

Tossicità dei farmaci biologici

- Solo in un terzo dei soggetti che vengono trattati con un farmaco si ottiene l'effetto terapeutico desiderato; nei due terzi dei soggetti il farmaco o non funziona o non è tollerato
- negli Stati Uniti ogni anno 2 milioni di pazienti vengono ospedalizzati per un effetto collaterale a un farmaco correttamente prescritto e 100.000 di questi casi sono fatali (6° causa di morte)

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

- età, sesso, peso
- malattie concomitanti
- stile di vita (alcol, fumo)
- interazioni tra farmaci
- variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
 - If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art.
Sir William Osler (1892)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

Grade	Clinical description of severity
Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5	Death related to AE.

Effetti collaterali dei farmaci

Effetto	Definizione	Esempi
A. Effetti farmacologici accresciuti	Effetti collaterali legati alla farmacologia del farmaco e dose correlati. Raramente fatali e relativamente comuni	Ipoglicemia da insulina Bradycardia da antagonisti dei β_2 -adrenorecettori Emorragia da anticoagulanti
B. Effetti non correlati all'azione del farmaco	Imprevedibili, raramente correlati alla dose e mostrano spesso un alto tasso di morbosità e mortalità. Non sono comuni	Reazioni immunologiche Reazioni idiosincrasiche
C. Effetti cronici	Poco comuni, necessari trattamenti prolungati	Soppressione HPA da parte dei glucocorticoidi
D. Effetti ritardati (Delayed)	Compaiono tempo dopo l'esposizione, poco comuni, in genere dose correlati	Carcinogenesi, teratogenesi
E. Effetti da sospensione (End of treatment)	Compaiono a breve distanza dalla sospensione del trattamento	Sindrome da astinenza da oppiacei
F. Fallimento terapeutico	Comuni, usualmente dose correlati, anche causati da interazioni	Resistenza agli antibiotici
G. Genetici	Rari, anche correlati all'etnia, ancora poco conosciuti	Tossicità della codeina in pazienti metabolizzatori rapidi

Effetti avversi di tipo B

Immuno mediati

Tipo I

Tipo II

Tipo III

Tipo IV

Non immuno mediati

Pseudoallergia

Reazioni
idiosincrasiche

Intolleranze

Ipersensibilità ai farmaci secondo la classificazione di Gell e Coombs

I	II	III	IV
Immediata, anafilassi	Citotossica	Immuno complessi	Ritardata, cellulosa mediata
Da secondi a 30 minuti	Ore (~ 1 giorno)	3 - 10 ore	24 - 72 ore
IgE	IgG (e IgM)	IgG (e/o IgM)	Cellule Th1, Th2 e/o Th17; linfociti citotossici
Attivazione di mastociti e basofili	Fissazione del complemento, fagociti, cellule NK	Complemento, fagociti	Attivazione dei macrofagi, linfociti citotossici, attivazione degli eosinofili
Eritema, orticaria, angioedema, sintomi respiratori, sintomi GI, anafilassi	Anemia emolitica, trombocitopenia, agranulocitosi	Malattia da siero, vasculite, polmonite da ipersensibilità	Dermatite da contatto, psoriasi, esantema maculopapulare
mAbs, enzimi, proteine di fusione, citochine (betalattamine, bloccanti neuromuscolari, alcuni FANS)	mAbs (betalattamine, sulfamidici, chinina, FANS, carbamazepina...)	mAbs (betalattamine, ciprofloxacina, sulfamidici. FANS, carbamazepina, allopurinolo...)	mAbs FANS, betalattamine, anticonvulsivanti, antimalarici, anestetici locali...)

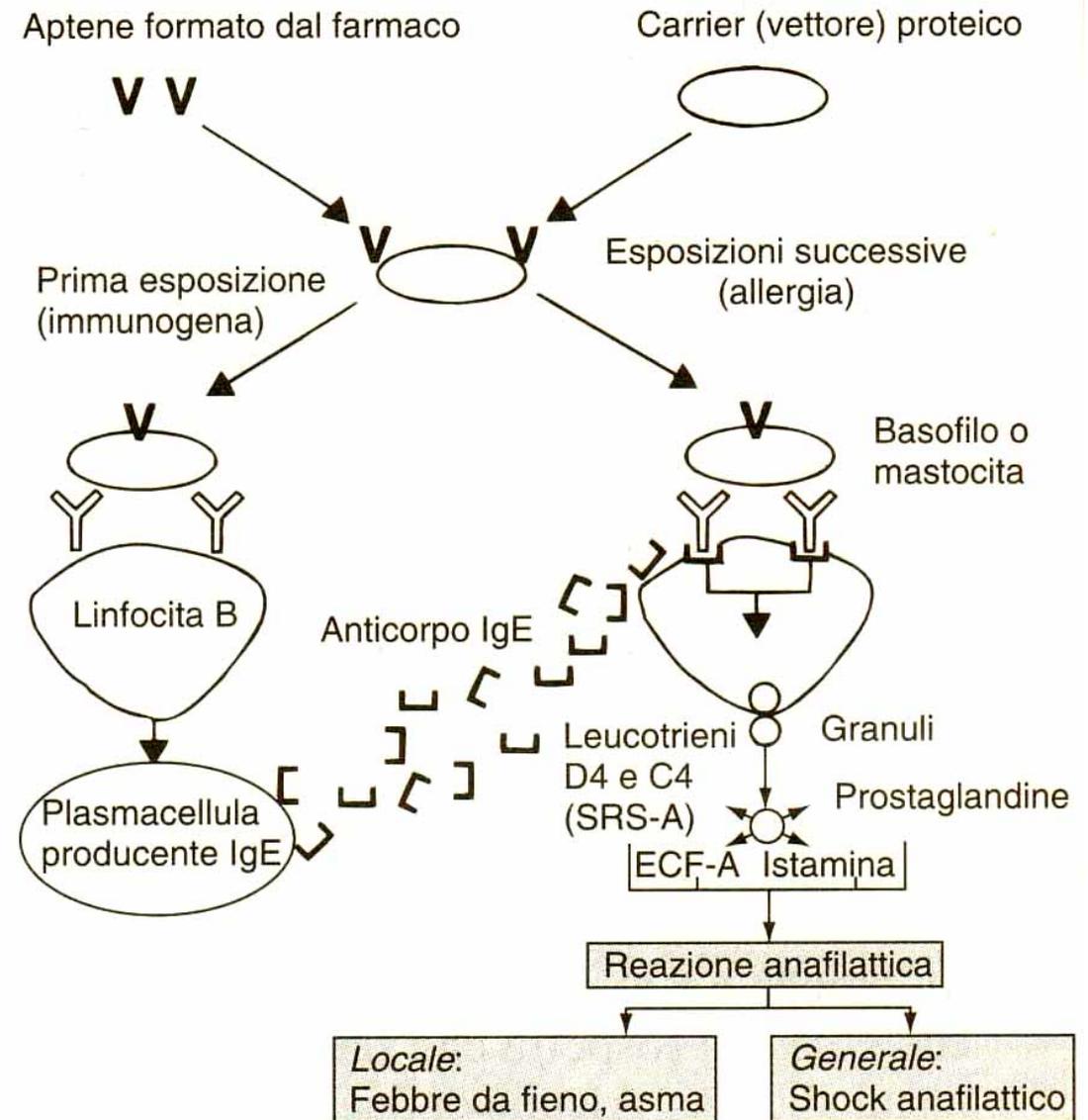
Reazioni di tipo I

Tipo I: ipersensibilità immediata o anafilattica. Si manifesta quando un composto antigenico evoca la formazione di anticorpi del tipo IgE, che si fissano sui mastociti. Successivamente, il contatto con il composto provoca il rilascio dai mastociti di istamina, fattore attivante le piastrine, eicosanoidi, citochine, ecc.

