

DOCUMENTO DI INDIRIZZO della CRF n. 1

**I farmaci biosimilari ... ovvero quando scade il
brevetto di un farmaco biotecnologico**

*Le implicazioni per la pratica clinica
in termini di sovrapposibilità, sostituibilità
e trasferimento delle indicazioni*

A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia Romagna

Ottobre 2015

Indice

Introduzione	pag. 2
1. Le definizioni	pag. 3
1.1 I farmaci di sintesi chimica	pag. 3
1.2 I farmaci biologici - biotecnologici	pag. 4
1.3 La nomenclatura dei farmaci biosimilari	
2. I principi generali applicati nella valutazione di ogni biosimilare	pag. 5
Il processo di registrazione dei biosimilari	
2.1 Le modifiche ai processi di produzione dei farmaci biotecnologici	pag. 5
2.2 Le regole per l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari	pag. 5
2.3 L'esercizio di comparabilità	pag. 6
2.4 Le linee guida sui principi generali da seguire per registrare un biosimilare	pag. 7
3. I biosimilari nella pratica clinica	
3.1 La sovrapposibilità clinica con il prodotto di riferimento	pag. 9
3.2 L'estrapolazione delle indicazioni	pag. 10
3.3 Il ruolo dei biosimilari nei pazienti <i>drugs naive</i> e in quelli già in terapia	pag. 12
3.4 Il setting di terapia: terapia di supporto o terapia di fondo (curativa)	pag. 14
3.5 Il setting di terapia: uso per brevi periodi oppure uso prolungato	pag. 14
4. Le regole di Farmacovigilanza	pag. 15
5. Cosa succede in Europa e negli altri organismi regolatori nel mondo	pag. 16
6. Le conclusioni della Commissione Regionale del Farmaco	pag. 17
Glossario	pag. 19
Approfondimenti	pag. 21
Bibliografia	pag. 32

Introduzione

La prima risposta che è importante dare quando ci si occupa dei farmaci a brevetto scaduto, siano essi farmaci equivalenti o biosimilari, riguarda il perché della loro commercializzazione. Si tratta infatti di farmaci che non rappresentano un valore aggiunto, da un punto di vista terapeutico, rispetto a quanto è già disponibile, ma semplicemente una occasione di risparmio economico senza nulla togliere ai pazienti sia in termini di efficacia, sia in termini di sicurezza.

È quindi fondamentale poter disporre di un processo di valutazione della qualità, dell'efficacia e della

sicurezza di tali farmaci. L'agenzia Europea dei medicinali (EMA), per prima nel mondo, ha prodotto una numerosa serie di linee guida che definiscono un percorso solido e trasparente; attraverso la consultazione del dossier di valutazione europea (EPAR), disponibile sul sito di EMA, è possibile ripercorrere il processo di valutazione e le motivazioni che sottendono le decisioni prese.

Di seguito verranno illustrate le definizioni e i principi generali applicati nella valutazione di ogni singolo biosimilare.

1. Le definizioni

1.1 I farmaci di sintesi chimica

I medicinali di origine sintetica sono generalmente molecole dal peso molecolare basso (50-100 Dalton), relativamente semplici da sviluppare e da riprodurre data la disponibilità di metodiche standardizzate e la conoscenza dell'intero processo di reazione. Inoltre, esistono tecniche analitiche precise, come la spettrofotometria di massa e la Risonanza Magnetica Nucleare, che consentono di identificare esattamente la molecola e di verificare la presenza di impurità nel prodotto finito (prodotti intermedi di reazione o contaminanti). Le tecniche di produzione standardizzate garantiscono, infine, la riproducibilità del processo anche in laboratori/aziende diverse.¹

I farmaci equivalenti, o altrimenti detti generici, sono per definizione medicinali con la stessa composizione quali-quantitativa in sostanza attiva e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento che devono aver dimostrato la stessa qualità di produzione e la bioequivalenza rispetto a quest'ultimo attraverso studi appropriati di biodisponibilità eseguiti secondo i dettami delle linee guida EMA.

Tali linee guida consentono un procedimento abbreviato rispetto a quello a cui è stato sottoposto il medicinale di riferimento; non sono richiesti studi clinici di efficacia, ma solo prove di bioequivalenza, ovvero la dimostrazione di un'analoga biodisponibilità e ciò consente di mutuare le prove di efficacia del medicinale di riferimento.

1.2 I farmaci biologici - biotecnologici

Le sostanze di origine biologica/biotecnologica si differenziano rispetto a quelle di sintesi chimica per le caratteristiche fisico-chimiche (dimensioni, struttura, stabilità) e per il processo di produzione. Per quanto riguarda le caratteristiche chimico-fisiche, i farmaci biologici hanno dimensioni da 100 a 1000 volte maggiori di quelli di sintesi chimica (peso molecolare di 5.000-200.000 Dalton). La struttura molecolare, che ne determina funzione e stabilità, è generalmente di tipo proteico e più complessa, caratterizzata da strutture tridimensionali (secondaria, terziaria, quaternaria) che solitamente necessitano della somministrazione parenterale².

Tale complessità molecolare ed il fatto che comun-

que la loro origine non è chimica, ma biologica, rende ragione anche della loro maggiore immunogenicità; in occasione della loro somministrazione possono infatti indurre una risposta immunitaria con possibili conseguenze cliniche³.

Il processo di produzione di un farmaco biotecnologico implica una serie di fasi che vanno dalla individuazione e sviluppo della cellula ospite, alla selezione e costruzione di una banca di cellule, alla purificazione del prodotto ottenuto fino alla forma farmaceutica e alle modalità di conservazione. Inevitabilmente, ogni banca di cellule/linea cellulare produce proteine con la stessa sequenza aminoacidica, ma con isoforme che possono non essere identiche. In fase di produzione i farmaci biotecnologici vanno incontro a una serie di modifiche post-traslazionali che ne possono modificare l'attività biologica, come ad esempio il clivaggio enzimatico, la fosforilazione e la glicosilazione⁴ (con conseguenze su biodisponibilità, farmacocinetica, legame ai recettori bersaglio e sicurezza). Un aspetto importante del processo di produzione è rappresentato dalla purificazione; durante la sintesi proteica all'interno della cellula si possono formare anche prodotti indesiderati e contaminanti,⁴ di cui non è sempre possibile prevedere la natura e la cui presenza non è sempre rilevabile dalle tecniche analitiche. Anche la fase di inserimento del principio attivo in una specifica forma farmaceutica è delicata, in quanto l'aggiunta di un eccipiente potrebbe alterarne la struttura o la stabilità. Da tutto ciò deriva che ogni fase di questo processo è di difficile riproducibilità, da cui la famosa affermazione: "il prodotto è il processo e il processo è il prodotto".

1.3 La nomenclatura dei farmaci biosimilari

Mentre per i farmaci equivalenti generalmente la nomenclatura è semplice: ad ognuno di essi infatti viene assegnata automaticamente la stessa Denominazione Comune Internazionale (DCI o INN) del medicinale di riferimento (l'unico modo per distinguerli è il fatto che gli viene attribuito un diverso codice MINSAN), per i farmaci biosimilari tale assegnazione è più complessa. Le differenze nell'assegnazione della Denominazione Comune Internazionale di un biosimilare sono legate al grado di "similarità" rispetto al medicinale di riferimento. Quando le differenze dal punto di vista fisico-chimico fra i due rientrano all'interno dei margini stabiliti dall'EMA viene attribuita la stessa DCI del medicinale di riferimento. Quando tali differenze sono maggiori viene attribuita una nuova DCI. Ciò però non ha alcun legame con l'efficacia clinica che può essere esattamente la stessa; ad esempio il Binocrit®, biosimilare dell'epoetina alfa, contiene epoetina alfa con la stessa DCI, mentre Retacrit® contiene epoetina zeta la cui DCI è diversa rispetto a quella dell'epoetina alfa. In realtà, dal punto di vista pratico e per le loro caratteristiche, entrambe le epoetine sono considerate biosimilari dell'epoetina alfa, semplicemente le differenze dal punto di vista fisico-chimico (in particolare dovute alla glicosilazione) hanno portato ad un cambio della lettera che segue il nome (atti convegno WHO). Tale regola però non è attualmente applicata in modo uniforme ed è forte l'esigenza di revisionare tale sistema.

Nell'aprile 2015, si è tenuto a Ginevra un incontro organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel quale è stata proposta una nuova nomenclatura per tutti i farmaci biologici, inclusi i biosimilari⁵. Tale proposta, oltre a sanare i problemi di classificazione all'interno delle singole agenzie regolatorie, dovrebbe anche ridurre o annullare

la variabilità all'interno delle varie aree geografiche. Questo sistema, inoltre, potrebbe migliorare la sicurezza poiché, com'è noto, nel caso di un farmaco biologico/biotecnologico il nome del prodotto, unitamente al numero di lotto, sono elementi fondamentali al fine di una corretta tracciabilità del prodotto stesso e quindi di un completo monitoraggio degli aspetti di sicurezza. Nello specifico, il sistema proposto prevede l'attribuzione a tutti i prodotti biologici/biotecnologici di un codice di 4 lettere univoco assegnato con modalità random, chiamato *Biological Qualifier* (BQ). La stessa OMS ha calcolato che l'assemblaggio delle 4 lettere con-

sentirebbe di ottenere 160.000 combinazioni diverse e quindi garantirebbe una certa flessibilità per il futuro. La nuova proposta è stata messa all'attenzione di tutti gli attori interessati (comprese quindi Agenzie regolatorie, Aziende farmaceutiche e pazienti). È atteso per la fine del 2015 il parere delle Agenzie regolatorie, le quali hanno già preannunciato perplessità al riguardo poiché ritengono che la nomenclatura attuale sia già consolidata e che finora non abbia posto particolari problemi per la corretta tracciabilità dei prodotti (anche perché ciò che caratterizza in maniera inequivocabile ogni biologico è il numero di lotto).

2. I principi generali applicati nella valutazione di ogni biosimilare - Il processo di registrazione dei biosimilari -

2.1 Le modifiche ai processi di produzione dei farmaci biotecnologici

Occorre tenere presente che ogni farmaco biologico presenta un certo grado di variabilità (microeterogeneità) intrinseca, anche tra lotti di uno stesso prodotto; l'importante è che tutti gli attributi di qualità critici, ossia importanti per la funzione della molecola e la sua sicurezza, siano comparabili⁶. Ogni farmaco biologico/biotecnologico va incontro a diverse modifiche durante il suo ciclo di vita; gli stessi farmaci originator attualmente in commercio hanno subito numerosi cambiamenti dal momento della loro prima commercializzazione ad oggi per cui non sono identici alla versione iniziale, originaria. È per questo che EMA, per ogni modifica nel sistema di produzione (sia questa maggiore o minore), richiede un esercizio di comparabilità attraverso il quale il prodotto in valutazione viene confrontato con il medicinale di riferimento al fine di assicurare che tali modifiche non comportino alterazioni rilevanti nella qualità, efficacia (preclinica e clinica) e sicurezza.

