

Position paper Biosimilari

Introduzione

I farmaci biologici sono prevalentemente costituiti da prodotti proteici ottenuti mediante metodiche biotecnologiche. I farmaci biosimilari (“biosimilari”) sono farmaci biologici simili ad altri già autorizzati, che possono essere immessi nel mercato una volta che il brevetto per il prodotto originale, di riferimento, sia scaduto.^{1,2}

I farmaci biosimilari possono essere classificati in tre categorie:

1. prodotti identici (o molto simili) a molecole fisiologiche, spesso usati come terapia sostitutiva o per sfruttare in termine farmacologico il loro effetto;
2. anticorpi monoclonali;
3. proteine ingegnerizzate.

I farmaci biologici sono generalmente più complessi e di dimensioni maggiori rispetto ai farmaci “chimici” (a volte chiamati «*small molecules*»). Le loro proprietà strutturali e le loro caratteristiche dipendono in gran parte dal processo di sintesi utilizzato³. I farmaci biologici sono prodotti mediante l’uso di metodologie biotecnologiche, quali ad esempio linee cellulari o animali transgenici, e quindi possono quindi essere soggetti a variabilità per struttura e caratteristiche.

La normativa attuale prevede che anche dopo la scadenza del brevetto, i processi di produzione non debbano essere divulgati. Vi è quindi la reale possibilità che sussistano apprezzabili differenze nei processi di produzione fra i biosimilari e i loro prodotti di riferimento⁴.

I prodotti biosimilari non vanno confusi con i cosiddetti “generici”. I farmaci generici, detti anche equivalenti, sono medicinali che contengono lo stesso principio attivo delle specialità medicinali e generalmente si riferiscono a “*small molecules*” chimiche. I farmaci biosimilari, a differenza di questi, sono molecole più complesse la cui produzione non comporta necessariamente l’ottenimento di molecole esattamente identiche ai composti originali per le ragioni sopra esposte³.

Le molecole di biosimilari vanno, inoltre, distinte dalle nuove generazioni di farmaci biologici che presentano un meccanismo d’azione od un’azione farmacologica simili a quelle di farmaci già in commercio. Sono a volte chiamati

farmaci biologici “*me too*” in quanto non realmente innovativi rispetto alle molecole già esistenti. Questi farmaci biologici di nuova generazione sono agenti che possono avere un obiettivo simile al prodotto di prima generazione, ma sono prodotti indipendentemente come nuove molecole e, pertanto, soggetti ai trial regolatori convenzionali per la documentazione di *safety* ed efficacia.

Il percorso regolatorio definito dall’Agenzia europea per i medicinali (EMA) per i biosimilari appare alquanto diverso. L’EMA ha stabilito un iter specifico per l’approvazione dei biosimilari nel 2005 con il quale si riconosce che il biosimilare può non essere identico al prodotto di riferimento, ma deve essere simile alla molecola originale approvata nella UE in termini di qualità, *safety* e efficacia^{1,2}.

Fino ad oggi, sono stati valutati in totale 19 farmaci biosimilari; 14 sono stati autorizzati nella UE. Tutti i biosimilari attualmente autorizzati rientrano in tre classi di prodotti: ormoni della crescita umana, eritropoietine e *granulocyte colony stimulating factors*⁵.

L’uso di agenti biologici è in aumento, con nuove indicazioni e un aumento della domanda. In particolare è stato stimato che, nel 2012, sette dei primi dieci farmaci più venduti al mondo erano farmaci biologici. Si prevede che le vendite di farmaci biologici continueranno a crescere con un tasso di vendita almeno doppio del tasso di vendite delle piccole molecole^{6,7}.

E’ opinione comune che i biosimilari costituiscano, quando utilizzati, una forma di risparmio rispetto al prodotto di riferimento, in modo simile a quanto è accaduto con l’immissione in commercio delle versioni generiche di molecole farmacologiche chimiche, che hanno determinato una notevolissima riduzione dei costi. Tuttavia, mentre i farmaci chimici generici e biosimilari hanno un ruolo importante in termini di stimolo alla concorrenza di mercato, è improbabile che le riduzioni di prezzo ottenibili con i biosimilari siano sostanziali come quelli visti per i farmaci generici. Questo perché i farmaci biologici, tra cui i biosimilari, presentano processi di sviluppo e produzione più costosi rispetto alla classe dei farmaci chimici e dei rispettivi generici. Inoltre, l’iter necessario per l’approvazione sia dei farmaci biologici sia dei biosimilari, basato su studi clinici di

bioequivalenza, è più complicato e quindi più costoso. Nel caso in cui le autorità regolatorie ritenessero inoltre necessario un un registro della *safety* per i biosimilari, questa operazione rappresenterà un costo aggiuntivo a quelli della pura e semplice dimostrazione della bioequivalenza. Cionondimeno ci si può ancora aspettare che i biosimilari abbiano un costo inferiore al loro prodotto di riferimento, e che questo possa avere un impatto sulla convenienza e la disponibilità dei farmaci biologici, rendendoli più accessibile ai pazienti⁷.

