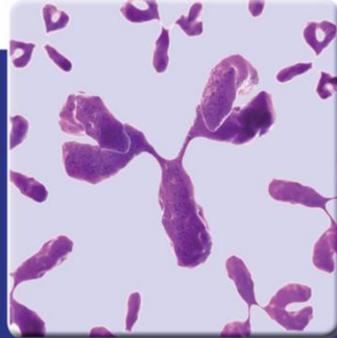


mAb biosimilari

**CONCETTI DI
BASE**



Definizione di biologico e biotecnologico

FARMACI BIOLOGICI sono macromolecole (es. proteine, glicoproteine o polisaccaridi) ottenuti mediante procedimenti di produzione diversi dalla sintesi chimica, utilizzando processi estrattivi da fonti biologiche (es. colture di cellule procariotiche o eucariotiche non modificate, plasma).

FARMACI BIOTECNOLOGICI sono una sottocategoria di farmaci biologici a struttura macromolecolare (proteine, glicoproteine) ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari/animali che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione genetica (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità.



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Problematiche legate ai farmaci biotecnologici

1. Studi di farmacocinetica difficili
2. Studi pre-clinici meno predittivi (necessari modelli animali molto simili all'uomo)
3. Risposte immunogeniche negli animali e nell'uomo non comparabili

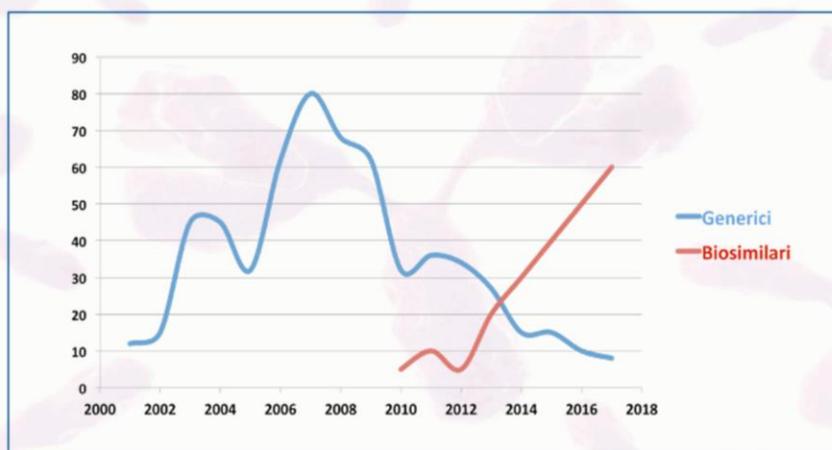


mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



First (generics) and second (biosimilars) wave



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Dal 2000, con la perdita dei brevetti di importanti principi attivi, abbiamo assistito ad un controllo della spesa territoriale italiana. Le scadenze brevettuali sono aumentate dal 2000 ad 2008 ma dopo questo periodo vi è stata una graduale riduzione. Ad oggi, oltre il 50% di dosi di farmaci distribuite dal SSN sono di farmaci a brevetto scaduto. Negli ultimi anni, quindi, abbiamo assistito ad una lenta ma progressiva riduzione delle risorse liberate da parte dei principi attivi di piccole molecole chimiche. Contestualmente, però, sono cominciate a scadere i brevetti per i primi prodotti biotecnologici, che a fronte di volumi ridotti hanno una forte incidenza sulla spesa farmaceutica. Saranno queste molecole, quindi, che noi dovremo utilizzare per contenere la spesa farmaceutica. Entro il 2020, la maggior parte dei “blockbuster” biotecnologici vedrà il proprio brevetto scadere. (Il grafico non intende essere una rappresentazione puntuale, ma indica solo che la riduzione dei principi attivi genericabili coincide con l’aumento dei principi attivi biotecnologici che scadranno di brevetto)

Definizione di biosimilare

Per **BIOSIMILARE** si intende un farmaco biotecnologico o biologico, approvato con procedura regolatoria centralizzata europea sostenuta da un esercizio di confronto (*comparability exercise*) con il prodotto di riferimento, e che può essere commercializzato una volta cessata la copertura brevettuale di quest'ultimo.

Non sono quindi da considerarsi biosimilari:

- prodotti biologici/biotecnologici non approvati dall'EMA;
- prodotti biologici/biotecnologici non approvati attraverso il *comparability exercise*, anche se posseggono indicazioni identiche;
- prodotti biologici/biotecnologici con caratteristiche farmacologiche superiori al prodotto di riferimento (*bio-better*).