Questo approccio ha consentito di accumulare decenni di esperienza nella valutazione di tali modifiche.

2.2 Le regole per l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari

In una delle prime linee guida dell'EMA⁷, si afferma che il concetto di "prodotto medicinale biologico simile" è applicabile ogni qualvolta si deve realizzare un nuovo processo di produzione di un medicinale biologico già esistente. La disponibilità di un nuovo biosimilare dipenderà dalla capacità di caratterizzare il prodotto e di dimostrarne la "similar nature". Considerando le difficoltà di caratterizzare i prodotti biologici (vedi "Introduzione e premessa generale"), il profilo di efficacia e sicurezza del biosimilare dipenderà fortemente dalla "robustezza" delle analisi di qualità eseguite su di esso. I principi generali emanati dalle linee guida EMA prevedono infatti, mutuandolo dalle regole applicate per le modifiche ai processi di produzione dei farmaci originator,

l'applicazione dell'esercizio di comparabilità. In particolare, per la presentazione del dossier registrativo sulla qualità del prodotto, devono essere rispettate le richieste contenute nel modulo 3 dell'allegato 1 del documento della CE 2001/83/EC e successive modifiche (documento emanato nel 2001 e completato nel 2003 che riguarda in generale la registrazione di tutti i farmaci);^{1,8} quindi le informazioni che il produttore di un biosimilare dovrà fornire all'EMA per stabilire la qualità del prodotto sono le stesse che sono state fornite a suo tempo per gli altri farmaci della classe cui appartiene il medicinale di riferimento. La forma farmaceutica, la dose e la via di somministrazione del biosimilare debbono essere le stesse del prodotto di riferimento ([approfondimento](#)); se non lo sono occorreranno dati aggiuntivi. Ogni differenza fra il biosimilare ed il prodotto di riferimento dovrà essere giustificata da studi appropriati da concordare con EMA caso per caso.

Ad oggi, EMA ha prodotto e aggiornato 4 linee guida generali, 11 linee guida specifiche (su eritropoetine, somatropina, insulina, fattori di crescita -G-CSF-, anticorpi monoclonali, ormone follicolo-stimolante, interferone alfa e beta, eparine a basso peso molecolare) e 7 linee guida dedicate all'approfondimento di aspetti che riguardano i farmaci biotecnologici (es. immunogenicità degli anticorpi monoclonali ecc.). Tutte queste linee guida sono pubblicate su una pagina dedicata del sito web dell'EMA.⁹

2.3 L'esercizio di comparabilità

La comparabilità è il principio scientifico su cui si basa tutto lo sviluppo di un biosimilare e avviene "step by step" in tutte le fasi della valutazione di EMA. L'obiettivo dell'esercizio di comparabilità non è quello di dimostrare l'efficacia clinica del biosimilare, ma piuttosto quello di dimostrare, attraverso studi

comparativi pre-clinici e clinici, che il biosimilare e il suo originator sono essenzialmente simili. Le prove di efficacia clinica e di sicurezza e le indicazioni cliniche prodotte per il medicinale di riferimento possono così essere totalmente o parzialmente trasferite al biosimilare. Nuove prove si rendono infatti necessarie quando nelle valutazioni pre-cliniche si evidenziano o si sospettano differenze rispetto all'originator potenzialmente in grado di modificare in maniera clinicamente rilevante l'efficacia e la sicurezza del biosimilare.

In particolare vengono richiesti da EMA ulteriori dati quando:

- la molecola in oggetto (originator e biosimilare) interagisce con molteplici recettori che possono avere un differente impatto nelle diverse indicazioni terapeutiche;
- la molecola in oggetto (originator e biosimilare) ha più di un sito attivo, ognuno dei quali può avere un diverso impatto nelle varie indicazioni terapeutiche (è il caso tipico degli anticorpi monoclonali);
- l'indicazione terapeutica scelta per la valutazione iniziale di sicurezza ed efficacia non è rilevante rispetto alle altre indicazioni, in quanto non rappresenta quella più sensibile per evidenziare tutte le possibili differenze in termini di efficacia e sicurezza.¹⁰

Come già evidenziato, l'esercizio di comparabilità è stato introdotto per la prima volta dall'Agenzia europea per autorizzare le modifiche al processo di produzione richieste dal produttore di un farmaco biologico/biotecnologico originator durante o dopo la sua commercializzazione.^{11,12,13} solo in tempi più recenti la stessa modalità è stata adottata dall'EMA per autorizzare la commercializzazione dei biosimilari.

L'esercizio di comparabilità si inserisce nelle tre fasi (moduli) di valutazione di un farmaco per l'immissio-

ne in commercio, e precisamente:

- comparabilità della qualità (fisico-chimica e biologica);
- comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi);
- comparabilità clinica (studi clinici comparativi).

Attraverso questo esercizio "step by step", che può essere interrotto da EMA in ogni momento per richiedere chiarimenti e approfondimenti, il biosimilare deve dimostrare di essere simile al medicinale di riferimento in termini di qualità del prodotto farmaceutico, attività biologica, efficacia e sicurezza clinica.

Come si può vedere dalla Figura 1, i dati richiesti per lo sviluppo di un biosimilare sono addirittura più numerosi per quanto riguarda il modulo che valuta la qualità perché, ai dati richiesti per ogni farmaco, si aggiungono quelli richiesti dall'esercizio di comparabilità.

I risultati dell'esercizio di comparabilità possono essere i seguenti:

- il biosimilare ha dimostrato di essere simile al medicinale di riferimento; il farmaco viene immesso in commercio per le indicazioni in cui EMA ha ritenuto che la biosimilarità sia stata dimostrata;
- il biosimilare non ha dimostrato di essere simile al medicinale di riferimento; in tal caso o l'azienda proponente ritira l'*application* o esegue modifiche al sistema di produzione tali da migliorare il prodotto per gli aspetti carenti e lo ripresenta successivamente all'EMA per una nuova valutazione;
- il biosimilare non ha dimostrato di essere simile, ma per alcuni aspetti superiore al medicinale di riferimento; in tal caso il farmaco sarà valutato seguendo l'iter registrativo previsto per i nuovi farmaci. Un farmaco con tale percorso viene definito "bio better".

2.4 Le linee guida sui principi generali da seguire per registrare un biosimilare

Esistono linee guida che affrontano in modo generale i criteri per la valutazione dei biosimilari rispetto

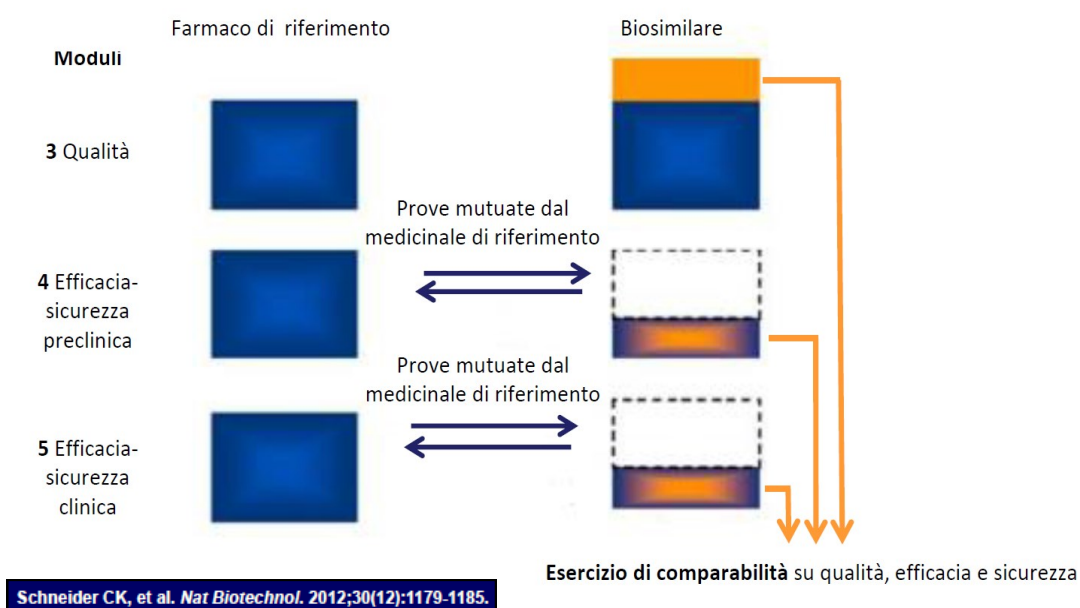


Figura 1. Esempificazione degli studi richiesti dall'esercizio di comparabilità (modificato da Schneider CK. Et al. *Nat Biotechnol* 2012; 30 (12): 1179-1185).

alla qualità e definiscono i criteri da seguire per effettuare le valutazioni pre-cliniche e cliniche.^{10,14,15,16,17}

La valutazione della qualità

Ogni biosimilare deve essere valutato considerando le caratteristiche specifiche della molecola e quelle legate al processo di produzione. È compito del produttore dimostrare la coerenza e la “robustezza” del processo di produzione e la sua aderenza alle linee guida EMA.

La linea guida sugli aspetti di qualità¹⁵ afferma la necessità di eseguire studi di confronto sulla formulazione (compatibilità, stabilità, integrità della sostanza) attraverso l’esercizio di comparabilità. La linea guida presenta alcune specifiche sui metodi analitici da utilizzare per definire la qualità dei prodotti biosimilari, con particolare riferimento alle procedure analitiche, proprietà fisico-chimiche, attività biologica, purezza e impurità.

È importante considerare che tutte le informazioni fornite dalla linea guida per la valutazione della qualità sono di carattere generale, non vengono infatti esplicitati, data la complessità delle considerazioni da effettuare, gli intervalli nell’ambito dei quali ritenere la molecola in esame “simile” a quella di riferimento. ([approfondimento](#))

La valutazione dell’efficacia e della sicurezza

La linea guida EMA e l’allegato I, parte II della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche^{1,18} definiscono i principi generali per le valutazioni pre-cliniche e cliniche necessarie per ottenere la registrazione dei medicinali biosimilari.

Le valutazioni pre-cliniche riguardano prevalentemente aspetti farmaco-tossicologici, mentre le valutazioni cliniche riguardano i requisiti di farmacocinetica, farmacodinamica e gli studi per la di-

mostrazione dell’efficacia, quando richiesti. Questi ultimi si aggiungono a quelli mutuati dall’originator. Inoltre, nella linea guida sono definiti i requisiti di sicurezza clinica e i fattori legati all’immunogenicità. ([approfondimento](#))

È infatti importante sottolineare che un biosimilare, pur avendo dimostrato la sua sovrapposibilità rispetto al prodotto di riferimento e mutuato i dati di sicurezza dell’originator, potrebbe presentare caratteristiche peculiari rispetto al profilo di sicurezza.

