



Making Medicines Affordable



Biosimilari

La Guida





Making Medicines Affordable



Biosimilari

La Guida



Seconda edizione 2011
Traduzione italiana | Copyright 2011 | ASSOGENERICI

Indice

Introduzione	6
Di cosa tratta questo manuale	
A chi si rivolge la guida	
Prospetto riassuntivo	8
L'importanza dei farmaci biosimilari	11
Per i pazienti	
Per i medici	
Per i farmacisti	
Per le agenzie regolatorie nazionali	
Per la classe politica	
Vantaggi dei farmaci biosimilari in termini di economia sanitaria	14
Nomenclatura dei farmaci biologici e biosimilari	16
Elenco dei farmaci biosimilari approvati dalla Commissione Europea	17
La conoscenza tecnico-scientifica utilizzata per produrre farmaci biosimilari	18
Lo sviluppo dei prodotti biosimilari	
Introduzione ai concetti di biosimilarità e di comparabilità	
Prima fase - Comparabilità della qualità (comparabilità chimico-fisica e biologica)	
Seconda fase - Comparabilità non clinica (studi comparativi non clinici)	
Terza fase - Comparabilità clinica (studi clinici comparativi)	
Estrapolazione delle indicazioni	
Assicurazione della qualità per la produzione dei prodotti biologici	

La regolamentazione sui farmaci biosimilari	26
Linee guida scientifiche	
Valutazione dell'immunogenicità	
Ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio	
Farmacovigilanza	
I farmaci biosimilari nella pratica clinica	32
Identificazione	
Intercambiabilità	
Sostituzione	
Il futuro e lo scenario in evoluzione dei farmaci biosimilari	35
Il quadro regolatorio dell'Unione Europea in materia di biosimilari continua ad evolversi	
Gli anticorpi monoclonali biosimilari: la prossima frontiera	
Il quadro regolatorio sui biosimilari al di fuori dell'Unione Europea	
Le Linee guida dell'OMS	
Ulteriori informazioni	39
Hanno contribuito	40
Dichiarazione di non responsabilità	
Glossario	41
Sigle e abbreviazioni	46
Bibliografia	47
Appendice	48



Introduzione

DI COSA TRATTA QUESTO MANUALE

Con il presente manuale si vogliono fornire informazioni aggiornate sull'attuale progresso dei farmaci biosimilari nell'Unione Europea. La prima edizione di questa breve guida è stata pubblicata nel 2007, quando erano stati approvati in Europa solo 5 farmaci biosimilari e sia la legislazione che la concezione di questi prodotti erano nuovissime. La situazione si è oggi notevolmente sviluppata e i vantaggi, sia clinici che farmacoeconomici, offerti dai farmaci biosimilari ai pazienti, ai medici e agli enti sanitari sono decisamente più chiari.

Nelle pagine seguenti vengono descritte le conoscenze scientifiche e tecnologiche con cui i biosimilari sono prodotti e la regolamentazione cui sono soggetti. Il manuale tenta poi di fare chiarezza su domande specifiche e ricorrenti che riguardano i biosimilari, con particolare riferimento a

- la terminologia utilizzata
- il significato di “qualità, efficacia e sicurezza” e “**comparabilità**”
- gli scopi e le metodiche degli studi non clinici e clinici
- il ruolo della **farmacovigilanza** e la gestione del rischio
- il significato di **immunogenicità**
- l'accesso ai farmaci, compresa la pratica della **sostituzione**
- l'importanza dell'**identificazione** dei farmaci
- l'**intercambiabilità** dei farmaci nella pratica medica

La guida è focalizzata sulla situazione dei biosimilari nell'Unione Europea, ma include anche alcuni commenti sull'approccio tenuto dai principali Paesi extraeuropei in materia di biosimilari. Rispetto alla versione del 2007 è stata inoltre inserita una sezione riguardante gli **anticorpi monoclonali** (mAb) biosimilari, ad oggi oggetto di grande dibattito, che vedranno con ogni

probabilità uno sviluppo significativo nel prossimo futuro.

In fondo alla guida è inoltre riportato il glossario dei termini usati (in grassetto alla prima evidenza nel testo), l'elenco delle sigle o delle abbreviazioni inserite nel testo e la bibliografia.

A CHI SI RIVOLGE LA GUIDA

La guida è progettata come un breve e comodo manuale di riferimento e consultazione per tutti coloro che abbiano bisogno di capire cosa sia questa nuova tipologia di farmaci biologici, e ne spiega importanza e vantaggi, fornendo risposte alle molteplici domande sollevate da questa fondamentale classe di farmaci. La prima edizione del 2007 ha ricevuto commenti favorevoli da tutti i gruppi interessati a comprendere la natura e l'utilizzo dei farmaci biosimilari, ossia:

- Associazioni di pazienti
- Medici
- Farmacisti
- Autorità regolatorie nazionali
- Classe Politica



La conoscenza tecnico-scientifica, le politiche farmaceutiche e la legislazione di settore sono aree in continua evoluzione, in particolare in relazione alle **biotecnologie**, e forse in modo ancora più significativo nell'ambito dei farmaci **biologici**. Lo scenario dei prodotti biosimilari approvati e delle relative linee guida si è molto evoluto dal 2007. Le domande e i dubbi sollevati dalla comparsa di questi prodotti sono diventati ancora più rilevanti in conseguenza della loro sempre maggiore importanza dal punto di vista clinico ed economico. La novità forse più importante è l'enorme potenziale impatto degli anticorpi monoclonali biosimilari.

Per tutti questi motivi è evidente la necessità di una versione riveduta e aggiornata di questa guida.

Gli autori si augurano che la nuova edizione soddisfi le esigenze di chiarezza di cui ha bisogno questo settore.

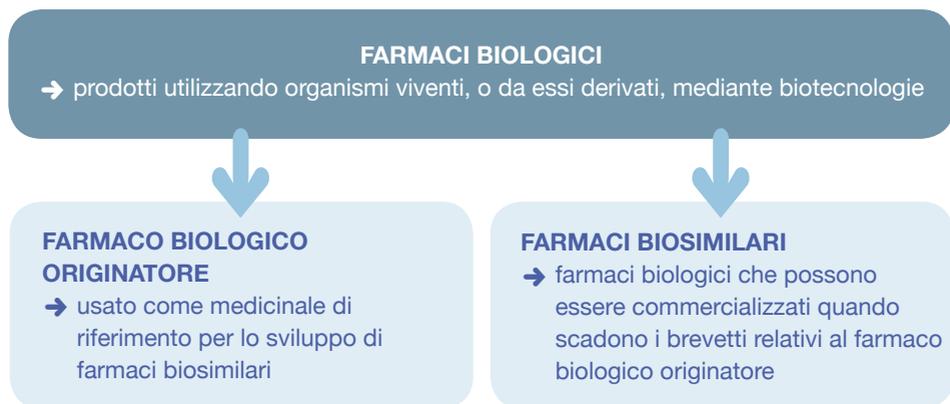
Prospetto riassuntivo

I **farmaci biosimilari** sono farmaci biologici, ovvero medicinali prodotti utilizzando organismi viventi, o da questi derivati, mediante biotecnologie. I farmaci biologici rappresentano uno dei settori in più rapida crescita del mercato dell'industria farmaceutica, con un tasso di crescita annuale stimato fino al 20%¹. L'importanza di questi prodotti per la spesa sanitaria, oltre che per l'industria farmaceutica non può essere sottovalutata. Oggi esistono sul mercato europeo oltre 200 prodotti di questo tipo e altri 300 sono in fase di **sperimentazione clinica**². Quando i relativi **brevetti** scadono,

i farmaci biologici possono essere commercializzati da aziende diverse da quella che ha originariamente immesso il prodotto in commercio. Il termine più comune utilizzato in questo manuale per indicare questa classe di farmaci biologici è “farmaci biosimilari”. In altri testi possono essere definiti “medicinali biologici similari”, “biosimilari”, “biologici follow-on”, “biologici immessi successivamente” o “prodotti bioterapeutici similari”. I farmaci biosimilari sono pertanto farmaci biologici, con qualità, efficacia e sicurezza comparabili a quelle dei **medicinali di riferimento originatori**.



FIGURA 1 > DEFINIZIONI DEI FARMACI BIOLOGICI E DEI FARMACI BIOSIMILARI



I farmaci biosimilari sono la grande opportunità dei servizi sanitari, perché permettono l'accesso ad uno spettro più ampio di pazienti in virtù di un costo più contenuto. Questa opportunità è quantomeno altrettanto significativa di quella rappresentata dai farmaci generici negli ultimi decenni. La concorrenza sul mercato generata dall'introduzione dei biosimilari consentirà all'Unione Europea di risparmiare diversi miliardi di euro ogni anno e nel lungo termine il risparmio aumenterà anche grazie all'introduzione degli anticorpi monoclonali biosimilari. Notevoli progressi sono già stati fatti dal 2005, data della prima regolamentazione europea in materia di biosimilari. Da allora hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa circa una dozzina di farmaci biosimilari.

I farmaci biosimilari sono approvati dalla Commissione Europea (CE) mediante una procedura centralizzata sotto la supervisione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Come tutti i medicinali, anche i farmaci biosimilari sono soggetti a normative e linee guida che stabiliscono i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza che tali farmaci devono avere. La qualità si ottiene attraverso rigorosi standard di produzione e severi controlli sulla stessa. Due aspetti essenziali da valutare in relazione alla qualità sono l'attività e la purezza del prodotto, che non devono differire in maniera significativa dal prodotto di riferimento. Il processo di sviluppo dei farmaci biosimilari avviene attraverso processi produttivi più recenti, alcuni dei quali innovativi anche rispetto al medicinale di riferimento, prodotto con tecniche risalenti all'epoca di registrazione del brevetto e quindi più obsolete.



Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, i farmaci biosimilari devono dimostrare di essere altrettanto sicuri ed efficaci rispetto al prodotto di riferimento e di possedere la stessa qualità.

I farmaci biosimilari sono sottoposti ad una attenta valutazione della loro comparabilità con il prodotto di riferimento. La valutazione viene effettuata caso per caso, per ogni prodotto biosimilare. Inoltre, come avviene per tutti gli altri medicinali, i farmaci biosimilari, una volta approvati, vengono monitorati permanentemente, per garantire

una continua sicurezza. I dati relativi alla sicurezza dei pazienti sono raccolti mediante rigorose attività di farmacovigilanza, che includono misure di routine e monitoraggi specifici, come illustrato in dettaglio nel **Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP)** approvato dall'EMA.

