

## Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 2\*

### Generic and biosimilar drugs. Part 2



**A. De Micheli<sup>1</sup>**

alberto\_demicheli@tin.it

#### RIASSUNTO

L'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari determina costi ridotti per lo stato ed i cittadini e può permettere la razionalizzazione della spesa e l'accessibilità per tutti a trattamenti costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario. Per la variabilità dei fenomeni naturali in biologia, in chimica ed in fisica non può esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". Per i farmaci equivalenti il problema è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici differenti cioè il farmaco deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. I limiti di questa essenziale similitudine si possono stabilire con una metodologia statistico-matematica analizzando i risultati di studi ad hoc. Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali l'"essenziale similitudine" e l'equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni. Le agenzie regolatorie internazionali e nazionali hanno stabilito percorsi molto precisi per dimostrare la bioequivalenza ai fini registrativi. La conoscenza di questi processi e dei criteri di valutazione dell'equivalenza è utile al clinico per operare scelte terapeutiche motivate, sicure per il paziente e nel contempo compatibili con le esigenze della razionalizzazione e del controllo della spesa sanitaria.

L'obiettivo di questa breve rassegna è fornire informazioni e riflessioni utili per le scelte ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

**Parole chiave** Farmaci biosimilari, Farmaci generici, Farmaci equivalenti.

<sup>1</sup> Casa di Cura Villa Serena; Residenza San Camillo – Genova.

\* La prima parte è stata pubblicata nel fascicolo 1/2016.

#### SUMMARY

The use of generic and biosimilar drugs limits costs for the state and may allow the rationalization of expenditure and the accessibility for all citizens to expensive treatments with warranty of sustainability for the health service.

For the variability of natural phenomena, in biology, chemistry, physics there cannot be something perfectly equal (identical) to something else, but something is always "essentially similar". For the generic drugs, the problem is that the differences are not such as to determine different therapeutic results, namely the generic drug must be, by definition, therapeutically equivalent to the reference product. The limits of this essential similarity can be established with a mathematical-statistical methodology by analyzing the results of ad hoc studies. For biosimilar medicines, similar to biological drugs whose technological synthesis is very complex and subject to wide variability, the "essential similarity" and therapeutic equivalence require further assessment and clarification. The international and national regulatory agencies have established very precise rules to demonstrate the bioequivalence of a medication that requires a marketing authorization. The knowledge of these processes and of the evaluation criteria of the equivalence is useful to the clinician for therapeutic choices safe for the patient and at the same time compatible with the control of the healthcare spending. The aim of this brief review is to provide information and reflections for the reasoned decisions of the clinician and especially of the diabetologist.

**Key words** Biosimilars, Generic drugs, Drug equivalence.

#### MEDICINALI BIOSIMILARI

L'European Medicines Agency (EMA) ha approvato biosimilari di 6 classi: HGH (Human growth hormo-

ne), Eritropoietina, Granulocyte colony-stimulating factor, Anticorpo monoclonale anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ , FSH (Follicle-stimulating hormone), Insulina glargine<sup>(4)</sup>. È interessante notare come in passato, verisimilmente a motivo delle peculiarità terapeutiche e dei vantaggi clinici delle diverse insuline immesse in successione sul mercato, ma anche delle difficoltà di produzione e sintesi, non siano mai stati commercializzati equivalenti dell'insulina<sup>(2)</sup> (Tabella 1).

Le problematiche sollevate dalla sintesi e immissione in commercio dei farmaci biosimilari sono estremamente complesse e spesso prive di soluzioni univoche e condivise. Le stesse diverse definizioni di farmaco biosimilare date da agenzie o società scientifiche diverse ne sono la testimonianza:

Un biosimilare è un prodotto biologico:

- altamente simile ad un prodotto biologico di riferimento autorizzato negli Stati Uniti d'America, nonostante differenze minori in componenti non attivi clinicamente e per il quale non esiste alcuna differenza clinicamente significativa fra il prodotto biologico replicato ed il prodotto di riferimento in termini di sicurezza, purezza e potenza (FDA, Food and Drug Administration)<sup>(3)</sup>.
- sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento"). Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione (EMA, European Medicine Agency)<sup>(4)</sup>.

- simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco)<sup>(5)</sup>.
- nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), attraverso un "comparability exercise" con il prodotto di riferimento commercializzato da un'altra azienda (SIF, Società Italiana di Farmacologia)<sup>(6)</sup>.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stabilisce una precisa distinzione fra farmaco generico "Un farmaco generico è un prodotto farmaceutico, solitamente destinato ad essere intercambiabile con un prodotto innovatore, che è prodotto senza una licenza dalla società innovatrice e commercializzato dopo la data di scadenza del brevetto o altri diritti esclusivi" e farmaco biosimilare "un prodotto bioterapeutico che è simile in termini di qualità, sicurezza ed efficacia ad un prodotto bioterapeutico di riferimento già autorizzato"<sup>(7)</sup>.

I biosimilari non potranno mai essere identici, ma appunto solo simili, agli originali in quanto sono prodotti con processi diversi da quelli dei farmaci di riferimento, poiché i processi di manifattura sono proprietari. Quindi i diversi passi del processo di produzione possono essere molto simili o molto diversi: la scelta della sequenza del DNA, il sistema di espressione creato con l'inserzione del DNA con un vettore nella cellula ospite, la cultura, la produzione della proteina, la sua purificazione, la formulazione farmaceutica<sup>(8)</sup>.

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non

**Tabella 1** Il progresso dell'insulina e dei suoi brevetti<sup>(2)</sup>.

DATI REGISTRATI	PROBLEMA	SOLUZIONE
1921	Produzione industriale	Accordi ricerca/industria
Inizio anni '30	Somministrazioni multiple	Azione prolungata: insulina protamina
1946	Miscibilità delle insuline	Insulina Zinco protamina NPH
Metà anni '50	Maggiori opzioni per l'aggiustamento delle dosi	Insulina lenta senza Zinco
Primi anni '70	Impurità dell'insulina estrattiva, resistenze, allergie	Monocomponenti
Anni '80	Ulteriore purificazione	Insuline umane ricombinanti
1996, 2000, 2004	Insuline più fisiologiche prandiali	Lys-pro, Aspart, Glulisine
2000, 2005	Insuline più fisiologiche basali	Glargine, Levemir
2014	Scade il brevetto di glargine	Insuline biosimilari

sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. 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. Un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento può, quindi, non soddisfare le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare di differenze attinenti alle materie prime o dei processi di produzione del medicinale biologico di riferimento. Andranno pertanto forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biosimilare con il medicinale biologico di riferimento andranno presentate ulteriori documentazioni analoghe a quelle fornite con i farmaci originali<sup>(9)</sup>. Di particolare rilievo per l'approvazione e l'utilizzo sicuro dei biosimilari è il "comparability exercise" definito come confronto testa a testa di un prodotto bioterapeutico con il prodotto originale autorizzato, con l'obiettivo di stabilire la similarità in qualità, sicurezza ed efficacia. I prodotti devono essere con-

frontati nello stesso studio e con le stesse procedure<sup>(4)</sup>. Il prodotto biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico (nella maggior parte dei casi con studi di Fase III sull'indicazione principale usando hard-endpoints o end-points surrogati). L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia dopo la definizione a priori delle differenze ritenute accettabili cioè non clinicamente rilevanti<sup>(5)</sup>. Il biosimilare si deve dimostrare sovrapponibile a tutti i livelli<sup>(2)</sup>.

Va sottolineato che i diversi farmaci biosimilari sono molto diversi fra loro per caratteristiche farmacologiche ed indicazioni ed utilizzi clinici. Per questo l'EMA ha correttamente deciso di affrontare caso per caso i diversi farmaci biosimilari. Le differenze fra farmaci riguardano: il campo di utilizzo, la possibilità clinica di valutare nel singolo paziente efficacia e sicurezza, il numero e la diversità delle indicazioni, le conoscenze attuali sul meccanismo d'azione, l'immunogenicità del farmaco di riferimento<sup>(2)</sup>.

Le principali caratteristiche differenziali fra farmaci equivalenti e farmaci biosimilari sono sintetizzate nella (Tabella 2)<sup>(10-14)</sup>.

