



**IL SISTEMA
REGOLATORIO
IN ITALIA
TRA CERTEZZE E
CONTRADDIZIONI**

III EDIZIONE

Il ruolo del farmacologo
nella politica del farmaco
e nella sostenibilità
del sistema

PERUGIA

19 | 20 novembre 2015

Hotel Relais dell'Olmo
Strada Olmo Ellera, 4

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

Seconda Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Medicina Sperimentale –
Sezione di Farmacologia “L. Donatelli”



19 novembre 2015

Francesco Rossi



I progressi in farmacologia: le biotecnologie

Vengono prodotti i
primi anticorpi
monoclonali

Viene sviluppata la tecnica
dell'impronta genetica del
DNA. Viene sviluppato il
primo vaccino
geneticamente modificato

Identificazione dei
geni di suscettibilità
ai tumori mammari
ed ovarici BrCa1 e
BrCa2

Viene approvato
bevacizumab,
primo farmaco
anti-angiogenesi

Crizotinib in
ALK-NSCLC;
tasso di
risposta senza
precedenti

1960 1979 1982 1984 1987 1994-95 2002 2004 2006 2010

Scoperto il cromosoma
Philadelphia;
rappresenta il
marcatore caratteristico
della leucemia mieloide
cronica

Humulin, l'insulina umana
prodotta utilizzando batteri
geneticamente modificati, è il
primo farmaco biotech approvato
dalla FDA per il trattamento del
diabete

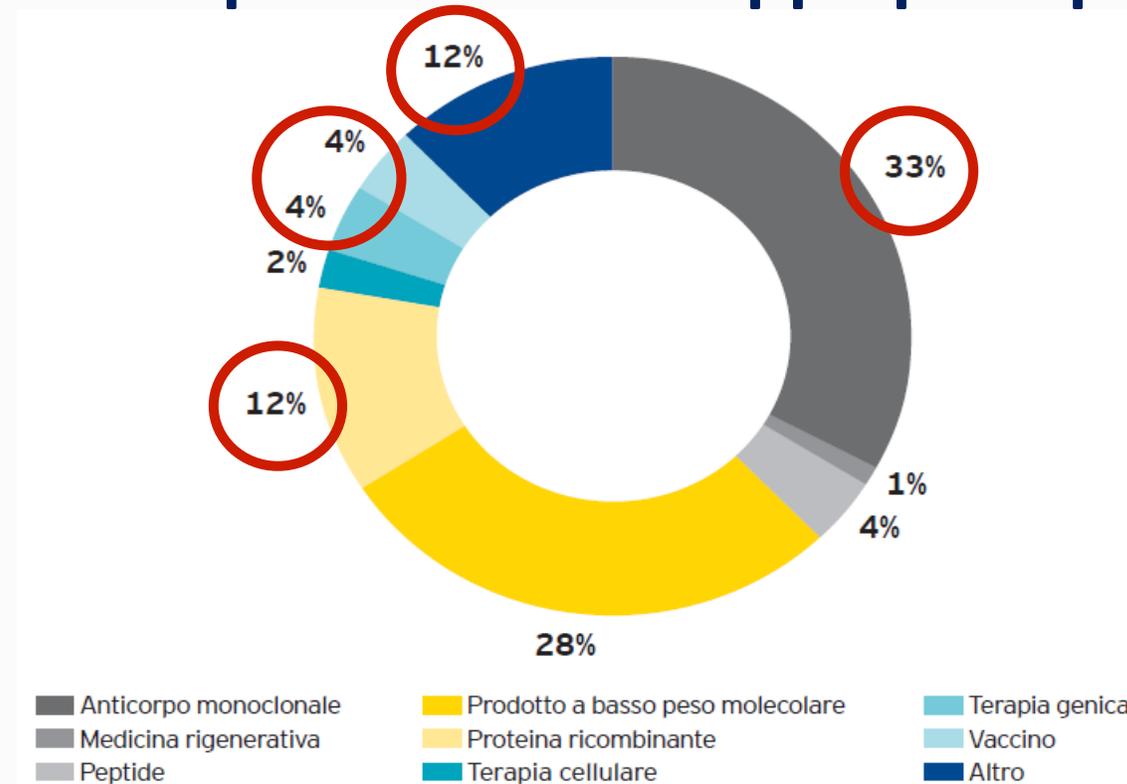
Humatrope
(somatropina) viene
usato per curare la
deficienza del
fattore di crescita

Riscontrata
mutazione BRAF
in melanoma

Viene autorizzato
dall'Agenzia Europea
dei Medicinali (EMA) il
primo biosimilare
(Omnitrope-
somatropina)



