



FARMACI: proviamo a fare chiarezza

OFF-PATENT - VAM (Value Added Medicines)
BIOSIMILARI - EQUIVALENTI

In collaborazione con:



F.A.V.O.
Federazione Italiana delle
Associazioni di Volontariato
in Oncologia



aimac

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio. In Italia è rilasciata da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), in Europa da EMA (European Medicine Agency).

BIODISPONIBILITÀ: È una delle principali proprietà dei farmaci. Indica la parte di farmaco o sostanza che l'organismo è in grado di assorbire e utilizzare per le proprie funzioni fisiologiche.

BIOEQUIVALENZA: È la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo.

COMPLIANCE: Grado in cui un paziente segue le raccomandazioni del medico.

COPERTURA BREVETTUALE: La copertura brevettuale di un farmaco dura 20 anni (Legge Cee 1768/1992) ed è indicativa dell'esclusività di commercializzazione da parte dell'azienda farmaceutica che detiene il brevetto. Un'azienda che investe nella ricerca di un farmaco non ha ritorno economico fino a che il farmaco non viene commercializzato. Se il farmaco si dimostra davvero utile ed innovativo, l'azienda che lo ha scoperto e ha investito nella ricerca va premiata e valorizzata, garantendole appunto l'esclusività del prodotto. Passati questi 20 anni di copertura brevettuale, altre aziende potranno produrre e commercializzare lo stesso prodotto sotto la denominazione di «equivalente» (a questo punto definito off-patent).



FARMACOVIGILANZA: La farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto benefici/rischio favorevole per la popolazione.

PRINCIPIO ATTIVO: Qualsiasi sostanza che svolge funzioni biologiche/chimiche/fisiche.

REAZIONE AVVERSA: È l'effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale (Direttiva UE 84/210).

SINERGIA: È la reazione di due o più agenti che lavorano insieme per produrre un risultato non ottenibile dal singolo.



FARMACI OFF-PATENT

I farmaci *off patent* sono i medicinali che hanno perso la copertura brevettuale che avevano all'inizio della loro commercializzazione. Questa categoria comprende:

- Farmaci equivalenti
- Farmaci biosimilari
- Farmaci a Valore Aggiunto

Nessun medicinale *originator* (cioè il farmaco originale prodotto dalla prima azienda che ne ha detenuto il brevetto per circa 20 anni) o *off patent* che sia, può essere commercializzato nella **Comunità Europea**

senza aver ottenuto l'autorizzazione da parte di una autorità regolatoria nazionale o europea: questo garantisce al paziente l'elevata qualità del prodotto.

03



I farmaci, per essere considerati generici equivalenti, devono poter dimostrare:

- equivalenza chimico-farmaceutica;
- bioequivalenza.

L'**equivalenza chimico-farmaceutica** è soddisfatta quando i due preparati contengono lo stesso **principio attivo** nella stessa quantità e nella stessa forma farmaceutica. Per questa ragione, ai produttori di farmaci generici non è richiesto di ripetere test pre-clinici e studi clinici su pazienti. Devono eseguire invece **studi di bioequivalenza** al fine di dimostrare che un farmaco generico è equivalente e quindi sostituibile con il medicinale di riferimento, definito *originator*.

Affinché due medicinali siano sostituibili fra loro, anche nel corso di un medesimo ciclo terapeutico, devono ga-



rantire al paziente lo stesso profilo di **efficacia e sicurezza**.

Non dovendo investire risorse nelle attività di ricerca e sviluppo, i produttori dei generici possono presentarsi sul mercato con **politiche di prezzo concorrenziali** (anzi, ne sono addirittura obbligati) e allineate ai costi efficienti di produzione. Il ricorso ai farmaci *off patent* continua ad aumentare per la crescente necessità di contenere la spesa sanitaria, anche considerando l'aumento dell'età media della popolazione.