**Tabella 2** Principali caratteristiche differenziali fra farmaci equivalenti e farmaci biosimilari.

FARMACI EQUIVALENTI	FARMACI BIOSIMILARI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copie di piccole molecole</li> <li>• Derivate da processi di produzione chimica</li> <li>• Basso peso molecolare</li> <li>• Struttura nota e semplice</li> <li>• Struttura chimica identica a quella del prodotto in commercio</li> <li>• Stabili a temperatura ambiente</li> <li>• Prodotti omogenei con alta purezza e standard stabiliti</li> <li>• Raramente immunogeni</li> <li>• Non influenzati da lievi cambiamenti dell'ambiente o processo di produzione</li> <li>• Facili da purificare e caratterizzare con metodi analitici</li> <li>• Contaminazioni facili da individuare ed eliminare</li> <li>• Facile definizione della riproducibilità</li> <li>• Somministrati per vie diverse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versioni simili di farmaci biologici</li> <li>• Sintetizzate con biotecnologie da cellule o organismi viventi</li> <li>• Alto peso molecolare</li> <li>• Struttura complessa ed eterogenea</li> <li>• La sequenza di aminoacidi è identica a quella del farmaco di riferimento, ma la differenza dei processi di manifattura dei diversi produttori significa che i biosimilari non possono essere descritti come identici</li> <li>• Instabili, sensibili a calore e a tagli e deformazioni</li> <li>• Prodotti eterogenei difficilmente standardizzabili</li> <li>• Facilmente immunogeni</li> <li>• Altamente suscettibili a cambiamenti dell'ambiente o processo di produzione: ogni passo del processo può causare variazioni del prodotto finale</li> <li>• Difficili da purificare e caratterizzare con metodi analitici</li> <li>• Contaminazioni difficili da individuare ed eliminare</li> <li>• Difficile definizione della riproducibilità</li> <li>• Comunemente parenterali</li> </ul>

## I REQUISITI REGOLATORI

### PER I BIOSIMILARI

I farmaci biosimilari devono dimostrare di avere caratteristiche non cliniche in vivo ed in vitro simili al prodotto di riferimento, non differenze significative nella immunogenicità o nel profilo degli eventi avversi rispetto al prodotto di riferimento, non differenze significative nell'efficacia clinica. Se le caratteristiche fisico chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche sono dimostrate, la necessità di studi di efficacia clinica può essere prodotto-dipendente e discussa con le autorità regolatorie caso per caso. Studi clinici testa a testa per rilevare differenze in efficacia o sicurezza non sono quindi necessari se la biosimilarità è stata sufficientemente dimostrata negli studi non clinici<sup>(15-17)</sup>. In Europa, in considerazione del fatto che il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotta dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono ritenute necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale (Tabella 3).

In questo contesto generale, l'EMA ha prodotto una linea guida ad hoc<sup>(18)</sup> per l'approvazione delle insuline biosimilari.

Essa prevede come parametri generali per la biosimilarità: struttura primaria, secondaria, terziaria della molecola, sostanze/impurità correlate al

prodotto, interazioni con il recettore dell'insulina e dell'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), induzione di anticorpi. Prevede inoltre studi non clinici comparativi, farmacodinamici, in vitro testa a testa, di legame recettoriale, attività biologica post-recettoriale (autofosforilazione del recettore, attività metabolica: formazione del glicogene, lipogenesi, inibizione della lipolisi, attività mitogenica IGF-1); non sono invece richiesti studi in vivo, non ritenuti più sensibili degli studi in vitro, né tossicologici a dosi ripetute (salvo casi specifici, come introduzione di nuovi eccipienti in casi specifici), né di sicurezza farmacologica, di tossicologia riproduttiva, di carcinogenicità, di tolleranza locale (salvo eccipienti non sperimentati). Sono invece richiesti studi clinici farmacologici: di farmacocinetica con parametri ad hoc per il tipo di insulina e di farmacodinamica, con clamp iperinsulinemico euglicemico, cross-over, doppio cieco, con singole dosi sottocutanee, in pazienti normali normopeso (omogenei ed insulino-sensibili) e diabetici di tipo 1 screenati per C peptide, di durata adeguata al tipo di insulina. Non sono richiesti studi clinici di efficacia, non necessari perché gli endpoints usati abitualmente, come la Hb A1c, non sono sufficientemente sensibili per rilevare differenze clinicamente rilevanti fra due insuline, mentre sono richiesti studi di sicurezza clinica, con focus sull'immunogenicità per il suo impatto sul controllo glicemico, fabbisogno insulinico, sicurezza, ipersensibilità locale e sistemica, in diabetici di tipo 1 o di tipi diversi stratificati, di durata sufficiente (almeno 6 mesi). È inoltre previsto un piano di farmacovigilanza, secondo la legislazione e le linee guida correnti, focalizzato sui rischi ed effetti indesiderati del prodotto di riferimento.