Analisi dei prodotti in sviluppo per tipologia

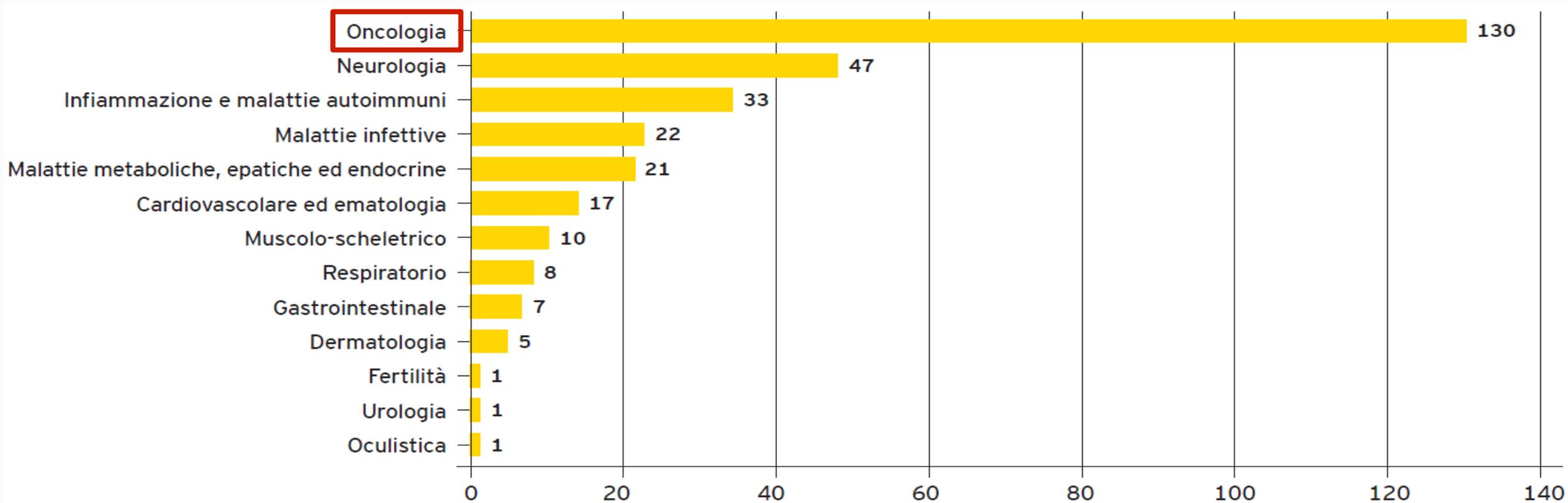


Oltre il 50% dei progetti della pipeline è costituito da farmaci biotecnologici che comprendono anticorpi monoclonali (33%), proteine ricombinanti (12%), prodotti per terapia cellulare (2%), terapia genica (4%), vaccini (4%) e prodotti di medicina rigenerativa (1%).

Gli anticorpi monoclonali sono oggetto di ricerca soprattutto in oncologia (50 progetti), nell'area infiammazione e malattie autoimmuni (16) e in neurologia (13). Il resto della pipeline si focalizza principalmente su vaccini (4%) e peptidi (4%).



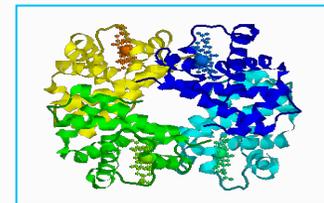
Numero di prodotti in sviluppo per area terapeutica



