

Il Sole **24 ORE**

Sanità

i QUADERNI
di ACCADEMIA

ACC  MED
ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA

CONCEPT PAPER MABS₂

Opportunità e sfide dei biotecnologici
e dei biosimilari nelle patologie
linfoproliferative e reumatologiche

*Integrare le variabili regolatorie,
gli aspetti clinici e la sostenibilità economica*

SOMMARIO

Executive summary		7
Capitolo 1 Quadro generale attuale e prospettive future del mercato biotech e biosimilari	<i>di Nello Martini</i>	9
Capitolo 2 Aspetti regolatori e stato dell'arte degli anticorpi monoclonali biosimilari giunti alla fase III di sviluppo	<i>di Fabrizio Condorelli</i>	21
Capitolo 3 Biosimilar mABs in ematologia		
3.1 Aspetti regolatori	<i>di Fabrizio Condorelli</i>	33
3.2 Aspetti farmacologici	<i>di Romano Danesi</i>	37
3.3 Aspetti clinici	<i>di Pier Luigi Zinzani</i>	41
Capitolo 4 Biosimilar mABs in reumatologia		
4.1 Aspetti regolatori	<i>di Fabrizio Condorelli</i>	49
4.2 Aspetti farmacologici	<i>di Romano Danesi</i>	53
4.3 Aspetti clinici	<i>di Ombretta Viapiana</i>	57
Capitolo 5 Problemi clinici derivanti da indicazioni multiple e da estensioni	<i>di Francesco Perrone</i>	65
Capitolo 6 Biosimilari e possibili scenari futuri della governance farmaceutica	<i>di Nello Martini</i>	71

Coordinamento scientifico
Nello Martini
(Direttore Generale Drugs & Health, Roma)

In collaborazione con
Accademia Nazionale di Medicina

Direzione Editoriale
Stefania Ledda

ESSE
Sanità

direttore responsabile
ROBERTO NAPOLETANO
vice direttore
ROBERTO TURNO

Allegato al numero 8
del 7-13 marzo 2017
reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98

Autori

Nello MARTINI (Coordinamento scientifico)

Direttore Generale Drugs & Health, Roma

Fabrizio CONDORELLI

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Francesco PERRONE

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS - Fondazione Pascale, Napoli

Ombretta VIAPIANA

Dipartimento Riabilitazione Reumatologica, Università degli Studi di Verona

Pier Luigi ZINZANI

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi di Bologna

Workshop a numero chiuso: il giorno 15 settembre 2016 a Roma si è svolto uno workshop a numero chiuso per esaminare la bozza di documento e acquisire proposte, integrazioni e modifiche da parte di esperti: Oncologi - Farmacologi - Reumatologi - Farmacisti Ospedalieri - Payers.

Hanno partecipato al workshop:

Oncologi:

Armando Santoro (*Humanitas Cancer Center, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)*)

Laura Bonanno (*Oncologia Medica, Istituto Oncologico Veneto, Padova*)

Roberto Sabbatini (*Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, AOU Policlinico di Modena*)

Farmacologi:

Pierluigi Navarra (*Istituto di Farmacologia, Università Cattolica, Roma*)

Pierluigi Canonico (*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara*)

Reumatologi:

Guido Valesini (*Reumatologia, Policlinico Umberto I, Roma*)

Farmacisti Ospedalieri:

Angelo Palozzo (*Farmacia Istituto Oncologico Veneto, Padova*)

Cristina Puggioli (*Farmacia Policlinico Sant'Orsola, Bologna*)

Antonella Pedrini (*CORE Cineca, Bologna*)

Payers:

Enrico Desideri (*Direttore Generale Area Vasta Sud-Est, Toscana*)

Carlo Saitto (*Direttore Generale ASL Roma C*)

Giuseppe Ripa di Meana (*Direttore Generale Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*)

Workshop con le Società: il giorno 28 settembre 2016 a Roma si è svolto un incontro per esaminare la bozza di documento e acquisire proposte, integrazioni e modifiche da parte delle Società Scientifiche e delle Associazioni (Cittadinanza Attiva).

Hanno partecipato al workshop:

Carmine Pinto (S.C. Oncologia Medica, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia - Presidente AIOM)

Fabrizio Pane (U.O. di Ematologia e Trapianti di Cellule Staminali, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli - Presidente SIE)

Achille Caputi (D.U. Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi di Messina - SIF)

Guido Valesini (Reumatologia, Policlinico Umberto I, Roma - Consigliere SIR)

Marcello Pani (ESTAR, Pisa – Presidente SIFO)

Mauro De Rosa (SIFACT)

Marco Boni (FARE)

Antonio Gaudio (Cittadinanza Attiva)

Sulla base delle osservazioni e delle integrazioni proposte dagli esperti dei due workshop, gli autori hanno proceduto alla stesura del documento finale.

Executive summary

I farmaci biotecnologici hanno rappresentato una reale rivoluzione delle terapie farmacologiche: l'era "biotecnologica" è iniziata con il lancio della prima insulina dal DNA ricombinante, alla quale sono seguiti anticorpi monoclonali (mAbs) che hanno modificato in modo sostanziale la qualità di vita e la storia naturale della malattia in campo sia emato-oncologico sia reumatologico.

A seguito della scadenza dei brevetti dei farmaci biotecnologici sono stati introdotti nell'uso umano molti farmaci biosimilari, intendendo con questo termine farmaci "simili" ai loro originatori la cui similitudine dipende dal fatto che in questa classe di composti la struttura molecolare è influenzata dal processo di produzione.

Oggi si distinguono, in base alla complessità strutturale, biosimilari a basso grado di complessità e biosimilari ad alto grado di complessità; esempio dei primi sono l'eritropoietina, il filgrastim e la somatropina, mentre esempi della seconda generazione sono gli anticorpi monoclonali come infliximab (anti-TNF- α) e rituximab (anti-CD20).

Lo sviluppo di un biosimilare prevede un insieme di valutazioni che iniziano con gli studi di confronto delle caratteristiche fisico-chimiche e biologiche e continuano con la raccolta dei dati preclinici e clinici per la determinazione dell'efficacia e della sicurezza. In particolare si valutano la struttura della molecola, le caratteristiche di interazione del MAb con il bersaglio, la farmacocinetica (PK) preclinica e clinica a dose singola vs dosi multiple, la farmacodinamica (PD) (es., riduzione cellule CD20+, neutralizzazione degli effetti pro-infiammatori del TNF- α), lo sviluppo di modelli PK/PD (concentrazione vs effetto) e l'immunogenicità. L'efficacia clinica si basa sulla valutazione di parametri a breve termine (come la percentuale di risposte cumulative – *overall response rate* - e il miglioramento di indici clinici di flogosi basata su scale di valutazione – ACR e DAS28). La dimostrazione della similarità è dunque un elemento cruciale per assicurare la validità del processo.

I biosimilari di seconda generazione di maggiore interesse emato-oncologico e reumatologico sono il rituximab e l'infliximab. Le Agenzie Regolatorie maggiori, come FDA ed EMA, hanno stabilito regole specifiche per la dimostrazione della biosimilarità, per i principi di tracciabilità del biosimilare ai fini della farmacovigilanza, lo *switch* e l'estrapolazione delle indicazioni.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, esistono due diversi livelli di estrapolazione da considerare. Il primo è rappresentato da una estensione *verticale* dell'indicazione a una fase di malattia diversa da quella in cui lo studio clinico di non inferiorità è stato condotto. Il secondo livello di estrapolazione corrisponde alla estensione *orizzontale* dell'indicazione a una patologia completamente o parzialmente diversa da quella oggetto dello studio di non inferiorità.

Allo stato attuale, l'iter registrativo dei biosimilari per l'artrite reumatoide e i linfomi permette di avere a disposizione molecole confrontabili all'originatore per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica e di sicurezza, ferma restando la necessità di un attento monitoraggio per valutare la persistenza dell'effetto nel lungo termine e garantire una sorveglianza per quegli eventi avversi rari che non possono emergere in studi con campioni di modeste dimensioni. ●

CAPITOLO I

Quadro generale attuale e prospettive future del mercato biotech e similari

di Nello Martini *

Premessa: horizon scanning sui processi di cambiamento

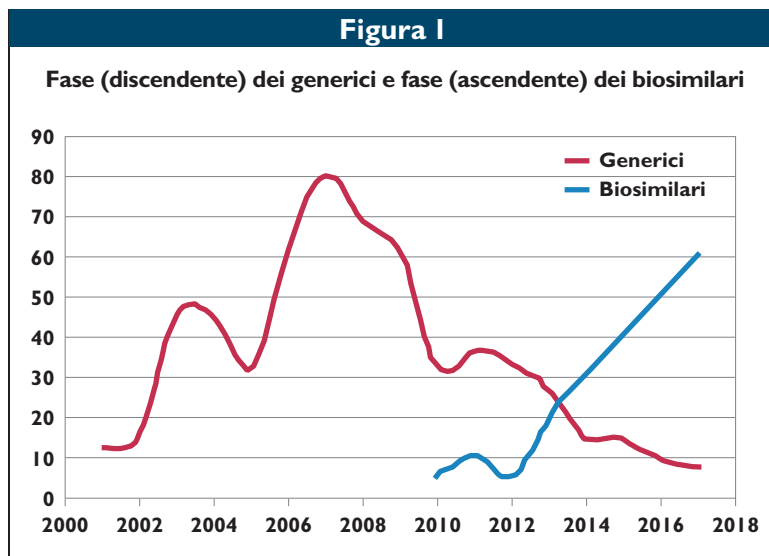
È allo stesso tempo scontato e condiviso che i risparmi generati dai farmaci *off-patent* (generici – biosimilari), congiuntamente alle politiche sulla appropriatezza prescrittiva e sulle misure di sostenibilità economica, costituiscono elemento essenziale in ogni mercato per garantire l'accesso e la rimborsabilità dell'innovazione.

È nello stesso interesse delle stesse Aziende orientate alla ricerca, come condizione essenziale per garantire la possibilità di *market access* e di rimborso dei nuovi farmaci della propria *pipeline*.

In una prospettiva di medio periodo va però tenuto conto che dal 2018 terminerà la fase di scadenza del brevetto di farmaci di sintesi chimica, ma contestualmente si è già aperta e si andrà consolidando la fase di perdita del brevetto dei medicinali biotecnologici e del conseguente accesso al mercato dei biosimilari.

Nel grafico (**Figura 1**) viene chiaramente evidenziata la fase declinante (*generic wave*) dei farmaci chimici e la fase ascendente (*biosimilar wave*) dei biosimilari.

I farmaci biotecnologici hanno rappresentato una reale rivo-



luzione delle terapie farmacologiche: l'era "biotecnologica" è iniziata 30 anni fa con il lancio nel 1982 della prima insulina dal DNA ricombinante (Humulin®), incorporando progressivamente le conoscenze derivanti dalla decodificazione del genoma. Per capire l'importanza e la dimensione di questo fenomeno è necessario fare riferimento ai seguenti elementi:

- le "previsioni" del mercato farmaceutico globale (fonte: EvaluatePharma®- 29 maggio 2012) indicano che nel 2018 i farmaci biotecnologici dovrebbero rappresentare il 51% dei 100 prodotti più venduti, mentre nel 2002 rappresentavano solo il 17% (**Figura 2**);

- la previsione delle vendite farmaceutiche mondiali per le cure primarie e specialistiche (fonte: PriceWaterhouseCooper® Pharma) mostra che nel 2015 le terapie specialistiche "biotecnologiche" dovrebbero rappresentare circa il 70% delle vendite totali, mentre le terapie "non-biotecnologiche" rappresenteranno solo il 30% delle cure primarie (invertendo il rapporto tra cure primarie e cure specialistiche in 15 anni) (**Figura 3**);

- l'analisi delle aree terapeutiche "top 10" al 2018, a maggiore incremento di mercato (fonte: EvaluatePharma®- 29 maggio 2012) indica che i nuovi farmaci biotecnologici di 6 categorie terapeutiche (onco-

* Direttore Generale Drugs & Health, Roma

Figura 2

Current market & future trends chemical vs biotech medicines

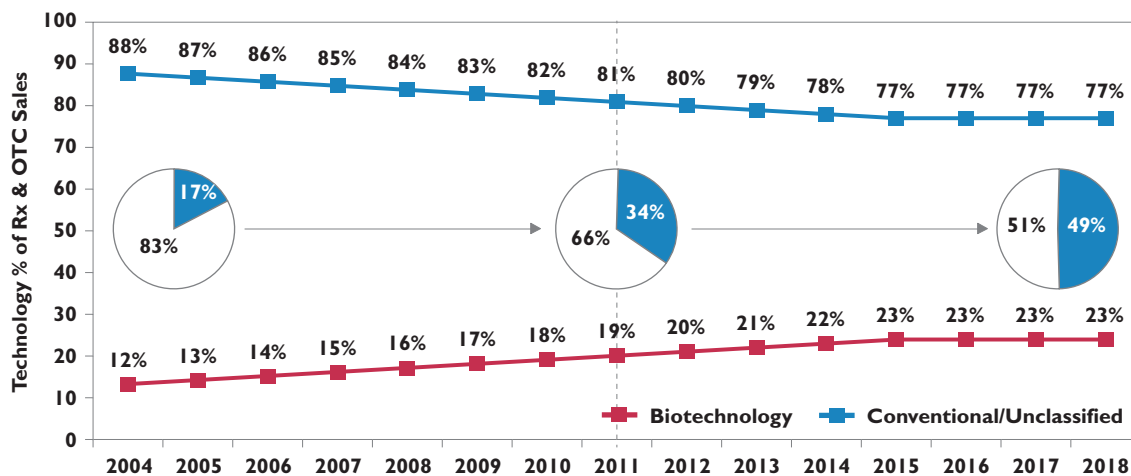
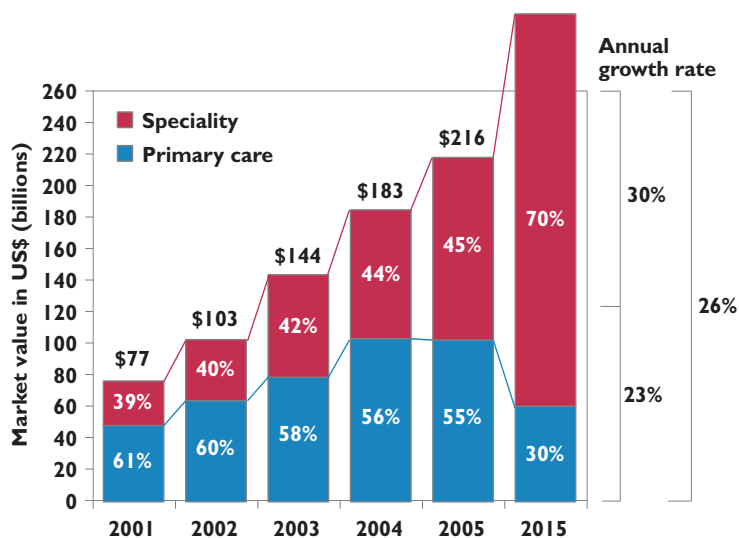


Figura 3

Current market & future trends sales for primary and specialist care



il trattamento delle patologie riferite alle classi terapeutiche Top Ten (Figura 5) risulta quasi saturo per cui la crescita in volume di alcune molecole è stimata significativamente più bassa (per esempio il 95% dei pazienti con diagnosi di tumore al seno HER2-positivo è trattato e l'aumento stimato in volume è circa il 2-3%).

I biosimilari a basso grado di complessità

Nella Tabella I sono indicate le variabili che differenziano, sul piano regolatorio e sul piano clinico, i generici equivalenti dai biosimilari.

Le principali variabili differenziali riguardano la dimensione molecolare, la complessità della struttura e del prodotto generico vs biosimilare e la diversità nei dati clinici richiesti ai fini della equivalenza nel caso dei generici (studio di bioequivalenza) e studi di fase III - risk management plan ai fini del comparability exercise nel caso dei biosimilari.

logici - reumatologici - antidiabetici - psoriasi - antivirali - vaccini) aumenteranno tra il 5 e il 15%, mentre i farmaci chimici tradizionali a brevetto scaduto (broncodilatatori - antiipertensivi - antidiisipidemic)

stanno perdendo rilevanti quote di mercato (Figura 4). Le previsioni sopra riportate possono non esattamente corrispondere alle dinamiche del mercato italiano, che può essere posizionato tra i paesi dove

Figura 4

Forecasting delle prime 10 categorie terapeutiche 2011-2018

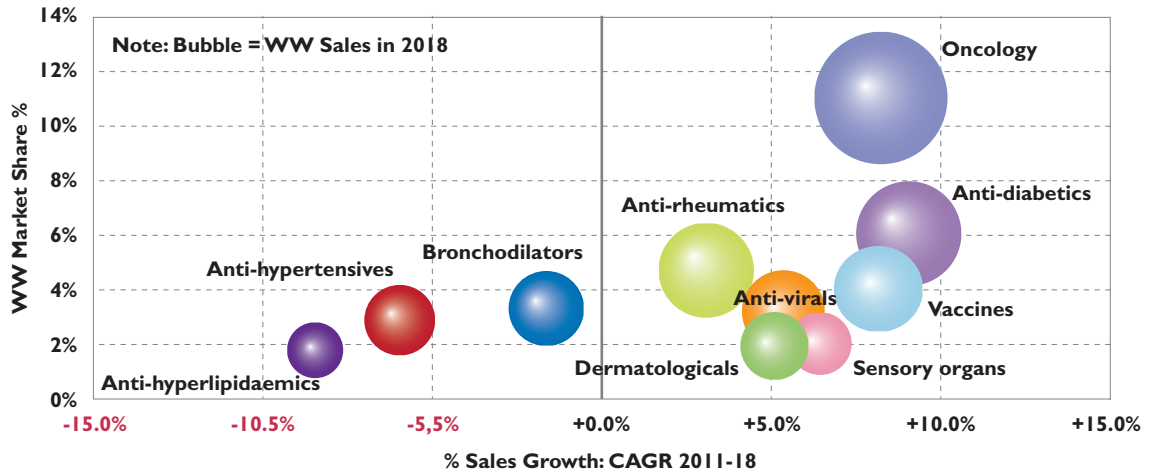
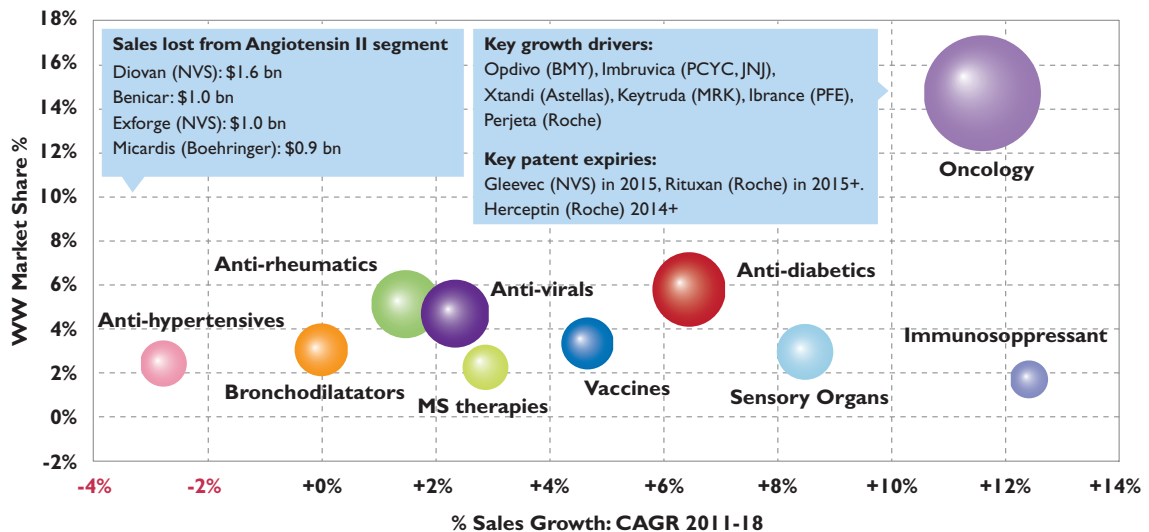


Figura 5

Categorie terapeutiche Top 10 - 2020



Altre fondamentali differenze tra generici - bioequivalenti e biosimilari riguardano il mercato, i prezzi e la rimborsabilità:

- disponibilità sul mercato: immediata per i generici, ritar-

data per i biosimilari dovuta alla complessità regolatoria

- riduzione del prezzo: 40-70% per i generici, 10-25% per i biosimilari disponibili oggi in commercio
- processi di produzione:

semplici per i generici e complessi per i biosimilari (*the process is the drug – the drug is the process*)

- competitività: alta per i generici e bassa per i biosimilari. I dati relativi al fatturato dei

Tabella 1

Confronto tra generici vs biosimilari

Variabile	Generico	Biosimilare
Dimensione	Piccola a singola molecola	Grande insieme di molecole
Struttura	Semplice indipendente dal processo produttivo	Complessa altamente dipendente dal processo
Dati clinici	Bioequivalenza	Comparability exercise Studio fase III
Sorveglianza post-marketing	-	Risk management plan PAES PASS Black triangle

biosimilari a basso grado di complessità disponibili sul mercato Italiano sono illustrati nella **Tabella 2**: i biosimilari rappresentano una quota del 12,5% del mercato totale dei biotecnologici di riferimento, con valori differenti per Epo Onco (14,7%), Epo Nefro (11,8%), filgrastim (27,8%), somatropina (5,0%).

Nella **Figura 6** sono riportati (in blu) per l'anno 2013 le percentuali di consumo dei biosimilari a basso grado di complessità nelle varie regioni italiane e, per ciascuna regione, lo scostamento in termini assoluti della spesa regionale complessiva rispetto al tetto assegnato, le regioni in piano di rientro e l'eventuale emanazione di una delibera regionale per il trattamento con biosimilari in prima linea dei pazienti naïve.

La variabilità % nei consumi dei biosimilari è molto accentuata con punte che vanno dal + 51,2% del Trentino al 2,5% della Basilicata sulla media nazionale:

Tabella 2

Fatturato biosimilari MAT luglio 2014 - luglio 2015 (IMS Health)

Principio attivo	Fatturato EF - mil di €		%
	Originatori	Biosimilari	
Epoetina (Onco)	172,5	25,4	14,7
Epoetina (Nefro)	266,1	31,5	11,8
Filgrastim	103,1	28,7	27,8
Somatropina	89,9	4,5	5,0
Totale	631,6	90,1	14,3

Tabella 3

EF sales of biotech medicines in 2015 MAT luglio 2014 - luglio 2015 (IMS Health)

Classe Terapeutica 1° livello ATC	Biotech	Fatturato EF 2015	%	% cum
		mil €		
Farmaci oncologici	17	2.033,58	38,2	38,20
Immunosoppressori	20	1.193,90	22,4	60,70
Fattori di coagulazione	3	476,40	9,0	69,60
Interferoni	4	549,10	10,3	79,90
Insuline	5	355,70	6,7	86,60
Prodotti ormonali	4	280,50	5,3	91,90
Epoetine (darbepoetine)	1	247,70	4,7	96,50
Fattori di crescita (pegfilgrastim)	1	92,60	1,7	98,30
Altri	9	91,90	1,7	100,00
Totale	64	5.321,00		

Figura 6

Consumo e spesa per biosimilari (Biosimilari Volume 5 - numero 3 pag. 16 - novembre 2014)

Spesa farmaceutica regionale (HOSP + Terr) (milioni di €) 2013 Scostamento dal tetto	Regione	Consumo totale biosimilari (2013) (Epoetine, Filgrastim, Somatropina) su totale delle tre molecole	Piano di rientro	Delibera regionale di biosimilari 1° scelta per pazienti naïve
-104.041	Lombardia	19,19%		Si
193.466	Lazio	10,34%	Si	
148.384	Campania	32,49%	Si	Si
138.672	Sicilia	15,58%	Si	
-81.836	Veneto	35,20%		
24.599	Piemonte	39,30%	Si	Si
-35.598	Emilia R.	18,19%		
217.146	Puglia	6,38%	Si	
87.224	Toscana	44,61%		Si
56.199	Calabria	6,75%	Si	
18.954	Liguria	10,33%		
111.720	Sardegna	8,77%		Si
19.339	Marche	7,59%		
33.254	Abruzzo	15,03%	Si	
21.548	Friuli V.G.	17,95%		
15.108	Umbria	18,95%		Si
4.937	Basilicata	2,52%		Si
-41.005	Trentino A.A.	51,22%		Si (P.A. Bolzano)
3.229	Molise	15,03%	Si	Si
-3.334	Val d'Aosta	39,30%		

● **5** le regioni con un consumo tra il 30 e il 45% (Campania - Veneto - Piemonte - Toscana - Valle D'Aosta);

● **7** le regioni con un consumo tra il 15 e il 20% (Lombardia - Sicilia - Emilia Romagna - Abruzzo - Friuli - Umbria - Molise)

● **7** con un consumo inferiore al 10% (Lazio - Puglia - Calabria - Liguria - Sardegna - Marche - Basilicata).

I biosimilari ad alto grado di complessità

Nella **Tabella 3** sono indicati i 64 medicinali biotech appartenenti alle diverse categorie terapeutiche che hanno deter-

minato nel 2015 un fatturato superiore a 5,3 miliardi di €.

Di tale mercato la quota più rilevante (38,2%) è costituita dai farmaci biotech oncologici, seguiti dai farmaci biotech immunosoppressori con una quota pari al 22,4%: pertanto, nel mercato economicamente molto rilevante dei biotech, due categorie di medicinali biotech coprono cumulativamente oltre il 60% del mercato.

È iniziata dal 2013 la scadenza brevettuale di medicinali biotech con fatturati molto elevati (blockbusters); in particolare in 6 anni - da novembre 2013 a dicembre 2019 - perdono i

brevetti **7 biotech blockbusters** elencati nella **Tabella 4**.

Si tratta di medicinali biotech che hanno fatto registrare nel 2015 un fatturato di circa 1,2 miliardi di €.

Tra i biotech a brevetto scaduto al 2015 solo per 2 (infliximab - Remicade® ed etanercept - Enbrel®) sono stati registrati da EMA i biosimilari (Inflectra® - Hospira, Remsima® - Celltrion, Benepali® - Biogen), che attualmente risultano autorizzati e rimborsati in Italia con un prezzo e un costo di trattamento ridotti rispettivamente del 25% e del 31% rispetto al *biotech originator*.

