obbligarla a farli ripresentare. In altre parole il dossier esteso vale solo per l'originatore, perché si tratta di una molecola mai impiegata sull'uomo e che quindi necessita di una serie molto ampia di dati.

Se la molecola invece è già stata usata e il produttore cambia qualche caratteristica del medicinale che intende commercializzare – ad esempio dosaggio o via di somministrazione – è chiaro che alcuni dati verranno richiesti (quelli che servono ad essere certi che l'efficacia e la sicurezza siano ancora garantite), altri no, perché sarebbero un doppione, non aggiungerebbero nulla: per questi viene presentato un dossier detto ibrido.

Nel caso della procedura semplificata ciò che non viene richiesto è la parte pre-clinica sull'animale e quella clinica. In alcuni casi la motivazione è evidente come per esempio nel

co-marketing ove le molecole sono state sviluppate da un produttore e cedute ad altri. Stesso discorso per l'impiego di medicinali tradizionali di origine vegetale, negli omeopatici, settori che esulano dal tema odierno.

Per quanto riguarda il generico, è scientificamente accettato che non si debbano ricompilare gli studi preclinici e clinici perché è dimostrato che lo studio di bioequivalenza è un surrogato di quello di equivalenza clinica: se nel prodotto equivalente la farmacocinetica è non statisticamente differente dall'originator, la sua efficacia sarà sovrapponibile. Questo è il punto di partenza, quello da cui ha preso le mosse il legislatore quando sono scaduti i brevetti dei primi prodotti biotecnologici. All'inizio ci si è chiesti se queste "copie" di prodotti biotecnologici si dovevano chiamare biogenerici, biosimilari o con altro termine. Si è discusso e si è deciso – e mi sembra ormai chiaro perché – di non battezzarli quali biogenerici, per evitare confusioni: sulla base delle caratteristiche di produzione, delle caratteristiche chimiche della molecola, non era pensabile infatti nel caso del prodotto copia di un biotecnologico, trasferire e riutilizzare esattamente tutto quanto era stato sviluppato per il generico.

Ciò su cui l'EMA ha concordato è proprio che non si poteva usare l'approccio del generico, serviva invece un'altra modalità, la cosiddetta 'comparability exercise', mirata ad una valutazione attenta e scientifica del farmaco. Quindi non biogenerico ma biosimilare.

Per i medicinali biotecnologici si può avere la AIC semplificata totale solo nel caso del co-marketing pieno cioè quando il prodotto, pur avendo un nome diverso, in realtà è fondamentalmente lo stesso, creato nello stesso sito produttivo, etc. Per il resto la 'semplificata' tout court non è percorribile, proprio perché le problematiche sono diverse. Come detto, si è pertanto sviluppato un sistema differente

per ottenere la AIC di questi prodotti, a partire dalla 'comparability exercise'.

Qualche anno fa si è reso disponibile anche in Italia il primo biosimilare, l'ormone della crescita. Successivamente è arrivato il problema dell'eritropoietina che ha dato origine ad un altro dubbio, quello sul nome: la prima eritropoietina era l'alfa, le successive si chiamano delta e beta e sono tutte originatori, cioè tutte posseggono il loro dossier completo. Si è posto il problema del nome perché fino ad oggi, ovvero per quanto riguarda le molecole 'chimiche', il nome comune (assegnato dall'OMS, cioè dall'ufficio che si occupa della denominazione comune) è uno, unico per ogni molecola chimicamente identica.

Nel caso delle eritropoietine, non essendo chimicamente identiche perché possono possedere alcune differenze l'una dall'altra, pur avendo la stessa attività terapeutica (sostanzialmente essendo simili l'una con l'altra), all'inizio era stato deciso di dare loro un nome uguale ma con lettere differenti: alfa, beta, etc.

In realtà quando sono arrivati i primi biosimilari il problema si è un po' complicato: infatti una eritropoietina biosimilare si chiama alfa, l'altra zeta. Sia i prodotti zeta che alfa sono stati registrati secondo la procedura del biosimilare, quindi con la 'comparability exercise', rispetto all'originatore alfa. Una situazione complessa che sicuramente non facilita la comprensione, come emerso dal sondaggio oggi presentato, anche tra gli stessi medici specialisti.

Probabilmente anche per quanto riguarda il nome, bisognerebbe valutare se è corretto che i biosimilari abbiano la stessa denominazione rispetto al loro originatore oppure se devono possedere nome diverso: qualcosa forse andrebbe cambiato, soprattutto dato che le strategie sono state differenti e prese in momenti diversi.

Altro aspetto: il problema della sostituzione di cui si è oggi

già parlato ampiamente, relativamente a cosa hanno fatto la Francia, la Spagna e a cosa sta facendo l'Italia. Ben vengano leggi nuove, personalmente non ho nulla in contrario. Però vorrei fare presente che anche in assenza di una legge specifica problemi in Italia non ce ne sono. Bisogna anzitutto chiedersi com'è la situazione attuale: la sostituibilità sul territorio si può autorizzare per quei medicinali che sono stati valutati da AIFA come sostituibili, quindi sono inclusi nelle liste di trasparenza. È vero che le liste di trasparenza (sul sito di AIFA), vincolanti per il territorio, non lo sono per l'ospedale che acquista in altro modo e con altri criteri. Però rimangono, anche in ospedale, un riferimento culturale di base, perché è incontestabile l'atto dell'agenzia regolatoria quando riunisce i "sostituibili" nel medesimo gruppo. L'AIFA non ha mai di fatto inserito nessun biosimilare nelle liste di trasparenza, quindi la possibilità di sostituzione non c'è. Cos'è stato fatto nel frattempo? Nel 2007 è uscito un parere del Consiglio di Stato che, pronunciandosi su una questione relativa proprio alla realtà ospedaliera e chiedendo parere al Ministero, ha ribadito i concetti generali ai quali ho accennato oggi, cioè che non ci può essere analogia tra generico e biosimilare. Rimane la valutazione in équipe fra medico e farmacista che possono di volta in volta decidere se e quando somministrare un farmaco piuttosto che un altro, tenendo conto che si tratta sempre e comunque di molecole che hanno ottenuto una AIC e che quindi sono contraddistinte da sicurezza, qualità ed efficacia garantite.

## *Biotech e prodotti di origine chimica a confronto*



Prof. ssa Paola Minghetti  
Facoltà di Farmacia  
Università degli Studi di Milano

DIAPPOSITIVA 1

2

## REQUISITI FONDAMENTALI DI UN MEDICINALE

QUALITÀ

EFFICACIA

SICUREZZA

## MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE

Per i medicinali di origine industriale i requisiti vengono assicurati mediante

- Autorizzazione alla produzione (AP), (qualità)
- Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). (efficacia e sicurezza)

3

## UE - Procedure AIC



4

## Procedura centralizzata "nazionalizzazione" dell'AIC

Per arrivare alla reale disponibilità del medicinale sul mercato nazionale, è necessaria una ulteriore procedura, relativa alla negoziazione del prezzo e alla valutazione della rimborsabilità, come previsto - per i medicinali autorizzati secondo procedura centralizzata o di mutuo riconoscimento - dalla delibera CIPE del 1.2.2001

5

## Domanda di AIC

### Completa

Principio attivo mai usato nell'uomo

### Ibrida

- Associazioni fisse
- Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità.

### Semplificata

- generici
- consenso all'utilizzo del dossier (co-marketing)
- impiego medico ben consolidato
- medicinale vegetali tradizionali
- medicinali omeopatici

6

## *BIOGENERICO O BIOSIMILARE*

Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

art. 10, comma 7 DLvo n. 219/06 [art. 10(4) Dir. 2001/83/CE]

## SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

- Due to complexity of biological/biotechnological derived products, the **standard generic approach** (demonstration of bioequivalence by appropriate bioavailability studies) is scientifically **not appropriate** for these products
- The “similar biological medicinal products” approach, based on a **comparability exercise**, will then have to be followed

EMA/CHMP/437/04

7

8

9

## SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

- By definition, similar biological medicinal products are **not generic products**
- There may be subtle differences between similar biological medicinal products
  - from different manufacturers or
  - compared with reference product
- Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific medicinal product given to the patient should be **clearly identified**.

EMA/CHMP/437/04

## ~~*BIOGENERICO O BIOSIMILARE*~~

Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

art. 10, comma 7 DLvo n. 219/06

10

### Domanda di AIC per medicinali biotecnologici

#### Completa

Principio attivo mai usato nell'uomo

#### Ibrida

- Associazioni fisse
- Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità.

#### Semplicata

- ~~generici~~
- consenso all'utilizzo del dossier (co-marketing)
- ~~impiego medico ben consolidato~~
- ~~medicinale vegetali tradizionali~~
- ~~medicinali omeopatici~~

### EQUIVALENZA TERAPEUTICA E SOSTITUIBILITA'

La sostituibilità fra due medicinali è oggi ammessa se attuata tra prodotti ricompresi nelle

#### Liste di trasparenza

un elenco dei medicinali bioequivalenti corredato dal prezzo di rimborso della classe, pubblicato nel sito web dell'AIFA e periodicamente aggiornato

11

12

13

### EQUIVALENZA TERAPEUTICA E SOSTITUIBILITA'

- Il farmacista può sostituire quanto prescritto dal medico dispensando un medicinale, scelto tra quelli ricompresi nell'elenco avente prezzo più basso.
- Se il paziente non accetta la sostituzione o il medico la vieta espressamente il paziente sarà tenuto a corrispondere la differenza di prezzo.

14

### EQUIVALENZA TERAPEUTICA E SOSTITUIBILITA'

- Nessuna norma, in Italia, sancisce il divieto esplicito di sostituzione per i medicinali biosimilari (previsto invece in Francia e Spagna)
- questo è dovuto al fatto che la normativa del settore in realtà di fatto già non lo consente ed è comunque ancora *in fieri*.

## **EQUIVALENZA TERAPEUTICA E SOSTITUIBILITA'**

**l'AIFA non ha inserito alcun biosimilare  
nelle liste di trasparenza, bloccando, di fatto  
la possibilità di sostituzione da parte del  
farmacista.**

## Dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

FRANCESCA RAVAIOLI

Agenzia Italiana del Farmaco  
(AIFA)

Noto con piacere che i dubbi e le criticità che ho incontrato nei primi congressi sul tema biosimilari ai quali ho avuto occasione di partecipare, sono stati ben risolti. Non mi soffermerò quindi molto sulla legislazione, ma vorrei proporre un'attività concordata tra AIFA, tutti gli operatori sanitari che gestiscono questi farmaci e le società scientifiche per poter condividere le problematiche, ma anche le prospettive, le utilità e le opportunità che questi farmaci forniscono all'assistenza sanitaria sul territorio.

Come già ricordato da Paola Minghetti, l'Agenzia Europea - creata su una struttura già formata di Stati indipendenti - ha il compito di coordinare tutte le conoscenze, le ricerche, le finalità di assistenza sanitaria nella Comunità Europea, cercando di incentivare, ovviamente, la ricerca e l'innovazione. Il principale scopo dell'Emea è quello di preservare la sicurezza del cittadino e l'appropriatezza delle cure disponibili, garantendo e valutando per ogni farmaco che viene autorizzato qualità, sicurezza ed efficacia.