Più frequenti con gli anticorpi murini (blinatumomab), poi chimerici (influximab, cetuximab...)

Più rari con gli anticorpi umani

Possibile anche con enzimi



Reazioni da infusione

- Causata da molti biologici, in particolare mab.
- In genere entro una o poche ore dalla prima somministrazione
- Di solito sintomatologia modesta, similinfluenzale, prurito, rash; raramente seria con ipotensione, broncospasmo, arresto cardiaco e orticaria.
- Più frequente con mab murini, chimerici (rituximab) o umanizzati (trastuzumab), relativamente rara con mab umani
- Rilascio di citochine (TNF e IL-6).

REPUBBLICA.IT

Redazione
 Scriveteci
 Servizio Clienti
 Pubblicità

MOBILE

via SMS
 i-mode
 Umts
 Gprs

SERVIZI

L'archivio
 di Repubblica
 Repubblica Voice
 Repubblica Voice
 English version
 FreeInternet
 Pagine Bianche
 Pagine Gialle

PERIODICI



SUPPLEMENTI
 DIARIE DOMENICA

Metropoli

Lettera Finanziaria
 Affari & Finanza
 Dweb
 Salute

- cronaca delle città
- periodici
- giornali locali
- annunci legali

ESTERI

 Stampa questo articolo  Invia questo articolo

Londra, inaspettata reazione a un nuovo anti-infiammatorio
 I medici: "Un evento senza precedenti". Sospeso l'esperimento

Facevano da cavie per un farmaco Sei persone in gravi condizioni

LONDRA - Sei persone sono ricoverate in serie condizioni al Northwick Park Hospital di Londra. Tutte partecipavano volontariamente alla sperimentazione di un nuovo farmaco anti-infiammatorio. Due sono in pericolo di vita, mentre gli altri quattro, sebbene ancora gravi, sono in via di miglioramento. L'agenzia di regolamentazione per i prodotti farmaceutici, Mhra, ha sottolineato che una cosa del genere non era mai avvenuta e ha sospeso il test lanciando un allarme internazionale per evitare che il medicinale venga sperimentato in altri Paesi.



Sotto accusa è finito il Tgn 1412, nome provvisorio di un farmaco contro la leucemia e le infiammazioni croniche come l'artrite reumatoide prodotto dall'azienda farmaceutica tedesca TeGenero. L'incidente è avvenuto in una sezione dell'ospedale gestita privatamente dalla società per la ricerca farmaceutica Parexel, che però afferma di aver seguito tutte le norme del caso nello svolgimento dei test. L'esperimento, il primo sull'uomo, coinvolgeva soltanto volontari che venivano poi ricompensati con una somma di 2.000 sterline, circa 3.500 euro.

Qualcosa però è andato storto. Poche ore dopo la somministrazione, le sei 'cavie' si sono sentite male e sono state ricoverate in terapia intensiva. "Il mio fidanzato si è gonfiato fino a diventare irriconoscibile - ha raccontato Myfanwy Marshall, la ragazza di uno dei volontari in condizioni più gravi - "molti dei suoi organi hanno iniziato a cedere. E i medici non sanno come affrontare l'emergenza".

Una circostanza unica, secondo Gamesh Suntharalingam, direttore del reparto di terapia intensiva a Northwick Park. "Questo farmaco, mai stato sperimentato sull'uomo, ha creato una reazione infiammatoria che colpisce alcuni organi del corpo", ha detto il dottore, "ma stiamo facendo tutto il possibile". I medici della Parexel definiscono la situazione "sfortunata e inusuale" e assicurano di essere intervenuti tempestivamente alle prime reazioni dei volontari.

Sconcertata anche Bendikte Katz, direttore della TeGenero: "Un evento totalmente inatteso, che non riflette quanto finora osservato nei test di laboratorio". Proprio gli effetti positivi sugli animali avevano aperto la strada alla sperimentazione sull'uomo, e la Parexel possedeva tutte le autorizzazioni necessarie. La Mhra, intanto, ha annunciato un'indagine approfondita per determinare le cause dell'incidente.

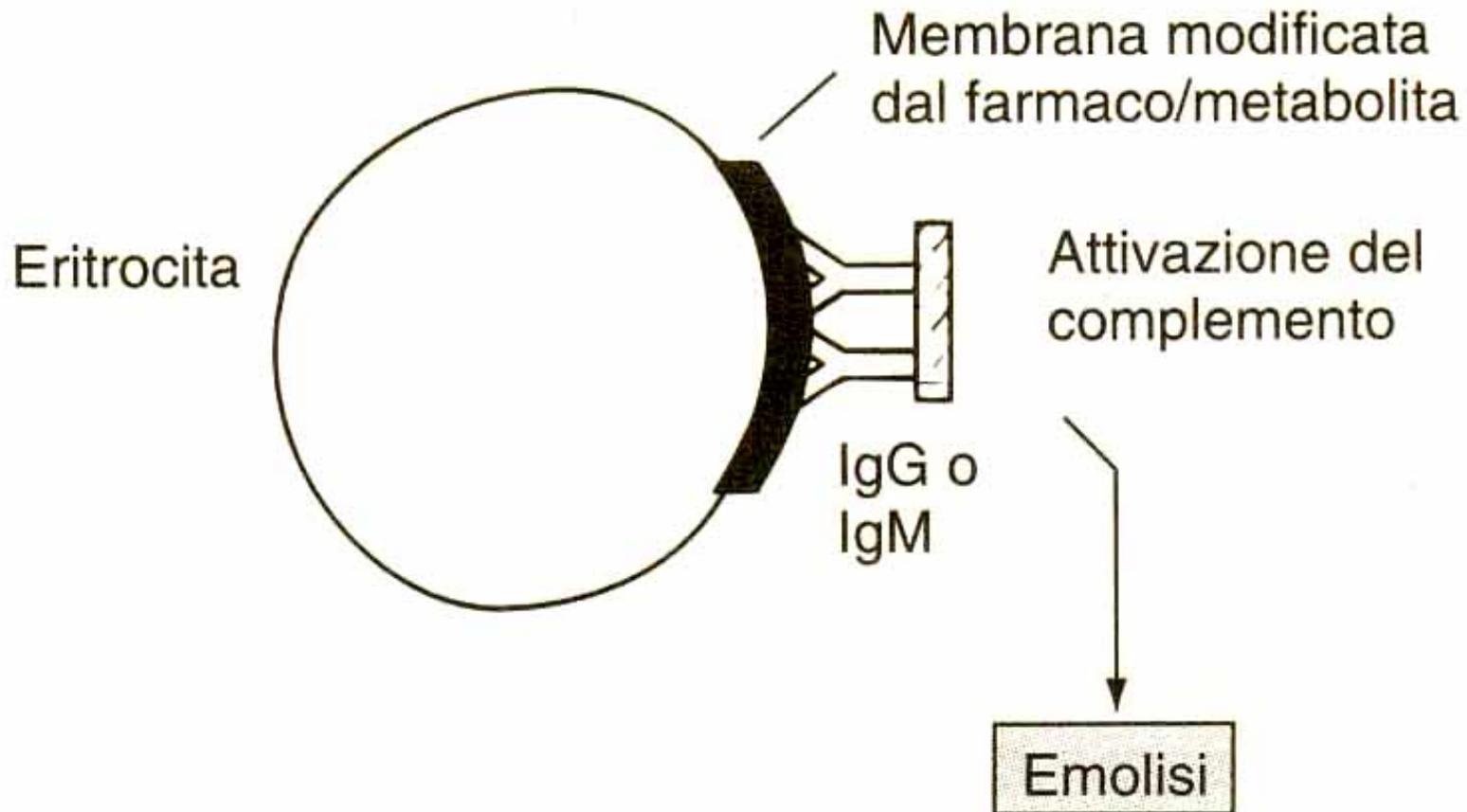
(15 marzo 2006)

