

# Biologici e Biosimilari

in oncologia, occhi aperti sulle differenze



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici

# Introduzione

Nel 2010 l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) insieme alla Società Italiana di Nefrologia (Sin), la Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) e l'Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC), ha realizzato un sondaggio conoscitivo rivolto ai pazienti sul tema “Farmaci Biologici e Biosimilari”. I dati ottenuti si sono rivelati estremamente interessanti evidenziando che, nonostante i biosimilari fossero già una realtà introdotta nella pratica clinica, la conoscenza da parte dei pazienti rimaneva una incognita.

6 pazienti su 10 non sapevano indicare se i biosimilari - molecole simili, ma non uguali all'originale biotecnologico - fossero già disponibili nel nostro Paese, mentre il 46% dei partecipanti non ne conosceva i potenziali effetti collaterali. Sotto il profilo del possibile utilizzo di un biosimilare, solo il 15% sarebbe stato disposto a sostituire il farmaco biologico con cui era in terapia con il relativo biosimilare, mentre solo l'8% riteneva il minor costo del trattamento una ragione valida per tale sostituzione.

Circa la percezione delle differenze tra tipologie di farmaci, il 60% riteneva che i biosimilari venissero prodotti con processi diversi e più complessi rispetto a quelli adottati per i farmaci generici e il 40% era consapevole della rigorosa sorveglianza relativa all'osservazione dei potenziali effetti collaterali dei biosimilari.

A quasi tre anni da questa prima indagine, con la prossima introduzione dei nuovi e più complessi biosimilari di anticorpi monoclonali si ha ancora la percezione che molto debba essere fatto in tema di conoscenza circa le particolari caratteristiche di questi farmaci. Siamo consapevoli che i biosimilari di anticorpi monoclonali possono rappresentare un'alternativa importante per liberare risorse economiche da destinare all'innovazione; tuttavia per la loro complessità strutturale, per la necessità di doverne misurare l'efficacia e per l'utilizzo in patologie gravi come quelle tumorali richiedono grande attenzione e monitoraggi costanti di farmacovigilanza.

Questa pubblicazione è realizzata da AIMaC e AIOM con l'obiettivo di fornire un contributo alla migliore comprensione, da parte dei pazienti e dei loro familiari, delle complesse caratteristiche degli anticorpi monoclonali e del loro corretto impiego.

Stefano Cascinu  
(Presidente AIOM)

Francesco De Lorenzo  
(Presidente AIMaC)

# La rivoluzione dei farmaci biologici

La rivoluzione dei farmaci biologici in medicina inizia nel 1982, quando – utilizzando come “produttore” il batterio Escherichia coli, nel quale era stato introdotto un particolare gene – si iniziò a produrre il primo farmaco biotecnologico, l'insulina ricombinante: una metodica capace di dar luogo ad un farmaco che ha rivoluzionato la cura di milioni di pazienti diabetici, consentendo un grande miglioramento della loro qualità di vita.

Da quel momento, in tutto il mondo milioni di pazienti hanno beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte gravi malattie, tra le quali diverse forme di tumore.

Tra i principali farmaci biologici si possono oggi annoverare diversi antitumorali di grande importanza, quelli per la cura di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, farmaci per il diabete e per i difetti della coagulazione.

I farmaci biologici costituiscono oggi il 20% dei farmaci in commercio e il 50% di quelli in via di sviluppo. In molti casi rappresentano l'unica opzione terapeutica per patologie rilevanti e diffuse come anemia, fibrosi cistica e diverse forme di tumore. Sono, inoltre, tra le più importanti armi a disposizione nella lotta alle malattie rare di origine genetica.

## Farmaci Tradizionali e Farmaci Biologici: differenze che fanno “la differenza”

I farmaci tradizionali (non biotecnologici) sono ottenuti da molecole chimiche “standard” e cioè da materiale non vivente tramite reazioni chimiche standardizzate e riproducibili in modo preciso grazie alle metodiche attuali; i farmaci biologici, invece, vengono sintetizzati a partire da organismi viventi, mediante tecniche di ingegneria genetica.

Un'altra caratteristica che distingue farmaci tradizionali e biologici è la complessità della struttura.