Come si trasferisce questo concetto ai farmaci biosimilari? Come si fa a garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci che sono biotecnologici? Anzitutto essendo biotecnologici vengono obbligatoriamente valutati con procedura centralizzata. Dunque l'originator è un farmaco di procedura centralizzata. Il Regolamento europeo prevede infatti che i farmaci biotecnologici 'nascano' solo con tale autorizzazione e ciò a un fine: mettere a disposizione per la valutazione di questi farmaci complessi il migliore expertise disponibile nella Comunità Europea, e quindi riunire i maggiori esperti di tutti i Paesi che collaborano con EMEA. Perciò nei farmaci biosimilari si trasferisce quell'esperienza che ormai l'Agenzia Europea dei medicinali ha accumulato nel tempo per la valutazione dei farmaci biotecnologici. Un farmaco biosimilare principalmente è un farmaco biotecnologico, ne possiede tutte le caratteristiche e tutte le

criticità. L'EMEA quindi garantisce uniformità e consistenza nella valutazione di tutti i farmaci biotecnologici.

L'Agenzia europea fornisce anche scientific advices, cioè dà alle aziende che ne facciano richiesta delle consulenze tecnico-scientifiche su come meglio procedere con lo studio, la valutazione, la sperimentazione dei farmaci.

Per quanto riguarda i biosimilari è molto importante focalizzarsi su quelle variazioni nella struttura della molecola proteica che il prodotto biosimilare può presentare rispetto all'originator, valutando se queste diversità possono avere un impatto positivo o negativo sulla sicurezza e sull'efficacia. Tutto ciò è regolamentato dall'esperienza e dalle Guidelines, cioè l'EMEA stila delle linee guida appropriate e costantemente aggiornate per ogni proteina biotecnologica che di volta in volta si affaccia sul mercato. Inoltre quando scade un brevetto per un farmaco biotecnologico, l'EMEA provvede a stendere una linea guida per la valutazione della biosimilarità di questa nuova categoria di farmaci biotecnologici.

In EMEA è stato istituito un gruppo di lavoro apposito che valuta in maniera approfondita i biosimilari, quindi tutte le problematiche di qualità, di sicurezza e di efficacia di tali farmaci: stabilisce quali sono gli aspetti di qualità che devono essere valutati per confrontare l'originator con il biosimilare; stabilisce quali sono i test adeguati per confrontare le molecole; stabilisce quali sono gli studi di pre-clinica che devono essere valutati ed effettuati a seconda della classe terapeutica della proteina che si sta valutando; stabilisce quali siano anche gli end-point surrogati o end-point hard che negli studi clinici di comparazione fra il biosimilare e l'originator devono essere valutati e osservati proprio per dare l'AIC al farmaco biosimilare.

La produzione di un farmaco biotecnologico, come è stato precedentemente illustrato, è complessa; ogni volta che si apporta una modifica, anche minima, nel processo

di produzione dell'originator biotecnologico, si fa un comparability exercise, cioè si verifica prima e dopo la modifica del processo di produzione se il prodotto è uguale e quindi se la sicurezza e l'efficacia possono essere comparabili. Cioè il "comparability exercise" si fa ogni qual volta si aggiorni e/o si migliori il processo di produzione.

Questa esperienza può essere utilizzata per valutare se un farmaco originator e un biosimilare siano effettivamente comparabili. Cioè si può riuscire a caratterizzare adeguatamente la proteina, caratterizzarne le diversità, le impurezze e valutare tali differenze (che inevitabilmente ci saranno, e potrebbero essere anche differenze in termini di maggiore stabilità o di minori impurezze), e come queste vengono a esplicare la loro potenzialità in termini di sicurezza e di efficacia.

La prima linea guida Emea del 2004 fornisce i principi. Allora nella UE ci si è resi conto che i biosimilari sarebbero arrivati sul mercato, si sarebbe cominciato a richiederne le autorizzazioni in rapporto agli originator e quindi si sono chiariti i principi di base: cos'è un biosimilare, come lo si valuta, chi è che lo deve fare, il gruppo di lavoro (CHMP/437/04).

Poi sono venute le linee guida che descrivono quali sono i punti critici di una valutazione di un farmaco biosimilare e si dividono nella parte di qualità (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, come vengono caratterizzate adeguatamente le proteine) e nella parte di studi non clinici e clinici (EMEA/CHMP/42832/2005, riguardante i principi su cui ci si basa per la valutazione e per decidere quali studi pre-clinici e clinici effettuare nel caso di un biosimilare). Prima di ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio, un biosimilare, a differenza del generico, deve giustificare il piano di ricerca pre-clinico e clinico ed effettuare adeguati studi clinici per la misurazione dell'entità dell'effetto clinico. A differenza dell'originator ovviamente per un biosimilare non sono richiesti studi di "proof of efficacy", in quanto conosciamo

già l'effetto farmacologico della proteina in oggetto.

A causa della complessità, ogni categoria di proteina ha un'annex che definisce quali studi pre-clinici e clinici vanno effettuati. Soprattutto stabilisce quali siano gli end-point surrogate che possano essere ritenuti validi e quale tipo di studio può essere valido per quella determinata classe di proteine. Come vedete dalle diapositive, si è iniziato con l'insulina, la somatotropina, le eritropoietine e poi via via che arriveranno a scadere i vari brevetti si andranno a formare e a predisporre le linee guida opportune.

Cos'è la biosimilarità? È chiaro che un biosimilare è simile ma ovviamente non è lo stesso, come un biotecnologico non è uguale a se stesso se cambia il processo di produzione.

Le differenze possono essere tollerate se si conoscono, cioè se si è certi di averle individuate tutte, di aver compreso come impattano sulla sicurezza e sull'efficacia; allora, dopo averle attentamente valutate, si può arrivare a concludere che sono accettabili.

Ma devono essere giustificate, cioè devono essere valutate con studi di pre-clinica e clinica e tutto ciò rappresenta il punto cruciale dei biosimilari, cioè se possono essere interscambiabili con l'originator.

Lo possono essere dal punto di vista di efficacia e sicurezza, nel senso che sono simili e hanno lo stesso meccanismo d'azione ed esplicano lo stesso effetto clinico. Date le differenze, è il medico che deve scegliere quale biosimilare usare per quel paziente; soprattutto se è stabile in terapia, però, nessun medico cambierebbe un biotecnologico. Ciò vuol dire che il medico deve anche essere consapevole che quando ha un paziente in trattamento con un biotecnologico, deve conoscere il farmaco che sta usando, sapere comunque che qualsiasi biotech va attentamente monitorato per quanto riguarda la sicurezza e l'immunogenicità: perché i biotech hanno un profilo molto critico da questo punto di vista, sono farmaci molto efficaci,

molecole che hanno modificato gli orizzonti delle terapie attualmente disponibili, ma devono essere gestiti con molta attenzione.

Da questo punto di vista la proposta dell'AIFA è anche di avere una maggiore collaborazione e una maggiore condivisione di queste valutazioni. Ciò significa che nell'utilizzo di questi farmaci, clinici, specialisti e società scientifiche – che formano in maniera ammirevole i loro medici – possano condividere con AIFA le modalità con cui queste molecole vengono valutate, acquisendone maggiore consapevolezza. Noi, come autorità regolatoria, possiamo d'altra parte recepire dai clinici informazioni importanti per rispondere alle esigenze di chi cura, comprendendo meglio le criticità e utilizzando al meglio l'esperienza sul campo. Dunque poter in ultima analisi collaborare nella stesura, nella valutazione e nell'aggiornamento delle linee guida.

La proposta di AIFA è istituire fattivamente un tavolo collaborativo per quanto riguarda la gestione dei biosimilari: ciò non si riduce al fatto di stabilire se sono o meno sostituibili (perché è questione già chiarita, ovviamente ben compresa ed è responsabilità primaria del clinico). Vorremmo invece arrivare alla condivisione delle criticità, per poter avere una maggiore appropriatezza dell'azione che l'autorità regolatoria italiana compie assieme all'EMA in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

Il dossier che viene presentato per un farmaco biosimilare prevede ovviamente il modulo di qualità, cioè il fascicolo contenente tutte le informazioni di qualità, di caratterizzazione della proteina, di stabilità, di come viene prodotta: tutto ciò che riguarda la qualità è pertanto intensamente analizzato. Si potrebbe dire che è addirittura più studiato rispetto all'originator perché, dovendo fare un confronto con esso, devo andare a caratterizzare in maniera molto approfondita la proteina; inoltre con l'avanzare della tecnologia di ricerca a

disposizione, anche i test di analisi sono sempre più appropriati e sofisticati. È questo un dato che la Comunità Europea ritiene molto rilevante e cioè il livello di innovatività della ricerca nella UE che porta avanzamenti continui nella qualità della descrizione della proteina e della sua formulazione.

Per quanto riguarda la documentazione pre-clinica e clinica, queste possono essere abbreviate ma devono essere supportate dal “comparability exercise” caratterizzato dal seguente procedimento: si valuta la qualità della proteina e la struttura, si identificano le differenze (tutte) relativamente a come possono influire sulla sicurezza e l'efficacia a partire dagli studi clinici. Si compiono tutti gli studi fino a quelli clinici: il disegno dello studio clinico più opportuno viene fatto in base ai risultati del “comparability exercise”.

Si tratta quindi di una valutazione molto approfondita che fornisce un'efficacia garantita. L'EMA ha autorizzato finora sei farmaci biosimilari. Tutti i farmaci autorizzati al di fuori della Comunità Europea non sono farmaci biosimilari come li intendiamo noi dal punto di vista legislativo: il farmaco biosimilare è un farmaco che è stato autorizzato in base ad un originator e la legislazione europea richiede che l'originator a cui si riferisce il biosimilare debba essere autorizzato nella Comunità Europea.

Tutto ciò che proviene da Paesi terzi, dall'India, dalla Cina, ecc., viene definito erroneamente biosimilare, ma in realtà è ‘spaccio’: i produttori non sono autorizzati alla commercializzazione e alla diffusione sul territorio di farmaci biotecnologici che non siano autorizzati dall'EMA.

Ma questo è un problema diverso, inerente la gestione del commercio di medicinali.

Ciò che è importante sottolineare oggi è che il biosimilare viene certificato dall'EMA, è attentamente valutato e si tratta di farmaco sicuro.

Dalle diapositive si estrapola che il punto cruciale è la qualità,

cioè come viene prodotto il farmaco e quindi come può variare il profilo di sicurezza e di efficacia.

