

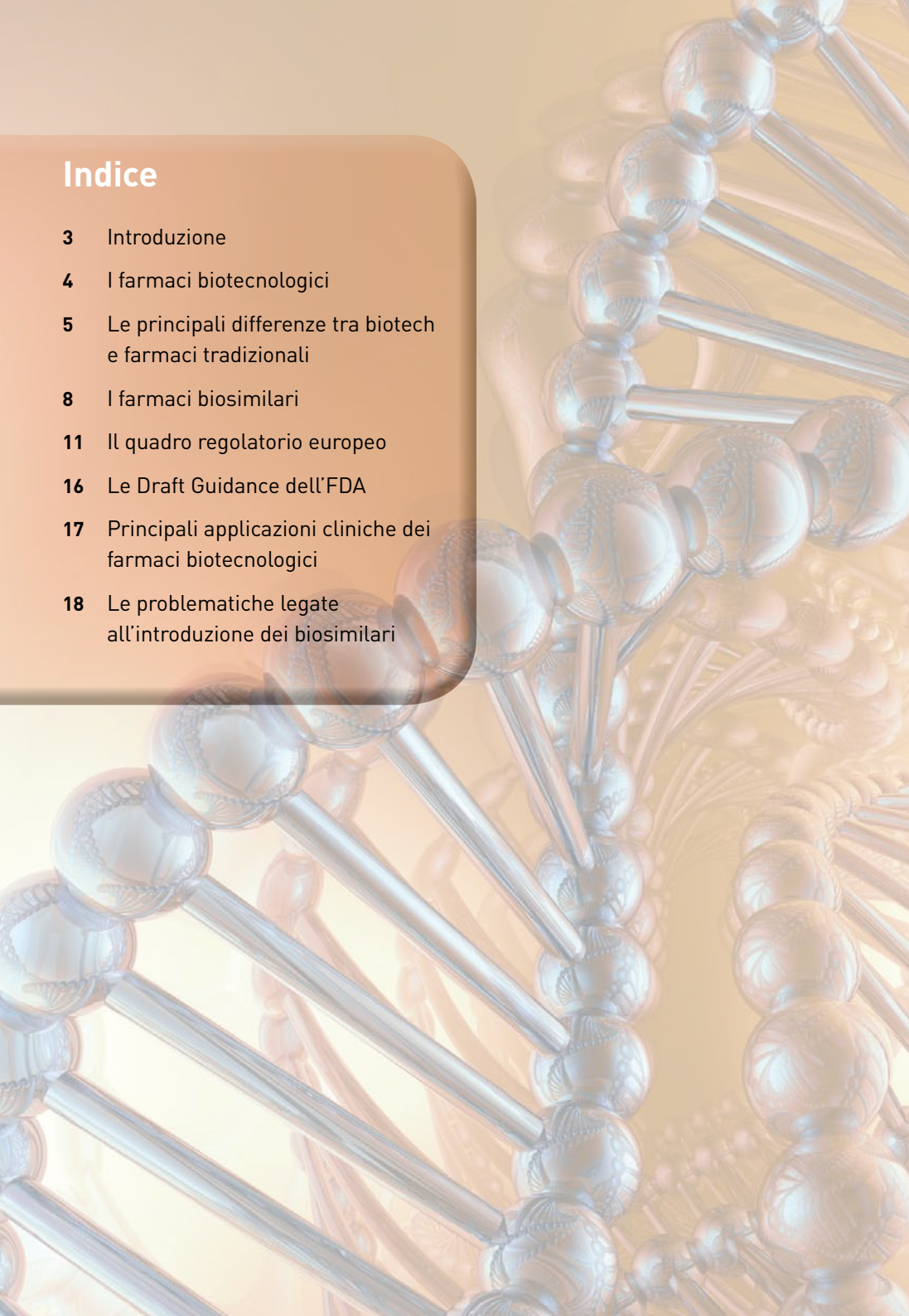
# FARMACI BIOTECNOLOGICI E BIOSIMILARI

La rivoluzione dei biotech:  
dalle eritropoietine  
agli anticorpi monoclonali  
in oncologia



## Indice

- 3** Introduzione
- 4** I farmaci biotecnologici
- 5** Le principali differenze tra biotech e farmaci tradizionali
- 8** I farmaci biosimilari
- 11** Il quadro regolatorio europeo
- 16** Le Draft Guidance dell'FDA
- 17** Principali applicazioni cliniche dei farmaci biotecnologici
- 18** Le problematiche legate all'introduzione dei biosimilari



## Introduzione

L'utilizzo di farmaci biosimilari in oncologia rappresenta un tema sempre più dibattuto, all'ordine del giorno per tutto il mondo sanitario. Nel novembre 2013 è scaduto il primo brevetto di alcuni anticorpi monoclonali, impiegati fino ad ora con successo nel trattamento in differenti indicazioni di patologie neoplastiche con solide evidenze di beneficio dimostrate sul lungo periodo.