Tabella 4

Biotech Blockbuster scadenza brevettuale e fatturato

Farmaci biotecnologici	Prodotto	Ditta	Scadenza e brevetto	Fatturato 2015
Rituximab	MabThera®	Roche	02-11-13	174,90
Trastuzumab	Herceptin®	Roche	29-07-14	235,70
Infliximab	Remicade®	MSD	13-08-14	103,70
Cetuximab	Erbix®	Merck Serono	15-09-14	45,80
Etanercept	Enbrel®	Pfizer	02-02-15	210,40
Adalimumab	Humira®	AbbVie	16-04-18	246,20
Bevacizumab	Avastin®	Roche	16-02-19	176,60
Totale				1.193,30
Elaborazioni dati Assogenerici - OsMed - IMS Health				

La nuova strategia delle Big Pharma Biotech

Finora il mercato dei biosimilari a basso grado di complessità (epoetina - filgastrim - somatropina) è stato molto limitato e addirittura del tutto residuale in alcune regioni italiane (vedi Figura 6).

Peraltro il trattamento con biosimilari è stato oggetto di un forte dibattito all'interno delle società scientifiche, di un contenzioso presso il TAR e il Consiglio di Stato.

La strategia delle Big Pharma produttrici è stata quella di difendere il prodotto biotech e le quote di mercato, di sottolineare le differenze tra biotech e biosimilari configurando quindi un mercato contrapposto.

Ma nel febbraio 2015 è avvenuto un fatto che comporterà una modifica profonda e radicale nel mercato dei biosimilari: ovvero l'acquisizione di Hospira (produttrice del biosimilare Inflectra®) da parte di Pfizer, il che significa che la più grande Big Pharma Biotech a livello mondiale irrompe sul mercato dei biosimilari.

D'altra parte era impensabile che un mercato di circa 70 miliardi di \$ (a tanto ammonta il mercato dei biotech a brevetto scaduto) fosse lasciato nelle mani di poche *small companies*. Tutto ciò avrà un effetto dirompente sul mercato dei biosimilari, sulla competitività dei prezzi dei biosimilari rispetto ai biotecnologici a brevetto scaduto, in quanto è verosimile che la stessa azienda produttrice di farmaci innovativi biotech possa essere sito di produzione di biosimilari.

Ma l'acquisizione di Hospira da parte di Pfizer è solo l'esempio più eclatante di un processo ampio e profondo in base al quale le più grandi aziende biotech sono entrate nel mercato del biosimilare con accordi di varia natura: acquisizione, *joint venture*, *business unit*, *CRAMS providers* (*customer research and manufacturing service*).

Nella **Tabella 5** sono elencate 7 delle più grandi Aziende biotech (Biogen, Pfizer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Teva, Amgen, Baxter) che hanno stipulato accordi con le Aziende di biosimilari sia tradizionali (Sandoz - Hospira -

Celltrion - Mundipharma - Lonza - Ega - Coherus) sia *players outside* (Samsung - Fujifilm), per la produzione dei biosimilari a brevetto scaduto (infliximab - rituximab - trastuzumab - etanercept) o in scadenza al 2019 (adalimumab - bevacizumab).

Focus su rituximab

Una molecola su cui si può fare un'analisi approfondita dei possibili impatti nella pratica clinica con l'ingresso dei suoi biosimilari è rituximab (MabThera®), farmaco per il quale il brevetto è scaduto a novembre 2013 e che è caratterizzato da indicazioni plurime quali artrite reumatoide ed ematologia (leucemia linfocitica cronica - LLC e linfoma non Hodgkin - LNH, linfoma follicolare e linfoma diffuso a grandi cellule).

Rituximab in reumatologia

Di seguito sono riportate alcune tabelle riassuntive.

● **Tabella 6:** farmaci indicati nel trattamento dell'artrite reumatoide, via di somministrazione e meccanismo di azione.

Tabella 5

Joint Ventures Biotech Companies - Biosimilar Companies (AboutPharma - aprile 2015 n.127)

Azienda Biotech	Azienda Biosimilar	Biosimilars	Accordo
Biogen	Samsung Bioepis	Etanercept	Joint Venture
		Infliximab	
		Adalimumab	
Pfizer	Hospira	Inflectra	Acquisizione
	Celltrion Mundipharma	Remsima®	Joint Venture
Novartis	Sandoz	Rituximab Adalimumab Etanercept	Generic Company
BI		Trastuzumab Adalimumab Bevacizumab	BU Cessione a terzi
TEVA	Lonza		Crams Provider
Amgen	Ega		Generic Company
Baxter	Coherus	Etanercept	Joint Venture

Tabella 6

Farmaci indicati nel trattamento dell'artrite reumatoide, via di somministrazione e meccanismo di azione

Principio attivo	Specialità	Ditta	Modalità di somministrazione	Meccanismo
Adalimumab	HUMIRA®	AbbVie	SC	anti-TNF
Infliximab	REMICADE®	MSD	EV	
	REMSIMA®	Celltrion	EV	
	INFLECTRA®	Hospira	EV	
Etanercept	ENBREL®	Pfizer	SC	
Golimumab	SIMPONI®	MSD	SC	
Certolizumab	CIMZIA®	UCB	SC	
Ustekinumab*	STELARA®	Janssen	SC	anti-IL 12-23
Abatacept	ORENCIA®	BMS	EV/SC	T-Cell
Tocilizumab	ROACTEMRA®	Roche	EV/SC	anti-IL 6R
Rituximab	MabThera®	Roche	EV	B-Cell
Anakinra	KINERET®	Sobi	SC	Anti IL 1
Vedolizumab**	ENTYVIO®	Takeda	EV	anti-α4β7

SC: sottocute; EV: endovena; * indicato solo in psoriasi e artrite psoriasica; ** indicato in malattie infiammatorie intestinali

● **Tabella 7:** la spesa MAT 2015 dei farmaci biologici per le indicazioni reumatologiche, psoriasiche e per le malattie croniche intestinali (MICI); la spesa complessiva è stata di

822 milioni di € di cui il 71% (538,8 milioni di €) per la reumatologia, 15% (123,3 milioni di €) per la psoriasi e 14% (115,1 milioni di €) per le MICI.

● **Tabella 8:** il costo semestrale netto dei farmaci biologici per il trattamento della AR varia da 4098 € a 6961 € con un costo di trattamento di rituximab - MabThera® di 5552 €.

Tabella 7

Spesa MAT 2015 per area terapeutica

Reuma	AR	328,8	40%	71%
	SA	90,4	11%	
	APS	164,5	20%	
Totale		583,8		
Derma	PSO	123,3	15%	15%
Totale		123,3		
MICI	MC	74,0	9%	14%
	CU	41,0	5%	
Totale		115,1		
Totale complessivo		822,2		

Elaborazioni su dati IMS Health

AR: artrite reumatoide; SA: spondilite anchilosante; APS: artrite psoriasica; PSO: psoriasi; MC: morbo di Crohn; CU: colite ulcerosa

Tabella 8

Costo trattamento semestrale secondo dosaggio da scheda tecnica e condizioni negoziali

Principio attivo	Specialità	Ditta	Costi netti semestrali	Δ%
Infliximab	REMICADE®	MSD	6.961	-
Etanercept	ENBREL®	Pfizer	5.913	-15,0%
Golimumab	SIMPONI®	MSD	5.839	-16,1%
Adalimumab	HUMIRA®	AbbVie	5.311	-23,7%
Infliximab	REMSIMA®	Celltrion	5.232	-25,0%
Infliximab	INFLECTRA®	Hospira	5.232	-25,0%
Certolizumab	CIMZIA®	UCB	4.098	-41,1%
Abatacept	ORENCIA®	BMS	6.212	-
Tocilizumab	ROACTMERA®	Roche	5.717	-7,0%
Rituximab	MabThera®	Roche	5.552	-10,6%

Tabella 9

Indicazioni di rituximab - MabThera® in ematologia

Confezione	Indicazioni
EV* 2 fiale 100 mg 10 mL 1 fiala 500 mg 50 mL EV - infusione (2,5 h)	LLC LNH follicolare
SC* flac 15 ml/120 mg/mL 1400 mg SC (5-6 min)	LNH follicolare

* Per la somministrazione e il dosaggio di rituximab EV e di rituximab SC nelle indicazioni autorizzate, vedi scheda tecnica

Rituximab in ematologia

Di seguito sono riportate delle tabelle *self-explaining* di rituximab - MabThera® in ematologia.

● **Tabella 9:** indicazioni in ematologia di MabThera® (LLC - LNH follicolare) e DLBCL con specificazione delle confezioni, della via di somministrazione e del dosaggio

● **Tabella 10:** nella tabella 10 sono indicati per rituximab - MabThera® e per gli altri far-

Tabella I 0

LLC

Principio attivo	Specialità	Indicazione	Classe	Fornitura	Prescrizione
Rituximab	MabThera® Roche	1° linea: LLC recidiva/feffrattaria e precedentemente non trattata + chemio	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
Ofatumumab	Arzerra® GSK	2° linea: LLC nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
		1° linea: LLC nei pazienti non trattati e non eleggibili per una terapia a base di fludarabina, in combinazione con clorambucile o bendamustina	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
Obinutuzumab	Gazyvaro® Roche	1° linea: LLC + clorambucile in pazienti non pretrattati e non idonei al trattamento con fludarabina	C/Osp	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
Idelalisib	Zydelig® Gilead	1° linea: LLC in pazienti con presenza della mutazione del (17p) o mutazione TP53, che non possono essere sottoposti a chemio-immunoterapia + rituximab	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
		2° linea: LLC in pazienti precedentemente pretrattati + rituximab	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo

Tabella I 1

Farmaci per la LLC in prima e seconda linea - dati elaborati sulla determina AIFA

Linea	Nome commerciale	Share Scheme	Sconti non trasparenti	Dose totale trattamento	Costo trattamento semestrale	Innovatività
1°	Rituximab MabThera®	Tetto di spesa 169 mil 1° anno 173 mil 2° anno	NO	4.945 mg	13.055 (6 infusioni)	
2°	Ofatumumab Arzerra®	CS a 6 mesi sconto 68,8% (+18,8%)	Sì	22.300 mg	14.272 (12 infusioni)	Sì
1°	Ofatumumab Arzerra®	PbR a 6 mesi sconto 11%	Sì	6.300 mg	11.529 (6 infusioni)	
1° e 2°	Idelalisib Zydelig®	NO	Sì	300 mg	17.033	

maci con indicazione LLC, la linea di trattamento (prima linea - seconda linea), il regime di fornitura (RNRL) e la prescrizione specialistica (oncologo ed ematologo dei centri ospedalieri individuati dalle

Regioni).

Linfoma non Hodgkin

● **Tabella 12:** nella tabella 12 sono indicati per rituximab - MabThera® e per gli altri farmaci con indicazione LNH, la

linea di trattamento (prima linea - seconda linea), il regime di fornitura (RNRL) e la prescrizione specialistica (oncologo ed ematologo dei centri ospedalieri individuati dalle Regioni). ●

Tabella 12

Farmaci per LNH - dati elaborati su determinie AIFA

Principio attivo	Specialità	Indicazioni*	Classe	Fornitura	Prescrizione
Rituximab	MabThera®	1° linea: linfoma follicolare in stadio III-IV non trattati + chemioterapia 2° linea: LNH, CD20-positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo
Idelalisib	Zydelig®	3° linea: linfoma follicolare in monoterapia in pazienti adulti refrattari a due precedenti linee di trattamento	H	RNRL	Ospedale Oncologo Ematologo

* Per dettagli vedi scheda tecnica

Tabella 13

Farmaci per LNH - dati elaborati su determinie AIFA

Linea	Principio attivo	Via di somministrazione	Tetto	Sconti	Costo trattamento semestrale mantenimento
1°	Rituximab MabThera® Roche	EV	1° anno: 169 mil 2° anno: 173 mil	NO	4.781 € - 1° linea 3.187 € - 2° linea
		SC	NO	NO	4.781 € - 1° linea 3.187 € - 2° linea
3°	Idelalisib Zydelig® Gilead		NO	SI	17.033

Take home messages

1. Costituisce elemento essenziale e decisivo della *governance* farmaceutica in tutti i paesi che i risparmi indotti dai generici e dai biosimilari risultano essenziali per la sostenibilità economica e per l'accesso al mercato dei farmaci innovativi.

2. Nel 2018 si chiude l'era della "genericazione" in quanto tutti i farmaci chimici hanno perso il brevetto: i risparmi indotti dai generici sono stati negli ultimi 15 anni l'elemento compensativo decisivo per la *governance* della farmaceutica territoriale; il tetto non è mai stato sforato e anzi si è ridotto dal 14% del 2007 all'11,35% del 2015.

3. L'era dei biosimilari è iniziata nel 2010 con i primi tre biosimilari di prima generazione (epo-etina - filgrastim - somatropina) e nel 2013 è iniziata la scadenza brevettuale di biotech mABs e a dicembre 2015 risultano *off patent* rituximab, trastuzumab, infliximab, cetuximab ed etanercept con un fatturato pari a 771 milioni di €.

4. Il mercato mondiale dei farmaci biotech è stimato in 700 miliardi di \$ e il mercato di biotech *off patent* (mercato potenziale dei biosimilari) risulta pari a circa 70 miliardi di \$; in Italia il mercato totale dei 64 medicinali biotech risulta pari nel 2015 (MAT giugno 2014 - giugno 2015) a 5321 milioni di €, pari al 28,9% della spesa totale a carico del SSN.

5. Ma nel febbraio 2015 è avvenuto un fatto che comporterà una modifica profonda e radicale nel mercato dei biosimilari: tale fatto è costituito dalla acquisizione di Hospira (produttrice del biosimilare Inflectra®) da parte di Pfizer, il che significa che le più grandi Big Pharma Biotech a livello mondiale irrompono sul mercato dei biosimilari.

6. Rituximab - MabThera® ha perso la copertura brevettuale il 2 novembre 2013, è attesa la *marketing authorization* (MA) da parte di EMA del biosimilare Sandoz GP2013 nel 3Q 2017, mentre BI ha interrotto lo sviluppo del biosimilare di rituximab BI695500.

CAPITOLO 2

Aspetti regolatori e stato dell'arte degli anticorpi monoclonali biosimilari giunti alla fase III di sviluppo

di Fabrizio Condorelli *

L'ingresso sul mercato europeo dei farmaci biosimilari, ovvero delle "riproduzioni" di molecole biotecnologiche non più coperte da esclusività brevettuale, ha ridestato la stessa attenzione e molte delle argomentazioni sull'efficacia e sicurezza già riferite ai farmaci equivalenti o generici di molecole innovatrici (*branded*) ottenute, però, tramite sintesi chimica (definite anche *small chemical entities*, SCE).

In effetti, l'analogia concettuale tra le due tipologie di farmaci è tale da poter essere erroneamente riassunta con la proposizione "il biosimilare sta al farmaco biotecnologico come il generico sta alla SCE".

Biosimilarità e genericazione sono, infatti, definizioni regolatorie che nascono nell'ottica di stimolare l'ingresso sul mercato di più produttori di una stessa molecola e non con lo scopo di offrire terapie innovative; inoltre attraverso la libera competizione sul mercato e la conseguente riduzione dei prezzi, si intende facilitare l'accesso alle terapie consentendo, al contempo, un risparmio di risorse, da parte dei Sistemi sanitari nazionali, reinvestibili in un più ampio utilizzo di terapie innovative a maggior costo.

Nel caso dei farmaci biotecnologici, la varietà e la "incontrollabilità" delle modifiche che gli organismi viventi possono apportare al prodotto finale introducono incertezza

Se l'assoluta e inequivocabile riproducibilità di una struttura chimica, indipendentemente dal processo impiegato per ottenerla, rende la produzione di un farmaco "copia" un processo facilmente verificabile, non altrettanto si può dire per le molecole più complesse, come fattori di crescita e anticorpi monoclonali, ottenuti attraverso l'impiego di organismi viventi (in genere linee cellulari). L'assoluta certezza che caratterizza la prima condizione, infatti, rende inutile la verifica clinica dell'efficacia terapeutica, a patto che siano rispettati gli standard qualitativi e di sicurezza della formulazione (con particolare riguardo al contenuto in impurezze ed eccipienti) e sia documentata la

sovrapposibilità nel profilo farmacocinetico del farmaco generico rispetto al *branded* di riferimento, ovvero la loro bioequivalenza.

Diversamente, nel caso dei farmaci biotecnologici, a introdurre elementi di "incertezza" sul prodotto finale non giocano tanto le dimensioni (sia pur ragguardevoli nel caso degli anticorpi monoclonali), ma la varietà ed, entro certi limiti, la "incontrollabilità" delle modifiche che gli organismi viventi, usati nel processo di produzione, possono apportare al prodotto finale.

Limitando l'esempio ai farmaci biotecnologici di natura proteica (la maggior parte di quelli presenti, oggi, in commercio), l'inevitabile eterogeneità che caratterizza le cellule impiegate come "bioreattori" è ragione di una varietà di modifiche definite post-traduzionali (perché successive alla sintesi della proteina stessa) rappresentate da: fosforilazioni, glicosilazioni, acetilazioni, lipidazioni; tali modifiche, estremamente sensibili alle minime variazioni del processo produttivo, sono capaci di modificare la struttura tridimensionale delle proteine, la loro capacità di interagire con altre molecole, la stabilità e, in ultima analisi, la funzione. Per effetto di quanto detto, il processo produttivo di un farmaco biotecnologico genererà,

* Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

pur partendo da “ingredienti” noti (ad esempio la sequenza di Dna codificante, la tipologia cellulare necessaria alla sintesi del farmaco), una miscela di prodotti simili, ma non identici.

Inoltre, la composizione qualitativa di questa miscela di prodotti finali potrà variare a seguito di piccole, apparentemente trascurabili, modifiche del processo stesso (modifiche nelle metodiche, nelle forniture di reagenti di base, ambientali, ecc.).

Ne consegue che, nel caso dei farmaci biotecnologici, sia inevitabile l'identificazione del prodotto con il processo impiegato per ottenerlo.

Ragionando, quindi, su solide basi scientifiche e sull'identificazione delle criticità intrinseche alla natura del farmaco biotecnologico e al relativo “sistema” produttivo, risulta consequenziale identificare almeno due elementi di novità di cui un esercizio regolatorio deve tenere conto:

i) gli inevitabili aggiornamenti del processo produttivo, successivi alla prima immissione in commercio di un farmaco biotecnologico, sia originator sia biosimilare, possono essere fonte di alterazione del suo profilo di efficacia/sicurezza e pertanto è normato dalla linea guida ICH-Q5E sottoscritta sia da EMA sia da FDA;

ii) la semplice verifica della bioequivalenza è un parametro valutativo inadeguato per l'immissione in commercio di un biosimilare del farmaco biotecnologico.

Le risposte delle Agenzie Regolatorie nel mondo

Per cercare di comprendere al meglio la situazione attuale dei

biosimilari e orientarsi in una selva di denominazioni differenti, spesso non sinonimiche (*biosimilars, follow on, similar biotherapeutic products, subsequent entry biologics* in contrapposizione ai *non-comparable biotherapeutic product*) è necessario comprendere le importanti diversità che, nel mondo, caratterizzano i diversi percorsi regolatori presso le varie Agenzie del farmaco.

Cercando di semplificare il panorama, si può asserire che i processi regolatori più nitida-

È inevitabile l'identificazione del prodotto biotech con il processo impiegato per ottenerlo

mente connotati in termini di strategie e terminologie sono certamente quelli ispirati dai principi concertati all'interno dell'*International Council for Harmonisation (ICH)*, che racchiude, a oggi, le Agenzie Regolatorie della Svizzera (*SwissMedic*), quella centrale europea (*EMA*), degli Stati Uniti (*FDA*), del Giappone (*PMDA*) e del Canada (*HC*), riprese ed assimilate, nel 2009, anche dall'*OMS*, con il documento intitolato *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)* (1).

Di contro, nei Paesi dell'area asiatica e di quella centro-sudamericana troviamo situazioni assai meno definibili e verifi-

cabili, con le rare eccezioni rappresentate delle Agenzie coreana (*MFDS*) e australiana (*TGA*), allineate alle posizioni dell'*ICH*.

Le ragioni di questa contrapposizione riguardano essenzialmente la chiara definizione delle prove sperimentali richieste a supporto della domanda di registrazione di un candidato biosimilare nonché il valore e la priorità da attribuire alle verifiche pre-cliniche e cliniche.

L'impostazione di EMA e FDA

Tra le Agenzie affiliate all'*ICH*, quelle che posseggono le procedure più consolidate sono l'*EMA* e l'*FDA*. In realtà l'*FDA* ha solo quattro *guidelines* in vigore (le altre sono in *draft* o ancora in fase di redazione), motivo per cui l'approvazione del primo biosimilare in US risale allo scorso anno.

È interessante sottolineare come, per entrambe, i principi che normano l'entrata in commercio dei biosimilari prendano ispirazione dalla regolamentazione applicata ai cambiamenti del processo produttivo dei farmaci biotecnologici innovatori.

Nel settembre del 2004, infatti, l'*ICH* aveva introdotto, per la prima volta, il concetto di “esercizio di comparazione” (*comparability exercise*) quale principio fondante della procedura valutativa del farmaco, le cui linee guida sono contenute nel documento *ICH-Q5E (2)*.

Con tale metodo si intendeva, appunto, scongiurare i rischi relativi alla perdita di efficacia e sicurezza connessi ai continui cambiamenti cui il farmaco biotecnologico (*originator* o biosimilare) va incontro per

l'inevitabile aggiornamento del suo processo produttivo.

L'elemento dirimpante di questo documento, adottato fattivamente dall'EMA nel dicembre del 2004, era quello di individuare, come fine ultimo del processo di valutazione, che la verifica della nuova "versione" di un farmaco biotecnologico fosse simile, ma non per forza identica (data la sua natura intrinsecamente micro-eterogenea), a quella precedente.

Il fatto ancor più rilevante, però, fu quello di indicare gli aspetti qualitativi e strutturali del farmaco quali fulcro di questo esercizio di raffronto, in modo tale che l'eventuale dimostrazione di una completa sovrapposibilità qualitativo/strutturale rendesse superflua un'ulteriore verifica clinica.

Tradotto in altri termini, si affermava il principio per cui, in questo tipo di registrazioni, le garanzie circa l'efficacia e la sicurezza del farmaco sono ottenute implicitamente attraverso la verifica di qualità.

Non sorprenderà dunque che l'EMA, allorché nel 2005 (allora EMEA) diviene il primo organo regolatorio mondiale a normare l'entrata in commercio dei farmaci biotecnologici simili a quelli a brevetto scaduto, ritiene di partire proprio dal principio del *comparability exercise* per la dimostrazione della loro similarità, e non identità biologica, con il farmaco innovatore.

È così che nasce il concetto di biosimilarità del farmaco biotecnologico "copia" che, come per la valutazione dei cambiamenti del processo produttivo, dovrà dimostrare, prima di tutto, la sua comparabilità con gli aspetti qualitativo/struttura-

li del farmaco biotecnologico a brevetto scaduto.

EMA ha modificato il suo approccio con la revisione della "*guideline on similar biological medicinal products*": il medicinale di riferimento utilizzato per lo sviluppo del biosimilare dovrà essere autorizzato nella *European Economic Area* (EEA). Tuttavia, al fine di facilitare lo sviluppo globale di questi medicinali, EMA apre alla possibilità di utilizzare, solo per alcuni studi clinici e studi *in vivo* non clinici (dove opportuno),

EMA ha varato il "comparability exercise" per dimostrare la similarità, e non l'identità, con l'innovatore

un medicinale di riferimento autorizzato fuori dalla EEA.

Il medicinale di riferimento dovrà comunque essere stato approvato in accordo a standard regolatori/qualitativi comparabili a quelli dei paesi EEA, vale a dire paesi che fanno uso di linee guida ICH (EU, US, Giappone).

Riguardo agli aspetti qualitativo/strutturali, il *know-how* maturato nella creazione del processo produttivo, secretato e in possesso della sola Azienda "originatrice", garantisce a essa un significativo vantaggio di conoscenze utili a individuare gli elementi critici per prevedere le ripercussioni, sul prodotto finale, di eventuali cam-

biamenti dello stesso processo.

Ciò si tramuta, in termini pratici, in una importante mole di lavoro aggiuntiva richiesta all'azienda del biosimilare, la quale si troverà a ripercorrere "al buio" il cammino già percorso dall'azienda dell'innovatore e con l'obbligo di verificarne la validità mediante, appunto, l'esercizio di comparazione strutturale/qualitativo.

Pertanto, l'EMA, riconoscendo nella produzione di un farmaco "copia" un procedimento ben più complesso della semplice "ri-produzione" da parte della medesima azienda che l'ha brevettato, impone solo al biosimilare una validazione attraverso studi clinici *ad hoc* che ne verifichino la sovrapposibilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il biotecnologico di riferimento.

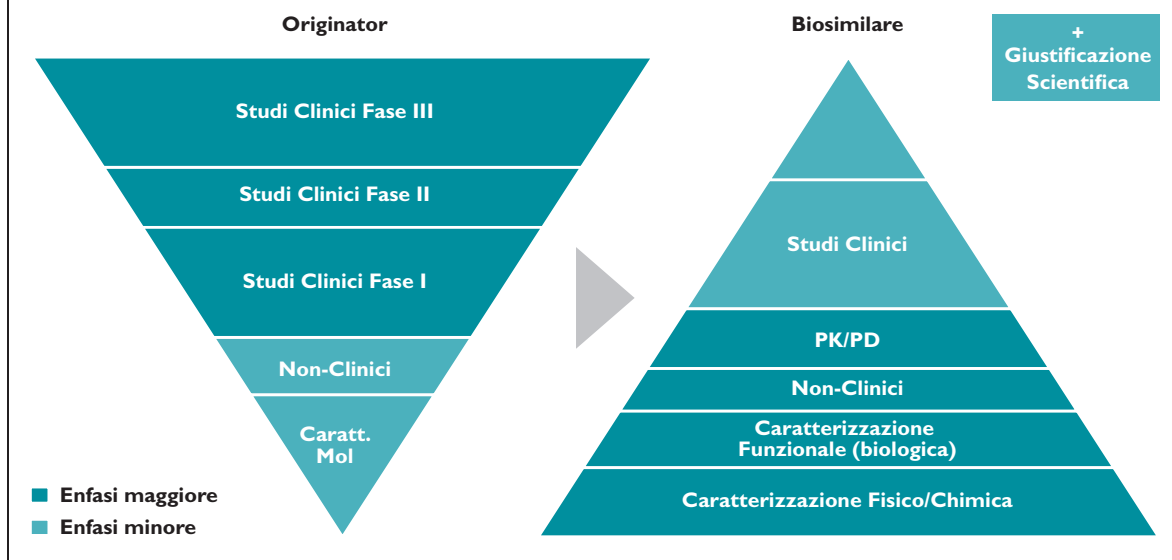
Nello specifico, per lo *stepwise comparability exercise* di biosimilarità, si renderanno necessari: test analitici *in vitro*, uno o più studi clinici sia di fase I, per la valutazione dei profili farmacocinetici (ove possibile anche farmacodinamici), sia di fase III, per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza.