L'originator – come detto – deve essere autorizzato dalla Comunità Europea. Non solo: si devono utilizzare la stessa via di somministrazione, lo stesso dosaggio, la stessa forma farmaceutica nel processo di comparability exercise. Inoltre tutti i dati pre-clinici che devono essere presentati derivano dalla caratterizzazione della proteina e vengono valutati caso per caso, cioè l'azienda presenta all'EMA il dossier giustificando i dati relativi alle differenze riscontrate, oppure spiegando perché non ha presentato tutti i dati (ad esempio quelli clinici perché la proteina non è differente dal profilo di farmacocinetica, farmacodinamica, dalla dose-risposta, ecc.). In pratica ogni affermazione contenuta nel dossier deve essere giustificata e il comitato dell'EMA valuta effettivamente se tale giustificazione è appropriata o meno.

Ciò che resta critico nei farmaci biosimilari è il livello di conoscenza della sicurezza pre-marketing ma ciò vale tipicamente per tutti i farmaci biotecnologici. Anzi, per qualsiasi farmaco – biotecnologico o meno – quando viene autorizzato al commercio, abbiamo a disposizione dei dati di sicurezza che sono limitati: quindi per quanto riguarda la sicurezza del farmaco, la fase di commercializzazione è il vero test probante.

Per i biotecnologici effettivamente il problema diventa cruciale, perché tali molecole posseggono profili di immunogenicità molto critici: ciò vale tanto per un farmaco biotecnologico che per un biosimilare. Vorrei che non si seguitasse a concentrarsi sul paragone della sicurezza di un biosimilare relativamente al dato originator, dando per scontato che quest'ultimo sia certamente sicuro, che non dia reazioni allergiche: certo, l'originator è in commercio da più anni, si conosce meglio, abbiamo più dati a disposizione per poterne definire il rapporto beneficio/rischio, ma è un farmaco biotecnologico

e quindi critico di per sé. Il biosimilare è un nuovo farmaco biotecnologico di cui vengono caratterizzati in maniera molto approfondita tutti gli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia, che deve essere gestito con una certa accuratezza. Quello che inoltre è molto importante dell'interscambiabilità tra un farmaco e l'altro è che non è opportuno che un paziente ben stabilizzato con una terapia biotecnologica cambi farmaco biotecnologico; i biosimilari possono essere una fonte importante di alternativa terapeutica per quei pazienti che non rispondono agli altri biotecnologici o per i pazienti che iniziano la terapia con quel biosimilare: se si riesce ad avere un risparmio di risorse pubbliche per l'assistenza terapeutica, effettivamente si ha maggior disponibilità di fondi per trattare meglio più pazienti. Questo è sicuramente un aspetto importante soprattutto considerando i livelli di spesa illustrati dai relatori precedenti. Ciò che va ben tenuto presente è che non è il caso di sostituire un farmaco biotecnologico con un altro, anche perché i profili di sicurezza potrebbero andarsi a sovrapporre: se si instaura una reazione avversa a lungo termine non si sa più a quale farmaco darne carico, perché ci sono reazioni immunitarie come le reazioni oncologiche che scaturiscono anche a lungo termine. Quindi cercare di mantenere una certa costanza nella terapia, se questa risponde, è la scelta ottimale. Tutti i farmaci biotecnologici vengono messi in commercio con un piano di farmacovigilanza e soprattutto con il risk management plan che è obbligatorio: l'azienda deve presentare un progetto di osservazione e gestione del rischio. Ciò significa che l'azienda deve sottoporre all'EMA un piano di sorveglianza dei rischi connessi con quella proteina, quindi deve dichiarare quali sono le reazioni avverse che possono verificarsi, che si pensa si possano osservare in base a quanto è stato osservato negli studi clinici pre-autorizzativi. Queste specifiche di sicurezza vengono registrate e, via via che si raccolgono informazioni, si va a rivalutare il

rapporto beneficio/rischio, considerando se è positivo o se ci sono delle azioni regolatorie e di produzione che possano andare a migliorarlo.

Ciò che il medico che prescrive questi farmaci deve fare è di mantenere attentamente monitorato il paziente in trattamento con qualsiasi farmaco biotecnologico.

Per ciò che concerne gli studi clinici richiesti si procede step by step, caratterizzando prima la farmacocinetica e la farmacodinamica. Successivamente gli studi vengono definiti e chiariti nelle linee guida dove vengono discusse queste metodologie di ricerca con l'autorità regolatoria. Se è la prima volta che l'azienda richiedente presenta un farmaco biosimilare per una certa categoria terapeutica, essa è invitata a discuterne con l'EMA per trovare il modo ottimale per valutare il farmaco. Ne discute anche con tutte le Agenzie regolatorie nazionali e con tutti gli esperti. Si tratta dunque di un processo molto affidabile: si mette a disposizione la maggiore esperienza disponibile e la maggiore collaborazione per cercare di ottenere il risultato più affidabile.

Come studi di efficacia si va quindi a determinare se la caratterizzazione del rapporto farmacocinetica/farmacodinamica possa essere sufficiente, se la proteina è molto ben caratterizzata e se c'è una netta correlazione tra dose/effetto e risultato clinico. Possono essere accettati degli end-point surrogati negli studi clinici, possono essere richiesti altri studi clinici più approfonditi a seconda ovviamente delle singole molecole.

Non si decide mai a priori, senza conoscere la proteina: si valuta tutte le volte, caso per caso, qual è il modo ottimale per valutare il farmaco.

Generalmente vengono fatti studi comparativi di efficacia e il margine di equivalenza non è quello standard dei generici, deve essere valutato e giustificato di volta in volta dall'azienda e deve

essere validato dall'EMA che approva un certo intervallo di confidenza fra il comparator e l'originator, dipendente ovviamente dalla proteina che si sta valutando.

La sicurezza viene molto attentamente valutata: essendo un biotecnologico, come dicevo prima, c'è il risk management plan che monitora la sicurezza del farmaco nella fase di post-marketing.

I biosimilari vengono anche valutati per quanto riguarda l'immunogenicità: prima della registrazione devono essere previste, ricercate e catalogate tutte le possibili reazioni immunogenetiche che vanno inserite nel risk management plan. È stata stilata un'apposita linea guida EMA per la valutazione di questo aspetto per tutti i farmaci biotecnologici. Dato che lo spettro di complessità dei prossimi biosimilari andrà sempre aumentando, ovviamente la legislazione deve prevedere la gestione di tale incremento. Ieri siamo partiti dal generico, oggi c'è il biosimilare e si va sempre verso una maggiore complessità: quando arriveranno gli anticorpi monoclonali come farmaci biosimilari, le cose si complicheranno e l'EMA sta già predisponendo una stesura delle linee guida per la valutazione di tali composti, cercando di prevedere quella che sarà la richiesta della comunità scientifica e la progressione della ricerca delle industrie farmaceutiche e dei centri di studio. È per questo che è importante conoscere e comprendere il processo di valutazione.

Concluderei rimarcando altri due aspetti rilevanti e cioè se si possa estrapolare la diversa indicazione terapeutica rispetto all'originator nel caso in cui questo abbia più di un'indicazione terapeutica. La valutazione si svolge sempre caso per caso: se il recettore è lo stesso, se la stabilità del recettore è la stessa, se la dose/disposta è la stessa, può essere estrapolato, altrimenti vanno fatti degli studi appositi per ogni indicazione terapeutica.

Il secondo aspetto riguarda la scambiabilità di un biosimilare con un altro: l'EMA si è pronunciata con un position paper, in cui si afferma che è opportuno che il medico valuti qual è il farmaco biotecnologico più appropriato per quel paziente e che monitori il paziente nel corso del trattamento. Lo switch fatto dal farmacista senza informare il medico o comunque la scelta di un biotecnologico solo su base di risparmio economico non è approvabile perché si tratta di terapie complesse.

L'AIFA ha fatto propria questa posizione e condivide pienamente il position paper dell'Agenzia europea e, come ricordato prima, non ha inserito i biosimilari nelle liste di trasparenza. Quindi attualmente non è possibile scambiare un biosimilare con un originator senza il consenso, comunque, senza la valutazione clinica del medico: è il medico che deve decidere qual è il biotecnologico migliore per quel paziente. Ciò perché si vuole garantire la sicurezza del malato, la libertà della scelta terapeutica del medico, la migliore terapia disponibile, che può essere un biosimilare o un originator. Per questo il medico deve valutare attentamente com'è stato studiato il farmaco, qual è il suo profilo di sicurezza, indipendentemente che sia un originator o un biosimilare. Perché l'innovazione è continua e potrebbe anche concretizzarsi il fatto che i biosimilari sfruttino quei vantaggi tecnico-scientifici che vengono ovviamente resi disponibili nel tempo.

Infine ricordo che sul sito web [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) sono a disposizione di tutti l'intera documentazione tecnico-scientifica e i rapporti di valutazione pubblici europei (EPAR) per ogni medicinale centralizzato (<http://www.emea.europa.eu/htmls/human/epar/a.htm>).

**Farmaci Biotecnologici e Biosimilari**

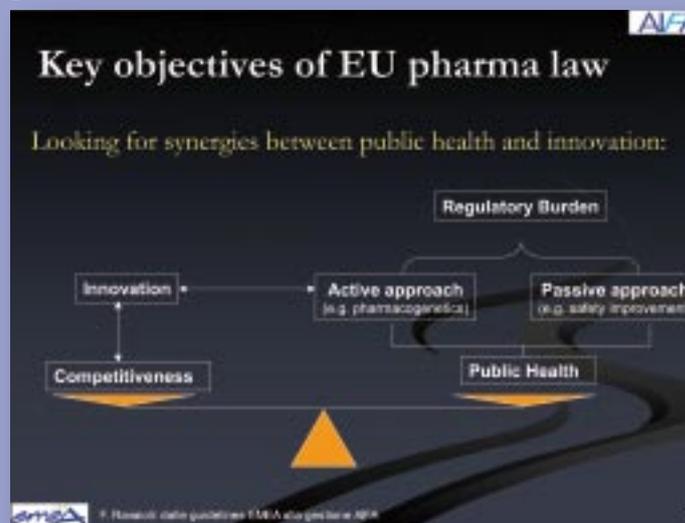
dalle Guidelines EMEA alla gestione AIFA

Francesca Ravaoli,  
AIFA, European Assessment Unit  
EMA, EWP member

Logo AIFA and EMEA are visible.

DIAPPOSITIVA 1

2



## Biosimilar medicinal products

### Basis for the EU guidelines

- There is vast **experience** from the assessment of comparability of the innovator products and line extensions.
- **Scientific advices** have been given to a number of companies on biosimilarity.
- The **potential impact of changes** (differences) in the manufacturing process on the safety and efficacy are well known and assessed.
- The **approach in the guidelines is cautious/conservative**.

EMA F. Ravaioli dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

3

## Similar biological MP

### EMEA working party

- **Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP)**
  - According to the CHMP rules of procedure, the Committee may consult its Working Parties on any scientific issue related to their specific fields of expertise.
  - The Committee may also delegate certain tasks associated with the scientific evaluation of applications, or drafting of guidelines to the relevant Working Parties.
  - The tasks identified by the Committee should be included in the work programme of each Working Party to be adopted by the CHMP

EMA F. Ravaioli dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

4

## Comparability and Biosimilarity

- **Comparability needs to be demonstrated:**
  - when changes are made to the manufacturing process of a given product
    - = **comparability of the old and the new version**
  - when developing a biosimilar product
    - = **comparability of the test and the reference product**

If it is possible to demonstrate that two products are comparable within the same MAH, it might be possible to perform the same comparability exercise using a product as "originator" and demonstrate that a product which is a "copy" is indistinguishable (biosimilar product)

Evaluation of impact of introduced changes according to various approaches in order to predict possible variations of the product using a comparative approach and suitable analytical methods.