I biosimilari possono rappresentare una risorsa per liberare energie a supporto di terapie ancora più innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza, criterio e con le necessarie attenzioni. È ancora forte infatti il bisogno di chiarezza su alcuni punti fondamentali quali:

- le differenze tra Biosimilari a basso grado di complessità e Biosimilari da Anticorpi Monoclonali (mAb), essenzialmente legate al diverso grado di complessità di produzione e di valutazione dell'efficacia
- le evidenze di pratica clinica dei biosimilari mAb e le valutazioni legate ai processi di farmacovigilanza

- le responsabilità etico legali del medico prescrittore
- il diritto di informazione dei pazienti

Dopo più di tre anni dalla pubblicazione del *position paper* dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) sull'utilizzo dei primi biosimilari in oncologia, si avverte la necessità di avviare un serio e proficuo confronto, anche alla luce delle ultime elaborazioni culturali promosse dagli enti regolatori, quali ad esempio le *EMA guidelines on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues* entrate in vigore nel dicembre 2012.

AIOM si propone quindi di avviare, in collaborazione con tutti gli attori del settore, una vera e propria opera culturale di informazione e sensibilizzazione su questi argomenti, con l'obiettivo di fornire ai clinici gli strumenti adatti per orientarsi nel mondo dei farmaci biosimilari ed in particolare dei biosimilari di anticorpi monoclonali in oncologia, in modo da aiutarli nella pratica quotidiana.

## I farmaci biotecnologici

La rivoluzione dei biotech in medicina è iniziata negli anni Ottanta. Nel 1982, tramite l'introduzione del gene codificante nell'*Escherichia coli*, si cominciò a produrre il primo farmaco biotecnologico, l'insulina ricombinante che ha rivoluzionato la cura di milioni di diabetici consentendo loro una vita accettabile.

A livello mondiale, milioni di pazienti hanno beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie gravi. Tra i principali medicinali biotech si possono annoverare alcuni farmaci antitumorali, quelli per la cura delle malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, farmaci per il diabete e per i difetti della coagulazione.

**I biotech costituiscono il 20% dei farmaci oggi in commercio e il 50% di quelli in sviluppo. In molti casi rappresentano l'unica opzione terapeutica per patologie rilevanti e diffuse come anemia, fibrosi cistica e alcune forme di tumore. E sono tra le principali armi contro le malattie rare, per lo più di origine genetica.**

Il principio attivo dei farmaci biologici è una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica. Nel caso dei farmaci biotecnologici, il principio attivo è ottenuto, in particolare, da procedimenti biotecnologici, che comprendono tecnologie da DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, i metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali.

I nuovi concetti farmacologici sono oggi alla base dell'utilizzo dei farmaci biotecnologici, in genere proteine modificate che agiscono selettivamente su recettori cellulari specifici. L'azione mirata del farmaco influenza positivamente il risultato terapeutico, risparmia le cellule sane, con un miglioramento del profilo di tollerabilità del trattamento, a tutto vantaggio del paziente e della sua qualità di vita.

## Le principali differenze tra biotech e farmaci tradizionali

I **farmaci tradizionali** (non biotecnologici) sono ottenuti da molecole e reagenti chimici standard, quindi da materiale non vivente tramite reazioni di chimica organica standardizzate e riproducibili grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili; i **prodotti biotecnologici** sono invece sintetizzati a partire da organismi viventi, mediante tecniche di ingegneria genetica.

Un'altra caratteristica differenziante è il diverso peso molecolare che riflette la diversa complessità strutturale (decine di migliaia di Dalton per i biotech, centinaia di Dalton per i tradizionali).

*Alcuni esempi*

*Peso molecolare (in Dalton)*

<b>Farmaci "chimici"</b>	Acido Acetilsalicilico	180
	Paracetamolo	151
	Simvastatina	419
<b>Farmaci biologici a basso grado di complessità</b>	Interferone-alfa	19.000
	Eritropoietina alfa	30.400
<b>Anticorpi monoclonali</b>	Rituximab	145.000
	Trastuzumab	150.000

I medicinali sintetizzati per via biotecnologica differiscono dalle sostanze attive ottenute tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per numerosi altri aspetti, tra cui, ad esempio, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione).

Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei biofarmaci, ottenuti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati

per transfettare/infettare la cellula ospite e per trasferire il gene necessario al fine di indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutti questi materiali e procedure presentano elementi di unicità e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro contribuendo a determinare l'unicità del prodotto.

