

Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?

Gianluigi Casadei

CESAV - Centro di Economia Sanitaria "Angelo e Angela Valenti" IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Ranica (BG)

KEY WORDS

Biologic
Biosimilar
Substitutability
Interchangeability

Abstract

Nowadays biotech drugs represent the main driver of growth in the medium to long term for the pharmaceutical industry. However, their spread use is affected by the increasing difficulties for health services to sustain the continuous growth of health spending.

The forthcoming patent expiries of several, widespread biological drugs open the opportunity to start the market for biosimilars, which offer the opportunity to improve the sustainability of health services especially in therapeutic areas such as oncology, where demand and costs of new therapies are consistently high. Meanwhile, biosimilars are for large pharmaceutical companies a real opportunity for development to offset the continuing difficulty of finding new breakthrough drugs.

In the last decade the health authorities have established specific guidelines to demonstrate clinical comparability between biosimilars and the originator. Interchangeability is still an open question mark. As well as automatic substitution allowed the development of generics, biosimilar substitutability is the crucial factor being the only tool to stimulate competition which is by definition restricted to few manufacturers with adequate financial resources and the skills necessary to develop and produce them. Therefore the development of biosimilars depends on the definition of reliable parameters of interchangeability and requires further advances in knowledge on the characterization of the molecules. Governments and health authorities should fund research projects in order to accelerate the availability of biosimilars.

Introduzione: una questione di sostenibilità

La spesa sanitaria è in continua crescita a causa di diversi fattori concomitanti: il progressivo invecchiamento della popolazione, il progresso tecnologico, l'ampliamento della domanda e la maggiore diffusione delle prestazioni sanitarie. Nel 2009, la spesa sanitaria ha rappresentato il 10,4% del prodotto interno lordo (Pil) dei 27 Paesi europei, con un incremento significativo rispetto all'8,6% del 2000 [1].

Nel 2010, l'applicazione di misure di contenimento della spesa pubblica in conseguenza della crisi economica mondiale ha arrestato la crescita, stabilizzando la spesa sanitaria al 10,3% del Pil, con ampie fluttuazioni da Paese a Paese. In termini assoluti la spesa media europea pesata è stata di € 2.470 pro-capite, superando la soglia dei 3.000 euro nei Paesi a maggior benessere economico: Olanda (€ 3.890), Danimarca (€ 3.439), Austria (€ 3.383), Germania (€ 3.337), Francia (€ 3.058) e Belgio (€3.052) [1].

L'Italia si colloca al di sotto della media europea (€ 2.282) e anche il tasso annuale di crescita, 1,3%, è inferiore rispetto al 2,8% registrato in Europa dal 2000 al 2010 [1]. Ciononostante il Fondo Sanitario Nazionale (FSN) è costantemente insufficiente a coprire le spese e le ripetute misure di austerità sono solo in grado di contenere il deficit annuale, passato da € 3,66 miliardi nel 2008 a € 1,35 miliardi nel 2011 [2]. Questa situazione è riferibile a "CENSIS. Quale sanità dopo i tagli? Quale futuro per le risorse in sanità? 2012" [3]. Il continuo aumento della compartecipazione imposta ai pazienti sulle prestazioni specialistiche e sui farmaci non sembra essere una strategia al di fuori di un contesto di emergenza; per mantenere invariata l'incidenza della spesa pubblica sul Pil, la copertura del SSN dovrebbe infatti scendere nel tempo al di sotto del 50%, imponendo l'abolizione dell'universalismo sanitario [4]. Uno scenario solo

Corrispondenza: Gianluigi Casadei, CESAV - Centro di Economia Sanitaria "Angelo e Angela Valenti", Villa Camozzi, 20040 Ranica (BG), e-mail: gianluigi.casadei@marionegri.it

apparentemente irrealistico ma tutt'altro che improbabile: già a giugno 2011 il ministro della salute britannico, Andrew Lansley, afferma che il *National Health Service* non sarebbe in grado di gestire il raddoppio della spesa sanitaria previsto per il 2030 [5]. In assenza di cambiamenti significativi, sarebbe necessario sottrarre risorse ad altri capitoli di spesa, a cominciare dall'educazione e dall'assistenza agli immigrati per arrivare, in ultimo, alle spese militari [5-7].

La riduzione della spesa sanitaria è un tema complesso e difficile da affrontare a causa delle inevitabili quanto comprensibili implicazioni sociali e politiche, aggravato dalla relativa difficoltà (o inerzia) della pubblica amministrazione di individuare riduzioni di spesa realmente attuabili senza intaccare la qualità e la quantità dei servizi erogati. L'analisi della appropriatezza evidenzia in modo sconcertante che la qualità delle prestazioni è elemento di marcata criticità proprio nelle regioni a maggior deficit sanitario e che l'efficienza della spesa potrebbe portare in teoria a risparmi fino al 10% del FSN [8]. In pratica, la riduzione di spesa si accompagna sempre ad un taglio dei servizi senza peraltro centrare gli obiettivi di risparmio [9].