Per gli studi di fase III sono stati concordati con EMA studi con *response rate* (es. *overall response rate* - ORR e *pathologic complete response* - pCR) come *endpoint* primario e disegno statistico di equivalenza con margini di confidenza pari a $\pm 15\%$.

Nel caso in cui il farmaco innovatore di riferimento sia stato registrato per più indicazioni cliniche, è accettato dall'EMA che gli studi di fase I e III siano condotti sulla sola popolazione individuata come la più sensibile e omogenea da

Figura 7

Rappresentazione grafica della ripartizione degli “oneri” richiesti alle Aziende nella registrazione del farmaco biotecnologico innovatore o di quello biosimilare



un punto di vista di efficacia e sicurezza/immunogenicità per verificare le eventuali differenze innovatore/biosimilare.

Una possibile conseguenza di ciò sta nel fatto che siano ammissibili, eventualmente, studi che contengano una fase III condotta su una categoria di pazienti differente da quella coinvolta per la fase I.

Altro aspetto importante, che discende da questa impostazione, è la possibile estrapolazione delle indicazioni terapeutiche approvate, intesa come l'opportunità che ha un'azienda del biosimilare di richiedere l'approvazione anche per tutte quelle indicazioni non investigate direttamente nel corso degli studi clinici registrati, ma già approvate per il farmaco di riferimento.

Un elemento estremamente delicato nella valutazione della biosimilarità sta nel definire, per i diversi saggi di qualità, si-

curezza ed efficacia impiegati in questi studi, gli opportuni limiti di “tolleranza” entro i quali considerare trascurabili le inevitabili differenze tra il farmaco di riferimento e il suo potenziale biosimilare.

Il farmaco biotecnologico, come più volte rimarcato, è per sua natura “variabile” nel tempo, ovvero è inevitabile che lotti diversi dello stesso farmaco facciano registrare delle variazioni nei valori sperimentali, ancorché di modesta entità.

D'altro canto, parlando degli studi sull'uomo, è inevitabile che le differenze interindividuali, per quanto mitigate dalla randomizzazione dei gruppi di studio, portino a risposte biologiche variabili.

Proprio per ovviare in qualche modo a questa “variabilità” intrinseca sia allo studio sia al suo oggetto, l'EMA impone che l'esercizio di comparazione tra biotecnologico innova-

tore e il suo potenziale biosimilare coinvolga più lotti di entrambi i farmaci, in tal modo consentendo di poter giudicare, di volta in volta, l'intervallo di variabilità “naturale” per quella determinata molecola.

La natura comparativa della valutazione di un biosimilare rende inutili gli studi di fase II, impiegati per l'identificazione della dose terapeutica (*dose-finding*) in quanto, per definizione regolatoria, il biosimilare deve essere valutato per le medesime modalità di somministrazione (dose, via e frequenza di somministrazione) già approvate per il biotecnologico innovatore.

Quanto detto è riassumibile nella diversa ripartizione degli “oneri di prova” richiesti per la registrazione di un biotecnologico innovatore rispetto a un suo biosimilare, rappresentata in **Figura 7**.

Altro aspetto fondamentale di

questo nuovo esercizio regolatorio è la particolare accortezza rivolta alle possibili problematiche di natura immunologica, più comuni nell'uso dei farmaci biotecnologici, senza distinzione tra innovatore e biosimilare.

I principi di strutturazione di uno studio clinico, che impongono delle limitazioni circa la durata e il numero di pazienti arruolabili, possono, infatti, determinare una sottostima degli eventi avversi di natura immunologica.

Per ovviare a questi rischi, l'EMA definisce un particolare corso post-registrativo del farmaco biotecnologico, costituito da una farmacovigilanza "attiva" imposta alle Aziende.

Nello specifico, lo Sponsor, oltre a dettagliare, all'interno del dossier che sarà valutato dall'Agenzia, il programma di previsione, identificazione e gestione dei rischi, dovrà produrre in modo cadenzato gli PSUR che sono richiesti per tutta la vita del prodotto e seguono una ciclicità ben definita, specialmente per i primi anni (semestrale, annuale, triennale); inoltre al momento di approvazione EMA può richiedere studi di PASS o PAES.

All'inizio di quest'anno, al fine di enfatizzare ulteriormente l'attenzione su questi aspetti (anche e soprattutto presso il personale sanitario) l'EMA decide di introdurre l'uso di un pittogramma, il "black triangle" (▼), che sottolinei la necessità di un monitoraggio addizionale.

Il simbolo, presente sia a fianco del nome del farmaco biotecnologico, nella lista pubblicata sul sito internet dell'Agenzia (3), sia nel cosiddetto *European Public Assessment*

Report (EPAR, contenente tutti i dati relativi alla registrazione del farmaco stesso) nonché su RCP e foglietto illustrativo, accompagnerà il farmaco per i cinque anni successivi alla registrazione o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale.

Per effetto di quanto detto, tutti i farmaci biotecnologici innovatori per cui esistano dei biosimilari sono sprovvisti del simbolo, essendo stati regi-

*Data la natura
"cangiante"
di questi farmaci,
EMA impone
alle aziende
una farmacovigilanza
"attiva" e continua*

strati da almeno 10-12 anni; di contro, tutti i relativi biosimilari, presenti sul mercato da meno di 5 anni, risulteranno "marchiati" in tal senso.

Tra gli elementi di maggior efficacia del processo di registrazione dei farmaci biotecnologici biosimilari ideato dall'EMA vi è la sua strutturazione per "gradi" successivi (*step-wise*); in altri termini, l'avanzamento dello studio fino all'eventuale approvazione avviene solo dopo il superamento di verifiche intermedie (*quality > pre-clinica > first-time in human-fase I > fase III*) e, soprattutto, sulla base della totalità delle evidenze prodotte a supporto.

Tutto ciò, oltre a rispondere a una necessità di filtraggio delle richieste di registrazione, consente di facilitare e ottimizzare il compito sia di chi valuta (il CHMP dell'EMA), sia di chi è valutato (lo Sponsor).

L'Agenzia Regolatoria, infatti, in veste di *advisor* prima ancora che di giudice finale, offre la possibilità di un dialogo, con un comitato di esperti: lo *Scientific Advice Working Party* (SAWP) il cui parere deve poi essere ratificato dal CHMP, sulle diverse problematiche riguardanti la strutturazione degli studi, consentendo, da una parte, d'incrementare le probabilità di successo di una registrazione (diminuendo l'incertezza sui parametri di giudizio), dall'altro di favorire l'integrazione e il miglioramento delle linee guida sui farmaci biotecnologici (attraverso il confronto con gli stessi Sponsor).

Proprio grazie a questo confronto, l'EMA ha pubblicato, nel 2011, un aggiornamento delle sue linee guida: lo sviluppo di un biosimilare non è stabilire il beneficio del trattamento per il paziente ma la biosimilarità, cioè il biosimilare deve dimostrarsi equivalente al *brand* di riferimento.

Per i biosimilari EMA consiglia studi di equivalenza randomizzati in doppio cieco al fine di confermare assenza di differenze significative tra i due farmaci.

La valenza terapeutica e la sicurezza, infatti, non sono parametri di giudizio primario, essendo già stati verificati per il farmaco innovatore, ma solo elementi di comparazione per il biosimilare.

Nello stesso periodo l'Agenzia procede, inoltre, con la pubbli-

cazione di una serie di linee guida specifiche per famiglie o tipologie di farmaci biotecnologici, tra le quali quelle dedicate agli anticorpi monoclonali, trattate più avanti in questo capitolo.

Rispetto a quanto detto, l'FDA, che ha dovuto fronteggiare il problema delle "copie" dei farmaci biotecnologici solo successivamente all'EMA (per le differenze esistenti tra le scadenze brevettuali negli Stati Uniti e nel nostro continente), ha di fatto recepito l'esperienza europea, pur con qualche novità sul piano concettuale delle procedure, su alcuni aspetti terminologici connessi all'introduzione dell'intercambiabilità automatica tra *reference* e *biosimilar*, e sugli aspetti legali che normano l'esclusività sul mercato.

Se la necessità e l'urgenza di stimolare l'ingresso dei biosimilari sul mercato statunitense erano state sottolineate già nel 2009 dal *Biologics Price Competition and Innovation Act*, solo nel 2013, con l'integrazione della sezione 351k al *Public Health Service-Act* (PHS-Act) (4), vengono definite le linee guida del processo di valutazione che ha prodotto, nel marzo del 2015, la prima approvazione di un biosimilare da parte dell'FDA (il filgrastim-sndz, Zarxio®, forma ricombinante del G-CSF).

Come detto, in analogia a quanto stabilito dall'EMA e ribadito dall'OMS, il *comparability exercise* con il farmaco biotecnologico innovatore (il *reference*, approvato secondo le linee guida enunciate nella sezione 351a del PHS-Act), rappresenta il fulcro del processo di registrazione di un *biosimilar* presso l'FDA.

Anche l'FDA sottolinea come la verifica di biosimilarità si basi essenzialmente su studi: a. analitici, indicati come imprescindibili, per la verifica qualitativa del farmaco; b. sugli animali, dunque per la verifica pre-clinica del meccanismo terapeutico; c. sull'uomo, per dimostrare l'equivalenza in efficacia e sicurezza con il *reference*.

Ciò che viene rimarcato è che: minimi scostamenti sul piano qualitativo/strutturale, soprattutto per le componenti clinicamente inattive del prodotto,

La FDA americana ha innovato l'esperienza UE introducendo la certificazione di "interchangeable biological product"

sono da considerare tollerabili a patto che non vi siano differenze cliniche significative in termini di sicurezza, potenza e purezza del farmaco biotecnologico in valutazione rispetto al *reference* (sezione 351i del PHS-Act) (4).

Nel paragrafo successivo della sezione 351k, si aggiunge che l'FDA avoca a sé la discrezionalità di ritenere superflue una o più delle tipologie di studio sopra descritte; per tale ragione, l'Agenzia incoraggia gli Sponsor a contattare le specifiche Commissioni di Revisione, al fine di concertare il disegno degli studi registrativi.

E da sottolineare come l'elemento di forte innovazione

concettuale contenuto in questo paragrafo non stia nell'opportunità di dialogo offerta dall'FDA alle Aziende del farmaco, già descritta per il sistema europeo, ma nella possibilità concreta di stralciare gli studi clinici da quelli necessari alla approvazione regolatoria, eventualità già concretizzatasi per gli studi che porteranno alla registrazione delle prime eparine biosimilari a "basso peso molecolare".

Un altro aspetto di grande novità contenuto nel documento statunitense è la definizione di un percorso regolatorio aggiuntivo atto a ottenere la certificazione di *interchangeable biological product* (IBP) (4).

In questo caso, lo Sponsor è tenuto a dimostrare, al confronto con il *reference*, non solo la biosimilarità qualitativo/strutturale della propria molecola e la sua equivalenza clinica rispetto a una singola indicazione "sensibile", bensì la sua sovrapponibilità terapeutica per tutte le indicazioni attribuite al *reference*, nonché la sua sicurezza nella pratica dell'intercambiabilità in corso di trattamento (*switch*) con esso.

Sebbene, a oggi, nessuna Azienda abbia intrapreso la strada di una registrazione di questo tipo, si può immaginare che questa risponda alla necessità di introdurre, *ope legis*, l'intercambiabilità del *reference* con il suo *biosimilar*, identificata come elemento centrale per una reale apertura del mercato ai farmaci biosimilari. Probabilmente, allo scopo di stimolare la scelta delle Aziende verso questo tipo di registrazione, certamente più onerosa, l'FDA ha creato una forma di "protezione", costituita da un periodo di esclusività

(*exclusivity*), anche per il primo IBP arrivato sul mercato, che può variare da 12 a 42 mesi, in caso di procedure legali che ne rallentino la reale entrata in commercio.

Se su questo fronte si può dire che l'FDA abbia compiuto un passo in più rispetto all'EMA che, al contrario, in merito allo *switch*, ha lasciato la piena libertà decisionale alle singole Agenzie Nazionali, va altresì sottolineato come il problema dello *switch* sia marginale nell'ambito di applicazione oncologica rispetto a quanto non lo sia per patologie che prevedano cure protratte durante tutto il corso della vita di un paziente.

Di contro, è da segnalare come l'FDA, nell'ottica di favorire la tracciabilità dei farmaci biologici ai fini della farmacovigilanza, ha adottato una diversa strategia di *naming* del farmaco.

Mentre l'EMA prevede la registrazione del biosimilare con un *proprietary name* (ad esempio i due biosimilari dell'infliximab sono identificati dai nomi Remsima® e Inflectra®), l'FDA sta ancora discutendo il possibile utilizzo oltre al *proprietary name*, di una sigla di quattro lettere, posta accanto al nome della molecola, indicativa dell'Azienda produttrice (ad esempio Zarxio®, filgrastim-sndz a richiamare il produttore Sandoz).

Idealmente, infatti, la registrazione della terapia sulla cartella del paziente, soprattutto nei casi di sostituzione automatica da parte del farmacista, dovrebbe avvenire impiegando la denominazione molecolare seguita dalla sigla aziendale, favorendo un immediato collegamento con le eventuali reazio-

ni avverse e, dunque, un corretto esercizio di farmacovigilanza.

La direttiva EU di farmacovigilanza impone tracciabilità per *brand name* e numero lotto. In Italia il recepimento di tale direttiva è avvenuto lo scorso anno.

Sempre riguardo al concetto dell'*exclusivity* sul mercato, stavolta riferita al farmaco *reference*, l'FDA indica perentoriamente e univocamente in 12 anni la sua estensione temporale a partire dalla prima regi-

La stessa FDA sta valutando il possibile utilizzo di una sigla di quattro lettere accanto al nome della molecola

strazione, a cui corrisponde l'estrema variabilità della situazione europea, dovuta all'asincronia esistente nelle approvazioni dei diversi Stati Membri. Inoltre, dato ancor più interessante, l'FDA quantifica in quattro anni dalla registrazione del *reference* il periodo dopo il quale sono consentite le attività di *filing* necessarie per la futura approvazione del *biosimilar*, una limitazione non contemplata dalle norme EMA sulla registrazione di questi farmaci.

Anticorpi monoclonali biosimilari in fase III per la valutazione EMA o FDA

Come detto in precedenza, sia

EMA sia FDA prevedono o hanno già definito aggiornamenti delle linee guida per la valutazione di specifiche classi di biosimilari. In particolare modo, nel caso dei farmaci a base di mAb, l'EMA ha reso effettivi, nel 2012, due documenti che regolamentano:

a. la strutturazione e metodologia degli studi sull'immunogenicità (5);

b. le criticità da affrontare e risolvere nell'impiego dei modelli di studio sia pre-clinici sia clinici (6).

Senza entrare troppo nel dettaglio dei tecnicismi, con il primo documento vengono definite le necessità circa l'uso e affidabilità dei saggi impiegati per l'identificazione degli anticorpi anti-farmaco, la valutazione del loro potenziale neutralizzante il farmaco, la disponibilità di saggi di conferma con relativi controlli e lo sviluppo di programmi per la gestione dei rischi immunologici. Nel secondo documento, invece, si sottolinea l'importanza di un avanzamento graduale, tra la fase pre-clinica e quella nell'uomo, che, sulla base del caso specifico, imponga un numero di prove crescente all'aumentare delle differenze rilevate tra potenziale biosimilare e il suo *reference*.

Nel dettaglio, si indica come primo stadio di studio non-clinico l'uso di saggi *in vitro* per testare il legame dell'anticorpo al suo antigene, nonché la sua funzionalità. La fase pre-clinica includerà saggi *in vivo* solo se resi strettamente necessari dai risultati ottenuti nei primi esperimenti, ma soprattutto in base alla disponibilità di modelli animali realmente predittivi della risposta immunologica umana.

Tabella 14

Studi clinici per candidati biosimilari e Aziende coinvolte

Molecole	EU Clinical Trials Register	ClinicalTrial.gov
Adalimumab**	Amgen, Baxalta, Coherus BioSciences, Boehringer Ingelheim, Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co, Gedeon Richter, Mylan, Pfizer, Sandoz-Hexal, Samsung Bioepis	Baxalta, Biocad, Coherus Biosciences, Boehringer Ingelheim, Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co, Pfizer
Bevacizumab	Amgen, Boehringer Ingelheim, Pfizer	Amgen, Boehringer Ingelheim, mAbxience S.A, Mylan, Pfizer
Etanercept	Gedeon Richter, Samsung Bioepis, Sandoz-Hexal*	Coherus Biosciences, Samsung Bioepis, *Sandoz-Hexal
Infliximab	CellTrion***, Pfizer, Samsung Bioepis	Cell-Trion***, Pfizer, Samsung Bioepis
Ranibizumab	Bioeq GmbH	Bioeq GmbH
Rituximab	Amgen, CellTrion, Gedeon Richter, Mabion, Pfizer, Sandoz-Hexal	CellTrion, Mabion, Sandoz-Hexal
Trastuzumab	Amgen, Mylan, Pfizer, Samsung Bioepis	Biocad, Sandoz-Hexal

* Già approvato da EMA e Commissione EU

** Due application in corso di valutazione da parte di EMA

*** Studio limitato alla verifica di non-inferiorità sotto il profilo di efficacia/sicurezza nel trattamento di pazienti affetti dal Morbo di Crohn.

Per le stesse ragioni di opportunità, l'impiego di primati per gli studi di tossicologia pre-clinica è sconsigliato.

Nella fase clinica, la numerosità dei gruppi di studio sarà definita sulla scia dei risultati ottenuti in fase pre-clinica, partendo da una definizione dei parametri farmacocinetici, che dovranno essere riverificati anche all'interno degli studi volti a verificare la comparabilità di efficacia e sicurezza (di fase III).

Infine, ove possibile, gli studi di fase III dovranno accludere la valutazione di parametri farmacodinamici direttamente correlabili all'efficacia clinica e alla sicurezza del farmaco.

Venendo al dettaglio degli studi clinici attualmente *in fieri*, l'esistenza dei registri EMA (*EU Clinical Trials Register*) (7) e del *National Institute of Health* statunitense (*ClinicalTrial.gov*) (8), trasparenti e disponibili

on-line, consente di delineare la situazione rappresentata nella **Tabella 14**.

Come è possibile notare, il numero di richieste di registrazione in divenire è lievemente maggiore in Europa, rispetto agli Stati Uniti, per ragioni in alcuni casi collegabili alle scadenze brevettuali (più vicine nel Vecchio Continente) ma, probabilmente, anche per la più lunga esperienza che le Aziende hanno potuto sviluppare circa le modalità di valutazione dell'EMA riguardo alla verifica di biosimilarità.

D'altro canto è possibile notare come, tranne rare eccezioni, le stesse Aziende abbiano adottato la strategia di una valutazione contemporanea presso le due Agenzie, inserendo negli studi di comparazione, quando necessario, sia il farmaco biologico innovatore registrato in Europa sia quello approvato negli Stati Uniti (ad

esempio nel caso del rituximab, rispettivamente, MabThera® e Rituxan®).

La situazione nel resto del mondo: il non-comparable biotherapeutic product

A incrementare la complessità del mercato relativo ai farmaci biotecnologici contribuiscono, come anticipato, le registrazioni di Paesi Asiatici (tra gli altri India, Russia e, di recente, Cina) e del Centro/Sud America (quali Argentina, Cile e Messico) di molecole definite *non-comparable biotherapeutic product* (NCBP), secondo procedure poco restrittive e analitiche, se confrontate a quelle adottate da EMA e FDA.

Per comprendere un po' meglio le diversità esistenti tra NCBP e i biosimilari registrati in Europa e Stati Uniti *in primis*, ma anche in Corea e Australia, è possibile rifarsi alla definizione proposta dall'*Inter-*

national Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA).

Questa associazione no-profit, che a livello mondiale raccoglie esperti delle Aziende farmaceutiche internazionali, ma anche delle Associazioni Industriali dei Paesi in via di sviluppo, opera dal 1968 nel settore del farmaco per lo sviluppo e definizione di standard qualitativi quanto più omogenei a livello mondiale.

Stando a quanto definito nel documento sui NCBP (9), pubblicato nel luglio del 2014, in questa categoria rientrano i farmaci biotecnologici approvati tramite studi privi di comparazione, sia qualitativa sia clinica, con un qualsiasi farmaco *reference* e, comunque, secondo procedure regolatorie non in linea con le direttive OMS sugli aspetti qualitativi, di sicurezza e di efficacia dei SBP. Inoltre, si sottolinea che, per questi farmaci, la qualità ed entità dei dati in supporto alla loro registrazione è inadeguata sia a dimostrare la loro efficacia clinica, di per sé, sia l'eventuale similarità a un prodotto già presente sul mercato, al punto da renderne invalutabile il rapporto rischio/beneficio.

In definitiva, i NCBP giungono nella pratica clinica senza un'adeguata verifica qualitativa, nonché in assenza di studi clinici controllati (sia verso placebo, sia di tipo *head-to-head* con il farmaco biotecnologico di riferimento) a causa delle lacune scientifiche e delle inadeguatezze normative di quei Paesi, che abbiano optato per procedure:

a. del tipo impiegato per la valutazione dei generici,

b. abbreviate, per la limitata richiesta di dati in supporto,

Molecole	Paesi
Adalimumab	-
Bevacizumab	Bangladesh, Russia, Perù (?)
Etanercept	Cina, Colombia, India, Messico, Perù
Infliximab	India
Ranibizumab	India
Rituximab	Algeria*, Argentina, Bangladesh, Barbados, Bielorussia, Bolivia, Cile, Corea, El Salvador, Ecuador, Giamaica, Guatemala, Honduras, India, Iran, Messico, Paraguay, Perù, Russia, Turchia (?), Trinidad&Tobago, Ucraina, Vietnam, Yemen
Trastuzumab	Bangladesh, Barbados, Cina, India, Iran, Perù, Russia
* Registrazione revocata	

c. con standard di approvazione non chiaramente enunciati.

È da sottolineare che, in particolare modo per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali (mAb), l'assenza di un'adeguata dimostrazione di sovrapposibilità qualitativo/strutturale nella fase pre-clinica della valutazione dei NCBP, fa sì che questi arrivino allo stadio del *first time in human* senza essere passati da un opportuno filtraggio relativo ai problemi di natura immunologica, con un importante rischio di esposizione per i soggetti inclusi nello studio.

Consequente a questo, anche il calcolo dei rischi per la sicurezza dei pazienti che saranno esposti al farmaco nella vita reale (*real life*) risulterà inficiato, date le limitazioni di numerosità degli arruolamenti e di durata, intrinseci agli studi clinici.

Le differenze qualitativo/strutturali tra NCBP e biotecnologici *reference*, nonché il rischio, abbastanza ovvio, connesso al

loro impiego è peraltro testimoniato dal crescere delle pubblicazioni e segnalazioni a riguardo (10, 11).

NCBP e altri mercati

Per le limitazioni relative all'accesso trasparente alle procedure registrative *in fieri* nel resto del mondo, risulta complicato stilare una lista completa delle molecole arrivate alla fase III di studio.

Pertanto, nella **Tabella 15**, sono indicati solo i NCBP di cui sia in qualche modo documentata l'approvazione, con accanto l'indicazione del Paese in cui sono stati registrati.

Dall'elenco, sono stati esclusi i farmaci approvati in Corea (ad esempio l'etanercept e il trastuzumab) e in Australia (l'infliximab), perché verificati con procedure in accordo con le linee guida OMS sui SBP.

Conclusioni

Sulla base di quanto descritto l'impostazione di EMA e FDA circa la valutazione della biosimilarità tra molecole biotec-

Tabella 16

Sinossi degli aspetti regolatori che caratterizzano l'immissione in commercio del biosimilare in Europa e negli Stati Uniti (EMA e FDA), al confronto con le limitazioni esistenti nella caratterizzazione dei NCBP da parte di altre Agenzie del farmaco

Aspetti Regolatori	Biosimilari-EMA	Biosimilari-FDA	NCBP
Percorso regolatorio regolamentato	Sì	Sì	Non sempre
Comparability exercise	Sì	Sì	NO
Reference elegibile	Solo EMA	Solo FDA	Non previsto
Studi analitici	Sì (prioritari)	Sì (prioritari)	Non richiesti
Studi su animali	Sì (non necessari per gli studi di immunogenicità)	Sì (ma non sempre necessari)	Non sempre presenti
Studi sull'uomo	Sì	Sì (ma non sempre necessari)	Non sempre presenti
Estrapolazione	Sì (ma non automatica)	Sì (ma non automatica)	Sì
Intercambiabilità	Non definita	Sì per IBP	Sì
Esclusività per l'intercambiabilità	NO	Sì	Non definita
Esclusività del reference per l'inizio degli studi di biosimilarità	NO	Sì	Non definita
Esclusività di mercato per il reference	Sì (ma diversa tra Stati EU)	Sì (12 anni)	Sì (ma diversa tra Paesi)
Naming	Proprietary name	Proprietary name + sigla aziendale	Vario

nologiche è imperniata su alcuni principi cardine:

a) il *comparability exercise* con un farmaco innovatore già approvato dalla stessa Agenzia;

b) il riscontro, in prima istanza, di una comparabilità qualitativo/strutturale tra biosimilare e suo *reference*, senza la quale non è possibile procedere verso gli studi clinici;

c) una progressione *step-wise* della valutazione che consente un confronto dialogico tra Autorità regolatoria e Aziende, al fine di integrare gli studi sulla base delle indicazioni delle commissioni tecniche chiamate a giudicare;

d) la possibilità di valutare la sovrapponibilità del profilo efficacia/sicurezza sulla base di un solo modello clinico, dimostrato quale esemplificativo e più "sensibile" relativamente al meccanismo d'azione del farmaco;

e) la possibilità di estendere l'uso terapeutico del biosimilare a tutte le indicazioni registrate per il *reference*, in assenza di studi clinici *ad hoc*.

