

Quaderni

della SIF

Anno XII n.41
Novembre 2016



3 — Focus on
“Il Sistema
Regolatorio in
Italia tra certezze e
contraddizioni”

5
La posizione della
SIF sui mAb: le
certezze e i punti
ancora aperti

10
Aspetti regolatori
dei Biosimilari

14
*Companion
Diagnostics*
e *biomarkers*
nel futuro
della medicina
personalizzata

18
Analisi delle
Delibere Regionali
sui Biosimilari

24
Effetto di classe
vs effetto di entità
chimica

Società Italiana di Farmacologia
Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle
Persone Giuridiche della Prefettura di
Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

SEDE LEGALE
Viale Abruzzi 32, 20131 Milano

SEDE OPERATIVA
Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano
sif.informazione@segr.it
www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE
Giorgio Cantelli Forti

PRESIDENTE ELETTO
Alessandro Mugelli

PAST PRESIDENT
Francesco Rossi

SEGRETARIO
Giuseppe Cirino

CONSIGLIERI
Monica Di Luca, Gianni Sava, Marco
Scatigna, Maria Angela Sortino, Luca
Stearo, Luigia Trabace

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE
Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE
Andrea Ballerini
Milo Gatti
Davide Grisafi
Pietro Nunnari
Arianna Pani
Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE
EDRA S.p.a.
Ludovico Baldessin



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA
Prontostampa S.r.l.

DESIGN
pupilla grafik

SOMMARIO

Editoriale	1
FOCUS ON	3
Il Sistema Regolatorio in Italia tra certezze e contraddizioni	
Introduzione <i>G. Cantelli Forti</i>	4
La posizione della SIF sui mAb: le certezze e i punti ancora aperti <i>L. Sportiello, C. Scavone, F. Rossi</i>	5
Aspetti regolatori dei Biosimilari <i>P. Minghetti, P. Rocco, V. Zaccara</i>	10
<i>Companion diagnostics e Biomarkers nel futuro della medicina personalizzata</i> <i>R. Bernardini</i>	14
Analisi delle Delibere Regionali sui Biosimilari	18
<i>A. Caputi, R. Bordonaro, F. Pane, F. Buccella</i>	
Effetto di classe vs effetto di entità chimica	24
Gli inibitori della 5-alfa reduttasi nella terapia medica dell'ipertrofia prostatica <i>F. Scaglione</i>	

Con il contributo incondizionato di



J. Waiving *in vivo* studies for monoclonal antibody biosimilar development: National and global challenges. *MAbs*. 2016;8(3):427-35.

10 Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper 2014.

11 Khraishi M, Stead D, Lukas M, Scotte F, Schmid H. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther*. 2016. pii: S0149-2918(16)30092-3.

12 Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30-05-2012. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.

13 Public Assessment Report Inflectra. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.

14 Public Assessment Report Remsima. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf.

15 Crohn e colite ulcerosa, dalla real life conferme di efficacia per il biosimilare di infliximab. Disponibile al sito: <http://www.pharmastar.it/?cat=30&id=20390>.

16 Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):713-24.

ASPETTI REGOLATORI DEI BIOSIMILARI

Paola Minghetti, Paolo Rocco, Viviana Zaccara

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

La copertura brevettuale dei medicinali consente alle aziende che immettono sul mercato medicinali innovativi di godere di un periodo di monopolio. Una volta scaduti il brevetto e il certificato di protezione complementare, alle aziende concorrenti si apre la possibilità di commercializzare una copia del prodotto innovatore.

Poiché le copie di medicinali in commercio hanno una giustificazione prevalentemente economica, è necessario che il risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e per il cittadino avvenga senza pregiudizio della tutela della salute pubblica. Per questi medicinali, a livello europeo, è stata sviluppata una normativa che, se da un lato ricalca la disciplina generale dei medicinali per quanto attiene alla dimostrazione di qualità, efficacia e sicurezza ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), dall'altro prevede una semplificazione della procedura di registrazione.

Rientra in questo quadro la normativa dei generici che consente alle aziende che richiedono l'AIC di presentare una domanda semplificata nella quale possono essere omessi i dati relativi agli studi preclinici e clinici. I generici, come i loro medicinali di riferimento, contengono un principio attivo ottenuto per sintesi chimica, completamente caratterizzabile con metodi analitici. In questo modo è possibile produrre una copia con la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive del medicinale di riferimento. A parità di forma farmaceutica, la dimostrazione di bioequivalenza

attraverso appropriati studi di biodisponibilità è ritenuta sufficiente a garantire l'equivalenza terapeutica, in quanto - e se - si tratta di medicinali ad attività sistemica per i quali la concentrazione ematica del principio attivo è correlata con la concentrazione al sito di azione.