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Principi generali del *comparability exercise*



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



La figura mostra le richieste del dossier EMA per un biosimilare confrontato al dossier dell'originator e illustra la complessità del comparability exercise. Il prodotto biosimilare deve caratterizzare appieno il proprio prodotto da un punto di vista fisico-chimico (quality) e deve dimostrare che il proprio prodotto è comparabile al prodotto di riferimento. Deve poi fare esperimenti chiave per dimostrare che il proprio prodotto è comparabile al prodotto di riferimento in studi preclinici (modulo 4) e clinici (modulo 5). Il modulo 4 e 5 sono abbreviati poiché non si chiede di dimostrare efficacia e sicurezza del prodotto, ma solamente comparabilità tra il farmaco biosimilare e il prodotto di riferimento (originator).

Linee Guida di riferimento

Direttiva 2004/27/EC

LINEE GUIDA GENERALI	ENTRATA IN VIGORE	NOTE
Similar biological medicinal products	ottobre 2005	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	giugno 2006	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	giugno 2006	in revisione

ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER PRODOTTI BIOSIMILARI	ENTRATA IN VIGORE	NOTE
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	dicembre 2012	
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	aprile 2008	
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues	dicembre 2013	
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance: non-clinical and clinical issues	luglio 2004	

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Linee Guida di riferimento

LINEE GUIDA PRODOTTO-SPECIFICHE	ENTRATA IN VIGORE	NOTE
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing interferon beta	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies : non-clinical and clinical issues	dicembre 2012	
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	settembre 2010	
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	ottobre 2009	
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	aprile 2009	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	giugno 2006	

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Richiesta di AIC di un farmaco biosimilare



L 136/34

EN

Official Journal of the European Union

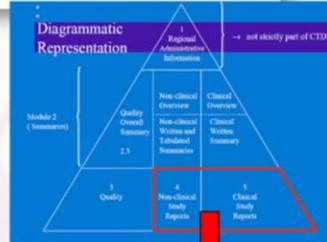
30.4.2004

DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 31 March 2004
amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

Medicinali da approvare con Procedura Centralizzata (CP)

- Medicinali biotecnologici ottenuti coi seguenti procedimenti:
tecnologie da DNA ricombinante
espressione controllata di geni paratattici di anticorpi biologicamente attivi nei procaroti e negli esseri, comprese cellule trasformati di mammiferi
metodi a base di Biotteri e di anticorpi monoclonali
- Medicinali veterinari destinati principalmente ad essere utilizzati come stimolatori per migliorare la crescita o la produttività degli animali trattati
- Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nella Comunità alla data di entrata in vigore del Regolamento (CE) n. 726/2004, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie*:
sindrome di immunodeficienza acquisita;
cancro;
disturbi neurodegenerativi;
diabete;
malattie autoimmuni;
malattie virali
- Medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000

*La Commissione, sentito l'Agenzia, può presentare proposte appropriate di modifica del presente punto sulle quali il Consiglio decide a maggioranza qualificata.



- Studi comparativi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD)
- Trial comparativi sull'efficacia clinica, insieme a valutazioni sull'immunogenicità
- *Pharmacovigilance Plan* per i due anni successivi alla commercializzazione



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



L'EMA ha centralizzato le procedure per l'approvazione di farmaci di origine biotecnologica. È quindi ovvio che l'approvazione dei farmaci biosimilari è esclusivamente di competenza dell'agenzia europea e non delle Agenzie nazionali. Il *comparability exercise* è alla base del processo di valutazione, ma una volta approvato il prodotto l'EMA sancisce che vi deve essere una fase post-marketing di farmacovigilanza attiva e un *risk management plan*, allineando i biosimilari ai prodotti innovativi immessi in commercio.

Differenziazione generici, biosimilari e mAb biosimilari

	prodotti chimici		prodotti biologici	
	piccole molecole (es. fluoxetina)	semplici (es. hGH)	complessi (es. mAb)	
<u>Caratteristiche:</u>				
Dimensioni:	Piccole	Grandi	Alta probabilità di modificazioni post-traduzionali	
Struttura:	Semplice	Complessa	- Fosforilazione - Glicosilazione - Acetilazione	
Stabilità:	Stabile	Instabile	Impatta la struttura 3D e:	
Modificazioni:	Molecole ben definite	Modificabili	- attività/stabilità - Immunogenicità	
Caratterizzazione:	Completa	Incompleta	Alto rapporto costi/rischi:	
Produzione:	Processo di sintesi chimica riproducibile	Prodotti in organismi viventi Altamente sensibili a modifiche di produzione Investimenti fissi elevati	- Produzione complessa - Controllo regolatorio - Profilo di evidenze più elevato	
Sviluppo:	Studi clinici limitati (Fase I, studi di farmacocinetica e farmacodinamica)	R&D significativo (linee cellulari)	Gli alti costi diminuiscono il rischio di ingresso di potenziali competitor:	
Procedure regolatorie:	Status intercambiabile con procedure abbreviate in US/EU	Studi clinici estesi (Fase I e III) Percorso definito da EMA in base allo status di comparabilità Assenza di percorso in US	- Il potenziale di guadagno aumenta con la complessità	