Le LG EMA prevedono, per l’autorizzazione dei biologici/biotecnologici, inclusi quindi i biosimilari, che siano presenti:

- dati di sicurezza su un numero di pazienti sufficiente per identificare il tipo, la gravità e la frequenza degli eventi avversi;
- per i farmaci di uso prolungato, dati sull’immunogenicità con un follow-up di un anno - la mancanza di questi dati andrà motivata;
- nell’ambito dell’esercizio di comparabilità, il confronto fra i due prodotti in termini di risposta anticorpale.

In considerazione dell’importanza che l’immunogenicità assume sulla sicurezza ed efficacia di un prodotto biotecnologico, i test sull’immunogenicità debbono essere parte integrante anche degli studi pre-clinici e debbono essere realizzati nell’ambito dell’esercizio di comparabilità²⁰. In assenza di questi dati, o nel caso venga rilevato un ipotetico rischio per la sicurezza, si rende necessario ottenere ulteriori informazioni sulle conseguenze di una potenziale risposta immune non desiderata che in caso positivo dovranno portare alla programmazione di una opportuna strategia di riduzione del rischio. Tutto ciò è richiesto pur nella consapevolezza che, nell’uomo, il valore predittivo degli studi

pre-clinici sull'animale per la valutazione dell'immunogenicità è basso.¹⁰

Nell'ambito delle valutazioni di sicurezza, l'interazione col sistema immunocompetente assume quindi un aspetto rilevante per i biosimilari così come per tutti i nuovi farmaci di origine biologica/biotecnologica, derivanti sia da fonti naturali sia prodotti con biotecnologie. Lo sviluppo di anticorpi è un fenomeno frequente, ma non necessariamente associato a conseguenze cliniche. Esistono però casi in cui la risposta immune non desiderata, verso i prodotti biotecnologici, può avere conseguenze cliniche come reazioni allergiche, aumento o perdita dell'efficacia di proteine endogene^{20,21}.

[\(approfondimento\)](#)

Le potenziali gravi conseguenze cliniche della risposta immune hanno stimolato la ricerca dei fattori in

grado di condizionare tale risposta. Ad oggi sono stati individuati due tipologie di fattori:

- quelli legati al prodotto biotecnologico/biosimilare (es. la struttura delle proteine, i contaminanti e le impurità, la formulazione e le modalità di conservazione)
- quelli legati all'interazione col paziente (es. la via di somministrazione, la dose e la durata del trattamento, le caratteristiche dei pazienti)²².

[\(approfondimento\)](#)

3. I biosimilari nella pratica clinica

Dal 2006 all'agosto 2015, l'EMA ha autorizzato 19 prodotti biosimilari con molteplici indicazioni d'uso; in alcuni casi si tratta di farmaci per terapie di supporto (ad esempio epoetine, fattori di crescita) in altri di farmaci in grado di modificare la storia naturale di una malattia (es. anti TNF alfa, anticorpi monoclonali, insulina, ormone delle crescita). Alcuni di essi inoltre vengono utilizzati cronicamente o almeno per periodi di tempo prolungati, per altri invece l'uso è limitato a brevi periodi.

La modalità di registrazione attraverso l'esercizio di comparabilità e gli aspetti appena descritti possono generare nei clinici perplessità sull'utilizzo dei biosimilari, in particolare sono oggetto di ampia discussione:

- la loro reale sovrapponibilità clinica con il prodotto di riferimento;
- l'estrapolazione delle indicazioni consentita

dall'esercizio di comparabilità;

- il loro ruolo nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia con il prodotto di riferimento (switch);
- quando fra le opportunità terapeutiche c'è quella del biosimilare, il ruolo che giocano nella scelta l'indicazione del trattamento (terapia di supporto o che modifica la storia naturale della malattia) e la sua durata.

3.1 La sovrapponibilità clinica con il prodotto di riferimento

Una delle obiezioni più frequenti da parte dei clinici sull'utilizzo di un biosimilare riguarda la sua reale sovrapponibilità/similarità rispetto all'originator. L'esercizio di comparabilità ha come unico obiettivo quello di dimostrare che il biosimilare ed il suo medicinale di riferimento sono sostanzialmente

simili per qualità, efficacia e sicurezza e di evidenziare le eventuali differenze esistenti nella struttura chimica e a livello dell'attività biologica. Tale esercizio è previsto per tutti i biosimilari ed è adeguato al grado di complessità molecolare del farmaco biotecnologico da valutare; le tappe e le caratteristiche della valutazione sono definite da linee guida specifiche per ogni classe di farmaci. Solo se attraverso tale esercizio si dimostra che le eventuali differenze evidenziate non hanno alcuna rilevanza sull'effetto clinico in termini di efficacia e sicurezza, il farmaco verrà commercializzato come biosimilare della molecola originatrice e si potrà affermare la sua "similar nature" con il prodotto di riferimento. Quindi, ancora una volta, è l'approfondito confronto eseguito dall'EMA attraverso l'esercizio di comparabilità, guidato da linee guida dettagliate e continuamente aggiornate, che garantisce la sovrapponibilità clinica fra i due farmaci. Ogni clinico dubbioso può ripercorrere tale percorso attraverso la lettura dell'EPAR di ogni prodotto (disponibile on line sul sito dell'EMA), che contiene una dettagliata descrizione degli studi eseguiti e dei risultati.

Nella pratica clinica esistono esempi di sovrapponibilità fra biosimilare ed originator di più agevole comprensione rispetto ad altri; un esempio tipico è quello del biosimilare dell'insulina glargine di recente approvazione EMA. Essa è caratterizzata da una struttura proteica semplice (2 catene peptidiche, non glicosilate) di facile riproduzione e con scarsa variabilità nel processo produttivo.

Un altro esempio è rappresentato dall'epoetina zeta, autorizzata come biosimilare dell'epoetina alfa; dopo la commercializzazione molte sono state le perplessità sollevate dai clinici sulla diversa potenza fra i due farmaci che comportava un aggiustamento di dosaggio per ottenere i target raggiunti con l'origina-

tor (epoetina alfa). Tale differenza, attraverso il processo trasparente dell'esercizio di comparabilità, è stata riconosciuta da EMA, quantizzata e ritenuta non clinicamente rilevante rispetto all'efficacia clinica complessiva.

3.2 L'estrapolazione delle indicazioni

Nel caso il medicinale di riferimento abbia più di una indicazione terapeutica l'EMA consente, in taluni casi, di estrapolare i dati di efficacia e sicurezza clinica riferiti ad altre indicazioni possedute dal medicinale di riferimento, senza programmare studi di efficacia clinica ad hoc. Infatti, la strategia di sviluppo del farmaco concordata con EMA nella fase pre-clinica definisce se, e per quali indicazioni, occorrono nuove prove di efficacia da ottenere attraverso studi clinici di fase III.

In generale, l'estrapolazione delle indicazioni è consentita quando il meccanismo d'azione principale e/o i recettori coinvolti nelle indicazioni estrapolate sono gli stessi delle indicazioni supportate da studi clinici. Un prerequisito per consentire l'estrapolazione delle indicazioni è che il profilo di sicurezza del biosimilare sia molto chiaramente definito al fine di escludere eventuali rischi di immunogenicità.

Qualora, su specifiche indicazioni, il meccanismo d'azione sia diverso, non noto o emergano dubbi sul profilo di sicurezza, sono previsti dati aggiuntivi e convincenti derivanti da nuovi studi clinici di efficacia e sicurezza in grado di garantire che il biosimilare si comporta come il medicinale di riferimento (vedi "L'esercizio di comparabilità").¹⁰

Tale principio consente ad EMA, anche sulla base di linee guida specifiche e dei risultati dell'esercizio di comparabilità, di attribuire al biosimilare tutte o una parte delle indicazioni cliniche del medicinale di riferimento con un solo studio di fase III o anche

senza eseguire studi clinici ad hoc. In ogni caso il produttore deve proporre anticipatamente all'Agenzia regolatoria europea la strategia che intende perseguire, e sarà l'EMA a decidere caso per caso e in base alle linee guida esistenti se, e quale, strategia applicare in caso di indicazioni terapeutiche multiple (vedi anche Figura 1).

Va sottolineato che il principio dell'estrapolazione non è un concetto nuovo che si applica ai biosimilari ma, come già ricordato, si applica a tutti i farmaci biologici/biotecnologici che hanno diverse indicazioni e che subiscono una modifica al processo di produzione (il confronto "pre-post change" infatti non viene necessariamente effettuato su tutte le indicazioni).

Sulla base di queste considerazioni, l'estrapolazione delle indicazioni è stata concessa da EMA per diversi biosimilari, sia in casi in cui l'originator era presente da più tempo in commercio, come nel caso delle epoetine (indicazione studiata in nefrologia ed estrapolata in oncologia) e dei fattori di crescita G-CSF (indicazione studiata in pazienti oncologici ed estrapolata per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani), sia per farmaci di più recente commercializzazione come gli anticorpi monoclonali.

Nel caso del biosimilare dell'epoetina alfa, l'estrapolazione è avvenuta in assenza di studi aggiuntivi in considerazione del fatto che il meccanismo d'azione alla base della correzione dell'anemia è lo stesso a prescindere dalla sua origine; mentre nel caso del biosimilare dei fattori di crescita granulocitari, per l'estrapolazione dell'indicazione sono stati ritenuti sufficienti studi comparativi di farmacodinamica in donatori sani con l'aggiunta della conta totale dei neutrofili e delle cellule CD34⁺ per verificare la mobilitazione delle cellule staminali dal midollo osseo.²³

Un altro recente esempio di estrapolazione delle

indicazioni riguarda il biosimilare dell'infliximab. Esso è stato autorizzato sulla base di rigorosi controlli di qualità e sui risultati di 33 studi in vitro di farmacodinamica che hanno coinvolto cellule di volontari sani e di pazienti affetti da morbo di Crohn e di 2 studi clinici randomizzati e controllati: uno di fase III su pazienti affetti da artrite reumatoide (studio PLANETRA²⁴) e uno di fase II su pazienti con spondilite anchilosante (studio PLANETAS²⁵). Da tali studi è emersa la sovrapposibilità tra l'infliximab biosimilare e il suo originator in termini di efficacia, sicurezza e farmacocinetica. Per il principio dell'estrapolazione delle indicazioni, al biosimilare sono state attribuite le indicazioni cliniche del farmaco di riferimento, incluse quindi il morbo di Crohn, la rettocolite ulcerosa e la psoriasi. L'estrapolazione delle indicazioni è stata consentita nonostante dagli studi condotti per valutare le caratteristiche chimico-fisiche del biosimilare, incluse quindi struttura, purezza, contenuto proteico e glicosilazione, fossero emerse differenze nei livelli di glicani afucosilati che sono state poi valutate nella parte di attività biologica (neutralizzazione di TNF_{alfa} e attivazione della risposta immune) e in quella in vitro di farmacodinamica.

