

## Il ruolo dei biosimilari nelle malattie immuno-infiammatorie

### L'opinione del Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Infiammatorie Intestinali

Annese V, Vecchi M on behalf of the Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD)

*Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: statements of the Italian Group for Inflammatory bowel disease*

Dig Liv Dis 2014, Aug 16. pii: S1590-8658(14)00446-0

Il farmaco biosimilare, secondo la definizione corrente dell'European Medicine Agency (EMA), è "un medicinale simile ad un farmaco biologico già regolarmente autorizzato, il cui principio attivo è analogo a quello del medicinale biologico di riferimento il cui brevetto è scaduto o in scadenza". L'immissione in commercio della prima insulina ricombinante negli anni '80 ha fatto da battistrada ad una lunga serie di farmaci biotecnologici (oltre 250!) che trovano oggi indicazione in svariate patologie croniche di grande impatto socioeconomico fra cui il cancro, la sclerosi multipla, il diabete e l'artrite.

L'interesse di questi farmaci deriva principalmente dall'opportunità di disporre di farmaci a costi sensibilmente minori per la cura di malattie che richiedono per lo più una terapia di lunga durata. Tutto ciò si traduce in un potenziale e sensibile risparmio per la spesa sanitaria (secondo varie stime non inferiore al 20%), con la possibilità fra l'altro di liberare nuove risorse da destinare all'innovazione e, soprattutto, all'accesso alle terapie di un maggior numero di pazienti.

Resta tuttavia aperto il dibattito sulle ricadute nella pratica clinica che la prescrizione di un farmaco biosimilare può comportare, anche perché le norme emanate a livello europeo ed italiano, e contenute nei documenti elaborati da EMA e AIFA, ribadiscono che un medicinale biosimilare è "essenzialmente simile ma non identico al medicinale biologico di riferimento". Ne deriva pertanto che non sempre e non necessariamente il biosimilare ha la stessa efficacia e sicurezza del farmaco di riferimento e che i medici hanno assoluto bisogno di dati clinici approfonditi e informazioni esaustive sui diversi farmaci prima di prescrivere un trattamento e raccogliere il necessario consenso informato del paziente.

La comunità scientifica, attraverso le Società che rappresentano le diverse categorie di specialisti coinvolti, sta quindi prendendo

gradualmente posizione sull'argomento per fornire indicazioni precise sulle principali questioni che sono sul tappeto.

Molto attivo in questo senso il Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), che è intervenuto autorevolmente sull'argomento dando seguito peraltro ad un Position Paper pubblicato nel 2013 dalla European Crohn's Colitis Organisation (ECCO).

Tali prese di posizione discendono dal fatto che l'avvento dei farmaci biologici nel campo delle malattie infiammatorie gastrointestinali (in particolare, l'impiego degli anti-TNF-alfa) ha modificato notevolmente gli algoritmi terapeutici e ha permesso di ottenere importanti miglioramenti dell'outcome, specie nei casi refrattari al trattamento convenzionale. D'altra parte è accaduto che il brevetto dell'infliximab, capostipite di questa categoria, è recentemente scaduto dando il via alle procedure di immissione in commercio di due biosimilari approvati dall'EMA per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da colite ulcerosa e morbo di Crohn.

Gli statement formulati dal Gruppo coordinato dal dottor Vito Annese (Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Gastroenterologia, Ospedale Careggi, Firenze) e dal professor Maurizio Vecchi (Dipartimento di Scienze Biomediche-IRCCS Policlinico San Donato, Milano) vanno intesi non come linee guida quanto piuttosto come l'opinione di un gruppo di esperti rivolta alla comunità medica (ma anche alle agenzie regolatorie) senza essere accompagnata da livelli di evidenza o gradi di raccomandazione.

I 9 statement partono dunque dal presupposto essenziale, più volte ribadito dall'EMA, che: "sulla base delle evidenze disponibili, due farmaci biosimilari che hanno come target la stessa molecola possono essere considerati equivalenti, in termini di sicurezza ed efficacia, solo se questa equivalenza è stata dimostrata in trial clinici e preclinici".

I biosimilari infatti non possono essere considerati identici al progenitore in quanto le loro caratteristiche dipendono da molteplici fattori, tra cui il tipo di cellule in cui sono stati prodotti, il processo di produzione e purificazione e il metodo utilizzato per trasformarli in farmaci. Tutto ciò si traduce in differenze nella farmacocinetica, nell'efficacia del trattamento e nella tollerabilità. Per di più, nel caso dei due biosimilari approvati, tale decisione è stata basata in gran parte sull'efficacia e sulla sicurezza dimostrata in studi su pazienti affetti da altre patologie, nella fattispecie spondilite anchilosante ed artrite reumatoide, sollevando negli specialisti in gastroenterologia una serie di legittime perplessità sulla presunta interscambiabilità fra biologici e biosimilari.

Se i primi statement affermano la necessità di studi che dimostrino l'equivalenza di un biosimilare al suo progenitore, anche in una fase post-marketing, i successivi ribadiscono il concetto per

cui non si può dare per scontato che, se un farmaco è efficace per una patologia, lo sia necessariamente anche in un'altra. Gli autori sottolineano anche che le evidenze di efficacia e sicurezza vanno raccolte prima del marketing e che il paziente non deve passare ad un altro biosimilare senza l'approvazione da parte dello specialista (che richiede anche la firma del consenso informato da parte del paziente).

In ultima analisi, il gruppo Italiano per lo Studio delle MICI, pur dichiarandosi a favore dell'uso degli agenti biosimilari per il trattamento di queste malattie, ritiene indispensabile un ulteriore sforzo di ricerca e approfondimento attraverso lo svolgimento di studi focalizzati a verificare la loro efficacia e sicurezza. Considerati inoltre gli alti costi delle terapie e l'aumento dei pazienti in trattamento, una riduzione del 25% dell'attuale prezzo di mercato potrebbe rappresentare una buona opportunità per allargare l'accesso alle cure, ma, avvertono gli autori, nell'interesse dei pazienti e delle stesse compagnie farmaceutiche, è necessario che gli standard per valutare la sicurezza e l'efficacia di queste molecole si mantengano elevati e che la libertà prescrittiva del medico venga sempre salvaguardata a garanzia dell'appropriatezza della cura. ■ GB

## Il ruolo dei biosimilari nelle malattie immuno-infiammatorie

Prendono posizione anche la Società Italiana di Reumatologia e la Società Italiana di Dermatologia

*Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G et al on behalf of SIR, SIDeMaST, and IG-IBD*

*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 (IGIBD) position paper*  
Autoimmunity Reviews 2014; 3: 751-755

Da tempo, ormai, gli agenti biologici sono entrati nell'uso di routine per la terapia di svariate malattie infiammatorie di origine immunitaria. Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab sono altrettanti agenti anti-TNF alfa, il cui impiego

## BIOSIMILARI UN DIBATTITO

### APERTO

3 minuti del tuo tempo



#EQUIVALENZA  
#EFFICACIA / #SICUREZZA  
#ESTRAPOLAZIONE  
#INTERCAMBIABILITÀ  
#MONITORAGGIO  
#SOSTENIBILITÀ  
#SCELTA  
#INFORMAZIONE  
#PAZIENTI  
#APPROFONDIMENTI

**Biosimilari un dibattito aperto** è una risorsa online liberamente accessibile a chiunque voglia approfondire tutti gli aspetti della complessa questione dei biosimilari attraverso alcune parole chiave appositamente selezionate e identificate da un hashtag.

Per saperne di più <http://bio-similari.it/>