L'esperienza pratica sulla immissione in commercio dei farmaci biosimilari, ormai decennale in Europa, ha fin qui dimostrato la solidità dei punti sopracitati che, va ricordato, sono il risultato di un confronto scientifico di altissimo profilo culturale, non limitato ad EMA ed FDA, ma esteso anche alle altre Agenzie incluse nell'ICH, appartenenti all'*elite* mondiale della ricerca biomedica. Di contro l'FDA, pur avendo introdotto delle interessanti novità volte a favorire, *de facto*, l'intercambiabilità biosimilare/*reference*, presenta una minore rigidità rispetto all'EMA circa la necessità di produrre prove cliniche a supporto della registrazione.

Stante, invece, le differenze

sostanziali che caratterizzano la valutazione di EMA e FDA in raffronto le altre realtà regolatorie mondiali, si sottolinea la necessità, non la semplice opportunità, di mantenere distinti, chiusi e protetti i mercati quali quello statunitense ed europeo. Ciò specie in un'era in cui la "globalizzazione" basata anche sul commercio virtuale on-line, potrebbe offrire un varco per la diffusione libera di farmaci non sicuri. Per le medesime ragioni, è da marchiare come fraudolenta e oltremodo scorretta una certa corrente di "informazione" che tenda a porre sullo stesso piano il processo di registrazione del biosimilare, così come è inteso in Europa o negli Stati Uniti, con le procedure di gran lunga meno regolamentate, in vigore in altre parti del mondo, che caratterizzano l'approvazione dei NCBP. ●

Take home messages

1. La natura complessa e variabile del farmaco biologico rende possibile produrre delle copie simili ma non identiche a se stesso.
2. Secondo le Agenzie Regolatorie europea e statunitense, la registrazione di un farmaco biotecnologico biosimilare di uno innovatore deve avvenire attraverso il *comparability exercise* su parametri qualitativi, di sicurezza ed efficacia clinica.
3. Diversamente dall'FDA, l'Agenzia Regolatoria europea stabilisce che la sovrapposibilità terapeutica e di sicurezza tra due farmaci biotecnologici debba essere sempre dimostrata attraverso studi *ad hoc* e non semplicemente postulata sulla sola base della similarità strutturale.
4. Al di fuori dei mercati regolati da EMA ed FDA, l'accesso al mercato dei farmaci biotecnologici copia non è sottoposto a rigidi principi di controllo sperimentale sia pre-clinico sia clinico.

Referenze bibliografiche

1. 5 WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs).
http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
2. ICH guidance for approving changes in biological products
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf
3. European Medicine Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=View+all
4. FDA Guidance for Regulatory exercise for Biosimilars.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm216146.pdf>
5. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf
6. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
7. Register gathering information on interventional clinical trials on medicines conducted in the European Union (EU).
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

8. NIH registry and results database for of publicly and privately supported clinical studies of human participants.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

9. Definizione dei “Noncomparable Biotherapeutic Product”, IFPMA.

http://www.ifpma.org/uploads/media/Non-comparable_Biotherapeutic_Products__English__02.pdf

10. Shellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? NDT Plus 2009; 2 [Suppl 1]: i27–i36.

11. Praditpornsilpa K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney International 2011; 80: 88–92.

CAPITOLO 3

Biosimilar mABs in ematologia

Capitolo 3.1 - ASPETTI REGOLATORI

di Fabrizio Condorelli *

La sperimentazione clinica di anticorpi monoclonali biosimilari in onco-ematologia

Per ciò che riguarda l'ingresso sul mercato dei biosimilari con un impiego in ematologia oncologica, l'attesa al momento investe i soli mAb anti-CD20, biosimilari del rituximab (Ma-bThera® in Europa; Rituxan®, nella registrazione presso FDA).

In questo capitolo, l'analisi degli studi di registrazione è stata condotta sulla base delle relative descrizioni inserite nell'EU Clinical Trials Register, con le sole esclusioni degli studi Samsung-Bioepis, chiusi prematuramente, e quelli Boehringer Ingelheim, in quanto quest'ultima Azienda ne ha recente comunicato la chiusura (malgrado giunti a una fase piuttosto avanzata) per un cambio nelle strategie di investimento.

Descrizione del disegno sperimentale degli studi di fase III per i biosimilari del rituximab

A oggi non esistono raffronti utili per abbozzare una valutazione prospettica degli studi clinici in corso sui biosimilari di rituximab data la mancanza di analogie con studi antecedenti nel settore dell'oncologia.

A oggi non esistono raffronti utili per una valutazione prospettica degli studi clinici in corso sui biosimilari di rituximab data la mancanza di analogie con studi antecedenti

L'unica eccezione, in qualche modo indicativa circa le possibili criticità nell'accettazione del biosimilare oncologico come reale alternativa terapeutica da parte del medico curante, è rappresentata dal biosimilare di trastuzumab, approvato dall'Agenzia Regolatoria Sud Coreana dopo verifica su una popolazione di pazienti (con malattia metastatica e quindi considerata non omogenea) e sulla base di endpoint clinici (l'overall response rate, ORR) differenti rispetto a quelli impiegati, a suo tempo, per l'approvazione del farmaco originale (pazienti con malattia metastatica e verifica dell'overall survival, OS).

Come detto nel capitolo precedente, nella realtà europea

la progressione degli studi clinici è caratterizzata da un approccio step-wise che ne comporta l'effettivo avanzamento attraverso una serie di valutazioni e confronti intermedi, tra lo Sponsor e l'Agenzia Regolatoria centrale.

Per questa ragione, le nostre considerazioni sul disegno degli studi oncologici per i biosimilari di rituximab partiranno dalla descrizione dei trial impostati dalla Sandoz-Hexal (per la molecola GP2013) e dall'alleanza CellTrion-Mundipharma (per la molecola CT-P10); è ragionevole ipotizzare, infatti, che, vista la prossimità alla valutazione finale, tali Aziende abbiano rispettato una serie di indicazioni e criteri discussi in itinere con EMA in sede di Scientific Advice.

Entrambi i trial sono incentrati sulla categoria di pazienti affetti da linfoma centro-follicolare, con linfociti B positivi al CD20 (CD20⁺), in stadio avanzato (stadi III e IV Ann Harbor, con grado istologico da I a 3a secondo la classificazione OMS), non sottoposti a trattamenti antecedenti.

Per quanto riguarda la numerosità, lo studio Sandoz-Hexal si presenta più corposo, dovendo contare sull'arruolamento di 618 soggetti (309 nella fascia 18-64 anni di età, 309 oltre i 65 anni), provenienti da 98 siti localizzati in

* Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

stati membri dell'Area Economica Europea (EEA), più altri al di fuori di essa; di contro, il trial CellTrion-Mundipharma conterebbe su 134 pazienti (di cui solo 47 sopra i 65 anni di età) arruolati in 38 centri EEA e altri extra.

L'esercizio di comparazione riguarda due bracci di trattamento (somministrati in modalità "doppio cieco"), creati mediante randomizzazione, che mettono a confronto con il rituximab originale eguali posologie e vie di somministrazione dei rispettivi candidati biosimilari, il tutto congiuntamente con la chemioterapia (costituita dall'associazione ciclofosfamida, vincristina, e prednisone, o CVP).

Oltre ai criteri di inclusione specifici della patologia, i pazienti arruolati dovevano presentare un buon *performance status* sulla base di indici di funzionalità epatica, renale, cardiaca e midollare ed essere esenti da infezioni virali per HIV, HBV e HCV. Al contrario, venivano esclusi dallo studio i soggetti con patologia aggressiva (grado 3b OMS), con trasformazione verso il linfoma diffuso a grandi cellule B o con manifestazioni neurologiche conseguenti all'infiltrazione linfomatosa.

Nell'escludere i pazienti previamente trattati, si teneva conto anche di quei soggetti sottoposti a terapie con vaccini, cortisonici, agenti citotossici, anticorpi monoclonali e radioterapia, in questo caso con l'eccezione di coloro che erano stati trattati con radioterapia localizzata a linfonodi non inclusi tra quelli impiegati per la valutazione della progressione patologica.

Inoltre, venivano esclusi dallo

studio soggetti colpiti da forme leucemiche o tumorali di altra natura, malattie infettive in fase attiva (virali, fungine o batteriche, inclusa la TBC), diabete non controllato, ipersensibilità al farmaco o ad altri anticorpi, disturbi cardiovascolari.

Una differenza sostanziale tra i trial disegnati dalle due Aziende prese in esame si trova, invece, sulla strutturazione degli obiettivi (*outcomes*) primari e secondari nonché dei relativi *endpoint*. Infatti, lo studio San-

La differenza sostanziale tra i trial delle due aziende è la strutturazione degli outcome primari e secondari e dei relativi endpoint

doz-Hexal, tipicamente di fase III, ha come obiettivo primario la verifica di comparabilità dell'efficacia di CP2013/CVP, al confronto con rituximab originale/CVP, misurata sul parametro dell'ORR (intesa come proporzione di pazienti che presentino una risposta completa, CR, o parziale, PR) misurato a 6 mesi dall'inizio della terapia; in subordine, vengono identificati *endpoint* secondari di efficacia (quali la *progression-free survival*, PFS e l'OS), di sicurezza (reazioni avverse sia al singolo agente sia in combinazione con CVP; formazione di auto-anticorpi), farmacodinamici (conta delle cellule CD20⁺ espressa come area sotto la

curva effetto/tempo tra il giorno 0 e il giorno 21 dopo il trattamento, AUEC₀₋₂₁), ed esplorativi (variabili farmacocinetiche di popolazione), tutti misurati a 6 mesi e alla fine del trattamento.

A fare eccezione sotto l'aspetto "tempistico", i parametri farmacocinetici (concentrazioni plasmatiche minime, C_{min}, e massime, C_{max}) venivano misurati al primo giorno del quarto ciclo di somministrazione.

Diversamente, lo studio CellTrion-Mundipharma è definito come fase I/III in quanto, nel confronto con il rituximab originale, integra tra gli obiettivi primari sia la dimostrazione di equivalenza farmacocinetica sia quella di non-inferiorità nell'efficacia.

Pertanto, pur mantenendo l'ORR (calcolato a 6 mesi) quale parametro primario per la misura dell'efficacia clinica, questo studio inserisce tra gli *endpoint* primari anche quelli farmacocinetici quali: l'area sotto la curva concentrazione/tempo nell'intervallo tri-settimanale tra le somministrazioni, AUC_{tau}; la C_{max} allo steady-state, C_{max-ss} (tutti calcolati al quarto ciclo di somministrazione).

Per ciò che riguarda gli *endpoint* secondari, invece, non è possibile fare un confronto tra i due *trial* in quanto la descrizione dello studio CellTrion-Mundipharma è carente di dettagli. D'altro canto, quest'ultima Azienda ha aperto, nel corso del 2015, un nuovo studio, più propriamente di fase III, incentrato sulla categoria di pazienti colpiti da linfomi follicolari non-Hodgkin in stadio più precoce (include lo stadio II Ann Harbor, in assenza di sintomi "B" e con *low tu-*

mor burden) in cui sono comparati il biosimilare il rituximab originale impiegati in monoterapia, pazienti per i quali attualmente MabThera® in prima linea non è indicato.

In questo secondo studio sia gli endpoint (primari e secondari) sia i criteri di inclusione collimano con quelli citati per lo studio Sandoz-Hexal, con qualche differenza (parametri farmacocinetici secondari quali la C_{max} e la concentrazione alla fine dell'intervallo tra somministrazioni, C_{trough} , sono calcolati dopo ogni dose del farmaco e non allo *steady-state*) e un'aggiunta (un endpoint secondario rappresentato da un biomarker farmacogenetico, il genotipo FcgR). Anche in questo caso può essere rilevata una numerosità inferiore a quella dello studio Sandoz-Hexal, con 118 soggetti (di cui sono 12 gli over 65) arruolati in 58 centri appartenenti all'EEA e altri esterni ad essa.

Analogamente, gli studi aperti da Pfizer e Amgen sono impostati sul setting clinico in cui il rituximab è somministrato in monoterapia (linfoma follicola-

re classificato come *low tumor burden*), sebbene siano basati su numerosità superiori a quelle indicate dagli studi di CellTrion-Mundipharma (Amgen: 250 soggetti, 125 over 65; Pfizer: 394 soggetti).

Per quanto riguarda i criteri di inclusione/esclusione non vi sono differenze sostanziali con gli studi precedentemente descritti, così come per la scelta dell'endpoint primario (ORR valutato alla 28ª settimana, nello studio Amgen, alla 26ª in quello Pfizer). Sul fronte degli endpoint secondari è da segnalare solo che lo studio Pfizer include la valutazione della durata della risposta clinica (*duration response*, DR; *time to treatment failure*, TTF), per la verifica di efficacia.

A rappresentare un'eccezione rispetto agli studi citati, troviamo il trial dell'Azienda Mabion, impostato su pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B (140, di cui 100 over 65), reclutati in 15 centri dell'EEA. A parte le peculiarità nei criteri di inclusione specifici per questa categoria di pazienti, e il conseguente setting

terapeutico (in associazione con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, CHOP), lo studio, indicato come di fase III, documenta la scelta di endpoint primari e secondari di sola natura farmacocinetica (essenzialmente l'AUC tra due somministrazioni successive, AUC_{0-t} , calcolata tra il primo e il secondo ciclo e poi allo *steady-state*, dopo la quinta somministrazione).

Conclusioni

Sulla base di quanto documentato, è possibile affermare che, a parte la scelta della categoria di pazienti arruolati (*low tumor burden* vs stadio avanzato del linfoma follicolare), i conseguenti criteri di inclusione/esclusione e di co-trattamento (monoterapia, CVP o CHOP), non sono evidenziabili sostanziali differenze nella scelta degli endpoint (primari e secondari) su cui si basano i diversi studi di biosimilari di rituximab né, tanto meno, quello impostato per la registrazione della somministrazione sottocutanea per il rituximab originale. ●

Take home messages

1. Nell'ambito dell'ematologia il rituximab presenta applicazioni cliniche diverse per tipologia istologica e stato di avanzamento della patologia che impongono una riflessione circa la scelta dei modelli sperimentali da adottare per gli studi clinici.
2. Con l'unica eccezione del trastuzumab registrato dall'Agenzia Regolatoria Sud Coreana, non esistono precedenti registrativi per farmaci biosimilari con un impiego nell'ematologia.
3. Tutti gli studi registrativi per biosimilari di rituximab rintracciabili sui database FDA ed EMA sono incentrati sulle forme meno aggressive del linfoma follicolare, in monoterapia o in associazione con la chemioterapia.
4. La scelta degli end-point di farmacocinetica, clinici e di sicurezza richiesti per il comparability exercise appaiono adeguati per permettere di dimostrare, con tempistiche e numerosità campionarie ragionevoli, che eventuali differenze tra l'originator ed il biosimilare non siano significative.

Capitolo 3.2 - ASPETTI FARMACOLOGICI

di Romano Danesi *

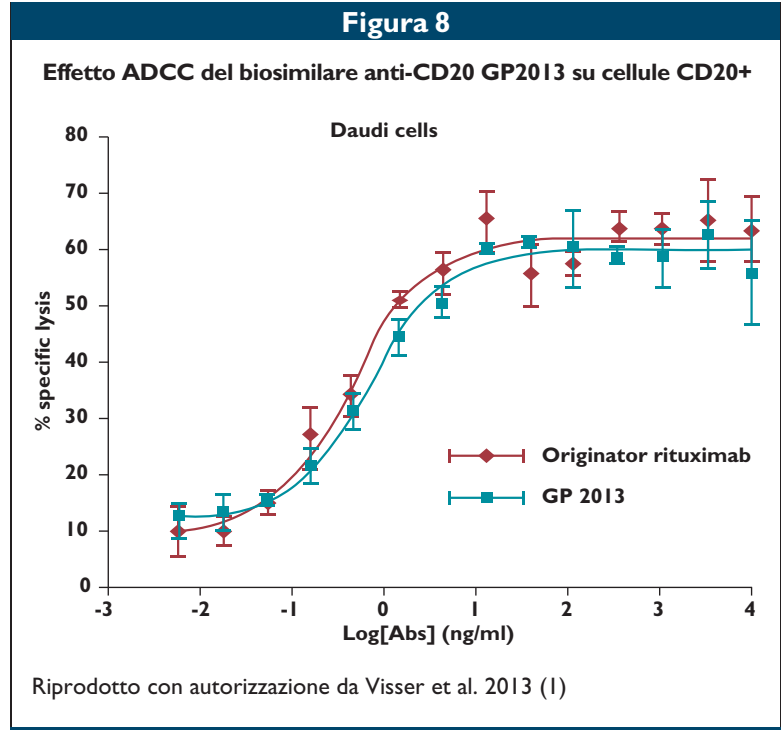
La valutazione degli aspetti farmacologici dei biosimilari deve prevedere studi di farmacocinetica e farmacodinamica rispetto al farmaco di riferimento, tra cui:

- caratteristiche molecolari di interazione del mAB con il bersaglio
- farmacocinetica preclinica e clinica a dose singola vs dosi multiple
- farmacodinamica preclinica e clinica (es., riduzione cellule CD20+)
- modelli PK/PD (concentrazione vs effetto)
- immunogenicità.

La caratterizzazione farmacodinamica di rituximab biosimilare (I) prevede la valutazione dell'attività biologica, intesa come:

1. capacità di legame al CD20 utilizzando un saggio *in vitro* su cellule di linfoma non-Hodgkin CD20+.

2. attività di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) valutata in modelli *in vitro* (Figura 8). La maggior parte degli attuali anticorpi chimerici o umanizzati in uso presentano la regione Fc dell'IgG1, attiva nel mediare fagocitosi, ADCC e attivazione del complemento. Un primo meccanismo attraverso cui gli anticorpi promuovono la lisi delle cellule tumorali è l'ADCC, mediata dall'interazione della porzione Fc dell'anticorpo (a sua volta legato all'antigene della cellula bersaglio) con i recettori per Fc (FcR) espressi



su un'ampia varietà di cellule. L'ADCC è stata studiata maggiormente per le cellule NK, le quali hanno la capacità di uccidere le cellule tumorali senza fagocitosi o coinvolgimento di molecole MHC. Le NK identificano i loro bersagli attraverso FcγRIII, un recettore a bassa affinità che permette di riconoscere qualsiasi cellula ricoperta da immunoglobuline. In seguito al riconoscimento del bersaglio, le NK rilasciano il contenuto dei loro granuli citoplasmatici, costituito da perforine e granzimi nello spazio circostante. Le perforine sono proteine in grado di polimerizzare e formare pori sulla membrana della cellula, deter-

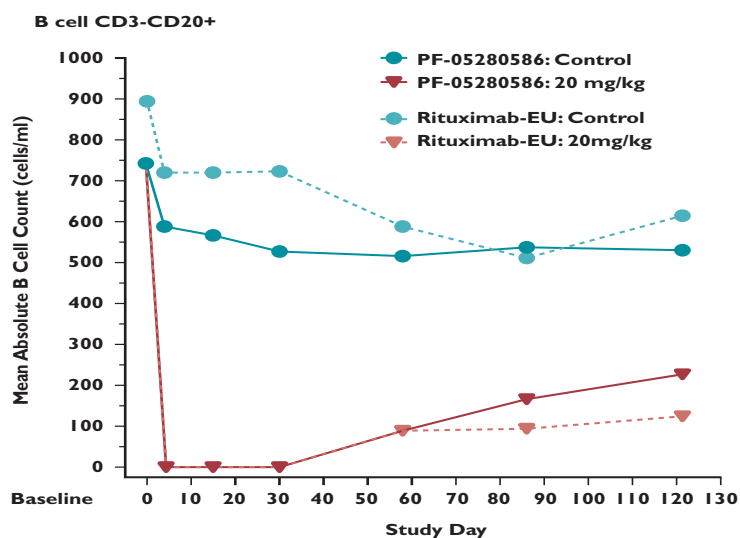
minandone la lisi; i granzimi attivano invece dei meccanismi che producono dei segni tipici della morte cellulare programmata (apoptosi).

3. Attività di citotossicità cellulare complemento-dipendente (CDC) eseguita *in vitro*. Il complemento è il principale effettore della branca umorale del sistema immunitario innato; esplica una serie di funzioni il cui obiettivo finale è quello di proteggere l'organismo attraverso la rimozione degli agenti patogeni, facilitando la loro eliminazione e il loro controllo da parte di altri sistemi biologici cellulari o sierici. La funzione più nota del complemento è quella della citolisi

* Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Figura 9

Effetto linfocitopenizzante in scimmie del biosimilare anti-CD20 PF-05280586 in confronto a rituximab-EU su cellule CD20+



Riprodotta con autorizzazione da Ryan et al. 2014 (2)

della cellula bersaglio, che si attua sostanzialmente attraverso la costituzione del Complesso Terminale di Attacco alla Membrana (MAC), un complesso di diverse molecole che costituisce un poro transmembrana e causa la morte per lisi. A fianco a questo, altri meccanismi vengono coinvolti e portano al riconoscimento della cellula bersaglio, alla rimozione degli immunocomplessi circolanti e alla modulazione delle azioni di tipo pro-infiammatorio nelle fasi acute e croniche della risposta immunitaria. Nell'immunoterapia dei tumori gli anticorpi utilizzati fanno depositare prodotti di attivazione del complemento sulla superficie delle cellule tumorali e permettono l'inte-

razione con i recettori specifici sulle cellule effettrici. La citotossicità cellulare complemento-dipendente (CDC) opera in modo simile all'ADCC: i componenti complementari depositati sulla superficie della cellula bersaglio (C1q, C3b, iC3b [C3b inattivato] e C4b) possono infatti essere riconosciuti dai recettori per il complemento. I recettori per il C3, per esempio, CR1 e CR3 (CD11b/CD18), sono presenti su leucociti polimorfonucleati neutrofili, cellule NK e macrofagi. Questa interazione tra frammenti del complemento e rispettivo recettore può facilitare la fagocitosi e la citotossicità mediata dalle cellule NK.

4. Attività di induzione di

apoptosi in modelli cellulari *in vitro*. Gli anticorpi monoclonali terapeutici possono determinare la morte cellulare tramite l'induzione dell'apoptosi, altrimenti definita morte cellulare programmata, che è mediata dai linfociti T citotossici attivati che possono rilasciare fattori come il TNF- α o esprimere sulla loro superficie il ligando FAS, che, legandosi al CD95 espresso a livello della cellula tumorale, ne induce l'oligomerizzazione. In entrambi i casi la conseguenza è l'attivazione di enzimi proteolitici detti caspasi che scatenano la morte cellulare tagliando proteine specifiche nel citosol e nel nucleo.

5. Capacità di indurre linfocitopenia in modelli animali *in vivo* a carico delle cellule CD20+ come prevedibile sulla base del meccanismo di azione del farmaco (Figura 9) (2).

Da un punto di vista biochimico la caratterizzazione di anticorpo biosimilare di rituximab prevede, normalmente, la valutazione del legame ai recettori di Fc neonatali (FcRn) e a Fc- γ RI (CD64), Fc- γ RII (CD32), Fc- γ RIII (CD16). FcRn sono stati identificati per la prima volta sulla superficie apicale di cellule epiteliali intestinali murine e mediano funzioni di transitosi di IgG dal latte materno e attraverso la placenta umana per trasferimento di IgG da madre a feto. Altre funzioni degli FcRn nell'uomo consistono nel controllo del catabolismo delle IgG; FcRn sequestrano le Ig impedendo la loro degradazione con aumento dell'emivita dell'immunoglobulina e trasporto delle IgG attraverso le barriere cellulari epiteliali. ●

Take home messages

1. La struttura dei biosimilari a più alta complessità, come rituximab e infliximab, e dei loro processi di produzione rappresenta un elemento critico al punto che differenze possono sussistere anche in lotti diversi dello stesso prodotto.
2. Per questo motivo, mentre l'introduzione di un farmaco generico richiede solamente studi di bioequivalenza, lo sviluppo di un biosimilare richiede valutazioni approfondite di tipo preclinico e clinico con accurata valutazione dell'efficacia a breve termine e della sicurezza.
3. È da tenere presente che processi di produzione differenti possono dare luogo a composti non perfettamente identici e per questo motivo il *comparability exercise* realizzato con criteri molto precisi rappresenta la garanzia per la definizione della biosimilarità.
4. Vi sono, pertanto, limiti nell'interscambiabilità dei farmaci nello stesso paziente, in quanto i dati pubblicati ad oggi relativi allo *switch* tra *originator* e biosimilare sono scarsi e spesso con un follow-up di breve durata, motivo per cui l'opportunità del passaggio tra originatore e biosimilare viene lasciato da tutte le autorità sanitarie a discrezione del clinico.
5. Sono invece incoraggiati, per motivi di riduzione dei costi e della possibilità di liberare risorse da investire in terapie innovative, il trattamento di pazienti naïve e l'estrapolazione delle indicazioni.
6. È in ogni caso di fondamentale importanza non rinunciare a una corretta comunicazione al paziente affinché sia egli stesso partecipe e informato sulla scelta terapeutica effettuata dal clinico per il trattamento della malattia.
7. Nell'UE tutte le domande di AIC dei biosimilari vengono esaminate con procedura centralizzata dall'EMA che ha definito un *iter* normativo specifico per l'approvazione di tali medicinali.

Referenze bibliografiche

1. Visser J, et al. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs* 2013; 27: 495–507.
2. Ryan AM, et al. Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280586 and rituximab (MabThera®). *Toxicol Pathol* 2014; 42: 1069–1081.

Capitolo 3.3 - ASPETTI CLINICI

di Pier Luigi Zinzani *

Rituximab (MabThera®) è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica, costituito da un'immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione (ovariche di criceto cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure specifiche di inattivazione e rimozione virale.