Sarà quindi di fondamentale importanza, da parte della classe medica, educare e informare i pazienti sull'utilizzo di questi prodotti farmaceutici. Se da un lato si ha la garanzia di utilizzare farmaci dotati di analoghe proprietà in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, dall'altro si contribuisce all'economicità del **Servizio Sanitario Nazionale**. Questo, a sua volta, potrà essere in grado di garantire sempre maggior **copertura e rimborsabilità** per le nuove molecole, il che si tradurrebbe in un vantaggio significativo anche per il paziente.

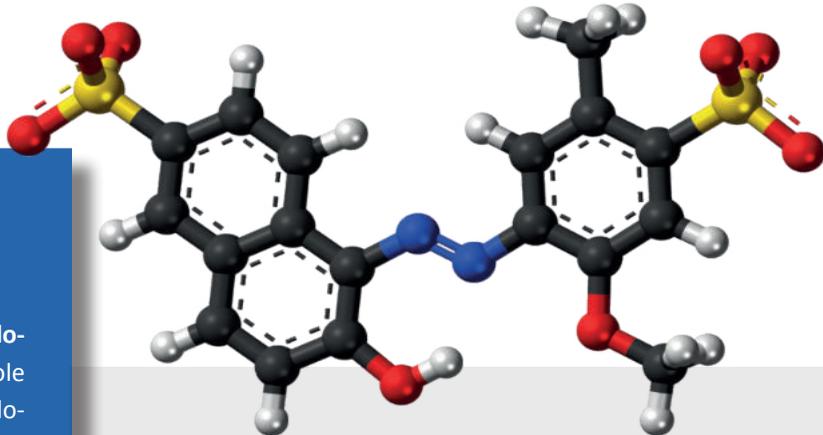
04

FARMACI A VALORE AGGIUNTO (VAM)

Si definiscono **Value Added Medicines (Farmaci a Valore Aggiunto – VAM)** i medicinali che contengono molecole note e molto utilizzate nella pratica clinica e che rispondono alle necessità sanitarie di contenimento della spesa farmaceutica complessiva, garantendo l'accesso a un ventaglio sempre più ampio di terapie nell'interesse dei pazienti, degli operatori sanitari e delle istituzioni che gestiscono la spesa sanitaria. Si tratta spesso di **prodotti farmaceutici off patent modificati o combinati** al fine di soddisfare specifiche esigenze di salute e ottimizzazione delle terapie, sia che si tratti di piccole molecole sia di farmaci biologici più complessi.

Questi farmaci utilizzano quindi **principi attivi noti e di indiscussa efficacia** introducendo delle **innovazioni** che ne migliorano le caratteristiche rispetto a quelli già esistenti. Tutto ciò li rende capaci di **offrire nuove soluzioni** a **bisogni sanitari insoddisfatti** o di migliorare significativamente la gestione di terapie consolidate nelle diverse aree clinico-terapeutiche.

Per **«soluzioni»** si intendono, infatti, **nuove forme farmaceutiche** (es. compresse, sciroppi, creme, aerosol etc.), **nuove vie di somministrazione** e nuovi dosaggi, potenziali nuove indicazioni terapeutiche (in sostanza, la patologia per la quale un farmaco deve essere utilizzato), **medicines digitali** e addirittura sistemi integrati in cui vengono proposti programmi di supporto al paziente (**PSP – Patient Support Programs**) al fine di monitorare e ottimizzare l'assunzione delle terapie.



Le **VAM** rappresentano un pilastro importante della «medicina di precisione» poiché sviluppano prodotti e soluzioni che **rispondono a bisogni specifici** per particolari classi di pazienti (es. bambini, anziani, dializzati etc.) in merito a formulazione, dosaggio o servizi di supporto atti a garantire una migliore collaborazione del paziente e, di conseguenza, una maggiore **aderenza alle cure**.

Tuttavia, l'accesso dei pazienti ai farmaci di questo tipo è piuttosto complesso vista, al momento, la carenza di normative specifiche.

Quello delle Value Added Medicines (VAM) è quindi un settore per ora emergente (soprattutto all'estero) che promette di far fronte sia alle esigenze insoddisfatte dei pazienti sia alla **sostenibilità** del settore dei farmaci a brevetto scaduto.