TGN1412: anticorpo monoclonale umanizzato antiCD28 per la terapia della leucemia linfocitica a cellule B

Ipersensibilità ai farmaci secondo la classificazione di Gell e Coombs

I	II	III	IV
Immediata, anafilassi	Citotossica	Immuno complessi	Ritardata, cellulosa mediata
Da secondi a 30 minuti	Ore (~ 1 giorno)	3 - 10 ore	24 - 72 ore
IgE	IgG (e IgM)	IgG (e/o IgM)	Cellule Th1, Th2 e/o Th17; linfociti citotossici
Attivazione di mastociti e basofili	Fissazione del complemento, fagociti, cellule NK	Complemento, fagociti	Attivazione dei macrofagi, linfociti citotossici, attivazione degli eosinofili
Eritema, orticaria, angioedema, sintomi respiratori, sintomi GI, anafilassi	Anemia emolitica, trombocitopenia, agranulocitosi	Malattia da siero, vasculite, polmonite da ipersensibilità	Dermatite da contatto, psoriasi, esantema maculopapulare
mAbs, enzimi, proteine di fusione, citochine (betalattamine, bloccanti neuromuscolari, alcuni FANS)	mAbs (betalattamine, sulfamidici, chinina, FANS, carbamazepina...)	mAbs (betalattamine, ciprofloxacina, sulfamidici. FANS, carbamazepina, allopurinolo...)	mAbs FANS, betalattamine, anticonvulsivanti, antimalarici, anestetici locali...)

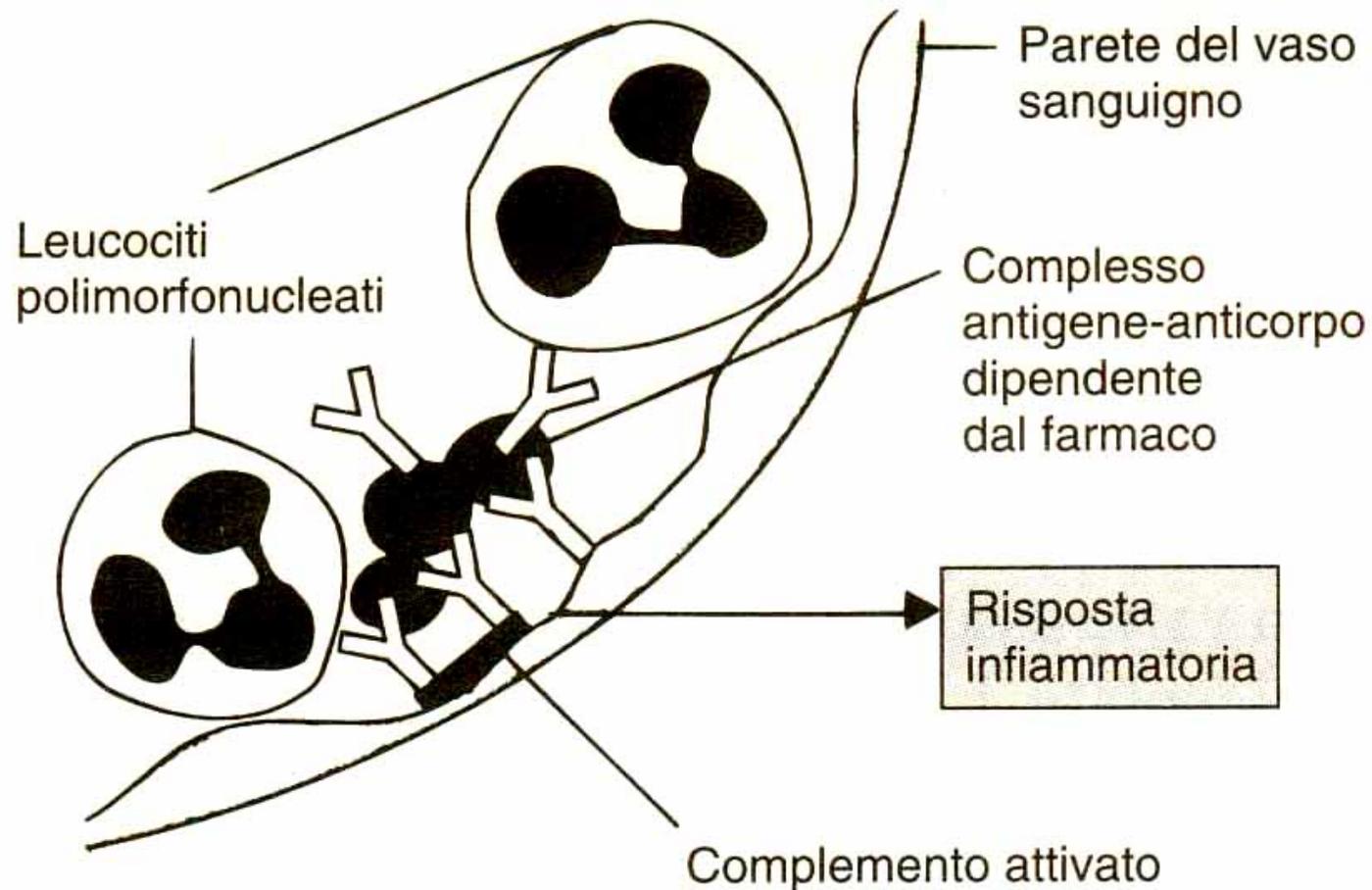
Tipo II: ipersensibilità citotossica anticorpo-dipendente. Si manifesta quando gli anticorpi sono diretti contro cellule dell'organismo ospite, che appaiono estranee. La reazione antigene anticorpo inizia la sequenza del complemento e può fornire una base per l'attacco da parte delle cellule killer (anemia emolitica e trombocitopenia, specie in pazienti con LLA, **neutropenia in pazienti con tumori solidi trattati con mab**)