Il termine 'biosimilari' o 'farmaci biosimilari' è utilizzato solo per descrivere i medicinali biologici follow-on approvati dopo un rigoroso esercizio di comparabilità, come richiesto dall'Unione Europea e dagli altri mercati regolamentati.

Con l'introduzione dei biosimilari i servizi sanitari europei hanno a disposizione un potente strumento per rendere accessibili e disponibili farmaci ad un numero sempre più vasto di pazienti affetti da gravi patologie. I farmaci biosimilari disponibili sul mercato sono stati valutati in termini scientifici dall'EMA attraverso procedure severe e sono stati approvati dalla Commissione Europea. Sono pertanto medicinali sicuri ed efficaci.

L'importanza dei farmaci biosimilari

Da oltre 20 anni i pazienti in Europa possono usufruire dei vantaggi offerti dalla disponibilità di farmaci biologici. Questi farmaci hanno rivoluzionato la gestione di alcune delle patologie più difficili da trattare e hanno contribuito a prolungare e migliorare la vita di molti pazienti. Tuttavia, i farmaci biologici sono molto costosi e per tale motivo molto spesso il numero di pazienti che hanno la possibilità di usufruirne è molto limitato.

I farmaci biosimilari, grazie al loro minor costo, permettono un uso più ampio, con le stesse condizioni di qualità, efficacia e sicurezza del farmaco di riferimento.

PER I PAZIENTI

I pazienti europei, affetti da patologie invalidanti e pericolose per la vita, hanno diritto di avere accesso a farmaci biologici efficaci e meno costosi. I farmaci biosimilari permettono l'accesso di un numero sempre maggiore di pazienti a molti di questi farmaci biologici, grazie alla diminuzione progressiva del costo degli stessi. I pazienti possono inoltre avere la garanzia che i biosimilari sono stati valutati e approvati dalle stesse autorità scientifiche che hanno approvato i loro predecessori (ossia i prodotti di riferimento).

Le informazioni su specifici farmaci biosimilari sono ottenibili da varie fonti, inclusa l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Tali informazioni possono essere usate dai pazienti per un confronto con gli operatori sanitari sui benefici di tali farmaci.



PER I MEDICI

I farmaci biosimilari offrono ai medici un'alternativa terapeutica equivalente ed economicamente accessibile ai prodotti di riferimento essenziali ma costosi.

Lo sviluppo di un farmaco biosimilare si basa su un minuzioso esercizio di comparabilità della qualità, dell'efficacia e della sicurezza. Lo scopo è quello di accertare la similarità del biosimilare con il prodotto di riferimento originatore. Una volta dimostrata con successo la completa comparabilità di un particolare prodotto biosimilare, ne consegue che il profilo di sicurezza ed efficacia stabilito per il relativo prodotto di riferimento sono applicabili anche al prodotto biosimilare.

La Commissione Europea concede alle domande che hanno successo un'autorizzazione di registrazione all'immissione in commercio nell'ambito dell'Unione Europea. L'approvazione si basa sul parere scientifico positivo dell'Agenzia Europea per i Medicinali dopo la valutazione dei dati forniti. Pertanto, tutti i farmaci biosimilari sono approvati solo dopo una valutazione rigorosa ed approfondita dei relativi dati di registrazione, che includono sempre una valutazione completa della comparabilità.

I farmaci biosimilari offrono ai medici l'opportunità di prescrivere medicinali alternativi di alta qualità ed economicamente convenienti a vantaggio dei propri pazienti.

PER I FARMACISTI

I farmacisti svolgono un ruolo centrale nel garantire la disponibilità dei medicinali più appropriati ai pazienti giusti al momento giusto. In questo ruolo i farmacisti sono estremamente consapevoli del costo crescente dei farmaci biologici e sono spesso coinvolti nella gestione più efficace possibile della spesa sanitaria. I farmaci biosimilari offrono un'alternativa economicamente vantaggiosa ai farmaci biologici più noti e possono aiutare i farmacisti a migliorare l'accesso dei pazienti a questi importanti medicinali, aiutandoli nel contempo a gestire la propria spesa farmaceutica.

I farmacisti svolgono un ruolo importante nella valutazione critica dei farmaci biosimilari e nella raccomandazione del loro uso. I farmacisti possono confrontare le loro valutazioni consultando i dati dettagliati pubblicati sul sito web dell'EMA e dovrebbero essere rassicurati dai robusti sistemi regolatori predisposti nell'Unione Europea a garanzia che tutti i medicinali soddisfino gli standard richiesti in termini di qualità, efficacia e sicurezza.



PER LE AGENZIE REGOLATORIE NAZIONALI

I farmaci biosimilari offrono alternative terapeutiche equivalenti ed economicamente più convenienti ai farmaci biologici esistenti, molto costosi. Ciò significa che un maggior numero di pazienti può essere trattato con le stesse risorse economiche o che sono possibili risparmi per finanziare altri trattamenti.

I farmaci biosimilari offrono un'opportunità unica per la gestione dei costi crescenti dei farmaci biologici in Europa. Allo stesso modo in cui le versioni generiche dei farmaci chimici tradizionali vengono ora ampiamente utilizzate in tutti i sistemi sanitari dell'Unione Europea a livelli molto maggiori rispetto alla loro introduzione negli anni '80, è ipotizzabile un andamento simile per le versioni biosimilari dei farmaci biologici.

PER LA CLASSE POLITICA

I farmaci biosimilari aumentano la concorrenza nel mercato europeo dei farmaci biologici, allo stesso modo in cui i medicinali generici tradizionali creano concorrenza nel settore dei farmaci di origine chimica. Grazie a questa concorrenza i costi sanitari possono essere ridotti e un numero maggiore di pazienti può avere accesso a farmaci biologici essenziali. La concorrenza stimola inoltre ulteriore innovazione nell'industria farmaceutica europea. Questi vantaggi dovrebbero spingere la classe politica a promuovere, attraverso normative appropriate, la rapida introduzione dei farmaci biosimilari nel mercato sanitario europeo.

Sebbene l'ente regolatorio che conduce il processo di valutazione tecnico-scientifica sia l'Autorità Europea per i Medicinali, è poi la Commissione Europea che rilascia alle domande che hanno ottenuto esito positivo, l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito dell'Unione Europea.



Vantaggi dei farmaci biosimilari in termini di economia sanitaria

La popolazione europea è ora in grado di avere una vita attiva, sana e partecipe fino a un'età molto avanzata. Tuttavia, l'invecchiamento della popolazione, unito a tassi di natalità ridotti, pone sfide economiche e sociali importanti. Il miglioramento della sanità è uno dei fattori che ha contribuito ad aumentare l'aspettativa di vita nell'Unione Europea nell'ultimo secolo. Dal 1960 la proiezione dell'aspettativa di vita nell'Unione Europea è aumentata di 8,5 anni per gli uomini e di 6,9 anni per le donne che significa circa 20 - 25 anni di vita dopo il pensionamento³.

‘L'invecchiamento accelera. La nostra popolazione in età lavorativa si ridurrà di circa 2 milioni entro il 2020 e il numero di ultra sessantenni sta aumentando a velocità doppia rispetto a prima del 2007.’

*Presentazione del Presidente della Commissione Europea J.M. Barroso al Consiglio Europeo Informale
11 febbraio 2010*

Per assistere la popolazione anziana in aumento e fornire i livelli di copertura sanitaria necessari, i paesi comunitari saranno obbligati a spendere percentuali sempre maggiori del prodotto interno lordo (PIL). Terapie innovative, in grado di offrire vantaggi irrefutabili, aumenteranno le aspettative dei pazienti continuando ad aumentare i costi. La spesa sanitaria è un problema importante per tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea; tutti i governi devono trovare il modo di fornire a tutti i pazienti le cure migliori e più aggiornate, tentando al contempo di contenere gli enormi aumenti nei relativi costi. I farmaci rappresentano un elemento significativo della spesa sanitaria e gli enti sanitari in tutta l'Unione sono sempre alla ricerca di modi per ridurre gli oneri economici relativi ai medicinali.

Negli ultimi 25 anni l'introduzione dei farmaci generici ha avuto un impatto notevole nel ridurre la spesa sanitaria europea. Queste alternative più economiche ai farmaci tradizionali hanno aiutato a gestire la spesa sanitaria e hanno consentito un accesso



migliore a importanti medicinali per un numero maggiore di pazienti. In modo simile, i farmaci biosimilari sono ora in grado di offrire opzioni terapeutiche alternative a molti farmaci biologici costosi, consentendo in questo modo notevoli risparmi.

I farmaci biosimilari di alta qualità approvati in Europa offrono ai governi un'opportunità importante per controllare il costo e la disponibilità dei farmaci biologici. Se nel territorio dell'Unione Europea i farmaci biosimilari fossero utilizzati come alternativa ai 7 principali farmaci biologici tradizionali, supponendo per esempio una riduzione del prezzo del 20% per i farmaci biosimilari, l'uso di questi prodotti potrebbe consentire risparmi di oltre 2 miliardi di euro ogni anno.⁴ Tali livelli di risparmio potranno tuttavia essere raggiunti solo attraverso l'introduzione di meccanismi per agevolare l'ingresso sul mercato dei farmaci biosimilari. Se ciò non avvenisse e quindi si tardasse ad introdurre i prodotti biosimilari nella pratica clinica, non si otterrebbero tali potenziali risparmi per la spesa sanitaria e si limiterebbe sempre più l'accesso a tali medicinali.

“

I farmaci biosimilari di alta qualità offrono ai governi un'opportunità importante per controllare il costo e la disponibilità dei farmaci biologici. Se nel territorio dell'Unione Europea i farmaci biosimilari fossero utilizzati come alternativa ai 7 principali farmaci biologici tradizionali, ne deriverebbero risparmi di oltre 2 miliardi di euro ogni anno. Un uso più ampio dei farmaci biosimilari contribuisce alla sostenibilità dei sistemi sanitari dell'Unione Europea.