Per l'approvazione della glargine biosimilare è stato eseguito ed è in corso un lungo e complesso "comparability exercise" una parte dei cui risultati sono già stati pubblicati, che include studi preclinici sulla farmacologia e sugli attributi chimici e biofisici oltre a studi di fase 1 e 3 sull'efficacia e la sicurezza, secondo le indicazioni della FDA<sup>(19)</sup> e dell'EMA<sup>(16)</sup>.

La caratterizzazione analitica chimica e biologica (caratteristiche in vitro, affinità recettoriale) ha dimostrato che il farmaco, con sequenza aminoacidica primaria identica, è altamente simile al prodotto originale. Gli studi di fase 1 hanno confermato la similarità della farmacocinetica e della farmacodinamica rispetto alla glargine originale commercializzata nella Unione Europea e negli Stati Uniti d'America<sup>(20)</sup>. Negli studi di fase 3 sono state raffrontate la sicurezza e l'efficacia del biosimilare in due studi di non inferiorità, prospettici, paralleli, in aperto nel

**Tabella 3** Requisiti regolatori generali per i farmaci biosimilari (EMA, FDA<sup>(15-17)</sup>).

DESCRIZIONE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caratteristiche non cliniche in vivo ed in vitro simili al prodotto di riferimento</li> <li>• Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche simili al prodotto di riferimento</li> <li>• Non differenze significative nella immunogenicità o nel profilo degli eventi avversi rispetto al prodotto di riferimento</li> <li>• Non differenze significative nell'efficacia clinica</li> <li>• Se le caratteristiche fisico chimiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche sono dimostrate la necessità di studi di efficacia clinica può essere prodotto-dipendente e discussa con le autorità regolatorie caso per caso</li> </ul>

diabete tipo 1 (ELEMENT 1)<sup>(21)</sup> ed in doppio cieco nel tipo 2 (ELEMENT 2)<sup>(22)</sup>. Il profilo di immunogenicità ed i possibili effetti sui risultati clinici della glargine biosimilare rispetto al prodotto di riferimento sono stati studiati in diabetici di tipo 1 e 2<sup>(23)</sup> in due studi randomizzati controllati. Non si sono osservate differenze significative negli anticorpi anti insulina, negli anticorpi anti insulina glargine e nella incidenza di TEAR (treatment-emergent antibody response), compresi i pazienti insulin-naïve. I livelli di anticorpi anti insulina sono stati bassi in entrambi i gruppi (<5%) e, come i TEAR, non associati ad esiti clinici di efficacia o sicurezza.

Tutti questi dati devono avere una valutazione complessiva<sup>(24)</sup> e potranno essere eventualmente suffragati da altri studi su ulteriori aspetti clinici e metabolici specifici<sup>(25)</sup> nella definizione più accurata possibile della biosimilarità clinica della glargine biosimilare.

## ESTRAPOLAZIONE

### DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. Secondo le direttive dell'EMA l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione e, solo caso per caso, sono possibili estrapolazioni sulla base dell'esperienza clinica, dei dati della letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni e, comunque, delle prove scientifiche derivanti da un esercizio di comparabilità approfondita e in conformità ad opportune giustificazioni<sup>(26)</sup>.

## INTERCAMBIABILITÀ E SOSTITUIBILITÀ

### DEI FARMACI BIOSIMILARI

Ancora più complessa e delicata è la problematica della intercambiabilità e sostituibilità dei farmaci biosimilari.

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica di sostituire un farmaco con un altro equivalente (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<sup>(27)</sup>. Secondo la definizione dell'OMS, infatti, 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"<sup>(28)</sup>.

La sostituibilità è la pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio sanitario, l'assicuratore o 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 (sostituzione) automatica da parte dei farmacisti si riferisce quindi 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. Si possono distinguere la sostituibilità primaria, definita come pratica del medico di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare o equivalente anziché con il prodotto originatore di riferimento e la sostituibilità secondaria, pratica del medico e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare<sup>(5)</sup>.

La sostituibilità automatica dei biosimilari è problema estremamente delicato e controverso. Negli Stati Uniti d'America anche il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico prescrittore, poiché la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento è stabilita da una commissione della FDA sulla base della documentazione presentata rispondente a specifici criteri definiti a priori, come studi di crossover con multiple commutazioni in un appropriato periodo di tempo. Pertanto non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso<sup>(29)</sup>.