Ipersensibilità ai farmaci secondo la classificazione di Gell e Coombs

I	II	III	IV
Immediata, anafilassi	Citotossica	Immuno complessi	Ritardata, cellulosa mediata
Da secondi a 30 minuti	Ore (~ 1 giorno)	3 - 10 ore	24 - 72 ore
IgE	IgG (e IgM)	IgG (e/o IgM)	Cellule Th1, Th2 e/o Th17; linfociti citotossici
Attivazione di mastociti e basofili	Fissazione del complemento, fagociti, cellule NK	Complemento, fagociti	Attivazione dei macrofagi, linfociti citotossici, attivazione degli eosinofili
Eritema, orticaria, angioedema, sintomi respiratori, sintomi GI, anafilassi	Anemia emolitica, trombocitopenia, agranulocitosi	Malattia da siero, vasculite, polmonite da ipersensibilità	Dermatite da contatto, psoriasi, esantema maculopapulare
mAbs, enzimi, proteine di fusione, citochine (betalattamine, bloccanti neuromuscolari, alcuni FANS)	mAbs (betalattamine, sulfamidici, chinina, FANS, carbamazepina...)	mAbs (betalattamine, ciprofloxacina, sulfamidici. FANS, carbamazepina, allopurinolo...)	mAbs FANS, betalattamine, anticonvulsivanti, antimalarici, anestetici locali...)

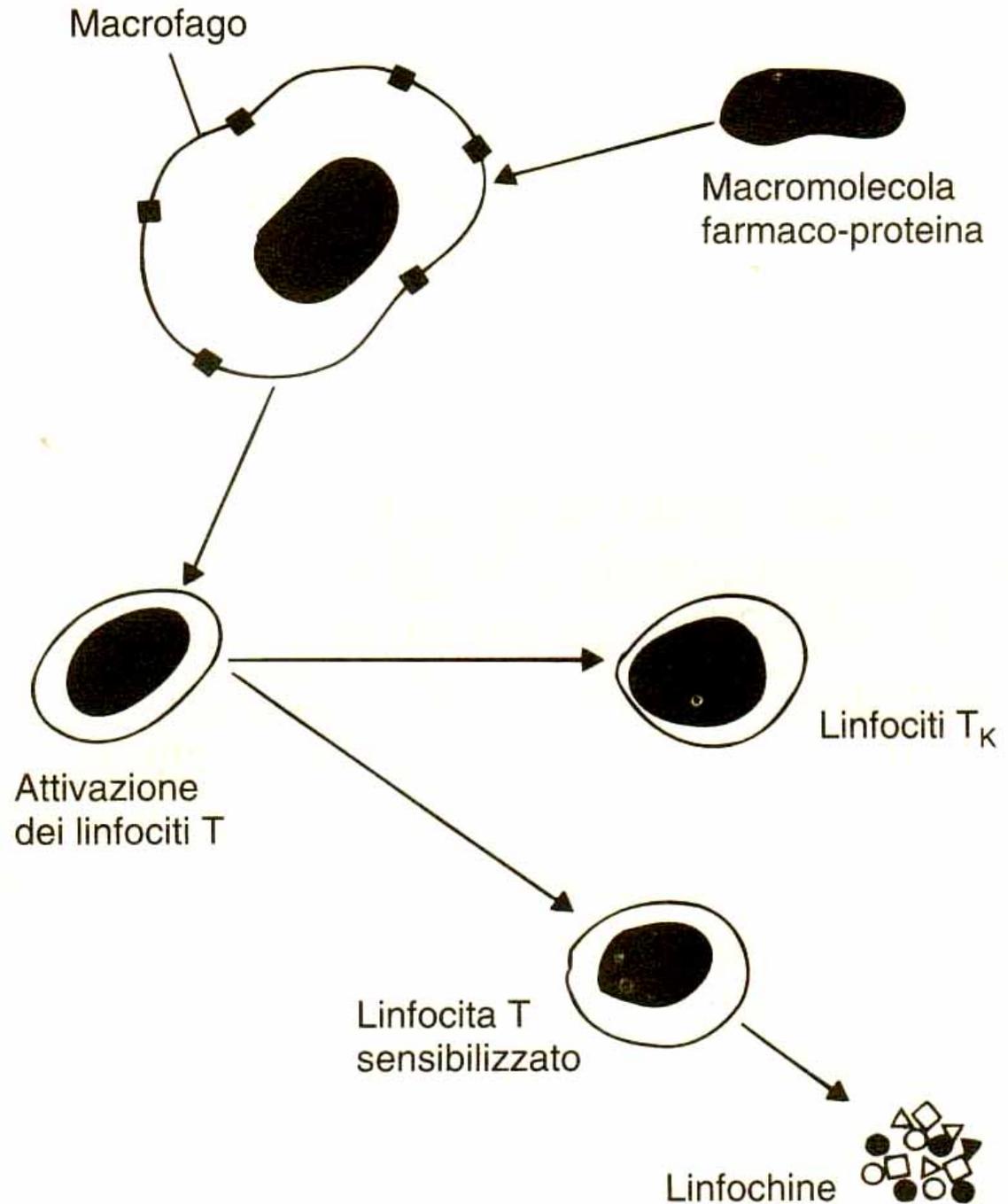
Tipo III: ipersensibilità complesso mediata. Si manifesta quando gli anticorpi reagiscono con un antigene solubile. I complessi antigene anticorpo possono attivare il complemento o attaccare i mastociti e stimolare il rilascio di mediatori (vasculiti e malattia da siero più frequente con i mab chimerici rituximab e infliximab; polmoniti allergiche con rituximab e cetuximab)



Ipersensibilità ai farmaci secondo la classificazione di Gell e Coombs

I	II	III	IV
Immediata, anafilassi	Citotossica	Immuno complessi	Ritardata, cellulosa mediata
Da secondi a 30 minuti	Ore (~ 1 giorno)	3 - 10 ore	24 - 72 ore
IgE	IgG (e IgM)	IgG (e/o IgM)	Cellule Th1, Th2 e/o Th17; linfociti citotossici
Attivazione di mastociti e basofili	Fissazione del complemento, fagociti, cellule NK	Complemento, fagociti	Attivazione dei macrofagi, linfociti citotossici, attivazione degli eosinofili
Eritema, orticaria, angioedema, sintomi respiratori, sintomi GI, anafilassi	Anemia emolitica, trombocitopenia, agranulocitosi	Malattia da siero, vasculite, polmonite da ipersensibilità	Dermatite da contatto, psoriasi, esantema maculopapulare
mAbs, enzimi, proteine di fusione, citochine (betalattamine, bloccanti neuromuscolari, alcuni FANS)	mAbs (betalattamine, sulfamidici, chinina, FANS, carbamazepina...)	mAbs (betalattamine, ciprofloxacina, sulfamidici. FANS, carbamazepina, allopurinolo...)	mAbs FANS, betalattamine, anticonvulsivanti, antimalarici, anestetici locali...)

