I BIOSIMILARI TRA PROFILI BREVETTUALI E REGOLATORI

MURGITROYD

30 OTTOBRE 2015
PARMA
MARINA MAURO

INTRODUZIONE

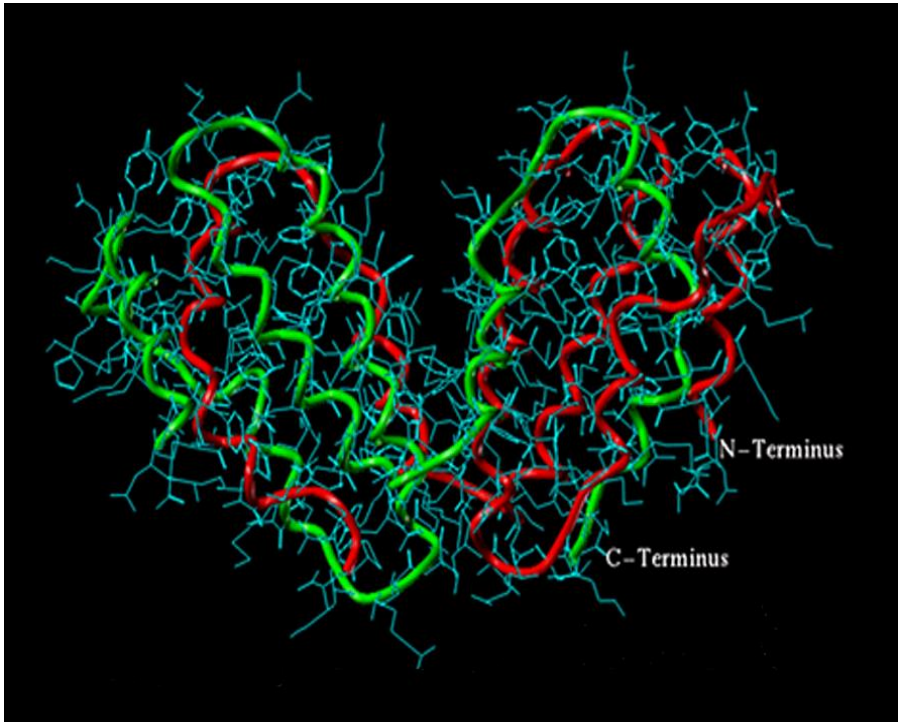
- ✓I farmaci…
- ✓I farmaci generici…
- ✓I farmaci generici equivalenti…
- ✓I farmaci biologici…
- ✓I farmaci biosimilari…

Bioequivalenza

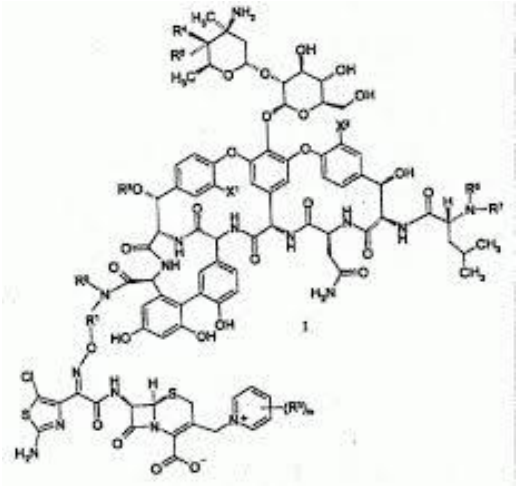
Biosimilarità
Esercizio di comparabilità

BIOSIMILARI

- I biofarmaci hanno dimensioni e struttura molto più complesse dei prodotti chimici



Interferone beta:
peso molecolare: 19000 Da



Cefalosporina complessa

DEFINIZIONE MEDICINALE BIOSIMILARE

- "…I medicinali biologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta naturalmente da un organismo biologico oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti…"

- "…I prodotti biologici, il cui principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione, a quello del medicinale di riferimento, sono denominati **biosimilari** e più raramente biosimili o biogenerici. Con il termine **"biosimilare"** viene, quindi, indicato un medicinale simile a un prodotto biologico..."