EMA F. Ravaioli dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

5

## What is biosimilarity?

- **Similar but not the same**
- **Differences can be tolerated**
  - Different does not always mean worse
  - Differences must be justified
    - (non)clinical data
- **Interchangeable?**
- **Demonstration of biosimilarity**
  - Case by case
  - General principles in **guideline(s)**

EMA F. Ravaioli dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

6



7

## Similar biological MP

### DIRECTIVE (EC) 2003/63: PART II (4)

- Information to be supplied shall not be limited to Modules 1, 2 and 3 (pharmaceutical, chemical and biological data), supplemented with **bio-equivalence** and **bio-availability** data.
- The type and amount of additional data (i.e. toxicological and other **non-clinical** and **appropriate clinical data**) shall be determined on a case by case basis in accordance with relevant scientific guidelines.
- Due to the diversity of biological medicinal products, the need for identified studies foreseen in Modules 4 and 5, shall be required by the competent authority, taking into account the specific characteristic of each individual medicinal product.

\* F. Harnisch, dalle guidelines EMA e da quelle EMA

8

## Comparability Exercise

### DIRECTIVE (CE) 2004/27, Art. 10 - 4

- Modules 1 & 2 - Normal Requirements
- Quality FULL
- PreClinical Abridged
- Clinical Abridged

Quality Guideline  
Biosimilar

+ CE

+ CE

+ CE

Integrated CE  
(Comparability Exercise)

\* F. Harnisch, dalle guidelines EMA e da quelle EMA

9

### -EMA/CHMP/BWP/42832/05

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues

- The *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (EMA/CHMP/42832/05) lays down the non-clinical and clinical requirements for a biological medicinal product claiming to be similar to another one already marketed.
  - The **non-clinical** section addresses the **pharmaco-toxicological** assessment.
  - The **clinical** section addresses the requirements for pharmacokinetic, **pharmacodynamic**, efficacy studies.
  - The section on clinical safety and **pharmacovigilance** addresses clinical safety studies as well as the **risk management plan** with special emphasis on studying the **immunogenicity** of the similar biological medicinal product.

\* F. Harnisch, dalle guidelines EMA e da quelle EMA

10

## Quality of Biological products

Change to the **quality** profile

↓

*„One process – one product” paradigm*

↓

May impact the **safety and efficacy** profile

11

## Principles of the “Comparability Exercise”

- Focus on comparability/similarity
- “Similarity” in terms of quality, safety and efficacy
- Generally, same pharmaceutical form, strength and route of administration
- Clinical data requirement depends on
  - Extent of characterisation possible by analytical methods
  - Observed / potential differences
  - Clinical experience with substance class
  - Case by case approach
- Studies to be comparative
- Reference product must be authorized in the EU
- Same reference product for all aspects of the comparability exercise
- Pivotal studies: use final formulation derived from final process material (otherwise justification and adequate additional data needed)

12

## Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins:

### 3.5 Comparability

- Demonstration of comparability between two products is most often a **step-wise procedure** where pharmacokinetic data are an important part.
- The design of the pharmacokinetic study should be based on the question to be addressed by pharmacokinetic data.
- Often comparative pharmacokinetics is needed to establish equivalence between two products.
- Since not only similarity in terms of absorption/bioavailability is of interest, the standard bioequivalence design may not be optimal.
  - In fact, the risk of differences in elimination rate may be more likely, requiring the demonstration of equivalence on clearance and/or half-life.

13

## Clinical data requirements

- Since clinical programmes are associated with significant costs and, moreover, considerable ethical constraints, there is a compelling need to optimise the clinical program so as to limit trial sizes to a minimum.
  - Thus an efficient clinical program needs to be formulated and justified to the regulatory authorities. In preparing such justification, there are a host of factors that will need to be considered. These include:

14

## Clinical “Comparability Exercise”

### Stepwise approach

- **Comparative pharmacokinetics (PK) study**
  - Generally, for all routes of administration applied for
  - Absorption and clearance and/or half life (elimination rate may differ)
  - Pre-specified equivalence margins, (acceptance range for generics may not be applicable)
- **Comparative pharmacodynamics (PD) study**
  - Clinically relevant PD marker
  - Combined PK/PD study (information on dose-response relationship)
  - Dose in the linear ascending part of the dose-response curve

## Clinical “Comparability Exercise”

- The choice of single dose design, steady-state studies, or repeated determination of PK parameters with a treatment period in between should be justified by the applicant.
  - The ordinary **cross-over design** is not appropriate for therapeutic proteins with a long half-life, e.g. therapeutic antibodies and pegylated proteins, or for proteins for which formation of anti-drug antibodies is likely.
  - In the **parallel design**, effort should be made to reduce the risk for potential imbalance between the groups.
- The acceptance range to conclude equivalence with respect to any PK parameter should be based on a clinical judgement, taking all available efficacy and safety information on the reference and test products into consideration.
  - Hence, the criteria used in **standard bioequivalence studies may not be appropriate** and the equivalence limits should be defined and justified prior to conducting the study.
- It is important to note that for proteins, not only the PK but also the concentration response relationship may differ between products.
  - Hence, adequate PK/PD data may be used as additional support to clinical data.

15

16

17

## Clinical “Comparability Exercise”

### Efficacy

- **Comparative PK/PD studies may suffice if:**
  - The reference product is well characterised
    - PK and PD
    - Relationship PK – PD – clinical effect
  - PD marker(s) accepted surrogate marker(s) for efficacy
  - Equivalence margin appropriately justified
  - Comparison within the linear/“sensitive” part of the dose-response curve

## Clinical data requirements

- The physicochemical and biological similarity to the reference medicinal product
- The **relationship** between the pharmacodynamic effect, the clinical effect and the administered dose
- The existence of suitably validated surrogate markers and their relationship to dose and resulting drug tissue levels
- The statistical burden for proof of efficacy at the 95% confidence level in terms of the **acceptability of the equivalence margin**, the need for assay sensitivity, the variability in terms of the common standard deviation, and the required **power of the study**
- The **potential for immunogenicity** and the potential impact of **neutralising antibodies**

## Clinical “Comparability Exercise”

### Efficacy

- Confirmatory comparative trial(s) needed, with Equivalence design
  - ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials
  - ICH E10: Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials
- Sensitive model able to detect differences, if present
- Equivalence margins
  - Pre-specified
  - Clinical justification of the equivalence margin
  - Review of the clinical trials performed with reference drug (and other drugs of the same substance class, if applicable)
  - Other designs to be agreed with regulatory authorities

F. Ravaioli, dalle guidelines EMA alla gestione AIFA

## Clinical “Comparability Exercise”

### Safety

- Always clinical data
- Undesirable effects: comparison of type, frequency and severity
- Not all differences can be detected pre-licensing
- Risk specification and pharmacovigilance plan as part of the application dossier
  - Larger database including all approved indications
  - Focus on rare adverse reactions
  - Specific PhV measures for the reference product usually to be adopted
- Risk management programme if rare but serious adverse reactions

F. Ravaioli, dalle guidelines EMA alla gestione AIFA

19

20

21

## Spectrum of Complexity

The diagram illustrates the 'Spectrum of Complexity' in drug development. It is divided into two horizontal tracks: 'Science' and 'Legislation'.  
 The 'Science' track (top) shows a progression from left to right through 'Chemicals', 'Recombinant DNA technology', 'Blood-derivatives', 'Immunologicals', and 'Advanced therapy'. An orange arrow points from left to right, and a blue arrow labeled 'Future Developments?' points from 'Immunologicals' towards 'Advanced therapy'.  
 The 'Legislation' track (bottom) shows a progression from left to right through 'Generic (essentially similar)', 'Biosimilar', and 'Full Dossier'. A blue arrow labeled 'data' points from left to right, starting under 'Biosimilar' and ending under 'Full Dossier'.  
 A large blue arrow points from the 'Science' track down to the 'Legislation' track, indicating that scientific complexity drives legislative requirements.

F. Ravaioli, dalle guidelines EMA alla gestione AIFA

22

## Immunogenicity

Biological MP: potential for increased immunogenicity  
 SIMILARITY in terms of PK, PD, Efficacy  
 But unexpected ADRs due to immunogenicity

- Factors affecting immunogenicity
- Consequences of immunogenicity
- Principles for evaluation of immunogenicity
- Testing
- Evaluation of the clinical significance of the observed immune response
- Immunogenicity
  - Immunogenic potential may differ
  - Dependent on many factors (product- and process-related, patient-related)
  - Animal data usually not applicable to humans  
 ⇒ Human immunogenicity data required

F. Ravaioli, dalle guidelines EMA alla gestione AIFA

## Clinical “Comparability Exercise”

- Assessment of immunogenicity
  - Optimal antibody testing strategy (periodicity and timing of sampling, interference with antigen, qualified assays)
  - Sensitive screening assay, further characterisation of antibodies
  - Clinical implications of antibodies
  - Chronic administration
    - ⇒ usually one-year data pre-licensing

## Rational Approach to Immunogenicity

- Optimisation of the quality
- Testing strategy
  - appropriate assays
  - integration to the clinical program
- Analysis of risks (risk specification)
- Information on immunogenicity (e.g. SPC)
- Post-marketing surveillance
  - potential immune-mediated AEs
  - risk management/detection plans

25

## Immunogenicity Testing

- Testing for antibody responses is essential for ensuring:
  - Clinical safety of a biological therapeutic.
  - Product Comparability

 European Medicines Agency	
London, 21 January 2007 Doc. Ref: EMA/CMP/DCWP/4417/004	
<b>CONTRIBUTOR FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)</b>	
<b>DRAFT</b>	
<b>GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY DERIVED THERAPEUTIC PRODUCTS</b>	
DRAFT AGREED BY CHMP	July 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	24 January 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 July 2007

26

## Extrapolation for ≠ therapeutic indication

- If comparable efficacy and safety have been demonstrated for one indication, extrapolation to other indications of the reference product may be possible, if
  - A sensitive model has been used
  - Same mechanism of action and/or receptor(s)
  - Safety and immunogenicity has been sufficiently assessed with the used model (e.g. immunogenicity may be disease specific, dependent on route of administration or duration of treatment)
- Otherwise own clinical data
- “Case by case” approach

AIFA

•EMEA/CHMP/BWP/42832/05

Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues

- In case the originally authorised medicinal product has **more than one indication**, the efficacy and safety of the medicinal product claimed to be similar **has to be justified or, if necessary, demonstrated separately for each of the claimed indications.**
- In certain cases, it may be possible to **extrapolate therapeutic similarity** shown in one indication to other indications of the reference medicinal product. **Justification will depend on e.g., clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications.**
- Possible **safety issues** in different sub-populations should also be addressed. In any case, the company should justify the approach taken during the development of the product and might want to contact the EMEA before starting the development for scientific and regulatory advice.

