

## BIOSIMILARI LUCI E OMBRE

*L'avvento dei farmaci biotecnologici risale agli anni Ottanta del secolo scorso, con l'immissione in commercio della prima insulina ricombinante.*

*Attualmente sono disponibili numerosi farmaci in questa categoria (alcuni di grande successo, impiegati in patologie come cancro, sclerosi multipla, diabete, artrite) e diverse centinaia sono in via di sviluppo ma, ad oltre 30 anni di distanza dal primo biotech immesso sul mercato, numerosi brevetti sono scaduti, o in procinto di scadere, e hanno fatto ingresso sul mercato, o lo stanno per fare, i cosiddetti farmaci biosimilari. Farmaci che teoricamente potrebbero generare risparmi stimati nel 20% della spesa attuale in Italia, pari a circa 108 milioni l'anno.*

*Tuttavia, nella valutazione complessiva, non si può trascurare che per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un biosimilare le procedure appaiono ben diverse da quelle previste per l'introduzione sul mercato di un generico, data la complessità della struttura e le modalità del processo produttivo. Ogni minima variazione rispetto a un protocollo già validato, in una qualsiasi delle sue fasi, potrebbe modificare il prodotto finale.*

*Alla luce di questa complessità, l'arrivo dei biosimilari anche sul mercato italiano in tempi piuttosto rapidi richiede da parte di medici, farmacisti ospedalieri e decisori una buona conoscenza del prodotto e delle differenze rispetto all'originale, a garanzia della sicurezza dei pazienti.*

*È in quest'ottica che si sviluppa il presente dossier: un approfondimento su un tema di estrema attualità attraverso gli occhi di un farmacologo, di una società scientifica e di un analista delle dinamiche competitive.*

### Anticorpi monoclonali: l'innovazione in campo farmacologico

Nelle economie avanzate l'allungamento della vita media è stato determinato per il 40% dai risultati dell'innovazione farmaceutica. In particolare, durante gli ultimi 25 anni si è assistito allo sviluppo di terapie farmacologiche sempre più mirate e personalizzate denominate appunto 'targeted therapies'. Tra queste vanno certamente annoverate le terapie a base di anticorpi monoclonali. L'impiego degli anticorpi, per interferire selettivamente con un bersaglio farmacologico specifico, fu ipotizzato, oltre un se-

colo fa, dal farmacologo Paul Ehrlich. Grazie alla tecnica dell'ibridoma, nel 1975 è stato possibile produrre anticorpi monoclonali di origine murina che tuttavia, per l'elevata immunogenicità e la breve emivita plasmatica, non hanno potuto avere un impiego clinico. Tuttavia, negli ultimi 30 anni, lo sviluppo di una serie di approcci sperimentali ha permesso di trasformare un'immunoglobulina murina in una forma chimerica (in parte umana e in parte murina), ed infine totalmente umana, permettendone l'impiego terapeutico. La generazione di anticorpi completamente umani è stata possibile attraverso lo sviluppo di piattaforme di 'phage-display' e, più recentemente, mediante l'utilizzo di topi geneticamente modificati. Adalimumab è stato il primo anticorpo totalmente umanizzato sviluppato mediante l'uso del 'phage-display' ad essere immesso sul mercato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Diversamente gli anticorpi monoclonali totalmente umani, quali golimumab (per le patologie reumatiche infiammatorie a carattere autoimmune), panitumumab (per il trattamento del tumore al colon-retto) e ipilimumab (per il trattamento del melanoma metastatico) sono stati sviluppati mediante l'utilizzo di topi geneticamente modificati (figura a pag. 16).

L'azione selettiva degli anticorpi monoclonali nasce proprio dal fatto che queste molecole mimano l'azione degli anticorpi o immunoglobuline del nostro sistema immunitario. Gli anticorpi presenti nel corpo umano si dividono in 5 classi: IgM, IgD, IgE, IgA e IgG. In particolare, gli anticorpi attualmente disponibili in terapia appartengono esclusivamente alla classe delle immunoglobuline G (IgG). È importante sottolineare che le IgG hanno un peso molecolare di 150 kDa e sono organizzate strutturalmente in un complesso proteico di tipo tetramericco costituito da quattro catene glicoproteiche, due pesanti e due leggere. In questo complesso si può distinguere una regione variabile (Fab) ed una costante (Fc), entrambe coinvolte nella loro azione farmacologica.