È importante sottolineare che i farmaci biologici non sono un'unica classe, ma presentano differenti gradi di complessità, legata ad esempio al peso molecolare, al meccanismo d'azione, al processo di sviluppo e a quello di produzione. Pertanto, anche all'interno dei farmaci biologici è possibile distinguere una "prima generazione" quali ad esempio le eritropoietine, ed una "seconda generazione" di molecole più complesse, quali ad esempio gli anticorpi monoclonali.

## L'immunogenicità

Una caratteristica fondamentale dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, definita come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: queste molecole vengono riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente e, quindi, possono essere neutralizzate nel loro effetto.

L'immunogenicità può essere clinicamente insignificante, ma in alcuni casi può portare a conseguenze gravi (come l'anemia aplastica per l'eritropoietina).

L'immunogenicità degli agenti biologici dipende da vari fattori, tra cui:

- La qualità del composto (impurità, contaminanti)
- Il processo di produzione
- La durata del trattamento
- La sede di somministrazione
- Il tipo di paziente (condizioni sistema immunitario, profilo genetico)

## Diversi gradi di complessità

Peculiarità dei principi attivi biologici è che, a differenza di quelli ottenuti per sintesi chimica, richiedono per la loro caratterizzazione e controllo di qualità non solo una serie di esami fisico-chimico-biologici, ma anche indicazioni sul processo di produzione: la struttura molecolare dipende dal processo (*"the product is the process"*: cioè il processo produttivo determina l'unicità del prodotto). Ne consegue che la stessa molecola ottenuta da aziende diverse (o dalla stessa azienda in seguito a modifiche di processo) può presentare modificazioni strutturali significative e quindi differenti caratteristiche di sicurezza ed efficacia. Le Autorità regolatorie controllano in maniera rigorosa che ogni processo della filiera di produzione e di distribuzione avvenga in ottemperanza alle Good Manufacturing Practices (GMP) e alle Good Distribution Practices (GDP).

I farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre. Tale difficoltà cresce in maniera proporzionale alla complessità della molecola originatrice: ad esempio, una eritropoietina alfa con un peso molecolare di circa 30.000 dalton è molto più "semplice" per dimensioni, peso, caratteristiche di produzione e meccanismo d'azione rispetto ad un anticorpo monoclonale che ne pesa oltre 145.000.



## I farmaci biosimilari

Il termine “biosimilare” indica un medicinale simile a un farmaco biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Un biosimilare e il suo prodotto originatore, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, **non sono uguali, ma solo simili** in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

L’Unione Europea ha denominato tali farmaci “biosimilari”, mentre gli Stati Uniti hanno preferito l’espressione “follow-on biologic”, e in letteratura esistono molte variazioni su questi temi.

### Le differenze tra generico e biosimilare, e tra tipi diversi di biosimilari

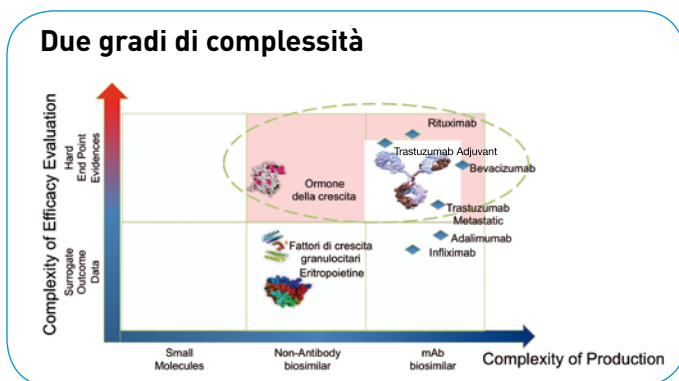
Come nel caso dei farmaci “generici”, i biosimilari possono essere distribuiti a partire dalla data di scadenza dei brevetti dei farmaci biotecnologici. Questo elemento è l’unico che accomuna il generico con il biosimilare.

Esiste, infatti, una differenza fondamentale tra generico e biosimilare: il generico è la copia di un farmaco di sintesi chimica il cui processo è standardizzato e costantemente riproducibile grazie alle metodiche analitiche attualmente disponibili; il biosimilare, invece, si ottiene da un processo produttivo biotecnologico che presenta nelle varie fasi un certo grado di variabilità tale per cui non è una