Rituximab (MabThera®) endovena

Esperienza nel linfoma non-Hodgkin follicolare

Trattamento iniziale, in associazione a chemioterapia: in uno studio clinico in aperto, randomizzato, 322 pazienti totali con linfoma follicolare precedentemente non trattati sono stati randomizzati a ricevere o chemioterapia CVP (ciclofosfamide 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino a un massimo di 2 mg il giorno 1 e prednisolone 40 mg/m²/die i giorni 1-5) ogni 3 settimane per 8 cicli o rituximab 375 mg/m² in associazione a CVP (R-CVP). MabThera® è stato somministrato il primo giorno di ogni ciclo di trattamento. R-CVP ha portato a un benefi-

L'anticorpo è prodotto da coltura di cellule di mammifero in sospensione e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure di inattivazione e rimozione virale

cio significativo rispetto a CVP per l'endpoint primario, cioè il tempo al fallimento del trattamento (27 mesi rispetto a 6,6 mesi, $p < 0,0001$, *log-rank test*). La percentuale di pazienti con risposta tumorale (CR, CRu, PR) è stata significativamente più elevata ($p < 0,0001$, test chi quadrato) nel gruppo R-CVP (80,9%) rispetto al gruppo CVP (57,2%).

Il trattamento con R-CVP ha prolungato significativamente il tempo alla progressione di malattia o alla morte rispetto a CVP, rispettivamente 33,6 e 14,7 mesi ($p < 0,0001$, *log-rank test*).

La differenza tra i gruppi di trattamento riguardo la sopravvivenza globale ha evidenziato una differenza clinica significativa ($p=0,029$, *log-rank test stratificato per centro*): il tasso di sopravvivenza a 53 mesi è stato dell'80,9% per i pazienti nel gruppo R-CVP ri-

spetto al 71,1% per i pazienti nel gruppo CVP.

Anche i risultati di altri tre studi randomizzati con impiego di rituximab in associazione a regimi di chemioterapia diversi da CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferone- α) hanno dimostrato miglioramenti significativi in termini di tassi di risposta, parametri dipendenti dal tempo e sopravvivenza globale.

Terapia di mantenimento

Linfoma follicolare precedentemente non trattato in uno studio prospettico, in aperto, internazionale, multicentrico, di fase III, 1193 pazienti con linfoma follicolare avanzato non precedentemente trattato hanno ricevuto terapia di induzione con RCHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), in base alla scelta dello sperimentatore.

In totale 1078 pazienti hanno risposto alla terapia di induzione, 1018 dei quali sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento con rituximab (n=505) o all'osservazione (n=513).

I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati riguardo le caratteristiche al basale e lo stato di malattia.

Il trattamento di mantenimento con rituximab era costituito da una singola infusione di rituximab somministrata alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea ogni due mesi fino a progressione di malattia o per un periodo massimo di due anni.

* Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi di Bologna

Dopo un tempo mediano di osservazione di 25 mesi dalla randomizzazione, la terapia di mantenimento con rituximab ha prodotto un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo dell'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore rispetto all'osservazione in pazienti con linfoma follicolare non precedentemente trattati.

Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B

In uno studio randomizzato, in aperto un totale di 399 pazienti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni) non precedentemente trattati, con linfoma diffuso a grandi cellule B, ha ricevuto cicli standard di chemioterapia CHOP (ciclofosfamide 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² fino a un massimo di 2 mg somministrati il giorno 1, e prednisolone 40 mg/m²/die somministrato i giorni 1-5) ogni tre settimane per otto cicli, oppure otto cicli di rituximab 375 mg/m² in associazione a CHOP (R-CHOP).

Rituximab è stato somministrato il primo giorno del ciclo di trattamento. L'analisi finale di efficacia ha incluso tutti i pazienti randomizzati (197 CHOP, 202 R-CHOP) e aveva una mediana della durata di follow-up pari a circa 31 mesi. I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche e lo stato della malattia al basale. L'analisi finale ha confermato che il trattamento con R-CHOP è stato associato a un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo nella durata della so-

pravvivenza libera da eventi ($p=0,0001$).

La stima di Kaplan Meier della durata mediana della sopravvivenza libera da eventi è stata di 35 mesi nel braccio R-CHOP contro 13 mesi nel braccio CHOP, rappresentando una riduzione del rischio del 41%. A 24 mesi, la stima della sopravvivenza globale è stata del 68,2% nel braccio R-CHOP contro il 57,4% nel braccio CHOP.

Una successiva analisi della durata della sopravvivenza globa-

to del 46% e il rischio di recidiva del 51%.

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici con inizio 48 ore prima dell'inizio della terapia per ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale.

Per i pazienti con LLC la cui conta dei linfociti è $>25 \times 10^9/L$ si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di rituximab per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute da infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

Il dosaggio raccomandato di rituximab in associazione a chemioterapia in pazienti precedentemente non trattati e recidivi/refrattari è di 375 mg/m² di superficie corporea somministrato il giorno 0 del primo ciclo di trattamento seguito da 500 mg/m² di superficie corporea somministrato il giorno 1 di ogni ciclo successivo per 6 cicli totali.

Il rituximab endovena è stato il primo anticorpo monoclonale utilizzato a scopo clinico-terapeutico in questa indicazione.

La sua introduzione nei linfomi e nella LLC ha cambiato radicalmente la prognosi di queste patologie ematologiche senza alcuna significativa tossicità cumulativa.

La **Tabella 17** riassume le indicazioni terapeutiche di rituximab endovena.

Successivamente, attraverso la legge 648, sono state ufficializzate altre indicazioni seconda-

Il rituximab endovena è stato il primo anticorpo monoclonale utilizzato a scopo clinico-terapeutico nei pazienti con LLC

le, effettuata a una durata mediana di follow-up di 60 mesi, ha confermato il beneficio del trattamento R-CHOP sul trattamento CHOP ($p=0,0071$), rappresentando una riduzione del rischio del 32%.

L'analisi di tutti i parametri secondari (tassi di risposta, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza libera da malattia, durata della risposta) ha verificato l'efficacia del trattamento con R-CHOP rispetto a CHOP.

Il tasso di risposta completo dopo otto cicli è stato del 76,2% nel gruppo R-CHOP e del 62,4% nel gruppo CHOP ($p=0,0028$). Il rischio di progressione di malattia si è ridot-

Tabella 17

Indicazioni terapeutiche rituximab (MabThera®) endovena

Rituximab (MabThera®) è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)
Linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattato o ricaduto/refrattario in associazione a CHT
La terapia di mantenimento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione
Monoterapia nel linfoma follicolare III-IV stadio chemioresistente o ricaduto dopo CHT
Linfoma non-Hodgkin, DC20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP
Leucemia linfatica cronica (LLC)
In associazione a chemioterapia nella leucemia linfatica cronica non pretrattata o recidivata/refrattaria

Tabella 18

Indicazioni terapeutiche rituximab (MabThera®) endovena (a carico SSN da legge 23 dic. 1996 n. 648)

Rituximab (MabThera®) è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin CD20 positivo, di qualunque istologia, in associazione a CHT in IL o salvataggio
Terapia della GVHD acuta e cronica steroideo-resistente
Profilassi e terapia dei disordini linfoproliferativi EBV-correlati in soggetti trapiantati (organi o PBPC)
Utilizzo in monoterapia nei linfomi follicolari nei pazienti non candidabili al trattamento chemioterapico
Linfomi di Hodgkin a predominanza linfocitaria in monoterapia o associazione a CHT e in IL, salvataggio e mantenimento
Nei tumori pediatrici: - Linfoma non-Hodgkin CD20 positivo - Trattamento della sindrome linfoproliferativa post-trapianto (Epstein Barr correlata)
Oxaliplatino con utilizzo negli schemi di salvataggio per LNH e LH con gemcitabina o ARA-C +/- rituximab
Doxorubicina liposomiale in associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone e rituximab in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani
Bortezomib nel trattamento, con o senza rituximab, del linfoma mantellare recidivato o in monoterapia o in associazione a steroide e/o rituximab nella macroglobulinemia di Waldenström in seconda o successiva linea
Bendamustina nella leucemia linfatica cronica: - In prima linea nei pazienti candidabili a schema immunochemioterapico includente anticorpi monoclonali ma nei quali non è consigliata la associazione chemioterapica fludarabina e ciclofosfamide; - Linea successiva alla prima: come monoterapia o in associazione a chemioterapici e/o anticorpi monoclonali. Bendamustina nel linfoma follicolare: in monoterapia o associazione ad anticorpi monoclonali nei linfomi non Hodgkin indolenti in recidiva e nei linfomi di Hodgkin pretrattati con almeno due linee chemioterapiche

rie relative a specifici sottogruppi di pazienti. L'elenco di queste indicazioni è indicato nella **Tabella 18**.

Rituximab sottocute

È importante segnalare, infine, che la Roche, Azienda produttrice del rituximab originale

(MabThera®) ha recentemente sviluppato gli studi di registrazione per una diversa via di somministrazione (sottocute, SC) nel trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin di tipo follicolare avanzato (quindi in co-trattamento CVP o CHOP). Gli stu-

di registrativi della formulazione SC sono basati sul razionale del PK (*Pharmacokinetic bridging* partendo dal presupposto che la molecola impiegata è lo stesso principio attivo del rituximab (MabThera®), ma con modalità di somministrazione differenti. Il pa-

rametro farmacocinetico, condiviso con EMA, è stato la C_{trough} in quanto in studi precedenti è stato correlato con l'efficacia clinica.

In questo caso la comparabilità delle due vie di somministrazione (endovena vs sottocute) è stata verificata attraverso due studi: SparkThera, di fase Ib (su 281 soggetti); SABRINA, di fase III (su 405 pazienti).

Per quanto riguarda la caratterizzazione farmacologica, lo studio SparkThera è stato condotto nel setting del linfoma follicolare in mantenimento e prevedeva una prima fase, per la selezione del dosaggio sottocute equivalente a quello endovena, condotta su soggetti precedentemente sottoposti a terapia di induzione (rituximab endovena associato a CVP o CHOP); in questo caso si procedeva con una singola somministrazione di rituximab (tramite le due vie citate in precedenza), dopo la quale venivano registrati parametri farmacocinetici quali il tempo di picco plasmatico (T_{max}), la C_{max} , C_{trough} e AUC_{tau} .

Nella seconda fase dello studio, si procedeva alla misura del parametro C_{trough} (dopo ogni ciclo di mantenimento) per la conferma di comparabilità con la via endovenosa (calcolata con un test di non-inferiorità avente soglia inferiore sopra 0,8 in un intervallo di confidenza del 90%, a due code). Lo stesso studio prevedeva anche *endpoint* secondari di efficacia e sicurezza.

Il profilo farmacocinetico della somministrazione sottocute veniva completato, con eguali modalità C_{trough} , ma dopo il settimo e subito prima dell'ottavo ciclo di terapia di induzione, nella prima fase dello stu-

dio SABRINA, studio di fase III a due stadi in aperto controllato, randomizzato, multicentrico e internazionale, condotto su pazienti non precedentemente trattati per linfoma follicolare in stadio avanzato (la stessa categoria di pazienti studiata dai trial CellTrion-Mundipharma e Sandoz-Hexal), dunque nella combinazione con la chemioterapia (CVP oppure CHOP).

Endpoint primario dello stadio I dello studio SABRINA era di dimostrare la non inferiorità

Gli altri obiettivi primari dello studio SABRINA erano comparabilità di sicurezza ed efficacia delle diverse modalità di somministrazione

nel profilo farmacocinetico in termini di C_{trough} di rituximab (MabThera®) in formulazione SC sovrapponibile con la formulazione endovenosa, quando somministrati ogni 3 settimane come parte del trattamento di induzione.

Obiettivo primario dello stadio 2 dello studio SABRINA era di dimostrare efficacia e sicurezza di rituximab (MabThera®) formulazione SC in associazione a chemioterapia schema CHOP o CVP rispetto a rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa sempre in associazione a schema CHOP o CVP.

Entrambi gli studi, poi, prevedevano la conta dei linfociti B

CD20⁺ e la verifica di comparabilità rispetto all'*endpoint* farmacodinamico (anche questo riproposto dagli studi sui biosimilari di rituximab).

Gli altri obiettivi primari dello studio SABRINA erano la comparabilità di sicurezza ed efficacia delle due diverse modalità di somministrazione. Anche in questo caso, non vi sono da segnalare discostamenti tra questo trial e quelli sui biosimilari, per ciò che riguarda sia la scelta degli *endpoint* di sicurezza (risposte avverse soprattutto di natura immunologica) sia di quelli di efficacia, principalmente la ORR come *endpoint* primario e come *endpoint* secondario PFS, OS e TTF).

Nello stadio I i pazienti affetti da linfoma follicolare CD20-positivo di grado I, 2 o 3a precedentemente non trattati (n=127) sono stati randomizzati ai due seguenti gruppi di trattamento: 1 Gruppo, rituximab (MabThera®) formulazione sottocutanea (n=63): primo ciclo con rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa più 7 cicli di rituximab (MabThera®) formulazione sottocutanea in associazione a chemioterapia CHOP o CVP, fino a 8 cicli, somministrati ogni 3 settimane. Rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa è stato utilizzato alla dose standard di 375 mg/m² di superficie corporea.

Rituximab (MabThera®) formulazione sottocutanea è stato somministrato a una dose fissa di 1400 mg. 2 Gruppo, rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa (n=64): 8 cicli di rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa in associazione a chemioterapia CHOP o CVP, fino a 8 cicli,

Tabella 19

Indicazioni terapeutiche rituximab sottocute

Rituximab è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin

Linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattato o ricaduto/refrattario in associazione a CHT

La terapia di mantenimento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapie di induzione

Linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP

somministrati ogni 3 settimane. Rituximab (MabThera®) formulazione endovenosa è stato utilizzato alla dose standard di 375 mg/m².

I pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta parziale sono stati inclusi nella terapia di mantenimento nel rispetto della formulazione ricevuta nella fase di induzione: in entrambi i bracci rituximab (MabThera®) veniva somministrato una volta ogni 8 settimane per 24 mesi.

Lo stadio 1 dello studio SABRINA ha dimostrato che la formulazione SC di rituximab (MabThera®) è non inferiore in termini di C_{through} rispetto alle formulazione endovenosa alla dose standard di 375 mg/m².

Lo stadio 2 dello studio ha arruolato ulteriori 283 pazienti. L'analisi è stata quindi effettuata su 405 pazienti (205 pazienti per braccio di trattamento). L'obiettivo primario dello stadio era dimostrare l'efficacia antilinfoma in termini di ORR, CR, PR. Al termine dell'induzione, la formulazione SC ha consentito di ottenere tassi di risposta globali sovrapponibili a quanto osservato per la formulazione EV (83,4 vs 84,4%, rispettivamente); analogamente si è osservato per le CR (32,7 vs 31,7%). Lo studio SABRINA ha quindi consentito di

confermare che la formulazione sottocutanea di rituximab (MabThera®) consente di ottenere la stessa efficacia antilinfoma della formulazione EV. Entrambi gli studi prevedevano la conta dei linfociti B anti-CD20 e la verifica di comparabilità rispetto all'*endpoint* farmacodinamico (anche questo riproposto per gli studi sui biosimilari di rituximab).

In aggiunta ai due studi nel setting follicolare, si deve menzionare anche lo studio MABEASY condotto nel DLBCL in prima linea. Attualmente sono disponibili i seguenti dati presentati al congresso europeo EHA di Vienna 2015 che mostrano tassi di remissione completa e remissione parziale alla fine della induzione comparabili tra la formulazione sottocutanea e la formulazione endovena (rituximab ev + CHOP CR/CRu: 50,8%; R sottocute + CHOP CR/CRu: 52%, con un profilo di safety sovrapponibile).

Posologia e modo di somministrazione. La dose raccomandata di rituximab formulazione sottocutanea per il trattamento di pazienti adulti è di 1400 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea a dose fissa indipendentemente dalla superficie corporea del paziente. Prima di iniziare le iniezioni

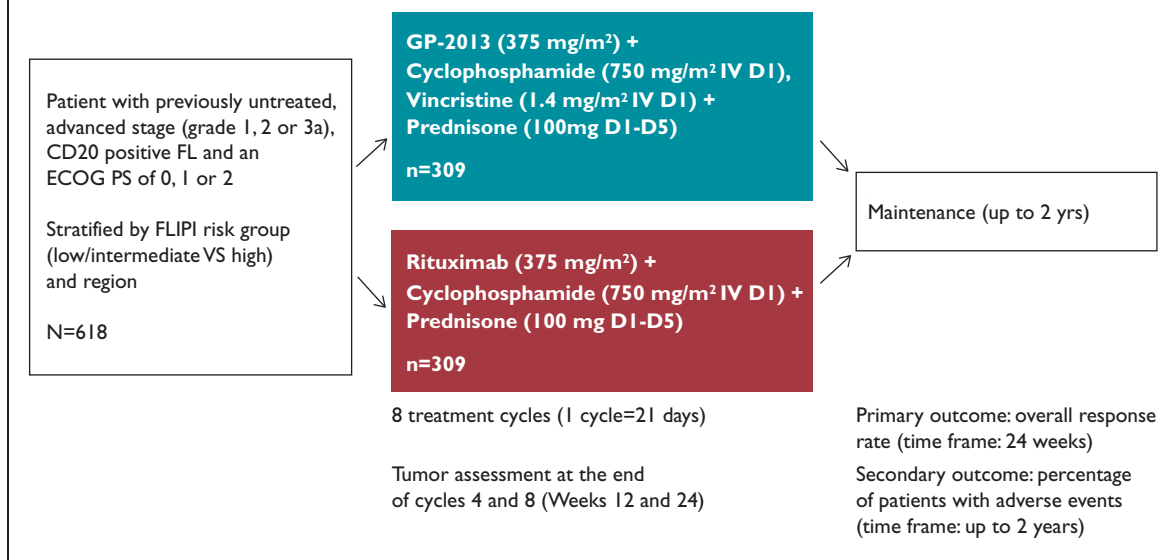
sottocutanee di rituximab, a tutti i pazienti deve sempre essere preventivamente somministrata una dose piena di rituximab mediante infusione endovenosa, utilizzando rituximab formulazione endovenosa. La formulazione sottocute mostra la stessa efficacia clinica della formulazione endovena con un vantaggio per la qualità di vita del paziente e per gli aspetti logistici e organizzativi per la struttura e per il medico (dal ricovero ospedaliero alla assistenza ambulatoriale). Questi elementi di vantaggio sono disponibili a parità di efficacia e di prezzo (**Tabella 19**).

Ad oggi le indicazioni della formulazione endovena sono più ampie rispetto al sottocute che invece è in indicazione e rimborsato per il linfoma follicolare in induzione e mantenimento e linfoma diffuso a grandi cellule (Tabelle 18 e 20).

Posologia linfoma follicolare - induzione: la dose raccomandata di MabThera® in associazione a chemioterapia per il trattamento di induzione di pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati o recidivati/refrattari è la seguente: primo ciclo con MabThera® formulazione endovenosa 375 mg/m² di superficie corporea,

Figura 10

ASSIST-FL (GP13-301): Study design



seguito da cicli successivi con MabThera® formulazione sottocutanea iniettato a una dose fissa di 1400 mg per ciclo fino a 8 cicli.

Mantenimento: precedentemente non trattato: 1400 mg una volta ogni 2 mesi (iniziando 2 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni recidivato/refrattario: 1400 mg una volta ogni 3 mesi (iniziando 3 mesi dopo l'ultima dose della terapia di induzione) fino alla progressione della malattia o per un periodo massimo di due anni.

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Induzione: MabThera® deve essere impiegato in associazione a chemioterapia CHOP. La dose raccomandata è la seguente: primo ciclo, MabThera® formulazione endovenosa 375 mg/m² di superficie corpo-

rea, seguito da cicli successivi con MabThera® formulazione sottocutanea iniettato a una dose fissa di 1400 mg per ciclo. In totale: 8 cicli.

Rituximab biosimilare

Come terzo atto, sta per arrivare (secondo semestre 2017) il rituximab biosimilare per via endovenosa. Sono diverse le ditte che hanno e stanno mettendo a punto la versione biosimilare del rituximab.

Nella **Figura 10** è rappresentato l'algoritmo dello studio che sembra essere al momento uno dei capofila dei vari studi randomizzati in corso nel comparare il rituximab endovena versus il rituximab biosimilare nella terapia di prima linea dei linfomi non-Hodgkin follicolari.

Aspetti critici e conclusioni

1) Il rituximab (MabThera®) è un farmaco che ha cambiato

radicalmente l'algoritmo terapeutico dei LNH di derivazione B-linfocitaria sia in prima linea sia nell'ambito dei pazienti pretrattati.

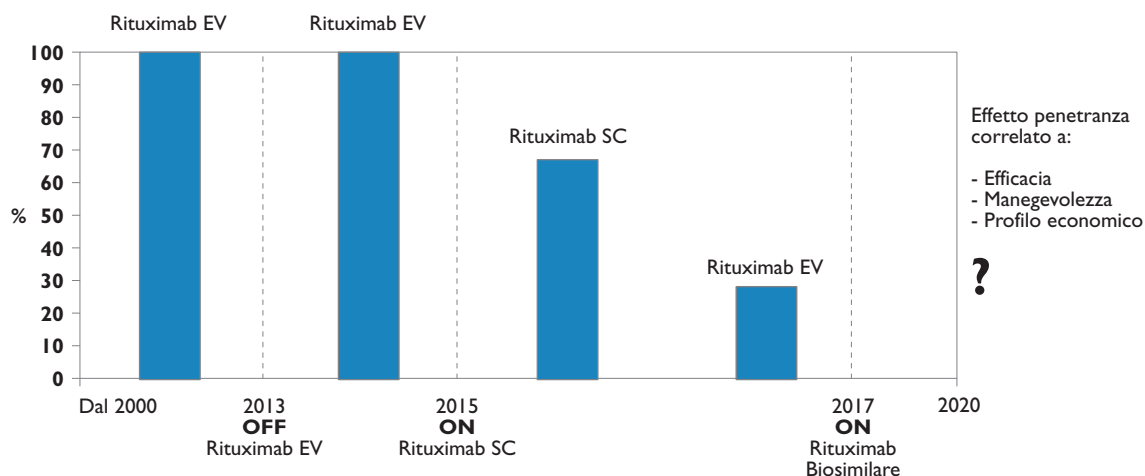
2) Questo anticorpo monoclonale associa una buona efficacia in monoterapia con un effetto potenziante quando associato alla chemioterapia. Inoltre, svolge la sua attività con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità.

3) Recentemente la somministrazione sottocutanea del rituximab (MabThera®) sicuramente può giocare un ruolo importante nel ridurre le tempistiche di somministrazione nelle strutture ospedaliere. Tutto questo a parità di efficacia (e di prezzo).

4) Quindi asticella molto alta del rituximab (MabThera®). Se i biosimilari lo raggiungono in termini di efficacia, a quel punto entra in scena l'eventuale comparazione economica (**Figura 11**). ●

Figura 11

Evoluzione temporale del rituximab



Take home messages

1. Il rituximab (MabThera®) endovena ha sicuramente cambiato la storia della terapia nell'ambito delle indicazioni autorizzate e quelle in 648. L'associazione con la chemioterapia convenzionale ha migliorato in maniera significativa la percentuale di risposta clinica e la progressione libera da malattia.
2. Il rituximab (MabThera®) sottocute rappresenta una fase successiva alla formulazione endovena con l'ottenimento dei medesimi risultati clinici associato a un importante risparmio di tempo e quindi di spazio logistico nelle strutture ospedaliere.
3. Il rituximab biosimilare per via endovenosa è il passaggio successivo alla nuova era del filone biosimilare. In quest'ambito saranno da valutare adeguatamente i risultati clinici e il profilo di sicurezza. Dal punto di vista della modalità di somministrazione rappresenterebbe un tornare alla formulazione endovena ma con una potenziale riduzione sostanziale del costo economico.
4. Nell'ambito dell'algoritmo temporale e dinamico del rituximab nella terapia dei linfomi si dovrà tener conto da una parte di riuscire a mantenere la medesima efficacia e tollerabilità e dall'altra di avere un occhio di riguardo alla possibilità di un miglior adeguamento dell'aspetto economico.

Referenze bibliografiche

Coiffier B, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: A multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927-1932.

McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.

Marcus R, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.

Hiddeman W, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.

Herold M, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-1992.

Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.

Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51.

Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-1174.

Davies A, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): Stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 343-352.

Salar A, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: Results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1782-1791.

Yin A, Li J, Hurst D, Visich J. Population pharmacokinetics (PK) and association of PK and clinical outcomes of rituximab in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28 (suppl): e13108.

Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al, on behalf of the IDEC-C2B8 Japan Study Group. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 821-30.

Lugtenburg P, et al. Abs S484, Presentazione orale EHA 2015.

CAPITOLO 4

Biosimilar mABs in reumatologia

Capitolo 4.1 - ASPETTI REGOLATORI

di Fabrizio Condorelli *

Come si può verificare dalla consultazione della **Tabella 20**, nel settore delle malattie reumatologiche l'impegno alla registrazione di farmaci biosimilari coinvolge, contemporaneamente, più Aziende su diverse molecole. Se, come si è detto, sono pochi i raffronti con il passato quanto alla valutazione di biosimilarità dei mAB con indicazione nelle malattie oncologiche (sia presso EMA sia, ancor di più, presso FDA), non altrettanto si può dire nell'ambito dell'artrite reumatoide (AR), considerando quanto fatto dall'EMA nel caso dei biosimilari di infliximab, un

mAB anti-TNF- α . In questo caso, infatti, l'Agenzia Europea ha approvato (settembre 2013) due farmaci biosimilari, in realtà basati sulla stessa molecola prodotta dalla CellTrion, ma proposta da due Sponsor differenti, Hospira e Mundipharma.

Tali registrazioni avvenivano sul riscontro positivo dell'esercizio di comparazione inerente sia gli aspetti qualitativo/strutturali sia di efficacia e sicurezza, quest'ultimi emersi da due studi clinici *ad hoc*, di fase I (PLANETAS) e III (PLANETRA).

