

INFORMATIVA RIVOLTA AI PAZIENTI

I FARMACI BIOSIMILARI: CURARSI INFORMATI

Conosce i farmaci biosimilari ?

Negli ultimi decenni l'avvento delle biotecnologie ha reso possibile lo sviluppo di farmaci che si sono rivelati estremamente efficaci e specifici per molte patologie gravi. Si tratta di farmaci biologici, prodotti con biotecnologie, di cui hanno già beneficiato milioni di pazienti affetti da malattie come i tumori, la sclerosi multipla, il diabete, l'artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni e rare.



Un **farmaco biologico** è un farmaco che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica, ad esempio microrganismi, cellule animali o umane. Ciò rappresenta la grande differenza esistente tra i farmaci "classici" e i farmaci biologici in quanto i primi derivano un processo di sintesi chimica; gli altri, invece, sono prodotti da organismi viventi. I principi attivi dei farmaci biologici sono più grandi e complessi di quelli dei farmaci non biologici e solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Per organismi viventi si intendono delle cellule all'interno delle quali è stato inserito un gene che consente loro di produrre una specifica proteina: in qualche caso si tratta di proteine già presenti nel corpo umano come, ad esempio, l'insulina, l'ormone della crescita o l'eritropoietina.

Aspirina
21 atomi



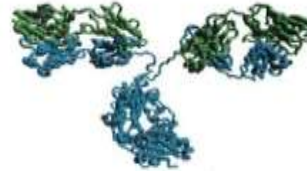
Farmaco chimico

Ormone umano
della crescita
3.000 atomi



Farmaco biologico
a struttura semplice

Anticorpo
monoclonale
25.000 atomi



Farmaco biologico
a struttura complessa

Le caratteristiche specifiche dei biosimilari

I primi farmaci biologici sono stati approvati negli anni Ottanta: per alcuni di essi i brevetti o diritti di esclusiva sono già scaduti, per molti altri scadranno nei prossimi anni. Un **farmaco biosimilare** è un medicinale molto simile ad un altro medicinale biologico già commercializzato nell'UE (il cosiddetto farmaco di riferimento). Le aziende possono commercializzare i biosimilari approvati alla scadenza della protezione brevettuale nel relativo mercato di riferimento (dopo 10 anni).

Ai biosimilari, in quanto farmaci biologici, si applicano tutte le regole relative agli altri medicinali biologici.

A causa della variabilità naturale della fonte biologica e del processo produttivo -unico per ciascun produttore - si possono verificare differenze di poco rilievo tra il biosimilare e il suo medicinale di riferimento o tra lotti diversi dello stesso prodotto. Si tratta di differenze non clinicamente significative in termini di sicurezza o di efficacia e durante la fabbricazione sono sempre in vigore controlli rigorosi per garantire che le differenze determinate dalla variabilità naturale non influenzino il funzionamento o la sicurezza del farmaco.

Un biosimilare non è identico al suo prodotto di riferimento, ma **essenzialmente simile in termini di qualità, sicurezza ed efficacia**. La variabilità tra un biosimilare e il medicinale di riferimento è paragonabile a quella che può verificarsi tra diversi lotti della stessa specialità farmaceutica biologica.

Ad oggi, nella maggior parte dei casi, i principi attivi dei biosimilari approvati nell'UE sono rappresentati da proteine. In questi casi il biosimilare e il farmaco di riferimento devono contenere la **stessa proteina** con la **stessa sequenza amminoacidica** e la **stessa struttura tridimensionale** da cui dipende l'attività biologica della sostanza, che ovviamente deve essere la stessa per il biosimilare e il farmaco di riferimento. Biologico e biosimilare debbono inoltre contenere la **stessa dose** e prevedere la **stessa via di somministrazione**.

Le uniche differenze consentite – se non precludono la sicurezza e l'efficacia – possono riguardare ad esempio la formulazione del medicinale (es. eccipienti), la presentazione (es. polvere solubile invece della soluzione pronta per l'uso) o il dispositivo di somministrazione (es. nel caso di somministrazione con penna preriempita).