### La copertura brevettuale

La tutela brevettuale garantisce che l’azienda detentrica del brevetto possa commercializzarlo in esclusiva per almeno 20 anni. Poiché normalmente intercorrono 10-12 anni fra la presentazione della domanda di brevetto e il rilascio dell’AIC (Autorizzazione all’immissione in commercio), all’azienda rimangono circa 8 anni di effettivo sfruttamento della tutela brevettuale. Per questa ragione è stato istituito il supplementary protection certificate che permette di prolungare la durata dell’esclusiva, con l’intento di far recuperare parte del tempo intercorso fra la data della domanda di brevetto e l’AIC. Il supplementary protection certificate decorre dal termine di scadenza del brevetto per una durata pari al periodo compreso fra la data di presentazione della domanda di brevetto e il rilascio dell’AIC detratti 5 anni. La durata non può comunque essere superiore a 5 anni. La copertura complessiva, dovuta al brevetto e al certificato complementare, è quindi compresa fra un minimo di 20 anni (per i medicinali per cui il periodo intercorso fra domanda di brevetto e AIC è inferiore a 5 anni) e un massimo di 25 anni (per i medicinali per cui tale periodo è superiore a 10 anni).





copia esatta del prodotto originale, ma una sua riproduzione, la cui qualità dipende da vari fattori.

Inoltre, anche tra i biosimilari è possibile identificare diverse tipologie, principalmente in relazione al grado di complessità della molecola, del meccanismo d'azione, della misurazione degli outcome oltre che ovviamente della produzione. Ad esempio, sono da qualche anno disponibili i biosimilari di molecole biologiche di prima generazione, quali ad esempio fattori di crescita granulocitari, eritropoietine e ormoni della crescita. Nei prossimi due anni, arriveranno a scadenza le coperture brevettuali di alcuni anticorpi monoclonali; questo porterà all'introduzione di biosimilari estremamente più complessi di quelli attualmente disponibili.

La tabella alla pagina seguente riporta le molecole biotech per le quali il brevetto è già scaduto e che scadranno entro il 2019. Per la somatropina, l'insulina umana, epoetina alfa e filgrastim l'EMA ha autorizzato la produzione e la commercializzazione del biosimilare. Nel 2013, EMA ha autorizzato anche il primo biosimilare di infliximab, che verrà commercializzato alla scadenza del brevetto dell'originator. Oggi sono disponibili sul mercato in Italia insuline, ormoni della crescita, eritropoietine e fattori di crescita granulocitari.

## I biosimilari di anticorpi monoclonali

Nel novembre 2013 è scaduto il primo brevetto di alcuni anticorpi monoclonali, impiegati finora con successo nel trattamento in differenti indicazioni di patologie neoplastiche con solidissime evidenze di beneficio dimostrate sul lungo periodo.

I biosimilari di anticorpi monoclonali presentano differenze significative, legate alla maggiore complessità di questi prodotti, rispetto

ai biosimilari di prima generazione oggi in commercio. Devono essere considerati con attenzione i processi di vigilanza: servono *Post Authorization Studies* di sicurezza ed efficacia e appositi registri per i biosimilari di anticorpi monoclonali, così come per tutti i farmaci in commercio, per un uso appropriato e attento dello strumento della notifica di eventuali reazioni avverse. Un altro aspetto è costituito dall'utilizzo dei biosimilari di anticorpi monoclonali nella pratica clinica. È auspicabile l'introduzione di validati marker farmacodinamici di *clinical outcome* e che siano condotti *head-to-head clinical equivalence trials*.

<i>Principio Attivo</i>	<i>Principale Indicazione Terapeutica (EMA)</i>	<i>Scadenza Brevetti EU / Approvazione biosimilare</i>
<b>Somatropina</b>	Deficit di ormone della crescita	Scaduto/Approvato
<b>Insulina umana</b>	Diabete	Scaduto/Approvato
<b>Epoetina alfa</b>	Anemia associata ad insufficienza renale cronica	Scaduto/Approvato
<b>Filgrastim</b> (Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti)	Neutropenia in pazienti oncologici	Scaduto/Approvato
<b>Interferone beta</b>	Sclerosi multipla	Scaduto
<b>Rituximab</b>	Linfoma non-Hodgkin	Scaduto
<b>Cetuximab</b>	Carcinoma del colon-retto	2014
<b>Trastuzumab</b>	Carcinoma mammario	2014
<b>Infliximab</b>	Artrite reumatoide	2015/ Approvato
<b>Etanercept</b>	Artrite reumatoide	2015
<b>Epoetina beta</b>	Anemia associata ad insufficienza renale cronica	2016
<b>PEG G-CSG</b>	Neutropenia in pazienti oncologici	2017
<b>Adalimumab</b>	Artrite reumatoide	2017
<b>Interferone alfa</b>	Diverse tipologie di cancro Epatite B e C	2019
<b>Bevacizumab</b>	Carcinoma metastatico del: seno, colon-retto, rene, ovaio, polmone non a piccole cellule	2019

## Il quadro regolatorio europeo

L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo specifico per il percorso di approvazione dei biosimilari. La regolamentazione europea ha successivamente ispirato molti Paesi in tutto il mondo, ad esempio: Australia, Canada, Giappone, Turchia, Singapore, Sud Africa, Taiwan, USA, fino all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