La decisione di EMA di trasferire le indicazioni alla psoriasi, al Morbo di Crohn e alla rettocolite ulcerosa è stata motivata dalla seguenti considerazioni:

- i diversi livelli di fucosilazione (assenza o bassi livelli di fucosio) fra i due prodotti non inficiano l'affinità di legame per il recettore del TNF_{alfa};
- le differenze nel binding verso i recettori TNF_{alfa} su Natural Killer e neutrofili, ottenute da pazienti con morbo di Crohn e da donatori sani, sono clinicamente trascurabili;
- l'attivazione della risposta immune ottenuta in

cellule di pazienti affetti da morbo di Crohn è confrontabile (in particolare nel saggio di citotossicità mediata da anticorpi – ADCC nel circolo ematico) fra originator e biosimilare.²⁶⁻²⁷

Infine, nonostante non sia stato richiesto dall'EMA a scopo registrativo, l'Azienda titolare dell'AIC si è impegnata a produrre uno studio clinico randomizzato di fase IV in doppio cieco nei pazienti con morbo di Crohn.

Sulla applicazione di tale principio si basa anche la commercializzazione di nuove formulazioni di medicinali biotecnologici già in commercio. È il caso del trastuzumab (Herceptin®), la cui autorizzazione in origine esclusivamente per l'uso endovenoso è stata recentemente estesa alla somministrazione sottocutanea. Nonostante la diversa biodisponibilità delle due formulazioni, sulla base di uno studio clinico di non inferiorità (studio Hannah²⁸) nel setting neoadiuvante verso trastuzumab e.v., Herceptin® s.c. è stato autorizzato per tutte le indicazioni coperte dalla formulazione e.v., compreso il setting metastatico. Rispetto alla formulazione e.v., la nuova via di somministrazione presenta una differenza nella concentrazione plasmatica; infatti, mentre la formulazione e.v. prevede una dose da 8 a 6 mg/kg ogni 3 settimane, quella s.c. consiste in una dose fissa di 600 mg ogni 3 settimane, che corrisponde alla dose da somministrare per via endovenosa ad una paziente del peso di 100 kg, mentre la popolazione arruolata nello studio principale autorizzativo aveva un peso medio di 67 kg.

Una valutazione descrittiva dei dati di sicurezza durante i primi 12 mesi di tale studio ha evidenziato una maggiore frequenza di eventi avversi di grado III (leucopenia, neutropenia e neutropenia febbrile) con la formulazione sottocute rispetto a quella e.v. e ciò potrebbe essere attribuibile al dosaggio più alto usato nella somministrazione

s.c. rispetto al peso medio dei pazienti ed alle conseguenti concentrazioni plasmatiche più elevate.²⁹

Un'ulteriore differenza tra le due formulazioni è rappresentata dalla presenza, nella formulazione s.c., di una ialuronidasi umana ricombinante che, scindendo in modo reversibile l'acido ialuronico, permette un rilascio s.c. di volumi di farmaco che non potrebbe altrimenti essere possibile.

Entrambe le differenze descritte sono state valutate da EMA e accettate in quanto ritenute non clinicamente rilevanti. Poiché la procedura seguita per arrivare a tali conclusioni è esattamente la stessa utilizzata per i biosimilari appare evidente che le decisioni di EMA possano/debbero essere accettate allo stesso modo in entrambi i casi. La trasparenza del processo per entrambe le decisioni ripercorribile attraverso la consultazione dell'EPAR deve rappresentare per il clinico un'importante garanzia. È inoltre evidente che il profilo di sicurezza e di efficacia di ogni nuovo farmaco sia esso un originator o un biosimilare può essere consolidato nel tempo dagli studi post-marketing che nella maggior parte dei casi è EMA stessa a richiedere.

3.3 Il ruolo dei biosimilari nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia

La normativa europea ha affidato alle autorità nazionali la scelta di governare l'uso clinico dei biosimilari e di definire le regole per la loro prescrizione, rimandando eventuali domande da parte dei pazienti all'attenzione dei medici o dei farmacisti³⁰.

⇒ Il ruolo dei biosimilari nei pazienti *drugs naïve*

Esiste un sostanziale accordo a livello internazionale e nazionale sull'uso del biosimilare in pazienti mai trattati in precedenza con farmaci biologici, i cosiddetti *naïve*; in tale caso, infatti, se si accetta

che il biosimilare ed il suo originator sono sostanzialmente simili, cadono completamente i dubbi di identificare il farmaco biologico che ha determinato eventuali eventi avversi.

Il vero problema è cosa si intende per paziente *drugs naïve*; non sono infatti reperibili definizioni ufficiali di tale termine, ma nei vari documenti prodotti sui biosimilari spuntano definizioni del tutto arbitrarie che fanno riferimento al tempo intercorso dall'ultimo trattamento con il precedente farmaco biologico.

A questo punto, ci viene in aiuto la posizione del nostro organismo regolatorio; AIFA nel proprio position paper sui biosimilari, attualmente in fase di aggiornamento, afferma testualmente che: "i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare 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)".

⇒ Il Passaggio da un originator al suo biosimilare (switch)

Il termine inglese switch è quello che più frequentemente viene utilizzato per descrivere la decisione di passare da un medicinale biologico ad un altro con lo stesso intento terapeutico in pazienti già in trattamento a prescindere dalla direzione (dall'originator al biosimilare e viceversa, fra due diversi originator); in realtà il problema è venuto alla ribalta con l'arrivo sul mercato dei biosimilari. Il termine switch presuppone una decisione binaria, quindi tutto o nulla, e dà l'impressione che debba essere attuato in tutti i pazienti in trattamento con l'originator. Il termine shift, invece, ricorda un pas-

saggio più graduale.

L'AIFA, nel position paper, non preclude la possibilità di passare dal medicinale di riferimento al biosimilare in pazienti già in trattamento ma sottolinea che "la scelta di trattare con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore"; ha inoltre escluso la possibilità di una sostituzione automatica nei pazienti già in terapia e per questo non ha inserito tali farmaci nelle liste di trasparenza.

Il principio dello switch non è nuovo nel campo delle biotecnologie: è scarsamente noto che la maggior parte dei farmaci biologici attualmente in commercio ha subito, dalla prima commercializzazione, molti cambiamenti nel processo di produzione che li ha resi non necessariamente identici alla versione inizialmente autorizzata. Dal momento che le modifiche applicate sono state approvate da EMA e ritenute non rilevanti dal punto di vista clinico, tali farmaci sono da ritenere a tutti gli effetti clinicamente sovrapponibili alla versione originale. I clinici non vengono generalmente informati di tali cambiamenti in quanto l'autorizzazione EMA (di cui rimane traccia sul sito) consente di continuare la commercializzazione. Non si può quindi negare che in tutti questi casi i pazienti trattati con quel farmaco nel tempo sono soggetti a "**switch inconsapevoli**" dal vecchio al nuovo originator.

Tale fenomeno è molto frequente; a titolo di esempio si cita il caso del **trastuzumab** originator (Herceptin®) e.v., per il quale l'EMA dall'agosto 2000 ad oggi ha autorizzato oltre 10 modifiche "maggiori" nel processo di produzione del principio attivo, almeno una ventina di modifiche "minori", l'estensione della sede di produzione e successivamente un vero e proprio trasferimento

della produzione da Genentech (USA) a Roche (Germania), oltre ad altre modifiche tra cui il cambio della via di somministrazione e le estensioni delle indicazioni.³¹

Le numerose modifiche, anche sostanziali, nel processo di produzione di tale farmaco sono state autorizzate da EMA secondo le modalità previste dalle stesse linee guida utilizzate per i biosimilari; tali modifiche non hanno portato ad alcuna comunicazione ufficiale ai clinici e ad alcuna particolare precauzione, ma di fatto alla attuazione ancora una volta di switch inconsapevoli in tutti i pazienti già in terapia. Tutto ciò è assolutamente accettabile e condivisibile in quanto autorizzato dall'autorità regolatoria; lo stesso ci si dovrebbe attendere dai clinici riguardo allo shift tra un medicinale di riferimento e il suo biosimilare approvato dopo una serie di attente valutazioni effettuate seguendo le stesse regole.

3.4 Il setting di terapia: terapia di supporto o terapia di fondo (curativa)

Con la recente introduzione sul mercato di biosimilari aventi finalità curative (es. infliximab), che vanno ad affiancare i primi biosimilari impiegati prevalentemente come terapie di supporto, sono sorti dubbi nei clinici circa la possibilità che vi siano differenze nella scelta del farmaco fra i due tipi di trattamenti. A questo proposito è opportuno ricordare che, qualunque sia la finalità terapeutica del nuovo biosimilare, esso è stato autorizzato dopo un rigoroso e solido confronto verso il medicinale di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza e che ciò consente di escludere con ragionevole certezza che il nuovo prodotto abbia un profilo rischio/beneficio significativamente differente rispetto al medicinale di riferimento, sia esso destinato a un

trattamento di supporto o a una vera e propria terapia.

4.5 Il setting di terapia: uso per brevi periodi oppure uso prolungato

Al momento della commercializzazione, per tutti i farmaci destinati a trattamenti di breve termine, gli studi registrativi generalmente hanno una durata che coincide con quella della terapia nella pratica clinica; ciò non è possibile per quelli rivolti al trattamento di patologie croniche, i quali vengono necessariamente approvati dopo un periodo di studio più breve rispetto alla durata di utilizzo nella realtà clinica. Solo quindi gli studi post-registrativi, i dati osservazionali dai registri e il sistema della farmacovigilanza potranno rispondere sulla efficacia e tollerabilità a lungo termine. Tale principio ovviamente vale anche per i biosimilari; per questi ultimi però l'esperienza di tollerabilità dell'originator potrà comunque rappresentare una solida base di conoscenza. Per questo, nei pazienti in trattamento con farmaci biosimilari destinati a trattamenti di breve durata, la mancanza di dati di sicurezza non può essere addotta come motivazione per preferire l'uso del medicinale di riferimento rispetto a quello del biosimilare.

Per quanto riguarda i biosimilari destinati a trattamenti prolungati, meritano considerazioni separate quelli in commercio da ormai parecchi anni e di cui esistono esperienza clinica, dati osservazionali e di farmacovigilanza. In particolare debbono fare riflettere i seguenti punti:

- i criteri usati da EMA per definire la "biosimilarità" e descritti ampiamente in precedenza;
- l'esperienza clinica maturata negli ultimi dieci anni;
- l'assenza di segnalazioni di una maggior fre-

quenza di eventi avversi;

- l'assenza di eventi avversi specifici per i biosimilari;
- l'assenza di dati su problematiche di attivazione immunologica.

In considerazione di tutto ciò, nell'ambito di un migliore utilizzo delle risorse deve essere considerata la possibilità di passare dal medicinale di riferimento al biosimilare anche nei pazienti già in trattamento, auspicabilmente attraverso una condivisione col paziente stesso.

Nel caso invece dei biosimilari destinati all'uso prolungato e di recente commercializzazione, è ragionevole comportarsi come per tutti i nuovi farmaci (di sintesi o biotecnologici) in cui un utilizzo prudente prevede una maggiore attenzione agli aspetti riguardanti la sicurezza. Non bisogna comunque dimenticare che, a differenza dei farmaci per la prima volta in commercio, i biosimilari hanno comunque il vantaggio di poter mutuare i dati di sicurezza derivati dall'originator.