Le caratteristiche specifiche dei farmaci biosimilari

Alto livello di similarità con il medicinale di riferimento	Il biosimilare ha proprietà fisiche, chimiche e biologiche molto simili ai medicinali di riferimento. Ci possono essere differenze minori rispetto al medicinale di riferimento che non sono clinicamente significative in termini di sicurezza o di efficacia
Nessuna differenza clinicamente significativa rispetto al farmaco di riferimento	Non ci sono differenze negli effetti clinici. Studi clinici propedeutici all'approvazione di un biosimilare confermano che le differenze non avranno alcun effetto sulla sicurezza e sull'efficacia
Variabilità mantenuta entro limiti rigorosi	La variabilità minore è consentita solo quando le prove scientifiche dimostrano che non influisce sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare. Il range di variabilità consentito per un biosimilare è lo stesso di quello consentito tra i lotti del medicinale di riferimento
Stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza ed efficacia	I farmaci biosimilari sono approvati secondo gli stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza e efficacia applicabili a qualsiasi altro farmaco

Perché i biosimilari non sono considerati farmaci generici?

Il farmaco biosimilare non è e non può essere considerato il generico-equivalente di un farmaco biologico a causa della variabilità naturale intrinseca alla natura stessa dei farmaci biologici e alla complessità del processo produttivo basato sull'uso delle biotecnologie che non consentono una replica esatta. Pertanto, l'approvazione dei farmaci biosimilari richiede studi più complessi rispetto a quelli necessari per l'approvazione dei generici-equivalenti, per garantire che le differenze minime eventualmente rilevate non influenzino la sicurezza o l'efficacia del medicinale.

Farmaci generici	Farmaci biosimilari
Sono generalmente derivanti da un processo di sintesi chimica	Sono ottenuti da una fonte biologica
È generalmente possibile ottenere esattamente la stessa molecola	È possibile riprodurre la molecola con un elevato grado di somiglianza come conseguenza dei metodi unici di biomanufacturing e a causa della variabilità biologica naturale
Sono generalmente a molecole più piccole e più facili da caratterizzare	Si tratta di molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
Sono richiesti dati completi sulla qualità farmaceutica	Oltre ai dati completi sulla qualità farmaceutica sono richiesti studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
Il loro sviluppo è basato sulla dimostrazione della bioequivalenza (la dimostrazione cioè del fatto che il medicinale generico-equivalente e il prodotto di riferimento, in condizioni simili, rilasciano la sostanza attiva nell'organismo allo stesso tasso e nella stessa misura	Il loro sviluppo è basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di comparabilità (ovvero il confronto globale testa a testa del biosimilare con il medicinale di riferimento per evidenziare un'elevata similarità nella struttura chimica, nella funzione biologica, nell'efficacia, nella sicurezza e nell'immunogenicità
I requisiti clinici di dati sono principalmente studi di bioequivalenza farmacocinetica	Oltre agli studi comparativi farmacocinetici e farmacodinamici, potrebbero essere necessari dati di sicurezza e di efficacia, in particolare per i farmaci biologici più complessi
Tutte le indicazioni approvate per il medicinale di riferimento possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici	L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione. Tuttavia, i test clinici confermativi con il biosimilare non sono di solito necessari in tutte le indicazioni che sono state approvate per il medicinale di riferimento. Dopo la dimostrazione della biosimilarità, l'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni è possibile se le prove scientifiche disponibili riguardano tutti gli aspetti specifici di queste indicazioni

Qual' è la normativa di riferimento ?



Dal 1995 tutti i farmaci biologici devono essere valutati a livello centrale dall'EMA tramite la cosiddetta "procedura centralizzata". In caso di parere scientifico positivo emanato dal Comitato per i Prodotti Medicinali ad uso umano (CHMP), la Commissione europea prende una decisione formale sull'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dal 2004 l'Europa ha introdotto uno specifico percorso normativo e regolatorio anche per lo sviluppo e l'autorizzazione dei farmaci biosimilari: a questi ultimi si applicano gli stessi principi generali adottati a livello comunitario per i farmaci biologici di riferimento.

L'autorizzazione all'immissione in commercio presso l'EMA passa dal vaglio di specifici comitati scientifici dell'EMA sui medicinali umani e sulla sicurezza (CHMP e PRAC), nonché da esperti dell'UE sui medicinali biologici (Biologics Working Party) e da specialisti sui biosimilari (Biosimilar Working Party) che esprimono il proprio parere scientifico.

Per garantire che il biosimilare approvato e il suo farmaco di riferimento abbiano lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia, la legislazione comunitaria definisce quali studi devono essere eseguiti per il farmaco biosimilare al fine di dimostrarne la comparabilità in termini di qualità, sicurezza ed efficacia (effetto terapeutico) con il farmaco di riferimento, e di dimostrare l'assenza di significative differenze cliniche rispetto al farmaco di riferimento.

È possibile sostituire un biologico con un biosimilare (cosiddetto “switch”)?

Sì, il medico può decidere sia di avviare una nuova terapia direttamente con il farmaco biosimilare, sia di sostituire in corso di trattamento il biologico con il suo rispettivo biosimilare (e viceversa), fornendo sempre al paziente le informazioni necessarie. Non ci sono basi scientifiche per ritenere che potrebbero verificarsi reazioni avverse a causa del passaggio da un medicinale all'altro.



Il farmacista può sostituire il medicinale prescritto dal medico con un suo biosimilare (sostituibilità automatica) come avviene per i medicinali equivalenti?

No, né il farmacista né il paziente possono cambiare la prescrizione del medico.

I farmaci biosimilari possono causare reazioni avverse diverse rispetto a quelle dei biologici di riferimento?

No, le possibili reazioni avverse previste sono simili a quelle associate al medicinale di riferimento.

Cosa fare nel caso si manifesti una reazione avversa?

E' opportuno segnalare la reazione avversa dovuta all'assunzione del farmaco.

E' possibile effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa rivolta al cittadino che è possibile scaricare dal sito dell'AIFA e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax
- direttamente online sul sito VigiFarmaco (<https://www.vigifarmaco.it/>) seguendo la procedura guidata
- rivolgendosi ad un operatore sanitario (medico, farmacista) che provvederà a compilare ed inviare la scheda per vostro conto.

Conclusioni

I farmaci biosimilari sono del tutto simili agli originatori di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza. La variabilità tra un biosimilare e il medicinale di riferimento è paragonabile a quella che può verificarsi tra diversi lotti della stessa specialità farmaceutica biologica. Quindi i vantaggi della somministrazione di un biosimilare sono soprattutto economici perché la disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante. Quindi, **i medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e**

sull'accesso a terapie ad alto impatto economico. I biosimilari costituiscono sicuramente, per il SSN, una notevole opportunità. Il loro utilizzo consente di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano, riducendo gli oneri finanziari a carico del sistema, elemento essenziale per poter mantenere sostenibile nel tempo il nostro sistema sanitario, ancora fortemente connotato dalla universalità del diritto alla salute.



Glossario

Reazioni avverse ai farmaci. Evento medico indesiderato che si registra dopo l'uso di un medicinale. Le sospette ADR (Adverse Drug Reactions) sono eventi segnalati alle autorità che non sono necessariamente causati dal medicinale.

Bioequivalenza. Si ha quando due medicinali, in condizioni simili, rilasciano nell'organismo la stessa sostanza attiva allo stesso tasso e nella stessa misura.

Biosimilarità. È la dimostrazione di una elevata somiglianza con una medicina biologica di riferimento in termini di struttura chimica, attività biologica ed efficacia, sicurezza e profilo di immunogenicità, basata principalmente su studi completi di comparabilità.



Biotecnologia. Tecnologia che si basa su sistemi biologici, organismi viventi o componenti dagli organismi viventi (come i geni o gli enzimi) per produrre un prodotto specifico. Un medicinale ottenuto dalla biotecnologia è spesso stato prodotto inserendo un gene all'interno di specifiche cellule, in modo da produrre la proteina desiderata.

Comparabilità. È il confronto testa-a-testa tra un biosimilare e il proprio farmaco di riferimento per escludere qualsiasi differenza significativa tra essi in termini di struttura e funzione. Questo principio scientifico è usato abitualmente quando viene introdotto un cambiamento nel processo produttivo dei medicinali realizzati con le biotecnologie, per garantire che la modifica non alteri sicurezza ed efficacia del prodotto.

Intercambiabilità. Si riferisce alla possibilità di sostituire un farmaco con un altro medicinale da cui ci si attende lo stesso effetto clinico.

Tecnologia del DNA ricombinante. Tecnologia che coinvolge la combinazione di sequenze di DNA che non si verifica in natura, ad esempio inserendo un gene necessario alla produzione di una proteina terapeutica.

Farmaco di riferimento. È un farmaco biologico approvato nell'UE scelto da una azienda farmaceutica come riferimento per il confronto su qualità, sicurezza ed efficacia del proprio biosimilare.

Sostituzione. Erogazione di un farmaco al posto di un altro valutato come equivalente e intercambiabile a livello farmacologico senza consultare il prescrittore.

Switching. La scelta del prescrittore di sostituire un farmaco con un altro medicinale con lo stesso intento terapeutico.