### La norma

Il fondamento giuridico si trova nell'articolo 10(4) della direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla direttiva 2004/27/CE) che recita:

**“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti [...] e le relative linee direttrici dettagliate [...]”.**

Da un punto di vista regolatorio esiste una netta differenza tra farmaci biosimilari e farmaci generici. Durante la fase di registrazione di un farmaco biotecnologico – e quindi anche di un biosimilare – verrà riservata una maggiore attenzione alla caratterizzazione del principio attivo in quanto molto più complessa rispetto ai farmaci di origine chimica (questo vale sia per l'originator, sia per il biosimilare: i dati richiesti ai due prodotti saranno gli stessi, con l'aggiunta, per il biosimilare, del comparability exercise). Mentre per il generico, che per definizione contiene lo stesso principio attivo dell'originator, si ritiene sufficiente la dimostrazione della bioequivalenza per permettere al richiedente di non presentare i dati di sicurezza ed efficacia, nel caso di un medicinale biotecnologico, le cose cambiano. Il biosimilare, come sottolineato dall'EMA, non è un generico e come tale non può essere registrato presentando un dossier semplificato.

Confronto fra i dossier per i medicinali generici e biosimilari in Europa:

<i>Dossier</i>	<i>Generici</i>	<i>Biosimilari</i>
Modulo 1 Informazioni amministrative	Completo	Completo
Modulo 2 Riassunti dei moduli successivi	Completo	Completo
Modulo 3 Qualità del prodotto	Completo	Completo + Esercizio di comparabilità*
Modulo 4 Relazioni non cliniche	Omesso / Referenze bibliografiche	Risultati delle prove precliniche + Esercizio di comparabilità*
Modulo 5 Relazione sugli studi clinici	Studio di bioequivalenza / biowaiver	Risultati delle sperimentazioni cliniche + Esercizio di comparabilità*

\*L'esercizio di comparabilità deve essere fatto con un medicinale di riferimento autorizzato in Europa

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci biosimilari devono essere presentate all'EMA in accordo al Regolamento (CE) 726/2004 e redatte ai sensi della Direttiva 2003/63/CE (che modifica la Direttiva 2001/83/CE recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano) in conformità all'allegato I e nel formato standard CTD.

Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi relativi al:

- **Modulo 4:** Relazioni non cliniche
- **Modulo 5:** Relazione sugli studi clinici

deve essere stabilita caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e redatte da EMA. Nella fattispecie, per i farmaci biosimilari, possono essere richiesti:

- **Studi comparativi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD)** con il prodotto di riferimento (comprendendo ad esempio il profilo delle impurezze; PK: assorbimento, *clearance* ed emivita; PD: *marker* clinicamente rilevanti, studi di correlazione PK/PD, studi di relazione dose-risposta);

- **Trial comparativi** sull'efficacia clinica, insieme a valutazioni sull'immunogenicità: studi di equivalenza con margini di equivalenza pre-specificati e clinicamente giustificati.
- Un *Pharmacovigilance Plan* per i due anni successivi alla commercializzazione:

Se il farmaco originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

## L'esercizio di comparabilità

Il concetto di comparabilità (*comparability*) è stato sviluppato negli anni Novanta dalla Food and Drug Administration come strumento per la gestione delle modifiche al processo di produzione di medicinali biotecnologici operate dallo stesso produttore, modifiche che possono portare, in un processo biotecnologico, a risultati diversi dal punto di vista della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale. Nel decennio successivo, l'EMA ha ripreso il concetto di comparabilità applicandolo non solo alle modifiche di processo, ma estendendolo al caso di un medicinale biotecnologico dichiarato simile a uno già autorizzato, sviluppato da un produttore diverso con un differente processo di produzione.

L'esercizio di comparabilità è rappresentato da una serie di procedure di confronto graduale che iniziano dagli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. Il concetto chiave dell'esercizio di comparabilità è quello della "similarità throughout": il prodotto biosimilare non deve presentare alcuna differenza clinica significativa rispetto all'originatore.

I cambiamenti possono essere introdotti durante la fase di sviluppo del farmaco o dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio; qualunque sia la fase di produzione ad essere modificata è necessario l'esercizio di comparabilità tra il prodotto ottenuto col nuovo processo e quello inizialmente autorizzato. Questo confronto consente all'azienda di accertarsi che la variazione inserita non alteri le caratteristiche fisico-chimiche e biologiche del prodotto e che qualità, efficacia e sicurezza possano ritenersi comparabili.