Questa differenza è ben evidente se pensiamo che il peso delle molecole si misura con una particolare unità, chiamata Dalton. Nei farmaci tradizionali il peso è di poche centinaia di Dalton, mentre i biologici arrivano a pesare molte decine di migliaia di Dalton!

alcuni esempi	Peso molecolare (in Dalton)
Farmaci “chimici”	
Acido Acetilsalicilico	180
Paracetamolo	151
Simvastatina	419
Farmaci biotecnologici	
Interferone-alfa	19.000
Eritropoietina alfa	30.400
Anticorpi monoclonali	
Rituximab	145.000
Trastuzumab	150.000



## Cosa sono i farmaci biologici?

I farmaci biologici sono molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio all'interno di sistemi viventi (come le cellule).

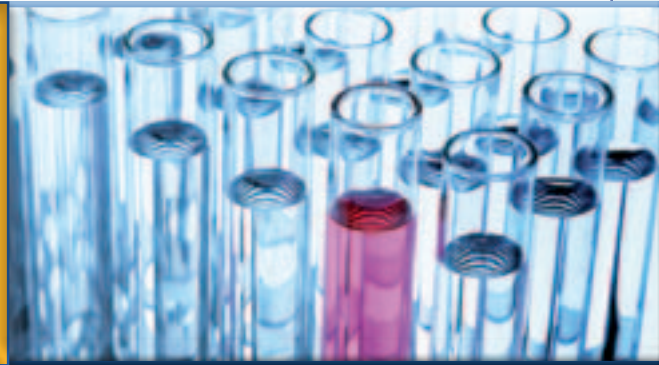
La sintesi di un farmaco biologico richiede un processo produttivo molto elaborato. Questo processo – le cellule utilizzate, le procedure adottate – definisce le sue caratteristiche; **una modifica in una qualsiasi parte del processo può alterare significativamente la composizione del composto proteico e, di conseguenza, la sua efficacia e gli eventuali effetti collaterali.**

## Cosa fanno i farmaci biologici?

I farmaci biologici sono progettati per agire su uno specifico recettore, con lo scopo di modificare il processo della malattia stessa.

Sono farmaci biologici gli anticorpi monoclonali, le terapie geniche e alcuni tipi di ormoni. Questi composti hanno fornito nuove possibilità e nuove metodiche per trattare con maggior efficacia importanti malattie come il cancro, il diabete, l'epatite, la sclerosi multipla e l'anemia.

Gli anticorpi monoclonali, utilizzati nelle terapie oncologiche, sono progettati per legarsi alle cellule tumorali, riconoscendo specifiche proteine (**recettori**) sulla loro superficie. Quando l'anticorpo monoclonale si è legato a una cellula, invia al sistema immunitario il segnale di distruggerla



## Come funzionano i farmaci biologici?

I farmaci biologici funzionano in modo analogo a quello delle proteine prodotte dal nostro corpo.

Per esempio, i nostri anticorpi (che sono proteine) riconoscono le proteine estranee presenti in virus e batteri: si legano ad esse e ne bloccano l'attività, proteggendoci in questo modo dalle infezioni.

## I Farmaci Biologici: innovativi e complessi. L'importanza del processo produttivo

A differenza dei farmaci tradizionali, ottenuti per sintesi chimica, i farmaci biologici richiedono una particolare attenzione relativa al processo di produzione: la loro complessa struttura, infatti, dipende dal processo.

In altre parole, **il processo produttivo determina l'unicità e le caratteristiche del farmaco biologico.**

Proprio per questa complessità, la stessa molecola, se prodotta da aziende diverse (o anche dalla stessa azienda ma con processi produttivi diversi) può presentare modificazioni strutturali significative e quindi differenti caratteristiche di sicurezza ed efficacia.

Per queste ragioni, le autorità nazionali ed internazionali delegate ad autorizzare la commercializzazione dei farmaci controllano in maniera estremamente attenta ogni processo nella filiera di produzione e di distribuzione di un farmaco biologico.

Per la loro complessità, le tecniche produttive di un farmaco biologico sono particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre. Questa difficoltà cresce in maniera proporzionale alla complessità della molecola: ad esempio, un farmaco biologico di prima generazione, come la eritropoietina alfa – dal peso molecolare di circa 30.000 Dalton – è molto più “semplice” per dimensioni, peso, caratteristiche di produzione e meccanismo d'azione rispetto ad un anticorpo monoclonale, che pesa oltre 145.000 Dalton.

## L'immunogenicità

I farmaci biologici sono proteine e quindi bisogna considerare il rischio che vengano riconosciuti come sostanze estranee dall'organismo, inducendo una reazione immunitaria che ne neutralizzi l'efficacia. Una caratteristica fondamentale relativa all'efficacia e alla tollerabilità dei prodotti biologici è la loro immunogenicità, cioè la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo: infatti, se l'organismo del paziente riconosce un farmaco biologico come “estraneo”, può neutralizzarne l'effetto, impedendone l'efficacia terapeutica.