Rapporto sulle biotecnologie in Italia - 2015



Caratteristiche di un farmaco biologico/biotecnologico

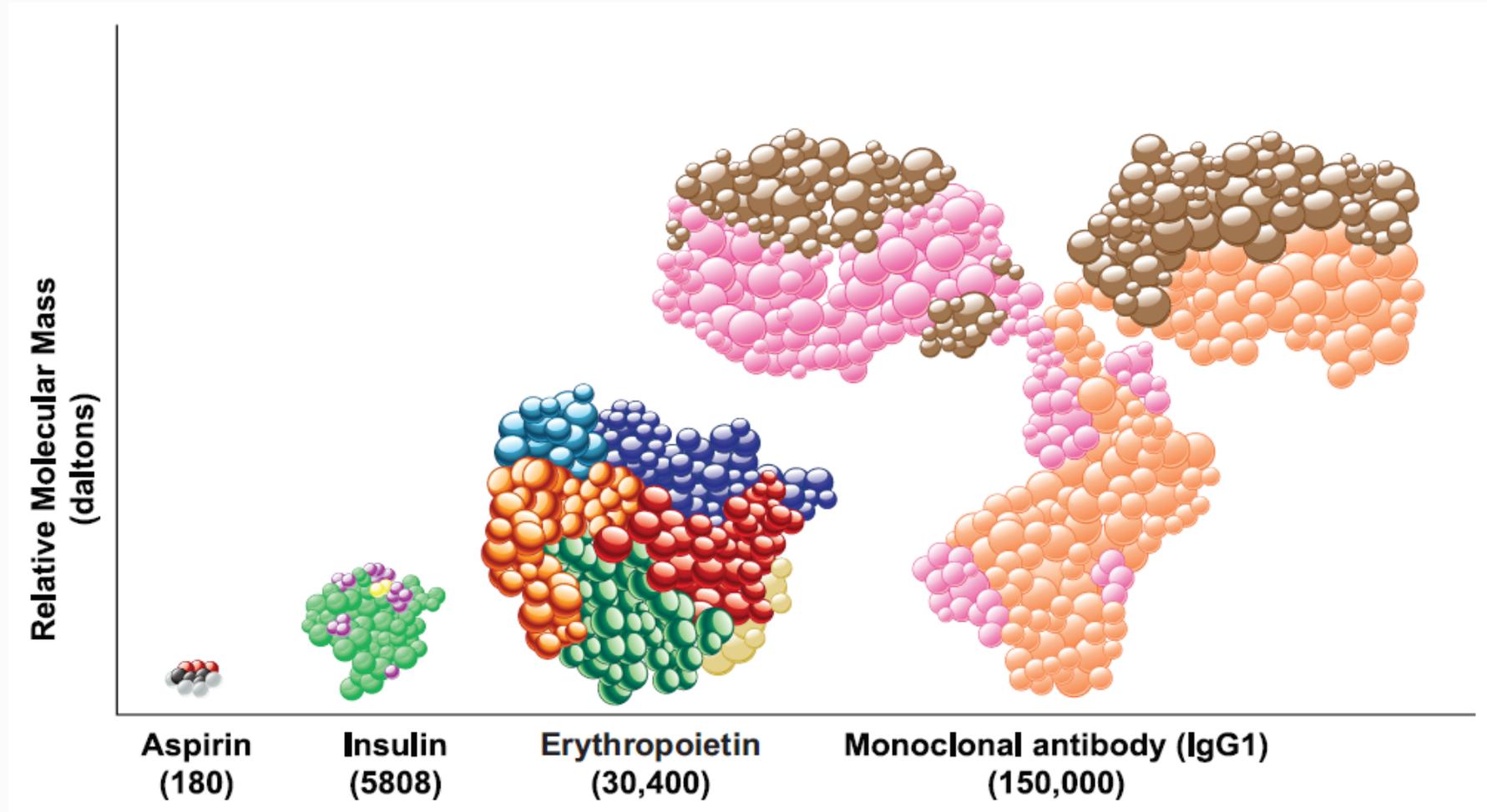


- Molecola di **dimensioni molto grandi e molto complessa**
- **L'azione farmacologica è in funzione della composizione molecolare**, della sua forma e struttura tridimensionale
- Lo sviluppo richiede l'identificazione di una nuova proteina o altra entità chimica
- Le **tecniche di produzione sono complesse** e dipendono da:
 - Substrato biologico/organismo (cellula ospite utilizzata, plasmidi impiegati per trasfettare/infettare la cellula ospite)
 - Fattori ambientali
 - Materiale e condizioni di crescita/fermentazione
 - Possibile manipolazione genetica
 - Metodiche di estrazione e purificazione
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

Gottleib S et al. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:S2-8.
Johnson PE. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:S16-22.



Complessità dei farmaci biologici



Mellstedt H. EJC supplements 11, no. 3 (2013) 1–11



Farmaci di sintesi vs farmaci biologici

principali differenze

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
<ul style="list-style-type: none">• Prodotti attraverso sintesi chimica	<ul style="list-style-type: none">• Prodotti da colture cellulari
<ul style="list-style-type: none">• Basso peso molecolare	<ul style="list-style-type: none">• Alto peso molecolare
<ul style="list-style-type: none">• Struttura ben definita	<ul style="list-style-type: none">• Struttura complessa e eterogenea
<ul style="list-style-type: none">• Attività indipendente dal processo di produzione	<ul style="list-style-type: none">• Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
<ul style="list-style-type: none">• Caratterizzato nella sua totalità	<ul style="list-style-type: none">• Impossibile caratterizzarne completamente la composizione molecolare
<ul style="list-style-type: none">• Stabile	<ul style="list-style-type: none">• Non stabile
<ul style="list-style-type: none">• Non immunogenico	<ul style="list-style-type: none">• Immunogenico
<ul style="list-style-type: none">• Effetti multipli	<ul style="list-style-type: none">• Effetto specifico

Generics and Biosimilars Initiative Journal 2012



“Il processo è il prodotto”

A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per sintesi chimica, la **struttura molecolare** dei farmaci biologici è strettamente **dipendente dal processo di produzione** che può durare mesi e che comprende tappe complesse