I medicinali a valore aggiunto possono essere suddivisi ulteriormente in tre categorie:

- **Riposizionamento** (lancio in una nuova indicazione);
- **Riformulazione** (es. modifica nella formulazione, dosaggio, via di somministrazione);
- **Combinazione di due o più prodotti/offerte** in un unico prodotto (farmaco/farmaco; farmaco/dispositivo; farmaco/servizio).

A volte è possibile utilizzare **farmaci già approvati dalle autorità regolatorie** per curare malattie diverse da quelle per le quali erano stati creati. Se il farmaco (o molecola) dimostra una significativa efficacia per altre malattie, si parla di riposizionamento.

Il «**riposizionamento di un farmaco**» deve ovviamente essere sempre approvato dalle autorità regolatorie, ma permette alle case farmaceutiche di risparmiare tempo e risorse in quanto gli studi di tossicologia e sicurezza della molecola sono già stati condotti e approvati, consentendo al paziente di **accedere alle cure in tempi più rapidi**.



RIFORMULAZIONI

Le riformulazioni possono consentire una **somministrazione ottimizzata** garantendo una migliore esperienza al paziente. Ad esempio, una compressa ad azione prolungata consente ai pazienti di assumere il medicinale una volta anziché due volte al giorno. Allo stesso modo, la forma liquida facilita l'assunzione del medicinale ai pazienti che non sono in grado di deglutire.

È intuitivo che una maggior **facilità di gestione** del farmaco avrà un impatto positivo sulla **compliance** dei pazienti, migliorando i risultati di cura.

Appartengono a questa categoria:

- **farmaco/farmaco**: es. la combinazione di due anti-ipertensivi nella stessa compressa;
- **farmaco/dispositivo**: es. l'antiasmatico contenuto della bomboletta dotata di erogatore;
- **farmaco/servizio**: es. i farmaci per alcune malattie a cui seguono contatti periodici da parte del centro clinico.

I prodotti combinati producono un **effetto sinergico**; combinano i benefici di medicinali, dispositivi e/o servizi per ottimizzare la somministrazione del farmaco (e quindi l'efficacia), migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre gli errori di auto-somministrazione.

FARMACI BIOSIMILARI

Dall'introduzione del primo medicinale biosimilare nella pratica clinica (avvenuto nel 2006), moltissimi medicinali dello stesso tipo sono stati **autorizzati e utilizzati in piena sicurezza** e sono, oggi, parte integrante delle terapie biologiche efficaci disponibili nell'Unione europea (**UE**) oltre a rappresentare lo standard di cura per molte patologie quali cancro, malattie autoimmuni e diabete.

I biosimilari sono prodotti biologici altamente simili ad altri medicinali biologici **già approvati dalle autorità competenti** nell'UE, per i quali è scaduta la copertura brevettuale.

Prima dell'immissione in commercio, i farmaci biosimilari vengono sottoposti a diversi **test comparativi**, sia pre-clinici (test di laboratorio) sia clinici (test sull'uomo), volti a stabilire la similarità con il medicinale biologico di riferimento (o originator) e a escludere l'esistenza di differenze significative che possano alterare **la sicurezza e l'efficacia del medicinale**.

Gli **studi di comparabilità** rappresentano il caposaldo dello sviluppo dei medicinali biosimilari e sono alla base della loro sicurezza. Di per sé, la «comparabilità» è un principio scientifico consolidato nelle Scienze regolatorie. Ciò implica un **accurato confronto diretto** del medicinale biosimilare con il medicinale di riferimento finalizzato a dimostrare che le proprietà fisico-chimiche e l'attività biologica dei due farmaci sono, a tutti gli effetti, molto simili.

Esistono alcune differenze tra il processo di sviluppo dei farmaci biologici originatori e quello dei biosimilari, poiché si tratta di medicinali orientati verso obiettivi differenti. La finalità ultima dello sviluppo di un farmaco biologico originatore è determinarne l'effetto clinico, cioè **l'efficacia e la sicurezza**; nello sviluppo di un medicinale biosimilare si procede, invece, in maniera graduale per determinare la similarità con il medicinale di riferimento in termini di struttura, attività biologica e **profilo di efficacia** e sicurezza.