## Le linee guida EMA

Inizialmente l'EMA ha pubblicato linee guida delineando le problematiche regolatorie, per poi entrare nei dettagli con ulteriori linee guida che delineano gli aspetti di controllo-qualità dei prodotti, gli aspetti clinici e preclinici. Infine, per ciascuna classe di farmaci in scadenza di brevetto l'EMA ha pubblicato ulteriori linee guida ad hoc (es. epoetine, G-CSF, ormone della crescita, interferone alfa, eparine a basso peso molecolare).

Le linee guida dell'EMA<sup>1</sup> pertanto evidenziano i punti critici relativi a tutti gli aspetti del medicinale. Per quanto riguarda quelli correlati agli studi clinici, fra biosimilare e originatore possono esserci differenze relative, per esempio, all'immunogenicità, alla farmacocinetica e alla farmacodinamica (prodotti biosimilari possono differire, per esempio, per il profilo di glicosilazione), e questo può determinare anche differenze in termini di risposta clinica.

<sup>1</sup> Le diverse linee guida sono consultabili sul sito EMA: [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)

### In Italia



La normativa sulla registrazione dei biosimilari è comunitaria quindi non si riscontrano differenze tra i vari Stati. EMA non si esprime sulla tematica "sostituibilità" dei farmaci biologici, la responsabilità della regolamentazione della dispensazione è rimandata ad ogni paese europeo mentre la decisione ultima di trattare un paziente con un farmaco originatore o col biosimilare è lasciata al medico professionista. In Italia, la sostituibilità automatica fra due farmaci è ammessa se attuata tra medicinali ricompresi nelle cosiddette "liste di trasparenza", predisposte da AIFA, relative ai generici e ai loro originator, considerati a tutti gli effetti equivalenti terapeutici. Nessuna norma sancisce il divieto esplicito di sostituzione (previsto invece in altri paesi europei come la Francia<sup>2</sup>) tuttavia AIFA non ha inserito alcun biosimilare nelle liste di trasparenza,

bloccando, di fatto, la possibilità di sostituzione automatica da parte del farmacista. La motivazione alla base di tale scelta risiede nella definizione stessa di biosimilare, diversa da quella di farmaco equivalente, inteso come medicinale simile ad un medicinale biologico già autorizzato il cui principio attivo è simile, ma non identico, a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento.

Nel giugno 2007, la questione relativa all'applicazione del principio di equivalenza terapeutica tra farmaci è stata affrontata dal Consiglio di Stato su richiesta della regione Molise (Consiglio di Stato n. 3992/06 del 20 giugno 2007). In quel caso ci si chiedeva se in sede di gara ospedaliera fosse possibile applicare il criterio dell'equivalenza terapeutica anche ai farmaci biotecnologici, attraverso il quale principi attivi diversi, protetti da brevetti differenti e con diverso profilo di efficacia e sicurezza, possono

<sup>2</sup> La Francia, sulla base del principio di precauzione e diversamente da quanto previsto per i farmaci generici, ha emanato una legge che impedisce la sostituzione tra il biosimilare ed il prodotto biotecnologico di riferimento ove non vi sia una specifica indicazione del medico.

La prima linea guida EMA sullo sviluppo di biosimilari contenenti anticorpi monoclonali (mAb), focalizzata sugli aspetti clinici e non-clinici, è entrata in vigore nel dicembre 2012. È un documento generale, user friendly, che ben descrive gli aspetti critici associati allo sviluppo dei mAb.

Viene sottolineata l'importanza dell'approccio case-by-case nella definizione di biosimilarità. Gli studi clinici sono prevalentemente (ma non solo) focalizzati sull'equivalenza, devono essere arruolate popolazioni omogenee e l'intento finale è quello di rilevare eventuali differenze tra il biosimilare e il medicinale di riferimento. La farmacovigilanza viene affrontata adeguatamente, i titolari AIC e le agenzie regolatorie locali dovranno disporre di un adeguato sistema di sorveglianza per garantire la sicurezza del biosimilare, in particolare nei primi anni dopo la sua autorizzazione.

essere raggruppati in un unico lotto perché destinati a corrispondere ad un medesimo bisogno terapeutico.

Sentiti i pareri di AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Ministero della Salute ha dichiarato che il concetto di medicinale generico (e per definizione equivalente) non può essere applicato ai farmaci biologici e biotecnologici.

Ne è conseguito che i bandi di gara non debbono menzionare, per questi prodotti, il concetto di equivalenza, ma sono tenuti a specificare la composizione e le indicazioni terapeutiche dei prodotti stessi. Sembrerebbe quindi legittima una scelta, a monte di una gara, di un solo principio attivo nell'ambito di una classe omogenea o alternativamente di più principi attivi nell'ambito di una stessa classe, se adeguatamente motivate.

