

SPECIALITÀ E PROFESSIONI A COLLOQUIO

Farmaci biologici e/o biosimilari: conoscere il problema



Francesco Rapisarda

Dip. di Medicina, Sez. di Nefrologia, Università degli Studi di Catania

Corrispondenza a: Francesco Rapisarda; AOU, Policlinico, presidio G. Rodolico; via S. Sofia, 78; Catania; tel. 095/3781527; mail: frapisar@unict.it

Mail autore corrispondente: [Francesco Rapisarda](mailto:frapisar@unict.it)

Abstract

La scadenza del brevetto di molti farmaci biotecnologici ha di fatto aperto all'industria farmaceutica la possibilità di produrre i biosimilari, consentendo quindi un ampliamento del mercato e una riduzione dei costi e, di conseguenza, permettendo di estendere i benefici terapeutici dei farmaci biotecnologici a un numero maggiore di pazienti.

Si tratta di un tema nuovo, sotto molti aspetti complesso, innumerevoli sono le discussioni promosse in questi anni intorno all'argomento (quale eritropoietina prescrivere e quando).

L'esigenza di approfondire l'argomento emerge dal dibattito in corso fra medici, ricercatori, autorità regolatorie e produttori sul tema del rapporto fra farmaci biotecnologici coperti da brevetto e biosimilari non ultimi le disposizioni delle varie regioni italiane. In questo articolo si è cercato di evitare qualsiasi affermazione che potesse risultare di parte e si è attinto a piene mani da documenti ufficiali (AIFA, EMA, sentenze Corte di Cassazione, rapporto Osmed, ecc.), cercando di "conoscere" il problema e cercare di motivare la scelta del nefrologo; visto che la responsabilità della prescrizione è comunque del nefrologo.

Abstract

The patent expiration of many biotechnology drugs has effectively opened to the pharmaceutical industry the possibility of producing biosimilar, allowing an expansion of the market and a reduction in costs and, therefore, allowing to extend the therapeutic benefits of biotechnological medicines to more patients.

This is a new complex theme and many are the discussions promoted in the recent past years around this topic (what type of erythropoietin prescribe and when).

The need to understand the argument emerges from the ongoing debate among doctors, researchers, regulators and manufacturers about the relationship between biotechnology patent medicines and Biosimilar. In this field is also necessary understand the provisions of the various Italian regions.

In this article I have tried to avoid any statement which could be biased and I only reported data from official documents (AIFA, EMA, C.C. etc.), trying to "understand" the problem and trying to motivate the choice of nephrologist; at the end, the prescription is anyway under the responsibility of the nephrologist.

La scadenza del brevetto di molti farmaci biotecnologici ha di fatto aperto all'industria farmaceutica la possibilità di produrre i biosimilari, consentendo quindi un ampliamento del

mercato e una riduzione dei costi e, di conseguenza, permettendo di estendere i benefici terapeutici dei farmaci biotecnologici a un numero maggiore di pazienti.

Si tratta di un tema nuovo, sotto molti aspetti complesso, perché oggi sono ancora pochi i farmaci in commercio che appartengono a questa categoria utilizzati nella pratica clinica quotidiana. Sono innumerevoli le discussioni promosse in questi anni intorno alla sola definizione e al nome da attribuire a questi farmaci: "biogenerici", "biologici non brevettati", "second entry biological". Una querelle risolta poi dalla European Medicines Agency (EMA) con l'adozione del termine "biosimilar medicines" o farmaci biosimilari, nella versione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'esigenza di approfondire l'argomento emerge dal dibattito in corso fra medici, ricercatori, autorità regolatorie e produttori sul tema del rapporto fra farmaci biotecnologici coperti da brevetto e biosimilari non ultimi le disposizioni delle varie regioni italiane.

In questo lavoro, cercherò di affrontare alcuni punti che rendono oggi difficile "conoscere" le varie sfaccettature sull'argomento con particolare riferimento all'eritropoietina. Per una maggiore oggettività dell'esposizione cercherò di servirmi di affermazioni ed atti congressuali, riportando in molti casi fedelmente frasi, affermazioni e decreti delle varie organizzazioni e/o società coinvolte (AIFA, Federfarmaco, Assobiomedica, EMEA, Farindustria, rapporto Osmed, CIPE ecc.).

Ruolo dei biosimilari nel Sistema sanitario italiano. I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano riduzione dei prezzi; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica. Il mercato europeo per i biosimilari è rilevante e in espansione, non solo per le aziende produttrici di questi farmaci, ma anche per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'UE relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di prezzo e rimborso dei prodotti biologici e dei biosimilari sono le medesime e prevedono una procedura negoziale del prezzo condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001).

Nel caso dei biosimilari, per consuetudine e per analogia con i farmaci equivalenti, la negoziazione del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria del prezzo, pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco di riferimento.

Cercherò di trattare alcuni punti particolarmente significativi:

- i ruoli degli enti coinvolti (EMA e AIFA);
- differenze tra farmaci biologici e biosimilari;

- i biosimilari come alternativa ai prodotti originatori: la questione della sostituibilità (posizione e ruolo di AIFA);
- posizione di ASSOGenerici e Farindustria;
- deliberati degli Assessorati alla Sanità di alcune Regioni Italiani (rapporto Osmed 2011 e 2012);
- responsabilità medico-legale del medico prescrittore;
- documentazione al 10/09/2013.