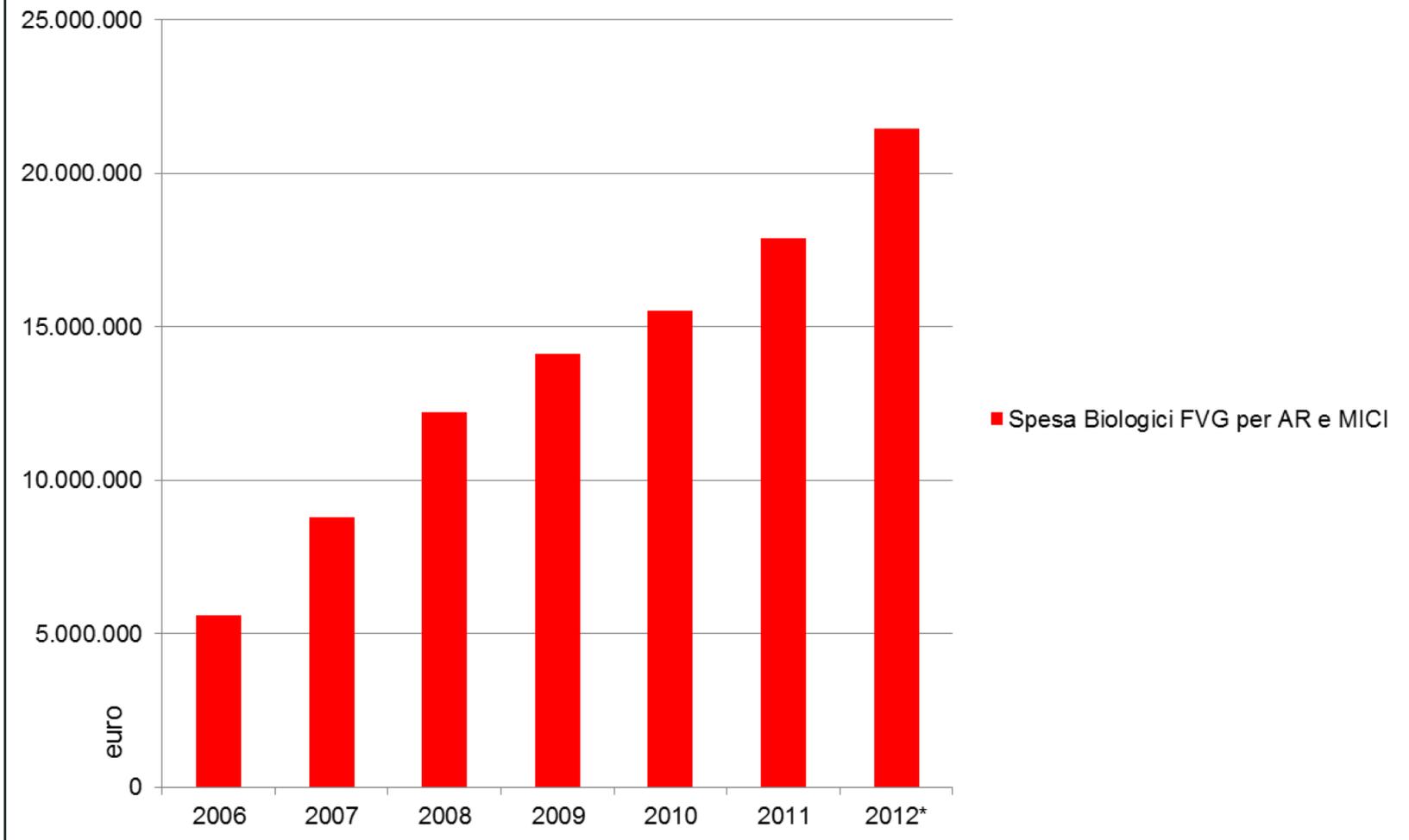
Tipo IV:
ipersensibilità
cellulo mediata. Il
complesso farmaco-
proteina su una
cellula bersaglio
viene riconosciuto
dai linfociti T. Causa
citotossicità diretta
o attivazione dei
macrofagi. (Eruzioni
cutanee da mab
chimerici...sono
generalmente
reazioni di intensità
moderata, anche se
alcune possono
essere anche
mortalì)



Farmaci biologici: principali problematiche di sicurezza

- **Patologie autoimmuni**
 - Insorgenza di patologie autoimmunitarie sistemiche (vasculiti, sarcoidosi) e organo specifiche (psoriasi, epatite autoimmune, neuropatie periferiche)
- **Immunogenicità**
 - Formazione di anticorpi contro l'anti TNF- α con conseguente neutralizzazione, aumentata eliminazione del farmaco e fallimento terapeutico
- **Cardiotossicità**
 - Anticorpi monoclonali (trastuzumab, cetuximab, panitumumab e bevacizumab) sono stati associati ad eventi avversi di natura cardiaca.
- **Tossicità cutanea**
 - Anticorpi monoclonali anti-EGFR associati a tossicità cutanea
- **Infezioni**
 - Insorgenza di infezioni opportunistiche virali (leucoencefalopatia progressiva multifocale, da JC virus) e di gravi infezioni batteriche (TBC)
- **Patologie tumorali**
 - Insorgenza di linfoma

Spesa per Biologici in FVG per AR e MICI



I biosimilari

- Nei prossimi anni i medicinali biologici ad alto costo rappresenteranno più del 25% del mercato farmaceutico e il 50% delle nuove registrazioni. I biosimilari diventeranno una componente necessaria per le future regolamentazioni del SSN.

Il brevetto

- È lo strumento con il quale viene conferito a chi ha realizzato un'invenzione il **monopolio temporaneo di sfruttamento dell'invenzione**, consistente nel diritto di escludere i terzi dall'attuare e trarne profitto nel territorio dello stato concedente, entro i limiti e alle condizioni previste dalla legge.
- La tutela brevettuale consente di vietare a terzi di produrre, usare, commercializzare, vendere e/o importare il prodotto a cui si riferisce l'invenzione.

Quanto dura un brevetto?

- In campo farmaceutico il brevetto dura 20 anni a partire dalla data di deposito e non è rinnovabile.
- La protezione può però essere prolungata (per non più di 5 anni) su esplicita richiesta del titolare, in funzione della data nella quale è stata ottenuta l'autorizzazione, da parte dell'Autorità sanitaria, all'immissione sul mercato del farmaco relativo
- La durata della protezione è uguale al periodo detratto di 5 anni, compreso tra la data di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