Farmaci Biologici/Biotecnologici disponibili in commercio

Le principali classi di farmaci biologici/biotecnologici includono:

- **Anticorpi monoclonali** (adalimumab, rituximab, ranibizumab, trastuzumab, panitumumab, certolizumab, golimumab, infliximab, canakinumab, tocilizumab, cetuximab, bevacizumab, omalizumab, natalizumab, palivizumab, ustekinumab, brentuximab vedotin, pertuzumab, eculizumab, ramucirumab, blinatumomab, alirocumab, mepolizumab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, dinutuximab, secukinumab, *evolocumab)
- **Inibitori delle tirosin-chinasi** (sorafenib, sunitinib, imatinib, regorafenib, erlotinib)
- **Citochine e loro antagonisti recettoriali** (interferone-alfa, aldesleukin)
- **Proteine di fusione** (etanercept, aflibercept, abatacept)
- **Ormoni** (insulina, eritropoietina, somatotropina)
- **Fattori di crescita** (G-CSF)
- **Fattori della coagulazione**
- **Vaccini** (tradizionali e ricombinanti) (vaccino anti-epatite B, anti-HPV)

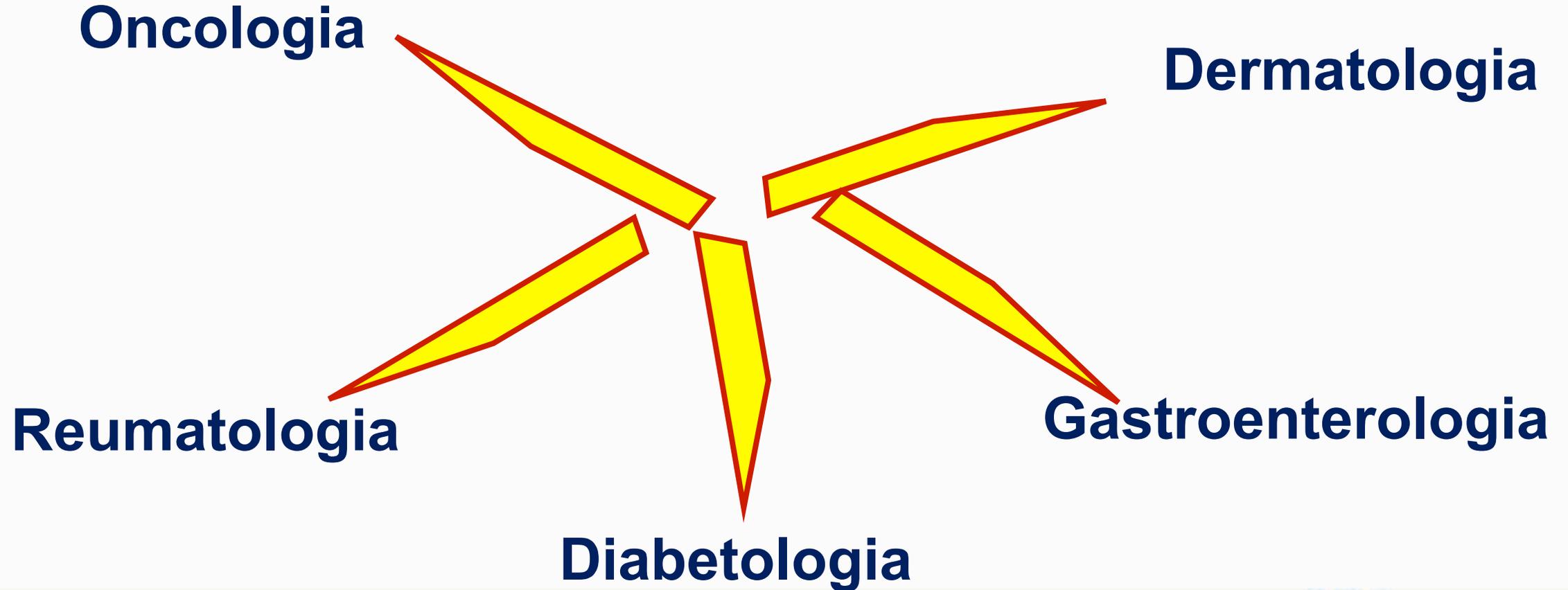
mAb

Pur essendo molecole di sintesi chimica, gli ITK rientrano tra i farmaci cosiddetti "biologici" perché farmaci "a bersaglio (target)" o ancora "intelligenti", con una specificità d'azione con conseguente minore tossicità.

*Evolocumab, attualmente approvato dal CHMP dell'EMA



Applicazioni terapeutiche dei farmaci biologici/biotecnologici



Gli anticorpi monoclonali mAb



L'anticorpo monoclonale (mAb) è prodotto attraverso tecniche di ingegneria genetica da ibridomi, frutto della fusione *in vitro* di due cellule: una cellula tumorale con capacità di crescere in maniera illimitata e una cellula che conferisce la specificità verso l'antigene (clone cellulare).