I ruoli degli enti coinvolti (EMA e AIFA)

Come per ogni farmaco, anche per i biosimilari la commercializzazione deve essere autorizzata da un Ente Regolatorio – che in Europa è l'EMA – che esegue una valutazione scientifica di efficacia, sicurezza e qualità del prodotto, con l'obiettivo di rendere disponibile una nuova opzione terapeutica.

L'EMA ha realizzato un percorso registrativo e una serie di linee guida specifiche per l'approvazione dei biosimilari espresse nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003 e Direttiva 2004/27/ec della Commissione del 31 marzo 2004): esse sanciscono che l'approvazione di un biosimilare è basata sulla dimostrazione di un profilo di efficacia e di sicurezza "comparabili". Per i biosimilari è utilizzata la registrazione centralizzata. L'AIC rilasciata dall'EMA vale poi in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

La normativa sulla registrazione dei biosimilari è comunitaria e quindi non si riscontrano differenze tra Stato e Stato. Quello che invece è rimandato ai singoli paesi è la regolamentazione della dispensazione di questi prodotti (compito esclusivo di AIFA).

A livello italiano attraverso l'AIFA si valutano il prezzo, la rimborsabilità e la classe.

Farmaci biologici e biosimilari: occhio alle differenze.

L'Agenzia del farmaco ha pubblicato la sua posizione sui farmaci derivanti dalle biotecnologie. Il documento fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei biologici e dei biosimilari, sulle normative regolatorie vigenti in UE e sul ruolo di questi farmaci nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Il Position Paper è stato prodotto con l'obiettivo di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei biosimilari, che oggi rappresentano un'appropriata soluzione di cura per il trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali, molte delle quali in passato non avevano alcuna opzione terapeutica efficace.

I medicinali di origine biologica

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; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità" (EMA/837505/2011). 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 – o biotecnologici (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-traduzionali 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”* (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005). 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. Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione.

Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni specifiche sul processo di produzione e su potenziale immunogenico e problemi di sicurezza che da questo possono derivare e controllano in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione di questi farmaci avvenga in ottemperanza alle specifiche linee guida.

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** (figura 1 e figura 2).

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." (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012).

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. Va, infine, menzionata la possibilità che, in taluni casi, il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento,

ATC		B03XA01	B03XA01	B03XA01	B03XA01	B03XA01	B03XA02	B03XA03	
INN		rHuEpo alfa	Epoetina Alfa	Epoetina zeta	rHuEpo beta	Epoetina teta	Darbepoetin	PegEpo	
Nome commerciale	Indicati insieme gli eventuali co-marketing	Eprex	Abseamed, Binocrit, Epoetina alfa Hexal	Retacrit, Silapo	Neorecormon	Biopoin, Eporatio	Aranesp	Mircera	
Iter registrativo	Originator o Biosimilari	Originator	Biosimilare di Eprex	Biosimilare di Eprex	Originator	Originator	Originator	Originator	
Farmacocinetica	t _{1/2} e.v.	4-5 ore	4-5 ore	4-5 ore	4-12 ore	4-6 ore	21 ore	134 ore	
	t _{1/2} S.C.	~24 ore	~24 ore	~24 ore	13-28 ore	22-41 ore	73 h	139-142 ore	
	Biodisponibilità sc	20%	20%	1/20	23-42%	31%	37%	54-62%	
Trattamento della anemia associata a IRC	Pazienti	Adulti	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
		Pediatrici	HD	HD	HD	Si	No esperienza	Correzione (età >= 11 anni). Mantenimento (età 1 / 18 anni)	No esperienza
	Frequenza di somministrazione	Giornaliera	No	No	No	In fase di mantenimento, suddivisione della dose settimanale per via di somm. S.C.	No	No	No
		3 volte / sett	Pz adulti NoD; Pz in HD adulti e pediatrici	Pz adulti NoD; Pz in HD adulti e pediatrici	Pz adulti NoD; Pz in HD adulti e pediatrici	Si	Si	No	No
		2 volte / sett	Pz adulti in PD	Pz adulti in PD	Pz adulti in PD	No	In fase di mantenimento per via di somm. E.V.	No	No
		1 volta / sett	No	No	No	In fase di mantenimento per via di somm. S.C.	In fase di mantenimento per via di somm. S.C.	Si	No
		1 volta / 2 sett	No	No	No	In fase di mantenimento per via di somm. S.C., se stabili con dose settimanale	No	Pazienti NoD: correzione e mantenimento Pazienti HD, PD: mantenimento	Correzione
		1 volta / mese	No	No	No	No	No	Pazienti NoD in mantenimento	Mantenimento
	Via di somministrazione	EV	Preferibile nei pazienti che hanno accessi venosi di routine (HD)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
		SC	Possibile per i pazienti in cui gli accessi venosi non sono immediatamente disponibili (NoD, PD)	No	Solo per adulti	Si	Preferibile per i pazienti NoD, PD	Si	Si

Figura 1.
Classificazione degli ESA al settembre 2012.

tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di qualità, per esempio in termini di impurezze, persino migliori rispetto all'originatore.

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”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- 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 (definizione *European Generic medicines Association, EGA*).
- 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 (definizione EFPIA-EBE/EuropaBIO).

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, i termini *“intercambiabile”* o *“intercambiabilità”*, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *“il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo.”* (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b*). In tale con-

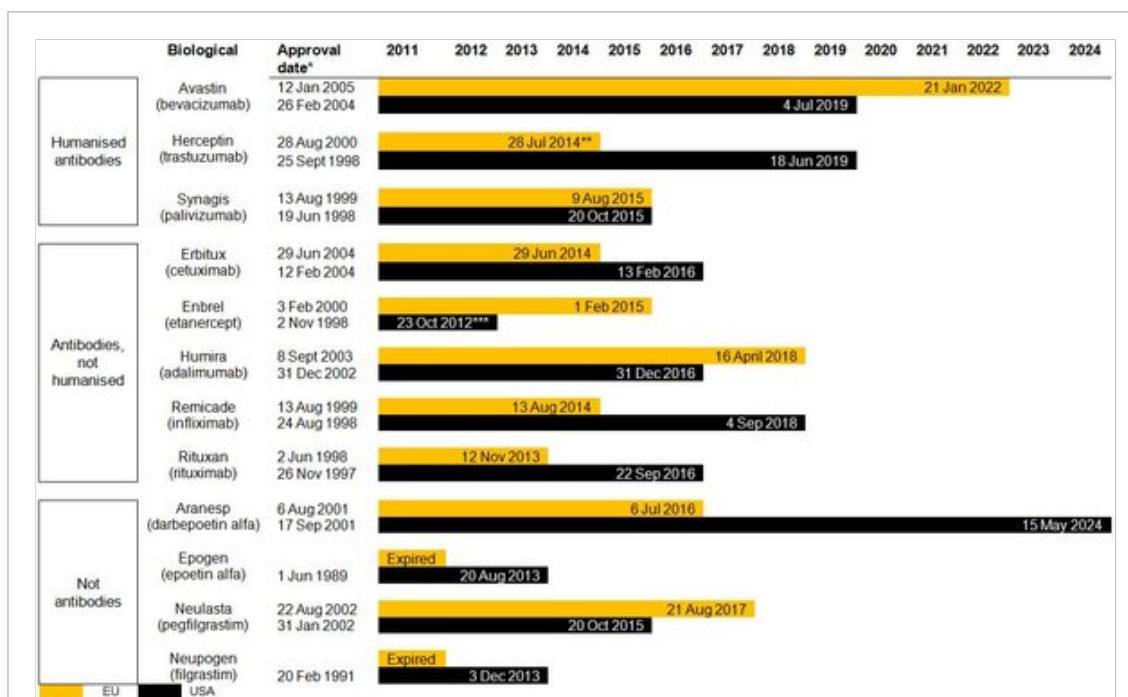


Figura 2.

Le date di scadenza per i brevetti sul 12 principali farmaci biologici. Fonte internet: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.

testo, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, 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** fa, invece, 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 e quella secondaria**.

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 emanate dall'EMA 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 (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

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).

- L'Agenzia del farmaco ha pubblicato la sua posizione sui farmaci derivanti dalle biotecnologie

L'Agenzia italiana del farmaco nel [Position Paper sui Farmaci Biosimilari](#), pubblicato sul sito ufficiale AIFA, fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei biologici e dei biosimilari, sulle normative regolatorie vigenti in Ue e sul ruolo di questi farmaci nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Il *Position Paper* è stato prodotto con l'obiettivo di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei biosimilari, che oggi rappresentano un'appropriata soluzione di cura per il trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali.

L'ente regolatorio ha recentemente istituito anche la sezione dedicata ai **Concept Paper**, documenti che rappresentano invece la posizione preliminare dell'Agenzia su argomenti per i quali è interessata a esplorare i diversi punti di vista delle parti coinvolte, attraverso una consultazione pubblica in cui i cittadini, gli operatori e le associazioni potranno inviare, se interessati, le proprie osservazioni (28 maggio 2013).

Posizione di ASSOGenerici e Farindustria

Interessante risulta conoscere il punto di vista di due importanti associazioni.

"Stabilire l'equivalenza terapeutica tra i farmaci spetta solo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)". È quanto emerge, rende noto Farindustria in un comunicato, da una sentenza del Tar Umbria secondo cui "non si possono indire gare regionali che stabiliscono l'equivalenza terapeutica tra medicinali indipendentemente dalle valutazioni della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA".

Un principio, rileva Farindustria, "che vale ancora di più per i prodotti biotecnologici in quanto la complessità di formulazione e l'impiego di sistemi cellulari non consentono la riproduzione di una molecola identica". I biosimilari non possono essere in alcun modo considerati dei veri e propri farmaci equivalenti rispetto al farmaco biotech originator, come ha recentemente confermato una sentenza del Tar Lazio (9 maggio 2013)".

Farindustria auspica quindi che le Regioni, così come previsto anche dal decreto Crescita del 2012, "si attengano in tema di equivalenza terapeutica alle motivate e documentate valutazioni espresse da AIFA".

"Ragioni puramente economiche non devono essere alla base - conclude Farindustria - di una presunta equivalenza terapeutica tra prodotti con possibile pregiudizio per il trattamento del paziente". (16 maggio 2013)

Aringhieri (Farindustria): *così il presidente del Gruppo Biotecnologie di Farindustria a commento della decisione dell'Agenzia regolatoria di continuare a non includere questi farmaci nelle liste di trasparenza: "deve essere esclusa la loro sostituibilità automatica, i biosimilari non possono essere considerati come gli equivalenti"*.

"I medicinali biologici originator e i corrispondenti biosimilari non possono essere considerati come gli equivalenti. È l'approccio scelto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel proprio position paper sui biosimilari appena pubblicato. Per questo deve essere esclusa la sostituibilità automatica di tali farmaci che, essendo simili ma non identici, l'AIFA ha deciso di continuare a non includere nelle liste di trasparenza". Questo il commento di Eugenio Aringhieri, presidente del Gruppo Biotecnologie di Farindustria, rispetto alla posizione espressa dall'AIFA sul tema dei farmaci biologici originator.

"Di conseguenza la scelta del trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare è affidata al medico specialista nel rispetto dell'appropriatezza prescrittiva - ha concluso - AIFA con l'emanazione di questo documento conferma quindi la propria centralità come unico ente qualificato a esprimere valutazioni sull'equivalenza terapeutica tra i medicinali.(3 Giugno 2013).

Il vicepresidente dell'associazione, Francesco Colantuoni, risponde a Farindustria. "Il fatto che i biosimilari non siano considerati automaticamente sostituibili, non significa che non esista una equivalenza terapeutica stabilita a livello europeo dall'EMA e riconosciuta dall'AIFA".

Qual è la vostra reazione al dibattito in corso e alle posizioni espresse da Farindustria?

L'avanzata in Italia dei farmaci biosimilari sembra proprio inarrestabile. A fare il punto sulle norme che ne liberano le potenzialità, sugli effetti prodotti sia sul mercato e soprattutto sulla salute pubblica, è Francesco Colantuoni, vice presidente di Assogenerici con delega per l'area ospedaliera e i rapporti con la pubblica amministrazione (5 luglio 2013).

"Come nel recente passato sul segmento degli equivalenti, anche nei confronti dei biosimilari sta partendo nel nostro paese una battaglia di posizionamento tra aziende di brand biologici e produttori di biosimilari. Noi abbiamo una posizione chiara, che è perfettamente allineata ai documenti ufficiali citati prima. Non chiediamo certamente scorciatoie rispetto al percorso regolatorio, né l'applicazione di criteri che nel caso del biosimilare sarebbero impropri, come la sostituibilità automatica, sebbene in diversi paesi europei vi siano da anni meccanismi che assicurano al biosimilare determinate quote di prescrizione, come ad esempio mi risulta accada in Germania".

Detto questo, però, *"non possiamo accettare che per un prodotto della qualità e del valore anche sociale del biosimilare si costruisca una "riserva indiana" le cui dimensioni, magari, possano essere rimpicciolite a piacere, ed è ciò che è accaduto con i meccanismi delle gare. La questione è semplice: di fronte al paziente naïve, al paziente avviato per la prima volta al trattamento, il biologico di riferimento ed il biosimilare pari sono per efficacia e sicurezza, ragion per cui è distorsivo prevedere quote differenziate, fatta salva la libertà del clinico. Il decisore stimi il fabbisogno per i pazienti in già in trattamento con il biologico di riferimento, ma per tutti gli altri casi liberi la competizione tra questo e il suo biosimilare. Come ho già avuto occasione di dire, in questo caso l'equivalenza terapeutica è nei fatti.*

Negli anni scorsi la "battaglia per il generico" si è giocata soprattutto a livello di cultura medica e dei farmacisti. Per quanto riguarda il biosimilare sono coinvolti soprattutto i farmacisti ospedalieri, oltre ai clinici. Quali azioni avete in animo di sviluppare per realizzare una corretta comunicazione scientifico-terapeutica?

Mi sarebbe piaciuto che "la battaglia per il generico" si fosse svolta sul piano della cultura. In realtà si è parlato soltanto di prezzo, oscurando tutti gli altri aspetti scientifici che sottostanno all'uso del generico in tutto il mondo, senza eccezioni. Inutile stare a fare qui l'elenco delle leggende metropolitane messe in campo, a cominciare dal fantomatico ruolo degli eccipienti. Probabilmente ci sono stati errori di comunicazione da parte nostra, così come da parte dello stesso decisore sanitario. Qui il discorso cambia completamente, perché i biosimilari non sono farmaci che devono dimostrare la bioequivalenza con l'originale, ma nuovi farmaci che hanno le stesse indicazioni, lo stesso meccanismo d'azione dell'originale e che, come questo, hanno superato il vaglio degli studi clinici. Non dimentichiamo, poi, che sono figli di tecnologie produttive più avanzate rispetto a quelle in uso alla comparsa del farmaco capostipite e possono presentare, di conseguenza, anche caratteristiche migliorative. È su questo che intendiamo centrare non solo la comunicazione, ma la discussione con tutte le parti interessate. Ed è quanto stiamo facendo e faremo attraverso una serie di eventi.

Per il vicepresidente di Assogenerici, risulta quindi fuorviante "spostare la discussione su un elemento, la sostituzione automatica, che nessuno ha mai rivendicato per il biosimilare, facendo passare in secondo piano il fatto che ancora oggi non si riconosce al biosimilare, ma anche al generico – conclude – il ruolo che realmente gli compete" (4 giugno 2013).

Deliberati degli Assessorati alla Sanità di alcune Regioni Italiani (rapporto Osmed 2011 e 2012)

Ma come si è affrontato il problema a livello normativo da parte degli assessorati regionali ?

Premesso che l'uso dei biosimilari nei pazienti con anemia renale e in emodialisi è limitato da dubbi di carattere scientifico, normativo e produttivo.

La sostanziale carenza di numerosità di casi trattati e la loro assenza dalle liste di trasparenza lascia infatti ancora aperte alcune problematiche di base.

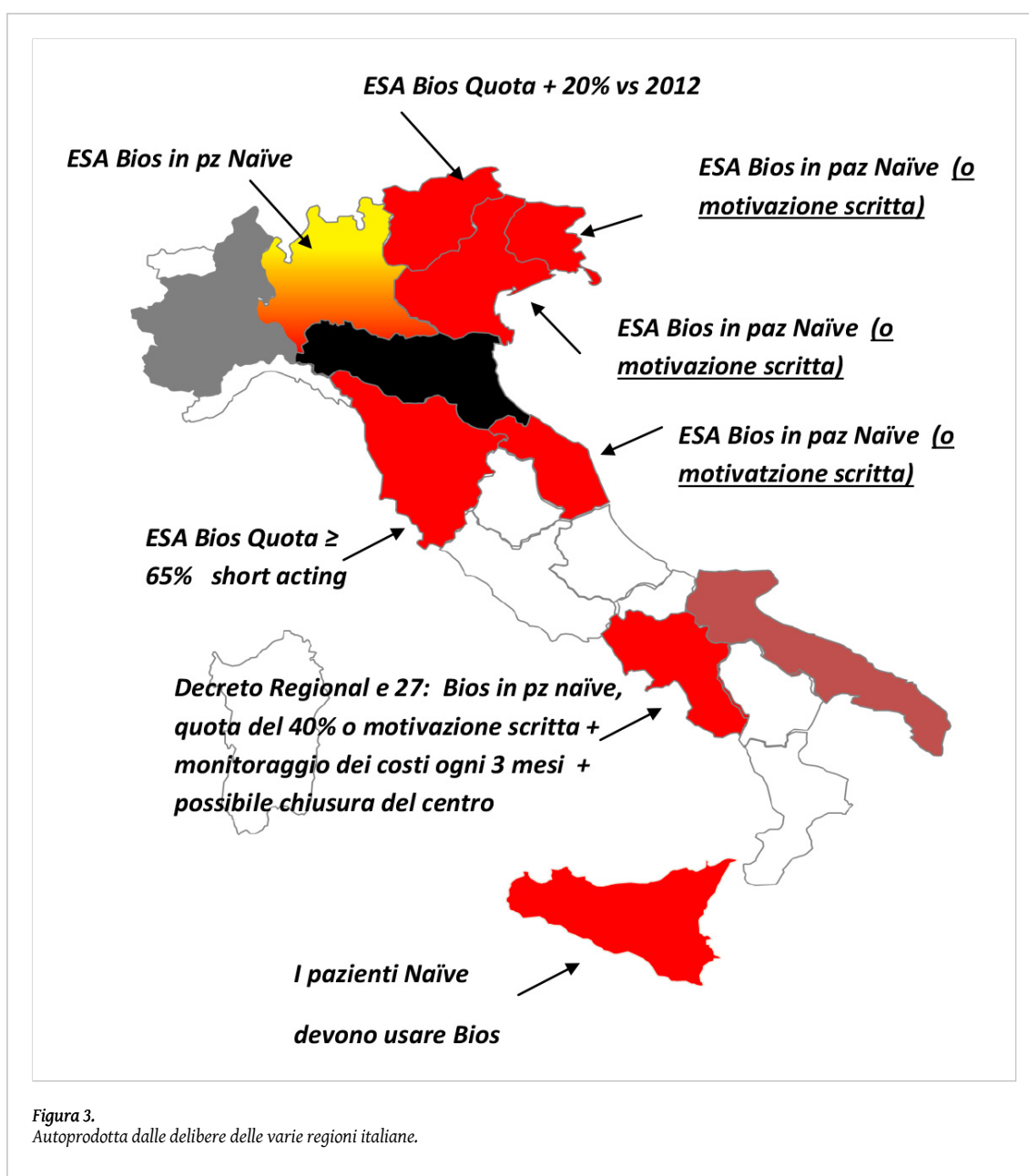
In particolare, secondo la comunità nefrologica sono da appurare l'attività biologica, il potenziale immunogenico e la carenza di effetti collaterali e/o tossici indotti dai Biosimilari

In assenza di un dispositivo legislativo centrale, il rischio nel nostro Paese è che le Regioni – grazie alla loro delega sulla sanità – emettano provvedimenti discordanti in una materia tanto delicata e sensibile.

Il timore è che in Italia si arrivi a 20 sistemi diversi (figura 3 e figura 4).

Così facendo ci si chiede se non si stia mettendo a rischio l'uguaglianza del diritto alla salute.

Le Regioni dovrebbero muoversi in maniera uniforme con un'unica regia.



In Italia le gare che contrappongono i prodotti simili all'originator sono molto diverse tra le Regioni, probabilmente per la mancanza di linee guida precise sui biosimilari, tale da creare una moltitudine di decreti, delibere e persino ricorsi al Consiglio di Stato.

La competizione all'interno del mercato dei biologici rischia di essere modesta: il prezzo dei biosimilari non potrà mai essere troppo basso, perché produrre questi farmaci resta comunque costoso e spingere troppo sull'abbattimento del prezzo finale potrebbe essere pericoloso in termini di qualità del farmaco stesso. Garantire una aperta e trasparente competizione tra *branded* e *unbranded* potrebbe essere il passo successivo per un incremento del loro sviluppo in Italia, tuttora alquanto modesto (figura 5 e figura 6).

Diverse nazioni europee hanno fatto scelte precise in merito, legiferando in materia di biosimilari, fondamentale per incrementare il consumo di questi farmaci.

Principio attivo	ATC I ^o	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1 Fattore VIII ricombinante	B	A	163.409.981	4,7	4,7
2 Etanercept	L	H	149.186.320	4,3	8,9
3 Adalimumab	L	H	134.561.431	3,8	12,8
4 Imatinib	L	A	122.478.260	3,5	16,3
5 Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil	J	H	95.137.148	2,7	19,0
6 Lenalidomide	L	H	88.255.966	2,5	21,5
7 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil	J	H	71.977.824	2,1	23,6
8 Darbepoetina Alfa	B	A	65.600.104	1,9	25,4
9 Interferone Beta 1A	L	A/C	62.673.201	1,8	27,2
10 Atazanavir	J	H	54.611.853	1,6	28,8
11 Quetiapina	N	A	47.014.678	1,3	30,1
12 Insulina Glargine	A	A	45.229.950	1,3	31,4
13 Glatiramer Acetato	L	A	43.009.613	1,2	32,6
14 Trastuzumab	L	H	42.526.844	1,2	33,9
15 Raltegravir	J	H	40.486.565	1,2	35,0
16 Sunitinib	L	H	39.533.296	1,1	36,1
17 Infliximab	L	H	39.303.510	1,1	37,3
18 Interferone Alfa 2A Pegilato	L	A	37.892.560	1,1	38,3
19 Deferasirox	V	A	36.080.077	1,0	39,4
20 Abacavir/Lamivudina	J	H	35.695.012	1,0	40,4
21 Darunavir	J	H	34.807.546	1,0	41,4
22 Somatropina	H	A/C	31.073.534	0,9	42,3
23 Bosentan	C	A/H	30.492.903	0,9	43,1
24 Sorafenib	L	H	28.107.689	0,8	43,9
25 Capecitabina	L	A	27.500.702	0,8	44,7
26 Tenofovir Disoproxil	J	H	26.289.589	0,8	45,5
27 Lopinavir/Ritonavir	J	H	26.259.348	0,7	46,2
28 Pegfilgrastim	L	A	26.182.742	0,7	47,0
29 Eptacog Alfa Attivato	B	H	25.028.684	0,7	47,7
30 Erlotinib	L	H	24.940.314	0,7	48,4
Totale Italia			3.502.180.409	100,0	

Nota: dati aggiornati al 5/12/2012, relativi a medicinali con ATC

Figura 4.
Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto. Rapporto Osmed, 2012.

Nelle nuove linee guida americane appena rilasciate dall'FDA, i produttori di biosimilari dovranno produrre una serie di dati di tipo strutturale e funzionale sulla nuova molecola di cui si chiede la registrazione, ma anche dati di tossicità animale, di farmacocinetica e farmacodinamica nell'uomo.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE
SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI**

Spesa lorda classe A-SSN in milioni di € (% sul totale) 574 (4,6)

Δ % 2011/2010 -6,3

Range regionale spesa lorda pro capite (€): 3,9 - 14,0

DDD/1000 ab die classe A-SSN (% sul totale) 90,4 (9,4)

Δ % 2011/2010 -0,4

Range regionale DDD/1000 ab die: 74,1 - 101,9

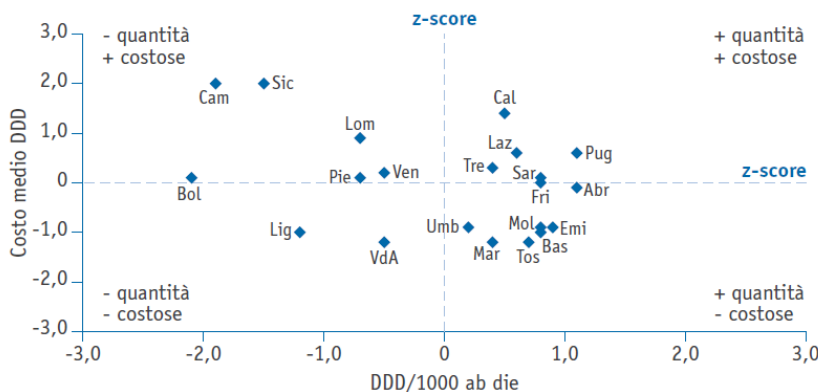
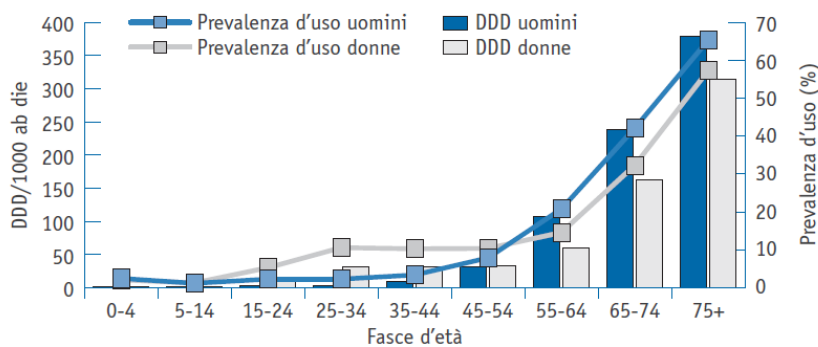
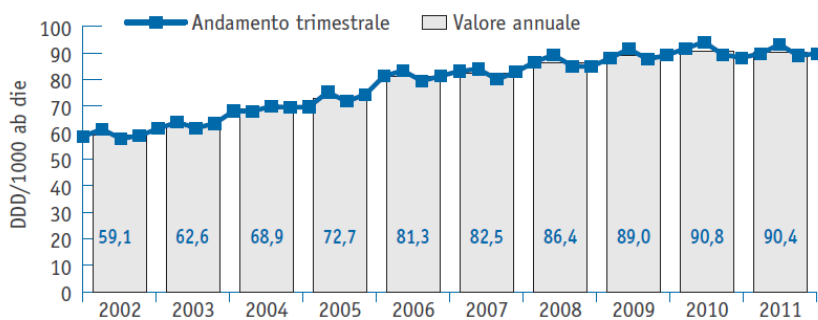


Figura 5.
Rapporto Osmed, 2011.

Responsabilità medico-legale del medico prescrittore

Qual è il ruolo e le responsabilità del medico prescrittore?

Ranghi regionali 2011 dei primi trenta principi attivi per spesa di farmaci erogati dalle strutture pubbliche

	Italia	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	E. Romagna	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
trastuzumab	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	4	1	2	6	1	7	1	7	2	4	6	2
etanercept	2	8	3	7	7	16	2	4	9	6	1	3	4	5	3	4	2	1	3	2	7	4
adalimumab	3	3	6	9	1	7	3	3	11	3	2	2	3	8	2	3	6	3	9	3	2	5
imatinib	4	6	7	3	4	6	4	6	6	5	10	5	8	2	7	8	7	8	4	7	5	10
rituximab	5	2	8	4	5	9	5	5	3	2	3	4	5	9	9	19	8	13	6	14	8	12
fattore VIII di coagulazione del sangue umano DNAr	6	4	4	5	3	2	8	14	13	4	12	14	9	1	10	24	17	5	1	5	13	6
interferone beta-1a	7	5	5	15	11	12	9	7	7	12	6	6	13	11	4	20	4	6	5	9	4	1
epoetina alfa	8	7	25	25	18	87	10	16	2	11	11	18	6	3	12	13	5	2	7	1	1	29
darbepoetina alfa	9	9	105	17	20	17	18	17	4	178	23	8	10	4	6	16	3	4	19	6	3	7
bevacizumab	10	11	33	18	13	4	7	8	10	20	5	16	11	13	5	2	9	11	8	8	19	11
tenofovir+																						
emtricitabina	11	10	28	1	28	8	13	18	8	7	9	13	17	7	26	98	30	29	76	83	29	14
lenalidomide	12	12	14	13	29	40	6	9	17	9	7	7	16	14	21	6	10	9	10	12	14	21
olanzapina	13	13	13	27	10	10	15	12	16	8	8	9	70	16	94	12	13	19	12	10	11	15
infliximab	14	17	16	11	9	11	12	15	22	10	15	20	12	20	11	43	11	10	26	41	58	28
somatropina	15	19	29	47	8	3	20	31	19	16	17	17	14	17	8	10	12	14	18	13	12	30
efavirenz+																						
emtricitabina+																						
tenofovir	16	20	17	6	54	21	21	34	12	17	18	27	25	10	41	95	52	57	73	82	38	27
bosentan	17	22	54	43	6	20	16	11	15	18	19	21	21	19	18	21	20	12	13	15	16	19
vaccino																						
pneumococcico	18	29	19	22	17	15	14	26	25	22	29	28	29	22	54	27	18	15	20	19	9	22
quetiapina	19	16	10	21	14	14	11	13	18	13	42	19	19	12	69	15	562	153	21	23	20	8
vaccino esavalente	20	26	15	16	15	13	17	27	35	24	139	26	28	23	25	26	16	23	25	17	15	38
sodio cloruro	21	42	38	8	49	39	48	39	37	34	60	42	1	24	62	44	148	50	35	28	45	39
interferone																						
alfa-2a pegilato	22	37	42	19	48	62	35	52	24	15	35	30	39	18	24	18	14	17	34	30	23	26
insulina glargine	23	14	12	30	143	19	19	70	20	23	24	12	27	15	168	14	24	22	22	16	130	17
bortezomib	24	21	52	24	16	26	28	38	21	26	22	22	26	29	27	23	31	21	16	26	21	36
pemetrexed	25	24	47	31	21	24	32	28	14	29	20	23	34	38	23	52	21	25	24	50	26	40
eptacog alfa attivato	26	15	225	74	107	204	45	2	112	35	14	80	18	77	75	177	15	28	122	18	37	306
deferasiroxi	27	31	93	38	89	85	61	77	129	57	71	75	74	50	96	51	36	16	15	11	10	3
enoxaparina sodica	28	62	31	48	23	161	23	20	5	14	13	10	7	49	20	9	61	100	17	48	180	75
leuprorelina	29	34	41	39	59	28	22	32	41	31	25	34	23	35	19	17	35	30	31	25	30	41
glatiramer	30	32	92	36	26	23	25	22	53	43	36	25	22	39	33	102	40	36	42	59	27	16

Figura 6.
Dati Osmed, 2011.

Sia nel processo diagnostico, sia in quello terapeutico si presenta spesso al medico la possibilità teorica di scegliere tra più opzioni tecniche, riguardanti le diverse indagini diagnostiche, tra loro alternative e le diverse terapie praticabili per le patologie diagnosticate.