Gli anticorpi mediano la loro azione attraverso vari tipi di effetti diretti ed indiretti. Gli effetti diretti vengono attribuiti al legame selettivo a

recettori di membrana, fattori di crescita, proteine di membrana, o fattori circolanti mediati dalle regioni variabili, mentre l'azione farmacologica indiretta è mediata dalla regione costante Fc, in grado di reclutare cellule effettrici del sistema immunitario.

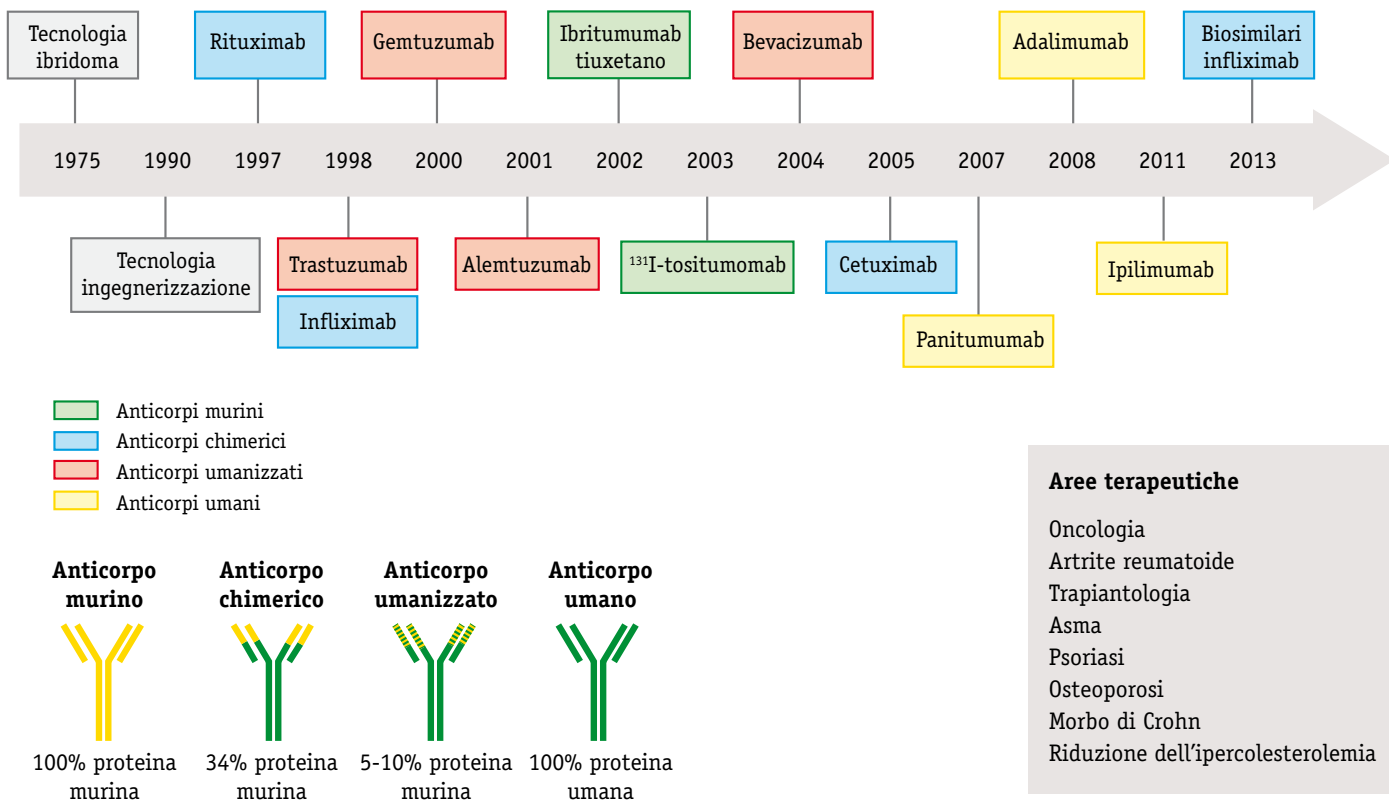
La validità di questo approccio farmacologico innovativo è confermata dal fatto che ad oggi esistono più di 30 anticorpi monoclonali approvati dalle autorità regolatorie americane (FDA) ed europee (EMA) e che circa 500 siano in via di sviluppo. Si stima, infatti, che circa il 30% dei farmaci di nuova immissione in commercio saranno anticorpi monoclonali. Attualmente gli anticorpi monoclonali trovano impiego clinico in numerosi campi, tra i quali l'oncologia, l'ematologia, la reumatologia, l'immunologia, e più recentemente l'ambito cardiovascolare.