L'immunogenicità, una volta indotta, può portare all'inefficacia del trattamento, ma in alcuni casi anche a conseguenze più gravi (come l'anemia aplastica per l'eritropoietina).

Il rischio di immunogenicità di un farmaco biologico dipende da differenti fattori, tra cui:

- La qualità del farmaco (impurità, possibile presenza di sostanze contaminanti derivanti dal processo di produzione e potenzialmente in grado di interferire con l'attività del farmaco)
- Le caratteristiche del processo produttivo
- La durata del trattamento
- La sede di somministrazione del farmaco
- Le caratteristiche del singolo paziente (condizioni del sistema immunitario, profilo genetico)

# Cosa sono i farmaci biosimilari?

Come suggerito dalla parola stessa, un “biosimilare” è un farmaco biologico *simile* per caratteristiche ad un farmaco biologico originario precedentemente brevettato ed autorizzato per la commercializzazione da diversi anni (il cosiddetto “farmaco di riferimento”, “farmaco originatore” o anche “farmaco innovatore”).

Il brevetto dà, di norma, diritto a 20 anni di esclusiva per la commercializzazione di un nuovo biologico. Questo perché sviluppare un farmaco di questo tipo costa centinaia di milioni di euro e circa dieci anni di studi. Da qui la tutela brevettuale, che permette all’azienda scopritrice di rientrare economicamente degli investimenti effettuati per la ricerca.

Dopo 20 anni, in genere si presume che i costi sostenuti siano stati ammortizzati; di conseguenza, tutte le conoscenze relative al farmaco diventano di pubblico

## Perché vengono sviluppati i biosimilari?

Alla base dello sviluppo dei biosimilari c’è la stessa idea per cui sono prodotti i farmaci generici: fornire un’alternativa più economica al paziente quando scade il brevetto. I farmaci biosimilari sono quindi sviluppati per costituire un’alternativa più economica rispetto ai farmaci di origine biologica. Tuttavia, il paragone con i farmaci generici è sbagliata e fuorviante per molte ragioni.

dominio, permettendo ad altri produttori — che non hanno sostenuto i costi di ricerca iniziali — di produrre a costi inferiori farmaci “biosimilari”.

La disponibilità di biosimilari efficaci, offrendo un potenziale vantaggio economico e contribuendo alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari, contribuisce a favorire l’accesso dei pazienti alle nuove opzioni terapeutiche derivate dal progresso scientifico.

## Non uguali, ma simili. Perché un biosimilare non è un “generico”

Un biosimilare e il suo originatore, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono uguali, ma solo simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

A differenza dei farmaci tradizionali, i cui generici sono considerati identici ai loro farmaci di riferimento e quindi autorizzati alla vendita con procedure semplificate, la complessità della struttura dei farmaci biologici e le metodiche di produzione diverse possono determinare alcune differenze tra un biosimilare e il suo farmaco di riferimento. Differenze lievi, che possono tuttavia causare potenziali variazioni in termini di efficacia, immunogenicità, sicurezza, indicazioni d’uso.

Per queste ragioni, in Europa e negli USA, i test preliminari e le procedure di autorizzazione previste per i biosimilari sono diverse, più lunghe e molto più approfondite rispetto a quelle relative ai farmaci generici.

# Farmaci biologici: generazioni a confronto

I farmaci biologici non sono un’unica classe, ma presentano differenti gradi di complessità, legata ad esempio al peso molecolare, al meccanismo d’azione, al processo di sviluppo e a quello di produzione. Pertanto, anche all’interno dei farmaci biologici è possibile distinguere una “prima generazione” quali ad esempio le eritropoietine ed una seconda generazione, come ad esempio gli anticorpi monoclonali.

Principio Attivo	Principale Indicazione Terapeutica (EMA)	Scadenza Brevetto EU/ Commercializzazione del biosimilare
Somatropina	Deficit di ormone della crescita	Scaduto/Approvato
Filgrastim	Neutropenia in pazienti oncologici	Scaduto/Approvato
Rituximab	Linfoma non-Hodgkin	2013
Cetuximab	Carcinoma del colon-retto	2014
Trastuzumab	Carcinoma mammario	2014
Epoetina beta	Anemia associata ad insufficienza renale cronica	2016
PEG G-CSG	Neutropenia in pazienti oncologici	2017
Interferone alfa	Diverse tipologie di cancro Epatite B e C	2019
Bevacizumab	Carcinoma metastatico del: seno, colon-retto, rene, ovaio, polmone non a piccole cellule	2019

A partire da novembre 2013 scadranno i brevetti di alcuni anticorpi monoclonali impiegati con evidente beneficio a lungo termine nella terapia di differenti patologie tumorali.