Il caso infliximab risulta paradigmatico sotto vari aspetti, quali:

a) quello della scelta del

modello clinico più "sensibile", sia per la verifica di comparabilità farmacocinetica (la spondilite anchilosante nello studio PLANETAS, con 250 pazienti), sia per la comparabilità in efficacia e sicurezza (l'artrite reumatoide nello studio PLANETRA, su 608 soggetti);

b) la scelta degli *endpoint farmacocinetici* (C_{max} , C_{trough} , AUC_{0-24});

c) la scelta dell'*endpoint clinico*, l'ACR (stabilito dall'*American College of Rheumatology* e dall'*European League Against Rheumatism*, EULAR, che misura lo stato di attività della malattia sulla base di segni clinici e laboratoristici), sul cui riferimento si verifica la frazione di pazienti che raggiungono un migliora-

Tabella 20

Biosimilari mAB, o derivati da mAB (etanercept) attualmente in corso di valutazione per il trattamento di affezioni reumatologiche con indicazione delle Aziende coinvolte

Agenzia	Adalimumab	Etanercept	Rituximab
EU Clinical Trials Register	Amgen Baxalta-Coherus BioSci Gedeon Richter-Helm Mylan-Biocon Sandoz-Hexal	Gedeon Richter-Helm Samsung-Bioepis *Sandoz-Hexal	Amgen CellTrion Pfizer Sandoz-Hexal
ClinicalTrials.gov (NIH)	Baxalta-Coherus BioSci Biocad	Baxalta-Coherus BioSci Samsung-Bioepis Sandoz-Hexal (completed) Merck/Samsung-Bioepis	Mabion Sandoz-Hexal

* Dossier sottomesso alla valutazione EMA (dicembre 2015) basato, per la parte clinica, su due studi (fase I, su volontari sani; fase III, su pazienti affetti da psoriasi "a placche")

* Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

mento del 20% (ACR20, *end-point* primario), del 50 e del 70% (rispettivamente ACR50 ed ACR70, entrambi usati come *end-point* secondari);

d) l'estrapolazione a tutte le indicazioni coperte dal farmaco innovatore, ma non verificate tramite studi *ad hoc*.

In particolar modo riguardo all'ultimo punto, risulta importante sottolineare che proprio la strutturazione del processo registrativo, di tipo *step-wise*, nonché l'importante contributo dialogico offerto da EMA in qualità di *advisor*, sono risultati determinanti nel consentire l'estensione d'uso dell'*infliximab* anche ai pazienti affetti da *Infectious Bowel Disease* (IBD). Infatti, l'incertezza sulla possibile sussistenza di meccanismi d'azione alternativi nelle IBD (il legame ai recettori anticorpali presenti sulle cellule infiammatorie e l'induzione della citotossicità mediata da anticorpi) aveva portato l'Agenzia Regolatoria canadese a bocciare l'estrapolazione d'uso dell'*infliximab* in ambito gastroenterologico; di contro, nell'esperienza europea, la consultazione intercorsa, *in itinere*, tra l'EMA e gli Sponsor ha portato all'integrazione di una serie di dimostrazioni, molecolari e pre-cliniche (su cellule infiammatorie purificate da pazienti con IBD), utili a comprovare la sovrapposibilità terapeutica tra il biosimilare e l'*infliximab* anche nel contesto di queste malattie.

Aspetti salienti nella strutturazione degli studi di fase I e III dei biosimilari del rituximab inseriti nell'EU Clinical Trials Register

Anche in questo caso, per la descrizione del disegno di stu-

dio si partirà dal raffronto tra i trial depositati dalle due Aziende che appaiono più vicine alla valutazione finale da parte di EMA, ovvero CellTrion-Mundipharma e Sandoz-Hexal.

Come era lecito immaginare, i due studi presentano un'assoluta coincidenza nelle modalità di identificazione dei pazienti arruolati (164, di cui 64 over 65 nel caso dello studio Sandoz-Hexal; 361, di cui 61 sopra i 65 anni di età, per il trial CellTrion-Mundipharma).

Nelle malattie reumatologiche l'impegno per la registrazione di biosimilari coinvolge diverse Aziende sulle stesse molecole

In entrambi i casi, infatti, i pazienti sono identificati da una diagnosi di artrite reumatoide attiva (documentata sui criteri di valutazione ACR), datata di almeno 6 mesi dal momento dell'ingresso nello studio; inoltre, tali soggetti devono essere insensibili agli altri agenti anti-TNF o a quelli modificatori della risposta (DMARD), essere sotto trattamento con metotrexato, aver sospeso altro tipo di terapia biologica da almeno 4 settimane (o 5 emivite biologiche), non essere affetti da tubercolosi attiva o comunque essere negativi alle indagini sierologiche per tale affezione.

Per ciò che riguarda l'indica-

zione degli obiettivi, lo studio CellTrion-Mundipharma indica, tra quelli primari, sia quelli farmacocinetici sia quelli di efficacia; diversamente, il trial Sandoz-Hexal ha come obiettivo primario la caratterizzazione farmacocinetica, approfondita da ulteriori *end-point* secondari implementati da quelli utili alla verifica di sovrapposibilità della sicurezza ed efficacia.

Quanto alla scelta degli *end-point* farmacocinetici primari, vi è concordanza tra i due trial nella scelta dell' $AUC_{0-\infty}$ (equivalente al valore totale dell' AUC , ottenuta mediante estrapolazione a partire dell' AUC_{0-t}), ai quali si aggiungono, nel caso dello studio CellTrion-Mundipharma, anche la misurazione della C_{max} e della stessa AUC_{0-t} (tutti i suddetti parametri vengono misurati su prelievi ematici effettuati nell'arco di 24 settimane di trattamento).

Tra gli *end-point* primari di efficacia usati nello studio CellTrion-Mundipharma troviamo l'indicatore ACR20 (già descritto in precedenza). Oltre a questo, è impiegata un'altra misura di attività della malattia basata sulle manifestazioni cliniche relative a 28 articolazioni, con l'integrazione di un parametro sierologico (i livelli di proteina C-reattiva, PCR), pertanto chiamato DAS28; in questo caso, a essere valutata è la sua variazione dall'inizio della terapia, che rappresenta la *baseline* della valutazione.

Sugli *end-point* secondari, la descrizione del trial CellTrion-Mundipharma risulta molto più dettagliata rispetto a quella di Sandoz-Hexal, i cui parametri di valutazione clinica non sono esplicitati, quelli farmacocineti-

Tabella 2 I

Sinossi degli studi clinici di biosimilarità del rituximab presenti sull'EU Clinical Trials Register

Aziende	Modello clinico	N. pazienti	Co-trattamento	End-point primari	End-point secondari
Amgen	AR attiva	300	MTX	PK (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$)	PD (CD20 ⁺ , PCR) Efficacia (ACR20/50/70, DAS28) Sicurezza (reazioni avverse, soprattutto immunologiche)
*CellTrion Mundipharma	AR attiva	361	MTX	PK (C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) Efficacia (ACR20, DAS28)	PK (T_{max} , C_{min} , C_{trough}) PD (CD20 ⁺ , PCR, IgM, FR, anti CCP) Efficacia (ACR20/50/70, TTO-ACR20, DAS28) Sicurezza (reazioni avverse, soprattutto immunologiche)
Gedeon Richter	AR attiva	142	MTX	PK (AUC_{0-t})	PK (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$) PD (CD20 ⁺ , PCR, IgM, FR, anti CCP) Efficacia (ACR20/50/70, DAS28) Sicurezza (reazioni avverse, soprattutto immunologiche)
Mabion		863	MTX	PK (C_{max} , AUC_{0-t}) Efficacia (ACR20)	PK (C_{max} , C_{trough} , $AUC_{0-\infty}$) PD (CD20 ⁺ , PCR) Efficacia (ACR20/50/70, DAS28) Sicurezza (reazioni avverse, soprattutto immunologiche)
Pfizer	AR attiva	195/†157	MTX	PK (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$) †Efficacia (ACR20/50/70, DAS28) †Sicurezza (come studio precedente)	PK ($AUC_{0-2\text{ sett}}$, $AUC_{0-8\text{ sett}}$, $AUC_{0-2\text{ sett}}$) PD (CD20 ⁺ , PCR, IgM) Efficacia (DAS28; ACR fine trattamento) Sicurezza (reazioni avverse, soprattutto immunologiche)
*Sandoz Hexal	AR attiva	164	MTX	PK ($AUC_{0-\infty}$)	PK (C_{max}) PD (CD20 ⁺) Efficacia (?) Sicurezza (?)

* Studio in via di conclusione e pertanto più prossimo alla valutazione finale da parte dell'EMA.

† Studio di estensione per la verifica di sovrapposibilità in efficacia e sicurezza.

PK = parametri farmacocinetici; PD = parametri farmacodinamici

ci sono limitati alla C_{max} (della prima infusione) e quelli farmacodinamici ristretti alla conta delle cellule CD20⁺.

Infatti, nello studio CellTrion-Mundipharma troviamo diversi parametri farmacocinetici (oltre alla C_{max} , la C_{min} , la C_{trough} e la $AUC_{0-14\text{ giorno}}$) e una chiara indicazione dei parametri clinici (ACR20/50/70 e DAS28, a 24 e 48 settimane, con una estensione di altre 24 settimane),

nonché della loro estensione temporale (*time to onset* dell'ACR20, nell'arco delle prime 24 settimane di trattamento).

Inoltre, quest'ultimo studio risulta più descrittivo anche riguardo alla valutazione farmacodinamica (conta delle cellule CD20⁺; livelli di PCR; livelli di fattore reumatoide, FR; livelli di immunoglobuline M, IgM; livelli di anticorpi anti-peptidi citrullina ciclici, anti-CCP) e di

sicurezza (con particolare riferimento alle manifestazioni infettive, quelle immunologiche, le reazioni da infusione, e la produzione di anticorpi).

Con numerosità differenti (Amgen: 195 pazienti, 48 over 65; Gedeon Richter: 142, 18 over 65; Mabion: 863, 217 over 65; Pfizer: 300, 30 over 65), tutti gli altri studi presenti sul Registro Europeo concordano sui criteri di identificazio-

ne dei pazienti con artrite reumatoide attiva. Solo lo studio ideato dalla Mabion, analogamente a quello della CellTrion-Mundipharma, indica *endpoint* primari sia farmacocinetici (C_{max} e AUC_{0-t}) sia di efficacia (frazione di pazienti con ACR20 a 24 settimane dall'inizio del trattamento); tutte le altre Aziende hanno scelto un obiettivo primario esclusivamente farmacodinamico (sempre la C_{max} , più uno in alternativa tra $AUC_{0-\infty}$ ed AUC_{0-t}).

Al contrario, nessuna differenza tra i vari studi può essere evidenziata riguardo agli *endpoint* di sicurezza (analoghi a quelli descritti per lo studio CellTrion-Mundipharma), a

quelli di efficacia (ACR20/50/70, DAS28) e a quelli farmacodinamici (conta di cellule CD20⁺, livelli di IgM e PCR). Da segnalare, invece, la scelta operata dalla Pfizer, che ha registrato un secondo trial (157 soggetti di cui 39 sopra i 65 anni di età), a estensione del primo, avente però *endpoint* primari, relativi alla sicurezza ed efficacia, coincidenti con tutti gli studi già descritti in precedenza.

Conclusioni

Per quanto descritto, i vari studi registrati per i biosimilari di rituximab sono da considerarsi sovrapponibili sulla base della scelta degli *endpoint*, sia

primari sia secondari, farmacocinetici, di sicurezza ed efficacia. Uniche differenze riscontrabili riguardano la numerosità dei soggetti arruolati (lo studio Mabion include il maggior numero di pazienti) e l'inclusione di parametri di efficacia (ACR20) tra gli *endpoint* primari (studi CellTrion-Mundipharma, Mabion e quello di "estensione", della Pfizer). Infine, facendo un raffronto con gli studi di registrazione del MabThera®, va sottolineato che anche in questo caso vi è una coincidenza nella scelta degli *endpoint* di efficacia clinica tra i trial del farmaco reference e quelli definiti per i suoi biosimilari. ●

Take home messages

1. Tutti gli studi registrativi del rituximab prevedono una fase I condotta su pazienti affetti da artrite reumatoide, unica indicazione terapeutica nell'ambito reumatologico.
2. I criteri di inclusione/esclusione per l'arruolamento dei pazienti sono in linea con quelli già impiegati per la registrazione del biosimilare di infliximab.
3. Confrontando i diversi studi registrativi, non si evidenziano differenze sostanziali nella scelta degli *endpoint* farmacocinetici (primari), di sicurezza ed efficacia (secondari), sia tra i diversi biosimilari di rituximab, sia al confronto con il biosimilare di infliximab.

Capitolo 4.2 - ASPETTI FARMACOLOGICI

di Romano Danesi *

La caratterizzazione farmacodinamica di infliximab biosimilare (1) prevede la valutazione dell'attività biologica, intesa come:

1. capacità di legame del TNF- α mediante un modello *cell-free* con valutazione di legame dell'anticorpo al TNF- α con saggio ELISA;

2. induzione di apoptosi in cellule Jurkat, una linea cellulare di linfociti T immortalizzati, mediante il saggio biochimico della annessina V;

3. capacità di neutralizzare l'effetto biologico del TNF- α utilizzando un saggio *in vitro* su cellule sensibili alla citochina come ad esempio le cellule di fibrosarcoma murino WEHI 164;

4. attivazione di citotossicità complemento mediata, secondo tecniche identiche a quelle già esaminate per rituximab e biosimilari;

5. valutazione del legame a FcRn, come esaminato precedentemente per rituximab;

6. capacità di legame e attivazione del Clq, come fenomeno associato alle capacità citotossiche complementomediata dell'anticorpo che in questo caso si cerca di rendere le più limitate possibili. Il concetto di *complement-fixing antibody* si applica in questo contesto in via opposta rispetto a quanto visto per rituximab dove invece le capacità fissanti il complemento e attivazione di una CDC rappresentano un vantaggio per l'eliminazione della cellula bersaglio.

Da un punto di vista farmacocinetico, i biosimilari vengono valutati contro il farmaco originatore confrontando i parametri farmacocinetici più comuni, tra cui:

1. la concentrazione massi-

male (C_{max} , mg/L) del farmaco nel plasma dopo la somministrazione di una dose e che è proporzionale ai fenomeni di assorbimento e di quantità di farmaco somministrata (il processo di assorbimento vale soltanto per farmaci somministrati non per via endovascolare);

2. tempo alla C_{max} (T_{max} , minuti) che corrisponde al tempo impiegato per raggiungere la C_{max} e che è indicazione della rapidità dei fenomeni di assorbimento;

3. *clearance* plasmatica (Cl, mL/min, dose del farmaco/AUC) che rappresenta la quantità di plasma depurato dal farmaco nell'unità di tempo per effetto dell'escrezione renale (Cl renale) ed epatica (Cl epatica) ed è pertanto dipendente dalla perfusione renale ed epatica e dall'attività degli enzimi di metabolismo epatico.

Tabella 22

Caratteristiche biochimiche e farmacologiche di CT-PT13 e infliximab in modelli *in vitro*

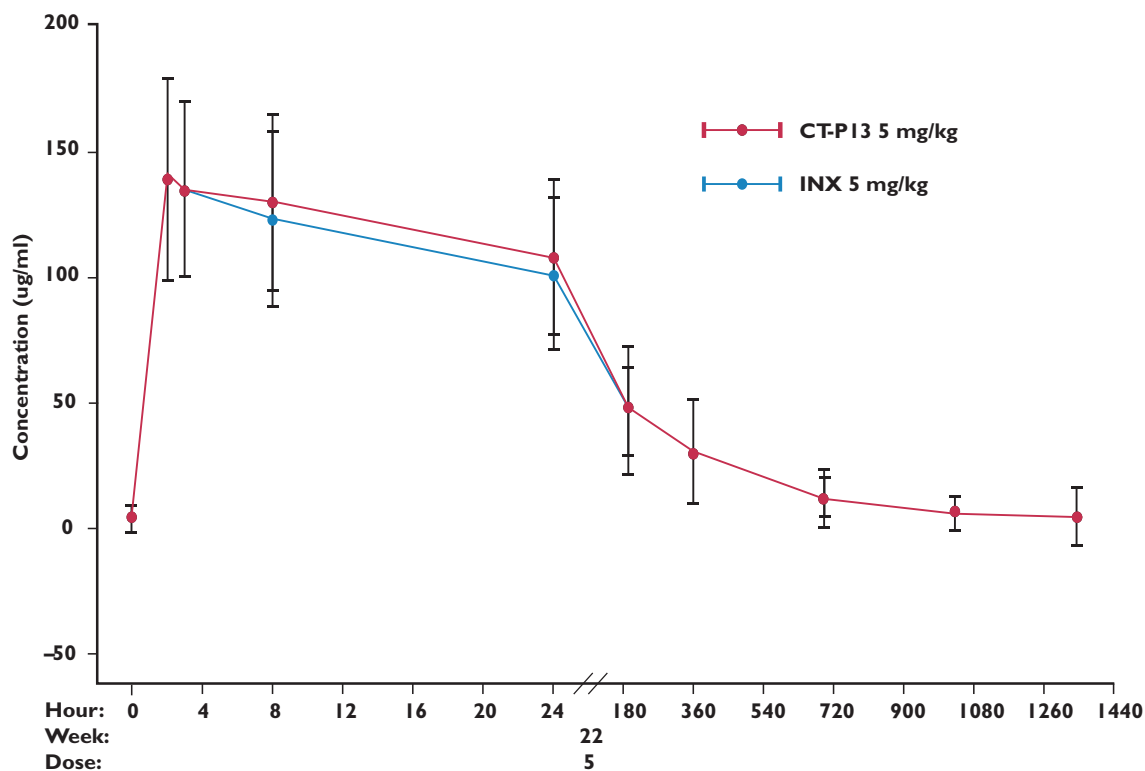
Test items	CT-PT13 Average (%) (Range)	SD	Average (%) (Range)	RMP		Method
				SD	TOST	
TNF binding	99 (97-105)	2.5	100 (94-104)	2.8	<0.0001	ELISA
FcRn	101 (95-109)	4.2	97 (93-103)	3.3	<0.0001	SPR
Clq	100 (91-116)	6.6	98 (87-109)	8.2	<0.0001	ELISA
TNF binding	101 (92-110)	6.0	100 (90-112)	7.1	<0.0001	Cell-based
TNF Neutralization	102 (95-107)	4.7	104 (98-110)	2.9	<0.0001	Cell-based
Apoptosis	101 (91-105)	5.0	101 (92-110)	2.5	<0.0001	Cell-based
CDC	102 (91-116)	8.0	93 (84-115)	8.0	0.0011	Cell-based

Riprodotta con autorizzazione da Jung et al. 2014 (1)

* Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Figura 12

Profilo farmacocinetico di una singola somministrazione di CT-P13 in confronto a infliximab entrambi alla dose di 5 mg/kg



Riprodotta con autorizzazione da Park et al. 2013 (2)

4. area sotto la curva (AUC, mg/mL x min, dose del farmaco/CI), che fornisce una stima dell'esposizione dei tessuti al farmaco e pertanto dei suoi effetti farmacologici e che è influenzata dalla dose del farmaco, dalla CI e dalla biodisponibilità, cioè la quantità percentuale di farmaco, dopo somministrazione per via non endovascolare, che giunge nella circolazione sistemica;

5. emivita ($t_{1/2}$, min), cioè il tempo necessario affinché la quantità di farmaco nell'organismo, o la sua concentrazione plasmatica, si riduca della

metà e che è influenzata dalla distribuzione del farmaco e dalla CI;

6. volume di distribuzione (V_d , L), cioè lo spazio liquido occupato dal farmaco che può essere reale, cioè corrispondere all'effettivo volume dei liquidi corporei (plasma, liquidi interstiziali e intracellulari per un totale di circa 42 L) oppure apparente, quando il V_d supera quello dei liquidi corporei per effetti di legame ad alta affinità con bersagli cellulari.

Gli studi con biosimilare di infliximab (CT-P13, **Figura 12**) (2) hanno dimostrato che il V_d

è corrispondente a quello del plasma (circa 4 L), come ci si aspetta da una molecola di elevata complessità strutturale e grosse dimensioni molecolari, ed è comparabile a quello del farmaco *originator*.

La C_{max} è raggiunta al termine della somministrazione endovenosa, la $t_{1/2}$ è superiore a 290 h, comportamento caratteristico di un processo di escrezione lento e prevalentemente per via epatica (proteolisi) o per CI cellulare (legame a $TNF-\alpha$ e internalizzazione) e la CI è molto bassa (circa 0,22 mL/min) se si confronta a

quella della creatinina (130 mL/min).

Da un punto di vista farmacocinetico i due farmaci sono completamente confrontabili e lo stesso dicasi per la farmacodinamica.

Il farmaco biosimilare ha un'elevata capacità di neutralizzazione del TNF- α in quanto previene l'apoptosi nei sistemi cellulari sensibili all'effetto di TNF- α , ha una bassa capacità di legare il complemento e at-

tivare una risposta CDC, come ci si attende da un anticorpo a finalità neutralizzanti e non citotossiche, proprietà che dipendono da una elevata affinità al bersaglio molecolare TNF- α . ●

Referenze bibliografiche

1. Jung SK, et al. Physicochemical characterization of Remsima. MABs 2014; 6: 1163–1177.

2. Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1605–1612

Capitolo 4.3 - ASPETTI CLINICI

di Ombretta Viapiana *

I farmaci biotecnologici vengono largamente utilizzati in reumatologia. Tuttavia le diverse molecole non hanno indicazione in tutte le patologie (Tabella 23).

Gli anti TNF- α sono i farmaci più utilizzati e si sono dimostrati efficaci in un vasto spettro di condizioni. I farmaci con altro meccanismo d'azione in alcuni casi non presentano il razionale fisiopatologico per un loro utilizzo in alcune patologie.

L'accesso ai biologici da linee guida viene comunque riservato a pazienti che non abbiano avuto una risposta adeguata ai farmaci tradizionali (DMARDs quali methotrexate, leflunomide, idrossiclorochina e sulfasa-

lazina per artrite reumatoide, FANS per spondilite anchilosante) e/o abbiano fattori prognostici negativi quali la presenza di marcatori sierologici specifici (fattore reumatoide o anticorpi anti-citrullina soprattutto a titolo elevato), attività di malattia molto elevata o presenza di danno articolare strutturale precoce (Figura 13).

Una volta che il trattamento è stato avviato, soprattutto se instaurato in forme già croniche, viene proseguito a lungo termine talvolta anche *quoad vitam*.

I tentativi di sospendere il farmaco biologico si sono infatti dimostrati finora perlopiù fallimentari mentre trova spazio una volta raggiunta la remis-

sione il *tapering* del dosaggio (riduzione della posologia o aumento dell'intervallo tra le somministrazioni).

Sono già disponibili o in fase di sviluppo farmaci biosimilari di alcune delle molecole suddette che vengono studiate in prima istanza nell'artrite reumatoide che è la condizione reumatologica più frequente.

Nell'ottica di una terapia che andrà prolungata nel tempo, il clinico reumatologo presta particolare attenzione sia al profilo di efficacia sia soprattutto a quello di sicurezza nel lungo termine.

La comparabilità clinica tra farmaco originator e biosimilare si basa a oggi sui risultati di studi "testa a testa" tra le due molecole.

Tabella 23

Indicazioni da scheda tecnica dei diversi farmaci biotecnologici attualmente in commercio e utilizzati in reumatologia

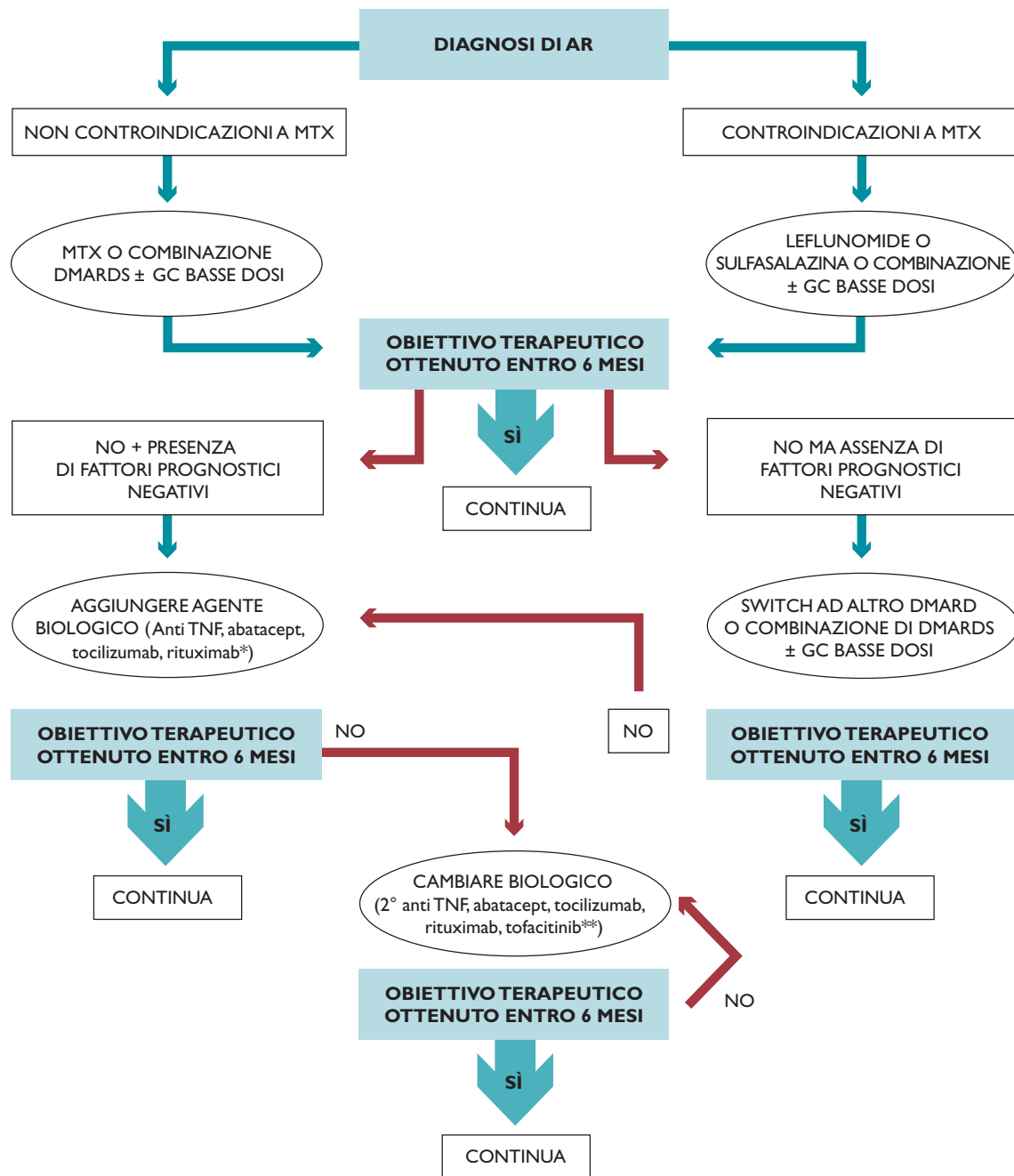
	Meccanismo	AR	AIGP	AIGS	AP	PS	SA	SPAnRX	MC	RCU
INFLIXIMAB	ANTI TNF- α	Sì			Sì	Sì	Sì		Sì	Sì
ETANERCEPT	ANTI TNF- α	Sì	NO	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì		
ADALIMUMAB	ANTI TNF- α	Sì	NO	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	
CERTOLIZUMAB	ANTI TNF- α	Sì			Sì		Sì	Sì		
GOLIMUMAB	ANTI TNF- α	Sì			Sì		Sì	Sì		Sì
ANAKINRA	ANTI IL-1	Sì								
ABATACEPT	ANTI CD28	Sì	NO	Sì						
TOCILIZUMAB	ANTI IL-6	Sì	Sì	Sì						
RITUXIMAB	ANTI CD20	Sì								
USTEKINUMAB	ANTI IL-23	Sì			Sì	Sì				

AR: artrite reumatoide; AIGP: poliartrite idiopatica giovanile; AIGS: artrite idiopatica giovanile sistemica; AP: artrite psoriasica; PS: psoriasi; SA: spondilite anchilosante; SPAnRX: spondiloartrite non radiografica, MC: morbo di Crohn, RCU: rettocolite ulcerosa

* Dipartimento Riabilitazione Reumatologica, Università degli Studi di Verona

Figura 13

Flow-chart terapeutica dell'artrite reumatoide (modificato da linee guida dell'EULAR)



* Rituximab è indicato come prima linea biologica solo in alcune particolari condizioni cliniche

** Tofacitinib non è attualmente approvato e commercializzato in Italia; lo switch a tofacitinib viene consigliato per i Paesi in cui il farmaco è già disponibile - GC=glucocorticoidi

Criteria clinici di efficacy

I criteri clinici che devono essere presi in considerazione sono gli stessi utilizzati nei trial clinici registrativi.