Esiste un'altra classe di medicinali di cui può essere economicamente vantaggioso produrre copie. Si tratta dei medicinali biologici, ovvero medicinali il cui principio attivo è una sostanza prodotta o derivata da una sorgente biologica¹. Rientrano in questa definizione: vaccini, molti antibiotici, ormoni, enzimi, immunoglobuline, emoderivati e proteine prodotte con la tecnica del DNA ricombinante. Una particolare classe di medicinali biologici è quella dei medicinali biotecnologici, il cui principio attivo è ottenuto con procedimenti quali tecnologie da DNA ricombinante, espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali². Come evidenziato nella normativa europea³, peculiarità dei principi attivi biologici è che, a differenza di quelli ottenuti per sintesi chimica, richiedono per la loro caratterizzazione e controllo di qualità non solo una serie di esami fisico-chimico-biologici, ma anche di indicazioni sul processo di produzione. Poiché la struttura molecolare dipende dal processo di produzione, la "stessa" molecola ottenuta da Aziende diverse (o dalla stessa Azienda in seguito a modifiche di processo) può presentare

modificazioni strutturali significative e di conseguenza differenti caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche ed effetti collaterali. Per questo motivo, sebbene sia opportuno prevedere anche per questi medicinali copia una procedura di registrazione in parte semplificata che tenga conto delle informazioni già note, i dati relativi agli studi preclinici e clinici non possono essere interamente omessi.

Questi medicinali copia, il cui principio attivo è analogo, ma non identico, a quello del medicinale di riferimento sono denominati biosimilari. Il termine “biosimilare” indica un medicinale simile ad un medicinale biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea con procedura completa e per cui sia scaduta la copertura brevettuale⁴. La soluzione adottata da EMA per semplificare il dossier, tenendo conto della complessità dei medicinali biotecnologici, è quella di prevedere studi comparativi, in numero e complessità che varia caso per caso, fra il biosimilare e il medicinale di riferimento. L’insieme degli studi comparativi da effettuare, relativi ai Moduli 3, 4 e 5 del CTD (*Common Technical Document*), è denominato “esercizio di comparabilità” e ha lo scopo di dimostrare che il biosimilare ha un profilo di qualità, sicurezza ed efficacia comparabile a quello del prodotto di riferimento. La composizione del CTD per un medicinale biosimilare, confrontata con quella necessaria per un generico, è riportata in [Tabella 1](#). Il numero e l’estensione degli studi comparativi da effettuare sono indicati in linee guida EMA, specifiche per classe di prodotti⁵.

Caratteristica inoltre di molti biosimilari in commercio, è il frequente ricorso al co-marketing, a causa della complessità dello sviluppo e produzione dei principi attivi biologici. Per meglio chiarire i rapporti fra le aziende coinvolte, è utile identificare, per ogni medicinale biosimilare, tre figure chiave (Tab. 2):

- il produttore del principio attivo biologico;
- il produttore responsabile del rilascio lotti del medicinale finito;
- il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in commercio.

In questo modo è possibile notare che, talvolta, per prodotti commercializzati con diversi nomi commerciali da diversi titolari AIC, il produttore del principio attivo e il produttore responsabile del rilascio dei lotti sono riconducibili allo stesso Gruppo.

Vista la complessità della materia relativa ai medicinali biosimilari, negli anni sono state emanate numerose linee guida sugli stessi, in particolare per quanto attiene la qualità e gli studi di comparabilità relativi agli studi pre-clinici e clinici. Dall’emanazione della direttiva n. 2001/83/CE ad oggi il quadro normativo relativo ai medicinali biosimilari si è arricchito sempre di più: in primis con l’emanazione della direttiva n. 2004/27/CE, che modifica la direttiva n. 2001/83/CE relativa ai medicinali per uso umano; nel 2005 sono state inoltre emanate delle linee guida globali sui biosimilari; nel 2006 è stato approvato per l’immissione in commercio il primo medicinale biosimilare, inoltre nello stesso anno sono state emanate le linee guida sulla qualità e sugli studi pre-clinici e clinici fino ad arrivare alla delineazione, dal 2008 agli anni successivi, di linee guida per specifiche classi di prodotti.