4. Le regole di Farmacovigilanza

Come per ogni farmaco biologico, il produttore di un biosimilare, per ciascuna delle indicazioni che intende registrare, deve sottoporre all'EMA un programma di farmacovigilanza post-marketing al fine di valutare la possibile comparsa a lungo termine di problemi legati alla sicurezza.

È noto come i dati provenienti dagli studi clinici registrati non siano sufficienti per rilevare eventi avversi rari o che si verificano a lungo termine. La farmacovigilanza diventa ancor più fondamentale nel campo dei biologici a causa della limitata possibilità di predire conseguenze cliniche di cambiamenti apparentemente innocui nel processo di produzione.

Secondo le linee guida EMA³², nell'ambito della procedura autorizzativa l'Azienda farmaceutica deve presentare una descrizione del sistema di farmacovigilanza e un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*) in accordo con la attuale legislazione europea e con le linee guida di farmacovigilanza; tale programma deve sempre prevedere per i farmaci biologici/biotecnologici la valutazione dell'immunogenicità. I dati sull'immunogenicità richiesti per un prodotto biotecnologico nella fase di sviluppo clinico dipenderanno dalla frequenza dell'e-

vento avverso, dal potenziale immunogeno della proteina e dalla rarità della condizione clinica di base. Il RMP dovrebbe tenere in considerazione i rischi documentati e potenziali del medicinale di riferimento e dovrebbe illustrare come questi aspetti verranno valutati nella fase post-marketing. Nelle linee guida EMA, le Aziende farmaceutiche vengono incoraggiate a partecipare a eventuali studi farmacoepidemiologici già in corso per il medicinale di riferimento o a iniziarne di nuovi. Le attività di minimizzazione del rischio previste per il medicinale di riferimento dovrebbero essere attuate anche per il biosimilare, e dovrebbero essere incluse nel programma di gestione del rischio; ogni scostamento dovrebbe essere giustificato. Da ultimo, la Direttiva europea (2014/84/EU³³), solo di recente recepita dall'Italia, impone che l'AIC di tutti i farmaci biologici/biotecnologici, inclusi quindi i biosimilari, sia subordinata alla conduzione di studi post-marketing di efficacia (PAES) e sicurezza (PASS), qualora durante la fase di sviluppo emergano incertezze che possano essere chiarite nella fase post-autorizzativa.

Per le sospette reazioni avverse da farmaci biologici, inclusi quindi i biosimilari, è fondamentale la

esatta identificazione del prodotto; per questo nelle segnalazioni di sospette reazioni avverse occorre indicare l'esatta denominazione del medicinale e il numero di lotto ai fini di una corretta tracciabilità. Ciò sarebbe difficilmente praticabile in caso di sostituzione automatica tra farmaci biologici da parte del farmacista, senza che il medico ne sia informato. Per questo motivo, al contrario di quanto accade per i farmaci generici, per i farmaci biotecnologici è unanime il consenso sul fatto che l'opportunità di passare da un farmaco

ad un altro non può prescindere dalla valutazione clinica da effettuare caso per caso.

Nonostante il rigoroso processo messo in campo per valutare la sicurezza dei biosimilari durante tutto il loro ciclo di vita e i molti anni trascorsi dalla registrazione del primo biosimilare (2006), ad oggi non sono emersi aspetti di sicurezza critici tali da presupporre l'esistenza di rischi non noti o di una minore efficacia rispetto al medicinale di riferimento.

5. Cosa succede in Europa e negli altri organismi regolatori nel mondo

L'EMA è stata la prima agenzia regolatoria a pubblicare, nel 2003, la prima di una serie di linee guida in cui definisce i requisiti per l'approvazione dei biosimilari. Tali linee guida hanno ispirato il comportamento delle agenzie regolatorie di tutto il mondo che, ad oggi, si sono espresse in materia di

biosimilari (Canada, Australia, Giappone, India, Corea del sud) adottando, tra il 2008 e il 2012, proprie linee guida rifacendosi integralmente o parzialmente ai principi individuati dall'EMA. ([approfondimento](#))

6. Le conclusioni della Commissione Regionale del Farmaco

Alla luce delle considerazioni espresse nel presente documento, non vi sono dubbi sulla reale sovrapponibilità clinica tra il biosimilare e il prodotto di riferimento. Per questo, la Commissione Regionale del Farmaco (CRF) si esprime in merito ai punti rilevanti per l'utilizzo dei biosimilari nella pratica clinica, in particolare in merito a:

■ Reale sovrapponibilità clinica

- I biosimilari vengono sviluppati seguendo un percorso regolatorio e scientifico ben definito; l'EMA è il primo ente regolatorio che ha sviluppato linee guida generali e specifiche da seguire per la registrazione di farmaci biosimilari. Inoltre, il loro percorso di valutazione è reso trasparente attraverso la pubblicazione sul sito dell'Agenzia europea di tutti i documenti tecnico-scientifici a supporto della fase registrativa e di eventuali modifiche intervenute nel corso della vita di questi farmaci.
- L'AIFA, nel suo position paper, prende atto del percorso che l'EMA ha definito per i biosimilari e dichiara che, poiché "il processo di valutazione per la designazione della biosimilarità è condotto dall'EMA al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale".

■ Estrapolazione delle indicazioni

Il fatto che EMA applichi le stesse linee guida

- sia ai farmaci biotecnologici di riferimento, quando nel periodo successivo alla commercializzazione vengono apportate modifiche al processo di produzione, alla formulazione, alla via di somministrazione, ecc.
- sia alla fase registrativa dei biosimilari

rappresenta una garanzia per il clinico nel momento della scelta terapeutica.

■ Ruolo dei biosimilari nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia (switch):

▪ *Pazienti drugs naïve*

Data la qualità del percorso registrativo dei biosimilari, esiste un sostanziale accordo nella comunità scientifica sull'opportunità di utilizzarli nei pazienti di nuova diagnosi; per questo motivo la CRF ribadisce che non esistono ragioni né di carattere regolatorio, né di carattere scientifico, per privilegiare l'uso di un medicinale rispetto ad un altro, sia esso originatore o biosimilare. Fermo restando che l'utilizzo di un qualsiasi farmaco di recente commercializzazione richiede una attenta sorveglianza post marketing. Ne consegue che, per il fabbisogno proprio dei pazienti *naïve* nel capitolato tecnico delle gare di acquisto, debba essere inserito in un unico lotto il medicinale originator insieme ai rispettivi biosimilari, in modo da stimolare la concorrenza tra i produttori.

▪ **Pazienti già in terapia**

Per i pazienti già in trattamento con un determinato prodotto biotecnologico, sia esso originator o biosimilare, la sostituzione del farmaco in uso non potrà essere automatica, ma dovrà essere valutata dal clinico caso per caso sulla base delle seguenti considerazioni:

- per i biosimilari destinati a trattamenti di breve durata (a prescindere dalla data di commercializzazione), la mancanza di dati di sicurezza non può essere addotta come motivazione per preferire l'uso del medicinale di riferimento rispetto a quello del biosimilare; per entrambi infatti tale dato è ottenibile dagli studi registrativi.
- per i biosimilari approvati da molto tempo e destinati a trattamenti di lunga durata, in considerazione:
 - dell'esperienza clinica maturata negli ultimi dieci anni;
 - dell'assenza di segnalazioni di una maggior frequenza di eventi avversi, di eventi avversi specifici per il biosimilare nonché di dati su problematiche di attivazione immunologica;nell'ambito di un migliore utilizzo delle risorse deve essere valutata la possibilità di passare dal medicinale di riferimento al biosimilare anche nei pazienti già in trattamento, auspicabilmente attraverso una condivisione col paziente stesso.
- per i biosimilari di recente commercializzazione e destinati a trattamenti di lunga durata, è ragionevole comportarsi come per tutti i nuovi farmaci (di sintesi o biotecnologici) ponendo maggiore attenzione agli aspetti riguardanti la sicurezza senza tuttavia precluderne l'utilizzo. I biosimilari hanno comunque il vantaggio di poter mutuare i dati di sicurezza derivati dall'originator.

▪ **Ruolo che gioca nella scelta l'indicazione del trattamento (terapia di supporto o che modifica la storia naturale della malattia)**

È opportuno ricordare che, qualunque sia la finalità terapeutica del nuovo biosimilare, esso è stato autorizzato dopo un rigoroso e solido confronto verso il medicinale di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza e che ciò consente di escludere, con ragionevole certezza, che il nuovo prodotto abbia un profilo rischio/beneficio significativamente differente rispetto all'originator, sia esso destinato ad un trattamento di supporto o a una vera e propria terapia.

GLOSSARIO

(Tratto integralmente da: Documento di consenso 2013. Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari. Autore: Commissione europea).

Anticorpo: gli anticorpi (anche noti come immunoglobuline, abbreviato in Ig) sono grandi proteine che si trovano nel sangue o in altri fluidi del corpo. Gli anticorpi sono utilizzati dal sistema immunitario per identificare e neutralizzare oggetti estranei, come batteri e virus.

Autorizzazione all'immissione in commercio: permesso concesso a un'azienda da parte di un'autorità regolatoria di commercializzare un medicinale ai sensi delle indicazioni descritte nelle informazioni sul prodotto, in seguito alla presentazione da parte dell'azienda della documentazione e dei dati richiesti, conformemente al quadro regolatorio e normativo.

Biotecnologia: qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza sistemi biologici, organismi viventi o loro derivati, per creare o modificare prodotti o processi per uso specifico. Un esempio è la riproduzione degli ormoni umani come l'insulina.

Brevetto: un brevetto è una serie di diritti di esclusiva concessi da uno stato (governo nazionale) a un inventore o ai suoi cessionari per un periodo limitato di tempo in cambio della messa a disposizione del pubblico della sua invenzione. Normalmente, comunque, una richiesta di brevetto deve includere uno o più argomentazioni a favore dell'invenzione, che deve essere nuova, originale, utile e con un'applicazione industriale.

Effetto indesiderato/reazione avversa: qualsiasi evento imprevisto o sfavorevole che si verifichi in seguito alla somministrazione di un determinato medicinale. L'OMS definisce così un evento avverso: "Un danno collegato alla pratica medica, che deve essere distinto dalle complicità della malattia. La pratica medica include tutti gli aspetti dell'assistenza, inclusi diagnosi e trattamento, insuccesso di diagnosi e trattamento, sistemi ed equipaggiamento utilizzati per fornire assistenza. Gli eventi avversi possono essere evitabili o non evitabili".

Estrapolazione delle indicazioni: decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza da un'indicazione (condizione clinica, disturbo o malattia) per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto a marchio registrato è approvato.

Farmacovigilanza: procedure di controllo scientifiche e di sicurezza alle quali i medicinali sono soggetti prima, durante e dopo la loro approvazione da parte delle autorità regolatorie, al fine di individuare, valutare e comprendere il profilo beneficio-rischio di un medicinale. Le attività di farmacovigilanza coprono l'intera gestione del ciclo di vita dei medicinali in relazione alla sicurezza.