Tipologie. Per avere mAb occorre iniettare l'antigene di interesse in un organismo, solitamente il topo.

- Se si incrocia la regione variabile di anticorpi murini con la regione costante di un anticorpo umano si otterranno i **mAb chimerici**.
- Se, invece, si inserisce in un anticorpo umano la sola porzione della regione variabile murina che riconosce l'antigene, si otterrà **un mAb umanizzato**.
- Infine, grazie all'uso di topi transgenici, è possibile ottenere un **mAb umano** specifico per un certo antigene.
- Sono stati costruiti anche **mAb primatizzati**, ossia costituiti da una regione variabile ottenuta da un primate (*Macacus cynomolgus*) e da una regione costante umana.



ANTICORPI MONOCLONALI: gli ultimi approvati da EMA e FDA

mAb	Target/mAb	Indicazione terapeutica	Anno autorizzazione AIC
trastuzumab-emtansine	HER2; IgG1 umanizzato immunoconiugato	Cancro al seno	2014
obinutuzumab	CD20; IgG1 umanizzato	Leucemia linfocitica cronica	2014
siltuximab	IL-6; IgG1 chimerico	Malattia di Castleman	2014
vedolizumab	A4 β 7integrina; iGG1 umanizzato	Colite ulcerativa, morbo di Crohn	2014
ramucirumab	VEGFR2; IgG1 umano	Cancro gastrico	2014
blinatumomab	CD19, CD3; murino	Leucemia linfoblastica acuta	2014 (solo FDA) e designazione farmaco orfano in Germania
alirocumab	PCSK9; IgG1 umano	Ipercolesterolemia	2015
mepolizumab	IL-5; IgG1 umanizzato	Asma eosinofila grave	CHMP – 2015
necitumumab	EGFR; IgG1 umano	Cancro polmonare non a piccole cellule	2015 (solo FDA)
pembrolizumab	PD1; IgG4 umanizzato	melanoma	2015
nivolumab	PD1; IgG4 umano	Melanoma	2015
dinutuximab	GD2; IgG1 chimerico	Neuroblastoma	2015
secukinumab	IL-17 $^{\circ}$; IgG1 umano	Psoriasi	2015
evolocumab	PCSK9; IgG2 umano	Ipercolesterolemia	CHMP – 2015



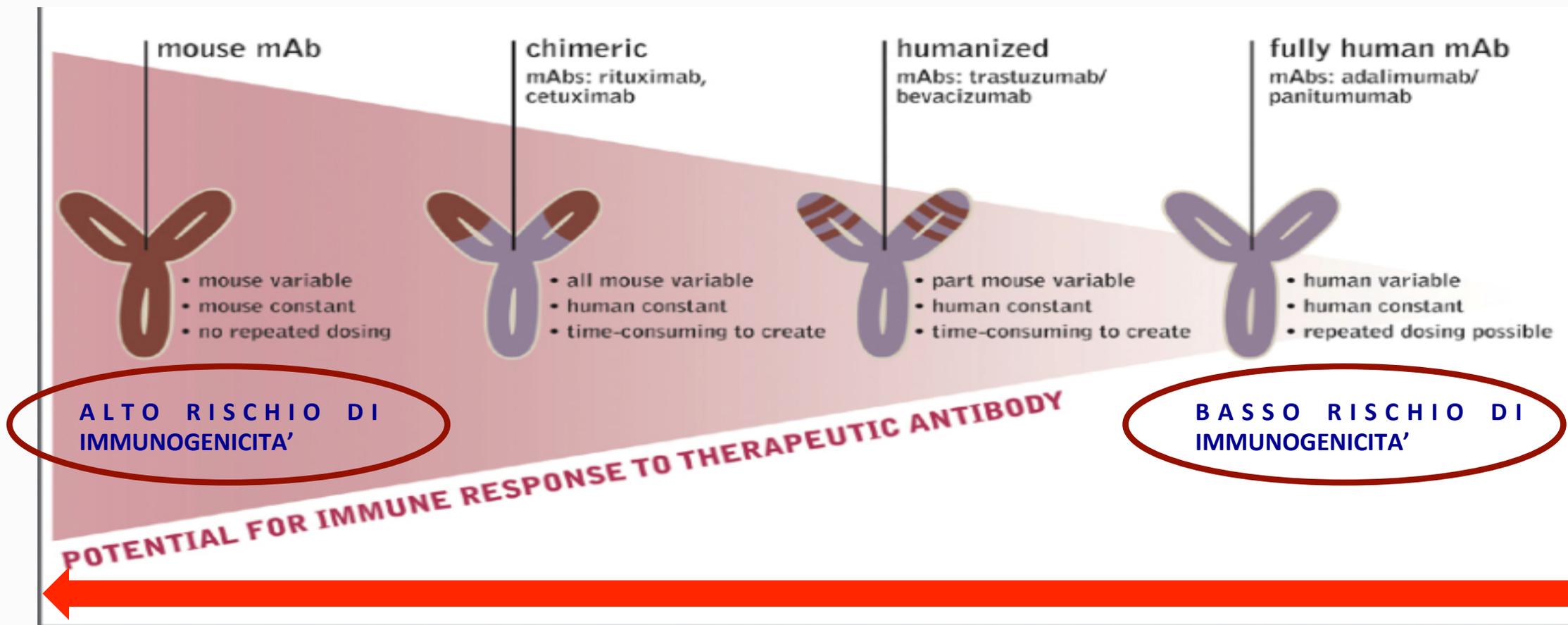
Principali eventi avversi correlati alla terapia con mAb

