

## IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

### Farmaci biologici e equivalenza terapeutica

A colloquio con **Giovanni Minisola**

Presidente della Società Italiana di Reumatologia  
Direttore Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta  
Specializzazione "San Camillo", Roma

**Professore, il tema dei farmaci biologici è sempre più attuale, generando dibattiti accesi tra professionisti del settore e decisori nazionali e locali. Quali i punti caldi?**

Non è difficile intuire che in un contesto di crescente pressione sulla spesa farmaceutica, specialmente nel comparto ospedaliero, un inevitabile e necessario motivo di riflessione, sia per il decisore che per il clinico, è il costo delle terapie con farmaci biologici. Costo che in prospettiva potrebbe aumentare conseguentemente al fisiologico aumento di malati candidati al trattamento con farmaci biologici. Allo stesso tempo, le problematiche collegate alla scadenza, quando essa avverrà, dei brevetti di farmaci biologici attualmente disponibili generano sin da ora un inevitabile dibattito sui farmaci biosimilari. Si tratta di un'alternativa che da alcuni è stata accolta e considerata, ritengo frettolosamente e superficialmente, in mancanza di sufficienti basi scientifiche a sostegno, come una potenziale soluzione economica atta a consentire a un numero maggiore di pazienti l'utilizzo di farmaci efficaci offerti a prezzo più basso. Altro tema molto caldo, soprattutto alla luce di alcune recenti delibere regionali in materia, è il principio della sostituibilità di farmaci ad analogo effetto farmacologico all'interno della stessa classe terapeutica, in base al concetto di equivalenza terapeutica.

**Può farci un esempio concreto di questo ultimo punto?**

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 del Tumor Necrosis Factor alfa (TNF $\alpha$ ), farmaci oggetto per l'appunto di una recente delibera della Regione Toscana.

**Quale il punto di vista della SIR su quest'aspetto?**

La SIR, espressasi sul tema in un documento ufficiale e anche attraverso una lettera inviata alla Regione Toscana, ritiene che il ricorso al principio di sostituibilità, 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 di natura economica. 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 per ogni singolo paziente e alla continuità terapeutica.

**Quali sono le ragioni alla base della necessaria differenziazione tra farmaci biologici appartenenti alla stessa classe?**

Le ragioni sono molte e di differente natura. In primo luogo, 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. Farmaci biologici che hanno simili obiettivi terapeutici, come ad esempio gli antagonisti del TNF $\alpha$ , si sono rivelati assolutamente non sovrapponibili in termini di specificità antigenica, affinità e avidità di legame alla molecola target, effetti biologici, caratteristiche di immunogenicità e specificità farmacocinetiche. Ulteriori differenze riconducibili alle diverse caratteristiche biologiche delle molecole sono rappresentate dalle modalità di somministrazione e dagli schemi posologici.

**Nello specifico di alcuni farmaci biologici che hanno simili target terapeutici, come per esempio gli antagonisti il TNF $\alpha$ , che cosa si può dire?**

Questi farmaci si sono rivelati sicuramente non sovrapponibili in termini di efficacia e tossicità da un punto di vista clinico. In particolare vi è evidenza che composti diversi non presentano la stessa efficacia e la stessa tollerabilità in malattie immunoinfiammatorie diverse e che, nella stessa patologia, composti diversi manifestano effetti differenti sulle manifestazioni cliniche. Altro elemento sicuramente rilevante è il rilievo che la mancata risposta ad un anti-TNF $\alpha$  non è predittiva di non risposta ad un altro anti-TNF $\alpha$ . Di conseguenza, limitare l'impiego a una sola delle molecole all'interno della stessa classe può essere potenzialmente molto rischioso per il paziente, oltre che rappresentare una pericolosa limitazione della libertà del medico di prescrivere il farmaco di volta in volta ritenuto più appropriato per uno specifico paziente.

