

Milano, 14 luglio 2015

Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla Prescrizione dei Farmaci Biosimilari

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali simili ai farmaci biologici originatori, che possono essere prodotti dalle industrie farmaceutiche secondo procedure e normative espresse da specifiche linee guida europee e commercializzati a prezzi inferiori rispetto ai prodotti originatori. I farmaci biosimilari sono, quindi, medicinali biologici autorizzati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency – EMA*) simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento.

Secondo la definizione di medicinale biologico prodotta dall'EMA, "un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica". I **medicinali biologici**, intendendo con tale termine anche quelli biotecnologici, cioè ottenuti con biotecnologie, sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico (tali prodotti sono a volte definiti medicinali biologici in senso stretto) oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1). Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali. I medicinali sintetizzati per via biotecnologica differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica

farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di differenti modifiche co- e post-trascrizionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario al fine di indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutti questi materiali e procedure introducono elementi di differenziazione e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che "il prodotto è il processo di produzione" (1).

La struttura molecolare e il processo di produzione dei biologici giocano un ruolo importante nel determinare il potenziale immunogenico di questi medicinali. Infatti, un'ulteriore caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: tali molecole hanno la potenzialità di essere riconosciute come "*non-self*" dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. Nel caso dei vaccini l'immunogenicità costituisce, al contrario, la base della strategia terapeutica, inducendo una risposta immunitaria volta a riconoscere e combattere la sostanza contro cui il vaccino è diretto. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dall'immunogenicità dei prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi nel paziente. In rari casi, tuttavia, possono verificarsi risposte immunitarie che conducono ad effetti nocivi gravi a detrimento della salute e della sicurezza del paziente.

Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (2). In particolare, il concetto di "medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE (3) e successive modificazioni che all'articolo 10 (4)

ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue: *“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. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.”*(4).

Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è fornita la seguente definizione: *“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”* (5).

Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida (1 maggio 2015), sia generali per i prodotti biosimilari, sia modulo CTD (Common Technical Document)-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, in studi clinici e di farmacocinetica e farmacodinamica), sia specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, etc.). Tali linee guida sono

revisionate con cadenza regolare in modo da riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia (2). La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità", intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità ("*similarity throughout*"), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti. Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), *biotest* e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica. L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti.

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'estrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma che: "*Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in*

letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

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

L'argomento della sostituibilità, che caratterizza il mondo dei farmaci equivalenti, rappresenta un aspetto importante anche per l'affermazione dei medicinali biosimilari. Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità. Riguardo al concetto di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni:

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *"un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica"* (6).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (7).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (8).

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, i termini "intercambiabile" o "intercambiabilità", in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *"il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo"* (9). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene stabilita da parte di una commissione della FDA sulla base della documentazione che deve essere presentata rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

La **sostituibilità**, invece, fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità. La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore. Infine, per quanto riguarda la sostituibilità si possono distinguere:

- la **sostituibilità primaria**, che si riferisce alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare (o con un equivalente) piuttosto che con il prodotto originatore di riferimento;
- la **sostituibilità secondaria** che si riferisce, invece, alla pratica medica e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (10). In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono

un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo).

In conclusione, l'AIFA **raccomanda l'uso dei biosimilari solo nei pazienti che debbono iniziare un nuovo trattamento**. Attualmente è in corso una consultazione pubblica per aggiornare il position paper, ma conformemente al concetto di biosimilarità espresso da EMA viene ribadito il rispetto del principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti prodotti biosimilari, confermando quanto già posto in essere dall'Agenzia, anche relativamente alla **non automatica sostituibilità da parte del farmacista**.

Le Società Europea (EULAR) e Americana (ACR) di Reumatologia **non raccomandano lo shift in corso di terapia con farmaci biologici** e la stessa posizione è stata espressa dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).

Inoltre, i Reumatologi raccomandano **particolare cautela nell'utilizzo dei biosimilari in età pediatrica**, in quanto i bambini hanno profili di rischio e comorbidità diversi rispetto agli adulti e possono presentare effetti collaterali e manifestazioni cliniche distinte dagli adulti.

Il documento del CHMP 27 June 2013 EMA/CHMP/589422/2013 evidenzia per Inflectra CT-P13, biosimilare di Infliximab, differenze per quanto concerne la alfa-fucosilazione e la diversa citotossicità anticorpo dipendente (ADCC). Per quanto riguarda la linea di produzione le cellule murine di mieloma utilizzate per Infliximab sono Sp2/0, mentre per Inflectra CT-P13 Sp2/0-Ag-14.

La Deliberazione 450 del 7 aprile 2015 della Regione Toscana sugli Obiettivi di Appropriatezza Prescrittiva prevede per i Farmaci Biologici quanto segue: *"limitatamente agli usi interni del Servizio Sanitario Regionale, in presenza di uno stesso farmaco commercializzato da due o più Aziende Farmaceutiche, ESTAR è tenuta ad erogare ai centri di prelievo richiedenti, il prodotto che è risultato aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto.*

Relativamente alle predette richieste per uso interno, nel caso in cui il responsabile della struttura a cui afferisce l'unità di prelievo ritenga che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto, lo stesso provvede a richiedere il prodotto specifico previa compilazione di apposita relazione ai fini del completamento della procedura e autorizzazione della Direzione Sanitaria”.