Dagli anni '90 la farmaceutica è il settore sanitario su cui più si sono concentrate le manovre di contenimento della spesa, mediante riduzioni di prezzo ed esclusione dalla rimborsabilità. Recentemente, la genericizzazione di numerose molecole di ampio impiego e la compartecipazione alla spesa farmaceutica sono le leve che, al di là dei meriti rivendicati da molti, hanno fino ad oggi permesso di rispettare il tetto di spesa per la farmaceutica territoriale. Infatti, nei primi nove mesi del 2012, la spesa per la convenzionata si è ridotta, a parità di consumi, del 9,6% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente controbilanciando la crescita del 3,2% della spesa per la distribuzione diretta. La compartecipazione mensile alla spesa è stata di € 117 milioni, rappresentata per il 62% dalla differenza a carico del cittadino rispetto al prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto [10], una vera e propria gabella imposta con la legge 122/2010.

Il 2013 è caratterizzato da un'ampia incertezza a causa della riduzione del tetto della farmaceutica territoriale all'11,35% per consentire di ovviare parzialmente al deficit cronico della farmaceutica ospedaliera. Il disavanzo di circa €5,9 miliardi accumulato dal 2008 al 2011 è spiegabile con il sottodimensionamento del finanziamento, ma anche dall'inserimento nel prontuario ospedaliero di farmaci ad alto costo, in particolare i farmaci biologici antineoplastici e immunomodulatori: € 3,16 miliardi nel 2011, in particolare anti-TNF alfa e inibitori dell'interleuchina, anticorpi monoclonali e inibitori delle tirosin chinasi in ambito onco-ematologico [11].

I farmaci biotecnologici sono motivo di attenzione in tutto il mondo, pur con attese diverse. Mentre i servizi sanitari guardano alle proiezioni di spesa, per l'industria farmaceutica i farmaci biologici rappresentano oggi il principale fattore di crescita a medio-lungo termine: sono centinaia i prodotti in sviluppo soprattutto da parte di piccole aziende biotecnologiche, secondo un modello *one-product-one company* [12]. In questo ambito, l'oncologia è un caso speciale.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2025 i nuovi pazienti oncologici saranno 20 milioni, rispetto ai 12 milioni registrati nel 2008. Nel 2012 il fatturato mondiale in oncologia dovrebbe essere di \$ 75-80 miliardi, con una crescita di oltre il 50% rispetto al 2008. In futuro, grazie all'arrivo di 20-25 nuovi farmaci, il mercato oncologico dovrebbe continuare a crescere del 12-15% per anno. Gli analisti stimano che i cinque farmaci più venduti nel 2016 saranno: bevacizumab (\$ 8,9 miliardi), rituximab (\$ 6,8), trastuzumab (\$ 6,2), pemetrexed (\$ 2,5) e cetuximab (\$ 2,5) [13].

In questo contesto in cui continua ad allargarsi il divario fra risorse disponibili, in continua diminuzione per la crisi economica, e la crescente domanda di salute, l'avvento dei biosimilari quanto potrà contribuire per avvicinarsi a un punto di equilibrio? E a quali condizioni?

Biosimilari: fra mercato e sostenibilità

Ebbene, se si considera che nel periodo 2014-2017 scadranno in Europa e negli USA le coperture brevettuali di rituximab, trastuzumab, cetuximab e infine bevacizumab [14], l'interesse per i biosimilari appare più che ovvio e non solo per i servizi sanitari.

Gli analisti stimano che il loro mercato mondiale possa crescere dai \$ 150 milioni del 2009 a \$ 4-6 miliardi già nel 2015: i biosimilari rappresentano quindi un'opportunità di sviluppo per grandi gruppi farmaceutici, che già possiedono le risorse finanziarie e le competenze tecniche indispensabili per produrli e svilupparli. È una soluzione che può permettere di gestire la perdurante difficoltà di trovare nuove molecole realmente innovative a fronte di costi di sviluppo ridotti. Il gruppo svizzero Novartis è stato il primo ad attuare questa strategia di diversificazione e la divisione generici, Sandoz, costituita nel 2003, già commercializza biosimilari di epoetina, somatotropina e filgrastim. Merck Sharp & Dohme ha prima acquisito una tecnologia ricombinante in grado di produrre glicoproteine a basso costo mediante lieviti [15], e poi ha costituito nel 2008 un'unità dedicata ai biosimilari [16].