I biosimilari di anticorpi monoclonali presentano, rispetto a quelli attualmente in commercio, differenze significative, legate alla maggiore complessità strutturale.

Per questa ragione, i processi di verifica e validazione di questi farmaci dovranno essere particolarmente approfonditi sotto l’aspetto di confronto con la molecola di riferimento, sia per quanto riguarda l’efficacia nelle diverse indicazioni, sia riguardo l’immunogenicità, sia in rapporto al profilo di tollerabilità.



## Come sono testati i biosimilari?

Ogni farmaco biosimilare, prima di ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione, è approfonditamente studiato riguardo la sicurezza d'uso, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco dall'organismo, il profilo di efficacia e tollerabilità, con particolare riferimento al confronto diretto verso il farmaco di riferimento.

Nonostante queste complesse procedure, al momento della prima commercializzazione saranno disponibili minori dati relativi alla sicurezza e all'efficacia rispetto al farmaco biologico originatore: questo perché i farmaci biologici di riferimento hanno alle spalle un impiego nella pratica clinica lungo molti anni e quindi sono stati osservati nella pratica medica per lunghi periodi di tempo fornendo molti dati in più circa la loro sicurezza ed efficacia.



Prima di commercializzare un farmaco biosimilare, i produttori devono fornire le prove scientifiche che questo abbia lo stesso profilo clinico e di sicurezza del farmaco biologico di riferimento.

A causa della complessità dei farmaci biologici, il farmaco biosimilare non può mai essere identico – ma solo simile – al prodotto di riferimento. Queste differenze possono influenzare il modo in cui ogni paziente risponde al farmaco biosimilare, sia in termini di potenziali benefici clinici sia in rapporto ai possibili effetti collaterali. Un farmaco biosimilare deve, quindi, essere sempre confrontato con il farmaco biologico di riferimento attraverso approfonditi test clinici per assicurare che la sua qualità, efficacia e sicurezza siano comparabili o migliori del farmaco biologico originale.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha il compito di valutare se un nuovo biosimilare ha un profilo di efficacia, qualità e sicurezza comparabile a quello del farmaco di riferimento e se, sulla base delle osservazioni effettuate, vi possa essere sovrapposibilità in termini di indicazioni terapeutiche.

Se un farmaco biologico di riferimento è approvato per l'utilizzo in differenti patologie, il suo biosimilare è automaticamente approvato per le tutte le stesse indicazioni?

**La complessità del processo di produzione – differente per ogni nuovo produttore – potrebbe dar luogo a diversità in termini di efficacia, immunogenicità ed effetti collaterali. È compito delle autorità nazionali e sovranazionali valutare, caso per caso, la estendibilità delle indicazioni.**

- Per queste ragioni, nel caso in cui un il farmaco biologico abbia più di un'indicazione approvata, l'efficacia e la sicurezza del suo biosimilare nelle diverse indicazioni dovrebbero essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni.
- Per queste ragioni, non è possibile utilizzare un biosimilare al di fuori delle indicazioni terapeutiche per le quali è stato approvato.
- Per queste ragioni, non è possibile sostituire spontaneamente con un biosimilare il biologico originatore di riferimento con il quale è in trattamento un paziente, senza una accurata analisi da parte del medico curante che potrà decidere in base alle sue conoscenze.
- Nel caso in cui un paziente inizia per la prima volta una terapia con un farmaco biologico, è facoltà e responsabilità del medico, in base alle proprie conoscenze ed al proprio giudizio, decidere se impostare il trattamento con il farmaco biologico di riferimento o con il suo biosimilare, **avendo preventivamente informato il paziente nel consenso informato.**

## Dal farmaco originale al biosimilare (e viceversa). Una scelta possibile?

Le decisioni relative ad una prescrizione in tal senso devono basarsi sul confronto tra paziente e medico, che prenda in considerazione le differenze tra i farmaci, le opzioni terapeutiche disponibili, la sicurezza, i rischi ed i vantaggi. Ad oggi, i dati relativi al numero di pazienti che sono passati dal farmaco originale al biosimilare (e viceversa) nella pratica clinica sono limitati. È quindi

importantissimo parlare di questa evenienza con il proprio medico di fiducia, che potrà garantire un parere competente ed una decisione presa in base alle proprie conoscenze mediche.