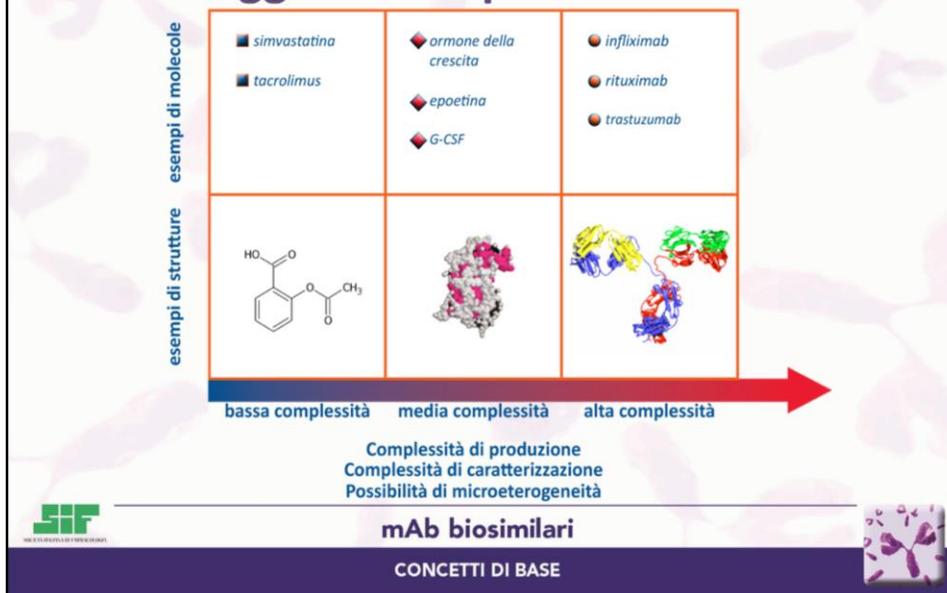


mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE

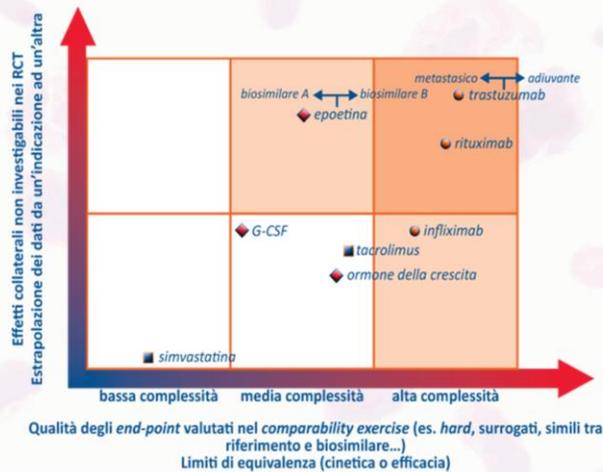


I mAb biosimilari sono caratterizzati da una maggiore complessità strutturale



La comunicazione predominante sui farmaci generici/biosimilari suddivide oramai la loro complessità in base alla grandezza (e di conseguenza in base alla complessità di produzione e analitica): le piccole molecole chimiche sono poco complesse, le proteine terapeutiche sono complesse e gli anticorpi monoclonali, in quanto più grandi, sono molto complessi. Tale suddivisione farebbe immaginare che la bioequivalenza è sufficiente per i farmaci generici e il comparability exercise è sufficiente per le proteine terapeutiche, mentre non sappiamo ancora cosa possa essere sufficiente per gli anticorpi monoclonali. Tale visione è però troppo semplicistica, poiché armonizza in grandi gruppi farmaci che hanno grandissime differenze tra loro per quanto riguarda l'utilizzo clinico e le relative problematiche.