F. Ravaioli - dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

27

AIFA

## Interchangeability

- **Beyond the scope of the current guidelines**
- “Traceability” addressed in the general guideline, important for effective pharmacovigilance, to be implemented nationally
- No exclusive problem of “biosimilars”

London, 22 June 2007 (Disc. Ref. EMEA/74562/2006)

**Questions & Answers on biosimilar medicines**

... *Since biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical, the decision to treat a patient with a reference or a biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified healthcare professional.*

F. Ravaioli - dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

28

AIFA

## Gestione AIFA

- Per quanto riguarda lo “switch” tra farmaco biotecnologico originario e biosimile (e viceversa) la posizione dell’AIFA è in sintonia con quella dell’EMEA.
  - Si raccomanda cautela nell’effettuare la sostituzione e nell’escludere la possibilità della sostituzione automatica; solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all’uso di un biosimilare.
- Per i pazienti di nuova diagnosi “*drug naïve*” non vi sono motivi per consigliare cautela nell’adozzare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimilare non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all’originator.
  - Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere, e beneficia dei progressi di innovazione.

F. Ravaioli - dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

29

AIFA

## Gestione AIFA

- **I biosimilari NON sono inseriti nella lista di trasparenza**
  - Per la più complessa modalità di indagine svolta tramite il “*comparability exercise*”
  - A ciò va aggiunta la necessità di acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza su vasta scala e a lungo termine.
- Avendo infatti a disposizione dati limitati al momento dell’approvazione è importante raccogliere, al pari degli altri farmaci, ulteriori informazioni nel periodo post-marketing attraverso le attività di farmacovigilanza.
  - per i biosimilari le linee guida EMEA prevedono l’attivazione di programmi specifici di farmacovigilanza.

F. Ravaioli - dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA

30

## Gestione AIFA



- **Proposta di tavolo di lavoro AIFA per governo farmaci biosimilari**
  - Partecipazione alla valutazione EMEA
    - BiotechWP e BMWP: Istituto Superiore di Sanità
    - EWP: definizione delle GL
  - Monitorare piani di farmacovigilanza e RMP:
    - reazioni di ipersensibilità;
    - tossicità come estensione di una risposta farmacologica;
    - interazione con antigeni;
    - problemi legati all'iniezione del farmaco e alla liberazione di citochine;
    - Reazioni avverse a lungo termine;
  - Vi è inoltre l'opportunità di rispondere alla richiesta che proviene da più parti di un coordinamento da parte dell'AIFA per gli aspetti di farmaco-economia e di farmaco-utilizzazione

F. Ravelli - dalle guidelines EMA via gestione AIFA

31

31

33

## Post-marketing surveillance



- **Pharmacovigilance system/EU RMP**
  - As for any new MAA
- **Risk detection/minimisation**
  - immunogenicity
- **Spontaneous reports**
- **Is there a need for**
  - Registries
  - Pharmacoepidemiological studies?
- **Inspections**

F. Ravelli - dalle guidelines EMA via gestione AIFA

33

75

## Pharmacovigilance monitoring



- Even if the efficacy is shown to be comparable, the similar biological medicinal product may exhibit a difference in the safety profile
  - in terms of nature, seriousness or incidence of adverse reactions.
- Care should be given to compare the type, severity and frequency of the adverse reactions.
- Therefore, clinical safety of similar biological medicinal products must be closely monitored on an ongoing basis during the post-approval phase including **continued benefit-risk assessment**.
- The applicant should give a **risk specification** in the application dossier.
  - This includes a description of possible safety issues related to tolerability of the medicinal product that may result from a manufacturing process different from that of the originator.

F. Ravelli - dalle guidelines EMA via gestione AIFA

32

32

34

## Conclusions BioTech



- Changes in the production process for biotechnological products should be considered with great attention
- They have to be evaluated by performing a **comparability exercise** taking into account:
  - Molecular complexity
  - Type of changes
  - Impact on quality, safety and efficacy
- In process data should be used, and therefore such an approach is intrinsically restricted to the **comparability within a single MAH**

F. Ravelli - dalle guidelines EMA via gestione AIFA

34

34

## Conclusions BioSimilar

- The comparability exercise can support the demonstration of biosimilarity
- For a “biosimilar” product, bioequivalence data will hardly be sufficient to support efficacy and therefore the approval.
- Scientific Advice (EMA) – Case by case approach
- Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP)

EMA F. Ravaioli: dalle guidelines EMA alla gestione AIFA 18

35

36

## EPAR

### European Public Assessment Report

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

Section	Availability	Target Audience
Summary	★ available in all EU languages	★ All readers
authorised presentations	★ available in all EU languages	★ All readers
Package Leaflet	★ available in all EU languages	★ Patients
Summary of Product Characteristics	★ available in all EU languages	★ Health professionals
Labelling	★ available in all EU languages	★ Pharmacists/patients
Authorisation Scientific Basis	✗	✗ Scientific community ✗ Health professionals
Steps taken for the assessment of the product	✗	✗ Anyone interested
Steps taken after granting the Marketing Authorisation	✗	✗ Anyone interested

EMA 19

# L'approvvigionamento dei farmaci biosimilari

**MAURO DE ROSA**

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

Ringrazio tutti per l'invito e entro nel merito dei diversi punti di vista che andrebbero tenuti in considerazione a proposito dei biosimilari. Vi è anzitutto l'aspetto regolatorio – abbiamo appena ascoltato una relazione a riguardo – ma anche quello che coinvolge l'Autorità del garante per la concorrenza del libero mercato. C'è senz'altro poi il punto di vista degli operatori clinico-terapeutici ma anche quello relativo all'approvvigionamento, una delle attività che svolge l'azienda sanitaria e che consente di disporre dei farmaci all'interno degli ospedali. Infine c'è il punto di vista giuridico-legale che caratterizza la questione da qualche tempo, anche con ordinanze e pareri.

Dunque una serie di angolazioni diverse, tutte da tenere in attenta considerazione quando si discute di questi farmaci. Didascalicamente potremmo dividere i bio-innovativi in due classi, ricordandoci che i farmaci biologici sono di fatto da tempo sul mercato: da una parte tra gli altri potremmo sistemare anche le citochine naturali non ottenute da linee continue, mentre dalla parte opposta tra i biotecnologici potremmo mettere quelle ottenute da linee continue e chiaramente tutti i farmaci per terapie cellulari o geniche, le terapie cellulari somatiche avanzate e le terapie da ingegneria tissutale che stanno 'legalizzandosi' (nel prossimo quadriennio, dal primo gennaio 2009 fino alla fine del 2012, in un regime transitorio, poi diventeranno farmaci a tutti gli effetti dal primo gennaio 2013).

La questione della comparabilità è stata ben affrontata e quindi non mi dilungo, in realtà dovremmo parlare di valutazione della comparabilità tra un prodotto definito similar e uno di riferimento.

Occorre valutare tutti i diversi step del processo produttivo e i possibili cambiamenti per capire qual è l'impatto sulla qualità del prodotto finito. Gli step fondamentalmente dipendono appunto da complessità, struttura, lunghezza

della sequenza, modifiche post-traduzionali, impurezze. I parametri di valutazione devono essere considerati in base alle caratterizzazione fisico-chimiche e cioè peso molecolare, punto isoelettrico, analisi strutturale, dati conformazionali, light scattering, spettroscopia UV e CD, spettrometria di massa e infine attività biologica. Ciò, facendo chiaramente riferimento a tutti i metodi analitici che vengono utilizzati, per rilasciare poi il prodotto finito e definirlo simile al prodotto già in commercio o, meglio, di riferimento, tenuto a disposizione dei produttori.

Il punto di fondo è quindi la qualità del confronto e a seguito delle analisi sopra menzionate si può giungere a due conclusioni: il cambiamento non influenza la qualità dell'intermedio e/o del prodotto finito oppure la influenza e quindi si deve ricominciare da capo.

Si manifesta dunque la necessità di una serie di altri studi, a livello di qualità, per ridurre le richieste di fornitura di dati di tipo non clinico e clinico comparati con il dossier completo. La tendenza è oggi quella di andare a costituire un dossier completo per i prossimi prodotti e occorre anche tenere presente che non sempre i produttori dei biosimilari hanno accesso a tutti i dati necessari per una comparazione esaustiva dei valori.

Tali sono quindi le necessità che abbiamo per una valutazione dell'impatto di efficacia e sicurezza ma, poiché questi dati non sono disponibili, la conseguenza è che non è possibile confrontare il nuovo prodotto (biosimilare) con il prodotto originatore. In questo caso risulta necessario effettuare studi pre-clinici e clinici, per dimostrarne (o meno) la comparabilità. La diapositiva 12 si riferisce alla direttiva del 2003: la conseguenza è che non può essere applicato l'articolo 10 della direttiva 2001 e della 2004, per i prodotti generici.

Su questo punto abbiamo già visto che non si pone il problema, così come non si pone neppure il problema

dell'equivalenza e quindi forse non c'è necessita neppure di una legge, dato che tali prodotti non sono stati nemmeno introdotti nella lista di trasparenza. Quindi di fatto non sono, ad oggi, intercambiabili, per atto normativo di non inclusione in questa lista all'interno delle farmacie, un atto che è pubblico.

La differenza fondamentale tra bioequivalenti e biosimili è che i primi sono prodotti di origine chimica e quindi abbiamo la necessità di studi appropriati di biodisponibilità. Il biosimile è invece un medicinale che ha subito un esercizio con studi di comparabilità per la qualità e quindi con l'utilizzo di tutta una serie di metodi analitici molto specifici che ci consentono di poter definirne qualità, efficacia e sicurezza, o meglio purezza, anche se necessita di ulteriori studi.

Il tema dell'intercambiabilità dei generici equivalenti può essere affrontato con i pareri di ISS e AIFA, che riprendono il tema della sintesi e della caratterizzazione chimiche e quindi della bioequivalenza, facendo appunto comprendere come non si possa di fatto applicare 'tout court' l'intercambiabilità e la bioequivalenza per questi prodotti.

Altro tema è quello della necessità e della dimensione degli studi, fattori posti in relazione al grado di similitudine dimostrato con metodi analitici tra prodotti originator e biosimili.

Verso la fine del mio intervento, quale opzione propositiva, riprenderò il concetto della dimensione di studio sulla sicurezza che punta a definire il grado di similitudine.

Vorrei fare una sottolineatura in relazione a una domanda del questionario del sondaggio oggi presentato, relativa alla necessità dello stesso numero di studi. In realtà, ai fini della registrazione di un prodotto biosimile non viene richiesto un numero di studi pari a quello dei prodotti originator. Si chiedono soltanto degli studi, il che può essere fuorviante ai fini della risposta contenuta nella survey.