In particolare nell'artrite reumatoide nei setting di ricerca vengono utilizzati vari indici compositi per la valutazione dell'attività di malattia. Uno dei più usati è la risposta ACR che indica la percentuale di pazienti che presenta un determinato miglioramento clinico su vari *items* (**Tabella 24**). Possiamo distinguere una risposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70. La risposta ACR 20, seppur *endpoint* primario in numerosi studi, dal punto di vista clinico è di scarso significato. È necessario pertanto che un farmaco biosimilare dimostri una risposta clinica sovrapponibile anche in termini di ACR 50 e ACR 70. Questo indice tuttavia è dicotomico e non permette pertanto di comprendere l'entità del miglioramento.

Più utile in tal senso è l'utilizzo di una variabile continua quale è il DAS28 che tiene conto dell'interessamento articolare e degli indici di flogosi. Questo tipo di misurazione appare più adeguata per evidenziare anche dei trend differenti tra i due farmaci nel tempo. Si tratta inoltre del parametro più utilizzato anche nella pratica clinica. In base ai valori di DAS28 è possibile classificare il paziente come con malattia attiva, bassa attività di malattia o in remissione (**Tabella 25**). Le linee guida nazionali e internazionali prevedono inoltre una periodica valutazione dell'attività di malattia attraverso questo parametro e una modifica terapeutica (prosecuzione

Indice di risposta clinica ACR20-50-70	
Parametri considerati	Miglioramento del 20-50-70%
N articolazioni dolenti	necessario
N articolazioni tumefatte	necessario
VES o PCR	3 su 5
Disabilità (HAQ)	3 su 5
Dolore paziente	3 su 5
Attività malattia medico	3 su 5
Attività malattia paziente	3 su 5

Valori di DAS28 per classificare l'attività di malattia in AR	
	Cut-off
Elevata attività di malattia	>5,1
Moderata attività di malattia	3,2-5,1
Bassa attività di malattia	<3,2
Remissione	<2,6

terapia, ingresso al biologico, *switch* ad altro farmaco) in caso di mancato raggiungimento del target (Figura 13).

Negli studi clinici registrativi vengono valutati anche CDAI e SDAI, altri indici compositi, il primo dei quali non tiene in considerazione gli indici di flogosi sistemica. Nelle altre patologie (artrite psoriasica, spondilite anchilosante) vengono utilizzati altri indici clinimetrici validati, specifici per ciascuna malattia, che consentono comunque una misurazione oggettiva dell'attività di malattia su cui basare le scelte terapeutiche.

Per quanto riguarda gli studi finora pubblicati con i farmaci biosimilari, i dati più consistenti riguardano infliximab. Nello studio PLANETRA infatti (studio di fase III in artrite reumatoide) infliximab e il biosimila-

re CT-P13, associati a metotrexate, hanno determinato una risposta clinica ACR 20, ACR 50 e ACR 70 in una percentuale analoga di pazienti. Anche l'andamento del DAS28 è risultato sovrapponibile nelle due casistiche.

L'efficacia clinica è stata valutata anche come obiettivo secondario nello studio di farmacocinetica condotto nei pazienti con spondilite anchilosante. In quest'ultimo caso il parametro valutato era l'ASDAS, uno degli indici compositi più utilizzati nei trial clinici e nella pratica clinica quale indicatore del grado di attività della malattia, che è risultato sovrapponibile nei pazienti trattati con farmaco *originator* e biosimilare. CT-P13 è a oggi l'unico biosimilare utilizzato in reumatologia in commercio.

Un altro biosimilare di infliximab (SB2) ha determinato risultati analoghi con una risposta ACR 20 a 30 settimane del 64,1% con biosimilare rispetto a 66,0% con infliximab-*originator*. L'efficacia è risultata sovrapponibile anche in termini di ACR 50, ACR 70 e variazioni del DAS28.

È stato recentemente approvato da EMA anche il biosimilare di etanercept nella sua formulazione da 50 mg sulla base dei risultati di uno studio di fase III che ha coinvolto 596 pazienti con artrite reumatoide attiva nonostante il trattamento con methotrexate. Il biosimilare di etanercept SB4 ha determinato a 24 settimane una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e DAS28 sovrapponibile all'*originator*.

Sono in corso vari studi con biosimilari di adalimumab in AR. Alcune di queste molecole sono ancora in fase I di ricerca. Dal punto di vista clinico, al momento attuale sono stati pubblicati dati a breve termine (12 settimane) per il biosimilare ZRC-3197 e sono stati presentati in sede congressuale i dati di fase III su 526 pazienti seguiti fino alla 24a settimana per ABP 501, con un profilo di efficacia in entrambi gli studi sovrapponibile tra *originator* e biosimilare.

Sono stati condotti vari studi di fase I anche con alcuni biosimilari di rituximab ed è in corso uno studio di fase III.

Dello studio di fase I (154 pazienti affetti da artrite reumatoide) con biosimilare di rituximab CT-P10, sono stati presentati dati preliminari di efficacia clinica. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR 20 è risultata confrontabile nei due bracci di

trattamento. La risposta ACR 20 e il DAS28 sono risultati sovrapponibili anche nell'estensione dello studio a 72 settimane.

È in corso uno studio di fase I/III con il biosimilare GP2013 che prevede la misurazione dei parametri clinici di cui si è già parlato.

Sono disponibili dati a 36 mesi per un gruppo di 21 pazienti di cui 10 hanno mantenuto la remissione nel lungo termine.

Per alcune molecole esistono *markers* specifici che possono

Per quanto riguarda i farmaci biotecnologici esistono effetti collaterali che rappresentano un campanello d'allarme per il clinico

essere utilizzati quali surrogati dell'efficacia clinica stessa. Ad esempio la riduzione dei livelli di immunoglobuline o dei livelli di fattore reumatoide o di linfociti B CD20 positivi potrebbero essere utilizzati come indicatori biomorali di risposta specifici per rituximab o del suo biosimilare.

È fondamentale che gli studi di confronto tra farmaci *originator* e biosimilari in artrite reumatoide tengano conto di tutti questi parametri. Sono in corso studi con altri biosimilari nelle patologie reumatiche e in particolare nell'artrite reumatoide (la più frequente tra le patologie infiammatorie di questa categoria) che hanno

come *endpoint* primari o secondari questi indicatori.

Safety

Oltre ai dati di efficacia è indispensabile che lo studio di comparabilità del biosimilare fornisca un quadro di *safety* analogo a quello dell'*originator*. Per quanto riguarda i farmaci biotecnologici esistono degli effetti collaterali che rappresentano un campanello d'allarme per il clinico.

Ad esempio il tasso di infezioni durante terapia è uno dei fattori che può condizionare il proseguimento della terapia. Negli studi di comparabilità non è stata osservata una differente incidenza di eventi infettivi tra *originator* e biosimilare. Tuttavia esistono tipi particolari e rari di infezione per i quali sarà fondamentale mantenere una farmacovigilanza attiva anche nella fase di marketing per garantire che il profilo di sicurezza sia effettivamente affine anche nel lungo termine.

È il caso della riattivazione tubercolare che è favorita dalla terapia con agenti anti TNF- α e che potrebbe essere differente (per diversa affinità con le strutture monomeriche o trimeriche del TNF- α) a seconda della struttura molecolare del biosimilare.

Considerata la composizione proteica e talvolta chimerica del biosimilare, è di cruciale importanza inoltre la formazione di auto-anticorpi e di anticorpi neutralizzanti il farmaco. Lo sviluppo di questi anticorpi può condizionare da un lato la risposta clinica e dall'altro l'incidenza di reazioni infussionali e/o allergiche.

Lo sviluppo di AB anti-adalimumab e la riduzione della

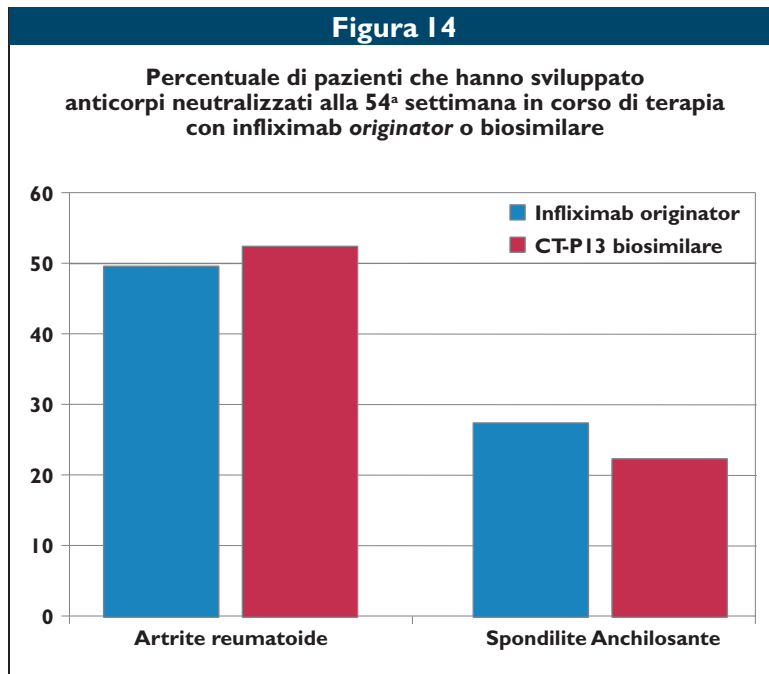
concentrazione di farmaco a 3 mesi è risultata ad esempio predittiva della risposta clinica a 12 mesi in pazienti con artrite reumatoide.

La patologia di base può determinare di per sé un maggior sviluppo di auto-anticorpi. Infatti negli studi PLANETRA (in artrite reumatoide) e PLANETAS (in spondilite anchilosante) lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco utilizzando le stesse molecole è risultato più elevato nei pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto a spondilite anchilosante ma sovrapponibile tra chi assumeva il farmaco *originator* e chi il biosimilare (Figura 14).

Negli studi PLANETAS e PLANETRA non sono state registrate percentuali di reazioni infusionali differenti tra i due gruppi di pazienti. Non è stato osservato inoltre né un aumento delle reazioni infusionali né un aumento della immunogenicità nell'estensione dello studio a due anni.

La percentuale di pazienti che ha sviluppato AB anti-farmaco (ADA) è risultata analoga anche nello studio con il biosimilare di infliximab SB2: il 55,1% dei pazienti trattati con *originator* vs il 49,7% dei pazienti a cui è stato somministrato SB2. Anche nello studio con CT-P10 (biosimilare di rituximab) la percentuale di pazienti che ha sviluppato anticorpi anti-farmaco è risultata sovrapponibile a 24 settimane tra chi ha assunto il farmaco *originator* e chi il biosimilare.

Analogamente gli eventi avversi, per incidenza e per tipo, comprese le reazioni infusionali, sono risultati confrontabili tra chi è stato trattato con rituximab *originator* e chi con biosimilare.



Le molecole non chimeriche determinano una percentuale di sviluppo di ADA inferiore. Nello studio con SB4 i pazienti trattati con biosimilare hanno sviluppato ADA in una percentuale significativamente inferiore rispetto all'*originator* (a 20 settimane rispettivamente 0,7 versus 13,1%).

Switch da *originator* a biosimilare

Molto pochi sono a oggi i dati pubblicati relativi allo *switch* tra *originator* e biosimilare e spesso con un follow-up di breve durata, motivo per il quale l'opportunità del passaggio tra *originator* e biosimilare viene lasciato da tutte le autorità sanitarie a discrezione del clinico.

Nello studio di estensione di CT-P13 era previsto nei pazienti trattati con infliximab *originator* nel corso del primo anno lo *switch* a biosimilare nel secondo anno. Nei pa-

zienti che hanno switchato non è stata osservata un'incidenza differente di eventi avversi, né di reazioni infusionali, né di sviluppo di autoanticorpi.

Sono stati inoltre presentati in sede congressuale i dati preliminari dello *switch* da rituximab a CT-P10 in 16 pazienti. Dopo un follow-up di 24 settimane le variazioni del DAS28 sono risultate sovrapponibili tra chi ha continuato con il farmaco *originator* e chi è passato a biosimilare.

Inoltre all'EULAR 2015: sono stati presentati i dati preliminari dello *switch* da rituximab a CT-P10 in 39 pazienti; si trattava di pazienti con una mediana di follow-up di 11 mesi (7,5-13) che avevano già ricevuto un trattamento con *originator* della durata media di 4,1 anni, \pm 2,3 anni. In tale studio non sono state dimostrate differenze in termini di efficacia e *safety*. Va sottolineato che nel

28,2% dei casi dopo lo *switch* il trattamento con biosimilare è stato interrotto

Conclusioni

Allo stato dell'arte, l'iter registrativo dei biosimilari per l'ar-

trite reumatoide permette di avere a disposizione molecole confrontabili all'originator per quanto riguarda i parametri di efficacia clinica e di sicurezza, ferma restando la necessità di un attento monitoraggio per

valutare la persistenza dell'effetto nel lungo termine e garantire una sorveglianza per quegli eventi avversi rari che non possono emergere in studi con campioni di modeste dimensioni. ●

Take home messages

1. L'iter registrativo dei biosimilari deve prevedere studi di efficacia clinica che abbiano come *endpoint* gli stessi utilizzati per la registrazione degli *originator*.
2. La farmacovigilanza post-marketing è fondamentale per valutare la persistenza dell'effetto nel lungo termine e garantire una sorveglianza per quegli eventi avversi rari che non possono emergere in studi con campioni di modeste dimensioni e di durata limitata.
3. A oggi sono pochi i dati pubblicati relativi allo *switch* tra *originator* e biosimilare e spesso con un follow-up di breve durata.

Referenze bibliografiche

Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613–1620.

Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605–1612.

Braun J, et al. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: The infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy* 2015; 7: 73–87.

Yoo DH, et al. Impact of anti-drug antibody on efficacy and safety over week 24 in both CT-P10 and innovator rituximab treatment groups. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (Suppl 10): S736.

Yoo DH et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep 13. pii: annrheumdis-2016-209540. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540.

Emery P, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015 Jul 6. pii: annrheumdis-2015-207588. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207588. [Epub ahead of print].

Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.

Jani M, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2011–2019.

Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015 doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207764. [Epub ahead of print].

Roshique KK, et al. Efficacy and safety of a biosimilar rituximab in biologic naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1289–1292.

Dae-Hyun Y, et al. Efficacy and safety of switched CT-P10 from innovator rituximab compared to those of maintained CT-P10 in patients with rheumatoid arthritis up to 56 weeks. *ACR 2015 San Francisco Abstract n 1675*.

Jani RH, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2015 Jul 14. doi: 10.1111/1756-185X.12711. [Epub ahead of print].

Cohen SB, et al. Randomized, double-blind, phase 3 study of efficacy and safety of ABP 501 compared with adalimumab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis. *ACR 2015 San Francisco Abstract n 2054*.

Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases. Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:1 677–1683.

CAPITOLO 5

Problemi clinici derivanti da indicazioni multiple e da estensioni

di Francesco Perrone *

Dai capitoli precedenti risulta del tutto chiaro come il sistema di regole applicate dalle maggiori agenzie mondiali, segnatamente tra queste l'EMA e l'FDA, garantisca in maniera indiscutibile l'affidabilità dei prodotti che vengono registrati come biosimilari, in termini di sicurezza ed efficacia per l'uso clinico.

L'integrazione nel percorso di registrazione dei biosimilari di studi clinici rappresenta uno degli elementi di forza del processo che, sebbene non obbligatorio e potenzialmente evitabile nella procedura FDA, contribuisce, laddove presente, alla serenità della decisione regolatoria e alla conseguente accettazione clinica.

Clinical trials nel comparability exercise

È importante, ai fini della materia di questo capitolo, comprendere quanto concettualmente e proceduralmente siano diversi gli studi clinici richiesti ai biosimilari da quelli richiesti per un qualsiasi nuovo farmaco.

Le prove di efficacia richieste per la registrazione a un nuovo farmaco si riassumono in una delle seguenti categorie primarie:

- dimostrare di essere più efficace (prolungando la sopravvi-

A un biosimilare si chiede di fornire ragionevoli evidenze di non inferiorità con l'originatore oltre a un vantaggio per la società tramite una riduzione dei costi diretti del trattamento

venza o migliorando la qualità della vita) del precedente trattamento standard

- dimostrare di migliorare l'efficacia terapeutica se aggiunto al precedente standard.

In subordine, e la materia è oggetto di numerose critiche e perplessità clinico-etiche, un nuovo farmaco può essere registrato avendo dimostrato di essere non inferiore rispetto al trattamento standard precedente a patto che vi siano rispetto ad esso dei vantaggi, principalmente per il paziente in termini di tossicità o comodità d'uso.

Al contrario, a un biosimilare si chiede di fornire ragionevoli evidenze di non inferiorità a supporto della similarità con il farmaco originatore già verifi-

cata in termini di ricerca farmacologica preclinica o clinica e in virtù del fatto che la sua eventuale approvazione produrrà un vantaggio per la società attraverso una riduzione dei costi diretti del trattamento. Gli studi di non inferiorità sono quindi l'unico strumento di sperimentazione clinica ragionevolmente integrabile nel *comparability exercise*, ma non si deve perdere di vista nella interpretazione dei loro risultati che essi rappresentano esclusivamente evidenze a supporto della biosimilarità e non vere prove di efficacia come abitualmente si intende per i nuovi farmaci.

Ne consegue che sarebbe concettualmente sbagliato sia da un punto di vista regolatorio sia clinico approvare o utilizzare un biosimilare solo o prevalentemente in base ai risultati di uno studio di non inferiorità il cui valore specifico è necessariamente scadente al di fuori del contesto più complesso del *comparability exercise*. Al punto che, almeno nella interpretazione della FDA, si lascia lo spazio per procedere alla registrazione di un biosimilare anche in assenza di uno studio clinico.

Tuttavia, soprattutto come conseguenza di una carente informazione sulla materia, è del tutto evidente che agli occhi di quei clinici che vogliano entra-

* Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS - Fondazione Pascale, Napoli

re nel merito del processo che conduce alla registrazione di un biosimilare l'esistenza di uno studio clinico randomizzato rappresenta un elemento positivo in termini di convinzione sulla opportunità di prescrivere il biosimilare stesso.

Le indicazioni multiple

Nel caso degli anticorpi monoclonali registrati a uso terapeutico, la questione si complica in virtù del fatto che quasi tutti quelli fino ad oggi disponibili hanno indicazioni multiple.

Nella maggior parte dei casi tali indicazioni ricadono all'interno della stessa branca. È il caso, ad esempio, di anticorpi già utilizzati o in corso di registrazione in oncologia (bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, rituximab, nivolumab). Ed è la conseguenza del fatto che questi anticorpi colpiscono bersagli specifici (ad esempio HER2, EGFR) il cui ruolo è rilevante in più di un istotipo tumorale, o interferiscono con fenomeni biologici di fatto indipendenti dalla specificità dell'istotipo tumorale (ad esempio l'angiogenesi o l'attivazione/soppressione del sistema immunitario).

Peraltro, proprio la possibilità di interferire con fenomeni biologici, come la angiogenesi e la regolazione del sistema immunitario, di valenza generale fa sì che esistano anticorpi monoclonali registrati per il trattamento di patologie che ricadono in branche diverse, e in qualche caso distanti, della medicina. Si pensi, ad esempio, all'uso degli anticorpi che interferiscono con l'angiogenesi in oncologia e in oculistica; e si pensi al caso di rituximab, ampiamente descritto nei capitoli

precedenti, che associa a numerose indicazioni ematologiche anche la registrazione per l'artrite reumatoide.

È, quindi, del tutto chiaro perché si ponga il problema di quanto sia affidabile che l'indicazione di un biosimilare venga estesa a tutte le indicazioni del farmaco originatore quando nel *comparability exercise* è stato effettuato uno studio clinico di non inferiorità in solo una di tali indicazioni e sulla popolazione di pazienti considerata più sensibile e omogenea.

Gli anticorpi monoclonali registrati a uso terapeutico hanno per lo più indicazioni multiple che ricadono nella stessa branca

La materia è evidentemente rilevante per due aspetti. Il primo riguarda la decisione regolatoria, il secondo riguarda il convincimento della classe medica, fattore utile a favorire la diffusione dell'uso dei biosimilari e i conseguenti possibili benefici effetti in termini di sostenibilità del sistema.

L'ambito regolatorio

Per quanto riguarda l'aspetto regolatorio, EMA è sicuramente l'agenzia che ha fatto da apripista nella definizione delle regole, cui si è largamente ispirata l'azione dell'FDA. Come riportato nel capitolo 2, il presupposto che rende possibile l'estensione della registrazione

di un biosimilare a una condizione clinica diversa da quella in cui è stato condotto lo studio clinico nel *comparability exercise* sta nel fatto che il meccanismo d'azione del farmaco originatore sia lo stesso nelle diverse condizioni cliniche.

L'attendibilità di tale presupposto va evidentemente valutata caso per caso, in base alle conoscenze disponibili sui meccanismi d'azione del farmaco originatore, che si presume essere state prodotte nel corso del suo sviluppo clinico sia registrativo sia post-marketing. In questo senso, risulta chiaro come sia importante la ricerca biomedica sui farmaci anche dopo la registrazione, allo scopo di affinarne l'uso attraverso lo studio approfondito dei meccanismi d'azione non necessariamente esaurito nella parte di ricerca pre-clinica e clinica condotta a fini regolativi.

Il caso di infliximab e della sua indicazione per malattie reumatiche, malattie infiammatorie croniche dell'intestino e psoriasi (incluse le sue manifestazioni articolari) è indicativo in questo senso. Come riportato nel capitolo 4, le incertezze sulla analogia del meccanismo d'azione principale tra malattie reumatiche e malattie infiammatorie intestinali, avevano infatti portato alla bocciatura della estrapolazione a queste ultime del biosimilare di infliximab da parte della Agenzia Regolatoria Canadese. Al contrario, il percorso di *comparability exercise* del biosimilare in Europa è stato integrato da dimostrazioni precliniche sulla analogia dei meccanismi di azione tra patologie intestinali e reumatiche che

hanno consentito a EMA di approvare il biosimilare in tutte le indicazioni del farmaco originatore.

Risulta quindi chiaro che da un punto di vista regolatorio, alla luce del limitato valore concettuale che lo studio clinico riveste nel complessivo *iter* del *comparability exercise*, se non vi sono (o se sono fugati) dubbi su eventuali diversi meccanismi di azione dello stesso farmaco in malattie diverse, l'estrapolazione è necessariamente ragionevole e dovrebbe rappresentare la regola.

L'ambito clinico

Considerazioni di altro tipo vanno fatte rispetto all'impatto che le indicazioni multiple e l'estrapolazione hanno o possono avere rispetto al convincimento della classe medica sulla opportunità di utilizzare biosimilari con fiducia nel fatto che la loro sicurezza e la loro efficacia non siano dissimili da quelle del farmaco originatore. L'esperienza relativa all'introduzione in Italia dei biosimilari a basso grado di complessità ci parla, purtroppo, di una classe medica poco propensa all'uso dei biosimilari. È sintomatica la lenta e solo parziale penetrazione dei biosimilari di filgrastim ed epoetina in oncologia, dove peraltro questi farmaci rappresentano terapie di supporto e non direttamente anti-neoplastiche.

Tanto da indurre in alcune regioni (particolarmente quelle soggette a piani di rientro) gli organi di governo di imporre *ope legis* la prescrizione dei biosimilari (ovvero del prodotto più economico tra farmaci simili) almeno per i pazienti naïve che iniziano un ciclo di cura e non sono stati prece-

dentemente esposti al farmaco.