La legislazione europea ha lasciato alle singole Autorità nazionali competenti degli stati autonomia decisionale e legislativa in materia. Infatti le raccomandazioni dell'EMA non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e affermano che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale da impiegare, di riferimento o biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato. In Italia la posizione dell'AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica e pertanto la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferi-

mento o con un biosimilare è una decisione clinica affidata soltanto al medico specialista prescrittore. Tuttavia l'AIFA considera che i biosimilari siano da preferire per il trattamento dei soggetti "naïve" (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) qualora costituiscano un vantaggio economico<sup>(5)</sup>. In questa prospettiva assume rilievo il concetto di switching (tradotto letteralmente commutazione) cioè la decisione del medico di prescrivere un biosimilare in sostituzione del prodotto innovatore<sup>(30)</sup>.

Un contributo alla riflessione su questa problematica è dato dalla esperienza ormai lunga con i biosimilari dell'epoetina alfa, utilizzata cronicamente in ambito nefrologico. Nella opinione della Società Italiana di farmacologia (SIF) l'affermazione che i biosimilari dell'epoetina alfa debbano essere utilizzati solo nei pazienti naïve potrebbe essere limitativa ed è auspicato che si apra un dibattito per valutare la possibilità di modifiche della posizione della comunità scientifica in questo ambito; ciò non significa ledere il diritto del paziente alla continuità terapeutica o aprire alla possibilità di switch multipli, le cui conseguenze cliniche al momento non sono conosciute. A sostegno della sua posizione la SIF riporta queste argomentazioni: la presenza negli studi clinici registrati delle epoetine di valutazioni su switch tra farmaco di riferimento e biosimilare e viceversa; la presenza in scheda tecnica delle epoetine medium- e long-acting di fattori di conversione tra epoetine short-acting e medium- e long-acting; l'esistenza di una review della letteratura sugli effetti dello switch tra prodotto di riferimento e biosimilare; la presenza in letteratura di dimostrazioni che lo switch tra epoetine è più comune di quanto immaginato e riguarda non solo lo switch tra prodotto di riferimento e biosimilare (o viceversa) ma anche, soprattutto, lo switch tra differenti prodotti di riferimento; l'assenza di rationale scientifico per ritenere che lo switch tra differenti prodotti di riferimento presenti rischi diversi rispetto allo switch tra farmaco di riferimento e biosimilare; l'assenza di evidenze scientifiche che suggeriscano l'aumentata presenza di effetti collaterali o la ridotta efficacia dei biosimilari rispetto ai prodotti di riferimento<sup>(5)</sup>.

Certamente le problematiche suscitate dalla sostituibilità dell'insulina, per le caratteristiche intrinseche del farmaco e la sua azione su un parametro a variazione continua con immediato impatto clinico come la glicemia, sono diverse e più complesse e necessitano di evidenze ad hoc.

Tuttavia in questa prospettiva una recente determinazione di AIFA<sup>(31)</sup> chiarisce che per i farmaci biosimilari l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Infatti la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapposibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

In questa prospettiva resta al momento ferma la non sostituibilità automatica del farmaco originale con il biosimilare da parte del farmacista ma si apre la possibilità per gare di acquisto che contrappongano il farmaco originale al biosimilare, garantito nella sua assoluta equivalenza dal complesso "esercizio di comparabilità" verificato da EMA<sup>(32)</sup>. In questi contesti il medico è garantito da un ente certificatore sulla appropriatezza di una sostituzione dell'originale con il biosimilare anche in persone già in trattamento e potrà comunque prescrivere l'originale in caso di comprovata inappropriata del biosimilare nel singolo soggetto, corredando la prescrizione con una certificazione ad hoc.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I vantaggi dell'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari possono essere molteplici: costi ridotti per stato e cittadini (equivalenti -80%, biosimilari -10/-40%), attraverso l'innescio di meccanismi virtuosi di competitività, aumento delle opzioni terapeutiche per i pazienti, i prescrittori, i terzi paganti, accessibilità per tutti i cittadini a trattamenti anche costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario, uso razionale e migliore delle risorse con la possibilità di destinarle al sostegno dell'innovazione terapeutica laddove essa risolve problematiche prima irrisolte. A fronte di questi vantaggi, di grande rilievo sociale ed economico, immediato e futuro, esistono problemi e dubbi per il clinico, specificamente per i farmaci biosimilari (molecole complesse e prodotte con tecniche sofisticate e costose) quali la definizione dell'equivalenza per i diversi biosimilari, la necessità di chiarezza sul grado di equivalenza o similitudine

(la farmacocinetica e la farmacodinamica, la dimostrazione di efficacia, la possibilità di effetti collaterali, l'immunogenicità), le problematiche dell'intercambiabilità, la reputazione di farmaci biologici alternativi prodotti in nazioni con regolamenti meno rigorosi rispetto ad Europa e Stati Uniti d'America<sup>(33)</sup>. La complessità e la mancanza di certezza su queste problematiche è confermata dalla disomogeneità dei regolamenti anche fra Unione Europea e Stati Uniti d'America e dalla necessità di esercizi di comparabilità ad hoc per i singoli farmaci biologici.