Il parere del Consiglio di Stato su richiesta del TAR Molise di

fatto entra nel merito dell'ambito di gare ad evidenza pubblica per l'acquisto di farmaci in ospedale, pertanto risulta molto specifico. Parte della mia trattazione farà dunque riferimento a questo atto. Sostanzialmente va ricordato che il Consiglio di Stato esprime solo un parere, non è un'ordinanza, cioè non è un'imposizione, va tenuto in considerazione ma può essere tranquillamente disatteso dalla Pubblica Amministrazione.

Infatti le Pubbliche Amministrazioni si devono attenere al decreto legislativo 163/2006 in tema di appalti pubblici che tra l'altro menziona "il prodotto o suo equivalente". Al di là delle definizioni, è importante sostenere che l'introduzione di questo concetto deriva dall'esigenza di rafforzare i principi della concorrenza e della par condicio, per impedire che uno standard di prodotto si imponga senza alternative per gli operatori economici che si pongono sul mercato. Dunque dovremmo osservare due principi, vale a dire quello della par condicio ma anche quello della concorrenza.

Ciò che mi sembra più rilevante è l'interesse e la tutela della salute pubblica: in base al parere del Consiglio di Stato, l'intercambiabilità tra prodotti originator e biosimilari creerebbe problemi di salute pubblica in quanto non sarebbero rispettati gli standard di riferimento di efficacia e sicurezza. Quindi il Consiglio di Stato ritiene preminente l'interesse della salute pubblica rispetto a quello della concorrenza e del libero mercato.

Ma qual è l'interesse preminente della Pubblica Amministrazione?

In realtà non è garantire la concorrenzialità, ma acquisire e mettere a disposizione dei pazienti prodotti a miglior rapporto beneficio/rischio/costo/qualità. Vorrei puntare sull'ultimo di questi principi: la qualità. Quindi il migliore prodotto al prezzo più basso.

Non a caso dopo la finanziaria del 1998 sono state introdotte gare basate sul concetto di sovrapponibilità (definita anche,

qualche volta “equivalenza terapeutica a dosaggio equivalente”), che si riferiva alle categorie terapeutiche omogenee cioè un gruppo di farmaci che, in rapporto all’indicazione terapeutica principale, ha in comune il meccanismo d’azione: farmaci quindi caratterizzati da efficacia clinica e da un profilo di sicurezza che li può rendere sovrapponibili dal punto di vista clinico e terapeutico.

Parliamo quindi di farmaci diversi, perché abbiamo già visto che non sono uguali, però sovrapponibili.

La selezione dei farmaci con questo metodo consente di mettere a confronto tra loro tutti i principi attivi appartenenti ad una stessa classe omogenea.

Se ci riferiamo a questa norma – apparentemente mai utilizzata ma in realtà adottata per le gare basate sul concetto di sovrapponibilità per indicazioni terapeutiche e analogo meccanismo d’azione – allora potremmo chiederci: ma questo concetto vale solo per i farmaci di origine chimica o anche per i prodotti di tipo biotecnologico? In realtà molte gare sono state fatte con questi farmaci ed hanno prodotto ricorsi, resistenze in giudizio e poi ordinanze di rifiuto del ricorso. Di fatto hanno consentito il confronto in gara tra prodotti sia di origine chimica che di tipo biotecnologico.

Ritengo che le questioni che si pongono siano fondamentalmente così riassumibili:

- 1) un biosimilare è considerabile un farmaco diverso dall’originator ma sovrapponibile per indicazione terapeutica principale e meccanismo d’azione?
- 2) Se si mettono in concorrenza fra loro farmaci diversi, prodotti con tecniche di produzione ad esempio basate sul DNA ricombinante che danno origine a entità diverse, perché questo sistema non potrebbe essere impiegato anche per i biosimilari, quando di fatto lo si adotta per biotecnologici e originator diversi?
- 3) La switchability, consentita tra gli “originator”, prevista

negli studi clinici, registrativi o negli osservazionali, è vietata, oppure no, tra un originator e un biosimile? Abbiamo visto che negli studi presentati per un dossier, è stata ritenuta utile, anzi essenziale per avere l’autorizzazione dall’EMA.

Le criticità quali sono? Se le questioni sono in ordine a problemi di salute pubblica, come ci dice il parere autorevole del Consiglio di Stato, cioè che l’impiego di questi farmaci dà luogo a problemi di immunogenicità, allora dovremo distinguere. Abbiamo visto dall’eccellente relazione della dott.ssa Ravaoli quali sono le tipologie di immunogenicità a cui dobbiamo fare riferimento. Quando un prodotto biotecnologico da lungo tempo in commercio dà luogo a problemi seri, allora bisogna chiedersi se sia più sicuro un prodotto più recente, verso il quale si è avuta la possibilità (grazie all’esperienza pregressa intervenuta per problemi anche di questo tipo) di adottare tutti i sistemi di prevenzione e che è quindi divenuto addirittura più sicuro rispetto agli altri meno recenti.

Se poi lo scambio di prodotti non è consigliato in quanto questa risposta può essere differente da paziente a paziente e tale operazione può anche influenzare la risposta clinico-terapeutica, cioè l’efficacia, allora questi problemi dovrebbero riguardare anche i pazienti che già fanno uso di prodotti originator diversi tra loro.

Queste sono le questioni che dobbiamo porci, se vogliamo seriamente affrontare i problemi del trattamento terapeutico con questi farmaci.

Negli studi clinici, per valutare il profilo di sicurezza/efficacia o il rapporto di conversione nel caso ad esempio delle eritropoietine, vengono arruolati pazienti che switchano da eritropoietina alfa a darbepoietina o gammaepoietina o da beta a gamma.

Quali sono le soluzioni al problema? Qui vengo al tema che noi, per una serie di evenienze, ci troviamo a trattare perché

membri di commissioni terapeutiche, perché membri nelle commissioni tecniche di gara, perché membri dei gruppi di lavoro che vengono predisposti per affrontare l'argomento. Le gare con lotti complessi, che mettono in concorrenza farmaci diversi tra loro ma inseriti nella stessa categoria omogenea, con indicazione terapeutica maggiore e meccanismo d'azione simile, sono state sostanzialmente accettate e, cosa fondamentale, dichiarate legittime dai Tribunali. Le gare che contrappongono prodotti biosimili all'originator sono oggetto di parere, apparentemente ostativo di un Consiglio di Stato.

Quali soluzioni al problema?

Vediamo il caso delle eritropoietine, ma si possono prendere in esame anche altre categorie terapeutiche. Prima dell'entrata in commercio dei biosimilari, vi sono state due alternative di costituzione di lotti: oltre a lotti separati, lotti semplici (alfa, beta, darbepoietina), oppure un unico lotto complesso, che li metteva tutti quanti insieme, li contrapponeva e si facevano delle valutazioni o al prezzo più basso o di tipo qualità/prezzo.

Quali sono le ipotesi di suddivisione per i lotti nel futuro?

Potremmo avere tre ipotesi: la prima con solo lotto complesso oppure tre lotti semplici, oppure potremmo avere un lotto separato per il biosimilare oppure, terza ipotesi, un lotto complesso che comprende tutto, anche i biosimilari.

Quali di questi tre lotti è in grado di garantire effettivamente il migliore trattamento possibile, tenuto conto di tutte le variabili che ci sono state presentate oggi? E quale di queste opzioni può essere la migliore per il paziente? La più utile per la Pubblica

Amministrazione e la più sicura ai fini della tutela della salute pubblica, secondo i principi del Consiglio di Stato?

Noi abbiamo tentato di fare qualche riflessione che però ovviamente andrebbe condivisa.

Nella selezione di un farmaco possono essere utilizzati anche sistemi che valutano la qualità di prodotti, quindi il rapporto qualità/prezzo, dove per qualità si può intendere, ad esempio, l'attribuzione di punteggi che valutino per questi prodotti: la purezza nei processi produttivi; la comparsa di anticorpi inibitori; la dimensione adeguata degli studi per valutare il rapporto sicurezza/efficacia ...

Di fronte a tutto ciò il dibattito è ancora aperto, personalmente non mi esprimo, anche perché 'coinvolto' quale commissario in una selezione di farmaci che dovrò effettuare prossimamente.

Ma è evidente che queste opzioni caratterizzeranno sempre di più il dibattito e la scelta delle diverse tecniche all'interno delle realtà ospedaliere e sanitarie locali.

È per questo che probabilmente andranno meglio approfonditi tutti gli aspetti, non lasciando il clinico da solo a decidere di fronte a questa realtà, ma all'interno di posizioni condivise da parte di tutti gli attori coinvolti.

Nel prossimo futuro, come presentato anche da Margherita Rinaldi, vi sarà la disponibilità di 300 e più prodotti e quindi dovremmo essere in grado di attivare procedure per verificare il profilo efficienza/efficacia delle scelte e la compatibilità con le risorse disponibili. A nostro avviso, questa sarà la vera sfida che ci attende e che ci vede coinvolti per garantire la tenuta del Servizio Sanitario Nazionale.

# L'approvvigionamento dei farmaci biotecnologici

## Questioni aperte sui biosimilari

Mauro De Rosa  
Dipartimento farmaceutico  
Azienda USL Modena

Workshop promosso da  
Fondazione AIOM, SIN e SIFO  
su FARMACI BIOSIMILARI: SPECIALISTI A  
CONFRONTO  
Roma 24 novembre 2008  
Centro congressi Bastianelli IFO Regina Elena

DIAPPOSITIVA 1

## I punti di vista

La questione dei farmaci biosimilari può essere trattata secondo diversi punti di vista:

- Regulatorio (Agenzie regolatorie)
- Concorrenza (Autorità garante della concorrenza e del libero mercato)
- Clinico-terapeutico (Prescrittori)
- Approvvigionamento (Aziende sanitarie)
- Giuridico-legale (Tribunali amministrativi)

2

3



4

## Farmaci bio-innovativi

Possiamo schematicamente suddividere in due classi i bio-innovativi:

### 1. Farmaci biologici

(es. vaccini batterici e virali, emoderivati, allergeni, citochine naturali non ottenute da linee continue)

### 2. Farmaci biotecnologici

(es. rDNA, anticorpi monoclonali, citochine ottenute da linee continue, farmaci per terapie cellulari o geniche)

## La comparabilità

Con l'avvento dei biosimilari a causa dei problemi posti dai differenti processi produttivi (formulazione, riempimento, eccipienti, attrezzature, cambiamenti di processo, siti di produzione, trasporti ecc.) si è posta la questione della:

**COMPARABILITA'**

o meglio della

**VALUTAZIONE DELLA COMPARABILITA'**

tra un prodotto definito "similar" e il prodotto di riferimento ("reference medicinal product")

Fonte: Art 8 Direttiva 2001/83/EC e succ. mod.)