Agenzia Italiana del Farmaco – Concept Paper sui Farmaci Biosimilari

Le evidenze scientifiche sul tema dei biosimilari hanno convinto il legislatore comunitario e l'ente regolatore europeo ad adottare una definizione di farmaco biosimilare dissimile da quella prevista per i farmaci generici, tanto che il processo di registrazione del medicinale biosimilare è sensibilmente diverso da quello abbreviato dato per i generici, in quanto richiede una notevole estensione della dimostrazione delle qualità di efficacia e di sicurezza che il biosimilare deve possedere.

BIOSIMILARI E BREVETTI

- Considerato che il biosimilare non necessita di essere identico al prodotto di riferimento è quindi possibile che il brevetto che copre il prodotto di riferimento non copra il biosimilare

- Sequenze di amminoacidi possono essere espresse in percentuali di identità visto che le Autorità regolatorie si aspettano una forte similarità nella sequenza

BIOSIMILARI E BREVETTI

- Formulazione del farmaco biologico è molto importante per la sua stabilità. Il biosimilare deve avere una stabilità simile
- Somministrazione e delivery device
- Processo di produzione: molto difficile riprodurre il profilo di qualità del prodotto di riferimento: diverse linee cellulari possibili, diversi processi che però possono portare a prodotti non molto simili
- La divulgazione del processo del prodotto di riferimento è estremamente importante

BIOBETTER

- Seconda generazione di molecole biologiche in relazione con prodotto di riferimento

- Non c'è definizione chiara ma si può riferire a delle molecole che condividono parte della struttura del prodotto di riferimento oppure hanno lo stesso MoA

- Vantaggio: non sono impediti dai limiti imposti ai biosimilari

MERCATO BIOLOGICI

- In 2011 in USA 58.8 miliardi di $
- Costo del lancio di un biologico pari a 1.2 miliardi $ pari a farmaco «small-molecule» e in tempi paragonabili
- Costo biologici molto più alto pari al 20% costo totale farmaci in USA
- Meno competizione

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

- Primo cammino regolatorio da EMA risale al 2005
- 14 biosimilari approvati fino al 2013
- Biosimilari ottengono la stessa protezione sui dati regolatori (data exclusivity) di 8 anni + 2 anni di marketing exclusivity

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

- Il farmaco biotecnologico approvato con procedura EMA è sostenuta da un processo di confronto (***comparability exercise***) con il prodotto originale

- L'obiettivo non è stabilire che le due molecole abbiano struttura molecolare identica, ma che si comportano in maniera simile dal punto di vista **biologico**, **farmacologico** e **terapeutico**

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

NON SONO FARMACI BIOSIMILARI:

- Prodotti biotecnologici non approvati per mezzo del ***comparability exercise*** (anche se con indicazioni terapeutiche identiche)

- Prodotti biotecnologici con proprietà farmacologiche superiori al prodotto di marca

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

- Se il farmaco biotecnologico originale è approvato per diverse indicazioni terapeutiche e il farmaco biosimilare, sviluppato per una sola indicazione terapeutica, mostra efficacia e sicurezza paragonabili al prodotto originale

- Il farmaco biosimilare può essere approvato per le altre indicazioni terapeutiche, senza condurre studi clinici specifici per ciascuna indicazione:

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

- Il farmaco biosimilare è stato studiato nella condizione clinica più sensibile per efficacia e sicurezza;
- Sono coinvolti gli stessi recettori e gli stessi meccanismi di azione;
- Il profilo di sicurezza e l'attività immunogena sono stati valutati in modo accurato

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)

- **Sostituzione Automatica**

- EMA ha delegato agli Stati Nazionali la decisione per la sostituzione automatica o meno del farmaco originale con il biosimilare

- il generico, approvato dopo uno studio di bioequivalenza solitamente eseguito su non più di 15-20 volontari sani, può (deve) essere sostituito in autonomia dal farmacista, mentre questo concetto non trova applicazione per il biosimilare, la cui approvazione si basa su studi di efficacia/sicurezza eseguiti su centinaia/migliaia di pazienti trattati anche per diversi anni….

POSIZIONE AIFA

- Preferibile utilizzare il farmaco biosimilare in tutti i pazienti naive, cioè i **pazienti che debbono iniziare un nuovo trattamento**

Per tale ragione l'ente regolatorio ha previsto dei prodotti di farmacovigilanza attiva (monitoraggio particolarmente attento degli effetti del farmaco dopo la sua immissione in commercio) oltre agli studi clinici e preclinici.

