

ONCOLOGIA: NUOVI FARMACI E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

L'Unione Europea è stata una pioniera nel campo dei biosimilari, l'alternativa meno costosa dei farmaci biologici. Dal 2006, anno dell'approvazione del primo biosimilare in Europa, a maggio di quest'anno sono stati 28 i biosimilari approvati dal Comitato per i Medicinali per Uso umano dell'EMA, il numero più elevato in tutto il mondo e destinato ancora ad aumentare.

In oncologia questi farmaci si propongono come un'opportunità per affrontare il problema della tossicità finanziaria ossia delle ripercussioni negative che l'impatto economico della malattia e delle sue cure ha sulla vita del paziente.

Un documento dell'AIOM dedicato all'equivalenza terapeutica, pubblicato recentemente su *ESMO Open*, ha sottolineato come la problematica dei farmaci equivalenti possa avere ripercussioni anche sull'innovazione, poiché la disponibilità nella pratica clinica di farmaci caratterizzati dalla medesima efficacia, ma da un costo minore, rispetto al precedente standard (come nel caso dei biosimilari) dovrebbe consentire sia un risparmio delle risorse, sia la possibilità di impiegare le risorse liberate per garantire l'accesso a farmaci innovativi di costo maggiore¹. Sulla stessa linea il documento *Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers* pubblicato sempre su *ESMO Open* dal Working Group ESMO sui farmaci anticancro, presieduto da Josep Taberner, che affronta il problema legato alle caratteristiche particolari di questi farmaci, stabilendo una serie di principi che devono essere soddisfatti per garantire che i biosimilari che raggiungono il mercato siano di buona qualità, sicuri ed efficaci².

Le caratteristiche dei biosimilari

A differenza dei farmaci generici, che vengono sintetizzati chimicamente e sono copie identiche del farmaco originale, i biosimilari sono medicinali derivati da organismi viventi che contengono una versione simile della sostanza attiva contenuta nel farmaco biologico originato. La complessità della struttura dei farmaci biologici e le metodiche di produzione diverse possono determinare alcune differenze tra un biosimilare e il suo farmaco di riferimento. Per

questo i biosimilari richiedono studi clinici di fase III per garantire che il processo di fabbricazione non differisca da quelli del biologico originato e, soprattutto, che i dati clinici siano sovrapponibili.

Intercambiabilità e estrapolazione

Il *position paper* discute anche delle criticità legate all'extrapolazione da un'indicazione all'altra e del problema dell'intercambiabilità o dello switch fra *originator* e biosimilare, sostenendo che la sostituzione automatica dell'*originator* con il biosimilare dovrebbe essere evitata (a differenza di quanto accade per i generici). L'extrapolazione, se supportata da analitici dati preclinici, farmacocinetici e farmacodinamici, può essere presa in considerazione. Allo stesso modo, intercambiabilità e switch non possono prescindere da una conoscenza approfondita delle caratteristiche del biosimilare che si vuole prescrivere da parte del medico e da un'informazione chiara al paziente, che deve rimanere al centro del percorso di cura. La somministrazione del biosimilare deve poi essere attentamente monitorata da personale infermieristico in grado di segnalare l'eventuale insorgenza di eventi avversi (peraltro rara). A questo riguardo bisogna anche ricordare che l'EMA non si è espressa ufficialmente sull'intercambiabilità e che i singoli Stati membri si attengono a norme diverse.

Aspetti economici

Non mancano nel *position paper* considerazioni economiche legate al fatto che nel 2020 la spesa per i medicinali raggiungerà nel mondo 1,3 trilioni di euro e che entro la stessa data sono attesi ben 225 nuovi farmaci oncologici. La prospettiva offerta dai biosimilari appare quindi molto interessante perché il risparmio atteso con il loro impiego da qui al 2020 è di 50-100 miliardi di euro e in Europa si prevedono riduzioni di prezzo per i biosimilari comprese tra il 20% e il 40%. Quello che non dovrà mancare è un maggiore investimento sull'informazione sia per i medici sia per i pazienti, fattore chiave per migliorare la diffusione di questi prodotti nella pratica clinica. ■ ML

¹Di Maio M, Bruzzi P, Perrone F et al, Methodological issues in the choice among different drugs approved for the same therapeutic indication: a position paper by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *ESMO Open* 2016; 1 (6): e000109.

²Taberner J, Vyas M, Giuliani R et al, Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2017; 1(6):e000142.

Efficacia e sicurezza dei biosimilari: evidenze dall'ESMO

A colloquio con **Paolo Pronzato**

Direttore Oncologia Medica 2, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

In occasione dell'ultimo congresso dell'European Society of Medical Oncology si è parlato molto dei biosimilari e del loro potenziale impatto sulla pratica clinica. A che cosa è dovuta questa grande attenzione?