La successiva **DETERMINAZIONE COORDINATORE DI AREA N° 724 del 06/05/2015** ESTARCC05 FORNITURA DI SOMMINISTRAZIONE DI ALCUNI PRINCIPI ATTIVI, OCCORRENTI ALLE AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE TOSCANA - AREE VASTE CENTRO, NORD OVEST, SUD EST FINO AL 31/10/2016, MEDIANTE SISTEMA DINAMICO DI ACQUISIZIONE -SDA - AI SENSI DELL'ART. 60 DEL D. LGS. 163-2006. AGGIUDICAZIONE PER IL PERIODO 06/05/2015 - 31/10/2016, avente per oggetto “Interventi sull’assistenza per farmaci e dispositivi medici per l’anno 2015”, al paragrafo 19 (Disposizioni per i Farmaci Biologici) richiama l’obbligo da parte di ESTAR ad erogare, ai centri di prelievo richiedenti, “il prodotto che è risultato aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto”, prevedendo la possibilità, tuttavia, di evadere richieste, purché debitamente motivate, di fornitura di prodotti diversi da quello aggiudicato nei casi di prescrizione e/o rilascio di piani terapeutici.

La Società Italiana di Reumatologia nei due position paper pubblicati (11-12) *dichiara che il biosimilare di Infliximab dovrebbe essere utilizzato solo nella indicazione per il quale il farmaco ha effettuato trials clinici (13) di comparabilità rispetto ad Infliximab e che l'estensione ad altre patologie quali la spondiloartrite assiale, enteropatica e l'artropatia psoriasica dovrebbe essere validata da studi clinici.*

Inoltre, in accordo con EMA/AIFA, la SIR raccomanda l'uso dei biosimilari nei pazienti naive e concorda di evitare la sostituibilità da farmaco Infliximab a Biosimilare di Infliximab e viceversa. Inoltre auspica una adeguata tracciabilità, valutazione e stretta sorveglianza degli eventi avversi e un adeguato controllo dell'immunogenicità.

Precedenti Giurisprudenziali

Il **Tar**, nel richiamare i pareri espressi dalla comunità scientifico – accademica ed in particolare dall’Istituto Superiore della Sanità e dall’AIFA, ha espresso i seguenti principi nella sentenza **n. 817 del 6 luglio 2011** (per la sentenza di secondo grado, cfr. Cons. Stato, n. **1297 del 7 marzo 2012**, che tuttavia si è limitata a dichiarare l’inammissibilità dell’appello per mancanza dell’attualità dell’interesse):

l'equivalenza terapeutica del farmaco *originator* rispetto al biosimilare si atteggia diversamente a seconda che si tratti di pazienti già in cura o di pazienti "nuovi" (*drug naive*). Mentre nel primo caso occorre assicurare la continuità terapeutica, con riguardo alla seconda ipotesi il Tar ha osservato come "il mondo scientifico-accademico e, con esso, la giurisprudenza che si è occupata della problematica, militino in modo pressoché univoco in direzione della sostanziale equivalenza laddove si debbano trattare pazienti da sottoporre la prima volta alla specifica terapia". Come si legge nella sentenza citata, **"in altri termini le cautele sono necessarie in punto di sostituzione del farmaco di origine biologica già in utilizzo, dovendosi salvaguardare la continuità terapeutica, mentre non si rinviene la necessità di una specifica cautela con riguardo alla prima somministrazione del farmaco, rispetto alla quale farmaco *originator* o biosimilare appaiono su uno stesso piano". In merito e sullo stesso concetto di continuità terapeutica si è espressa anche la corte di cassazione sezione penale sentenza 2 marzo 2011 n°8254 (il medico deve perseguire un unico fine: la cura del malato, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura perché a nessuno è consentito di anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute) confermando lo stesso principio.**

Bibliografia Essenziale

- 1) Carson KL. Flexibility—The guiding principle for antibody manufacturing. Nat Biotech 2005; 23:1054-8.
- 2) Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari 13 maggio 2013.
- 3) Direttiva 2003/63/CE e Direttiva 2004/27/CE.
- 4) EMA/940451/2001 "EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications".
- 5) *Questions and Answers on biosimilar medicines* EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.
- 6) *WHO Technical Report Series*, No. 937, 2006.
- 7) Definizione *European Generic medicines Association*, EGA.

- 8) Definizione EFPIA-EBE/EuropaBIO.
- 9) *Biologics Price Competition and Innovation Act*, BPCI Act SEC. 7002 b
- 10) Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011.
- 11) Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I; SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:751–755.
- 12) Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, Celano A, Gremese E, Iannone F, Meroni PL, Minghetti P, Sarzi-Puttini P, Ferraccioli G, Lapadula G. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clinical Experimental Rheumatology* 2015;33(1):1-4.
- 13) Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–20.