La presenza di regole chiare e controlli sostenuti nel tempo da parte delle autorità, il rigore scientifico nella valutazione dell'equivalenza delle singole molecole, ognuna con problematiche specifiche, l'informazione rivolta ai medici ed ai cittadini corretta e scevra da influenze di interessi economici per qualsiasi parte, una cultura critica scientifica ed economico-organizzativa crescente fra i medici, potranno favorire un inserimento nel mercato dei farmaci biosimilari, anche in campo diabetologico, capace di favorire l'utilizzo appropriato delle risorse, purtroppo scarse e da distribuire fra le esigenze di salute crescenti ed eterogenee di tutta la popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. European public assessment reports. <http://goo.gl/x8LP6Z>.
2. Greene JA, Riggs KR. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *N Engl J Med* 372:1171-5, 2015.
3. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. FDA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/FDA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
4. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. EMA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
5. Agenzia Italiana del Farmaco – Position Paper sui Farmaci Biosimilari 28/05/2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>.
6. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: workingpaper. [http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2015/sif\\_quaderni\\_39\\_mar15.pdf](http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2015/sif_quaderni_39_mar15.pdf), 2014.
7. WHO definitions of biosimilars, Gabionline, <http://gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-definitions-of-biosimilars>.
8. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 21(S5):4-8, 2006.
9. Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011.
10. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 1:1-11, 2011.
11. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 14:989-96, 2012.
12. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 19(3):411-9, 2008.
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/05/WC500127960.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf).
14. US Food and Drug Administration. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>.
15. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.
16. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf).
17. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165988.pdf).
18. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf). 26 February 2015.
19. FDA. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. "Approaches to developing and assessing evidence to demonstrate biosimilarity", p6, 1st para, "Functional assays", p10, 1st para, and p7, 3rd para, "Human pharmacology data", p13, 1st para, "Clinical immunogenicity assessment", p14, 1st para, "Clinical study design issues", p17, 2nd para, and "Clinical safety and effectiveness data", p16, 2nd para and bullets 1-5. February 2012.
20. Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care* 38:2226-33, 2015.
21. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 17:726-33, 2015.
22. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 17:734-41, 2015.
23. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab* Oct 5, 2015. doi: 10.1111/dom.12584. [Epub ahead of print].

24. Home P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biosimilar Insulins: Is Clamp Technology Fit for Purpose? *Diabetes Care* 38:2234-6, 2015.
25. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. How to accurately establish pharmacokinetics/pharmacodynamics of long-acting insulins in humans: relevance to biosimilar insulins. *Diabetes Care* 38:2237-40, 2015.
26. European Medicines Agency Pre-authorization Evaluation of Medicines for Human Use Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf).
27. EuropeanGenericmedicinesAssociation, EGA, (EFPIA-EBE/Europa-BIO)<http://www.egagenerics.com/>.
28. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.
29. Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b.
30. Davis GC, Beals JM, Johnson C, Mayer MH, Meiklejohn BI, Mitlak BH, Roth JL, Towns JK, Veenhuizen M. Recommendations regarding technical standards for follow-on biologics: comparability, similarity, interchangeability. *Curr Med Res Opin* 25:1655-61, 2009.
31. AIFA determinazione 458/216: Riforma della determinazione recante "procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 (disposizioni urgenti per la Revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario. Convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i.". Scaricabile da <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4823424.pdf>.
32. Regione Piemonte, Direzione Sanità Settore Assistenza farmaceutica integrativa e protesica. Circolare del 3/05/2016 avente per oggetto: Prescrizione ed erogazione di medicinali in distribuzione in nome e per conto (DPC) a seguito dell'espletamento della gara regionale.
33. Rotenstein LS, Ran N, Shivers JP, Yarchoan M, Close KL. Opportunities and challenges for biosimilars: what's on the horizon in the global insulin market. *Clin Diabetes* 30:138-50, 2012.