I biosimilari in Reumatologia: aspetti ancora aperti.

Stante il fatto che il meccanismo d'azione dei farmaci biologici non è totalmente compreso, va tenuta presente la possibilità che la produzione di un biosimilare con caratteristiche di azione o di immunogenicità differente dalla molecola originale potrebbe risultare in differenze significative sia per quanto riguarda l'efficacia sia la *safety*.

La maggior parte dei farmaci biologici è di natura proteica con caratteristiche tali da giustificare una loro immunogenicità (produzione di anticorpi anti-farmaco da parte del paziente). La somministrazione sottocutanea di molti di essi rappresenta inoltre una modalità ottimale per indurre una risposta immune analogamente alle vaccinazioni classiche. Vi è un'evidenza sperimentale che la presenza di anticorpi anti-farmaco possa indurre un farmacocinetica differente ed una ridotta biodisponibilità del farmaco. La produzione di anticorpi e una biodisponibilità alterata sono state correlate con la comparsa di una *failure* secondaria nella risposta clinica. Vi sono metodiche per la determinazione degli anticorpi anti-farmaco per il dosaggio del farmaco nei liquidi biologici. Tale metodiche sono ancora in corso di standardizzazione. Tuttavia è noto che devono essere tarate metodiche specifiche per ciascuna molecola (i.e. l'immunogenicità è specifica per ogni molecola). Di conseguenza la messa a punto e l'utilizzo di queste metodiche rappresenta un campo totalmente aperto per quanto riguarda le nmolecole dei biosimilari.

Requisiti normativi in Europa

Nel 2005, l'EMA ha istituito uno specifico percorso per l'autorizzazione dei

biosimilari. L'EMA riconosce che è possibile che i biosimilari non siano identici al farmaco di riferimento, ma reputa necessario che tali agenti siano simili in termini di efficacia, *safety* qualità¹.

La valutazione da parte di EMA delle “*applications*” per i biosimilari è condotta in conformità con le linee guida del *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP), che sottolineano gli studi necessari per dimostrare la similarità con il prodotto di riferimento. Questi includono studi di farmacocinetica e farmacodinamica, in modelli animali e *in vitro*, nonché trial clinici^{3, 8, 9}.

L'EMA consente che un farmaco biosimilare possa essere approvato per tutte le indicazioni per le quali è approvato il prodotto di riferimento, sulla base del principio di estrapolabilità dei dati ottenuti in queste indicazioni per il prodotto di riferimento.

E' indicata dopo l'approvazione di un biosimilare, una farmacovigilanza rigorosa per ottenere tutte le informazioni necessarie per quanto riguarda il profilo di *safety* e per rilevare possibili eventi avversi inattesi o eventuali aumenti nella frequenza di eventi avversi prevedibili (ad es. sepsi o riattivazione della tubercolosi). Si osserva che le linee guida EMA (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005) affermano che “*Nell'ambito della procedura di autorizzazione.... sistemi di farmacovigilanza (come definito nella attuale legislazione UE) e procedure per ottenere tale controllo (compresa la tracciabilità come descritto nelle correnti linee guida Europee) dovrebbero essere già attive quando è concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio... La compliance del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con gli impegni (se del caso) e i connessi obblighi di farmacovigilanza saranno attentamente monitorati.*”

Posizione

Si ritiene che i trattamenti più sicuri e più efficaci dovrebbero essere prontamente disponibili per i pazienti appropriati al costo più basso possibile. Il principale *driver* di decisioni dovrebbe, in ogni caso, essere un solido “corpo” di prove scientifiche ed un approccio “*patient first*”, nell'interesse, cioè, del paziente¹¹.