Una volta dimostrata la biosimilarità, sarà possibile utilizzare il medicinale basandosi sulle evidenze disponibili – in termini di sicurezza ed efficacia – per il medicinale di riferimento. Data la naturale variabilità che caratterizza tutti i medicinali biologici, e quindi anche i biosimilari, durante ogni fase della produzione sono previsti **controlli rigorosi** per garantire che questa non comprometta il meccanismo d'azione del medicinale o la sua **sicurezza**.

Come accade per ogni altro tipo di medicinale, anche la sicurezza dei medicinali biosimilari è monitorata tramite **attività di farmacovigilanza**. In questo senso, non esistono requisiti di sicurezza specifici a esclusiva applicazione dei medicinali biosimilari.

I FARMACI BIOSIMILARI SONO FARMACI GENERICI?



10

I **generici** contengono copie esatte dei principi attivi (spesso sono piccole e semplici molecole).

I **biosimilari** sono farmaci biologici altamente simili a un altro farmaco biologico già autorizzato nell'UE (il cosiddetto originator) e che agiscono nello stesso modo. I biosimilari sono versioni di molecole biologiche molto complesse e non rappresentano la copia esatta dell'originator.



**FARMACI
GENERICI**



**FARMACI
BIOSIMILARI**

I farmaci biologici, e quindi anche i medicinali biosimilari, sono sottoposti a valutazione dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Una volta che l'EMA ha eseguito una valutazione scientifica approfondita sulla loro qualità, efficacia e sicurezza, questi medicinali possono ottenere dalla Commissione europea l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE.

APPROVAZIONE EMA

Confronto tra le molecole del medicinale biosimilare con quelle del medicinale biologico originale e verifica che non vi siano differenze significative su struttura molecolare, efficacia clinica e sicurezza, che possano influenzare il modo in cui agiscono nei pazienti.



Nel 2006



l'EMA ha autorizzato il primo medicinale biosimilare e da allora l'UE è all'avanguardia nella regolamentazione dei medicinali biosimilari.

Negli ultimi 10 anni



l'UE ha autorizzato il più elevato numero di medicinali biosimilari al mondo acquisendo una notevole esperienza nel loro uso e sicurezza.

I medicinali biosimilari autorizzati tramite l'EMA possono essere utilizzati per tutte le indicazioni autorizzate con la stessa sicurezza ed efficacia di altri medicinali biologici per il trattamento di condizioni croniche e gravi come il diabete, le malattie autoimmuni e i tumori.



Degli oltre 50 medicinali biosimilari autorizzati finora nell'UE, nessuno è stato ritirato o sospeso per ragioni di sicurezza o di efficacia. Inoltre, negli ultimi dieci anni, il Sistema europeo di monitoraggio della sicurezza non ha individuato differenze rilevanti in termini di natura, gravità o frequenza di manifestazione degli effetti avversi tra i medicinali biosimilari e i rispettivi medicinali di partenza.

I FARMACI BIOSIMILARI RAPPRESENTANO, QUINDI, UN'ALTERNATIVA SICURA ALL'UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI DI RIFERIMENTO.



I biosimilari sono considerati da AIFA intercambiabili con i medicinali di riferimento.



I biosimilari possono facilitare ai pazienti l'accesso alle cure di cui hanno bisogno.



I biosimilari rendono i medicinali biologici più convenienti e accessibili.



13

Secondo il Decreto Legislativo 219 del 2006 un farmaco viene definito **equivalente** quando ha la **stessa composizione qualitativa e quantitativa** in termini di sostanze attive e la **stessa forma farmaceutica**, nonché una **bioequivalenza** rispetto al medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (medicinale equivalente e medicinale di riferimento possono differire nella formulazione in eccipienti).

Si parla comunemente di **«farmaci generici equivalenti»**. I due termini sono interscambiabili ma spesso si associano per rafforzare il concetto.

Il termine «generico» è stato in passato travisato negativamente (in modo ingiusto); per questo nel corso del tempo la tendenza è stata quella di prediligere l'uso del solo aggettivo «equivalente».