Con il Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF) del marzo 2008, il Concept Paper di agosto 2012 e il Position Paper del 13 maggio 2013 l'AIFA ha ufficializzato la sua posizione in merito ai biosimilari. Il Position Paper chiarisce che questi prodotti non possono

essere considerati sic et simpliciter alla stregua degli equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento e i biosimilari sono simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari attualmente disponibili non solo siano un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma siano da preferire, qualora costituiscono un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei pazienti "naive". Altri importanti contenuti del Position Paper sono la conferma della centralità di AIFA come unico ente qualificato ad esprimere valutazioni sull'argomento e il forte richiamo alla farmacovigilanza e alla tracciabilità dei farmaci come da Direttiva Europea 2010/84/EU.

## Le Draft Guidance dell'FDA

Negli Stati Uniti, i farmaci biologici simili sono conosciuti col termine *follow-on biologics*; la loro valutazione e registrazione sono effettuate dall'agenzia regolatoria Food and Drug Administration (FDA). L'FDA ha emesso nel febbraio 2012 le direttive per l'industria farmaceutica, denominate *Draft Guidance*, per lo sviluppo e l'approvazione all'uso e al commercio dei biosimilari negli Stati Uniti. Con questi documenti, dedicati agli aspetti scientifici e al controllo di qualità del nuovo prodotto, la FDA ha aperto pubblicamente la discussione con le aziende farmaceutiche per finalizzare le linee guida, non ancora disponibili in questa Nazione a differenza dell'Europa.

L'FDA definisce un biosimilare un biologico altamente simile, o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento (già approvato negli Stati Uniti dalla stessa FDA), che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, malgrado minime differenze dei componenti inattivi. L'FDA non esclude l'intercambiabilità, anche se afferma che per consentirla è necessario presentare studi clinici addizionali (studi di intercambiabilità). In tal caso il medicinale potrà essere sostituito anche senza il parere del medico che ha prescritto il farmaco di riferimento.

Il *Patient Protection and Affordable Care Act*, convertito in legge dal Presidente Obama il 23 marzo 2010, che sostituisce il *Public Health Service Act* (PHS Act), crea una procedura abbreviata per l'approvazione dei prodotti biologici nella sezione 351(k). Malgrado questa via breve, i prodotti biologici sono approvati solo sulla base della dimostrazione di biosimilarità, che dovrebbe dunque sottostare alle regole descritte nei documenti pubblicati a febbraio dalla FDA.

Le *Draft Guidance*, disponibili sul sito della FDA<sup>3</sup>, sono:

1. *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*
2. *Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product*
3. *Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*

Il primo documento offre indicazioni per lo sviluppo del prodotto, il secondo riguarda il controllo di qualità, il terzo contiene una lista di domande e risposte rapide per le aziende farmaceutiche.

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm>



## Principali applicazioni cliniche dei farmaci biotecnologici

Vengono qui sintetizzati brevemente gli avanzamenti più importanti che si sono avuti in alcune delle più vaste aree terapeutiche con l'introduzione dei farmaci biotech.

### TUMORI

I recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare – “step” critici per la progressione della malattia in quanto in grado di modificare l'espressione di geni e proteine coinvolti nella regolazione della crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare – rappresentano i bersagli, particolarmente attraenti e potenzialmente sfruttabili, della maggior parte dei numerosi farmaci antineoplastici biotech oggi disponibili. Gli anticorpi monoclonali diretti contro il Vascular Endothelial Growth Factor (fattore di crescita dell'endotelio vascolare o VEGF), come il bevacizumab, agiscono inibendo l'angiogenesi, processo di formazione di un nuovo network sanguigno che alimenta il tumore. Trastuzumab, anticorpo monoclonale impiegato nella neoplasia mammaria HER-2 positiva, interagisce con il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). Nei tumori epiteliali (l'85% di tutte le neoplasie) sono invece oggi impiegate e in fase di studio numerose altre molecole “biologiche” che bloccano l'attività dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGFR) di tipo 1 e 2 o dell'enzima ciclo-ossigenasi di tipo 2.

### MALATTIE RENALI

In nefrologia l'avvento dei farmaci biotecnologici ha portato a una rivoluzione nel trattamento dell'anemia uremica con l'introduzione delle molecole eritropoietiche, e la prevenzione e il trattamento del rigetto da trapianto d'organo, tramite l'impiego di anticorpi monoclonali.

**Eritropoietine.** Queste molecole sono attualmente indicate nella Ue per la terapia dell'anemia in pazienti con malattia renale cronica. Le eritropoietine hanno determinato, sin dal loro avvento oltre 20 anni fa, un cambiamento radicale per i pazienti perché hanno eliminato la necessità di sottoporsi a continue trasfusioni.