Fatta salva la dimostrazione dell'efficacia dei biosimilari nelle patologie in cui la molecola originale è già stata utilizzata con successo, le decisioni in materia

di equivalenza terapeutica e di intercambiabilità in patologie associate (ad es, nelle enteroartriti e nelle malattie reumatiche dell'infanzia), dovrebbero essere prese seguendo alcuni principi guida, quali:

- Le regole applicate alla produzione di farmaci generici chimici non possono essere trasferite ai biosimilari. In altri termini vale la *non* applicazione ai farmaci biosimilari del principio di sostituibilità automatica attualmente in vigore per i farmaci generici.
- La struttura molecolare complessa di farmaci biologici (e biosimilari) rende estremamente difficile prevedere l'equivalenza terapeutica, perché anche piccoli cambiamenti durante la produzione del farmaco possono causare profonde differenze di efficacia clinica o immunogenicità. Tali differenze possono per altro verificarsi anche nel contesto della produzione di un determinato farmaco biologico nel caso vi siano modificazioni anche non prevedibili dei processi produttivi (ad esempi mutazioni dei cloni cellulari utilizzati). Tali cambiamenti non sono identificabili nelle tappe iniziali ma solo nella valutazione del prodotto finale.).
- Differenti farmaci biologici e biosimilari aventi come bersaglio la stessa molecola non sono necessariamente né identici quanto a efficacia né quanto a tossicità, anche nella stessa situazione clinica.
- Un biosimilare dimostratosi efficace e sicuro per una indicazione può non essere necessariamente efficace e sicuro per una seconda indicazione solo perché il biologico di riferimento ha mostrato di esserlo.
- Dovrebbero essere richiesti trial clinici specifici in pazienti con spondilartriti in corso di IBD per stabilire l'efficacia e la sicurezza per questa specifica indicazione, perché l'esperienza con i farmaci biologici attualmente autorizzati ha già dimostrato che l'efficacia clinica in queste patologie non può essere predetta dalla efficacia in altre indicazioni, quali l'artrite reumatoide.

- Analogamente la farmacocinetica dei biologici e dei biosimilari in campo pediatrico è ancora poco definita e deve rappresentare un aspetto da indagare.
- Gli studi clinici dovrebbero essere di dimensioni sufficienti per rilevare eventi avversi comuni e dimensionati per dimostrare l'equivalenza, o la superiorità, con il farmaco biologico di riferimento.
- La raccolta *post-marketing* di dati in bambini e adulti è necessaria per confermare la *safety* di questi farmaci, mediante la registrazione di eventi avversi potenzialmente meno comuni ma importanti, nonché per individuare un eventuale aumento della frequenza di eventi avversi prevedibili correlabile ad un più ampio accesso alle cure.
- Qualsiasi decisione di sostituire un prodotto deve essere effettuata solo con l'approvazione e la specifica prescrizione del medico curante e con il consenso del paziente¹⁰
- I nomi dei biosimilari devono chiaramente essere diversi da quelli dei loro farmaci di riferimento, allo scopo di agevolarne l'identificazione ai fini della raccolta dei dati su sicurezza ed efficacia.

Conclusione

La posizione complessiva di SIR è che l'uso della maggior parte dei biosimilari vada limitata alle indicazioni per le quali è stato eseguito il "*comparability test*". Ogni altra indicazione dovrà essere validata con trial clinici specifici. Questo vale ad esempio per l'estensione dell'uso di biosimilari efficaci nelle forme di artriti infiammatorie a pazienti con spondiloartriti e, in special modo, a quelli affetti da enteroartrite e nei pazienti pediatrici. La validazione dovrà essere condotta confrontando i risultati del prodotto innovatore con quelli ottenibili con il trattamento originale..

Anche se un più ampio accesso ad un impiego appropriato di terapie

biologiche nelle enteroartriti e nelle reumopatie pediatriche costituisce un potenziale, importante risparmio di costi diretti, è necessaria la prova rigorosa di uno studio clinico controllato per garantire che l'efficacia e gli standard di sicurezza siano soddisfatti.

Le decisioni cliniche finali devono sempre essere effettuate su una base individuale, tenendo conto sia delle caratteristiche del singolo paziente sia della prescrizione del medico curante.

Commissione SIR per i Biosimilari:

Giovanni Lapadula

PierLuigi Meroni

CarloMaurizio Montecucco

GianFranco Ferraccioli

Guido Valesini

Ignazio Olivieri

Marco Matucci Cerinic

Bibliografia

1. AIFA Position Paper sui Farmaci Biosimilari. 2013 28 may 2013. Available from:
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf
2. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2012 18 January 2013. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500020062.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005 18 January 2013. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues. 2012 18 January 2013. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
5. European Medicines Agency. Human medicines — biosimilars. 2013 18 January 2013. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
6. Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nat Med* 2012;18(5):636.
7. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011;3(2):209–17.
8. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other “follow-on” biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol* 2010;85(10): 771–80.
9. Reichert JM. Next generation and biosimilar monoclonal antibodies. Essential considerations towards regulatory acceptance in Europe. *MAbs* 2011;3:223–40.
10. Miletich J, Eich G, Grampp G, Mounho B. Biosimilars 2.0. Guiding principles for a global “patients first” standard. *Mabs* 2011;3:318–25.
11. Lee EO, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013;368:6–8.