L'applicazione della sostituibilità ai farmaci biosimilari e di quelli biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe rappresenterebbe, dunque, una lettura piuttosto incauta e rischiosa del fenomeno.

Il concetto che infatti va privilegiato, in questo contesto, è sicuramente quello dell'attenzione alla sicurezza dei pazienti. La sostituzione automatica di un farmaco biotecnologico in farmacia risulterebbe in netto contrasto con questo principio e non consentirebbe un attento monitoraggio dei farmaci biosimilari.

Alla luce delle considerazioni sopra illustrate, si ritiene necessario presentare un disegno di legge che faccia salvi, almeno in una fase iniziale di primo approccio ai biosimilari, princìpi irrinunciabili all'interno del nostro sistema sanitario, quali la centralità della figura del medico nella scelta della terapia più appropriata per il proprio paziente.

USA

- Primo biosimilare approvato dalla FDA il 6 marzo 2015

- Zarxio (filgrastim-sndz) di Sandoz che è il biosimilare di Neupogen (Amgen) approvato nel 1991

LEGISLAZIONE USA

- The Patient Protection and Affordable Care Act (Affordable Care Act) diventata legge 23 Marzo 2010 ha creato un cammino per l'approvazione per i prodotti biologici da parte della FDA che si dimostrano «***biosimilari***» o «***interscambiabili***» con il prodotto originale

- Il prodotto bisosimilare viene approvato se dimostra di essere altamente simile al prodotto originale approvato dalla FDA e non ha differenze cliniche in termini di efficacia e sicurezza. Sono ammesse solo minime differenze clinicamente irrilevanti nei prodotti biosimilari

LEGISLAZIONE USA

- Un prodotto «***interscambiabile***» è un biosimilare che possiede ulteriori standards per essere interscambiabile e può essere sostituito dal farmacista senza l'intervento del medico.

- FDA approva il biosimilare se ha lo stesso meccanismo di azione, il dosaggio, e la forza.

LEGISLAZIONE USA

- Zarxio è stato il primo biosimilare approvato secondo il Biologics Price Competition and Innovation Act del 2009 (BPCI Act)
- Il BPCI Act è simile, in principio, al Hatch-Waxman Act del 1984
- Data exclusivity (o marketing exclusivity?) è di 12 anni dall'approvazione del prodotto di riferimento
- Domanda per marketing approval da parte del produttore del biosimilare può essere fatta entro 4 anni dall'approvazione del prodotto di riferimento
- No Orange Book per i biosimilari

LEGISLAZIONE USA

- BPCIA contiene complicate norme sulla risoluzione di dispute su contraffazione di brevetto:

1. Il produttore di biosimilari deve informare RPS (reference product sponsor) della domanda per l'approvazione fatta alla FDA e fornirne copia;
2. Ogni parte deve individuare i brevetti pertinenti;
3. Ogni parte deve scambiare memorie sulla validità e possibile contraffazione;
4. Insieme selezionano i brevetti che potrebbero essere causa di contenzioso;
5. Uno scambio simultaneo dei brevetti designati per essere oggetto di causa quando non si raggiunga un accordo

LEGISLAZIONE USA

- Ci deve essere una dichiarazione di rispettare i brevetti rilevanti da parte del richiedente approvazione del biosimilare

- Il richiedente approvazione del biosimilare deve notificare 180 giorni prima della messa in commercio RPS

LEGISLAZIONE USA

- Sandoz, produttore di Zarxio, informa Amgen della domanda ma non fornisce copia né inizia la «danza» per i brevetti

- Amgen cita Sandoz per violazione norme sulla competizione e violazione norme di BPCIA

LEGISLAZIONE USA

- Prima decisione Federal Circuit nella interpretazione del BPCIA (21 Luglio 2015)

- La Corte ha deciso che un richiedente approvazione per un biosimilare può non fornire la sua domanda con RPS, come invece prescritto da 42 USC 262(l)(2)(A).

- Sandoz può cominciare a commercializzare Zarxio dal 2 settembre 2015, cioè 180 giorni dopo l'approvazione del biosimilare

THANKS TO THE AUDIENCE!