

Milano, 18 ottobre 2011

DIFFERENTI MODALITA' PER ANTAGONIZZARE IL TNF- α E DIVERSITA' DEI BIOSIMILARI

BACKGROUND

L'utilizzo dei nuovi farmaci definiti con il termine collettivo di "biologici" ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi di numerose malattie reumatiche ed in particolare delle artriti infiammatorie. Composti analoghi sono attualmente in fase di validazione anche per la cura di altre patologie infiammatorie croniche su base autoimmune.

I farmaci "biologici" sono definiti tali in quanto molecole proteiche prodotte da colture di cellule viventi ed il gruppo comprende: anticorpi monoclonali, recettori solubili, antagonisti recettoriali, nuove molecole prodotte attraverso ingegneria genetica ed altri tipi di proteine potenzialmente utili per la terapia di patologie dell'uomo.

Ad offrire motivo di riflessione, per il decisore e per il clinico, è il costo di queste terapie, amplificato dall'espansione del loro utilizzo, anche se va tenuto conto che il tasso di penetrazione dei farmaci biologici risulta sensibilmente inferiore in Italia rispetto agli altri principali Paesi dell'Unione europea.

Al tema dei costi delle nuove terapie, con la scadenza dei brevetti di farmaci "biologici", si innesta la tematica dei farmaci biosimilari", che senz'altro giocano un ruolo importante nell'ambito del SSN. La scadenza dei brevetti delle molecole originali permetterebbe in teoria la possibilità di produrre, sempre con metodiche biotecnologiche, molecole simili (biosimilari) ma con costi abbattuti. Questa alternativa è stata vista come una potenziale soluzione economica più favorevole al fine di consentire a tutti i pazienti l'utilizzo di farmaci efficaci.

Un problema critico a questo riguardo è tuttavia la dimostrazione che un dato biosimilare sia sufficientemente privo di tossicità/effetti collaterali e con una efficacia sovrapponibile a quella della molecola originale. In quest'ottica gli enti regolatori sia nazionali sia comunitari hanno deciso di adottare per i farmaci biosimilari una definizione ed un processo di registrazione diversi da quelli previsti per i farmaci generici. Il termine biosimilare indica prodotti che hanno caratteristiche simili, ma non uguali, al farmaco di riferimento (1, 2). Alla luce di ciò e delle problematiche specifiche di farmacovigilanza, va ribadita in termini normativi la *non* applicazione ai farmaci biosimilari del principio di sostituibilità automatica attualmente in vigore per i farmaci generici. Tale principio è argomento del DDL 1875 (3) in discussione al Senato, che riafferma la non sostituibilità e la centralità del medico nel processo decisionale.

E' di stretta attualità un aspetto diverso, anche se in parte collegato: il principio della sostituibilità di farmaci ad analogo effetto farmacologico, all'interno della stessa classe terapeutica, in base al concetto di equivalenza terapeutica. Un esempio paradigmatico è rappresentato dai farmaci biologici per il trattamento delle artriti infiammatorie autoimmuni per le quali sono al momento disponibili differenti molecole antagoniste il Tumor Necrosis Factor alfa (TNF α). Il ricorso a tale principio, se ammissibile, non può che essere subordinato alla formazione di un consenso della comunità scientifica internazionale e nazionale, basato su solide evidenze scientifiche e non su valutazioni locali. Ciò al fine di assicurare al contempo le esigenze di sostenibilità complessiva del sistema con quelle relative alla tutela del diritto al trattamento più appropriato ed alla continuità terapeutica.

POSIZIONE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI REUMATOLOGIA (SIR)

La SIR ritiene che le problematiche sopraesposte debbano essere affrontate a livello regolatorio tenendo conto delle seguenti evidenze scientifiche.:

1. I processi di produzione di farmaci biologici mediante biotecnologie possono presentare differenze anche minime ma tali da influenzare in maniera significativa le proprietà funzionali del prodotto finale. Tali differenze sono difficilmente prevedibili a priori (1).
2. Lo stesso processo produttivo che utilizza linee cellulari può risultare in cloni (subcloni) differenti da quelli originalmente utilizzati. La conseguenza è rappresentata da un prodotto proteico diverso da quello ottenibile con la linea cellulare originale. Queste modificazioni non sono prevedibili nelle tappe iniziali della catena produttiva ma documentabili solo nel prodotto finale (1).