Evento avverso	Frequenza e gravità	Anticorpi e meccanismi che sottendono la comparsa dell'evento
INFEZIONI A carico del tratto respiratorio sup. Tubercolosi e infezioni opportunistiche di grado severo	Le infezioni di grado lieve sono comuni con anticorpi con attività immunosoppressiva	mAb impiegati per ridurre l'attività di cellule T e B (<u>infliximab, adalimumab, etanercept</u>)
TROMBOCITOPENIA Spesso associata a sanguinamenti	In pazienti trattati con abciximab, la trombocitopenia compare in circa l'1-4% dei pazienti alla prima infusione	mAb che agiscono sul sistema CV (<u>abciximab</u>)
PATOLOGIE AUTOIMMUNI Lupus eritematoso, vasculite, nefrite, colite autoimmune, patologie tiroidee	Non comuni, si risolvono con la sospensione della terapia	mAb impiegati nel trattamento di patologie infiammatorie croniche
SINDROME DA LISI TUMORALE Anomalie metaboliche, iperuricemia, iperkaliemia	Rare, ma potenzialmente gravi	mAb impiegati in oncologia (<u>rituximab</u>)
REAZIONI INFUSIONALI	Comuni, di grado moderato	mAb chimerici o umanizzati
NEOPLASIE	Rare	Meccanismo tuttora non noto
CARDIOTOSSICITÀ	4% delle donne trattate con <u>trastuzumab</u> presenta scompenso cardiaco. Si tratta di reazioni solitamente reversibili	Si ipotizza un ruolo dell'antigene HER2 sulla sopravvivenza del cardiomiocita
SINDROME DA RILASCIO DI CITOCHINE	Grave (può essere fatale)	Eccessivo rilascio di citochine proinfiammatorie (<u>alemtuzumab, muromonab, TGN1412</u>)

A.L. Catapano Atherosclerosis (2013)



IMMUNOGENICITÀ (*human anti-mouse antibodies* - HAMAs)



Rispetto ai mAb murini e chimerici, i mAb umanizzati contengono una più alta percentuale di sequenza umane → è ridotto il rischio di presentare HAMA.

In alcuni casi, l'umanizzazione di mAb murini può comportare una riduzione dell'affinità di legame al target terapeutico.

A.L. Catapano *Atherosclerosis* (2013)



Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali



Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



Farmaci biosimilari

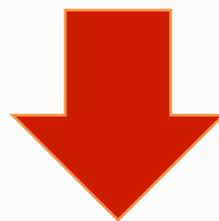


Farmaci biosimilari

Si definiscono **biosimilari** quei farmaci biologici/biotecnologici il cui principio attivo è **analogo**, ma **non identico** per caratterizzazione e produzione, a quello del medicinale di riferimento.

Con il termine biosimilare viene quindi indicato un farmaco simile (e non identico) ad un farmaco biologico/biotecnologico già autorizzato all'immissione in commercio e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.



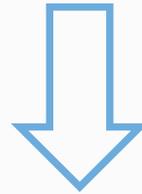


Il **biosimilare** e **il suo prodotto di riferimento**, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, **non** possono essere **identici**, ma devono essere **simili** in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

Oltre gli studi di **comparability exercise**, **altri studi** dovranno comparare la “sovrapposibilità” di originator e suo biosimilare.



In virtù delle differenze che si riscontrano nei processi produttivi, ***biosimilare*** non è sinonimo di ***bioequivalente***



Pertanto, la ***sostituzione automatica***, che potrebbe essere applicata ai generici, ***non può essere estesa anche ai biosimilari***.

Come per la prescrizione, anche la sostituzione di un prodotto biologico/ biotecnologico con un altro deve essere autorizzata del medico.



