

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