Tra le ragioni del torpore della classe medica, secondo chi scrive, vanno considerate la sottostima di quanto rilevante sia il rischio di insostenibilità del trattamento farmacologico di alcune malattie, l'incertezza conoscitiva sulle modalità di valutazione e approvazione dei biosimilari, la scarsa incisività del *marketing* delle aziende produttrici di biosimilari congiunta alla notevole incisività del *marketing* di contrasto da

In Italia la lenta introduzione dei biosimilari a basso grado di complessità segnala una classe medica poco fiduciosa a utilizzarli

parte delle aziende produttrici dei soli originatori. Alcuni di questi elementi, tuttavia, tendono a cambiare rapidamente con il tempo.

Ad esempio, è del tutto chiaro che la notevole diffusione mediatica che sta assumendo il problema del costo eccessivo dei nuovi farmaci (in oncologia, in epatologia, per le ipercolesterolemie) rende sempre più difficile che un operatore del servizio sanitario pubblico non abbia coscienza delle criticità derivanti dal costo dei farmaci innovativi. Di conseguenza, ci si aspetta che la possibilità di favorire il risparmio attraverso l'uso di biosimilari la cui sicurezza ed efficacia siano

state approvate da EMA entri sempre più facilmente nella coscienza e nella logica prescrittiva dei medici.

Allo stesso tempo, è molto rilevante il fatto che vi sia un cambiamento in corso nella tipologia di aziende farmaceutiche che producono biosimilari di farmaci attivi contro la malattia primaria e non solo di supporto, con il coinvolgimento attivo di grandi aziende altrettanto impegnate nella produzione di farmaci innovativi. Questo cambiamento dovrebbe avere effetti positivi sia in termini di percezione da parte dei medici sia ai fini di un riequilibrio delle dinamiche di marketing.

Per quanto attiene alle incertezze conoscitive da parte della classe medica che possono tradursi in perplessità prescrittiva, è opportuno riflettere su alcune distorsioni. È del tutto noto che nuovi farmaci innovatori sono arrivati (e probabilmente continueranno ad arrivare) sul mercato con notevoli lacune conoscitive in termini di efficacia (si veda il caso dei farmaci registrati a seguito di studi non randomizzati) e di sicurezza (per definizione non del tutto esplorabile nella sperimentazione pre-marketing).

E questo vale anche per farmaci con meccanismi d'azione innovativi e poco familiari alla classe medica (si veda il caso degli anticorpi che regolano i *check-point* immunitari). Ma poche perplessità sembrano colpire i medici che in casi del genere appaiono piuttosto condizionati dal fascino della novità e dall'aspettativa in qualche caso esagerata del beneficio.

Nessuna perplessità, al contrario, deriva alla classe medica

dal fatto di utilizzare nel corso degli anni versioni successive del farmaco originatore che in realtà sono state approvate dagli enti regolatori (vedi ICH-Q5E) con procedure simili a quelle previste per i biosimilari. Tuttavia è comprensibile, in linea di principio, che il concetto di estrapolazione o estensione delle indicazioni al di là di quelle oggetto degli studi clinici inseriti nel *comparability exercise* rappresenti un elemento di possibile disorientamento della classe medica, ancor più se non accompagnato da una accorta sottolineatura sul valore relativo e parziale che gli studi clinici rivestono in questo contesto.

In termini di percezione, esistono due diversi livelli di estrapolazione da considerare. Il primo è rappresentato da una estensione (che definiremmo verticale) dell'indicazione a una fase di malattia diversa da quella in cui lo studio clinico di non inferiorità è stato condotto o a una sua variante con prognosi diversa.

Un esempio chiaro in oncologia è quello della potenziale indicazione di un biosimilare di trastuzumab alla terapia adiuvante del carcinoma mammario iniziale laddove nel *comparability exercise* sia stato condotto uno studio nel carcinoma mammario metastatico (NB: l'esempio è al momento solo teorico visto che non esiste ancora un biosimilare di trastuzumab approvato da EMA).

Per tornare all'ambito di interesse del presente documento, un esempio di estensione verticale potrebbe essere l'estensione al trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B del rituximab biosimilare, laddove lo studio clinico inse-

rito nel *comparability exercise* includa solamente pazienti affetti da linfoma follicolare.

Peraltro, è ragionevole riflettere ad alcune sostanziali differenze tra i due suddetti esempi che, per quanto al momento ipotetici, rappresentano realmente due condizioni realizzabili nel giro di un tempo relativamente breve. L'uso di un farmaco in terapia adiuvante (in questo caso trastuzumab) non consente di avere alcun indicatore clinico precoce di efficacia che possa pro-

Per i biosimilari vi sono due diversi livelli di estrapolazione (o estensione) delle indicazioni da considerare: verticale e orizzontale

gressivamente contribuire a superare le eventuali resistenze della comunità scientifica clinica non sufficientemente a conoscenza delle garanzie del sistema regolatorio in materia. In queste condizioni, è ragionevole ipotizzare che la comunità scientifica possa di propria iniziativa cercare di produrre dati post-marketing che servano a superare le resistenze, in un tempo medio-lungo ed è ragionevole ipotizzare che in Italia un tale onere possa essere a carico del programma di ricerca indipendente supportato da AIFA.

Al contrario, l'estensione da linfoma follicolare a linfoma diffuso a grandi cellule si può

giungere di verifiche di efficacia *in itinere* (verifica della risposta obiettiva a intervalli di 2-3 mesi durante il trattamento chemioterapico) che dovrebbero rapidamente tranquillizzare i medici prescrittori circa la sovrapposibilità del profilo di efficacia del biosimilare anche nell'indicazione conseguente all'estensione.

Ed è quindi molto meno ragionevole ipotizzare che abbia senso programmare studi post-marketing, il cui onere, anche in questo caso, dovrebbe necessariamente gravare sulla comunità scientifica e sulle Agenzie Regolatorie.

Il secondo livello di estrapolazione corrisponde all'estensione (che definiremmo orizzontale) dell'indicazione a una patologia completamente o parzialmente diversa da quella oggetto dello studio di non inferiorità. Un esempio potrebbe essere l'uso di trastuzumab nei tumori dello stomaco nel caso di cui sopra, o l'uso nelle malattie croniche infiammatorie intestinali di biosimilari che includessero nel *comparability exercise* solo studi su malattie reumatologiche.

Tale estensione può lasciare maggiormente perplesso il medico, particolarmente quello che deve prescrivere il biosimilare nell'indicazione assegnata per estensione. In realtà, le perplessità possono essere superate in entrambi i casi dall'informazione sul fatto che nella dialettica regolatoria è stato verificato che il meccanismo d'azione del farmaco sia uguale in tutte le indicazioni registrate; cosa abbastanza intuitiva nel caso di estensione verticale, ma che può richiedere, come abbiamo visto, maggiore attenzione nel caso di

estensioni orizzontali.

È del tutto chiaro, come già osservato per l'esempio di trastuzumab, che la comunità scientifica ha il diritto di richiedere ulteriori prove cliniche che la rassicurino sulla sovrapposibilità dei profili di efficacia in caso di estensione orizzontale; ma è altrettanto chiaro, alla luce della qualità del processo registrativo, che l'onere di tali prove non può che essere a carico della comunità scientifica stessa eventualmente supportata in programmi di ricerca indipendente dall'agenzia regolatoria.

Come sopra accennato, una corretta informazione è uno degli elementi cruciali alla base della accettabilità clinica dei biosimilari. Tuttavia, bisogna essere cauti e prevedere a priori i limiti di una tale affermazione.

Se da un lato, infatti, è auspicabile e del tutto giustificata una

informazione sulle regole (il processo) seguite dalle maggiori agenzie mondiali allo scopo di garantire la qualità dei biosimilari (con notevoli dubbi, al contrario, per quanto riguarda lo stato delle garanzie per i *non-comparable therapeutic products* - vedi capitolo 3), bisogna essere molto cauti sulle informazioni relative al singolo biosimilare (il prodotto).

È evidente, infatti, che il percorso scientifico che porta alla registrazione di un biosimilare va considerato non-innovativo in termini di avanzamento delle conoscenze terapeutiche, anche se potenzialmente innovativo in termini di tecnologia del processo.

Pertanto, è improbabile (e non richiesto nè necessario) che un biosimilare annoveri nel proprio portfolio pubblicazioni scientificamente convincenti, su riviste note e rilevanti che possano favorirne l'introduzio-

ne nella pratica clinica.

Infine, la specificità italiana impone di riflettere sull'estensione delle indicazioni dei biosimilari agli usi previsti nella legge 648/96. Tali usi (ad esempio frequenti per rituximab, come riportato nel capitolo 3) sono molto eterogenei, includendo sia usi sporadici relativi a casi clinici particolari sia usi sistematici consolidati nella pratica clinica (come ad esempio il trattamento dei linfomi pediatrici).

Se concettualmente è del tutto chiaro che i principi del *comparability exercise* si applicano a qualunque uso venga fatto del farmaco originatore o del suo biosimilare, è altresì chiaro che da un punto di vista procedurale non si può che rimandare a una valutazione della Agenzia Regolatoria che regolamenta l'uso dei farmaci nella pratica clinica secondo la legge 648. ●

Take home messages

1. A un biosimilare non si chiede di dimostrare di essere efficace, ma solo di essere non inferiore rispetto al suo originatore.
2. I trial clinici per i biosimilari acquisiscono valore grazie al fatto di far parte del più ampio contesto del *comparability exercise*.
3. Quasi tutti gli anticorpi monoclonali disponibili in oncologia, ematologia e reumatologia hanno indicazioni multiple.
4. EMA è l'Agenzia Regolatoria che ha fatto da apripista nella definizione delle regole sui biosimilari.
5. L'estensione della registrazione di un biosimilare alle diverse indicazioni cliniche si basa sulla verifica del fatto che il meccanismo d'azione del farmaco originatore sia lo stesso nelle diverse indicazioni.
6. Il costo eccessivo dei nuovi farmaci rappresenta un reale fattore di rischio per la sostenibilità del progresso terapeutico.
7. Il livello di incertezza su efficacia e sicurezza può essere maggiore per i farmaci innovativi ap-

provati con procedure accelerate di quanto non sia per un biosimilare approvato con un *comparability exercise*.

8. Eventuali evidenze post-marketing di efficacia e sicurezza dei biosimilari nelle indicazioni autorizzate per estensione in fasi diverse della stessa malattia (estensione verticale) o in malattie diverse (estensione orizzontale) dovranno essere prodotte se ritenute necessarie dalla comunità scientifica.

CAPITOLO 6

Biosimilari e possibili scenari futuri della governance farmaceutica

di Nello Martini *

Premessa

È del tutto evidente che i risparmi derivanti dai biosimilari, pur essendo necessari, non esauriscono e non risolvono il problema più complessivo della sostenibilità economica, che ha necessità di una nuova governance.

Pertanto, in questa parte del documento, la problematica dei biosimilari e dei risparmi da essi derivabili e legati (legislativamente) alla rimborsabilità e alla sostenibilità economica dei nuovi farmaci con caratteristiche di innovatività, viene inserita nel contesto più ampio della nuova governance per la farmaceutica.

In particolare, nel documento vengono affrontate e discusse:

- le nuove norme introdotte dalla Legge di Bilancio n. 232/2016 (all'interno della quale vi è una parte specifica dedicata ai biosimilari - comma 11 art. 59);
- le proposte su cui incardinare la nuova governance strutturale e di sistema che sia in grado di governare l'accesso all'innovatività e la sostenibilità economica, evitando come obiettivo specifico il disavanzo economico e quindi la procedura di *payback*.

La Legge di Bilancio 2016

La Legge di Bilancio 2016 all'art. 58 e 59 ha modificato al-

I risparmi derivanti dai biosimilari (pur necessari) non esauriscono e non risolvono il problema più complessivo della sostenibilità economica, che necessita di una nuova governance

cuni parametri essenziali del finanziamento e della governance farmaceutica con particolare riferimento al rifinanziamento del FSN (art. 58 comma 10), alla rimodulazione dei tetti di spesa (art. 59 comma 2-3), alla ripartizione del Fondo vincolato di 1 miliardo di euro (art. 59 comma 4-5) e ai biosimilari con le nuove regole per la prescrizione e le gare secondo accordi quadro (art. 59 comma 11).

Rifinanziamento del FSN (art. 58 comma 10)

Nel 2017 il FSN aumenta di 2 miliardi (di cui 1 vincolato ai farmaci innovativi), passando da 111 a 113 miliardi di euro; nel 2018 e nel 2019 il FSN incrementa di 1 miliardo e risul-

ta pari rispettivamente a 114 e 115 miliardi di €.

Rimodulazione dei tetti di spesa (art. 59 comma 2-3)

Rispetto ai tetti precedenti, la territoriale diventa "convenzionata" e il tetto passa da 11,35 a 7,96% (-3,39 punti) ed è costituita dai farmaci acquistati a prezzo al pubblico (PP) e distribuiti dalle farmacie.

La ospedaliera diventa "acquisti diretti" e il tetto passa da 3,5 a 6,89% (+3,39 punti) ed è costituita dai farmaci di fascia A (DPC e Diretta) e da farmaci di fascia H, acquistati a prezzo *Ex Factory* (EF).

L'ammontare complessivo di tetti rimane invariato e risulta pari al 14,85% del FSN.

La rimodulazione dei tetti di spesa, pur a invarianza del tetto complessivo, pone almeno due criticità:

- il tetto della convenzionata appare sovrastimato e risulta pertanto necessario prevedere rapidamente una norma di compensazione, per fare in modo che le risorse risparmiate nella convenzionata possano ridurre il disavanzo previsto e stimato della spesa per acquisti diretti;
- il trasferimento nel tetto degli acquisti diretti dei farmaci di fascia A distribuiti con distribuzione diretta (DD) o in DPC, trascina nel nuovo tetto molte Aziende titolari di medi-

* Direttore Generale Drugs & Health, Roma

Tabella 26

Spesa 2015 per singola indicazione classificata innovativa

Oncologici innovativi			
N.	Farmaco	Specialità	Spesa 2015
1	Brentuximab	Adcetris®	25.4
2	Pertuzumab	Perjeta®	68.8
3	Lenalidomide	Revlimid®	16.0
4	Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	54.3
5	Nab paclitaxel	Abraxane®	18.3
6	Crizotinib	Xalkori®	19.1
7	Idelalisib	Zydelig®	8.9
8	Pomalidomide	Imnovid®	30.0
9	Ibrutinib	Imbruvica®	26.5
10	Nivolumab	Opdivo®	31.0
11	Pembrolizumab	Keytruda®	4.2
			302.6
Elaborazioni su dati di mercato			

cinali di fascia A in DD o DPC che precedentemente erano all'interno della farmaceutica territoriale.

Ripartizione del Fondo vincolato di 1 miliardo di € (art. 59 comma 4-5)

Nel triennio 2017-2019 è previsto 1 miliardo di € vincolato per oncologici innovativi, farmaci innovativi, vaccini e rinnovo del contratto del personale.

In particolare per i farmaci oncologici innovativi sono previsti 500 milioni di €/anno per un importo nel triennio di 1,5 miliardi di €.

In attesa della determinazione da parte di AIFA (sentita la CTS) dei criteri per la definizione della innovatività degli oncologici (entro il 31 marzo 2017), vengono considerati innovativi i medicinali oncologici ai quali l'AIFA ha già attribuito la caratteristica di innovatività. Nella **Tabella 26** sono ripor-

tati gli 11 farmaci oncologici per i quali la CTS ha attribuito il carattere di innovatività e per i quali nel 2015 è stata registrata una spesa pari a circa 302,5 milioni di €.

Pertanto sui 500 milioni di € vincolati e finalizzati nel 2017 per i farmaci oncologici innovativi, oltre 300 risultano già impegnati.

Biosimilari: le nuove regole per la prescrizione e le gare secondo accordi quadro (art. 59 comma 11) - Tabella 27

Una delle norme più controverse nella fase di conversione in Legge alla Camera è stato il comma 11 dell'art. 59 che definisce i principi e le regole per la prescrizione e per l'acquisto dei biosimilari e dei biotecnologici di riferimento.

Nella **Tabella 27** è riportato a confronto il testo originale del Decreto Legge approvato dal Consiglio dei Ministri e il

testo finale approvato dal Parlamento.

In particolare sono state apportate le seguenti modifiche:

- l'esistenza del rapporto di biosimilarità viene stabilita oltre che dall'EMA anche dall'AIFA tenendo conto delle rispettive competenze (all'AIFA compete definire rimborsabilità e prezzo);

- le procedure di acquisto normate dal comma 11 *riguardano esclusivamente i biosimilari* e quindi non possono essere estrapolate alle procedure di acquisto di altre tipologie di farmaco;

- mentre nel testo originale la base d'asta era il prezzo massimo di cessione al SSN del biologico di riferimento, nel testo finale approvato tale norma è stata abrogata per cui non vi è nessun riferimento al prezzo di cessione;

- le procedure pubbliche di acquisto mediante accordi quadro si devono svolgere quando i titolari dei medicinali sono *più di 3 a base dello stesso principio attivo, a parità di via di somministrazione e dosaggio*;

- il medico rimane libero di prescrivere il farmaco tra quelli inclusi nella procedura di acquisto ma è stata tolta l'espressione *senza obbligo di motivazione*.

Nella **Tabella 28** sono indicati per ciascun principio attivo il numero di farmaci biotecnologici e dei corrispettivi biosimilari presenti sul mercato, con la somma totale dei prodotti biotech e biosimilari dello stesso principio attivo.

La normativa sui biosimilari contenuta nella Legge di Bilancio orienta e spinge la procedura degli acquisti nella direzione delle gare per accordi quadro, da raccordare con

Tabella 27

Confronto tra il testo originale e il testo finale approvato

TESTO ORIGINALE	TESTO FINALE APPROVATO
L'esistenza di un rapporto di biosimilarità è stabilito solo dall'EMA.	L'esistenza di un rapporto di biosimilarità è stabilito dall'EMA o dall' AIFA tenendo conto delle rispettive competenze.
Non è consentita la sostituibilità automatica tra biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.	Non è consentita la sostituibilità automatica tra biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.
Nelle procedure pubbliche di acquisto non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche.	Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche.
Accordi quadro: le Centrali Regionali di acquisto predispongono un lotto unico considerando lo specifico principio attivo (ATC - V Livello) con medesima via di somministrazione e dosaggio.	Accordi quadro: le Centrali Regionali di acquisto predispongono un lotto unico considerando lo specifico principio attivo (ATC - V Livello) con medesima via di somministrazione e dosaggio.
La base d'asta deve essere il prezzo massimo di cessione al SSN del biologico di riferimento.	Cancelledo
Le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici titolari di medicinali a base del medesimo principio attivo. Sono aggiudicatari dell'asta i primi 3 farmaci secondo il minor prezzo o l'offerta economicamente più vantaggiosa.	Le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i titolari di medicinali sono più di 3 a base del medesimo principio attivo. Sono aggiudicatari dell'asta i primi 3 farmaci secondo il minor prezzo o l'offerta economicamente più vantaggiosa.
Il medico è comunque libero di prescrivere, senza obbligo di motivazione il farmaco tra quelli inclusi nella procedura ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica.	Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco tra quelli inclusi nella procedura ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica.

l'art. 95, comma 2 del D.Lgs n.50/2016 del nuovo codice degli appalti secondo criteri di comparazione costo-efficacia.

Nor-Switch Study

Sono stati pubblicati i risultati preliminari dello studio Nor-Switch (Guro Løvik Goll, Inge C Olsen, et al. *Biosimilar infliximab (CT-P13) Is Not Inferior to Originator Infliximab: Results from a 52-Week Randomized Switch Trial in Norway*. Abstract n. 19L Annual Meeting ACR/ARHP 22 ottobre 2016).

Si tratta di uno studio randomizzato, doppio cieco, multicentrico (Norvegia), di non inferiorità (margine fissato al 15%) della durata di 52 settimane, per valutare come endpoint primario l'eventuale

peggioramento (secondo specifiche misure) dallo switch tra infliximab *originator* e infliximab biosimilare (CT-P13).

Sono stati arruolati 481 pazienti (241 nel braccio infliximab *originator* e 240 nel braccio infliximab biosimilare) con età superiore ai 18 anni, in trattamento stabile da almeno 6 mesi e con diagnosi di 6 malattie infiammatorie (spondilo artrite - artrite reumatoide - artrite psoriasica - psoriasi - morbo di Crohn - colite ulcerosa).

Lo studio Nor-Switch ha dimostrato come obiettivo primario che la procedura di switch da infliximab *originator* a infliximab biosimilare non risulta clinicamente inferiore alla continuazione della terapia con infliximab *originator*.

Dal punto di vista della metodologia e della estrapolabilità dei dati, lo studio Nor-Switch presenta punti di forza e punti di criticità.

Punti di forza

- Limite di non inferiorità (15%): accettabile.
- Studio formalmente corretto (randomizzato - doppio cieco con comparatore e basso numeri di pazienti persi al follow-up).
- Analisi "per protocol".

Punti di criticità

- Pazienti *switched* non naïve (non inferiorità nei pazienti che tollerano a lungo termine infliximab *originator*).
- Analisi complessiva di 6 condizioni cliniche diverse.

Tabella 28

Quadro aggiornato al 31 dicembre 2016

PRINCIPIO ATTIVO	Tech	Bio	Accordi quadro + di 3
Filgrastim	1	8	9
Epoetina	4	3	7
Somatropina	6	1	7
Infliximab	1	3	4
Follitropina alfa	1	2	3
Insulina Glargine	2	1	3
Etanercept	1	1	2
TOTALE	16	19	

- Bassa e insufficiente numerosità per le 6 diverse condizioni cliniche.

- Diverse modalità di misura dell'endpoint primario (stesso peso? - stessa predittività?).

- Risultati ovviamente inconclusivi in alcune delle condizioni cliniche esaminate singolarmente.

Per la metodologia adottata e per le caratteristiche dei pazienti arruolati con durata media della terapia con infliximab *originator* di oltre 6 anni (!), i risultati dello studio Nor-Switch non appaiono estrapolabili ad altri biotecnologici e biosimilari, con specifico riferimento ai biotecnologici con indicazioni reumatologiche e linfoproliferative (rituximab).

Le proposte di una nuova governance

Nonostante il rifinanziamento di 2 miliardi di €, per la farmaceutica "acquisti diretti" nel triennio 2017–2019 viene previsto un disavanzo rilevante rispetto al tetto programmato del 7,96%: le stime ancora riservate e non pubblicate delle strutture che seguono il monitoraggio della spesa farmaceu-

tica danno un disavanzo ricompreso tra 1,5 e 2 miliardi di €.

Si rende pertanto necessario e imprescindibile adottare un nuovo provvedimento legislativo che assicuri una reale governance della spesa farmaceutica, evitando uno sfioramento sistematico della spesa programmata, con il conseguente ricorso alle procedure di *pay-back*.

Sono di seguito sinteticamente indicate le misure su cui incardinare la nuova governance.

1. sulla base del monitoraggio della spesa farmaceutica a consuntivo annuale, nel caso in cui la spesa per la farmaceutica convenzionata risulti inferiore al tetto di spesa programmato si procede all'attribuzione del relativo differenziale al tetto della farmaceutica per gli acquisti diretti.

2. Va introdotta una norma di carattere strutturale e sovranegoziale in base alla quale il prezzo si riduce o si sconta in maniera progressiva e in rapporto all'aumento lineare della spesa dovuto all'incremento del numero dei pazienti trattati, alle estensioni delle in-

dicazioni dello stesso farmaco, alle associazioni di più principi attivi a rapporto fisso di dose e all'aumento della durata della terapia.

3. È necessario chiudere i Registri con più di 3 anni (per specifica indicazione), applicando in via definitiva il valore medio dei MEAs (*Risk Sharing - Cost Sharing - Payment by Results*), come sconto definitivo sul prezzo, lasciando esclusivamente la prescrizione online per assicurare l'appropriatezza prescrittiva e la tracciabilità delle prescrizioni.

4. Va prevista e normata la revisione periodica del Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN), adottando centralmente da parte di AIFA un prezzo di riferimento, ponderato per i consumi, nell'ambito delle categorie terapeutiche omogenee che possa ridurre la variabilità dei costi di trattamento. L'introduzione di un prezzo di riferimento per classe terapeutica omogenea, espresso in costo per DDD, va ponderato per i consumi, e l'asticella per la rimborsabilità può essere posizionata al 60% delle DDD complessive, con una riduzione massima del prezzo (10%) per prodotto e spalmando e diluendo l'effetto della procedura in modo molto ampio.

La revisione del PFN può rappresentare lo strumento operativo per superare l'empasse e le polemiche che sono derivate dalla equivalenza terapeutica, perché si avrebbe una soluzione assunta centralmente che determina un effetto di contenimento della spesa in maniera uniforme e verificabile su tutte le Regioni, agendo in maniera competitiva non sui prezzi ma sui costi di trattamento per ridurre la variabili-

tà, evitando di intervenire sulle quote di mercato, evitando il contenzioso al TAR e al Consiglio di Stato e implementando la misura in tempi rapidi. I criteri per la revisione del PFN e la definizione del prezzo di riferimento per categoria terapeutica omogenea (“asticella”) devono essere trasparenti e dichiarati prima dell’inizio della procedura in modo che le aziende possano operare le loro scelte senza forzare il mercato.

Conclusioni

I risparmi stimati e attesi dalle quattro proposte di governance sopra riportate e discusse, possono portare a un contenimento complessivo della spesa con un risparmio che può essere valutato e stimato in circa 1-1,5 miliardi €, consentendo quindi di ottenere dal 2017 un sostanziale riequilibrio di bilancio, evitando la procedura di payback. In questo modo risulta possibile assicurare un accesso

equo all’innovazione e al mercato e allo stesso tempo garantire l’equilibrio economico, evitando gli sforamenti reiterati e il continuo ricorso alle procedure di payback, assicurando un periodo di stabilità che consenta una pianificazione di medio-periodo per le Regioni e le Aziende Farmaceutiche creando le condizioni e un clima favorevoli per promuovere l’innovazione e per rendere attrattivi gli investimenti in R&D in Italia. ●

A large rectangular area containing 25 horizontal lines, intended for writing or drawing.

Con il contributo non condizionante di



ACC  MED
ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA