****

**Biosimilari - Scheda informativa**

**Che cos’è un biosimilare?**

* Il biosimilare è un farmaco biologico comparabile a un altro medicinale biologico già autorizzato (il cosiddetto “medicinale di riferimento”).
* I biologici sono molecole complesse, di grandi dimensioni e di origine naturale: umana, animale o da microrganismi1. Poiché sono prodotti da organismi viventi, attraverso processi di sintesi estremamente complessi, con centinaia di passaggi di isolamento e purificazione, non possono esistere due lotti identici di un biologico, sia esso originatore o biosimilare2.I farmaci biotecnologici sono diversi dai medicinali tradizionali, che si ottengono combinando ingredienti chimici semplici per formare molecole di piccole dimensioni3.
* Vengono chiamati biosimilari perché sono stati sviluppati per essere molto simili (non “identici”) a farmaci biologici già in commercio3. I biosimilari sono generalmente introdotti sul mercato a un prezzo inferiore rispetto al loro farmaco di riferimento, dopo che siano scaduti brevetto e Certificato di Protezione Complementare dell’originatore4.
* Prima di essere approvati dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), i biosimilari sono sottoposti a severi test di comparabilità per garantire che siano equivalenti al prodotto di riferimento5.

**Regolamentazione**

* È stato sviluppato un sistema rigoroso per la valutazione dei medicinali biosimilari che confronta - secondo criteri severi - qualità, sicurezza ed efficacia del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento.
  + Al momento della presentazione del dossier registrativo ai fini dell’approvazione, i produttori di biosimilari sono tenuti a fornire sia dati di sicurezza ed efficacia provenienti da studi sia non-clinici che clinici (per garantire la piena comparabilità in termini di qualità, efficacia e sicurezza), sia un monitoraggio post-autorizzativo e un piano di gestione del rischio5.
  + Anche la presentazione di “dati di comparabilità” è essenziale per dimostrare che il biosimilare non presenta differenze significative rispetto al prodotto di riferimento5.
* Il principio attivo di un biosimilare e del suo medicinale di riferimento è lo stesso, sebbene possano esservi differenze di minore entità a causa della natura complessa di queste molecole e dei complessi metodi di produzione. Dal momento che sia il medicinale di riferimento che il biosimilare hanno un grado di variabilità naturale, vengono condotti studi per assicurarsi che tali differenze non influiscano sulla sicurezza e sull’efficacia del biosimilare6.
* La procedura di registrazione è la stessa per tutti i farmaci biologici: è centralizzata a livello europeo ed è vincolante per ogni Stato membro7. L’EMA (Agenzia Europea per i Medicinali), attraverso il Comitato per i Prodotti Medicinali ad uso umano (CHMP), rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio dopo aver valutato informazioni generali, materie prime (principio attivo ed eccipienti), processo di produzione, controlli di qualità, caratterizzazione e controllo della sostanza attiva e i risultati degli studi clinici di fase I e III. In Italia, l’AIFA valuta la rimborsabilità del farmaco biosimilare, ne decide il regime di dispensazione e ne negozia il prezzo con il produttore.
* Il primo biosimilare ad essere approvato da EMA è stato l’ormone della crescita umano Omnitrope® (somatropina) nel 2006. Attualmente in Europa ci sono 20 biosimilari approvati per il trattamento di patologie quali tumore, diabete, malattie infiammatorie autoimmuni, infarto, ictus e sclerosi multipla3,8. Sia i farmaci di riferimento che i medicinali biosimilari sono prodotti in condizioni rigorosamente controllate, per garantire che siano conformi e della qualità richiesta, secondo la cosiddetta Buona Pratica di Fabbricazione (GMP - Good Manufacturing Practice)7.
* Se il prodotto di riferimento ha più di un’indicazione terapeutica, la sicurezza e l’efficacia del biosimilare vengono verificate nella popolazione di pazienti più sensibili, ovvero la/le indicazione/i in cui eventuali differenze tra biosimilare e prodotto di riferimento abbiano maggiori probabilità di manifestarsi. Questi dati, previo giudizio di EMA e del CHMP, possono quindi essere estrapolati per altre indicazioni9.
* L’estrapolazione dei dati è un consolidato strumento scientifico e regolatorio, utilizzato per molti anni nell’Unione Europea: è stata ammessa, ad esempio, in caso di cambiamenti nel processo di fabbricazione di un biologico di riferimento e di introduzione di una nuova formulazione sottocutanea di un farmaco endovenoso10. Può essere applicata se la biosimilarità al prodotto di riferimento è stata dimostrata da un esercizio di comparabilità completo, comprensivo della valutazione dell’efficacia, della sicurezza e dell’immunogenicità biosimilare in un’indicazione chiave.
* I biosimilari possono essere commercializzati solo quando i diritti di esclusiva del medicinale di riferimento sono scaduti; devono essere trascorsi almeno 10 anni dall’autorizzazione del prodotto di riferimento, prima che un biosimilare possa essere immesso in commercio da un’altra azienda11.

**Profilo di sicurezza**

* I biosimilari devono avere lo stesso profilo di sicurezza del loro medicinale di riferimento. Un documento informativo di consenso pubblicato dalla Commissione Europea nel 2013 afferma che, al momento della pubblicazione, non erano stati rilevati particolari problemi di sicurezza per i medicinali biosimilari approvati e commercializzati4.
* Come per tutti i medicinali, sono istituiti sistemi di farmacovigilanza per monitorare la sicurezza dei biosimilari dopo l’autorizzazione6.
* Con la nuova legislazione comunitaria di farmacovigilanza, i biosimilari fanno parte del gruppo di medicinali identificati da un triangolo nero. Non essendo identici al prodotto di riferimento, sono di conseguenza soggetti a monitoraggio addizionale per la sicurezza e l'efficacia12.

**Biosimilari vs generici**

* I medicinali generici sono molecole di piccole dimensioni, identici ai loro prodotti di riferimento per forma farmaceutica, sicurezza, efficacia, via di somministrazione, qualità e funzionalità16.
* A differenza dei generici, i biosimilari non sono copie del biologico di rifermento. Per ottenere l’approvazione, deve essere condotto un esercizio di comparabilità approfondita, che include valutazioni sia precliniche che cliniche, volto a dimostrare che un biosimilare è equivalente al prodotto di riferimento in termini di qualità, sicurezza ed efficacia5.
* I medicinali generici seguono un processo meno rigoroso e non sono richiesti studi clinici per la valutazione di sicurezza ed efficacia. Una società che richiede all’EMA l’autorizzazione all’immissione in commercio deve fornire informazioni sulla qualità del medicinale generico e solitamente anche dati di bioequivalenza che dimostrino che il generico produce nell’organismo gli stessi livelli di principio attivo del prodotto di riferimento17.
* Il processo di produzione dei biosimilari, rispetto ai generici, è molto più costoso, sofisticato e ad uso intensivo di risorse, richiedendo linee di produzione dedicate e formazione specializzata4.
* I generici tendono ad essere sostanzialmente più economici dei loro prodotti di riferimento di marca, per i loro costi di ricerca e sviluppo estremamente bassi18. Lo sconto del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento potrebbe essere inferiore al generico, ma il risparmio complessivo dovrebbe essere significativo, a causa dei costi elevati dei farmaci biologici19.