”

Nomenclatura dei farmaci biologici e biosimilari

I farmaci biologici, disponibili da oltre vent'anni, includono:

- Prodotti ormonali - es. ormone della crescita per disturbi ormonali, eritropoietina (EPO) per l'**anemia** in patologie renali e di altro tipo, insulina per il diabete
- Immunomodulanti come l'interferone beta per la sclerosi multipla
- Anticorpi monoclonali (mAb) usati principalmente per il trattamento dei tumori e delle malattie autoimmuni
- Fattori della coagulazione del sangue - es. i fattori VIII e IX per disturbi ematici come l'emofilia
- Enzimi per il trattamento di varie patologie, compresi disturbi metabolici come la **malattia di Gaucher**
- Vaccini per la prevenzione di molte patologie, per esempio quelle causate dalle infezioni da papillomavirus

Produttori diversi dalle aziende originator possiedono le capacità tecnico-scientifiche per produrre farmaci biologici simili ai prodotti di riferimento. Nell'Unione Europea questa categoria di medicinali è chiamata farmaci biosimilari, o 'biosimilari'. Talvolta viene utilizzato il termine ufficiale più lungo 'medicinali biologici similari'. Questi farmaci possono essere introdotti sul mercato allo scadere della protezione garantita dai brevetti sul prodotto originatore. I farmaci biosimilari approvati nell'Unione Europea sono stati sottoposti a esercizi di comparabilità e hanno dimostrato di essere simili ai prodotti di riferimento in termini di qualità (metodi e controlli di produzione), efficacia (effetto desiderato) e sicurezza (valutazione del rapporto rischio/beneficio). I dettagli relativi ai farmaci biosimilari approvati sono disponibili nelle Relazioni di valutazione pubblica europea (EPAR), pubblicate sui siti web dell'Agenzia Europea per i Medicinali e della Commissione Europea.

Il termine 'biosimilari' o 'farmaci biosimilari', nell'Unione Europea e in altri mercati altamente regolamentati, è usato solo per descrivere i medicinali biologici follow-on, approvati dopo un rigoroso esercizio di comparabilità.

Elenco dei farmaci biosimilari approvati dalla Commissione Europea

Molti sono i farmaci biosimilari già in commercio nell'Unione Europea. Fra essi, l'ormone della crescita (principio attivo: somatotropina), l'eritropoietina (principio attivo: epoetina alfa, epoetina zeta) e il

fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) (principio attivo: filgrastim). L'elenco completo di tutti i farmaci biosimilari approvati dalla Commissione Europea è riportato nella seguente tabella.

TABELLA 1 > AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI FARMACI BIOSIMILARI NELL'UNIONE EUROPEA

DENOMINAZIONE COMUNE INTERNAZIONALE (DCI) DEL PRINCIPIO ATTIVO	TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO	DATA APPROVAZIONE CE	NOME COMMERCIALE	PRODOTTO DI RIFERIMENTO
SOMATROPINA	Sandoz GmbH	12 aprile 2006	Omnitrope®	Genotropin®
	BioPartners GmbH	24 aprile 2006	Valtropin®	Humatrope®
EPOETINA ALFA	Sandoz GmbH	28 agosto 2007	Binocrit®	Erypo®/Eprex®
	Hexal GmbH	28 agosto 2007	Epoetin alfa HEXAL®	Erypo®/Eprex®
	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28 agosto 2007	Abseamed®	Erypo®/Eprex®
EPOETINA ZETA	STADA Arzneimittel GmbH	18 dicembre 2007	Silapo®	Erypo®/Eprex®
	Hospira UK Ltd.	18 dicembre 2007	Retacrit®	Erypo®/Eprex®
FILGRASTIM	Ratiopharm GmbH	15 settembre 2008	Ratiograstim®	Neupogen®
	Teva Generics GmbH	15 settembre 2008	TevaGrastim®	Neupogen®
	CT Arzneimittel GmbH	15 settembre 2008	Biograstim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	6 febbraio 2009	Zarzio®	Neupogen®
	Hexal GmbH	6 febbraio 2009	Filgrastim HEXAL®	Neupogen®
	Hospira UK Ltd.	8 giugno 2010	Nivestim®	Neupogen®



In base al numero di valutazioni scientifiche effettuate dall'EMA negli ultimi anni, è ragionevole prevedere ulteriori nuove

domande e autorizzazioni concesse di farmaci biosimilari negli anni a venire.

La conoscenza tecnico-scientifica utilizzata per produrre farmaci biosimilari

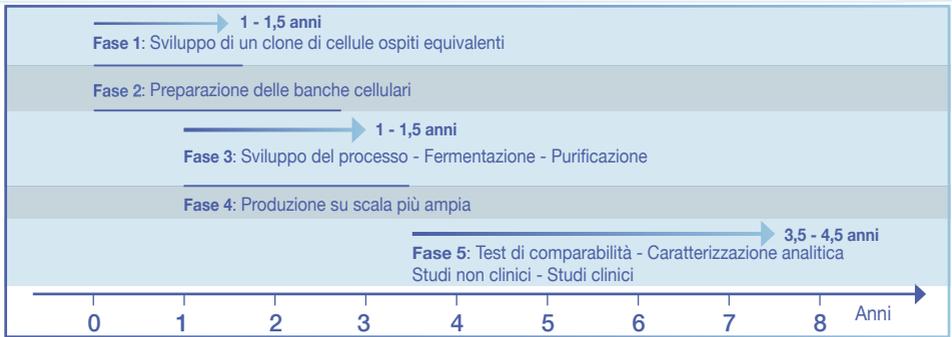
I farmaci biologici contengono molecole di dimensioni molto maggiori rispetto ai farmaci tradizionali, ognuna delle quali possiede caratteristiche soggette naturalmente a una qualche variabilità. Si tratta di solito di proteine o polipeptidi. La variabilità include la 'forma' della molecola (ripiegamento) e il tipo e la lunghezza degli eventuali zuccheri o carboidrati possibilmente legati (la cosiddetta glicosilazione).

Tutti i farmaci biologici, compresi quelli biosimilari, sono prodotti utilizzando organismi viventi. Il prodotto finale deve essere purificato dalle migliaia di altre molecole presenti in una cellula vivente o in un organismo vivente, pertanto il processo di fabbricazione richiede tecnologie sofisticate e convalidate.

FIGURA 2 > SEQUENZA PRODUTTIVA STANDARD NELLA FABBRICAZIONE DI UN PRODOTTO BIOLOGICO



FIGURA 3 > TEMPISTICA DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO BIOSIMILARE



LO SVILUPPO DEI PRODOTTI BIOSIMILARI

Introduzione ai concetti di biosimilarità e di comparabilità

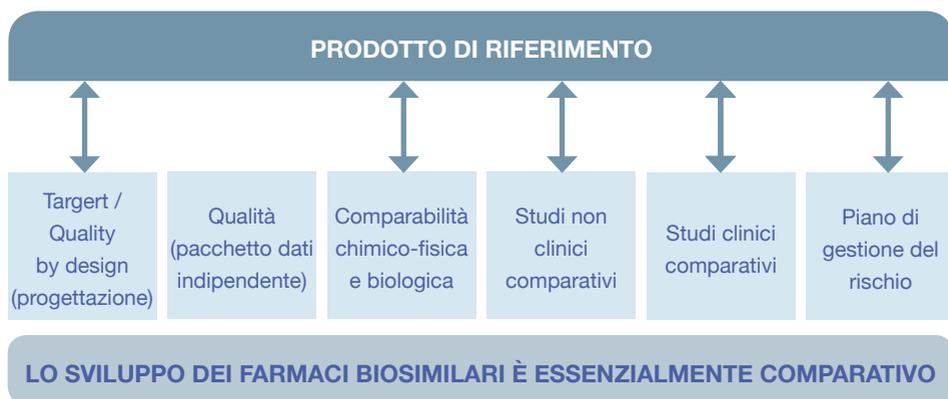
Il principio alla base dello sviluppo di un prodotto biosimilare è la comparabilità con il prodotto di riferimento. Non si tratta di un concetto scientifico nuovo, che riguarda solo i farmaci biosimilari. La comparabilità, valutata mediante una procedura nota come “esercizio di comparabilità”, è un concetto essenziale che si è evoluto allo scopo di confrontare versioni diverse di qualsiasi nuovo prodotto biologico in fase di sviluppo. I dati ottenuti da tali confronti sono necessari per dimostrare che non vi sono differenze significative in termini di qualità, efficacia e sicurezza tra le versioni diverse del prodotto in fase di sviluppo.

Dopo l'approvazione di qualsiasi prodotto da parte delle autorità regolatorie, non è insolito che vengano apportate ulteriori modifiche al processo di fabbricazione. Tali modifiche vengono introdotte dopo l'approvazione iniziale del prodotto, nel corso del suo ciclo di vita. Se vengono apportate modifiche, i produttori devono dimostrare che la sicurezza e l'efficacia del

prodotto rimangono comparabili a quelle del prodotto precedente l'attuazione delle modifiche di produzione. Come principio scientifico generale, la comparabilità non significa necessariamente che i prodotti fabbricati prima e dopo la modifica debbano essere identici; ciò che invece deve essere dimostrato è la similarità. La similarità dimostrata attraverso l'esercizio di comparabilità deve essere sufficientemente predittiva da garantire che eventuali differenze nella qualità non abbiano effetti negativi sull'efficacia e sulla sicurezza del prodotto.

Lo stesso principio scientifico di comparabilità si applica allo sviluppo di un prodotto biosimilare che, affinché ne sia consentito l'ingresso nel mercato europeo, deve essere simile al prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza. L'“esercizio di comparabilità” è un'attività complessa che richiede l'uso di strumenti analitici e di convalida altamente sofisticati, attraverso i quali è possibile avere una caratterizzazione dettagliata dei prodotti. Se necessario inoltre, possono essere condotti programmi comparativi clinici e non clinici, per confermare la sicurezza e l'efficacia comparativa.

FIGURA 4 > I PILASTRI DELLO SVILUPPO E DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI PRODOTTI BIOSIMILARI



Il graduale esercizio di comparabilità

Lo sviluppo di un farmaco biosimilare richiede un esauriente sviluppo di prodotto e di processo oltre a test comparativi a tutti i livelli, vale a dire qualità, fase non clinica e fase clinica. L'obiettivo è garantire che il prodotto biosimilare corrisponda al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Nella valutazione della comparabilità viene pertanto utilizzato lo stesso prodotto di riferimento durante tutto il programma di sviluppo del farmaco biosimilare.

- **Prima fase - Comparabilità della qualità (comparabilità chimico-fisica e biologica)**

Il programma di sviluppo della qualità può includere:

- Un programma di caratterizzazione dettagliato che deve essere svolto

per confrontare la qualità chimico-fisica e biologica, compresa la purezza, del potenziale farmaco biosimilare rispetto al prodotto di riferimento. Viene condotto utilizzando un'ampia serie di test analitici, dato che nessun singolo test è in grado di caratterizzare tutti gli aspetti di un prodotto.