### ARTRITE REUMATOIDE

Da alcuni anni sono disponibili farmaci per la cura dell'artrite reumatoide, come tocilizumab, rituximab, infliximab, adalimumab. Tali composti hanno determinato un significativo miglioramento nell'evoluzione della patologia, associato a un incremento della qualità di vita dei pazienti. Hanno dato una speranza in più ai pazienti che un tempo potevano contare solo su farmaci sintomatici.

## Le problematiche legate all'introduzione dei biosimilari

I biosimilari rappresentano una risorsa per liberare energie a supporto di terapie ancora più innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza, criterio e con le necessarie attenzioni. Per ottenere prodotti biosimilari che rispecchino gli alti standard qualitativi delle molecole 'originali' è necessario il rispetto di standard rigorosi. La ricerca di farmaci a prezzi inferiori non deve correre di pari passo alla ricerca di un compromesso su efficacia e sicurezza delle molecole.

Nel novembre del 2010 l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha presentato un documento all'ufficio di Presidenza della Commissione Igiene e Sanità del Senato che sintetizza la posizione ufficiale della Società scientifica. Ecco le conclusioni di quel documento:

- Gli organi regolatori sono deputati al controllo dei processi produttivi dei biosimilari.
- Per i biosimilari non esistono liste di trasparenza come per i generici. I biosimilari non sono pertanto intercambiabili, come invece avviene per i generici.
- Il medico è legalmente responsabile di ciò che prescrive, pertanto potrà prescrivere il biosimilare oppure l'originatore. Il clinico deve perseguire, in scienza e coscienza, un unico fine, la cura del malato.
- Sarebbe auspicabile la continuità terapeutica per ogni paziente già in trattamento con un dato farmaco; la sostituzione di un originatore con un biosimilare o viceversa andrebbe evitata.
- I pazienti naïve possono essere trattati con un biosimilare ed il mondo scientifico oncologico deve essere informato adeguatamente relativamente agli studi preclinici e clinici che sono stati eseguiti per ogni biosimilare e che sono stati allegati alla domanda per il rilascio della AIC. Il ruolo di AIOM sarà quello di verificare e trasmettere a tutti i soci gli studi clinici che hanno portato alla registrazione di ogni biosimilare.

- L'utilizzo dei biosimilari, tenendo conto del numero di farmaci antineoplastici ad alto costo il cui brevetto scadrà nei prossimi anni, potrebbe permettere una razionalizzazione della spesa sanitaria con la disponibilità di risorse economiche per i nuovi farmaci innovativi.

Esistono inoltre problematiche specifiche su cui l'AIOM ha chiarito la sua posizione:

<p><b>Mancanza di studi di fase II mirati ad individuare la dose del biosimilare</b></p>	<p>In realtà, per i biosimilari la ricerca della dose non sembra essere un problema di rilievo, visto che la problematica è stata già risolta con gli studi di fase II effettuati con l'originatore.</p>
<p><b>Farmacovigilanza attiva e passiva post-marketing</b></p>	<p>È richiesto ai medici, così come per tutti i farmaci in commercio, anche per i biosimilari un uso appropriato e attento dello strumento della notifica di eventuali reazioni avverse.</p>
<p><b>Estensione d'uso dei biosimilari (cioè l'estensione ad altre indicazioni specifiche dell'originatore una volta dimostrata l'efficacia del biosimilare per l'indicazione principale)</b></p>	<p>In oncologia, l'estensione d'uso dei biosimilari per altre indicazioni diverse da quelle indicate dal dossier registrativo potrebbe risultare inadeguata, specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali. Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico.</p>
<p><b>L'assenza di studi di fase III su tutte le indicazioni del biosimilare può determinare la difficoltà del medico ad utilizzare farmaci biosimilari per una indicazione non valutata</b></p>	<p>AIOM si farà garante sia della adeguatezza, come numerosità ed endpoint, degli studi clinici (di fase III di non inferiorità) eseguiti, sia della loro diffusione a tutti i soci.</p>



**Associazione Italiana di Oncologia medica**

Via Nöe 23, 20133 Milano  
tel. +39 02 70630279  
fax +39 02 2360018  
aiom@aiom.it  
www.aiom.it

**Consiglio Direttivo nazionale AIOM**

*Presidente*  
Stefano Cascinu

*Presidente eletto*  
Carmine Pinto

*Segretario*  
Stefania Gori

*Tesoriere*  
Fabio Puglisi

*Consiglieri*  
Giuseppe Altavilla  
Giordano Beretta  
Saverio Cinieri  
Lucia Del Mastro  
Massimo Di Maio  
Rosa Rita Silva  
Pierosandro Tagliaferri  
Giuseppe Tonini

*Realizzazione*



**Intermedia**

via Malta 12/b, 25124 Brescia  
intermedia@intermedianews.it  
www.medinews.it

*Pubblicazione resa possibile grazie ad un educational grant di*