5

## La comparabilità

- La comparabilità si può attuare per i biotecnologici ma non si applica per i farmaci biologici
- Occorre valutare i diversi step del processo produttivo e valutarne i possibili cambiamenti per capire qual è l'impatto sulla qualità del prodotto finito

6

## Gli step per valutare la comparabilità

- L'analisi può essere effettuata ad un solo step specifico o a tutti gli step
  - Occorre che siano disponibili idonei metodi di tipo analitico
- E' importante conoscere:
- complessità della molecola
  - la struttura primaria-quaternaria
  - la lunghezza della sequenza
  - le modifiche post-traduzionali (es. glicosilazione)
  - le impurezze presenti (prodotto/processo)

7

## I parametri di valutazione

Devono essere valutati:

- la caratterizzazione fisico-chimica
- il peso molecolare
- il punto isoelettrico
- l'analisi strutturale
- i dati conformazionali
- il light scattering (spettroscopia ottica)
- la spettroscopia UV, CD (dicroismo circolare)
- la spettrometria di massa
- l'attività biologica

del prodotto "simile" in relazione al prodotto già in commercio di riferimento

8

## La qualità di confronto

A seguito di tutte queste analisi di confronto si può giungere alle seguenti conclusioni:

- Il cambiamento non influenza la qualità dell'intermedio e/o del prodotto finito
- Il cambiamento influenza la qualità dell'intermedio e/o del prodotto finito

9

## La necessità di altri studi

- Questo esercizio di comparabilità (basato su sistemi analitici sensibili), a livello della qualità, può consentire la riduzione delle richieste di fornitura di dati di tipo non clinico e clinico comparati con il dossier completo
- Occorre anche tenere presente che non sempre i produttori di biosimilari hanno accesso a tutti i dati necessari per una comparazione esaustiva

10

11

## Cosa necessita ancora?

Nel caso in cui il prodotto ha una qualità differente serve una valutazione dell'impatto sulla:

- efficacia
- sicurezza

**Pertanto, poiché questi dati non sono disponibili la conseguenza è che non è possibile confrontare il "nuovo" prodotto con il prodotto "originatore"**

In questo caso risulta necessario effettuare studi pre-clinici e clinici per dimostrare la comparability

12

## Similar biological MP

### *DIRETTIVA 2003/63/EC: PARTE II (4)*

- Information to be supplied shall not be limited to Modules 1, 2 and 3 (pharmaceutical, chemical and biological data), supplemented with bio-equivalence and bio-availability data.
- The type and amount of additional data (i.e. toxicological and other non-clinical and appropriate clinical data) shall be determined on a case by case basis in accordance with relevant scientific guidelines.
- Due to the diversity of biological medicinal products, the need for identified studies foreseen in Modules 4 and 5, shall be required by the competent authority, taking into account the specific characteristic of each individual medicinal product.

## Biosimili e generici/equivalenti

La conseguenza è che non può essere applicato l'articolo 10 della Direttiva 2001/83 modificata dalla 2004/27 per i prodotti generici ai fini della loro comparabilità ma i prodotti biosimili sono considerati prodotti diversi, ad eccezione di alcuni, che possono essere definiti biosimili, se sono considerati prodotti altamente purificati (biotech) (cfr CHMP Overarching Guidelines).

13

## Lista di trasparenza

**Per i medicinali generici/equivalenti AIFA pubblica una lista dei prezzi di "trasparenza" relativa ai prezzi che ne consente anche l'intercambiabilità presso le farmacie al pubblico**

Al fine di consentire alle Regioni e Province autonome una omogenea applicazione di quanto previsto dall'art. 9, comma 5 della Legge 8 agosto 2002, n. 178, l'Agenzia Italiana del Farmaco pubblica l'elenco dei medicinali e i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 aprile 2008 comprensivi della riduzione prevista ai sensi della determinazione AIFA del 3 luglio 2006 e dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione AIFA del 27 settembre 2006.

Fonte: sito AIFA

14

15

The screenshot shows the AIFA website interface. The main content area is titled 'Medicinali equivalenti' and 'Lista di trasparenza'. It contains a paragraph explaining the purpose of the list and a list of three items:

- Elenco dei medicinali riferiti per principio attivo
- Elenco dei medicinali riferiti per nome commerciale
- Elenco dei medicinali biotecnologici

Below this list, there is a section for 'Altri documenti di interesse' with a list of documents:

- Rendiconto del FMR Lancia sul mercato Elenco Inadatti-Elice (PDF, 119 KB)
- Impugnativa richiesta del FMR Lancia ad ASLUPP 1300-B (PDF, 3389 KB)
- Nota informativa sulla procedura CHMP, ST 430

16

## Differenze tra Equivalenti e Biosimili

E' **equivalente** un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità

E' **biosimile** un medicinale che ha subito un esercizio con studi di comparabilità per la qualità, considerando la scelta del prodotto di riferimento, i metodi analitici, la caratterizzazione fisico-chimica, l'attività biologica, la purezza e le specifiche del prodotto medicinale biologico simile

## Intercambiabilità dei generici-equivalenti

- Tutti i pareri ISS e AIFA vengono espressi in merito alla omologazione dei prodotti biosimilari ai generici in ordine all'acquisto di tali prodotti mediante gare ospedaliere
- Le valutazioni ISS giungono alla conclusione che i generici-equivalenti sono intercambiabili con gli originator e tra loro in quanto questi prodotti vengono ottenuti per sintesi chimica e per questi farmaci è possibile l'effettuazione di studi di caratterizzazione chimica e di bioequivalenza

17

## Intercambiabilità dei generici-equivalenti

Analogamente AIFA dichiara che la bioequivalenza dei generici deriva da studi di biodisponibilità e questo vale sia per sali esteri, eteri, isomeri ecc a meno che non differiscano significativamente in termini di efficacia e/o sicurezza

18

## Gli studi per ottenere l'AIC dei biosimilari

- Ai fini dell'ottenimento dell'AIC sono però necessari risultati di studi o di prove appropriate che siano in grado di soddisfare i requisiti necessari per la concessione dell'autorizzazione, (AIFA) che riguardano sia la sicurezza che la efficacia
- La dimensione di questi studi è posta in relazione al "grado di similitudine" dimostrato con i metodi analitici tra il prodotto originator e il biosimile (ISS)

19

## Il parere del Consiglio di Stato sui biosimilari

Il Consiglio di Stato interviene (su richiesta del TAR Molise) con un parere sul tema dell'utilizzo dei biosimilari in equivalenza terapeutica nell'ambito di gare ad evidenza pubblica per l'acquisto dei farmaci in ospedale

Innanzitutto va detto che il parere del Consiglio di Stato per sua natura tecnico-giuridica non è vincolante (art. 100 Costituzione), è pertanto facoltativo e può essere tranquillamente disatteso dalle Pubbliche Amministrazioni

20

## Il principi cui le PA si devono attenere in tema di acquisti

- Le PA in tema di acquisti si devono attenere ai principi espressi dal D.leg.vo 163/2006 art. 68 che in tema di appalti pubblici introduce la menzione "o equivalente".
- L'introduzione di questo concetto (ex Direttiva 2004/18/EC) deriva dalla esigenza di rafforzare i principi della concorrenza e della *par condicio* per impedire che uno standard di prodotto si imponga senza alternative per gli operatori economici che si pongono sul mercato

21

## L'interesse della salute pubblica

In base al parere del Consiglio di Stato l'intercambiabilità tra prodotti originator e biosimilari creerebbe problemi di salute pubblica in quanto non sarebbero rispettati di standard di riferimento di efficacia e sicurezza e quindi ritiene preminente l'interesse di salute pubblica rispetto a quello della concorrenza del libero mercato

22

## L'interesse della PA

L'interesse preminente della PA in realtà non è quello di garantire la concorrenzialità tra le imprese ma di acquistare e quindi mettere a disposizione dei pazienti prodotti a migliore rapporto beneficio/rischio/costo/qualità, quindi il miglior prodotto a più basso prezzo.

Non a caso sono state introdotte gare basate sul concetto di "sovrapponibilità" (definita anche equivalenza terapeutica a dosaggio equivalente)

23

## Il concetto di sovrapponibilità

La norma di riferimento è riportata nella Finanziaria del 1998 e testualmente recita:

La categoria terapeutica omogenea è definita come un gruppo di farmaci (principi attivi e relative confezioni farmaceutiche), che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo di azione e sono caratterizzati da una efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressochè sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive.

(Fonte: legge finanziaria 27.12.1997 n. 449)

24

## Farmaci diversi ma sovrapponibili

La selezione dei farmaci con il metodo dell'equivalenza terapeutica consiste nel mettere a confronto tra loro tutti i principi attivi appartenenti ad una stessa classe omogenea allo scopo di individuare quelli realmente innovativi e quelli che, per gli studi disponibili e per le indicazioni principali, possano essere invece ritenuti equivalenti per l'uso clinico

25

## Sovrapponibilità di farmaci biosimilari

Se quindi ci riferiamo a questa norma utilizzata per le gare basate sul concetto di sovrapponibilità per indicazioni terapeutiche e analogo meccanismo d'azione, si pongono le seguenti questioni:

1. un biosimilare è considerabile un farmaco diverso dall'"originator" ma sovrapponibile per indicazione terapeutica principale e meccanismo d'azione?

26

27

## Sovrapponibilità di farmaci biosimilari

2. Se si mettono in concorrenza tra loro farmaci diversi, prodotti con tecniche di produzione ad esempio basate sul DNA ricombinante che danno origine a entità diverse, perché questo non sarebbe possibile per i biosimilari?
3. La switchability, consentita tra gli "originator", è vietata da un originator a un biosimile?

28

## Le criticità

Se le questioni sono in ordine a problemi di salute pubblica, cioè che l'impiego di questi farmaci dà luogo a problemi di immunogenicità e pertanto il loro impiego non è *consigliato* come intercambiabile in quanto questa può essere differente da paziente a paziente e capace anche di influenzare la risposta clinico-terapeutica, cioè l'efficacia, allora questi problemi dovrebbero riguardare anche i pazienti che già fanno uso di prodotti originator diversi tra loro

## Il tema dello switch

Negli studi clinici per valutare il profilo di sicurezza/efficacia o il rapporto di conversione nel caso ad es. delle eritropoietine, vengono arruolati pazienti che switchano da eritropoietina alfa a darbepoietina o gammaepoietina o da beta a gamma

## Quali soluzioni al problema?

- Le gare con lotti complessi, cioè che mettono in concorrenza farmaci diversi tra loro ma inseriti nella stessa categoria omogenea, con indicazioni terapeutica maggiore e meccanismo d'azione simile, sono stati sostanzialmente accettate e dichiarate legittime
- Le gare che contrappongono prodotti biosimili all'originator sono oggetto di parere ostativo da un Consiglio di Stato

29

30

31

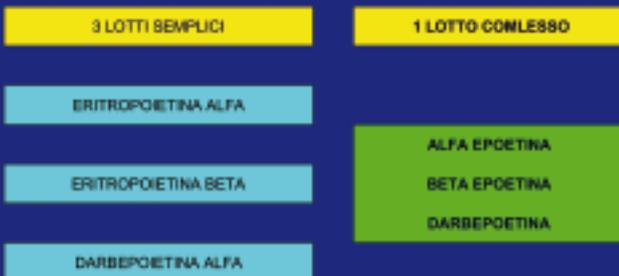
## Quali soluzioni al problema?