- La modifica del processo di sviluppo, se le analisi evidenziano differenze significative, fino a quando il prodotto generato possiede un profilo corrispondente a quello del prodotto di riferimento.
- La modificazione continua, ad ogni stadio del processo di sviluppo, in modo che il farmaco biosimilare finale possieda una qualità corrispondente a quella del prodotto di riferimento in base a tutti i criteri richiesti



dall'Agencia Europea per i Medicinali al momento della presentazione della documentazione per la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

- **Seconda fase - Comparabilità non clinica (studi comparativi non clinici)**

Come nel caso di qualsiasi farmaco biologico, anche per i farmaci biosimilari devono essere condotti studi non clinici (talvolta detti anche pre-clinici) prima di avviare qualsiasi sperimentazione clinica su soggetti umani. I dati non clinici per i prodotti biosimilari sono generalmente ottenuti attraverso un programma abbreviato di test in vitro o studi su animali, come richiesto dalle linee guida dell'Unione Europea. Gli studi non clinici di solito includono studi di tossicità a dose ripetuta oltre a studi farmacocinetici e farmacodinamici (PK/PD) in un opportuno modello animale, accompagnati da test di tolleranza locale. I parametri PK/PD ottenuti da questi studi, oltre al livello predefinito di similarità di detti parametri, devono essere giustificati scientificamente allo scopo di confermare la comparabilità con il prodotto di riferimento. Lo scopo di questi studi è confermare ulteriormente la comparabilità o rilevare possibili differenze tra il biosimilare e il prodotto di riferimento.

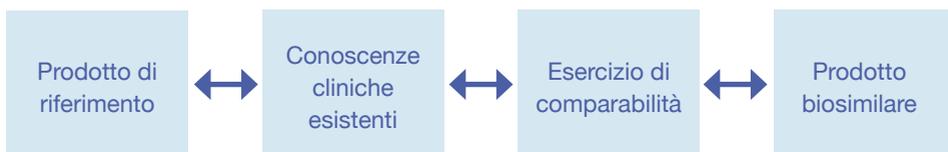
- **Terza fase - Comparabilità clinica (studi clinici comparativi)**

Nel caso dello sviluppo di un farmaco biosimilare anche gli studi clinici sono comparativi. Tuttavia, i test clinici non sono richiesti a un livello simile a quello necessario per un nuovo principio attivo, in virtù dell'esperienza clinica acquisita con l'uso del prodotto di riferimento, accumulata nel corso di molti anni. La progettazione del programma di sviluppo clinico tiene in considerazione la natura e le caratteristiche del medicinale e il suo uso previsto, e inoltre quanto comparabile è il profilo del farmaco biosimilare rispetto a quello del prodotto di riferimento. Quanto più simili sono i profili del prodotto biosimilare e di riferimento e tanto maggiore è la similarità dimostrata attraverso studi opportuni, es. qualità comparativa, dosaggi biologici e di legame a recettori e test su animali, tanto più abbreviato è il programma di studi clinici accettato dalle autorità regolatorie. Ciò significa che se viene dimostrata la comparabilità dettagliata tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, possono essere tenuti in considerazione l'esperienza clinica ottenuta con quest'ultimo, la sua efficacia comprovata e il suo profilo di sicurezza. Gli studi clinici abbreviati garantiscono che non vengano condotti test inutili nell'uomo e consentono di ridurre i costi molto elevati dello sviluppo associati agli studi clinici.

La valutazione della comparabilità clinica di solito inizia con studi farmacocinetici e/o farmacodinamici. Come ulteriore misura tali studi possono essere seguiti da studi comparativi sull'efficacia e sulla sicurezza clinica in una o più indicazioni rappresentative. Oltre all'efficacia comparativa, deve essere dimostrato

anche un profilo di sicurezza comparabile in termini di gravità e frequenza di svariati effetti collaterali. La valutazione della comparabilità del profilo di immunogenicità per il biosimilare e il prodotto di riferimento rientra anch'essa nei dati di sicurezza clinica.

FIGURA 5 > IL RUOLO DELLA VALUTAZIONE DELLA COMPARABILITÀ



“

Lo scopo principale della valutazione del prodotto biosimilare non è la caratterizzazione del profilo rischio/beneficio del prodotto come tale, bensì la valutazione qualitativa e quantitativa della comparabilità (similarità) del prodotto rispetto al prodotto di riferimento.

”

FIGURA 6 > FASI DELLO SVILUPPO DI UN FARMACO BIOSIMILARE



ESTRAPOLAZIONE DELLE INDICAZIONI

I prodotti biologici di riferimento possiedono spesso più di un'indicazione. Tuttavia, essendo il meccanismo d'azione per le varie indicazioni molto spesso identico è possibile che la dimostrazione della similarità clinica relativa a un'indicazione possa essere estrapolata anche alle altre indicazioni.

Per questo la normativa europea prevede un'apposita disposizione nella quale si afferma che “in alcuni casi potrebbe essere possibile estrapolare la similarità terapeutica esibita in un'indicazione anche alle indicazioni del medicinale di riferimento”.⁵

Le basi scientifiche per questa estrapolazione delle indicazioni sono la comprovata e dettagliata comparabilità tra biosimilare e prodotto di riferimento a livello

della qualità. La comparabilità della qualità viene stabilita in relazione alla struttura molecolare oltre che alla funzionalità e deve essere dimostrata mediante una dettagliata caratterizzazione analitica, studi di legame ai recettori specifici, bioanalisi e opportuni studi su animali, effettuati tutti tra il biosimilare e il prodotto di riferimento in modo rigorosamente comparativo.

Solo se viene ottenuta la comparabilità della qualità è giustificato per il dossier di un prodotto biosimilare fare riferimento ai dati clinici ottenuti grazie all'uso consolidato del prodotto di riferimento, descritta in letteratura e nella documentazione delle autorità sanitarie accessibile al pubblico. È conseguentemente è giustificato dal punto di vista scientifico che l'esperienza clinica ottenuta con il prodotto biosimilare nelle indicazioni esaminate e negli studi PK/PD pertinenti possa essere estrapolata alle altre

I farmaci biosimilari sono sviluppati in modo da corrispondere al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

indicazioni per cui è approvato il prodotto di riferimento, purché il meccanismo di azione sia identico per tutte le indicazioni.

Non per tutti i prodotti biologici saranno sviluppati farmaci biosimilari. Per ogni biologico i potenziali produttori valuteranno la tecnologia necessaria, il costo molto elevato di sviluppo e produzione, nonché le dimensioni del mercato (numero di pazienti).

ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ PER LA PRODUZIONE DEI PRODOTTI BIOLOGICI

I prodotti di riferimento originatori e i farmaci biosimilari vengono entrambi preparati in condizioni altamente controllate, a garanzia che i prodotti ottenuti e fabbricati siano della qualità necessaria. Queste condizioni controllate sono note come buone pratiche di fabbricazione (GMP).



Nell'Unione Europea, per stabilire se siano state predisposte le condizioni di fabbricazione necessarie, l'EMA coordina ispezioni GMP per tutti i farmaci biologici (sia i prodotti originatori sia i farmaci biosimilari), condotte dalle agenzie regolatorie nazionali.

Dato che lo sviluppo e la produzione dei biosimilari è un settore complesso, che richiede un elevato grado di conoscenze specialistiche e la predisposizione di un costoso bagaglio tecnologico, esso comporta anche un notevole grado di rischio commerciale.



“

I farmaci biosimilari sono prodotti in base alla tecnologia più recente, con gli standard di qualità massimi disponibili.

I farmaci biosimilari sono di solito caratterizzati meglio rispetto ai prodotti di riferimento, la cui approvazione risale a 10 o 20 anni prima.

”

La regolamentazione sui farmaci biosimilari

LINEE GUIDA SCIENTIFICHE

L'Unione Europea è la prima regione al mondo ad aver definito un quadro normativo per l'autorizzazione dei prodotti biosimilari. Il concetto di 'medicinale biologico simile' è stato introdotto nella legislazione europea nel 2003, e ulteriormente sviluppato con l'adozione di una Direttiva nel 2004.⁶

Una volta stabilito il quadro normativo per i farmaci biosimilari, l'EMA, congiuntamente al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), al Gruppo di Lavoro sulle Biotecnologie (BWP) e al Gruppo di Lavoro sui Medicinali Biosimilari (BMWP), ha pubblicato le Linee Guida specifiche, relative a tutti gli aspetti dello sviluppo, della produzione e dei test sui farmaci biosimilari. Queste sono state redatte dopo una consultazione con tutti i soggetti interessati, incluse le agenzie regolatorie nazionali, i gruppi di consulenza scientifica, l'industria, i medici e le associazioni dei pazienti.

Le prime linee guida, pubblicate nel 2005 e nel 2006, comprendono una guida generale nonché altre guide riguardanti

la qualità del prodotto e gli aspetti di natura clinica e non clinica. Sono inoltre disponibili linee guida specifiche per prodotto relative agli aspetti clinici e non clinici; l'EMA sta inoltre sviluppando linee guida supplementari (si veda l'elenco dettagliato di tutte le linee guida disponibili in Appendice). Le linee guida esistenti si evolvono continuamente nel tempo, con lo scopo di includere tutti gli sviluppi scientifici e tecnologici oltre all'esperienza accumulata con le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e con gli stessi medicinali in commercio.

| Sede dell'EMA a Londra



FIGURA 7 > PANORAMICA SCHEMATICA DELLE ATTUALI LINEE GUIDA SUI BIOSIMILARI

LINEE GUIDA RILEVANTI PER I FARMACI BIOSIMILARI

LINEE GUIDA GENERALI SUI BIOSIMILARI

- ASPETTI GENERALI
- ASPETTI INERENTI LA QUALITÀ
- ASPETTI DI NATURA NON CLINICA E CLINICA

LINEE GUIDA SUI BIOSIMILARI SPECIFICHE PER PRODOTTO

Insulina

Somatropina

G-CSF

EPO

LMWH

IFN-alpha

FSH

IFN-beta

mAb

ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER I BIOSIMILARI

- COMPARABILITÀ - ASPETTI INERENTI LA QUALITÀ
- COMPARABILITÀ - ASPETTI DI NATURA NON CLINICA E CLINICA
- IMMUNOGENICITÀ

VALUTAZIONE DELL'IMMUNOGENICITÀ

L'immunogenicità è la capacità di una specifica sostanza di indurre una risposta immunitaria indesiderata, scatenata da più di un singolo fattore. La risposta immunitaria è complessa e, oltre alla formazione di anticorpi, altri eventi, come l'attivazione delle cellule T o l'attivazione della risposta immunitaria innata, potrebbero contribuire ad un'eventuale possibile risposta avversa. In molti pazienti una risposta immunitaria non determina alcuna conseguenza clinica. Tuttavia, esiste la possibilità di reazioni immunitarie generali che potrebbero provocare sintomi allergici o anafilassi. Inoltre, le risposte immunitarie possono provocare reazioni

che determinano una perdita dell'effetto del medicinale o, in casi molto rari, reazioni che determinano un aumento dell'attività del sistema immunitario. L'immunogenicità può essere influenzata da fattori correlati al medicinale stesso, compresi il processo di fabbricazione e la formulazione, nonché da fattori correlati alla suscettibilità individuale di un paziente, alla patologia e al metodo terapeutico, compreso lo stato immunitario dei pazienti oncologici e alla via di somministrazione⁷. Questi fattori vengono valutati attentamente durante lo sviluppo di tutti i prodotti biologici, compresi i farmaci biosimilari. L'immunogenicità dei farmaci biologici spesso non può essere completamente prevista mediante studi pre-clinici in vitro ed in-vivo; studi clinici di

L'Unione Europea continua a primeggiare nel mondo per lo sviluppo di linee guida scientifiche per i farmaci biosimilari.

immunogenicità sono pertanto necessari prima dell'approvazione e talvolta anche dopo l'approvazione stessa.

