

Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sul concetto di Paziente Bio-Naive

Introduzione

La gestione clinica e il decorso delle malattie reumatiche è stato drammaticamente modificato dall'introduzione di terapie biotecnologiche [1-2]. Il limite principale all'utilizzo dei farmaci biotecnologici è legato ai loro costi nel medio e lungo termine per malattie che hanno un decorso cronico. Con l'approssimarsi della scadenza brevettuale dei biologici, che per primi sono stati utilizzati in reumatologia, si è avviato lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci biosimilari.

La competizione generata dall'introduzione di farmaci biosimilari può generare benefici economici per i sistemi sanitari senza che l'utilizzo dei biosimilari rappresenti un fine in sé. Le più recenti evidenze mostrano infatti una debole correlazione tra le "market share" dei biosimilari e la riduzione dei costi di trattamento [3]

Al fine di permettere un corretto utilizzo dei farmaci biosimilari in reumatologia, che prenda in considerazione le caratteristiche cliniche delle popolazioni dei pazienti trattati e la complessità della gestione di questi farmaci, si rende necessaria una chiara definizione del soggetto che più appropriatamente viene riconosciuto come candidato ad una specifica terapia.

Concetti essenziali

I Biosimilari sono definiti dall' European Medicines Agency (EMA) come un medicinale biologico, che è simile al farmaco biotecnologico già autorizzato, il cosiddetto "medicinale di riferimento" o "Originator". Un biosimilare ed il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di qualità, sicurezza ed efficacia [4]. L'Agenzia Italiana del Farmaco rimarca il concetto che "i medicinali biotecnologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti

equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità terapeutica automatica e non sono per questo inclusi nelle liste di trasparenza”. [5]

La normativa europea richiede che il programma di ricerca e sviluppo dei biosimilari sia volto a dimostrare la “biosimilarità”, attraverso un esercizio di comparabilità (comparability exercise) tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento. L’obiettivo primario dell’esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze e la bioequivalenza di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare altresì che queste non si traducano in differenze rilevanti tra i due medicinali nell’attività biologica e negli effetti clinici, sia in termini di sicurezza che di efficacia.

Si distinguono: la comparabilità fisico-chimica e biologica (studi di qualità); la comparabilità pre-clinica (studi in vitro, studi in vivo); la comparabilità clinica (studi di farmacocinetica e farmacodinamica, studi di efficacia, studi di sicurezza, studi di immunogenicità). I Biosimilari possono essere autorizzati solo se dimostrano di essere altamente simili al farmaco di riferimento dal punto vista strutturale, fisico-chimico, attraverso test analitici di confronto e dal punto di vista clinico, attraverso studi comparativi di non inferiorità su una determinata popolazione affetta dalla patologia più sensibile. [4] I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'estrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall’EMA, che afferma che: *"Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo"* [6]

Nel “position paper” di AIFA si afferma che la scelta di trattamento con il farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. Tuttavia, i biosimilari non solo costituiscono un’opzione terapeutica a disposizione dei

curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti “naive”. Secondo l’interpretazione di AIFA la definizione di paziente naive non è più circoscritta a coloro che *“che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche”* ma viene estesa anche a coloro *“per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo”* [5].

Secondo la nostra visione, quest’ultima declinazione della definizione di paziente naive - altrimenti inteso come *“secondary naive”* - non è fondata su solide basi scientifiche derivate dai dati di letteratura attualmente disponibili e dall’esperienza clinica maturata fino ad oggi.