**Costo-efficacia**

* L’Europa ha urgente bisogno di tenere sotto controllo la spesa sanitaria, specie a fronte dell’invecchiamento della popolazione.
* La popolazione dell’EU dovrebbe raggiungere i 517 milioni nel 2060, con circa un terzo dei cittadini di età ≥65 anni13. Questo cambiamento dovrebbe influire in misura considerevole sulle finanze pubbliche nell’EU. Sulla base delle politiche attuali, le voci di spesa pubblica correlate all'età della popolazione, quali sanità e assistenza a lungo termine, dovrebbero aumentare dal 4,1% a circa il 29% del PIL tra il 2010 e il 206013.
* L’utilizzo di medicinali biologici sta aumentando, secondo un tasso di crescita molto superiore a quello del mercato farmaceutico globale7. I rapporti sulla spesa globale per i farmaci indicano che i biologici dovrebbero rappresentare il 19-20% del valore totale del mercato entro il 201714.
* Nonostante i biologici rappresentino un’efficace opzione di trattamento per i pazienti con patologie croniche, il loro prezzo può impedirne un uso diffuso7.
* I biosimilari sono spesso meno costosi del prodotto di riferimento3; ciò significa che possono offrire ai sistemi sanitari soluzioni economicamente vantaggiose per le esigenze dei pazienti15.
* Una delle nuove aree di sviluppo più significative è rappresentata dagli anticorpi monoclonali biosimilari, che si prevede costeranno il 10-30% in meno dei loro prodotti di riferimento, con un potenziale risparmio per i sistemi sanitari europei di 1,8 - 20,4 miliardi di Euro tra il 2007 e il 202015.

**Bibliografia:**

1 What is a biological product? FDA <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516>

[Last accessed 13.10.14](http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516.htm%20Last%20accessed%2013.10.14)

2 Weise M, et al. Biosimilars: What clinicians should know. Blood 2012; 120(26):5111-5117

3 Biological and Biosimilar Medicines Fact Sheet 2: An Information and Advocacy Toolkit for Patients' Organizations, IAPO <http://iapo.org.uk/sites/default/filesfiles/IAPO%20Factsheet_2.pdf> Last accessed 7.10.14

4 What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus document, European Commission 2013 <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf> Last accessed 13.10.14

5 Quick Guide on Biological and Biosimilar Medicines. IAPO November 2013 <http://iapo.org.uk/sites/default/filesfiles/IAPO%20Quick%20Guide.pdf> Last accessed 7.10.14

6 Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) Biosimilar Medicines European Medicines Agency 27 September 2012 <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf> Last accessed 6.10.14

7 FAQs About Biosimilar Medicines. European Generics Association <http://www.egagenerics.com/index.php/biosimilar-medicines/faq-on-biosimilars> Last accessed 06.10.14

8 Biosimilars approved in Europe, Generics and Biosimilars Initiative <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe> Last accessed 17.11.14

9 Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and

clinical issues. European Medicines Agency 30 May 2012 <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf> Last accessed 17.10.14

10 Biosimilars – the science of extrapolation. Martina Weise et al. Pre-published online 8.10.2014

11 Biosimilar Medicines, EMA, <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp> Last accessed 17.10.14

12 ABPI position on biosimilar medicine. Introduction <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/Documents/ABPI%20position%20on%20biosimilar%20medicines.pdf> Last accessed 16.11.14

13 Ageing report: Europe needs to prepare for growing older. European Commission 2012. [http://ec.europa.eu/economy\_finance/articles/structural\_reforms/2012-05-15\_ageing\_report\_en.htm](http://ec.europa.eu/economy_finance/articles/structural_reforms/2012-05-15_ageing_report_en.htm%20)  Last accessed 17.10.14

14 The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Global_Use_of_Meds_Outlook_2017/Biologics_Market.pdf> Last accessed 17.11.14

15 The Future of Biosimilar mAbs in Europe 2013. [http://gabionline.net/Biosimilars/Research/The-future-of-biosimilar-mAbs-in-Europe Last accessed 15.11.14](http://gabionline.net/Biosimilars/Research/The-future-of-biosimilar-mAbs-in-Europe%20Last%20accessed%2015.11.14)

16 Biological and Biosimilar Medicines Fact Sheet 1: Introduction and key definitions: An Information and Advocacy Toolkit for Patients' Organizations, IAPO <http://iapo.org.uk/sites/default/filesfiles/IAPO%20Factsheet_1.pdf> Last accessed 15.11.14

17 Questions and answers on generic medicines, EMA. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf> Last accessed 16.11.14

18 Medicines information – brand names and generics: Why the same medicines can have different names <http://www.nhs.uk/Conditions/Medicinesinfo/Pages/Brandnamesandgenerics.aspx> Last accessed 15.11.14

19 The Economics of Biosimilars, Blackstone Erwin, Joseph P Am Health Drug Benefits, Sept-Oct 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/> Last accessed 15.11.14