Un aspetto molto importante nell'utilizzo di queste nuove terapie è dato dal fatto che gli anticorpi monoclonali possono essere sommi-

nistrati esclusivamente per via parenterale ovvero per via venosa, subcutanea o intramuscolare. Sebbene questo aspetto possa sembrare sfavorevole in termini di 'compliance' del paziente, la loro lunga emivita ne permette la somministrazione una volta ogni 2 o 4 settimane. Infatti, a differenza dei farmaci classici di sintesi chimica, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati per via renale e non subiscono le reazioni di metabolizzazione di fase I e II, ma sono eliminati principalmente mediante reazioni di catabolismo a peptidi e aminoacidi. Questa peculiarità ne riduce, inoltre, la possibilità di interazioni farmacologiche con altre terapie, facilitandone il loro impiego in pazienti pluritrattati come quelli oncologici o affetti da patologie cardiovascolari.

Per quel che riguarda la sicurezza di questi nuovi trattamenti, vi è da sottolineare che gli effetti collaterali principali riguardano reazioni localizzate nel sito di iniezione e la possibilità,

Sviluppo temporale degli anticorpi monoclonali dall'ideazione della tecnica dell'ibridoma alla ingegnerizzazione degli anticorpi monoclonali, che ha permesso dapprima di isolare anticorpi monoclonali murini e successivamente di sviluppare anticorpi chimerici, umanizzati e totalmente umani. In figura sono evidenziati alcuni esempi di anticorpi monoclonali di diversa origine attualmente in commercio e la recente autorizzazione di due biosimilari dell'infliximab. Nel riquadro sono indicate le aree terapeutiche nelle quali vengono utilizzati gli anticorpi monoclonali.





seppur limitata (da <1% al 10% per anticorpi umani), di insorgenza di risposte immunitarie ed effetti tossici legati per lo più all'inibizione del loro bersaglio farmacologico e quindi della loro attività biologica.

Dal punto di vista tecnologico è importante, invece, sottolineare che la produzione, la purificazione, e la stabilità degli anticorpi monoclonali richiedono accorgimenti tecnici differenti rispetto a molecole di sintesi. Mentre per queste ultime vi è un'assoluta standardizzazione nella produzione, che assicura un'identità chimica tra i diversi farmaci equivalenti, nel caso dei farmaci biologici, e quindi degli anticorpi monoclonali, la loro produzione coinvolge l'utilizzo di sistemi cellulari che non consentono un'omogeneità delle molecole proteiche contenute nella singola fiala, né tantomeno un'identità chimica di anticorpi prodotti da diverse case farmaceutiche e definiti biosimilari. I biosimilari non sono quindi veri farmaci equivalenti, ma esibiscono un alto grado di similarità rispetto al biologico di riferimento e sono considerati comparabili in termini biologici e clinici al prodotto '*originator*'. Come i veri equivalenti, i biosimilari sono ideati per poter essere utilizzati alla stessa dose e per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento. Questo significa che la caratterizzazione di un biosimilare prevede dapprima la dimostrazione di un alto grado di similarità al prodotto di riferimento e successivamente della loro efficacia clinica. Vista la complessità del prodotto biologico, al

fine di valutarne le caratteristiche fisicochimiche si richiede l'utilizzo di numerosi approcci e saggi analitici d'avanguardia per poi studiarne la biosimilarità in studi preclinici e clinici. In Europa sono stati approvati 14 biosimilari ed è recente l'approvazione da parte dell'EMA di due biosimilari dell'anticorpo monoclonale infliximab (Remicade; Johnson & Johnson). I due biosimilari Remsima (sviluppato da Celltrion) e Inflectra (sviluppato da Hospira) saranno disponibili per la stesse indicazioni del biologico di riferimento (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, morbo di Crohn, colite ulcerosa dell'adulto e del bambino, psoriasi a placche) pur se l'esercizio clinico di comparabilità del biosimilare vs l'*originator* è stato limitato all'artrite reumatoide e spondilite anchilosante. L'approvazione dell'EMA prevede comunque un monitoraggio post-marketing dei biosimilari al fine di monitorarne il profilo di sicurezza e di efficacia in un ampio numero di pazienti.