L’introduzione del concetto di *“secondary naive”* non rappresenta un semplice esercizio teorico ma, al contrario, può comportare risvolti pratici per il clinico a fronte di iniziative regionali tese a limitare l’esercizio della continuità terapeutica. [7]

Alcuni Autori hanno già evidenziato perplessità circa la definizione di pazienti *“secondary naive”*, riconoscendo come potenziali criticità gli effetti biologici del farmaco e l’immunogenicità (memoria immunologica, reattività crociata, interferenza del trattamento immunosoppressivo concomitante) e sottolineando che *“ mentre sono disponibili test utili alla valutazione dei parametri farmacologici, al contrario la valutazione della risposta immune nei confronti dei farmaci biotecnologici è ancora oggetto di ricerca. Per tale ragione, la definizione di “naive secondario” è scientificamente discutibile in funzione della potenziale immunogenicità di tutti i farmaci biologici e della possibile risposta immune verso un determinato farmaco.”* [8]

Il sistema immunitario è caratterizzato dalla capacità di: i) riconoscere molecole non-self (specificità antigenica), ii) produrre una risposta contro un determinato antigene (Ag) (Ag immunogenicità) attraverso l’espansione / attivazione di cloni specifici di cellule effettrici (selezione clonale), e iii) mantenere una memoria specifica dell’Ag (memoria immunologica). La

selezione clonale è alla base sia della risposta immunitaria che della conseguente memoria immunologica. Mentre la maggior parte delle cellule effettrici Ag-specifiche muoiono dopo pochi giorni dalla loro maturazione ed attivazione, le cellule memoria sono caratterizzate da lunga capacità di sopravvivenza mantenendo la stessa specificità antigenica. [8-9]. I farmaci biologici, anche completamente umani, sono molecole immunogeniche che possono essere riconosciute come non-self e come tali in grado di innescare una risposta anticorpale contro il farmaco (Anti Drug Antibodies - ADA) [10]. Principali fattori correlati al paziente che possono influenzare l'immunogenicità [10] sono: i) Complesso Maggiore di Istocompatibilità, ii) Caratteristiche cliniche di un dato paziente (stato della patologia di base, comorbilità, immunodeficienza età-associata), iii) risposta immunitaria individuale. Gli ADA possono essere rilevati già dopo due-tre mesi o più dall'inizio del trattamento potendo persistere per tempi non chiaramente definibili a priori [11]. Una recente revisione dell'uso degli anti-TNF nelle malattie reumatiche ha dimostrato che l'uso concomitante di Methotrexate attenua la risposta degli ADA [12].

Pur non essendo mai stata dimostrata una reattività crociata tra anti-TNF diversi, è possibile al contrario che si manifesti reattività crociata tra biosimilare e suo prodotto di riferimento. [13].

In un recente lavoro, è stata infatti descritta la cross-reattività anticorpale tra il farmaco di riferimento e i suoi biosimilari; nei pazienti con positività per anticorpi anti-infliximab pertanto non è consigliabile sostituire il farmaco originatore con il suo biosimilare in caso di perdita di efficacia [14]; infatti gli anticorpi anti-infliximab interferirebbero con il biosimilare, aumentandone la clearance e potenzialmente portando a una perdita di risposta clinica e ad un incremento del rischio di reazioni infusionali .

Nella pratica clinica quotidiana, è possibile ridurre il dosaggio dei farmaci biologici in pazienti con quadro clinico stabile in bassa attività di malattia o in remissione clinica; questa strategia

terapeutica è off-label rispetto alle indicazioni dell'utilizzo dei farmaci biologici ma consente un risparmio di risorse e riduce il rischio di eventi avversi; la decisione di ridurre la posologia del farmaco biologico in base al risultato di efficacia clinica, a nostro avviso, deve essere condivisa con il paziente.

Il farmaco biosimilare può essere utilizzato nei pazienti naive quando sussiste l'indicazione clinica per il farmaco originatore per ovvi motivi di riduzione del costo (15,16). Nei pazienti già in trattamento, ciascun medico prescrittore decide il trattamento più idoneo in base al fenotipo del paziente dopo attenta considerazione delle caratteristiche della malattia, all'aspetto psicologico del soggetto e alla medicina di genere. Pertanto la sostituzione dell'originator con il biosimilare è possibile anche se sussiste la necessità di raccogliere e di attendere un maggior numero di dati in termini sia di efficacia che di sicurezza (17-21). La scelta del farmaco biologico, sia essa legata all'utilizzo dei farmaci innovatori o dei biosimilari, nei soggetti naive o già in trattamento, non deve essere condizionata dal costo o dalle scelte degli organi legislativi o dalle autorità sanitarie, ma deve rimanere una pura scelta dello specialista da condividere con il paziente secondo il principio dell'appropriatezza e della continuità terapeutica.