La complessità clinica, però, può non correlare con la sola struttura molecolare



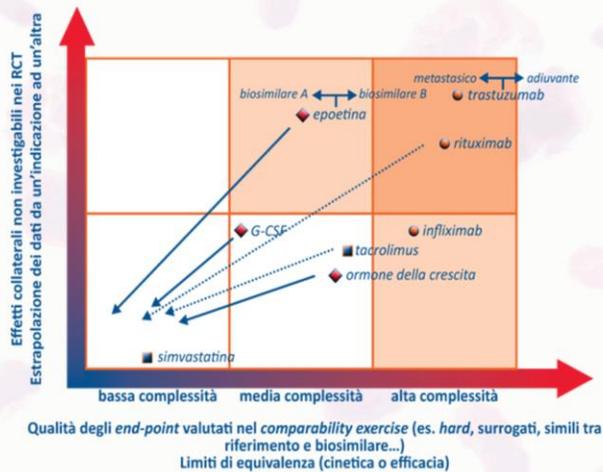
mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Da un punto di vista del farmacologo, le tematiche cliniche devono prendere il sopravvento. Se così è, la classificazione in base alla grandezza non è la più rilevante poiché non prende in considerazione gli aspetti di *safety*, di qualità degli *end-point* valutati, di possibilità di estrapolazione dei dati da un'indicazione ad un'altra, di possibilità di *switch* tra principi attivi, di comprensione del meccanismo d'azione etc.... Prendendo in considerazione questi fattori, possiamo scoprire che vi sono generici complessi (ad esempio il tacrolimus, altri *critical-dose drugs* o farmaci per i quali la bioequivalenza non è possibile) ma anche biosimilari relativamente semplici (ad esempio il filgrastim). In questo contesto, i biosimilari degli anticorpi monoclonali non fanno eccezione. Ve ne saranno alcuni di più facile utilizzo per indicazioni, aspettative, capacità di valutarne l'*outcome* clinico e altri più complessi. Al momento, l'utilizzo di farmaci biosimilari nel contesto della terapia oncologica adiuvante appare il più complesso in assoluto.

L'esperienza clinica (studi PASS, PAES, sottomissione di PSUR, uso in Europa, evidenze scientifiche di comportamenti prescrittivi) o studi *ad hoc* modificano la complessità clinica



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Liberare risorse attraverso il risparmio che può essere generato attraverso l'utilizzo appropriato dei farmaci biotecnologici a brevetto scaduto e la relativa concorrenza che si può generare con i biosimilari, è un imperativo. Sta quindi al sistema trovare strumenti, che di volta in volta possono essere diversi, per ridurre la complessità delle singole molecole. Questi strumenti possono essere studi clinici post-marketing (anche randomizzati) su indicazioni particolarmente complesse, l'utilizzo dei registri, etc. Una volta, però, ridotta la complessità attraverso questi nuovi strumenti, la competizione deve essere assoluta generando il massimo dei risparmi.

Farmacovigilanza e sicurezza dei biosimilari secondo la normativa europea

I produttori di farmaci biotecnologici (inclusi i biosimilari) sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmaco-vigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), un piano di gestione del rischio ("*Risk Management Plan*", *EU-RMP*) che espliciti nel dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo:

- il profilo di sicurezza del farmaco;
- le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

L'EU-RMP per un medicinale biosimilare deve, in aggiunta, tener sempre conto del profilo di sicurezza noto del corrispondente prodotto *originator* di riferimento.



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Farmacovigilanza e sicurezza dei biosimilari secondo la normativa europea

I farmaci biologici e biosimilari sono classificati come priorità per le attività di farmacovigilanza e l'UE ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi.

L'AIC può essere subordinata alla condizione di eseguire **studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS)** e/o **di efficacia (PAES)**.



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE

Direttiva Europea 2010/84/EU



Prossime scadenze brevettuali mAb

PRODOTTO	SCADENZA BREVETTUALE
RITUXIMAB	2013
TRASTUZUMAB	2014
INFLIXIMAB	2014
CETUXIMAB	2014
ETANERCEPT	2015
ADALIMUMAB	2018
BEVACIZUMAB	2019



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Alcuni *position paper* sui biosimilari in Italia

AUTORE	ANNO
Società Italiana di Farmacologia (SIF)	2007
Società Italiana di Nefrologia (SIN)	2009
Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)	2010
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)	2010
Società Italiana di Ematologia (SIE) - Società italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) - Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)	2011
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)	2012
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	2013



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Problematiche post-autorizzative aperte sui mAb biosimilari

- Estrapolazione automatica delle indicazioni
- Difficoltà dell'interpretazione degli studi di fase III
- Difficoltà di avere surrogati di *outcome* certi
- Criteri di selezione dei pazienti da trattare
- Impieghi *off-label* (legge 648)
- Tracciabilità
- Monitoraggio efficacia e sicurezza



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE



Posizione SIF sulla sostituibilità dei biosimilari non-mAb nella prima fase di commercializzazione (es. fino a 24 mesi dalla reale disponibilità all'uso in Italia)

- SOSTITUIBILITÀ
 - La sostituibilità automatica dovrebbe essere esclusa
 - La sostituzione deve essere considerata con cautela
 - La decisione dovrebbe essere presa dal clinico
- I pazienti naïve possono essere trattati con i biosimilari, senza ragione per essere cauti nel loro utilizzo
- Si conviene che sia altresì necessario soddisfare il **principio della continuità terapeutica**

**Dopo i termini indicati, tali criteri potrebbero essere
oggetto di valutazione**



mAb biosimilari

CONCETTI DI BASE