Glicosilazione: il tipo e la lunghezza di qualsiasi gruppo di carboidrati o zuccheri che si legano a una determinata molecola, per es. una proteina.

Immunogenicità: il potenziale o la capacità di una sostanza o di un antigene di causare una reazione/risposta immunitaria.

Indicazione: una condizione clinica, disturbo o malattia.

Intercambiabilità: pratica clinica, per iniziativa del medico prescrittore o con la sua autorizzazione, di sostituire un medicinale con un altro che si prevede ottenga il medesimo effetto clinico in un determinato contesto in qualsiasi paziente.

Medicinali biologici / Medicinali prodotti con biotecnologie: un medicinale o un vaccino che è composto o che è stato prodotto sfruttando organismi viventi. Spesso il DNA ricombinante (una forma di DNA che non esiste in natura e che, per creare nuove funzioni, combina sequenze di DNA che normalmente non si verificherebbero contemporaneamente) forma la base dei prodotti biotecnologici. Un esempio sono le proteine terapeutiche quali anticorpi, insuline o interleuchine; ma anche vaccini, acido nucleico o tessuti e cellule.

Molecola: la più piccola parte di una sostanza che possiede tutte le proprietà fisiche e chimiche di quella sostanza. Le molecole sono costituite da uno o più atomi tenuti insieme da forti legami chimici. Se contengono più di un atomo, gli atomi possono essere uguali (una molecola di ossigeno ha due atomi di ossigeno) o diversi (una molecola d'acqua ha due atomi di idrogeno e un atomo di ossigeno). Le molecole biologiche, come le proteine, possono essere costituite da diverse migliaia di atomi.

Originator: medicinale al quale è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di

uno Stato Membro o dalla Commissione europea sulla base della presentazione di dati di qualità, clinici e pre-clinici, ai quali fa riferimento la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico o biosimilare.

Passaggio: decisione da parte del medico curante di sostituire un medicinale con un altro con lo stesso intento terapeutico in pazienti sottoposti già ad un trattamento. Il termine inglese che definisce tale passaggio è *switch*.

Piano di gestione del rischio: descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi (si veda sotto) messo in atto dal produttore per un determinato medicinale.

Sistema di gestione dei rischi: serie di attività e interventi di farmacovigilanza atti a identificare, caratterizzare e prevenire o minimizzare i rischi relativi a un medicinale, inclusa la valutazione del profilo beneficio-rischio di un determinato medicinale.

Sostituibilità automatica: pratica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile a livello di farmacia e senza consultare il medico prescrittore.

Approfondimenti

Scelta del prodotto di riferimento (“comparator”)

Il prodotto di riferimento deve essere un farmaco autorizzato nell’ambito della CE sulla base di un dossier completo stilato seguendo le regole stabilite nell’allegato 1 del documento della CE 2001/83/EC.

Tale prodotto di riferimento dovrà essere utilizzato nel programma comparativo di studi per valutare la qualità, la sicurezza e l’efficacia del biosimilare. Il produttore del biosimilare però non può accedere alla materia prima pura del medicinale di riferimento.

Il principio attivo del biosimilare in studio deve essere simile in termini molecolari e biologici al principio attivo del prodotto di riferimento, ad esempio se il principio attivo del biosimilare è l’interferone alfa-2a il prodotto di riferimento potrà contenere solo l’interferone alfa-2a; l’interferone alfa 2b non potrà essere ammesso.

La valutazione della qualità

La linea guida sugli aspetti di qualità precisa che il razionale per la definizione dell'intervallo e i criteri di accettazione per la biosimilarità devono essere descritti e giustificati sulla base dei dati ottenuti da studi non clinici e clinici, studi per la dimostrazione della coerenza e della stabilità, nonché da dati derivanti dall'esercizio di comparabilità.

Esistono comunque dei criteri di accettabilità esplicitati, validi per tutti i prodotti biotecnologici (ICH Q6B)¹⁷, che prendono in esame tutte le caratteristiche che un medicinale biotecnologico deve possedere e le procedure per le valutazioni analitiche da eseguire. Gli esiti di tali indagini vengono verificati, anche in questa fase, dall'EMA, che può intervenire richiedendo modifiche, chiarimenti o interrompendo lo sviluppo del farmaco.

Procedure analitiche

Gli studi di caratterizzazione, effettuati con le migliori tecniche disponibili, dovrebbero essere applicati al prodotto biosimilare e al medicinale di riferimento sia sull'intero medicinale che sulla sostanza attiva (nel caso il produttore non abbia accesso alla sostanza attiva originale, può estrarla dal prodotto medicinale con tecniche validate) al fine di dimostrare, con un alto livello di garanzia, che la qualità del biosimilare sia comparabile a quella del prodotto di riferimento.

E' compito del produttore dimostrare che i metodi utilizzati per l'esercizio di comparabilità sono in grado di rilevare piccole differenze su tutti gli aspetti pertinenti alla valutazione della qualità; ciò avviene utilizzando tecniche validate, secondo quanto previsto dalle Linee Guida formulate dall'*International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* sulla validazione delle procedure analitiche.³⁴

Comparabilità fisico-chimica

Comprende la valutazione di comparabilità dei parametri fisico-chimici, fra cui l'identificazione strutturale del prodotto e delle impurità, ciò avviene tenendo conto dell'entità della degradazione a seguito di test di stress e di prove di stabilità accelerata. In particolare, un programma di caratterizzazione fisico-chimica comprende la definizione della composizione, delle proprietà fisiche, della struttura tridimensionale sia del prodotto di riferimento, sia del biosimilare. Poiché le proteine prodotte per biosintesi hanno un alto grado di eterogeneità, il prodotto biosimilare può contenere una miscela di forme che hanno subito modifiche post traslazionali, queste forme dovrebbero essere analizzate e identificate.

Attività biologica

L'esercizio di comparabilità dovrebbe comprendere anche una valutazione delle proprietà biologiche del prodotto biosimilare e del prodotto di riferimento. I risultati dei saggi biologici rilevanti dovrebbero, se possibile, essere presentati ed espressi in unità di attività e calibrati rispetto ad uno standard nazionale ed internazionale appropriato. Questi saggi dovrebbero essere in linea con quelli previsti dalla Farmacopea Europea, se applicabili.

Purezza e Impurità

Il profilo di purezza e impurità della sostanza attiva e del prodotto medicinale dovrebbe essere valutato sia dal punto di vista qualitativo sia quantitativo, attraverso un insieme di procedure analitiche, in maniera comparativa fra biosimilare e originator, allo scopo di identificare sostanze contaminanti (DNA della cellula ospite o del vettore, tossine, prodotti di reazione) o altre sostanze prodotte dalla cellula ospite quali altre proteine, zuccheri, acidi grassi etc.

E' noto che il produttore del biosimilare potrebbe non avere accesso a tutte le informazioni necessarie per un confronto esaustivo con il medicinale di riferimento. Nonostante ciò, la linea guida sottolinea l'importanza di trarre delle conclusioni sul profilo di purezza e impurità.

Le impurità dovrebbero essere identificate e confrontate con il medicinale di riferimento utilizzando le migliori/recenti/più aggiornate tecniche disponibili ("*state of art technologies*")

In aggiunta, le informazioni sulle analisi dei campioni conservati in condizioni estreme (ed es. la degradazione selettiva come l'ossidazione e la dimerizzazione) dovrebbero essere utilizzate per l'identificazione. Il confronto tra le sostanze o medicinali biosimilari e di riferimento dovrebbe avvenire sulla base di vie di degradazione specifiche e delle potenziali modifiche post traslazionali delle singole proteine. Inoltre per confrontare la stabilità del biosimilare e del medicinale di riferimento potrebbero essere utilizzati studi di stabilità accelerata.¹³

E' atteso che le impurità legate al processo di produzione, come proteine e DNA della cellula ospite, prodotti di reazione, etc., differiscano qualitativamente da un processo ad un altro, pertanto il confronto qualitativo di questi parametri potrebbe non essere rilevante nell'esercizio di comparabilità. In ogni caso le tecnologie analitiche più moderne dovrebbero sempre essere applicate in modo da stimare l'entità delle impurità legate al processo di produzione e proporre appropriati studi di conferma (non clinici e/o clinici).¹³

Le valutazioni di efficacia e sicurezza precliniche

Le valutazioni di efficacia e sicurezza, in ambito preclinico, sono basate su **studi di confronto** disegnati per rilevare differenze nelle risposte tra il biosimilare e il prodotto biologico di riferimento. E' necessario, pertanto, prevedere un programma di studio che consenta una chiara comprensione delle caratteristiche del prodotto. I risultati degli studi di caratterizzazione fisico-chimica e biologica dovrebbero essere in grado di evidenziare principalmente il potenziale impatto sulla efficacia e la sicurezza.

L'approccio per la valutazione preclinica prevede la presentazione di dati derivanti da studi *in vitro* e *in vivo*, ma può essere adattato sulla base dei singoli prodotti da valutare (case by case).

Gli *studi in vitro* comprendono ad esempio gli studi di binding recettoriale, il loro scopo è quello di stabilire la comparabilità nella reattività fra i due prodotti o quando questa non può essere stabilita individuarne le ragioni.

Gli *studi in vivo* comprendono studi su animali e vengono utilizzate le specie ritenute sensibili allo scopo di valutare esiti quali:

- gli effetti farmacodinamici/attività rilevanti per l'applicazione clinica;
- la tossicità non clinica compreso il titolo anticorpale, la reattività crociata ecc; la durata degli studi dovrà essere tale da consentire di rilevare differenze fra il biosimilare ed il medicinale di riferimento;
- se esistono aspetti di tossicità specifici, questi dovranno essere considerati e valutati.

Generalmente, per i biosimilari non sono richiesti studi tossicologici sulla sicurezza farmacologica, la tossicità a livello riproduttivo, la mutagenicità e carcinogenicità a meno che non sia specificamente indicato.

È inoltre importante sapere che il farmaco biotecnologico/biosimilare testato nelle fasi iniziali di valutazione viene prodotto in piccole quantità applicando la metodica in studio; è quindi possibile che tale prodotto non sia esattamente sovrapponibile a quello che verrà prodotto su larga scala e che sarà utilizzato nelle fasi più avanzate della valutazione clinica.

Gli studi clinici

Gli studi richiesti dipendono da ciò che si conosce sul farmaco di riferimento e dalle indicazioni terapeutiche che possiede. Per ogni classe di farmaci biologici sono disponibili specifiche linee guida.

Gli studi di farmacocinetica sono parte essenziale dell' *esercizio di comparabilità*, ma non debbono necessariamente mimare gli studi classici in quanto non sempre assorbimento/biodisponibilità sono gli unici parametri di interesse. Il produttore dovrà giustificare il tipo di studio scelto ed i parametri valutati; gli studi classici di cross-over non sono appropriati per valutare farmaci proteici con lunga emivita o anticorpi o proteine peghilate o farmaci che possono indurre la produzione di anticorpi. I range di accettabilità delle differenze dovranno essere stabiliti a priori.