Nei pazienti che utilizzano i farmaci biologici fuori indicazione, ad esempio con vasculite, Behcet o altra malattia rara è consigliabile proseguire con il farmaco biologico utilizzato, in attesa di dati clinici sullo switch in questi casi,

La sicurezza in gravidanza degli anti TNF non è assimilabile ai biosimilari. Questo rispecchia il fatto che la fetotossicità non dipende solo dalla molecola attiva, ma da tutta la preparazione farmaceutica che potrebbe variare da preparazione a preparazione (22).

Conclusioni

La definizione di soggetto naive (colui che non ha mai assunto una determinata molecola), utilizzata nell'ambito della sperimentazione clinica, finalizzata a valutare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci, è ben definita e poggia su solide basi scientifiche. Al contrario, è impossibile ad oggi definire il "secondary naive" sia per le caratteristiche strutturali del farmaco biologico, differenti rispetto ad un farmaco di sintesi chimica, sia per la possibile risposta immunitaria del paziente contro un determinato farmaco che per gli effetti biologici residui del farmaco nel tempo.

Referenze Bibliografiche

[1] Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:516–28.

[2] Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev* 2014; 13:751–5.

[3] IMS, The Impact of Biosimilar Competition. Five Observations by IMS Health, Novembre 2015 disponibile sul sito della Commissione Europea:

http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8602&lang=
<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/14548/attachments/1/translations/en/renditions/native>

[4] European Medicine Agency. Procedural advice for users of the centralized procedure for similar biological medicinal products applications; 2011.

[5] Agenzia Italiana del Farmaco. Position Paper sui farmaci biosimilari:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper> [Accessed on Feb 2, 2014].

[6] European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use; London, 22 February 2006; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

[7] Circolare n. 9 del 4 agosto 2015 dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana avente ad oggetto "D.A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia" - motivazioni inappropriate:

http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Circolari/9.pdf

[8] Biggioggero M, et al, The challenging definition of naïve patient for biological drug use, *Autoimmune Rev* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.016>

[9] Winter O, Dame C, Jundt F, Hiepe F. Pathogenic long-lived plasma cells and their survival niches in autoimmunity, malignancy, and allergy. *J Immunol* 2012; 189:5105–11.

[10] Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:165–78.

[11] European Medicine Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use; 2010.

[12] Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti- TNF-biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1828–34.

- [13] Ben-Horin S, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima Gut 2015; 0:1–7.
- [14] Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A, Pascual-Salcedo D, Martínez-Feito A, Jurado T, Plasencia C, Balsa A, Llinares-Tello F, Rosas J, Torres N, Martínez A, Nagore D. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar 10. pii: annrheumdis-2015-208684.
- [15] F. Atzeni, et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014; 4
- [16] Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, Jacobs I. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2016 Feb 27.
- [17] Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, Rannio T, Sokka T. 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 Dec;15(12):1677-83.
- [18] Isaacs JD, Cutolo M, Keystone EC, Park W, Braun J. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *J Intern Med*. 2016 Jan;279 (1):41-59.
- [19] Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, Baranauskaite A, Wiland P, Abud-Mendoza C, Oparanov B, Smiyan S, Kim H, Lee SJ, Kim S, Park W. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 29.

[20] Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Mikazane H, Lee YA, Smiyan S, Lim MJ, Kadinov V, Abud-Mendoza C, Kim H, Lee SJ, Bae Y, Kim S, Braun J. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr 26.

[21] Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB, Shim SC, Lee SS, Sung YK, Choi CB, Lee SR, Park H, Ahn Y; HERA Study Investigators. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb 23.

[22] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May; 75(5):795-810