La grande attenzione che si è manifestata in occasione dell'ultimo congresso dell'European Society of Medical Oncology per questi farmaci è legata in gran parte alla presentazione di importanti studi clinici che riguardano i biosimilari di anticorpi monoclonali antitumorali salvavita come il trastuzumab. Il processo di sviluppo di questi nuovi biologici è profondamente innovativo e per questo anche gli studi preclinici e clinici che vogliono raggiungere la dimostrazione della biosimilarità di questi nuovi farmaci rispetto agli *originator* presentano aspetti metodologici profondamente diversi rispetto agli studi tradizionali. Noi clinici dobbiamo imparare a leggere questi nuovi studi e l'ultimo congresso ESMO è stata un'occasione importante in questo senso.

Quali dati di efficacia e sicurezza esistono su questi nuovi farmaci e quali studi in particolare segnalerebbe ad un collega che volesse approfondire questo aspetto?

Non ci dovrebbero essere resistenze da parte dei medici oncologi, perché nessuno vuole perdere la possibilità offerta da questi farmaci di salvare vite umane o di ottenere una forte regressione della malattia nella fase metastatica.

Gli studi presentati all'ESMO sono stati condotti su pazienti con tumore della mammella in fase precoce, sottoposte a un trattamento neoadiuvante di chemioterapia e a trastuzumab biosimilare. Si è trattato quindi di un setting estremamente sensibile per osservare l'effetto antitumorale del biosimilare. In realtà questi studi sono stati disegnati solo per dimostrare la similarità e non un'eventuale superiorità o non inferiorità del biosimilare. Per questo motivo, anche se in alcuni di questi trial il tasso di risposte patologiche complete con il biosimilare si è rivelato superiore a quello del trastuzumab originatore, non ci si può permettere di affermare che il biosimilare è superiore all'originator. Tuttavia si tratta di un risultato importante che conferma che la nostra fiducia nei biosimilari è ben riposta.

Uno studio presentato all'ASCO, che riguarda il biosimilare SB3 confrontato con il trastuzumab originatore nello stesso setting di pazienti affette da tumore della mammella in fase precoce e sottoposte a un trattamento neoadiuvante (studio che aveva già

dimostrato la similarità tra originatore e questo biosimilare), ha portato nuovi dati concernenti la sua sicurezza e immunogenicità. È stata osservata la *safety* del biosimilare per tutto il periodo di trattamento, che ha compreso non solo la fase preoperatoria ma anche quella postoperatoria così da portare ad un anno il trattamento con anticorpo monoclonale. In particolare si è posta particolare attenzione al manifestarsi degli eventi avversi che si osservano generalmente in queste pazienti e che riguardano l'apparato cardiovascolare. Non si è riscontrata assolutamente nessuna differenza tra biosimilare e *originator*. Questi dati dimostrano in maniera assoluta la sicurezza di questo nuovo farmaco. Altrettanto importante è l'osservazione dell'immunogenicità, cioè dell'eventuale formazione degli anticorpi inattivanti. Questo fenomeno non si presenta non solo nello studio relativo al biosimilare SB3 ma anche in altri studi. Questa è una risposta molto importante, perché significa che il farmaco rimane biologicamente attivo per tutto il periodo in cui è utilizzato.

Quale argomento utilizzerebbe con un collega dubbioso riguardo al loro utilizzo?

Lo inviterei a leggere con grande attenzione gli studi clinici, perché sono studi di grande qualità. Ovviamente non bisogna avere pregiudizi né a favore né contro i biosimilari. Nel caso specifico dello studio condotto sulle pazienti in terapia neoadiuvante per tumore della mammella in fase precoce, si è trattato di uno studio condotto su un setting particolarmente adatto. Partendo dall'analisi di questo studio, si può considerare la possibilità di trasferire questo risultato anche ad altri setting di malattia come quella metastatica nelle sue varie linee di terapia. È fondamentale che la convinzione dell'equivalenza ed efficacia dei biosimilari maturi in modo scientifico perché i medici oncologi devono essere coinvolti nel processo decisionale che porterà al loro impiego.

Oltre all'equivalenza biologica, l'altro vantaggio dei biosimilari è quello economico. Dove dovrebbe essere reinvestito il risparmio che si otterrà con il loro impiego?

Il punto di partenza è che i pazienti hanno un grande bisogno di vedere l'introduzione di terapie innovative, anche molto costose, per poter guadagnare sopravvivenza o addirittura guarigione. Quindi bisogna che si studino dei sistemi per recuperare risorse. Uno di questi è quello di introdurre farmaci che possano garantire un certo risparmio. I biosimilari vengono incontro a questa esigenza. La loro introduzione creerà una situazione di mercato caratterizzata dalla presenza di plurime possibilità di scelta, quindi di concorrenza, che porterà inevitabilmente a una riduzione dei prezzi. Questo risparmio dovrebbero essere utilizzato per garantire l'acquisto di farmaci innovativi per i molti pazienti che ancora non traggono beneficio dai farmaci tradizionali. ■ ML