Gli studi di farmacodinamica dovranno identificare i marker farmacodinamici rilevanti per dimostrare l'efficacia del farmaco in studio. I confronti con il prodotto di riferimento dovranno avvenire in una popolazione in cui possibili differenze potrebbero essere osservate. Dovrà essere giustificato il tipo di studio e la sua durata; la dose scelta dovrà essere nella parte ripida della curva dose-risposta; studi che valutano più di un dosaggio possono essere utili.

Gli studi di farmacocinetica/farmacodinamica possono essere considerati sufficienti a dimostrare la comparabilità quando si verificano le seguenti condizioni:

- la farmacocinetica del medicinale di riferimento è ben caratterizzata;
- ci sono sufficienti conoscenze delle proprietà farmacodinamiche del medicinale di riferimento (incluso il binding al recettore target e la sua attività intrinseca);
- la curva fra la concentrazione del farmaco e la risposta clinica del prodotto di riferimento è sufficientemente caratterizzata;
- almeno un marker farmacocinetico è accettato come marker surrogato di efficacia e la relazione fra l'esposizione del farmaco e questo marker surrogato è ben conosciuta. Un marker è considerato surrogato per l'efficacia se i cambiamenti indotti dalla terapia sul marker possono spiegare l'esito clinico in larga misura. Tale principio si applica ad esempio al marker: "conta dei neutrofili" per i fattori di crescita e all'esito: "riduzione precoce della viremia" nell'epatite C per l'interferone. La scelta del marker da utilizzare negli studi di farmacocinetica/farmacodinamica dovrà essere giustificato in modo approfondito.

Gli studi di efficacia comparativa

Normalmente studi comparativi di efficacia sono necessari per dimostrare la “clinical comparability” fra il biosimilare ed il prodotto di riferimento. Ancora una volta il margine di comparabilità dovrà essere stabilito e giustificato a priori. Se uno studio di comparabilità non sarà fattibile, si esploreranno altre tipologie di studi e tale scelta dovrà essere discussa con le autorità competenti.

Immunogenicità

Esempi di risposta immune:

Reazioni allergiche. Comprendono una serie di reazioni che vanno dalle reazioni cutanee, alla malattia da siero, fino alla anafilassi. Si possono verificare fenomeni di tipo acuto e fenomeni di ipersensibilità ritardata o da immunocomplessi; il rischio di questo tipo di reazioni aumenta all'aumentare degli intervalli liberi dall'assunzione del farmaco.

Aumento dell'efficacia. La induzione di "*Binding antibodies*", (non neutralizzanti) può aumentare l'efficacia del prodotto biotecnologico a seguito del prolungamento della sua emivita o per la stimolazione di alcune vie o meccanismi d'azione.

Perdita dell'efficacia. La induzione di "*Clearing antibodies*", (neutralizzanti o non neutralizzanti) può talvolta determinare la rimozione del prodotto biotecnologico dal circolo causandone una perdita di efficacia; esistono inoltre anticorpi neutralizzanti in grado di inattivare il farmaco anche senza causare la rimozione del prodotto biotecnologico. Gli anticorpi neutralizzanti infatti possono interferire con l'attività biologica legandosi al sito attivo o nelle sue vicinanze e ciò può causare modifiche conformazionali che possono portare alla perdita dell'efficacia.

Neutralizzazione di proteine endogene. Il rischio che l'assunzione di una proteina di origine biotecnologica scateni una risposta immune contro le proteine endogene è stato osservato nel caso della aplasia cellulare della serie rossa (PRCA) dopo somministrazione di Epoetina alfa (Eprex®), in cui la risposta anticorpo-mediata indotta dal farmaco ha neutralizzato anche l'EPO endogena e bloccato la differenziazione cellulare della serie rossa.^{20,22,35}

Immunogenicità 2

Fattori di rischio per l'immunogenicità legati al prodotto biotecnologico

◇ Struttura delle proteine

Le proteine contenute nei prodotti biotecnologici possono presentare variazioni strutturali, rispetto a quelle endogene, legate a modifiche post-traslazionali o di tipo fisico-chimico o di degradazione enzimatica che possono causare una reazione del sistema immunocompetente. Di seguito si riportano alcune delle possibili variazioni strutturali:^{20,35,36,37}

- **Glicosilazione**, il grado di glicosilazione (numero e posizione della/e catena/e glucidica/e) svolge un ruolo importante nella complessa struttura delle proteine ricombinanti; fenomeni come iper o deglicosilazione possono ad esempio modificare il potenziale immunogeno del prodotto biotecnologico. Nel caso dell'interferone beta biotecnologico ad esempio la **de-glicosilazione** causa un' aumentata immunogenicità per una riduzione della solubilità del farmaco dovuta alla mancata inattivazione della componente idrofobica della molecola; nel caso del fattore stimolante le colonie granulocitarie macrofagiche (GM-CSF), farmaco non più in commercio in Italia, la deglicosilazione induce, invece, un aumento dell' immunogenicità in quanto non consente la copertura dei siti antigenici della molecola. Ad oggi, l'**iperglicosilazione** non sembra essere correlata con un incremento della immunogenicità, anche se rispetto a tale punto non tutti gli autori concordano.
- **Variazione della sequenza primaria della struttura proteica rispetto alla proteina endogena.** il grado di differenza fra la sequenza della proteina prodotta e quella naturale non spiega sempre il possibile aumento di immunogenicità, esistono prodotti biotecnologici con sequenze proteiche molto simili a quelle endogene in grado di indurre immunogenicità (EPO, INF alfa-2B; INF beta) ed altre che pur differendo dalla sequenza naturale della proteina endogena non è stato dimostrato che inducano un aumento di immunogenicità (INF alfa-2a; ormone della crescita umano)

◇ **Contaminanti e impurità**

Fra i fattori scatenanti le reazioni immuni possono essere annoverati:

- contaminanti provenienti dalla cellula ospite utilizzata per la produzione della proteina ricombinante, come i lipopolisaccaridi;
- sostanze proteiche che si sviluppano in seguito ai processi di ossidazione o deaminazione che avvengono durante la sintesi della proteina biotecnologica;
- formazione di aggregati.

Rispetto a tale meccanismo i fattori che determinano l'immunogenicità sono rappresentati da un lato dal tipo di cellula ospite e dall'altro dal prodotto biotecnologico oggetto della sintesi proteica. Ad es. l'INF alfa e l'IL-2 risultano meno antigenici se prodotti su una coltura di E. coli, al contrario l'INF-beta e l'ormone della crescita risultano più antigenici quando la cellula ospite è l'E. coli.

In alcuni casi i contaminanti si liberano solo nella parte iniziale del processo di produzione e la loro presenza può essere ridotta migliorando la tecnica di purificazione; in altri casi si liberano a seguito di cambiamenti introdotti nella catena di produzione o a valle del processo.

◇ **Formulazione e conservazione**

Poiché la formulazione e gli eccipienti di un prodotto biotecnologico possono modificarne la conformazione e conseguentemente il potenziale immunogeno, se ne dovrà scegliere una in grado di mantenere la conformazione originaria della proteina sintetizzata. Alcune tecniche, come la liofilizzazione, possono indurre l'ossidazione e l'aggregazione delle proteine aumentandone il potenziale immunogenico, tale fenomeno può essere accentuato dalla conservazione a temperatura ambiente.

In alcune formulazioni, ad esempio, per aumentare la stabilità viene aggiunta albumina sierica umana (HSA) in quanto dovrebbe ridurre l'aggregazione delle proteine. In alcuni casi però, come per l'INF alfa-2a, l'aggiunta dell'HSA determina un aumento dell'aggregazione e quindi dell'immunogenicità. Alcuni studi³⁵ hanno confrontato il potenziale immunogeno fra i diversi interferoni, evidenziando una maggiore immunogenicità per l'INF beta rispetto all'alfa. Ad esempio, fra gli interferoni alfa, è stato osservato che la formulazione liofilizzata contenente HSA e conservata a temperatura ambiente risulta 10 volte più immunogena della formulazione liquida, priva di HSA e conservata in ambiente refrigerato, ciò è stato correlato alla formazione di aggregati.

Altro esempio di aumentata immunogenicità dovuta alla formulazione è quello della aplasia cellulare della serie rossa (PRCA) osservata con l'epoetina alfa; in tale caso il fenomeno è stato correlato alla soluzione stabilizzante (polisorbato) e al tappo di gomma non rivestito della confezione. La sostituzione dello stabilizzante con HSA e le modifiche al tappo di gomma hanno infatti risolto il problema. In realtà casi di PRCA sono stati osservati anche con darbepoetina ed epoetina beta, ma con una frequenza sensibilmente più bassa di quella osservata per i casi dovuti ad epoetina-alfa. La maggior parte dei casi di PRCA riguarda prodotti biotecnologici originatori (Eprex®/Erypo®), qualche caso è stato descritto anche per l'epoetina alfa biosimilare, Wepox®, non in commercio in Europa. Tutte le schede tecniche delle epoetine (biosimilari e non) riportano l'avvertenza della possibile comparsa di PRCA.

Altri meccanismi ipotizzati per l'aumentata immunogenicità dell'epoetina sono l'interruzione della catena del freddo, presumibilmente in grado di modificare l'avvolgimento proteico della molecola.³⁸

Fattori di rischio per l'immunogenicità legati all'interazione col paziente: ^{20,22,35}

◇ **Via di somministrazione**

È stato dimostrato che le modalità di somministrazione intramuscolare e sottocutanea sono maggiormente immunogene rispetto alla via endovenosa e al trattamento topico.

◇ **Dose e durata del trattamento**

In generale, la dose totale del medicinale biotecnologico somministrato e la sua modalità di somministrazione sono correlate con la risposta immune. Infatti, le terapie a breve termine sono associate ad una

minore probabilità di risposte immuni rispetto a quelle a lungo termine; i prodotti somministrati in maniera continuativa sembrano essere meno immunogeni di quelli somministrati in modo intermittente.

◇ **Caratteristiche dei pazienti**

- **immunodepressione:** i pazienti con patologie oncologiche, AIDS, insufficienza d'organo, hanno una minore probabilità di sviluppare anticorpi rispetto ai soggetti con una normale funzionalità del sistema immunitario.
- **assenze congenite di proteine endogene:** pazienti con deficit del fattore VIII o dell'ormone della crescita potrebbero non avere la normale tolleranza verso i prodotti biotecnologici ed essere più rapidi a sviluppare anticorpi in quanto il loro sistema immunologico non ha avuto precedenti contatti con tale tipo di proteina. Lo svilupparsi di tale tipo di immunogenicità può dipendere dal tipo di difetto genetico che ne causa la carenza.
- **infezioni croniche:** i pazienti affetti da infezioni croniche sono più propensi a sviluppare una risposta immune, in quanto il loro sistema immunitario è in stato attivo.
- **terapie concomitanti:** alcuni farmaci possono aumentare o ridurre il rischio di una risposta immune a una proteina terapeutica; è il caso ad esempio degli agenti immunosoppressori.
- **precedente esposizione a proteine simili:** tale evenienza può essere causa di una risposta immune a seguito di pre-sensibilizzazione.