I servizi sanitari da parte loro sono interessati ai farmaci biosimilari perché sperano di contenere la crescita della spesa migliorandone la sostenibilità soprattutto in contesti, come l'oncologia, dove la domanda e i costi delle nuove terapie sono costantemente elevati.

Tuttavia la speranza iniziale di replicare i risultati ottenuti con i generici appare oggi non ragionevole.

Biosimilari e normativa: prudenza o freno allo sviluppo?

Scaduto il brevetto, le normative prevedono un percorso abbreviato per l'autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci, minimizzando i costi di sviluppo e accelerandone l'accesso al mercato, così da creare una convergenza d'interessi fra servizi sanitari e produttori. La documentazione richiesta per le piccole molecole di sintesi è limitata alla dimostrazione della bioequivalenza rispetto alla specialità di riferimento. Sebbene con una certa frequenza medici e produttori degli originatori continuino a manifestare dubbi e perplessità per questioni di eccipienti diversi o salificazioni differenti, le autorità regolatorie non ritengono necessari ulteriori studi di tossicità o clinici e ammettono la sostituibilità automatica.

Questo approccio non è scientificamente applicabile ai farmaci biologici, molecole grandi e complesse, che sono simili all'originatore ma non uguali e sono anche soggette a modificazioni post-translazionali correlate ai diversi processi di produzione. Nel 2003-2005 l'*European Medicines Agency* (EMA) ha affrontato per prima il problema stabilendo che lo sviluppo dei biosimilari dovesse soddisfare il cosiddetto "esercizio di comparabilità", che richiede una documentazione qualitativa completa, appropriati studi preclinici, studi di farmacodinamica e farmacocinetica e, infine, studi di confronto verso l'originatore per determinare l'efficacia relativa e la sicurezza d'impiego [17, 18]. La dimostrazione di comparabilità è necessaria per ognuna delle indicazioni dell'originatore; in assenza di confronti diretti, qualsiasi estrapolazione deve essere supportata da un'adeguata giustificazione scientifica.

L'impegno normativo dell'EMA è proseguito negli anni con l'emanazione di linee guida a carattere generale e per lo sviluppo di farmaci biologici specifici: insulina umana, somatotropina, filgrastim, interferoni alfa e beta, EBPM (eparina a basso peso molecolare), epoetine, FSH e gli anticorpi monoclonali, i farmaci certamente più interessanti per lo sviluppo dei biosimilari [19].

L'obiettivo dell'esercizio di comparabilità non è di valutare il beneficio clinico del biosimilare ma di stabilire la similarità rispetto all'originatore [20]. Secondo una interpretazione estensiva, la dimostrazione di similarità implicherebbe una equivalenza terapeutica [18] e, di conseguenza, l'intercambiabilità sarebbe ammessa sotto il profilo normativo. Tuttavia, l'EMA ha chiaramente affermato che le linee guida non prendono in esame questo aspetto e ogni decisione di sostituire un originatore con il biosimilare deve essere presa esclusivamente dal medico [21]. Un atteggiamento cauto che nella maggior parte dei Paesi europei è stato tradotto in divieto, iniziando con la Francia nel 2006. La sostituzione è proibita o non raccomandata anche in Spagna, Grecia, Svezia e Finlandia. Situazione simile anche in nazioni dove i generici sono ampiamente diffusi: intercambiabilità proibita in Germania mentre in Gran Bretagna la responsabilità è demandata al medico. Al di fuori dell'Europa, nel 2010 l'autorità sanitaria canadese ha ufficialmente dichiarato di non raccomandare la sostituzione automatica [22].

Tabella 1 Normative regionali sui biosimilari.

Regione	Riferimento normativo	Sostituibilità automatica	Equivalenza terapeutica del principio attivo (gara a lotto unico)	Prescrizione nei pazienti naïve del prodotto vincitore della gara	Possibilità di prescrivere un altro prodotto nei naïve con relazione motivata	Continuità terapeutica	Monitoraggio	Obiettivo per i Direttori Generali
Campania	Decreto 15/2009 ^a ; Circolare n. 350 Marzo 2010 ^b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Marche	Decreto 1152/2011 ^c	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
Molise	Decreti 5/2010 ^d e 81/2010 ^e	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Toscana	Delibera 592/2010 ^f	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Veneto	Decreto 34258/2011 ^g	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Piemonte	Decreti 49-1620/2011; 51-1622/2011; 61/2011; e 62/2011 ^h	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> File F
Sardegna	Delibera 20-5/2011 ⁱ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilia Romagna	Documento PTR n. 152/2011 ^j	<input checked="" type="checkbox"/> *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		

Non ammesso. Previsto * Previa relazione tecnica di sovrapposibilità

^aRegione Campania. Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Decreto n. 15, 30 Novembre 2009. BUR n. 75, 14/12/2009.