Una guida importante alla valutazione dell'immunogenicità è rappresentata dalle linee guida specifiche per le proteine terapeutiche derivate da metodi biotecnologici, compresi i medicinali biosimilari. I requisiti specifici relativi alla valutazione dell'immunogenicità di un prodotto sono illustrati in dettaglio nelle rispettive linee guida specifiche sui farmaci biosimilari di quel tipo. Le maggiori dimensioni e la maggior di quel tipo complessità, oltre alla natura dell'azione degli anticorpi monoclonali rispetto ai farmaci biologici di dimensioni inferiori (es. l'epoetina), hanno inoltre portato alla stesura di linee guida riguardanti l'immunogenicità associata a questo tipo di medicinali (si veda la tabella nell'Appendice).

Dal momento che l'immunogenicità per un paziente specifico potrebbe talvolta emergere solo dopo un'esposizione e un uso prolungati, possono essere necessari ulteriori test immunogenetici sistematici dopo l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La valutazione dell'immunogenicità può rientrare nei Piani di gestione del rischio (RMP) e nelle attività di farmacovigilanza post-autorizzazione.

OTTENIMENTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per qualsiasi prodotto derivato da biotecnologie deve essere presentata all'Agenzia Europea per i Medicinali e valutata mediante la procedura centralizzata. Tale procedura prevede l'esame dei dati contenuti nel dossier di registrazione da parte di due gruppi di valutazione indipendenti di due stati membri oltre ad esperti scientifici di altri stati membri. Ciascun esperto del CHMP nazionale è coadiuvato da altri esperti nazionali, che possono anch'essi fornire commenti. Le autorità regolatorie europee sono note per la perizia nella valutazione dei prodotti biologici e sono conseguentemente molto esperte nella valutazione dei dati ottenuti dagli esercizi di comparabilità.

Il dossier di registrazione di un farmaco biosimilare contiene i dati indicati nelle linee guida scientifiche specifiche per quel prodotto. Se i dati vengono ritenuti soddisfacenti sotto tutti i punti di vista, il prodotto biosimilare riceverà un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea. Solo allora il farmaco potrà essere commercializzato nell'Unione Europea (e anche negli stati EEA-EFTA Islanda, Lichtenstein e Norvegia).

Un compendio dei dati e della valutazione del medicinale, noto come Relazione di valutazione pubblica europea (EPAR), è disponibile al pubblico. L'EPAR viene compilata dall'Agenzia Europea per i

Medicinali ed è pubblicata sul suo sito web dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea.

TABELLA 2 > DATI RICHIESTI PER UNA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DA PRESENTARE ALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

DATI RELATIVI ALLA QUALITÀ

La qualità dei farmaci biosimilari deve soddisfare gli stessi requisiti e standard del prodotto di riferimento. Il dossier di registrazione include tutti i dati necessari a stabilire la qualità del prodotto, compresi:

- Definizione e descrizione del processo di fabbricazione, dei test di controllo e degli standard previsti
- Dati sulla consistenza della fabbricazione (controllo di qualità del processo)
- Dati sui test analitici (struttura molecolare; attività e profilo di purezza/impurezza)
- Dati sulla stabilità del prodotto

La maggior parte dei dati di cui sopra va presentata come valutazione dettagliata della comparabilità con il prodotto di riferimento.

DATI NON CLINICI

Il dossier di registrazione per i farmaci biosimilari include di solito dati non clinici comparativi.

La quantità di dati non clinici necessari dipende dal prodotto, e viene stabilita caso per caso.

Di solito sono inclusi i seguenti studi non clinici:

- Uno studio tossicologico a dose ripetuta a breve termine (tipicamente 4 settimane)
- Studi farmacocinetici / farmacodinamici in un opportuno modello animale
- Test di tolleranza locale

DATI CLINICI

Il dossier di registrazione per un farmaco biosimilare include di solito dati clinici, che riassumono i risultati degli studi clinici condotti in pazienti e volontari sani con il prodotto biosimilare. Nella maggior parte dei casi vengono condotti approfonditi studi comparativi, spesso su svariate centinaia di pazienti.

Le aziende che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare tutti i risultati delle sperimentazioni effettuate, sia quelli positivi sia quelli negativi. Sono richiesti anche dati immunologici.

FARMACOVIGILANZA

Assieme al dossier deve essere presentato un Piano di gestione del rischio (RMP), ossia una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio previsto dall'azienda. Il Piano di gestione del rischio descrive le informazioni note in merito alla sicurezza del medicinale e illustra i modi in cui il produttore monitorerà ulteriormente e colmerà eventuali lacune delle conoscenze, note o potenziali, oltre a tutte le misure necessarie per prevenire o limitare al minimo eventuali possibili rischi del medicinale. Il Piano di gestione del rischio include anche la descrizione del sistema di farmacovigilanza di routine, che richiede la presentazione di Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

I farmaci biosimilari, analogamente a tutti i farmaci biologici in Europa, sono sottoposti a rigorosa valutazione regolatoria e scientifica dagli stessi comitati di esperti scientifici presso l'Agenzia Europea per i Medicinali.

FARMACOVIGILANZA

Tutte le aziende farmaceutiche europee devono per legge monitorare continuamente l'uso e gli effetti di tutti i propri medicinali. Devono predisporre sistemi atti a raccogliere, rilevare, valutare, comprendere e comunicare eventuali reazioni avverse o qualsiasi altro problema correlato al medicinale. La attività relative a questi processi sono note come 'Farmacovigilanza'.

Come nel caso di qualsiasi nuovo medicinale, l'azienda deve presentare un Piano di gestione del rischio (RMP), ossia una descrizione dettagliata del sistema con il quale intende gestire il rischio.

Tale Piano di gestione del rischio deve essere approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali ed è parte integrante dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Esso fornisce le informazioni note sulla sicurezza del medicinale e illustra i modi in cui il produttore monitorerà ulteriormente e colmerà eventuali lacune, note o potenziali, delle conoscenze, oltre a tutte le misure necessarie per prevenire o minimizzare eventuali possibili rischi del medicinale. Il Piano di gestione del

rischio viene pubblicato nella Relazione di valutazione pubblica europea (EPAR) dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale e deve essere continuamente aggiornato per tutta la durata di vita del medicinale. Dopo che i medicinali sono immessi in commercio, le aziende titolari devono redigere rapporti regolari per esaminare tutti i dati di sicurezza disponibili, in cosiddetti Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), il cui scopo è rilevare eventuali cambiamenti nel rapporto rischio/beneficio di un medicinale. Talvolta sono anche richiesti ulteriori Studi di Sicurezza Post-Autorizzazione (PASS).

Nelle segnalazioni di reazioni avverse (ADR) relative a tutti i farmaci biologici, l'identificazione esatta del medicinale è particolarmente importante. La legislazione europea richiede pertanto che ogni segnalazione di reazione avversa di un medicinale biologico debba includere la denominazione e il numero di lotto del medicinale. In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l'ha provocata.

La nuova legislazione europea in materia di farmacovigilanza prevede inoltre per tutti i medicinali con un nuovo principio attivo e per tutti i nuovi medicinali biologici, compresi tutti i nuovi farmaci biosimilari, l'aggiunta, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglietto illustrativo per i pazienti, di un simbolo nero e di un avviso contenente l'invito a segnalare tutte le reazioni avverse.

L'Agenzia Europea per i Medicinali è inoltre responsabile dello sviluppo e del mantenimento di EudraVigilance, una rete per l'elaborazione dei dati e un sistema di gestione per la segnalazione e la valutazione di sospette reazioni avverse durante la fase di sviluppo e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali nell'Area Economica Europea (EEA). In EudraVigilance vengono raccolte le reazioni avverse segnalate all'EMA o alle Autorità Competenti Nazionali (NCA) dalle aziende farmaceutiche, dagli operatori sanitari quali medici, farmacisti o infermieri o dai pazienti, oppure riscontrate nella letteratura scientifica mondiale mediante screening continuo.



“

Tutti i farmaci biologici, compresi quelli biosimilari, devono rispettare le medesime regole di farmacovigilanza. Le segnalazioni di reazioni avverse di un medicinale biologico devono contenere la denominazione e il numero di lotto del medicinale.

”



I farmaci biosimilari nella pratica clinica

IDENTIFICAZIONE

Come richiesto dalla legislazione farmaceutica per tutti i medicinali nell'Unione Europea, ogni farmaco biosimilare deve possedere una denominazione di fantasia (commerciale) o la denominazione del principio attivo assieme al nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ogni farmaco biosimilare è conseguentemente facilmente identificabile tramite il suo nome univoco, che deve essere concordato formalmente con l'EMA nell'ambito della procedura di autorizzazione.

I primi due farmaci biosimilari approvati in Europa possiedono denominazioni di fantasia (commerciali) (ossia Omnitrope® e Valtropin®) e contengono entrambi il medesimo principio attivo, somatropina. Somatropina è la denominazione scientifica del principio attivo. La denominazione scientifica è di solito chiamata DCI (Denominazione Comune Internazionale), talvolta detta anche denominazione generica. La DCI è anch'essa approvata dall'EMA durante la valutazione scientifica del farmaco biosimilare.

La denominazione di un medicinale è molto importante per garantire una chiara identificazione, prescrizione e dispensazioni sicure, nonché per il monitoraggio dell'uso sicuro del medicinale durante il suo intero ciclo di vita.

La nuova legislazione europea in materia di farmacovigilanza include anche una disposizione relativa all'identificazione di eventuali prodotti biologici, che stabilisce che gli Stati Membri devono, attraverso i metodi di raccolta delle informazioni e, se necessario, il follow-up dei rapporti delle segnalazioni di reazioni avverse, garantire che tutti i medicinali biologici prescritti, dispensati o venduti nel proprio territorio oggetto di una segnalazione di reazione avversa, siano identificabili.