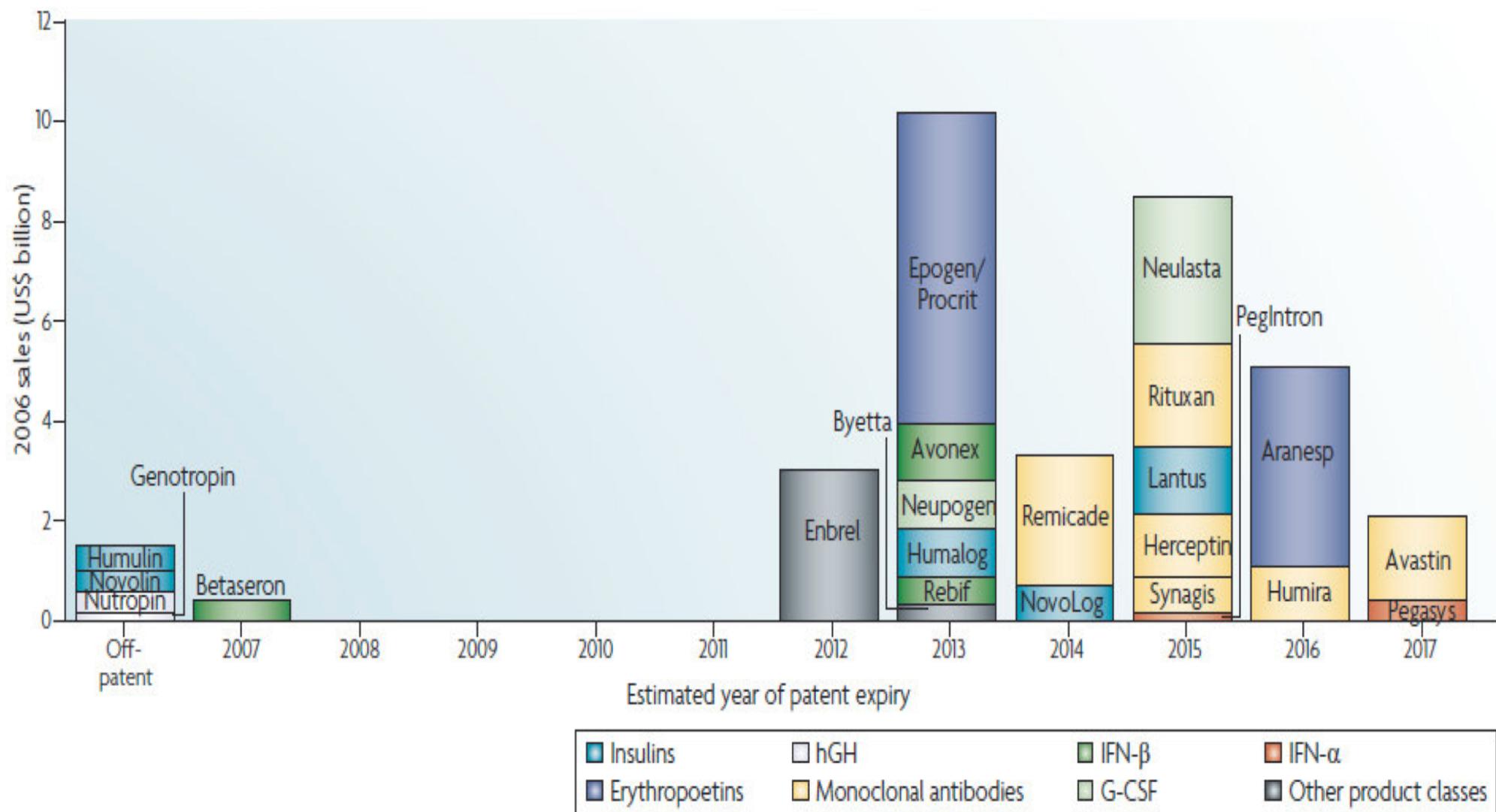


Figure 3 | **Current sales and estimated patent expiry of selected protein products.** Selected therapeutic protein products with annual sales exceeding US\$250 million displayed according to US sales, estimated

year of patent expiry and product class. G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; hGH, human growth hormone; IFN, interferon. Source: REF. 2.

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazioni	Spesa nel 2015 (USA) (billion \$)	Immissione in commercio
Humira	Adalimumab	RA, IBD	14	2002
Remicade	Infliximab	RA, IBD	5,78	1998
Rituxan	Rituximab	Linfoma non H, LLC, RA	7,32	1997
Enbrel	Etanercept	RA, psoriasi	23 (2016)	1998
Lantus	Insulina glargina	Diabete	6,98	2000
Avastin	Bevacizumab	Ca mammella, colon retto...	6,95	2004
Herceptin	Trastuzumab	Ca mammella HER2+	6,59	1998
Neulasta	Pegfilgastrim	Neutropenia da chemioterapia	4,6 (2016)	2002
Lucentis	Ranibizumab	Degenerazione maculare	4,2	2006
Avonex	Interferon beta-1a	Sclerosi multipla	3	1996

Farmaci a brevetto scaduto

Farmaci
tradizionali

• Farmaci generici

Farmaci
biologici

• Farmaci biosimilari

Farmaco bioequivalente (o generico)

- Un medicinale a base di uno o più principi attivi prodotti industrialmente e non protetti da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla Denominazione Comune Internazionale (DCI) del principio attivo (o, in mancanza della denominazione scientifica del medicinale) seguita dal nome del titolare dell'AIC e bioequivalente rispetto ad una specialità già autorizzata con la stessa composizione qualitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche.

Farmaco bioequivalente (o generico)

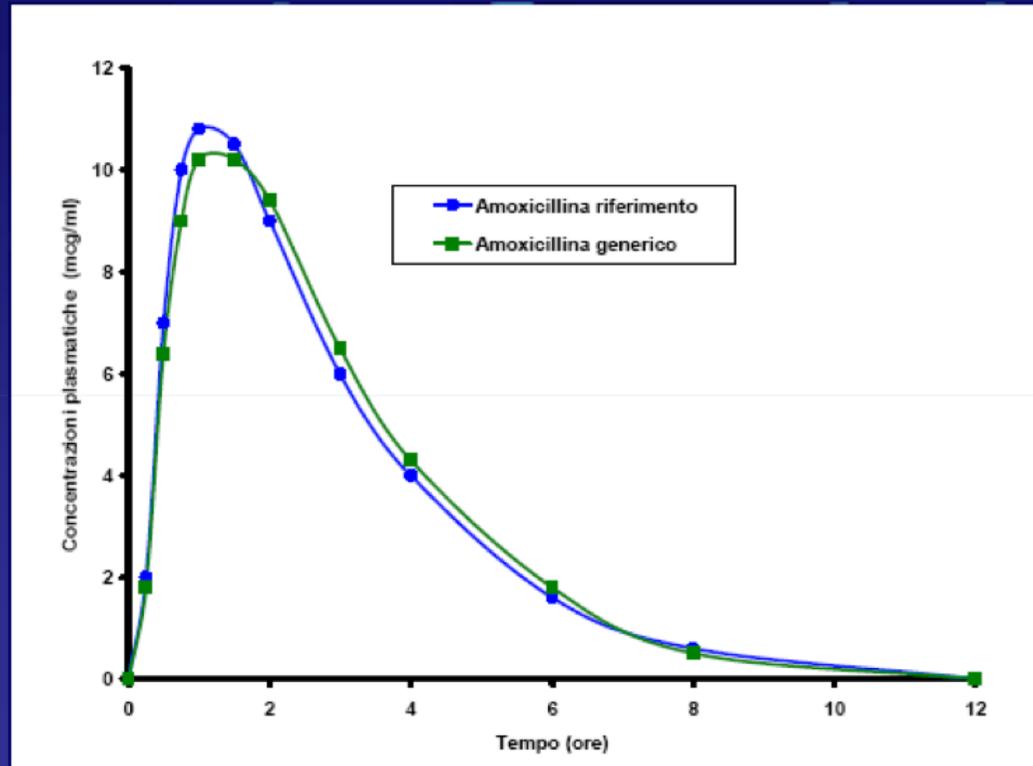
- La tecnica di produzione è generalmente la stessa del farmaco originator
- Il processo di produzione è altamente standardizzato
- Le analisi previste possono verificare completamente l'uguaglianza del farmaco bioequivalente con il farmaco originator
- I contaminanti sono quantificabili
- Il rare occasioni, le formulazioni possono variare e influenzarne la bioequivalenza
- **Modifiche relative al profilo di efficacia clinica e tollerabilità sono minime**

Farmaco bioequivalente (o generico)

- Il farmaco generico è bioequivalente alla specialità medicinale da cui deriva (originator) e quindi perfettamente interscambiabile con essa a condizione che:
 - Contenga la stessa quantità e qualità di principi attivi (sono ammesse solo piccole variazioni negli eccipienti)
 - Risulti bioequivalente da un punto di vista cinetico (quindi uguale per assorbimento, livelli ematici, permanenza in circolo ed eliminazione).
 - Sia sovrapponibile per efficacia clinica
 - Venga commercializzato senza marchio, con il nome del principio attivo seguito dal nome dell'azienda, a un prezzo inferiore di almeno il 20%.