Immunogenicità e sviluppo clinico

La Linea guida EMA sugli aspetti clinici e non clinici dei biosimilari¹⁰ afferma che l'immunogenicità deve essere sempre valutata e tale valutazione necessita:

1. di una strategia ottimale di rilevazione/identificazione degli anticorpi,
2. della caratterizzazione della risposta immune osservata, della valutazione della correlazione tra gli anticorpi prodotti e la farmacocinetica/farmacodinamica, ai fini della valutazione dell'efficacia e sicurezza clinica.

La **strategia** per la rilevazione degli anticorpi prevede diverse tipologie di tecniche analitiche: saggi di screening, di conferma, di specificità degli anticorpi e di valutazione dell'esistenza del fenomeno della neutralizzazione. Si precisa, inoltre, che dovrebbero sempre essere utilizzati test validati e abbastanza sensibili al fine di rilevare anche un basso titolo anticorpale o anticorpi con bassa affinità di legame. La periodicità e la tempistica applicata per la raccolta dei campioni per la rilevazione degli anticorpi dovrebbe essere giustificata dal produttore.

In considerazione della non prevedibilità dell'insorgenza e dell'entità di una risposta immune, sarà necessario fornire dati sul monitoraggio anticorpale a lungo termine come valutazione post marketing. Nel caso di un farmaco di uso cronico verranno richiesti dati sull'immunogenicità con un follow-up a 1 anno prima dell'immissione in commercio.

La Linea guida EMA, sulle valutazioni dell'immunogenicità³⁵, afferma che è importante raccogliere dati sulla **caratterizzazione** della risposta anticorpale per tutte le indicazioni di un determinato prodotto; in particolare per i prodotti di uso cronico la linea guida specifica per il prodotto che è necessario conoscere l'evoluzione e la persistenza della risposta immune osservata. La presenza di anticorpi persistenti ricopre un aspetto importante in quanto è più probabile che i pazienti con questo tipo di anticorpi manifestino sequele cliniche, in termini di sicurezza ed efficacia, a differenza degli anticorpi transitori che solitamente non inducono conseguenze cliniche.

Il programma per la valutazione della immunogenicità viene aggiustato singolarmente sulla base del rischio e delle potenziali conseguenze a lungo termine della risposta immune non desiderata. Gli studi clinici dovranno, quindi, porre particolare attenzione alle analisi da effettuare nelle fasi iniziali dei trattamenti, in cui i pazienti sono maggiormente a rischio di sviluppare anticorpi, e nel corso dei trattamenti a lungo termine. La frequenza e la tempistica del campionamento dipenderà dal rischio specifico di ogni farmaco e dalla potenziali conseguenze cliniche. Per i farmaci di uso cronico è inoltre previsto che tale valutazione venga effettuata con studi pre-registrativi della durata di almeno un anno. La mancanza di questi dati dovrà essere motivata.

Il confronto della risposta clinica prima e dopo l'induzione di anticorpi può fornire informazioni sulla correlazione fra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica stessa. Ciò può essere fatto sia attraverso l'esecuzione di analisi intra gruppo (prima e dopo la comparsa degli anticorpi), sia confrontando la risposta anticorpale nei soggetti che hanno sviluppato anticorpi rispetto a quelli che non lo hanno fatto. Particolare attenzione dovrà essere posta ai prodotti in cui si può sospettare una interazione con le proteine endogene. Anche le differenze riguardo la via di somministrazione utilizzata e la durata del trattamento devono essere valutate e giustificate. Il produttore dovrebbe rendere disponibili le informazioni in suo possesso sulla gestione dei casi in cui l'efficacia si riduce (es.: aumento della dose, riduzione dell'intervallo fra le dosi, interruzione del trattamento).³⁵

Organismi regolatori nel mondo a confronto³⁹

Paese	Primi documenti sui biosimilari: normativa e linee guida	Anno del primo biosimilare disponibile/ numero di biosimilari autorizzati	Dati non clinici richiesti	Dati clinici richiesti	Estrapolazione di indicazione	Originator in commercio nel paese di riferimento	Durata brevetto	Sostituzione
Europa	2001 Dirett.2001/83/CE 2003 LG	2006 / 19	Gli studi non clinici dovrebbero essere comparativi e disegnati per individuare differenze nelle risposte tra medicinale di riferimento e biosimilare	Studi clinici di efficacia comparativa per dimostrare la comparabilità clinica. L'immunogenicità del biosimilare dovrebbe essere indagata in tutte le diverse indicazioni valutate	Si, caso per caso	Si	10 aa	Demandata alle singole autorità nazionali
USA	2009 BPCL Act 2010 LG	2015 / 1	Studi su animali per dimostrare la comparabilità tra biosimilare e medicinale di riferimento	Dati da studi clinici o da studi sufficienti a dimostrare sicurezza, purezza e potenza in una o più condizioni d'uso appropriate	Si, caso per caso	Autorizzati anche fuori USA	12 aa	La sostituibilità automatica è prevista dalla FDA attraverso la pubblicazione di una apposita lista determinata sulla base di dati aggiuntivi presentati dall'Applicant. In realtà tale lista non è ancora attiva perché negli USA è in commercio un unico biosimilare
Canada	2010 LG (sulla base di quelle EMA)	2009 / 3 ^a	Studi in vitro e in vivo, studi di FD, studi di tossicità a dose ripetuta e altri risultati rilevanti per la sicurezza	Studi di FC/FD, studi clinici di efficacia e sicurezza	Si, caso per caso (infliximab non è stato autorizzato nel GI)	Preferibilmente autorizzati in Canada	5-8 aa	No sostituibilità automatica
Australia	2008 LG (adozione verbatim e non delle LG EMA)	2010 / 10 ^b	Seguono le LG EMA	Seguono le LG EMA	Seguono le norme EMA (non verbatim)	Autorizzato in Australia	5 aa	No sostituibilità automatica

Segue...

...continua

Paese	Primi documenti sui biosimilari: normativa e linee guida	Anno del primo biosimilare disponibile/ numero di biosimilari autorizzati	Dati non clinici richiesti	Dati clinici richiesti	Estrapolazione di indicazione	Originator in commercio nel paese di riferimento	Durata brevetto	Sostituzione
Giappone	2009 LG (sulla base di quelle EMA)	2009 / 7 ^c	Studi di FC, farmacodinamica, tossicità e tolleranza locale	Studi di FC/FD, con marker FD appropriati. Dovrebbero essere considerati studi clinici di sicurezza (immunogenicità)	Si, caso per caso	Anche autorizzati fuori dei paesi asiatici	Dato non reperito	La sostituibilità dovrebbe essere evitata durante la fase di sorveglianza post-marketing
India	2007 primo biosimilare approvato come un nuovo biologico 2012 arriva regolamentazione per biosimilari	2007 / 20 (approvati come nuovi biologici)	Studi in vitro o in vivo dovrebbero essere utilizzati per stabilire la comparabilità tra biosimilare e medicinale di riferimento	Studi clinici comparativi, inclusi studi di FC/FD, per dimostrare la similarità in termini di efficacia e sicurezza tra biosimilare e medicinale di riferimento	Non è consentita	Autorizzato in India	Dato non reperito	Consentita
Corea del sud	2009 (sulla base di quelle EMA, WHO, Giappone)	2012 / 4 ^d	Studi in vivo, di FC/FD e studi di tossicità potrebbero essere fatti per stabilire la comparabilità in termini di attività biologica o FD tra biosimilare e medicinale di riferimento	La comparabilità clinica include studi di FC/FD e studi di efficacia	Si, se le indicazioni a cui ci si riferisce hanno terminato i 6 anni previsti per il riesame dell'efficacia e sicurezza del farmaco in quel contesto	Dato non reperito	6 aa	Non valutata
Brasile	Regolamentazione in via di sviluppo							
Cina								
Russia								

^a Fonte: Gabi. Aggiornato al 5 dicembre 2014; ^b Fonte: Gabi. Aggiornato al 28 agosto 2015; ^c Fonte: Gabi. Aggiornato al 6 febbraio 2015; ^d Data collected on 7 March 2014, updated on 10 April 2015.

Legenda

FC/FD: farmacocinetica/farmacodinamica

Bibliografia

1. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Maggio 2014.
3. Commissione europea. Documento di consenso 2013. Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari.
4. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Maggio 2014.
5. The Pharmaceutical Journal. Debate over naming of biosimilars intensifies ahead of WHO meeting. The Pharmaceutical Journal , 11 JUN 2015 By Bernard Murphy.
6. Weise et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood, 20 December 2012 Volume 120, Number 26.
7. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. Ottobre 2014.
8. Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp.
10. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: **non-clinical and clinical issues**. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Dicembre 2014
11. Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance (CPMP/3097/02 Dicembre 2003).
12. ICH topic Q5E, Step 4 Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their Manufacturing Process (CPMP/ICH/5721/03 final approval by CHMP December 2004).
13. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process non-clinical and clinical issues (CHMP/BMWP/101695/06 Luglio 2007).
14. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: **quality issues**. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Febbraio 2006.
15. EMA. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Maggio 2014.
16. EMA Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. ICH Topic Q 5 E - **Comparability of Biotechnological/Biological Products**. CPMP/ICH/5721/03. Giugno 2005.
17. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. ICH Topic Q 6 B Specifications: **Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products**. CPMP/ICH/365/96. Settembre 1999.
18. Allegato 1 al D. Legislativo 219/06 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE" (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano.
19. ICH Topic S6 (R1). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/731268. Giugno 2011.
20. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Drug discovery*. 2002; 457-462
21. Ronco C. Biosimilars: How similar are they? *The International Journal of Artificial Organs*. 2005; 552-553.
22. Crommelin D. et Al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 3 -16
23. EMA. 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. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. Febbraio 2006.

24. Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1613-20
25. Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1605-12.
26. Remsima®. Assessment report. EMA/CHMP/589317/2013. Giugno 2013.
27. Inflectra®. Assessment report. EMA/CHMP/589422/2013. Giugno 2013.
28. Ismael G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):869-78.
29. Herceptin®. Assessment report. EMA/CHMP/751770/2012/corr1. Giugno 2013.
30. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011. Settembre 2012.
31. Disponibile online all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000278/WC500049820.pdf (ultimo accesso settembre 2015).
32. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 1). Aprile 2014.
33. Disponibile online all'indirizzo http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=OJ:JOL_2014_192_R_0009.
34. ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology. CPMP/ICH/381/95. Giugno 1995
35. EMA. Guideline on **immunogenicity assessment** of biotechnology-derived therapeutic proteins. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. Dicembre 2007
36. Kuhlmann M. et Al. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 [Suppl 5]: v4–v8
37. Crommelin D. et Al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *European Journal of Hospital Pharmacy* . 2005; Supp. 11-17
38. Casadevall N. et Al. 2005. Epoetin-Induced Autoimmune Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16: S67–S69
39. Bennett CL et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15 (13):e594-605.