Infatti, due prodotti sono considerati **«bioequivalenti»** se la **quantità di farmaco che entra in circolazione** a seguito della somministrazione (per qualsiasi via) – ovvero la **biodisponibilità** – e la velocità con cui ciò avviene, a parità di dose somministrata, sono talmente simili da far sì che i loro effetti, in termini di efficacia e sicurezza, siano essenzialmente gli stessi.

Per dimostrare la bioequivalenza si eseguono **rigorosi studi di farmacocinetica**, che misurano la biodisponibi-

lità valutando **il modo in cui cambia la concentrazione del farmaco nel tempo**, una volta entrato nell'organismo. Questi test, eseguiti sull'uomo, sono effettuati nel rispetto di una serie di precise regole, le **Norme di buona pratica clinica (GCP)**.

Prima che qualunque farmaco possa essere venduto è necessario ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte degli organi competenti (**AIFA – Agenzia italiana del farmaco** o **EMA – European Medicine Agency**). Si tratta di un'approvazione che conferma che il farmaco rispetti tutti i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

La valutazione della documentazione da parte degli organi competenti è effettuata da esperti, tra cui **medici, farmacisti e ricercatori**. In questo modo, gli operatori sanitari e i pazienti possono essere sicuri che qualsiasi farmaco venduto, prescritto o somministrato come generico, abbia già dimostrato la bioequivalenza rispetto al farmaco originatore e sia di altissima qualità.



L'ottenimento dell'**autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)**, tuttavia, è solo l'inizio del processo.

Esistono ulteriori controlli da svolgere in maniera obbligatoria per tutto il ciclo di vita del farmaco, che includono il **controllo della sua sicurezza anche dopo il lancio**, attraverso le stesse pratiche di farmacovigilanza utilizzate per quelli di marca.

15

Un medicinale equivalente è sicuro come il medicinale di origine, perché può usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del medicinale di riferimento. Per questo motivo, l'impiego clinico di un equivalente non è quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale, già noto e riportato dettagliatamente nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel Foglio illustrativo.

In ogni caso, anche per i medicinali equivalenti la rilevazione del rapporto beneficio/rischio viene fatto regolarmente attraverso il **monitoraggio di reazioni avverse** o di mancata efficacia associate ai medicinali e scoperte a seguito delle segnalazioni raccolte dalla Rete nazionale di farmacovigilanza.

La *Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF)* è un database attivo in Italia da novembre 2001 che permette la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ai farmaci. Il paziente è quindi una risorsa indispensabile per il monitoraggio delle funzionalità del farmaco. Le segnalazioni circa reazioni avverse o problemi di altro tipo associati all'assunzione del farmaco possono essere inoltrate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza mediante e-mail o fax, oppure direttamente sul sito:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/>



A volte **la versione equivalente di un farmaco** può essere **differente nella forma o nel colore** rispetto al medicinale originale. Premesso che queste differenze non influiscono affatto sull'effetto del farmaco, ricordiamo che potrebbe succedere perché anche l'aspetto di un farmaco, in alcuni casi, è protetto dal brevetto del produttore originario e per questo motivo la versione generica non lo può replicare.

I farmaci equivalenti sono **un'alternativa terapeutica valida ai farmaci originatori** e sono venduti a un prezzo inferiore in quanto il loro processo di sviluppo non prevede i tempi e i costi della ricerca. I farmaci equivalenti **contengono lo stesso principio attivo e anche nella stessa quantità** che si trova nel farmaco di marca e soddisfano gli stessi identici requisiti normativi.

16

Finito di stampare nel mese di settembre 2022

Elaborazione del testo: Carlo Tomino,
Farmacologo presso IRCCS San Raffaele di Roma
e Fabrizio Tomino, Biotecnologo specializzato in
Biotecnologie mediche

Editing, progetto grafico e impaginazione: Laura
Vitrini



F.A.V.O.

Federazione Italiana delle
Associazioni di Volontariato
in Oncologia

Sede legale e operativa:
Via Barberini 11
00187 Roma

Tel: 06 42012079



Web site: www.favo.it
Email: info@favo.it

Numero verde: 800 90 37 89