## Parlando di dosaggi...

**Nel trattamento di una stessa patologia, i biosimilari devono essere presi allo stesso dosaggio del farmaco originale e con la stessa frequenza?**

I biosimilari devono essere utilizzati alla stessa dose prevista per il farmaco originale nel trattamento delle stesse patologie.

# Biosimilari: sette punti chiave

**1** I farmaci biologici si sono dimostrati molto efficaci perché forniscono un'azione mirata nel trattamento della malattia con minori effetti negativi sulle cellule sane. Questo porta a minori effetti collaterali

**2** Un biosimilare è sviluppato come alternativa più economica rispetto al farmaco biologico originario

**3** È impossibile creare una copia totalmente “bioequivalente” del farmaco biologico originario. Per questo, l'efficacia e il profilo degli effetti collaterali potrebbero essere lievemente differenti

**4** I farmaci biologici sono commercializzati da più tempo rispetto agli analoghi biosimilari. Per questa ragione, è disponibile un maggior numero di dati relativi agli effetti della terapia ed al profilo di sicurezza e tollerabilità

**5** Sia i farmaci biologici sia i biosimilari devono essere sottoposti a rigorosi studi clinici prima di poter essere utilizzati dai pazienti

**6** La sostituzione di un originatore con un biosimilare o viceversa (switch) andrebbe evitata, garantendo la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento

**7** La scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà poter valutare liberamente e caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, avendo preventivamente informato il paziente nel consenso informato.

# Fonti bibliografiche

- Farmaci e biosimilari: la rivoluzione dei biotech: dalle eritropoietine agli anticorpi monoclonali in oncologia. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica 2013
- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (WHO, 2010)
- Biosimilars: science, status and strategic perspective (2009). Kresse GB, Eur J Pharm & Biopharm
- The European Medicines Agency: Guidelines about biosimilars  
<http://www.ema.europa.eu>
- The International Alliance of Patient Organisations: information on biosimilars for patients  
<http://www.patientsorganizations.org/biosimilars>
- The National Comprehensive Cancer Network: information about biosimilars on  
[http://www.nccn.org/JNCCN/supplements/PDF/2011\\_Vol9\\_Suppl\\_4\\_Biosimilars.pdf](http://www.nccn.org/JNCCN/supplements/PDF/2011_Vol9_Suppl_4_Biosimilars.pdf)
- World Health Organisation: information about biosimilars on  
[http://www.who.int/medicines/services/inn/inn\\_bio/en/](http://www.who.int/medicines/services/inn/inn_bio/en/)
- EMA Guidelines:  
[www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)
- Food and Drug Administration (FDA) Draft Guidance:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm>

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione e la trasmissione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, comprese fotocopie, registrazioni o altro tipo di sistema di memorizzazione o consultazione dei dati, sono assolutamente vietate senza consenso esplicito di AIMaC e senza citare la fonte.

Pur garantendo l'esattezza e il rigore scientifico delle informazioni, AIMaC declina ogni responsabilità con riferimento alle indicazioni fornite sui trattamenti, per le quali si raccomanda di consultare il medico curante, l'unico che possa adottare decisioni in merito.

AIMaC è una Onlus iscritta nel Registro delle Associazioni di Volontariato della Regione Lazio.

Offriamo gratuitamente i nostri servizi di informazione e counseling ai malati di cancro e ai loro cari.

Abbiamo bisogno anche del tuo aiuto e della tua partecipazione.

Se questo libretto ti ha fornito informazioni utili, puoi aiutarci a produrne altri

- **Iscrivendoti ad AIMaC**

(quota associativa €20 per i soci ordinari, €125 per i soci sostenitori)

- **Donando un contributo libero mediante**

- assegno non trasferibile intestato a AIMaC

- c/c postale n° 20301016 intestato a "AIMaC – via Barberini, 11 – 00187 Roma".  
IBAN: IT 33 B 07601 03200 000020301016

- bonifico bancario intestato a AIMaC, c/o Cassa di Risparmio di Ravenna  
IBAN: IT 78 Y 06270 03200 CC0730081718

- carta di credito attraverso il sito [www.aimac.it](http://www.aimac.it)

- PayPal

**AIMaC ringrazia per i consigli e la supervisione dei contenuti**

**il Professor Michele Carruba**

**Ordinario di Farmacologia**

**Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale**

**Università degli Studi di Milano**