^bRegione Campania. Circolare n. 350, 31 Marzo 2010.

^cRegione Marche. Deliberazione n. 1152 del 1/8/2011. BUR n. 72, 19 Agosto 2011.

^dRegione Molise. Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera. Anno 2008. Decreto n. 5, 10 Febbraio 2010.

^eRegione Molise. Decreto n. 81 del 23/11/2010, BUR n. 38, 31 Dicembre 2010.

^fRegione Toscana. Deliberazione n. 592, 7/6/2010. BUR, 16/6/2010; 24: 57-78.

^gRegione Veneto. Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV in data 11/11/2010. 25 Gennaio 2011.

^hRegione Piemonte. BUR n. 9 (Suppl. 1) 4 Marzo 2011.

ⁱRegione Sardegna. Deliberazione n. 20/5, 26 Aprile 2011.

^jRegione Emilia Romagna. Commissione Regionale Farmaco. Medicinali biosimilari, modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso. Documento PTR n. 152, 15 Dicembre 2011.

A maggio 2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato un *position paper* sui biosimilari in cui esclude la sostituibilità terapeutica demandando la decisione al medico specialista [23]. AIFA suggerisce che la prescrizione dei biosimilari dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti naïve, così avvallando la posizione di diverse autorità regionali che negli scorsi anni hanno emanato direttive a favore dell'indicazione del principio attivo come riferimento anche per le gare di acquisto dei farmaci biologici (**Tabella 1**). Le iniziative regionali sono state possibili grazie a un contesto giuridico favorevole consolidato da due sentenze del Consiglio di Stato. Nel 2009 [24] e 2011 [25], la Corte ha affermato che, in base allo stato delle conoscenze, biosimilari e originatori "possono essere usati come equivalenti" con la "cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto". Come evidenziato nella **Tabella 1**, è riconosciuto il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico, mettendo in concorrenza originatori e biosimilari; è garantita la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento ma i medici sono tenuti a prescrivere il prodotto vincitore nei pazienti naïve, dovendo essere motivata per iscritto qualsiasi eccezione.

In tutte le regioni non è ammessa la sostituzione automatica fra biosimilari e originatore; tuttavia in Emilia-Romagna è prevista la possibilità di sostituire il farmaco in uso, originatore o biosimilare, previa elaborazione di documentazione tecnico-scientifica a

sostegno della sovrapposibilità dei farmaci rispetto alla medesima circostanza terapeutica [26].

Sebbene sia norma di non facile applicazione pratica, tuttavia è un'apertura che tende a collocare la gestione della sostituibilità in ambito tecnico-scientifico, al contrario del legislatore nazionale che ha proposto di proibirla in modo esplicito, demandando solo al medico la possibilità di prescrivere i biosimilari. Inoltre, il disegno di legge Cursi-Tomassini-De Lillo prevede che, durante le gare di acquisto, venga rispettato il principio della non-equivalenza fra biosimilari e originatori appartenenti alla stessa classe [27]. Questa proposta così restrittiva sarebbe unicamente motivata dalla preoccupazione che la sostituzione metta a rischio la sicurezza dei pazienti, forse sottostimando l'esistenza di una normativa ben precisa e in continuo progresso.

L'immunogenicità ovvero la capacità dei farmaci biologici di elicitare risposte immunitarie indesiderate è un problema ben noto e dovuto a fattori diversi quali il grado di glicosilazione, errori di conformazione proteica (*misfolding*), presenza di contaminanti e impurità derivanti dal processo di produzione. Le conseguenze possono variare da un transitorio aumento di anticorpi senza alcun significato clinico fino alla perdita di efficacia terapeutica o all'anafilassi [28]. All'inizio dello sviluppo del biosimilare Omnitrope™, somatotropina ottenuta mediante DNA ricombinante, è stata osservata la presenza di anticorpi contro l'ormone nel 57% dei pazienti trattati a fronte del 2% con l'originatore. Il problema è stato risolto introducendo nel processo di produzione un'ulteriore purificazione che ha corretto l'eccesso di proteine di *E. coli* [29]. I processi produttivi sono fattori critici non solo per i biosimilari ma per tutti i farmaci biologici. L'eliminazione dell'albumina umana dalla formulazione in vendita in Europa di Eprex™, epoetina alfa, è stata associata a un aumento di tre volte dell'incidenza di aplasia [30].

Il monitoraggio post-commercializzazione dell'immunogenicità e in generale della sicurezza d'impiego dei biosimilari è parte integrante del processo di valutazione dell'EMA, che richiede per ogni biosimilare autorizzato un dettagliato e specifico piano di minimizzazione del rischio (*Risk Minimization Plan*, RMP). Oltre alla raccolta di segnalazioni spontanee e informazioni d'impiego in popolazioni speciali, il RMP può includere studi sulla sicurezza d'impiego, la messa a disposizione di materiali educazionali e la limitazione della prescrizione [31, 32]. Una minoranza di Autori si è domandata se non si tratti di un eccesso di prudenza nei confronti dei biosimilari, tale da farli percepire "più rischiosi" rispetto agli originatori [18]. È certamente più numerosa la fazione di chi sostiene che la sostituibilità automatica va evitata perché comprometterebbe l'efficienza dei RMP, interferendo con la capacità di tracciare la comparsa di immunogenicità o altri problemi di sicurezza [17].

Sostituibilità: fattore chiave per lo sviluppo dei biosimilari

I primi biosimilari di somatotropina sono stati approvati in Europa nell'aprile 2006; la loro quota di mercato a valori nel 2011 è stata del 4%; filgrastim, approvato a settembre 2008, ha raggiunto invece il 25%. In confronto ai generici, questi risultati appaiono piuttosto modesti; secondo gli analisti di mercato i fattori chiave di questo "insuccesso" sarebbero due: la contenuta riduzione di prezzo rispetto agli originatori, - in media 30%, rispetto al 60-70% dei generici, - e i dubbi in merito alla sicurezza d'impiego [33]. La Germania da sola rappresenta il 34% del mercato europeo dei biosimilari: un "successo" dovuto a diversi fattori, a cominciare dall'elevata immagine di affidabilità di cui godono i generici sia presso i medici che i pazienti, tanto da essere considerati alla pari dei farmaci di marca. Inoltre, sebbene la sostituibilità sia affidata esclusivamente al medico, l'associazione medica tedesca ha dichiarato che non sussistono particolari problemi di sicurezza d'impiego nel caso di prescrizione dei biosimilari, citando a supporto le linee guida dell'EMA [34].

Nel 2009 la *Federal Trade Commission* (FTC) ha pubblicato un'analisi sulla competitività dei biosimilari sottolineando che le dinamiche di mercato sono differenti rispetto a quelle dei generici. L'immissione in commercio di farmaci equivalenti determina una rapida erosione del mercato dei *branded* riferibile a diversi fattori fra loro interdipendenti: ampia disponibilità di prodotti, marcata riduzione del prezzo e possibilità di una sostituzione automatica fra i due prodotti.

Secondo la FTC, questo scenario cambia radicalmente nel caso dei biosimilari dove i concorrenti sono certamente molto meno perché lo sviluppo e la produzione di biologici richiede ingenti investimenti. Quindi è ragionevole aspettarsi 2 o 3 biosimilari per originatore e lo sconto iniziale di prezzo sarebbe contenuto fra il 10% e il 30%. Infine la scarsa competitività del mercato dei biosimilari è penalizzata dalla mancanza di sostituibilità automatica con l'originatore, che ne limita di fatto la prescrizione ai soli pazienti di prima diagnosi. A differenza dei generici, la quota di mercato dei biosimilari difficilmente potrebbe superare negli anni il 30%, così riducendo in modo significativo le iniziali speranze di risparmio dei servizi sanitari.

La FTC ha quindi posto una condizione: i biosimilari devono sostituire gli originatori ed essere intercambiabili così come avviene per i generici [35]. Per questo, il Congresso degli Stati Uniti ha dato mandato alla *Food and Drug Administration* (FDA) di emanare un processo di approvazione abbreviato per i biosimilari che arrivi a dimostrare l'intercambiabilità in base a questi criteri:

- 1) caratteristiche chimico fisiche molto simili e medesimo meccanismo di azione che permettano di ottenere la medesima efficacia clinica attesa con l'originatore;
- 2) nei trattamenti ripetuti il rischio di eventi avversi o di una minore efficacia associato alla sostituzione dell'originatore con il biosimilare e viceversa non sia maggiore rispetto al rischio di somministrare solo l'originatore [36].

La proposta della FDA

A novembre 2010 si è tenuta un'audizione pubblica, in cui si sono delineate le posizioni dei diversi attori. Come atteso, l'associazione dei produttori farmaceutici (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, PhRMA), ha sostenuto la tesi che le conoscenze scientifiche non sono sufficienti per sostenere l'interscambiabilità e quindi lo sviluppo dei biosimilari deve essere "simile" a quello degli originatori.

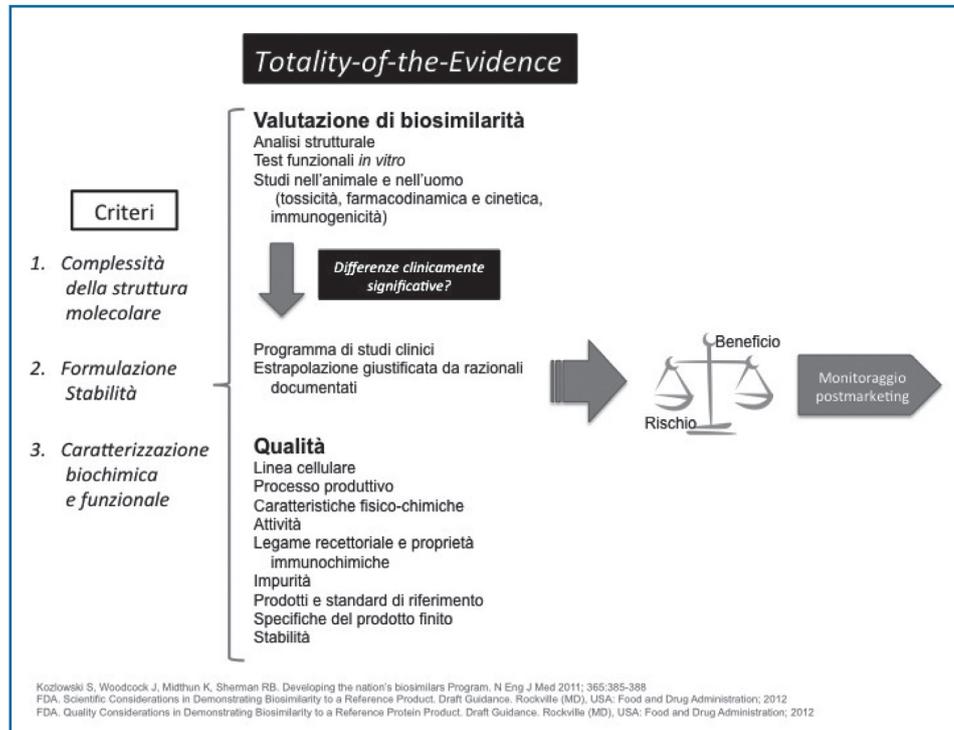
Al contrario, la *Generic Pharmaceutical Association* (GPhA) ha ribattuto che la duplicazione degli studi non necessari aumenterebbe solo i costi e rappresenterebbe una significativa barriera competitiva. L'intercambiabilità dovrebbe basarsi sulla dimostrazione che la sicurezza d'impiego, la purezza del principio attivo e la potenza farmacologica non modificano l'effetto terapeutico anche in caso di sostituzioni multiple fra biosimilare e originatore.

Dopo un'attesa più lunga del previsto, finalmente a Febbraio 2012 la FDA ha pubblicato tre linee guida: la prima è incentrata sui criteri scientifici che sottintendono la dimostrazione di biosimilarità [37] mentre la seconda esamina gli aspetti di ordine qualitativo [38]. Secondo la FDA, i progressi compiuti nella caratterizzazione e nella comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci biologici sono già oggi sufficienti per dimostrare un elevato grado di similarità e per confidare che il loro profilo di sicurezza ed efficacia non sia inferiore all'originatore. L'impiego di diverse tecniche di laboratorio permette di identificare e confrontare le "impronte digitali" di due farmaci biologici, così come è già successo per le EBPM. Lo sviluppo di queste tecniche permetterà di ridurre nei prossimi anni la necessità di condurre sia esperimenti in modelli animali che studi clinici.

La selezione dei materiali e la produzione sono fattori critici per la similarità: essi ricadono sotto la piena responsabilità dei produttori, che devono investire nello sviluppo di nuove metodiche analitiche e nel miglioramento continuo dei processi produttivi. In altre parole, i produttori di biosimilari non possono permettersi di dimenticare le norme di buona fabbricazione, come a volte è accaduto per le molecole di sintesi; di conseguenza solo pochi e qualificati produttori di generici potranno ambire ad entrare nel mercato dei biosimilari [39].

La valutazione di biosimilarità potrà basarsi su tre aspetti fondamentali: complessità della struttura molecolare; formulazione farmaceutica e stabilità; e caratterizzazione biochimica e funzionale. Essi saranno valutati secondo un approccio *Totality-of-the-Evidence*, ovvero la FDA prenderà in considerazione tutte le informazioni disponibili: analisi strutturale, test funzionali in vitro e studi di farmacodinamica, farmacocinetica e immunogenicità nell'animale e nell'uomo (**Figura 1**). L'obiettivo principale è di identificare le differenze verso l'originatore e valutarne le possibili implicazioni cliniche [40, 41]. Le differenze " clinicamente rilevanti " richiederanno la conduzione di un

Figura 1
Valutazione di biosimilarità
e aspetti qualitativi proposti
dalla *Food and Drug*
Administration
(Febbraio 2012).



esteso programma di studi clinici di confronto; in caso contrario c'è la possibilità che la FDA possa approvare il biosimilare a fronte di un piano clinico limitato, minimizzando tempi e costi di approvazione [42]. Un'opportunità particolarmente interessante per i produttori che sono in tal modo incentivati a sviluppare copie fedeli dei farmaci biologici di riferimento. I programmi di monitoraggio post-marketing potranno essere parte integrante dell'autorizzazione alla immissione in commercio, in sintonia con quanto già attuato dall'EMA [37]. La valutazione degli aspetti qualitativi prenderà in considerazione la linea cellulare, le caratteristiche chimico-fisiche e la potenza del principio attivo, il legame recettoriale e le proprietà immunoistochimiche. Il processo produttivo sarà valutato nel dettaglio, includendo le impurità, le specifiche del prodotto finito e la stabilità [38].

La terza linea guida [43] è una serie di domande e risposte. La risposta alla domanda I.14, - se un produttore può richiedere la valutazione d'intercambiabilità, - è di non facile interpretazione: secondo la FDA è possibile definire in modo prospettico i requisiti tecnici già al momento dell'avvio della procedura ma sarebbe "difficile". Come dire: oggi siamo incerti e in futuro potremmo cambiare idea. Una risposta generica che ha scontentato molti. Di fatto la FDA non ha definito quali siano i requisiti necessari per l'intercambiabilità [42], assolvendo per il momento in modo vago a quanto richiesto dal *Biologics Price Competition and Innovation Act* [36]. L'argomento è stato ripreso durante l'audizione dell'11 maggio 2012 che, senza portare a particolari sviluppi, ha soprattutto confermato che il confronto fra produttori originatori contro biosimilari sia focalizzato sull'intercambiabilità [44].

È ragionevole dedurre che il compito assegnato dal Congresso alla FDA sia più gravoso del previsto e che l'agenzia, in difficoltà, tenti di prendere tempo. Un articolo comparso nell'agosto 2011 a firma di funzionari della FDA aveva prospettato che l'interscambiabilità dovesse fondarsi sulla dimostrazione che

- a) il biosimilare permette di ottenere la stessa efficacia clinica in ogni paziente;
- b) il rischio associato alla sostituzione alternata dei due prodotti non è maggiore rispetto al proseguimento della terapia con il farmaco di riferimento [39]. Rimane "solo" da chiarire quali dati sono necessari e quali precauzioni adottare per evitare la sostituzione fra biologici non intercambiabili fra loro.

Conclusioni

La “storia” dei biosimilari è solo al suo inizio e sta evolvendo, spinta dalla necessità per i servizi sanitari, pubblici o privati, di tenere sotto controllo la continua crescita dei costi pur continuando a erogare farmaci biologici più efficaci e tollerati. Il mantenimento della sostenibilità della spesa sanitaria è anche interesse dei produttori di farmaci in quanto l’alternativa della riduzione della spesa sanitaria pubblica, al di là delle implicazioni etiche e sociali, sarebbe ragionevolmente associata alla contrazione della domanda nei Paesi cosiddetti “benestanti” e alla stagnazione in quelli emergenti. Inoltre, il mercato dei biosimilari offre ai *big pharma* un’opportunità concreta di continuare a crescere nonostante la perdurante carenza di innovazione e la perdita della copertura brevettuale dei *blockbuster*, i farmaci da almeno un miliardo di dollari di fatturato annuo.

Che i biosimilari avanzino è dimostrato dal fatto che EMA e FDA non solo hanno da tempo emanato normative ma hanno già tenuto decine di audizioni per delineare lo sviluppo di diversi biosimilari, in particolare degli anticorpi monoclonali. Come risultato, diversi programmi preclinici e clinici sono già in corso [40, 45].

La sostituibilità è il fattore chiave per stimolare una concorrenza seppur ristretta a produttori con adeguate risorse finanziarie e in possesso delle competenze necessarie per sviluppare e produrre i biosimilari.

La lentezza con cui la FDA sta affrontando la definizione dei criteri di sostituibilità indica come sia necessario progredire nella caratterizzazione delle molecole in modo da definire parametri affidabili di similarità, così da coniugare i vantaggi di uno sviluppo abbreviato con il rispetto assoluto del principio bioetico del *primum non nocere*. Occorre dare tempo agli scienziati di svolgere il proprio lavoro e sono necessari adeguati investimenti in ricerca. Nonostante la crisi, il compito dei governi e delle autorità sanitarie sarebbe proprio il finanziamento della ricerca in modo da accelerare la disponibilità dei biosimilari. Al contrario, ostacolare o addirittura proibire la sostituibilità non sembra una soluzione lungimirante, proprio nell’interesse dei pazienti.

Bibliografia

- [1] OECD. Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing. 2012.
- [2] Mastropasqua N, Lomazzi V, Giuseppone V, Del G, Raffaele, Laterza E. Relazione sulla Gestione Finanziaria delle Regioni. 2012; 1-489.
- [3] CENSIS. Quale sanità dopo i tagli? Quale futuro per le risorse in sanità? 2012; 11862-2012
- [4] Pammolli F, Salerno NC. L’integrazione pubblico-privato nel finanziamento della sanità e dell’assistenza alla persona. Quaderno CeRM. 2010; 3: 1-63.
- [5] Appleby J. Can we afford the NHS in future? Bmj. 2011; 343: d4321-d4321.
- [6] Baicker K, Chernew ME. The economics of financing Medicare. The New England journal of medicine. 2011; 365: e7, PMID = {21751901}.
- [7] Blendon R, Benson J. The Public’s Views about Medicare and the Budget Deficit. N Engl J Med. 2011; 365: e8.
- [8] Pammolli F, Salerno NC. Le differenze regionali nella governance della spesa sanitaria. Working Paper. 2011; 2: 1-109.
- [9] Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere FIASO. Primi risultati economici dell’applicazione del DL sulla “Spending Review” nelle Aziende del Servizio Sanitario Nazionale. I Quaderni FIASO. 2012; 12/2012: 1-32.
- [10] editor. L’uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2012. Roma: AIFA; 2012: 1.
- [11] OsMed GdI. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore. 2012: 1.
- [12] Drugs P. Drugs at the Clinical Stage - In the Pipeline. 2013
- [13] IMAP. Pharma & Biotech Industry Global Report. 2011. IMAP; 2010: 1.
- [14] Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? Nat Rev Drug Discov. 2012; 11: 426-428.
- [15] Engineer D. Innovations: GlycoFi Bought by Merck. 2006.
- [16] Merck. Merck Bioventures. 2011.
- [17] Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Vecchio LD, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. Drug discovery today. 2012; 17: 63-70, PMID = {21856438}.
- [18] Ebberts HC, Crow SA, Vullo AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat Biotechnol. 2012; 30: 1186-1190, PMID = {23222784}.
- [19] EMA. Biosimilar. 2013.
- [20] EMA. Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal product. 2011.
- [21] EMA. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2012.
- [22] Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. European journal of haematology. 2011; 86: 277-288, PMID = {21175852}.
- [23] AIFA. Position paper: i farmaci biosimilari. Maggio 2013
- [24] Consiglio di Stato. Sentenza n. 7690/2009. 2009.
- [25] Consiglio di Stato. Sentenza n. 3572/2011. 2011.
- [26] Farmaco CRD. Medicinali biosimilari: modalità di inserimento e raccomandazioni per l’uso. Documento PTR n. 152. 2011.
- [27] Cursi C, Tomassini A, De Lillo S. Legislatura 16° - Disegno di legge N. 1875. Modifiche al decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria e nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari. Atti Parlamentari Senato della Repubblica. 2009; XVI Legislatura.

- [28] EMA. Guideline for medicinal products for human use (CHMP). 2007.
- [29] EMA. Omnitrope: EPAR - Scientific discussion. 2006.
- [30] Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1403-8.
- [31] Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT plus*. 2009; 2: i27-i36.
- [32] Zuniga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19: 661-669.
- [33] Health IMS. Shaping the Biosimilars Opportunity: a Global Perspective on the Evolving Biosimilars Landscape. New York, USA: IMS Health. 2011.
- [34] Ärzteschaft Add. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. Berlin. 2008.
- [35] Federal Trade Commission FTC. Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition. 2009.
- [36] Congress USA. Patient Protection and Affordable Care Act. Title VII - Improving Access to Innovative Medical Therapies. Subtitle A - Biologic Price Competition and Innovation. 2009.
- [37] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration. 2012.
- [38] FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration; 2012.
- [39] Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med*. 2011; 365: 385-8.
- [40] Biosimilar Biological Products Food and Drug Administration. 2012.
- [41] Calvo B, Zuniga L. The US approach to biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *BioDrugs*. 2012; 26: 357-61.
- [42] Barlas S. FDA Readies New Guidance and User Fee Program for Biosimilars: Drug interchangeability and user fees are contentious issues the FDA must resolve. Is the FDA up to the task? *Biotechnol Healthc*. 2012; 9: 28-9.
- [43] FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration. 2012.
- [44] Philippidis A. FDA's Hearing for Biosimilars Showcased Issues Ranging From Definitions to Study Requirements to IP. 2012.
- [45] Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol*. 2012; 30: 1179-85.