La definizione di farmaco biosimilare proposta dalla SIF

1) Definizione di farmaco biosimilare

La definizione di farmaco biosimilare come farmaco simile ma non identico al prodotto biologico di riferimento, molto spesso utilizzata in termini comunicativi e sicuramente non sbagliata da un punto di vista formale, può essere fuorviante per i non addetti ai lavori e fonte di non corrette interpretazioni, strumentalizzazioni o generalizzazioni. La definizione che propone la Società Italiana di Farmacologia è **“farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall’Agenzia Europea del Medicinali (EMA), attraverso un *comparability exercise* con il prodotto di riferimento commercializzato da un’altra azienda.”** La commercializzazione di questo nuovo prodotto avviene solo alla scadenza della copertura brevettale (incluse eventuali estensioni o certificati complementari) del prodotto di riferimento.

“farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato all’Agenzia Europea del Medicinali (EMA), attraverso un *comparability exercise* con il prodotto di riferimento commercializzato da un’altra azienda”



Correttezza del *comparability exercise*

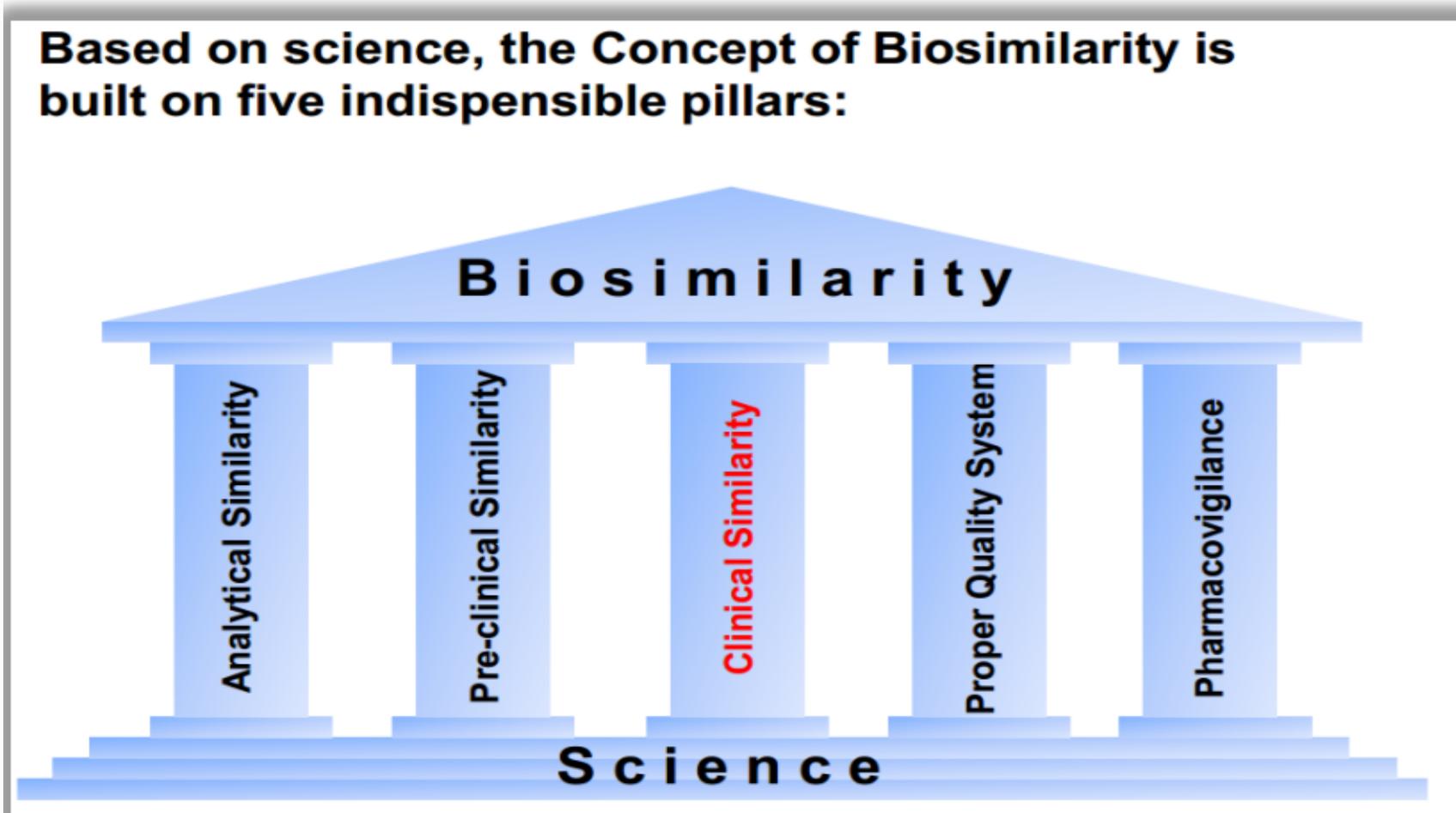
Il *comparability exercise* è una procedura sperimentale, richiesta a fini regolatori, per cui il **prodotto biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico** (nella maggior parte dei casi con studi di Fase III sull'indicazione principale usando *hard-endpoints* o *end-points* surrogati).