In conclusione l'avvento degli anticorpi monoclonali quali farmaci biotecnologici innovativi ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nella cura di patologie gravi. La recente introduzione dei biosimilari tra gli anticorpi monoclonali *originator*, pur rappresentando per il sistema sanitario una ulteriore opportunità di intervento terapeutico economicamente sostenibile, dovrà prevedere a livello locale un attento monitoraggio dei pazienti trattati nonché linee guida per il loro utilizzo nella pratica clinica.

#### **Nicola Ferri**

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano*

#### **BIBLIOGRAFIA**

- EMA backs approval of first biosimilar monoclonal antibodies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2013; 12: 568.
- Ferri N, Corsini A: La farmacocinetica degli anticorpi monoclonali. *Cancer & Aging* 2009; 7: 7-16.
- Foltz IN, Karow M, Wasserman SM: Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation* 2013; 127: 2222-2230.
- Pani L, Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R: Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1343-1346.

## I biosimilari nelle malattie infiammatorie croniche intestinali: la posizione della European Crohn's Colitis Organization (ECCO)

Danese S, Gomolion F on behalf of the Governing Body and Operational Board of ECCO

*ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD)*

J Crohn's Colitis 2013; 7: 586-589

### I NUOVI FARMACI ALLE SOGLIE DEL MERCATO

Secondo la European Medicine Agency (EMA) si definisce biosimilare un medicinale molto simile ad un farmaco biologico già in uso (detto "medicinale biologico di riferimento"), a cui è già scaduto il brevetto.

L'avvento dei farmaci biotecnologici risale agli anni '80 del secolo scorso con l'immissione in commercio della prima insulina ricombinante. Attualmente sono disponibili numerosi farmaci in questa categoria (alcuni di grande successo impiegati in patologie come cancro, sclerosi multipla, diabete, artrite), e diverse centinaia sono in via di sviluppo, ma, ad oltre 30 anni di distanza dal primo biotech immesso sul mercato, numerosi brevetti sono scaduti o in procinto di scadere. Questo determina la possibilità di avere dei farmaci-copia i cui costi, sensibilmente minori, permetterebbero un risparmio rispetto alla spesa attuale in Italia di almeno il 20%, pari a circa 108 milioni di euro l'anno.

Per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un biosimilare le procedure appaiono tuttavia ben diverse da quelle previste per l'introduzione sul mercato di un generico perché la complessità della struttura e le modalità del processo produttivo implicano che queste molecole non possano mai essere perfettamente identiche al medicinale di riferimento. Ogni minima variazione rispetto a un protocollo già validato, in una qualsiasi delle sue fasi, potrebbe modificare il prodotto finale. Pertanto, la sola dimostrazione di bioequivalenza non è sufficiente a dimostrarne l'equivalenza terapeutica. Per questo va evitata la pericolosa equazione biosimilari uguale generici, dimenticando che la produzione dei farmaci biotech è molto diversa da quella dei farmaci tradizionali.

Prodotti biosimilari sono stati approvati fin dal 2007 nell'Unione Europea e l'esperienza europea ha fornito un supporto al sistema sanitario degli Stati Uniti, che si prepara ora all'approvazione di prodotti analoghi. Sono attualmente 14 i biosimilari approvati in Europa e il nostro continente rimane quello più attivo nel campo della sperimentazione, anche se, come era prevedibile, alcuni Paesi dell'Estremo Oriente (Corea del Sud e Cina) iniziano ad affacciarsi prepotentemente sul mercato.

### LE LINEE GUIDA EUROPEE

È evidente che l'arrivo dei biosimilari anche sul mercato italiano in tempi piuttosto rapidi richiede da parte di medici, farmacisti ospedalieri e decisori una buona conoscenza del prodotto e delle differenze rispetto all'originale, a garanzia della sicurezza dei pazienti. Pertanto, il compito non semplice delle Agenzie regolatorie sarà quello di assicurare che i sistemi di approvazione e nomenclatura permettano una classificazione, un'approvazione e un utilizzo sicuri.

Fondamentale a questo proposito la revisione pubblicata nel 2013 delle linee guida EMA, mentre, sempre nello stesso anno, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un documento ufficiale che si propone come un riferimento di settore per il nostro Paese e tra i più avanzati in Europa.