[\(Tabella 2\)](#)

Un punto critico relativo ai medicinali biosimilari riguarda i concetti di equivalenza terapeutica, intercambiabilità e sostituibilità, che ha importanti conseguenze sulla libertà di scelta del medico prescrivente e sulla possibilità di effettuare una sostituzione da parte del farmacista all’atto della dispensazione. Per quanto attiene l’intercambiabilità e la sostituibilità, sebbene non esista una univoca definizione normativa di questi termini applicabile ai

medicinali biosimilari, una prima, necessaria distinzione di questi aspetti può scaturire dalla considerazione che intercambiabilità è un concetto scientifico, che deriva dall’equivalenza terapeutica e dalle caratteristiche intrinseche del medicinale⁶, mentre il termine sostituibilità attiene alla gestione della prescrizione/dispensazione da parte rispettivamente del medico e del farmacista. Il termine “sostituzione” può avere significati diversi a seconda del contesto, infatti è sempre più frequente definire “sostituibilità primaria” la scelta del medico di prescrivere un medicinale diverso dall’originatore, e “sostituibilità automatica” l’atto del farmacista di sostituire quanto prescritto dal medico. Ne deriva che, nel primo caso, il medico è sempre a conoscenza del medicinale che il paziente assume, mentre, nel secondo caso, la sostituzione può avvenire senza che il medico prescrivente sia necessariamente informato.

Per quanto attiene la sostituzione dei medicinali biosimilari nel territorio europeo, EMA non si è espressa specificamente a tal riguardo lasciando la decisione ai singoli Stati membri, tuttavia va a sottolineare che la scelta di prescrizione del medicinale originatore o del biosimilare deve essere lasciata a personale sanitario qualificato⁷.

Le leggi nazionali prevedono l’ammissibilità della sostituzione automatica del medicinale prescritto dal medico solo all’interno delle Liste di Trasparenza, un elenco pubblicato mensilmente da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) in cui sono riportati i medicinali equivalenti accompagnati dal prezzo rimborsato dall’SSN (Servizio Sanitario Nazionale). La normativa italiana, a differenza di altri Stati comunitari quali Spagna e Francia, quindi non vieta espressamente la sostituzione dei biosimilari, tuttavia la mancanza di questi ultimi nelle Liste di Trasparenza non consente al farmacista di sostituire automaticamente quanto

prescritto dal medico. A tal proposito si è espressa anche AIFA con il *Position Paper* del 2013, ribadendo che sul territorio nazionale la sostituibilità dei medicinali biosimilari non è consentita vista la mancanza degli stessi nelle Liste di Trasparenza e definendo che spetta al medico prescrittore, per una nuova terapia, decidere se iniziare il trattamento con un medicinale biosimilare o con il medicinale di riferimento. Tuttavia per le nuove terapie è consigliato prescrivere il biosimilare se tale prodotto ha un vantaggio economico, purché le esigenze terapeutiche del paziente non rendano necessario il trattamento con il medicinale di riferimento⁷.

Negli USA la gestione dei medicinali biosimilari risulta molto differente rispetto a quella italiana. La *Section 351* del *Public Health Service Act*, come modificato dal *Biologics Parity Competition and Innovation Act* del 2009, prevede infatti che un medicinale (il cui principio attivo sia una proteina o un polipeptide di più di 40 amminoacidi) sia dichiarato intercambiabile con l'originatore se è dimostrata la biosimilarità e se ci si aspetta che il medicinale produca gli stessi risultati clinici dell'originatore su ogni paziente. Recentemente è stato stilato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) il *purple book* ovvero un volume dove viene riportata una lista di medicinali biologici, medicinali biosimilari e prodotti biologici autorizzati dalla FDA in cui è presente

anche una colonna relativa alla possibilità del farmacista di sostituire automaticamente il medicinale senza l'intervento del medico. Va sottolineato che ad oggi gli unici due medicinali biosimilari approvati negli Stati Uniti (filgrastim ed infliximab) non sono considerati intercambiabili al medicinale di riferimento.

Risultano comunque esserci ancora alcuni punti su cui discutere e da chiarire. Nel territorio nazionale generalmente si ritiene corretto garantire la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento con un medicinale biologico. Per i pazienti *naive*, è consigliato invece l'utilizzo dei medicinali biosimilari qualora vi sia un risparmio economico, tuttavia sarebbe auspicabile definire con precisione il concetto di paziente *naive*.