Il caso delle epoetine

Prima dell'entrata in commercio dei biosimilari vi sono state due alternative di costituzione di lotti:

tre lotti separati

un lotto in sovrapposibilità



32

## Le ipotesi di suddivisioni per lotti nel futuro

Le ipotesi seguenti riguardano solo l'indicazione terapeutica maggiore "trattamento dell'anemia in ambito nefrologico"



## Dalle criticità alle opportunità

Nella selezione di un farmaco possono essere utilizzati anche sistemi che valutino la qualità dei prodotti (valutazione qualità/prezzo) dove per qualità si possono intendere l'attribuzione di punteggi che valutino ad esempio:

- purezza nei processi produttivi
- comparsa di anticorpi inibitori
- dimensioni adeguate degli studi per valutare sicurezza/efficacia
- et cetera

33

## Riflessioni conclusive

Le aziende sanitarie sono fortemente interessate allo sviluppo dei medicinali biotecnologici per la loro rilevanza sotto il profilo clinico e terapeutico.

La disponibilità attesa di ulteriori 300 prodotti a fronte degli attuali 250 approvati in Europa e USA non consente alla PA di rimanere in attesa del loro ingresso sul mercato e di verificare passivamente il loro impatto sia in termini di benefici che in termini di costi.

Attivare procedure in grado di verificare il profilo beneficio rischio e la compatibilità con le risorse disponibili è la vera nuova sfida che si porrà nel futuro a breve con modalità in grado di tener conto anche della tenuta del Servizio sanitario nazionale.

34

35

GRAZIE  
DELL'ATTENZIONE



## Conclusioni e sintesi

**FRANCESCO LOCATELLI**

Past President Società Italiana  
ed Europea di Nefrologia

Credo che dal convegno sia emerso con chiarezza il concetto che sta più a cuore a tutti noi e cioè quello della sicurezza: nessun atteggiamento prevenuto, quindi, ma la necessità di porre tale termine come elemento primario da rispettare. Penso che forse si dovrebbe riflettere meglio sul concetto della ‘banalizzazione’ dello switch. Ad ogni studio sperimentale è necessario compierne uno, ma secondo regole severe: anzitutto, trattandosi di studi controllati e sperimentali, è indispensabile sempre l’autorizzazione del paziente. Questo mi pare già un primo importante punto da tenere presente. Secondo: prima di ogni switch, proprio al fine di garantire la tracciabilità, viene prelevato sempre un campione per il dosaggio degli anticorpi. Con ciò credo che negli studi di sviluppo di un prodotto sia sottolineata (e proprio dalla procedura stessa) la necessità da parte del clinico di disporre sempre e comunque della tracciabilità dei farmaci usati. Non vorrei inoltre che corressimo il rischio di inoltrarci in una problematica estremamente complessa. Se dobbiamo coinvolgere il paziente anche in queste decisioni, rischiamo la paralisi: saremmo costretti a fargli firmare il consenso informato non solo per le rilevanti scelte terapeutiche, ma per qualunque atto medico.

Mi preoccupa inoltre l’eccessiva semplificazione terapeutica (cosa improponibile), equiparando il problema di un farmaco che ottiene il suo biosimilare con quello della sovrapposibilità terapeutica, concetto evidentemente nato quando queste problematiche non si ponevano perchè i biosimilari non esistevano.

È necessario stare molto in guardia: il rischio è quello di penalizzare il brand solo ed esclusivamente per motivazioni economiche, rallentando lo sviluppo tecnologico, mettendo in gara con i biosimilari prodotti di cui non è ancora scaduto il brevetto. Ciò è estremamente importante e ci vede e ci vedrà monitorare costantemente l’intera problematica. Il biosimilare può essere messo a confronto solo con il suo originator,

altrimenti con comportamenti diversi seppelliremmo ricerca e sviluppo.

Se fossi nei panni di un Direttore generale, non mi porrei tante domande a proposito di cosa il medico deve o non deve utilizzare e come fare ad “imporglielo”, ma lascerei a lui la responsabilità. Se le esigenze di bilancio oggi ci impongono una riduzione di budget, è il medico che deve cercare di realizzare questo risparmio, ottenendo i migliori risultati terapeutici possibili, senza far correre rischi ai pazienti, e regolarsi di conseguenza nella scelta dei farmaci più o meno costosi o operando risparmi in altri settori. L’importante è rispettare il budget e contemporaneamente garantire l’autonomia decisionale professionale.

Le gare di cui oggi si è parlato, organizzate com’è stato descritto, mettendo nello stesso lotto biosimilari e farmaci con brevetto non scaduto, sono frutto di una fase nella quale il termine ‘sovrapposibilità’ era utilizzato per composti che non sono quelli che abbiamo oggi a disposizione, di cui stiamo discutendo e con i quali ci troviamo ora a confronto.

Ero convinto che le cosiddette liste di trasparenza potessero regolare al meglio il settore. Ma se nemmeno un parere del Consiglio di Stato può imporre una linea di comportamento, credo allora che una legge sia diventata necessaria, se non altro dal punto di vista operativo: perché altrimenti, come sistema, corriamo il rischio di una frammentazione in quante sono le Regioni. Trovo dunque che una nuova norma sia auspicabile per stabilire una linea di comportamento unica e uguale per tutti. Si tratta ovviamente di un parere personale, ma rappresenta comunque un concetto su cui desidererei venisse fatta la massima chiarezza.

La discussione che si è svolta in un comitato etico per la valutazione di un biosimilare è, a questo proposito, secondo me estremamente istruttiva.

Di norma un comitato etico si riunisce per valutare il

protocollo di studio di un farmaco di per sé innovativo cioè che, anche dal punto di vista dell'aspettativa del paziente, possa offrire qualcosa in più. Magari di modesta entità, ma che sia comunque sempre meglio della cura precedentemente utilizzata. Da questo punto di vista, come esperienza personale, ho partecipato a comitati etici veramente impegnati, dove la questione posta era riassumibile nella seguente domanda: perché mai il paziente dovrebbe partecipare a una ricerca che non gli offre nessuna potenzialità di miglioramento del trattamento attuale?

A questo punto, nel caso dei biosimilari, per la prima volta si scontra l'interesse immediato del singolo, che verosimilmente non avrà nessun vantaggio aggiuntivo, contro l'interesse della società che, attraverso un possibile risparmio economico, potrebbe poi risultare in un utile da reinvestire per tutti. Questo concetto, secondo la mia opinione, è difficile da

recepire proprio da parte dei 'laici' che fanno parte del Comitato Etico: i membri non medici hanno sempre immaginato che noi specialisti dovessimo solo occuparci del bene del singolo malato proponendo al paziente un farmaco nuovo con l'idea di offrirgli comunque un potenziale vantaggio. Ora, per la prima volta hanno invece appreso con stupore che dobbiamo offrire un farmaco che, lungi dal rappresentare un progresso terapeutico, potenzialmente costituirebbe addirittura un ritorno al passato come, nel caso della nefrologia, con l'eritropoietina a breve emivita che comporta frequenti iniezioni mensili. In ultima analisi, dunque, il fine degli studi di confronto tra biosimilari ed originator è solo ed esclusivamente il potenziale interesse economico collettivo.

Questo rappresenta a mio parere un importante spunto di riflessione da approfondire nella prossima discussione.

## Conclusioni e sintesi

**FRANCESCO COGNETTI**

Istituto Regina Elena, Coordinatore  
Commissione Oncologica Nazionale

Mi sembra che il workshop abbia fatto emergere con chiarezza e in modo abbastanza certo che la reale differenza delle copie dei farmaci biotecnologici rispetto a quelle delle molecole di sintesi chimica è che spesso per i primi non è tanto il risultato ma il procedimento di produzione stesso che dà garanzie sull'efficacia, sull'attività e sulla mancanza di tossicità. Spesso le aziende che posseggono il know how del procedimento originario, risalente allo sviluppo della molecola, sono le stesse che poi competono con le imprese che invece posseggono oggi i biosimilari. Di frequente non forniscono l'esatto procedimento che hanno utilizzato e questo è un fattore gravemente limitante. Si è poi discusso di giudizi sulla superiorità o sull'uguaglianza del farmaco.

Bisogna tener molto conto, a proposito della relazione del dr. De Rosa, che farmaci originator e similari non arrivano nello stesso momento sul mercato. I farmaci originator hanno un'intera 'storia' di sperimentazione pre-clinica e clinica che

sicuramente si cerca di semplificare per i similari, ma non è la stessa: per il patrimonio di esperienza pre-clinica e clinica, soprattutto, il farmaco originator certamente prevale. Un'ultima considerazione conclusiva: alcuni dei medicinali del settore oncologico i cui brevetti scadranno a breve, medio o lungo termine, sono farmaci molecolari. Su questi prodotti non c'è alcuna esperienza pre-clinica o giudizio di similarità che possa essere sufficiente per poter trasferire poi il farmaco all'uso clinico. Purtroppo, perché l'abbiamo vissuto anche con i farmaci "progenitori", esistono caratteristiche peculiari per ogni individuo, relative al singolo tumore, su cui poi questi farmaci vanno ad agire in modo selettivo. Per ora i biosimilari di queste molecole non ci sono, ma per alcune il brevetto è in scadenza prossima. Il problema dei similari dei farmaci innovativi a bersaglio molecolare è ancora più complesso e necessita sempre di maggiore cautela nel trasferimento di conclusioni alla pratica clinica.



# Indice

- 6 Introduzione  
Francesco Cognetti
- 7 Introduzione  
Alessandro Balducci
- 12 Introduzione  
Margherita Rinaldi

## Le relazioni

- 16 Presentazione dei risultati del sondaggio  
tra i nefrologi italiani  
Francesco Locatelli
- 26 La percezione del problema.  
Biosimilari in oncologia e nefrologia: differenze e  
similitudini nei due sondaggi AIOM e SIN  
Paolo Carlini
- 35 La proposta di legge sui biosimilari  
Cesare Corsi
- 38 Il processo di produzione dei farmaci biotecnologici  
Bruno Merlo
- 43 Il ruolo moderno del farmacista ospedaliero:  
appropriatezza, sicurezza e management dei farmaci  
biosimilari  
Margherita Rinaldi

## Tavola rotonda

- 55 Biotech e prodotti di origine chimica a confronto  
Paola Minghetti
- 62 Dalle guidelines EMEA alla gestione AIFA  
Francesca Ravaioli
- 77 L'approvvigionamento dei farmaci biosimilari  
Mauro De Rosa

## Conclusioni e sintesi

- 91 Francesco Locatelli
- 93 Francesco Cognetti



Workshop promosso da:



 **Intermedia editore**

Via Malta 12/B - 25124  
Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472  
intermedia@intermedianews.it  
www.medinews.it

Questo workshop è stato reso possibile  
grazie a un unrestricted educational grant di



*We Innovate Healthcare*