Tutti i produttori di farmaci e farmaci biologici usano varie tecniche in modo da poter rintracciare sempre il proprio medicinale, incluse etichette uniche, numero di lotto e confezione.

Tutti i farmaci biosimilari sono chiaramente identificabili mediante la propria denominazione unica.



INTERCAMBIABILITÀ

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un medicinale con un altro equivalente in un dato ambito clinico da parte del prescrittore o con il suo consenso. Un medicinale è ritenuto intercambiabile se può essere somministrato o dispensato al posto di un altro prodotto clinicamente equivalente. I dati scientifici regolatori, pubblicati mediante l'EPAR (Relazione di valutazione pubblica europea), devono guidare le decisioni dei medici prescrittori in merito all'intercambiabilità.

Nell'ambito dell'intercambiabilità va notato che se un'azienda originator modifica il processo di fabbricazione di un prodotto esistente, l'intercambiabilità tra prodotti pre e post modifica viene accettata purché la modifica sia supportata da dati di comparabilità che esaminano il prodotto prima e dopo la modifica. Lo stesso approccio è adottato per i farmaci biosimilari, in base ai dati di comparabilità con un prodotto di riferimento.

È importante ribadire che i farmaci biosimilari corrispondono al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza. È solitamente richiesta una dimostrazione dell'equivalenza terapeutica, allo scopo di adottare la posologia (dose raccomandata) del prodotto di riferimento.⁸

I dettagliati dati di comparabilità, uniti anche ai dati post-marketing, dimostreranno pertanto che è efficace e sicuro passare da una dose del prodotto di riferimento a una dose analoga del farmaco biosimilare.

“

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un medicinale con un altro equivalente in un dato ambito clinico da parte del prescrittore o con il suo consenso.

”



SOSTITUZIONE

La sostituzione o sostituibilità (ossia la possibilità di sostituire) si riferisce alla pratica medica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in farmacia, senza necessità di un consulto con il medico prescrittore. Il termine “sostituzione automatica” si riferisce alla pratica secondo la quale i farmacisti sono obbligati a dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in virtù di requisiti nazionali o locali. La sostituzione è governata dalla legislazione nazionale, variabile da paese a paese, che può tenere in considerazione fattori sia scientifici sia di altro tipo. In pratica, generalmente la sostituzione automatica è rara per i medicinali; al momento della stesura del presente documento, nel 2010, non sussiste per i farmaci biologici, farmaci biosimilari inclusi, nell'Unione Europea.

“

La sostituzione si riferisce alla pratica medica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in farmacia, senza necessità di un consulto con il prescrittore.

La sostituzione automatica si riferisce alla pratica secondo la quale i farmacisti sono obbligati a dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in virtù di requisiti nazionali o locali.

”



Il futuro e lo scenario in evoluzione dei farmaci biosimilari

IL QUADRO REGOLATORIO DELL'UNIONE EUROPEA IN MATERIA DI BIOSIMILARI CONTINUA AD EVOLVERSI

Le seguenti linee guida sono state pubblicate per la consultazione nel corso del 2010:

- Linee guida sui medicinali biologici simili contenenti ormone-follicolo stimolante ricombinante
- Linee guida sui medicinali biologici simili contenenti anticorpi monoclonali
- Linee guida sui medicinali biologici simili contenenti interferone beta

“

Data la rapida evoluzione delle biotecnologie e la sempre maggiore esperienza ottenuta con le domande di autorizzazione dei farmaci biosimilari, il quadro regolatorio dell'Unione Europea è in continua evoluzione.

”

GLI ANTICORPI MONOCLONALI BIOSIMILARI: LA PROSSIMA FRONTIERA

Gli anticorpi monoclonali (mAb) terapeutici sono stati inizialmente sviluppati negli anni '70 e '80 e sono ora divenuti una classe molto importante di farmaci biologici. Sono potenzialmente in grado di agire selettivamente e curare molte condizioni come il cancro, l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e altre gravi patologie in

cui si ritiene che alla base del processo patologico vi siano disturbi immunitari. Gli anticorpi monoclonali sono proteine altamente specifiche, prodotte da un singolo clone di cellule immunitarie. Ciò consente un legame a un target molto specifico, pertanto i prodotti risultanti possiedono un target esattamente definito.

TABELLA 3 > ESEMPI DI ANTICORPI MONOCLONALI ATTUALMENTE APPROVATI

NOME COMMERCIALE	DCI DEL PRINCIPIO ATTIVO	FUNZIONE O TARGET	USO CLINICO (ESEMPI)
Mabthera/Rituxan®	Rituximab	Anti-CD20	Linfoma non Hodgkin a cellule B Artrite reumatoide
Avastin®	Bevacizumab	Anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)	Carcinoma del colon-retto, carcinoma polmonare
Erbix®	Cetuximab	Anti-recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR)	Carcinoma del colon-retto, tumore della testa e del collo
Vectibix®	Panitumumab	Anti-recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR)	Carcinoma del colon-retto
Campath®	Alemtuzumab	Anti-CD52	Leucemia linfatica cronica a cellule B (B-CLL)
Herceptin®	Trastuzumab	Anti-HER2	Carcinoma mammario
Humira®	Adalimumab	Anti-TNF α	Artrite reumatoide, morbo di Crohn
Enbrel®	Etanercept	Anti-TNF α	Artrite reumatoide, psoriasi
Remicade®	Infliximab	Anti-TNF α	Artrite reumatoide, morbo di Crohn, psoriasi
Simulect®	Basiliximab	Anti-recettore IL2	Rigetti di trapianto
Zenapax®	Daclizumab	Anti-recettore IL2	Rigetti di trapianto
Xolair®	Omalizumab	Anti-IgE	Asma
Tysabri®	Natalizumab	Anti-integrina α 4n	Sclerosi multipla
Lucentis®	Ranibizumab	Anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)	Degenerazione maculare
Synagis®	Palivizumab	Anti-virus respiratorio sinciziale	Infezione da virus respiratorio sinciziale

Per sviluppare una versione biosimilare di un mAb terapeutico esistente è necessario progettare, controllare, convalidare e riprodurre tutte le caratteristiche strutturali del prodotto di riferimento, inclusa la catena peptidica, il ripiegamento strutturale, i profili di purezza e il profilo di glicosilazione. A tale scopo è già disponibile un armamentario completo di strumenti analitici e biologici e di tecniche ingegneristiche che consentono l'ottimizzazione del processo di fabbricazione e successivamente la determinazione della comparabilità tra mAb biosimilare finale e prodotto di riferimento.

L'attuale competenza delle agenzie regolatorie europee e dell'Agenzia Europea per i Medicinali nella valutazione scientifica rigorosa si basa sull'esperienza ottenuta dall'esame di molti mAb originali, comprese le valutazioni delle molteplici modifiche di fabbricazione di questi prodotti verificatesi nel corso di molti anni, nonché sulla valutazione di molte domande di prodotti biosimilari. Le attuali linee guida generali dell'Unione Europea per i farmaci biosimilari sono applicabili allo sviluppo di mAb biosimilari. Inoltre, sono in corso di preparazione linee guida specifiche per gli anticorpi monoclonali biosimilari.

IL QUADRO REGOLATORIO SUI BIOSIMILARI AL DI FUORI DELL'UNIONE EUROPEA

In virtù dei suoi elevati standard di

qualità, efficacia e sicurezza, il quadro regolatorio europeo rappresenta un modello eccellente per i paesi di tutto il mondo. Il quadro normativo europeo offre il vantaggio fondamentale di separare eventuali contenziosi brevettuali dal processo di approvazione regolatorio. In questo modo consente l'accesso immediato a farmaci biosimilari a un prezzo competitivo.

Il quadro normativo europeo ha già ispirato molti paesi in tutto il mondo e continua a farlo. In Australia il quadro normativo europeo relativo ai farmaci biosimilari è stato effettivamente adottato nel 2006. Nel marzo 2009 il Giappone ha emesso linee guida sui biosimilari contenenti istruzioni chiare sui requisiti necessari per lo sviluppo e la registrazione di questo gruppi di medicinali. Nel marzo 2010 è stata finalizzata ed emessa una guida sui biosimilari in Canada, dove il primo farmaco biosimilare era già stato approvato nel 2009, usando la bozza della precedente guida. Negli Stati Uniti è stato adottato il Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCI Act) nel 2009. Tale atto stabilisce un iter di approvazione abbreviato per i prodotti biologici con dimostrata 'elevata similarità' (biosimilari) o 'intercambiabilità' con un prodotto biologico approvato dalla FDA. Questo iter di approvazione per i biosimilari è stato incorporato nel marzo 2010 nella legislazione sanitaria statunitense, ossia nel Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA).

“

È necessario raggiungere un accordo sui criteri e sulle linee guida relative ai farmaci biosimilari a livello mondiale, nell'interesse della salute pubblica e di una miglior disponibilità di farmaci di alta qualità.

”

LE LINEE GUIDA DELL'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato le linee guida finali sulla valutazione dei prodotti definiti bioterapeutici simili (SBP) nell'aprile 2010⁹. I principi scientifici alla base di tali linee guida sono gli stessi delle linee guida dell'Unione Europea. Il documento intende fornire una serie di principi accettabili a livello mondiale per iter di approvazione abbreviati per i farmaci biosimilari, con

garanzia di qualità, efficacia e sicurezza. Le linee guida sono disponibili per l'adozione, completa o parziale, da parte delle agenzie regolatorie del farmaco in tutto il mondo, per l'istituzione di quadri regolatori nazionali. Si prevede che l'istituzione di un quadro globale per i farmaci biosimilari contribuirà enormemente alla salute pubblica e all'accesso dei pazienti ai farmaci.

“

I principi scientifici alla base di tali linee guida sono gli stessi delle linee guida dell'Unione Europea.

”

Ulteriori informazioni

Alcune informazioni sugli argomenti illustrati in questa breve guida sono reperibili nei seguenti siti web:

TABELLA 4 > SITI WEB UTILI

Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)	http://www.ema.europa.eu/
Organizzazione Mondiale della Sanità	http://www.who.int/en
Commissione Europea, Direzione Generale imprese e industria	http://ec.europa.eu/enterprise/index_en.htm
Commissione Europea, Direzione Generale salute e consumatori	http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm
Associazione Europea Farmaci Generici (EGA)	http://www.egagenerics.com/



Hanno contribuito

Il presente manuale è stato commissionato e sovvenzionato dalle seguenti aziende associate all'EBG, il Gruppo Europeo Farmaci Biologici, un gruppo di settore dell'European Generic medicines Association (EGA):

- BioGenerix AG www.biogenerix.com/
- Gedeon Richter Plc. www.richter.hu/EN
- Hospira Inc. www.hospira.com/
- Mylan Inc. www.mylan.com/
- Sandoz International GmbH www.sandoz.com/
- STADA Arzneimittel AG www.stada.de/
- Teva Pharmaceuticals Europe B.V. www.tevapharm.com/

Presidente del Comitato Editoriale della guida: Dr. Sandy Eisen (Teva Pharmaceuticals Europe B.V.)