Inoltre, in considerazione della presenza di più medicinali a base dello stesso principio attivo e della possibilità che un medesimo paziente assuma prodotti diversi, è fondamentale che si possa sempre risalire al titolare dell'AIC dei prodotti assunti. Risulta quindi di notevole importanza la tracciabilità del prodotto per poter definire con precisione eventuali responsabilità civili in caso di contenzioso per effetti collaterali che possono emergere anche a distanza dall'assunzione. In questo senso nelle segnalazioni di farmacovigilanza è necessario riportare il titolare dell'AIC e il lotto del medicinale assunto. ■

Note

1 Domande e risposte sui medicinali biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.

2 Allegato, Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

3 Allegato I, Parte I, punto 3.2.1.1. b, Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE (recepita con DLvo 219/2006).

4 Art. 10, c. 7, DLvo 219/2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

5 Disponibili all'indirizzo web http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

6 Minghetti P, Rocco P, Schellekens H (2015). The constrained prescription, interchangeability and substitution of biosimilars. *Nature Biotechnology*, 33(7), 688-689.

7 *Position Paper* AIFA sui farmaci Biosimilari del 13 maggio 2013.

CTD	Generico	Biosimilare
Modulo 1	Completo	Completo
Modulo 2	Completo	Completo
Modulo 3	Completo	Completo + Esercizio di Comparabilità
Modulo 4	Omesso	Esercizio di Comparabilità
Modulo 5	Omesso (sostituito dalla valutazione della Bioequivalenza)	Esercizio di Comparabilità

Tabella 1
Struttura del CTD per medicinali generici e biosimilari

Medicinale	DCI	Medicinale di riferimento	Titolare AIC	Produttore resp. rilascio lotti	Produttore/i del p.a.	Data concessione AIC
Abseamed	recombinant human erythropoietin alfa	Epex/Erypo	Medice	Hexal	Rentschler Biotechnologie (Germania)	8/2007
Binocrit	recombinant human erythropoietin alfa	Epex/Erypo	Sandoz	Hexal	Rentschler Biotechnologie (Germania)	8/2007
Epoetin alfa Hexal	recombinant human erythropoietin alfa	Epex/Erypo	Hexal	Hexal	Rentschler Biotechnologie (Germania)	8/2007
Retacrit	epoetin zeta	Epex/Erypo	Hospira	Stada	Norbitec (Germania)	12/2007
Silapo	epoetin zeta	Epex/Erypo	Stada	Stada	Norbitec (Germania)	12/2007
Omnitrope	somatropin	Genotropin	Sandoz	Sandoz	Sandoz (Austria)	4/2006
Zarzio	filgrastim	Neupogen	Sandoz	Sandoz	Sandoz (Austria)	2/2009
Filgrastim Hexal	filgrastim	Neupogen	Hexal	Sandoz	Sandoz (Austria)	2/2009
Biograstim	filgrastim	Neupogen	CT Arzneimittel	Merckle Biotec	SICOR Biotech (Lituania)	9/2008
Ratiograstim	filgrastim	Neupogen	Ratiopharm	Merckle Biotec	SICOR Biotech (Lituania)	9/2008
Tevagrastim	filgrastim	Neupogen	Teva Generics	Teva Pharma	SICOR Biotech (Lituania)	9/2008
Nivestim	filgrastim	Neupogen	Hospira UK	Hospira Enterprises	Hospira Zagreb (Croatia)	6/2010
Grastofil	filgrastim	Neupogen	Apotex Europe	Apotex Nederland	Intas Pharmaceuticals (India)	10/2013
Accofil	filgrastim	Neupogen	Accord Healthcare	Accord Healthcare	Intas Pharmaceuticals (India)	9/2014
Inflectra	Infliximab	Remicade	Hospira UK	HOSPIRA Enterprises	CELLTRION Inc. (Republic of Korea)	9/2013
Remsima	Infliximab	Remicade	Celltrion Healthcare Hungary	Biotech Services International Ltd. (UK)	CELLTRION Inc. (Republic of Korea)	9/2013
Ovaleap	follitropin alfa	Gonal-f	Teva Pharma	Merckle Biotec Teva Pharm.	Merckle Biotec (Germany)	9/2013
Bemfola	follitropin alfa	Gonal-f	Finox Biotech	Polymun Scientific Immunbiologische Forschung	Finox Biotech (Liechtenstein)	3/2014
Abasaglar	insulin glargine	Lantus	Eli Lilly Regional Operations	Lilly France	Lilly del Caribe (Puerto Rico) Eli Lilly and Company (USA)	9/2014
Benepali	etanercept	Enbrel	Samsung Bioepis UK	Biogen (Denmark) Manufacturing	Biogen (Denmark) Manufacturing (Danimarca)	1/2016

Tabella 2
Biosimilari in commercio nell'Unione Europea al 18.4.2016