La bioequivalenza

Legge 8 agosto 1996, n. 425. (Si definiscono le caratteristiche del farmaco generico e le modalità per ottenere l'AIC)



Profilo cinetico

Il medicinale generico deve risultare **bioequivalente** rispetto alla specialità di originatrice (stesso assorbimento, stessi livelli ematici di picco e valle, stessa permanenza in circolo, stessa velocità di eliminazione)

Il range dell'AUC deve essere compreso tra 80% e 125% rispetto all'originatore

	Amoxicillina riferimento	Amoxicillina generico	P
C max (mcg/ml)	10,8	10,4	>0,05
T max (ore)	1,75	1,85	>0,05
AUC (ore*mcg/ml)	36,1	36,3	>0,05

Farmaco biosimilare

- Si definiscono farmaci biosimilari quei **farmaci biologici il cui principio attivo è analogo, ma non identico** per caratterizzazione e produzione, **ad un farmaco biologico già autorizzato all'immissione in commercio e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.**
- Il biosimilare ed 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.**

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.
- La replicazione del processo di produzione può essere difficile se non impossibile, perché il produttore del farmaco originator può detenere il brevetto relativo allo specifico processo di produzione.
- Le differenze nel processo di produzione possono determinare un differente profilo di sicurezza del farmaco biosimilare rispetto all'originator
- La variabilità intrinseca delle molecole e la complessità delle tecniche di produzione rendono i farmaci biologici **particolarmente difficili da riprodurre, al punto che possono sussistere differenze tra i lotti di uno stesso prodotto ottenuto con le stesse metodiche di produzione.**

Farmaco bio-better

- In alcuni casi è possibile che il farmaco biosimilare possa essere derivato da **processi produttivi più innovativi** rispetto al farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti **profili di efficacia e di sicurezza persino superiori rispetto all'originale.**

Esercizio di comparabilità

- Insieme di procedure di confronto tra il farmaco biosimilare e il suo prodotto di riferimento che iniziano dagli studi di qualità (comparabilità chimico-fisica e biologica) proseguono con la valutazione della comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi) e con quella clinica (studi clinici di fase I e III volti alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo gli studi di immunogenicità)



- Lo scopo dell'esercizio di comparabilità è dimostrare che il farmaco biosimilare non presenti alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto di riferimento.

Farmaci biologici: caratteristiche intrinseche e rischi associati

Caratteristiche	Rischi associati
Struttura chimica (dimensione, stabilità..)	Immunogenicità: può comportare perdita di efficacia terapeutica (es. formazione di anticorpi anti farmaco), insorgenza di ADR clinicamente rilevanti, autoimmunità nei confronti di proteine endogene.
Utilizzo di sistemi cellulari per la produzione del farmaco	Rischio di contaminazione con materiale derivante dal sistema cellulare utilizzato.
Variabilità e complessità dei processi di produzione e purificazione	Lievi differenze nei processi produttivi possono comportare importanti variazioni nel profilo di sicurezza (aplasia eritrocitaria pura da eritropoietina umana ricombinante, non dovuta a fenomeno di classe ma al processo di produzione in alcuni stabilimenti in cui l'albumina sierica era stata sostituita con un altro eccipiente)

ORIGINAL ARTICLE

Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy

Charles L. Bennett, M.D., Ph.D., M.P.P., Stefano Luminari, M.D.,
Allen R. Nissenson, M.D., Martin S. Tallman, M.D., Stephen A. Klinge, B.A.,
Norene McWilliams, J.D., M.P.H., June M. McKoy, M.D., J.D., M.P.H.,
Benjamin Kim, M.D., E. Allison Lyons, B.A., Steve M. Trifilio, R.P.H.,
Dennis W. Raisch, Ph.D., Andrew M. Evens, D.O., Timothy M. Kuzel, M.D.,
Glen T. Schumock, Pharm.D., M.B.A., Steven M. Belknap, M.D.,
Francesco Locatelli, M.D., Jérôme Rossert, M.D., Ph.D.,
and Nicole Casadevall, M.D.

N ENGL J MED 351:14 WWW.NEJM.ORG SEPTEMBER 30, 2004

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®
VOL. 19, NO. 5, 2003, 433-434
© 2003 LIBRAPHARM LIMITED

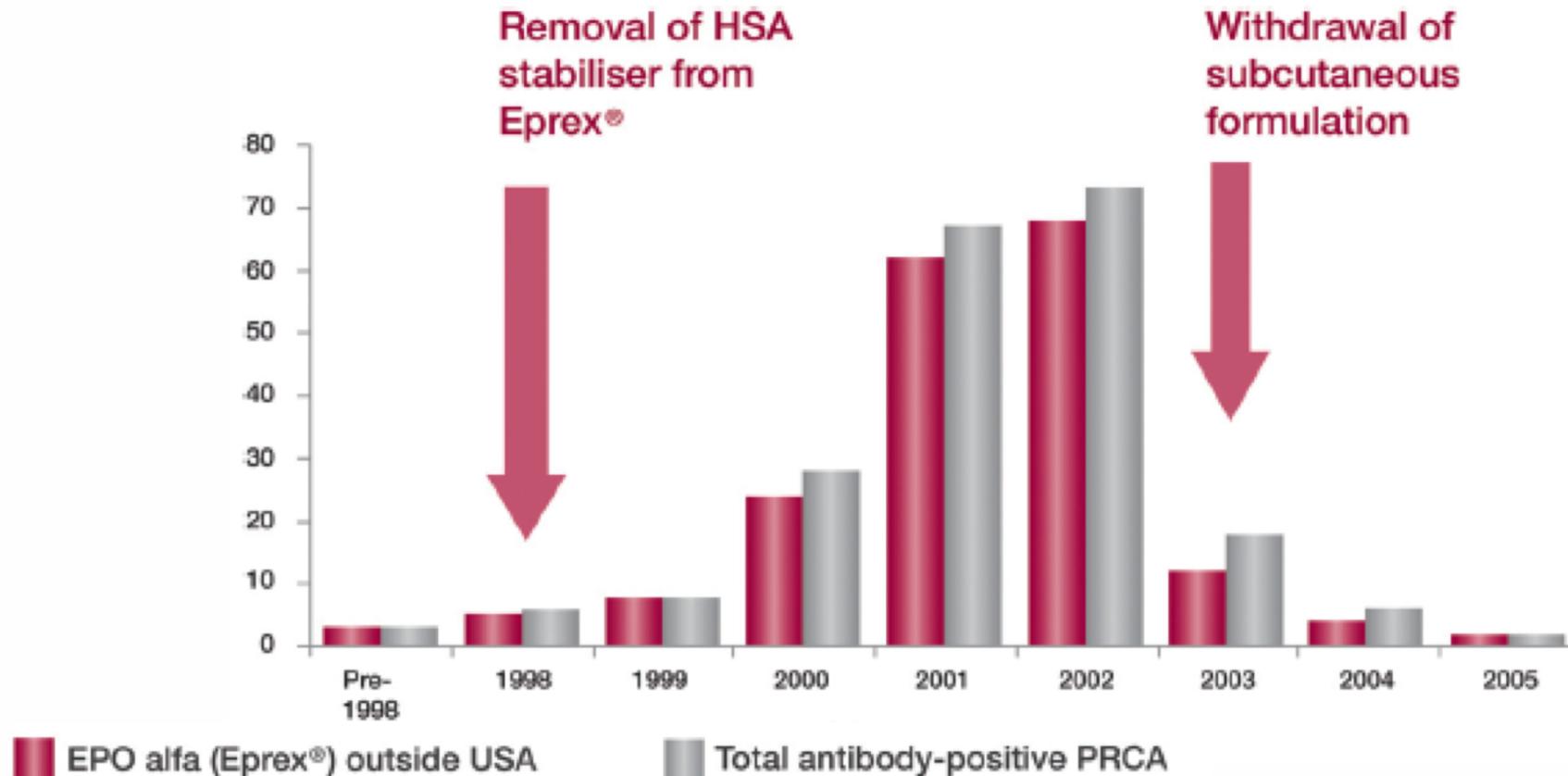
0 300-7995
doi:10.1185/030079903125002072