Referenti aziendali EGA-EBG nel Comitato Editoriale per la guida: Dr. Ildiko Aradi (Gedeon Richter Plc.), Paul Greenland e Rodeina Challand (Hospira Inc.), Dr. Sandy Eisen e Bram van Dijck (Teva Pharmaceuticals Europe B.V), Dr. Erich Kohler (BioGenerix AG), Dr. Dieter Moecke (STADA Arzneimittel AG), Dr. Rasmus Rojkjaer (Mylan Inc.) e Ingrid Schwarzenberger (Sandoz GmbH).

Coordinatore EGA-EBG: Suzette Kox, Direttore Senior Affari Scientifici EGA, Bruxelles, Belgio

DICHIARAZIONE DI NON RESPONSABILITÀ

Le informazioni contenute nella presente guida riflettono le opinioni delle aziende associate all'EGA-EBG sopra elencate, e non vanno intese o citate come espresse per conto o in linea con la posizione dell'Agenzia Europea per i Medicinali o di qualsiasi altra agenzia regolatoria, relativi comitati o gruppi di lavoro.

Anafilassi

→ Un'acuta e grave reazione allergica nell'uomo

Anemia

→ Numero ridotto di globuli rossi

Anticorpi monoclonali

→ Anticorpi monospecifici prodotti da un singolo clone di cellule immunitarie. Sono diventati uno strumento importante nella biologia molecolare e in medicina, e sono alla base di molti prodotti biologici.

Azienda originator

→ L'azienda farmaceutica che ha per prima sviluppato e prodotto un particolare medicinale (biologico o meno)

Biotecnologia

→ Tecnologia che manipola organismi viventi in modo fargli produrre una particolare proteina, compresi ormoni o anticorpi monoclonali

Biosimilarità

→ La caratteristica di un medicinale di evidenziare similarità e mancanza di differenze significative in termini di qualità, efficacia e sicurezza rispetto a un medicinale biologico di riferimento con il quale viene confrontato

Caratterizzazione

→ Test volti a determinare le proprietà di una molecola o principio attivo es. peso/ dimensioni molecolari, struttura chimica, purezza. Questi test vengono anche chiamati caratterizzazione chimico-fisica.

Caratterizzazione chimico-fisica

→ Test volti a determinare le proprietà di una molecola o principio attivo es. peso/ dimensioni molecolari, struttura chimica, purezza.

Coltura cellulare

→ Il processo mediante il quale cellule possono crescere al di fuori dell'organismo in condizioni controllate

Comparabilità

→ La valutazione scientifica di un confronto tra due medicinali allo scopo di determinare equivalenza ed eventuali differenze rilevabili a livello di qualità, efficacia e sicurezza

DCI (Denominazione Comune Internazionale)

→ Denominazione scientifica o generica di un principio attivo. Le DCI per i nuovi principi attivi sono assegnate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a Ginevra. La DCI è una denominazione univoca e universalmente accessibile. Per i farmaci generici e biosimilari che si riferiscono a prodotti

originali, è l'autorità regolatoria che decide se la DCI del principio attivo presentata per il farmaco generico o biosimilare sia scientificamente accettabile

EudraVigilance

→ EudraVigilance: Una rete per l'elaborazione dei dati e un sistema di gestione per la segnalazione e la valutazione di sospette reazioni avverse durante la fase di sviluppo e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali nell'Area Economica Europea (EEA)

Farmaci

→ Medicinali chimici convenzionali o tradizionali

Farmaci biologici

→ Medicinali prodotti utilizzando organismi viventi, o da essi derivati, mediante biotecnologie

Farmacovigilanza

→ La scienza e le attività correlate alla rilevazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione di eventuali effetti avversi dei medicinali immessi in commercio

Farmaco biosimilare

→ Medicinale approvato dalle autorità regolatorie come simile in termini di qualità, efficacia e sicurezza rispetto a un medicinale biologico di riferimento con cui è stato confrontato

Farmaco generico

→ Medicinale di composizione identica in termini di principio attivo e con la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento originale, la cui bioequivalenza (ossia lo stesso comportamento nell'organismo) con il medicinale di riferimento originale è stata dimostrata mediante opportuni studi di bioequivalenza

Fermentazione

→ Reazioni chimiche indotte da organismi viventi (o enzimi derivati da organismi viventi) per produrre materie prime per i prodotti farmaceutici

Formulazione

→ La composizione e il formato di un medicinale

Glicosilazione

→ Il tipo e la lunghezza di eventuali zuccheri e carboidrati legati a una data molecola

Identificazione

→ L'operazione che consente di designare o identificare qualcosa

Immunogenicità

→ Capacità di una particolare sostanza di indurre la produzione di anticorpi nell'organismo. La risposta biologica a tale sostanza è definita una risposta o reazione immunitaria

Intercambiabilità

→ Si riferisce alla pratica medica/farmaceutica di sostituire un medicinale con un altro equivalente in una data situazione clinica. Un prodotto è ritenuto intercambiabile se può essere somministrato o dispensato al posto di un altro prodotto clinicamente equivalente

In vitro

→ Esperimenti biologici o chimici effettuati in provetta piuttosto che in sistemi viventi

Malattia di Gaucher

→ Un raro disturbo metabolico ereditario; chi ne soffre possiede una quantità insufficiente di un enzima chiamato glucocerebrosidasi; può essere trattato con terapia di sostituzione enzimatica

Molecola

→ Composto formato da atomi in una disposizione fissa e specifica, tenuti insieme da forti legami chimici

Medicinale di riferimento originatore

→ Il medicinale sviluppato e prodotto da una azienda originator approvato dalle autorità regolatorie nazionali o dalla Commissione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo

Piano di gestione del rischio

→ Descrizione dettagliata del sistema per la gestione del rischio, un insieme di attività e interventi di farmacovigilanza concepiti per identificare, caratterizzare, prevenire o ridurre al minimo i rischi di un medicinale, compresa la valutazione dell'efficacia di detti interventi

Polipeptidi

→ Molecole composte da catene di aminoacidi, che possono essere farmacologicamente attive nell'organismo umano. Contengono un numero inferiore di aminoacidi, e pertanto possiedono un peso molecolare inferiore, rispetto alle proteine

Principio attivo

→ Ingrediente o molecola attiva contenuta in un particolare medicinale, responsabile delle capacità del medicinale di trattare o prevenire una o varie malattie specifiche

Proteine

→ Molecole di grandi dimensioni composte da catene di aminoacidi; ad esempio, l'eritropoietina è una proteina

Purificazione

→ Processi utilizzati per rimuovere impurità (materiali estranei o indesiderati) da un medicinale

Raccolta

→ Separazione del materiale biologico di partenza dalla coltura cellulare

Reazione avversa

→ Una risposta nociva e non intenzionale a un medicinale

Risposta/reazione immunitaria

→ Produzione di anticorpi da parte dell'organismo in reazione, per esempio, a virus e sostanze riconosciute come estranee e possibilmente pericolose

Sostituzione o sostituibilità

→ (ossia la possibilità di sostituire) si riferisce alla pratica medica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in farmacia, senza necessità di un consulto con il medico prescrittore. Il termine "sostituzione automatica" si riferisce alla pratica secondo la quale i farmacisti sono obbligati a dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile in virtù di requisiti nazionali o locali

Studio o sperimentazione clinica

→ Studio volto a determinare in che modo un medicinale si comporta e quali effetti ha nell'uomo. Gli studi o le sperimentazioni cliniche sono condotti in volontari sani o in pazienti. Gli studi clinici condotti su un gruppo più ampio di pazienti forniscono evidenze per confermare se un medicinale possa essere ritenuto sicuro ed efficace in situazioni cliniche reali

• Studio o sperimentazione clinica di fase I

→ Studi con l'obiettivo di determinare in che modo un medicinale si comporta e quali effetti ha nell'uomo e di aiutare a predire l'intervallo terapeutico iniziale per il medicinale. Sebbene tali studi siano spesso condotti in volontari sani, in alcune situazioni sono possibili anche studi di fase I in pazienti

• Studio o sperimentazione clinica di fase II

→ Studio volto a dimostrare il concetto di efficacia di un medicinale e a raccogliere dati per stabilire la dose corretta del medicinale. Gli studi di fase II non sono formalmente richiesti per lo sviluppo di farmaci biosimilari, perché efficacia e dose sono già stati stabiliti per il prodotto di riferimento

• Studio o sperimentazione clinica di fase III

→ Studi condotti su un gruppo più ampio di pazienti, allo scopo di confermare in modo definitivo se un medicinale possa essere ritenuto sicuro ed efficace in situazioni cliniche reali

Studio di sicurezza post-autorizzazione

→ Qualsiasi studio con un medicinale autorizzato condotto allo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un pericolo in termini di sicurezza, confermando il profilo di sicurezza del medicinale o misurando l'efficacia delle misure di gestione del rischio

Test o studi farmacodinamici

→ Lo studio delle azioni e degli effetti di un medicinale sui sistemi viventi per un certo periodo di tempo

Test o studi farmacocinetici

→ Studi volti a determinare in che modo i medicinali sono assorbiti, distribuiti, metabolizzati ed eliminati dall'organismo



Sigle e abbreviazioni

BMWP	Gruppo di lavoro sui medicinali biologici simili (EMA)
BPCI Act	Biologics Price Competition and Innovation Act
BWP	Gruppo di lavoro sulle biotecnologie (EMA)
CHMP	Comitato per i Medicinali per Uso Umano (EMA)
DCI	Denominazione Comune Internazionale
EC	Commissione Europea
EEA	Area Economica Europea
EGA	Associazione Europea Farmaci Generici
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali
EPAR	Relazione di valutazione pubblica europea
EPO	Eritropoietina
FSH	Ormone follicolo-stimolante
G-CSF	Fattore stimolante le colonie di granulociti
GMP	Buone pratiche di fabbricazione
LMWH	Eparina a basso peso molecolare
mAb	Anticorpo monoclonale
NCA	Autorità Competente Nazionale
PD	Farmacodinamica
PIL	Prodotto interno lordo
PK	Farmacocinetica
PASS	Studi di Sicurezza Post-Autorizzazione
PPACA	Patient Protection and Affordable Care Act
PSUR	Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza
RMP	Piano di gestione del rischio
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità

Bibliografia

- 1 Alan Sheppard, IMS: Presentazione al Simposio sui farmaci biosimilari EGA 2008: Farmaci biologici/biotecnologici e biosimilari
- 2 Scrip-World Pharmaceutical News-17 settembre 2007 (Rif. S00970766)
- 3 Commissione Europea: Interim EPC-SPC, Rapporto congiunto sulle pensioni, Bruxelles 21/4/2010, ARES numero archivio (2010)221924
- 4 Stima EGA in base ai dati IMS
- 5 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005: Linee guida sui medicinali biologici similari contenenti proteine di origine biotecnologica come principio attivo: aspetti non clinici e clinici. Affermano: "In alcuni casi potrebbe essere possibile estrapolare la similarità terapeutica esibita in un'indicazione ad altre indicazioni del medicinale di riferimento. La giustificazione dipende, per esempio, dall'esperienza clinica, dai dati disponibili in letteratura, se in tutte le indicazioni siano coinvolti o meno gli stessi meccanismi d'azione o lo stesso (o gli stessi) recettore(i)"
- 6 Direttiva Europea 2001/83/CE, come emendata ai sensi della Direttiva 2003/63/CE e della Direttiva 2004/27/CE
- 7 Linee guida sulla valutazione dell'immunogenicità delle proteine terapeutiche di origine biotecnologica (Doc. Rif.: EMEA/CHMP/BMWP/14327/06, data di pubblicazione: gennaio 2008; data di entrata in vigore: aprile 2008)
- 8 Rapporto del Consulto informale sulla valutazione regolatoria dei medicinali terapeutici biologici dell'OMS (19 - 20 aprile 2007). Il rapporto contiene le opinioni collettive di un gruppo di esperti internazionali e non rappresenta necessariamente le decisioni o le politiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità
- 9 Le Linee guida SBP dell'OMS sono state adottate dal 60mo meeting del Comitato di esperti sulla standardizzazione biologica dell'OMS, 12 - 23 ottobre 2009

Appendice

LINEE GUIDA EUROPEE RILEVANTI PER I FARMACI BIOSIMILARI

LINEE GUIDA GENERALI SUI BIOSIMILARI

ARGOMENTO	NUMERO DI RIFERIMENTO	DATA DI PUBBLICAZIONE (DP) DATA DI ENTRATA IN VIGORE (DEV)
Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti di natura clinica e non clinica	Linee guida adottata CHMP/42832/05	DP: febbraio 2006 DEV: giugno 2006
Medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti inerenti la qualità	Linee guida adottata CHMP/49348/05	DP: febbraio 2006 DEV: giugno 2006
Medicinali biologici simili	Linee guida adottata CHMP/437/04	DP: settembre 2005 DEV: ottobre 2005

Fonte: sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali

LINEE GUIDA SUI BIOSIMILARI SPECIFICHE PER PRODOTTO

ARGOMENTO	NUMERO DI RIFERIMENTO	DATA DI PUBBLICAZIONE (DP) DATA DI ENTRATA IN VIGORE (DEV)
Medicinali biologici simili contenenti ormone-follicolo stimolante ricombinante	Dichiarazione di intenti EMA/CHMP/ BMWP/94899/2010	Pubblicato per la consultazione nel marzo 2010
Medicinali biologici simili contenenti interferone beta ricombinante	Dichiarazione di intenti CHMP/ BMWP/86572/10	Pubblicato per la consultazione nel marzo 2010
Medicinali biologici simili contenenti anticorpi monoclonali	Bozza di linea guida EMA/CHMP/ BMWP/403543/2010	Pubblicata per la consultazione nel novembre 2010
Medicinali biologici simili contenenti eritropoietina ricombinante	Linee guida adottata EMA/CHMP/ BMWP/301636/08	DP: aprile 2010 DEV: 30 settembre 2010
Allegato alle linee guida sui medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti di natura clinica e non clinica - Guida ai medicinali simili contenenti eritropoietine ricombinanti (sostituita dalla norma EMA/CHMP/BMWP/301636/08)	Linea guida adottata CHMP/94526/05	DP: marzo 2006 DEV: luglio 2006
Medicinali biologici simili contenenti eparine a basso peso molecolare	Linee guida adottata CHMP/ BMWP/118264/07	DP: aprile 2009 DEV: ottobre 2009

Sviluppo clinico e non clinico di medicinali biosimilari contenenti interferone alfa ricombinante	Linee guida adottata CHMP/ BMWP/102046/06	DP: giugno 2009 DEV: aprile 2009
Allegato alle linee guida sui medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti di natura non clinica e clinica - Guida ai medicinali biosimilari contenenti come fattore stimolante le colonie di granulociti ricombinante	Linee guida adottata CHMP/31329/05	DP: febbraio 2006 DEV: giugno 2006
Allegato alle linee guida sui medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti di natura non clinica e clinica - Guida ai medicinali contenenti somatropina	Linee guida adottata CHMP/94528/05	DP: febbraio 2006 DEV: giugno 2006
Allegato alle linee guida sui medicinali biologici simili contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo: aspetti di natura non clinica e clinica - Guida ai medicinali contenenti insulina umana ricombinante	Linee guida adottata CHMP/32775/05	DP: febbraio 2006 DEV: giugno 2006

Fonte: sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali

ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER I MEDICINALI BIOSIMILARI

Argomento	NUMERO DI RIFERIMENTO	DATA DI PUBBLICAZIONE (DP) DATA DI ENTRATA IN VIGORE (DEV)
Valutazione dell'immunogenicità degli anticorpi monoclonali destinati all'uso clinico in vivo	Bozza di linea guida EMA/CHMP/ BMWP/86289/2010	Pubblicata per la consultazione nel novembre 2010
Comparabilità dei medicinali derivati da biotecnologie dopo una modifica del processo di fabbricazione - Aspetti di natura clinica e non clinica	Linee guida adottata CHMP/ BMWP/101695/06	DP: luglio 2007 DEV: novembre 2007
Valutazione dell'immunogenicità delle proteine terapeutiche derivate da biotecnologie	Linee guida adottata CHMP/ BMWP/14327/06	DP: gennaio 2008 DEV: aprile 2008
Comparabilità dei medicinali contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo - Aspetti relative alla qualità (sostituita dalla norma ICH Q5E - CPMP/ICH/5721/03)	Linee guida adottata CPMP/BWP/3207/00 Rev. 1, CPMP/ ICH/5721/03	DP: dicembre 2003 DEV: dicembre 2003
Comparabilità dei medicinali contenenti proteine derivate da biotecnologie come principio attivo - Aspetti di natura clinica e non clinica (sostituita dalla norma CHMP/ BMWP/101695/06)	Linee guida adottata CPMP/3097/02	DP: dicembre 2003 DEV: giugno 2004
Sviluppo di linee guida CPMP sulla comparabilità dei prodotti biotecnologici	Dichiarazione di intenti CPMP/BWP/1113/98	DP: giugno 1998 DEV: -

Fonte: sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali

SAGE è un editore leader internazionale di riviste, libri, e mezzi di comunicazione elettronici rivolto ai settori accademici, educativi e professionali.

Dal 1965, SAGE ha contribuito ad informare ed educare studiosi, professionisti, ricercatori e studenti che coprono una vasta gamma di aree tematiche tra cui le discipline aziendali, quelle umanistiche, le scienze sociali, la scienza, la tecnologia e la medicina. SAGE è una società indipendente, con sede a Los Angeles, Londra, New Delhi, Singapore e Washington DC.

→ www.sagepublications.com





Crediti

In copertina: scienziati per gentile concessione di Ichter Plc Gedeon R, pagina 2: DNA © Fotolia, siringhe per gentile concessione di Teva Pharmaceuticals Europe BV, paziente e medico © Fotolia, pagina 5: la famiglia © Fotolia, pagina 6: test tubi © Fotolia, pagina 7: provette © Fotolia, pagina 9: bambini © Fotolia, pagina 10: la famiglia © Fotolia, pagina 12: riunione © Fotolia, pagina 13: fabbrica per gentile concessione di Sandoz GmbH, pagina 17: fabbrica per gentile concessione Sandoz GmbH, pagina 21: test tubi per gentile concessione di Ichter Plc Gedeon R, pagina 23: fabbrica per gentile concessione di Sandoz GmbH, pagina 24: fabbrica per gentile concessione di Ichter Plc Gedeon R, pagina 25: edificio EMA a Londra © EMA, pagina 30: riunione © Fotolia, pagina 31: paziente e medico © Fotolia, pagina 32: il farmacista © Fotolia, pagina 33: siringhe per gentile concessione di Teva Pharmaceuticals Europe BV, pagina 34: fabbrica per gentile concessione di Sandoz GmbH, pagina EMA edificio a Londra © EMA, pagina 44: test tubi per gentile concessione di Ichter Plc Gedeon R, retro di copertina: DNA © Fotolia, siringhe per gentile concessione di Teva Pharmaceuticals Europe BV, paziente e medico © Fotolia.

Realizzazione Grafica

Traits - info@traits.be - www.traits.be



EGA | European Generic medicines Association

L'EGA è l'organo ufficiale di rappresentanza dell'industria dei farmaci generici e biosimilari in Europa, in prima linea nel fornire medicinali di alta qualità e accessibili a milioni di cittadini europei e nello stimolare competitività e innovazione nel settore farmaceutico.

ASSOGENERICI | Associazione Nazionale Industrie Farmaci Generici

Assogenerici è l'organo ufficiale di rappresentanza dell'industria dei farmaci generici, galenici e biosimilari in Italia. Le aziende associate sono tutte accomunate da una stessa caratteristica, quella di fornire medicinali conformi ad elevati standard di qualità, fondamentali per la pratica clinica quotidiana a costi contenuti per il Servizio Sanitario Nazionale, garantendo la sostenibilità e l'accesso alle cure ai pazienti italiani, oggi e in futuro.



Making Medicines Affordable

EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION

Rue d'Arlon, 50 | B-1000 Brussels, Belgium
Tel: +32 (0)2 736 84 11 | Fax: +32 (0)2 736 74 38
www.egagenerics.com | info@egagenerics.com



ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI

Piazzale Roberto Ardigo¹, 30 | 00142 | Roma, Italia
Tel: +39 (0)6 59 60 53 24 | Fax: +39 (0)6 54 31 323
www.assogenerici.it | info@assogenerici.it