Il fondamento su cui si basano le linee guida dell'EMA deriva dall'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE secondo cui: "Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti [...] e le relative linee direttrici dettagliate [...]". Di qui la necessità di un dossier di registrazione che deve riportare studi comparativi preclinici e clinici, per dimostrare che il farmaco che si intende registrare possiede un profilo sovrapponibile a quello del farmaco di riferimento, per quanto riguarda qualità, sicurezza ed efficacia. Le linee guida prevedono inoltre 5 anni di farmacovigilanza attiva sul prodotto autorizzato, cioè lo stesso tempo di quello previsto per un farmaco innovativo immesso per la prima volta sul mercato. Al momento risultano approvate linee guida per l'insulina, la somatotropina, il GC-RF, l'interferone alfa, le eparine a basso peso molecolare e le epoetine.

### LA POSIZIONE DELLA ECCO

Come è noto alcuni farmaci biologici sono ormai considerati agenti-chiave nel trattamento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa. In particolare l'infliximab, capostipite degli anticorpi monoclonali impiegati in questo campo, si trova nella condizione di farmaco con brevetto in scadenza nell'Unione Europea e due farmaci biosimilari — uno dei quali già approvato nella Corea del Sud — sono al vaglio dell'EMA per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

In questo contesto assume particolare interesse la recente pubblicazione della Posizione Ufficiale della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), preparata dal dottor Danese, dell'Istituto Clinico e Sperimentale Humanitas di Milano, e dal dottor



Gomollón di Saragozza, per conto del Governing Body and Operational Board dell'organizzazione.

Il documento, che riporta la visione collettiva sui biosimilari degli specialisti europei in malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD), dopo aver opportunamente chiarito che, in linea di principio, le terapie più efficaci e sicure devono essere rese disponibili ai pazienti che ne hanno effettivamente bisogno al minor costo possibile, afferma che i biosimilari non sono comparabili ai generici dei farmaci tradizionali, perché la loro efficacia e tossicità sono difficili da prevedere a causa di minime alterazioni molecolari che possono esercitare profondi effetti sia sull'efficacia clinica sia sull'immunogenicità. Si ribadisce inoltre la *view* secondo cui i requisiti di qualunque nuovo prodotto prima della sua approvazione dovrebbero essere:

1. l'evidenza diretta di sicurezza e beneficio, derivante da studi clinici eseguiti specificamente su pazienti affetti da IBD;
2. la farmacovigilanza post-marketing;
3. l'identificazione inequivocabile del prodotto come biosimilare.

Pertanto, secondo l'ECCO, lo switch dal biologico noto al medicinale biosimilare è al momento probabilmente inappropriata e inefficace, come lo è la sostituzione tra biologici noti che agiscono sullo stesso target, se si eccettua l'eventualità, ben nota, in cui la risposta ad una precedente terapia con biologici si sia rivelata insufficiente o si sia determinata una perdita di risposta. ■ GB

## Lo scenario dei biosimilari in Italia

I farmaci biosimilari rappresentano sempre di più un argomento ad un tempo centrale nelle politiche di risparmio, all'interno del Sistema Sanitario Nazionale e dall'incipit normativo, scientifico difficile. Il punto di partenza è rappresentato dalle dimensioni di mercato, circa 5 miliardi di euro i farmaci biologici nel 2012, farmaci costosi e per patologie socialmente rilevanti, dove più complessi sono gli interventi calmieratori da parte degli organismi istituzionali e amministrativi.

### Gli organismi regolatori

Da qui l'interesse recente dei *payor* della sanità locale nei confronti del farmaco biosimilare, interesse che ha portato qualche Regione a intervenire per prima, con provvedimenti normativi ad hoc. Parliamo, ad esempio, del decreto della Regione Lombardia sull'ammissione della bioequivalenza in percorsi di gara, per utilizzo sui pazienti *naive*; della decisione della Regione



## HTA: indirizzo nazionale e realtà regionali

### Una guida multimediale fra esperienze e progetti

*Questa guida multimediale offre una panoramica dello stato dell'arte dell'health technology assessment in Italia, approfondendo le esperienze delle diverse realtà regionali senza perdere di vista il confronto con le linee di indirizzo nazionali. Arricchiscono la guida le videointerviste agli esponenti più rappresentativi a livello nazionale e regionale in questo ambito, scaturite da una serie di workshop di introduzione all'Health Technology Assessment realizzati dal Pensiero Scientifico Editore in collaborazione con la Fondazione MSD.*

Accedi alla **Guida multimediale** da [careonline.it](http://careonline.it)