Un biosimilare è il farmaco che si sia dimostrato sovrapponibile a tutti i livelli.

Opinioni contrastanti sono emerse in questi anni sul *comparability exercise* da parte della comunità scientifica, anche alla luce del fatto che lo scopo di questo esercizio non è dimostrare **efficacia e sicurezza** del farmaco biosimilare, **ma la dimostrazione di comparabilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il farmaco di riferimento.**



I pilastri dello sviluppo e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti biosimilari



Requisiti regolatori

Farmaci biosimilari

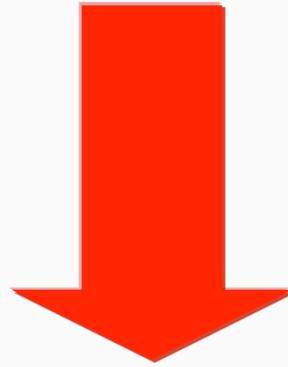


Per **confrontare la struttura molecolare e la funzionalità del biosimilare e dell'originatore**. Implica una caratterizzazione analitica completa, studi di legame recettoriali e test biologici

Per **garantire che non ci siano differenze di sicurezza ed efficacia del biosimilare rispetto all'originator**

European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. A consensus information document. [Accessed May 2014]. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf





Gli studi preclinici e clinici richiesti per lo sviluppo e l'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare garantiscono la qualità dello stesso



CONCETTI DIVERSI: sovrapponibilità regolatoria e sovrapponibilità clinica

La **sovrapponibilità regolatoria** non necessariamente può essere traslata in una scelta clinica di accesso al mercato incondizionata. **L'equivalenza non indica necessariamente intercambiabilità** tra biosimilare e prodotto di riferimento, per la quale ulteriori valutazioni o studi potrebbero essere necessari.



I biosimilari dei mAb



Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues

Adottate dal CHMP nel novembre 2010, sono **entrate in vigore il primo dicembre 2012**. Descrivono i **criteri basilari per lo sviluppo di biosimilari di mAb** per i quali **deve essere dimostrata la comparabilità con il prodotto originator** di riferimento in termini di qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia.

- Il programma dettato dalle linee guida prevede **il confronto dei due farmaci in una popolazione con caratteristiche omogenee** al fine di poter identificare qualsiasi differenza.



CONCLUSIONI (I)

- Position Paper della SIF sui farmaci biologici/biotecnologici: ***working paper* in evoluzione**
- Ad oltre un anno dalla sua pubblicazione, molte **sono le certezze ma anche le incertezze relativamente alla efficacia e sicurezza dei biosimilari approvati**

LE CERTEZZE:

- a) Il **biosimilare** è un **farmaco di qualità**
- b) Sono **aumentate le conoscenze e le esperienze** sui biosimilari
- c) Vi sono **molte evidenze scientifiche e dati clinici a disposizione** sull'uso dei biosimilari **nella *real life***
- d) Il **processo di produzione è di qualità** e condotto con strumentazioni tecnologici attuali e **in alcuni casi forse migliore rispetto a quello dell'originator**
- e) Il «**mercato**» **stesso** sta chiarendo la problematica tra originator e biosimilari



CONCLUSIONI (II)

LE INCERTEZZE:

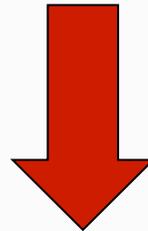
Nonostante i benefici che derivano dall'uso dei biosimilari, rimangono ancora aperti quesiti importanti:

- la **definizione di biosimilarità** – a differenza dei generici, i farmaci biosimilari non possono essere identici ai prodotti di riferimento  **how similar is similar?**
- **estrapolazione delle indicazioni** – i dati raccolti per una sola indicazione terapeutica sono sufficienti a giustificare l'uso per altre indicazioni non valutate?
- **switchability** – è sempre sicuro effettuare uno *switch* dall'originator al biosimilare?
- **immunogenicità** – vi sono differenze nella produzione di anticorpi anti-farmaco tra originator e biosimilare?
- **farmacovigilanza.**



CONCLUSIONI (III)

- Occorre effettivamente usare inizialmente il biosimilare solo nei pazienti *naive*?
- La qualità del processo ci dice che possiamo considerarli appena escono sovrapponibili in tutti i pazienti?



Dire che sono sovrapponibili e lasciare la scelta al medico?

oppure

Aspettare le ulteriori decisioni regolatorie e di mercato?