**È importante, a suo avviso, sviluppare degli studi ad hoc per produrre evidenze a supporto delle differenze da lei citate tra le molecole e gli effetti clinici?**

Assolutamente sì. Non esistono oggi evidenze sufficienti per accettare una sovrapposizione in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza tra composti di una stessa classe, con particolare riferimento al gruppo degli antagonisti del TNF $\alpha$ .

È quindi essenziale continuare a sviluppare evidenze per argomentare le differenze tra diverse alternative terapeutiche al fine di orientare correttamente le scelte, peraltro comprensibili, finalizzate a razionalizzare la spesa farmaceutica per le malattie croniche infiammatorie; scelte che però possono rivelarsi pericolose se non sostenute e giustificate da solide evidenze scientifiche, accettate e condivise dalla comunità scientifica internazionale e nazionale.

**Rispetto, invece, all'altro tema 'caldo' dei biosimilari, qual è lo stato dell'arte oggi?**

Gli enti regolatori sia nazionali sia comunitari hanno deciso di adottare per i farmaci biosimilari una definizione e 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. Alla luce di ciò e delle problematiche specifiche di farmacovigilanza, ritengo sia opportuno ribadire 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, in discussione al Senato, che riafferma il principio della non sostituibilità e la centralità del medico nel processo decisionale.

**Per chiudere, professore, qual è l'atteggiamento della SIR verso i biosimilari?**

Un atteggiamento di estrema cautela in attesa di dati scientificamente inattaccabili.

La Società Italiana di Reumatologia sollecita fortemente le Autorità regolatorie a pretendere, nell'interesse dei malati, che venga testata in maniera assolutamente scientifica, precisa e approfondita la reale sovrapposizione tra biosimilari della stessa classe in termini sia di efficacia sia di *safety*. Come ho già detto, il termine biosimilare indica prodotti che hanno caratteristiche simili, ma non uguali, al farmaco di riferimento.

Conseguentemente bisogna essere cauti nel proporre semplicemente il principio della sostituibilità che vige per i farmaci generici e la legge in discussione al Senato sembra andare, giustamente, in questa direzione.

Contemporaneamente è auspicabile che siano disponibili in numero sempre maggiore evidenze scientifiche inconfutabili, utili a supportare con crescente robustezza scientifica le scelte normative. ■ ML

## IL PUNTO DI VISTA DELL'ESPERTO

### Brand e generico: quali linee guida per tutelare il paziente?

A colloquio con **Armando Genazzani**

Professore di Farmacologia, Università del Piemonte Orientale

**Cos'è esattamente un farmaco generico e quali sono gli elementi che lo caratterizzano e differenziano dal farmaco di riferimento in termini strettamente farmacologici?**

In termini farmacologici un farmaco è caratterizzato dal suo principio attivo e dalla quantità dello stesso. Per definizione il principio attivo e la sua quantità sono identici tra farmaco di riferimento e farmaco generico.

La formulazione farmaceutica per quello che riguarda, per esempio, gli eccipienti, può invece essere diversa, e spesso lo è. Questi elementi possono condizionare l'assorbimento e la biodisponibilità del principio attivo, ed è proprio per questo che le Agenzie regolatorie richiedono studi di bioequivalenza, ove necessario. Per esempio, nelle formulazioni per os.

**Esistono anche aspetti regolatori che differenziano i farmaci generici dall'originator?**

Il farmaco di riferimento ha dovuto effettuare studi clinici su ciascuna delle indicazioni, mentre il farmaco generico sfrutta questo sapere, non dovendo effettuare nessuno studio di efficacia. D'altra parte, scientificamente, non vi è nessun bisogno di ridimostrare tutto da capo.

Per quanto riguarda invece la qualità del prodotto, non vi è nessuna differenza e le regole si applicano a tutti indistintamente. Tanto è vero che sono le medesime agenzie a rilasciare la stessa autorizzazione: in Italia l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio). L'AIC non è legata al prezzo, e questo è importante ricordarlo.