Campania di imporre i biosimilari come prima scelta sui nuovi pazienti; e ancora delle gare a lotto unico in continuità terapeutica impostate dalla Regione Toscana fino alla Regione Puglia che ammette nel prontuario regionale tutti i farmaci a molecola scaduta, compresi i biosimilari. Di fronte a questa proliferazione di interventi da parte delle Regioni è intervenuta AIFA con un *position paper* ad hoc.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, ispirandosi ad EMA, parla di farmaci biosimilari come simili ai biologici, mettendo al centro da subito la complessità delle tecniche di produzione, quasi più rilevanti della qualità del prodotto finito. Prodotti simili ma non uguali, per conseguenti percorsi regolativi diversi da quello parallelo degli equivalenti, dove la parola chiave sarà, in questo caso, comparabilità e non equivalenza. Di più, se l'*originator* è stato registrato per più indicazioni terapeutiche, il biosimilare dovrà dimostrare la sua efficacia separatamente per ciascuna indicazione. AIFA ricorda comunque l'importanza dello sviluppo dei biosimilari come significativo fattore di risparmio e ne raccomanda l'utilizzo a partire dai pazienti *naive*, in questo caso per non interrompere la qualità e la sicurezza del percorso di cura per i pazienti già trattati con un biologico.

### La classe medica

Se queste sono le opinioni degli organismi regolatori, centrali e locali, non dissimili dalla posizione di EMA, interessante è invece il parere della classe medica coinvolta. Una ricerca recente di Doxapharma su un campione rappresentativo di medici ospedalieri evidenzia l'esistenza di plus e minus nei confronti del problema biosimilari, plus e minus praticamente alla pari per rilevanza statistica. Se da una parte però il plus dei biosimilari è molto rilevante ma unico, ovvero la possibilità di abbattimento dei costi dell'ospedale, dall'altra gli svantaggi e le perplessità sono tanti, come, ad esempio, un'efficacia non sovrapponibile, il timore di effetti collaterali o reazioni avverse, i dubbi sulla sicurezza a lungo termine. Il tutto lamentando anche la mancanza di studi regolativi adeguati e di esperienze cliniche diffuse.

Con queste premesse e parziale disparità di giudizio tra mondo istituzionale e mondo scientifi-

co, vediamo le linee guida dello scenario dei biosimilari in Italia. Il loro accreditamento sarà molto lento (cosa che per altro si è verificata dopo la registrazione dei primi brevetti), perlomeno fino a quando la comunità scientifica non avrà sciolto i suoi dubbi. Si partirà comunque con i pazienti *naive*, in una proliferazione di comportamenti autonomi delle Regioni, seguendo le linee guida di AIFA. Il nodo centrale passerà dalla qualità del prodotto (come nel caso degli equivalenti) alla qualità della produzione, come principale *screening* dal lato dell'offerta. Un settore dove i potenziali produttori risulteranno inevitabilmente ridotti per numero, dovendo garantire il *continuum* scientifico produzione-prodotto. Eppure, fatta salva la differenza tra il concetto di equivalenza e quello di similarità, nell'alveo delle risposte terapeutiche biologiche, anche i biosimilari, pur lentamente, si accrediteranno. E ciò potrà avvenire anche a prescindere dal fattore costo, perché le terapie biologiche si muovono seguendo il concetto di *value for price* in termini di qualità della vita piuttosto che quello di *pricing* puro rispetto alla farmaceutica tradizionale. Diversi saranno inoltre i percorsi di accreditamento per area terapeutica, ad esempio in reumatologia più rilevanti sono i dubbi dei medici sulla parità di efficacia tra biologici e biosimilari, mentre in cardiologia rilevanti sono i dubbi sull'effettivo vantaggio economico, dove si sostiene come i costi principali non siano da imputare soltanto ai farmaci ma ad altre spese in area prodotto-servizio.

Interessante poi il caso dell'oncologia, dove, come conferma la ricerca di Doxapharma, gli specialisti di riferimento temono la presenza di effetti collaterali nell'utilizzo dei farmaci biosimilari, in qualche modo figli proprio dell'approccio biologico, e parimenti rimarcano come nella disciplina di riferimento la decisione del medico curante sia sempre centrale e insostituibile, trattandosi di salvavita.

La stessa AIFA concludeva infatti nel suo *paper* come sia il medico in ultima analisi ad avere la responsabilità della gestione del paziente mentre, a monte, il parere dirimente di EMA sul farmaco biosimilare rappresenti un accreditamento scientifico importante.

**Gadi Schoenheit**

*Managing director, Doxapharma*