3. Alcuni farmaci biologici sono risultati altamente tossici quando somministrati a pazienti nonostante un apparente profilo di sicurezza negli studi con animali (1, 4).

4. Farmaci biologici che hanno simili target terapeutici, come ad esempio gli antagonisti il TNF α , si sono rivelati non sovrapponibili in termini di:

- a) specificità antigenica: riconoscono infatti differenti epitopi presenti nella stessa molecola di TNF α (5);
- b) affinità ed avidità di legame alla molecola target (6,7);
- c) effetti biologici (fissazione del complemento, induzione di apoptosi, citotossicità, modulazione della produzione di citochine pro-infiammatorie non TNF α , legame a recettori per il frammento Fc delle IgG, passaggio placentare) (6-11);
- d) caratteristiche farmacocinetiche, in parte legate alle modalità di somministrazione differenti, in parte legate alle caratteristiche biologiche delle molecole stesse (anticorpi bivalenti, monovalenti, frammenti Fab, recettori dimerizzati) (6-11);
- e) caratteristiche di immunogenicità (in parte legate alla composizione chimerica o umana delle molecole) (6-11).

5. Farmaci biologici che hanno simili target terapeutici, come ad esempio gli antagonisti il TNF α , si sono rivelati non sovrapponibili in termini di efficacia e tossicità da un punto di vista clinico. In particolare vi è evidenza che: i) composti diversi non presentano la stessa efficacia/tollerabilità in malattie infiammatorie diverse ed all'interno di una stessa patologia composti diversi manifestano un effetto differente sulle manifestazioni cliniche; ii) la mancata risposta ad un anti-TNF *non* è predittiva di non risposta ad un altro anti-TNF (12).

6. In ogni caso, l'evidenza completa di una relazione diretta tra le differenze sopracitate (punto 5) con gli effetti clinici necessita di studi ad hoc per la sua dimostrazione.

7. L'analisi è stata sinora circoscritta agli antagonisti al TNF α e non ad altre classi di farmaci biologici (i.e. inibitori di altri tipi di citochine infiammatorie, anticorpi monoclonali contro CD od altri attori di crescita/maturazione di sottopopolazioni linfocitarie), verosimilmente a causa della mancanza di composti confrontabili.

Alla luce delle considerazioni sopra esposte, la SIR sottolinea:

- a) la necessità di testare in maniera sufficientemente approfondita la reale sovrapposizione tra biosimilari della stessa classe in termini sia di efficacia sia di *safety*;

- b) l'evidenza che non vi sono dati per accettare una sovrapposizione di efficacia/tollerabilità/risultato terapeutico tra composti di una stessa classe, con particolare riferimento al gruppo degli antagonisti al TNF α ;
- c) la centralità piena e non residuale del ruolo del Medico nella scelta del trattamento terapeutico tra le molteplici e, fino a prova contraria, diverse "armi" a sua disposizione, a beneficio del paziente;
- d) l'importanza della riduzione dei costi quale priorità nella scelta del trattamento delle patologie reumatiche infiammatorie croniche, ma al momento stesso la necessità che tale scelta sia supportata da una solida evidenza scientifica, accolta dalla comunità scientifica internazionale e nazionale.

Bibliografia

1. EBE Position Paper on Biologicals Substitution – 26 January 2011.
2. CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04, 2005.
3. DDL Senato 1875 - 2010.
4. American College of Rheumatology. Position Paper on Biosimilars (2010).
5. Hanry A et al. Mapping of the certolizumab pegol epitope on TNF and comparison with infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl3): 249.
6. Arora T et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009; 45: 124–131.
7. Kaymakcalan Z et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clinical Immunology* 2009; 131: 308–316.
8. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010, 10: 308–315.
9. Licastro F et al. Tumor Necrosis Factor-alpha antagonists: differential effects by different biotechnological molecules. *Int J Immunopath Pharmacol* 2009; 22: 567-572.
10. Keystone EC, Ware CF. Tumor Necrosis Factor and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *J Rheumatol* 2010; 85: 27–39.

11. Mitoma H et al. Mechanisms for Cytotoxic Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents on Transmembrane Tumor Necrosis Factor-Expressing Cells. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1248–1257.
12. Mewar D, Willson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 785–791.