RESEARCH LETTER

Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetin alfa and pure red cell aplasia

*Huib Schellekens, Central Laboratory Animal Institute and Department of
Innovation Studies, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands*

Incidence over time of PRCA cases associated with Eprex and other epoietin alpha products



Key: HSA = human serum albumin; PRCA = pure red cell aplasia.

- 1998 - human serum albumin had been replaced by polysorbate 80 and glycine.
- 2003 - replaced uncoated rubber stoppers with Teflon-coated stoppers in the prefilled syringes.

Procedura europea di approvazione centralizzata per i farmaci biosimilari

- Nell'Unione Europea, tutte le domande di AIC dei medicinali biologici, tra cui i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la **procedura centralizzata**.
- L'EMA è stato il primo ente regolatorio ad aver istituito un quadro normativo per il percorso di approvazione dei medicinali biosimilari.

Disposizioni regolatorie relative alla sostituibilità del farmaco biosimilare

- L'EMA non ha espresso una posizione ufficiale, lasciando alle Autorità nazionali competenti dei diversi stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia.
- Dalle raccomandazioni promulgate emerge un atteggiamento di cautela: "la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, deve essere affidata a **personale sanitario qualificato**" (EMA/74562/2006 Rev.1)
- **In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic e simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica.**

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari

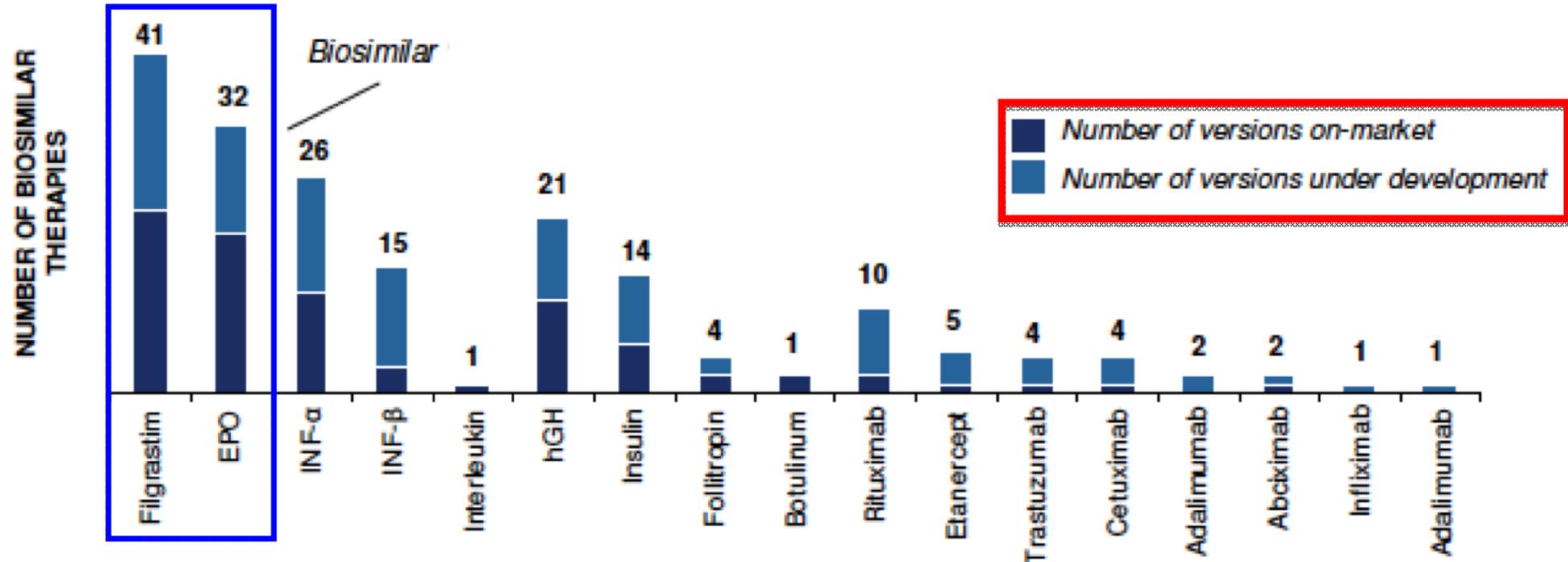
- I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un **sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto**.
- Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (**Risk Management Plan EU-RMP**) che espliciti in dettaglio il sistema di gestione del rischio descrivendo:
 - Il profilo di sicurezza del farmaco
 - Le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del materiale
- L'EU-RMP per un biosimilare deve, in aggiunta, tener conto del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento.

Prospettive future correlate ai farmaci biosimilari

- Il biosimilare non è un sinonimo di generico. Ciò non significa che il biosimilare sia necessariamente inferiore
- Questioni aperte
 - Quali pazienti sono candidabili al biosimilare?
 - Pazienti di nuova diagnosi, ma cautela per i pazienti con storia clinica complessa.
 - Chi decide la sostituzione del trattamento?
 - La sostituzione senza l'avvallo del medico non è raccomandabile.
 - In che misura può ripetersi la sostituzione di un biosimilare con l'altro?
 - La sostituzione ripetuta delle prescrizioni deve essere scoraggiata.

Biosimilars market landscape

MARKETED AND PIPELINE PRODUCTS*, 2011



Cytokines

Smaller proteins (~200 amino acids) with or without modifications

Hormones / Toxins

Simpler peptides without modifications

mAbs / fusion proteins

Complex, large protein structures

The EPO and filgrastim markets are becoming saturated with biosimilar competitors, at least in developed markets