La teorica possibilità di scelta, per divenire concreta e legittima deve ancorarsi ad alcuni parametri tra loro concorrenti e non alternativi:

- a) deve essere rispettosa delle *leges artis*, nel senso che tutte le opzioni ipotizzabili debbono essere tecnicamente corrette in rapporto alla patologia;
- b) deve correlare tutte le opzioni astrattamente corrette alle evidenze e peculiarità del caso concreto;
- c) deve essere fornita una adeguata e preventiva informazione al paziente sulle opzioni possibili, in modo che il suo consenso abbia un ruolo determinante nella scelta tra più opzioni parimenti corrette.

La correttezza della scelta non si può fondare sul successo dell'intervento operato in armonia con esso, ma va valutata sulla scelta delle conoscenze mediche e delle evidenze al momento disponibili e del rispetto dei doveri di informazione ed acquisizione del consenso anche sulle opzioni disponibili. **I medici hanno diversi tipi di responsabilità:**

1. **Responsabilità deontologica**
2. **Responsabilità penale**
3. **Responsabilità civile**

È unanimamente riconosciuta la totale responsabilità del medico nella scelta terapeutica, che non può essere demandata a nessun altro soggetto, ciò al fine **di evitare conseguenti profili di colpa**.

Traendo spunto da sentenze o deliberati della Corte di Cassazione risulta interessante leggere:

-“La prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegna la diretta responsabilità professionale ed etica del medico: su tale presupposto al medico è

riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nella applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso”.

(Codice Deontologico - Dicembre 2006; capo 4 Accertamenti Diagnostici e Trattamenti Terapeutici) art. 13 (Prescrizione e Trattamento Terapeutico).

-“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.”

(tratto da corte di cassazione, sez. 4 penale, sentenza 2 marzo 2011 n. 8254)

-“Le linee guida non sono, da sole, la soluzione dei problemi. Del resto in dottrina, a proposito delle prassi applicative, si è condivisibilmente manifestato il timore che esse possano fornire indebiti cappelli protettivi a comportamenti sciatti, disattenti: un comportamento non è lecito perché è consentito, ma è consentito perché diligente”.

(Cass. Pen., sez IV, sentenza del 1 febbraio 2012, n.4391)

Su proposta del Ministro della Salute è stato sottoscritto nell'aprile 2003 da medici, farmacisti, informatori scientifici, aziende produttrici e distributrici di medicinali il Manifesto sui principi etici dell'informazione scientifica sui farmaci:il medico utilizzerà i farmaci solo sulla base di una docu-

mentazione e di una evidenza scientifica e non subirà pressioni di altro genere che non siano quelle legate agli interessi del paziente.

“Questo concetto, di libertà nelle scelte terapeutiche del medico, è un valore che non può essere compromesso a nessun livello né disperso per nessuna ragione, pena la degradazione del medico a livello di semplice burocrate, con gravi rischi per la salute di tutti” (Cass. Pen., sez. IV, sentenza dell’8 febbraio 2001, n. 2865/2002).

Io ritengo che debbano essere i nefrologi a decidere sull’equivalenza terapeutica dei biosimilari dell’eritropoietina e delle stesse differenti eritropoietine.

Questo impone loro di "conoscere" caratteristiche, proprietà e differenze e in piena scienza e coscienza decidere di prescrivere il farmaco (biologico o biosimilare) più indicato, **senza che alcuno possa dare indicazioni vincolanti sulla prescrizione**. Tutto questo nella piena consapevolezza che per la legge l’unico responsabile della prescrizione risulta essere il medico-prescrittore.

L’Autore è stato moderatore-relatore a simposi sponsorizzati da Abbott, Amgen-Dompè, Gambro Hospal, Fresenius, Genzyme, Roche, Sandoz, Janssen-Cilag.

L’Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell’articolo.

L’Autore dichiara che il manoscritto contiene figure e tabelle non soggette ad autorizzazioni perché di dominio pubblico.

Bibliografia

- [1] Gesualdo L, Abbracchio MP, Dammacco F et al. [The advent of biosimilars: new rules to guarantee patient safety]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Mar-Apr;26(2):161-70
- [2] F. Locatelli, ESA e target Hb: la voce della SIN nel dibattito internazionale www.nephromeet.com, novembre 2011
- [3] Werblow A, Felder S, Zweifel P et al. Population ageing and health care expenditure: a school of 'red herrings'? *Health economics* 2007 Oct;16(10):1109-26
- [4] Werblow et al., *Health Economics* 2007 16: 1109-1126.
- [5] CHMP/437/04 2005 EMA. AIFA BIF XV n.3 2008. Il Sole 24
- [6] Il Sole 24 Ore, Sanità, 2011
- [7] *BioSimilari* vol.3,num.1, maggio 2012.
- [8] EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications -Document September 2012 (EMA/940451/2011).
- [9] Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
- [10] Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
- [11] EMA Guideline “Similar biological medicinal products” (CHMP/437/04) EMA Guideline “Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues” (CPMP/ICH/5721/03)
- [12] ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)
- [13] EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues” (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005)
- [14] EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues” (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)
- [15] Draft guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
- [16] EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2)
- [17] EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins” (EMA/CHMP/BMWP/301636/08)
- [18] EMA Guideline “Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha” (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006)
- [19] Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009
- [20] Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

[21] Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b

[22] Carson KL Flexibility--the guiding principle for antibody manufacturing. *Nature biotechnology* 2005 Sep;23(9):1054-8

[23] Siscaro G. Condotta professionale medica e responsabilità penale .2009, 61,127.Casa Editrice Scientifica Internazionale.