

# I biosimilari, gemelli diversi



Enrico Valletta, Martina Fornaro

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgani – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

I farmaci biologici sono prodotti innovativi in continua evoluzione e un'importante risorsa nel trattamento di malattie gravi e invalidanti. La scadenza del brevetto, per alcuni di questi, ha consentito la commercializzazione dei cosiddetti biosimilari che riproducono il farmaco originatore in termini di qualità produttiva, efficacia clinica e sicurezza contribuendo all'abbattimento complessivo dei costi. Discutiamo qui alcuni aspetti comparativi, regolatori e di sorveglianza clinica che ne garantiscono l'affidabilità e ne giustificano l'impiego clinico.

*Biologic medicines are innovative and evolving products that represent an important resource in the treatment of severe and disabling diseases. Patent expiration, for some of them, gave the opportunity for the development and marketing of the so-called biosimilars that are comparable with the originator biologicals as far as productive quality, clinical effectiveness and safety are concerned, contributing to the overall decrease of costs. Here we discuss some comparative, regulatory and surveillance issues that make biosimilars reliable and clinically valuable.*

Lo sviluppo dei farmaci biologici e biotecnologici ha rappresentato una svolta importante nel trattamento di molte malattie in ambito endocrinologico, oncologico, autoimmunitario e neurologico-degenerativo sia nell'adulto che nel bambino [1]. Si tratta di medicinali che contengono una o più sostanze attive di derivazione biologica, prodotte attraverso procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali). Appartengono a questa categoria farmaci ad attività ormonale o enzimatica, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni e anticorpi monoclonali. La natura dei sistemi produttivi e dei composti che ne sono il risultato rende ragione delle differenze che esistono tra i tradizionali prodotti chimico-farmaceutici e i biologici. Questi ultimi hanno dimensione molecolare e complessità strutturale di gran lunga maggiore e una intrinseca variabilità dal punto di vista delle impurità, dei possibili profili di glicosilazione, dell'eterogeneità legata ai tipi di cellule impiegate, ai plasmidi utilizzati per trasferirle fino alle differenti condizioni di crescita e tecniche di purificazione. In definitiva, i biologici sono diretta espressione delle tecnologie impiegate per produrli e il progressivo perfezionamento di queste tecnologie li mantiene in continua evoluzione e mai identici a se stessi. L'attenzione delle autorità regolatorie nazionali e sovranazionali vale ad assicurarne la costanza in termini di qualità produttiva, efficacia clinica, immunogenicità e sicurezza per il paziente.

## Accanto ai biologici, i biosimilari

Mentre sempre nuovi (e costosi) farmaci biologici sono resi disponibili, alcuni dei composti di prima generazione vedono scadere il proprio brevetto, aprendo la strada alla produzione e inserimento sul mercato di composti analoghi da parte di una pluralità di aziende concorrenti. Sono i cosiddetti biosimilari, *simili* (anche se non identici) ai farmaci originatori per quanto riguarda i processi produttivi e i profili di qualità, efficacia e sicurezza [1, 4]. La biosimilarità è un concetto che può essere ricondotto all'equivalenza dei farmaci generici ma che, nella sua reale applicazione, se ne discosta sostanzialmente. Se la relativa semplicità dei farmaci tradizionali ne consente l'esatta riproduzione in termini di struttura chimica e, quindi, di proprietà farmacologiche, così non è per i biosimilari. La complessità dei processi biotecnologici e della struttura stessa di questi composti fa sì che esista un'intrinseca variabilità nel prodotto finale e che il biosimilare sia simile, ma non identico, al farmaco di riferimento. D'altra parte, lo stesso biologico originatore è destinato a subire minime e continue variazioni produttive e strutturali nel corso del tempo, tanto che ogni biologico può essere considerato un biosimilare di se stesso [5, 6]. Come è stato per i farmaci generici al loro esordio, anche per i biosimilari l'accoglienza dei clinici è stata tiepida e non priva di elementi di diffidenza. A questo atteggiamento ha contribuito la prudente posizione di alcune società scientifiche che tendeva a

mettere in evidenza gli indubbi aspetti di criticità insiti nel concetto stesso di biosimilarità [7, 9]. Si sottolineava in particolare la necessità che le caratteristiche qualitative, fisico-chimiche e biologiche fossero tali da garantire efficacia e sicurezza analoghe al farmaco di riferimento; di adeguati studi clinici che accertassero l'equivalenza terapeutica con il biologico e quindi l'*intercambiabilità* (usare il biosimilare o il biologico indifferentemente), la possibilità di *switching* (passare al biosimilare in un paziente che è già in terapia con il biologico) e l'utilizzo nei pazienti *naïve* (utilizzare il biosimilare come primo trattamento); la necessità di accertarne l'immunogenicità (capacità di stimolare una reazione immune), il rischio di estendere (per *estrapolazione*) le indicazioni del biosimilare a tutte le patologie per le quali era indicato il biologico pur in assenza di evidenze specifiche e, infine, l'indispensabilità di una prolungata sorveglianza *postmarketing* che ne garantisse la comparabilità in termini di sicurezza (Tabella 1) [10]. Un aspetto particolarmente critico dell'estrapolazione riguarda l'autorizzazione all'impiego dei biosimilari in età pediatrica, basandosi pressoché esclusivamente su studi condotti in pazienti adulti [8].

A queste obiezioni, le principali agenzie regolatorie di tutto il mondo (USA, Europa, Canada, Australia, Giappone) hanno contrapposto dettagliate procedure autorizzative e di sorveglianza *postmarketing* [1, 2]. Ogni nuovo farmaco biosimilare deve sottostare a un percorso di comparazione (*comparability exercise*) con il biologico di riferimento che ne accerti l'equivalenza della qualità produttiva, della biodisponibilità, dell'efficacia terapeutica e della sicurezza, avviando un processo di farmacovigilanza che, nel caso dell'ormone della crescita umano ricombinante (rhGH) biosimilare, dura ormai da oltre 10 anni [11]. È un processo che si differenzia profondamente da quello che porta alla registrazione del farmaco originatore; se per quest'ultimo l'attenzione è concentrata soprattutto sulle prove cliniche di efficacia (studi clinici), per il biosimilare prevalgono le procedure di confronto graduale e di

TABELLA 1. Piccolo glossario dei termini
<b>Farmaco biologico:</b> farmaco il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico. Tra i medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.
<b>Biosimilare:</b> medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (medicinale di riferimento). Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.
<b>Esercizio di comparabilità:</b> insieme di una serie di procedure di confronto graduale con il biologico di riferimento che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica e clinica per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza.
<b>Estrapolazione delle indicazioni terapeutiche:</b> in taluni casi, per il biosimilare, può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento.
<b>Intercambiabilità:</b> pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore.
<b>Sostituibilità:</b> possibilità di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento. Si parla di <b>sostituibilità automatica</b> quando è data facoltà al farmacista di dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.
<b>Switch:</b> sostituzione, in un paziente già in trattamento, del farmaco biologico con un biosimilare.

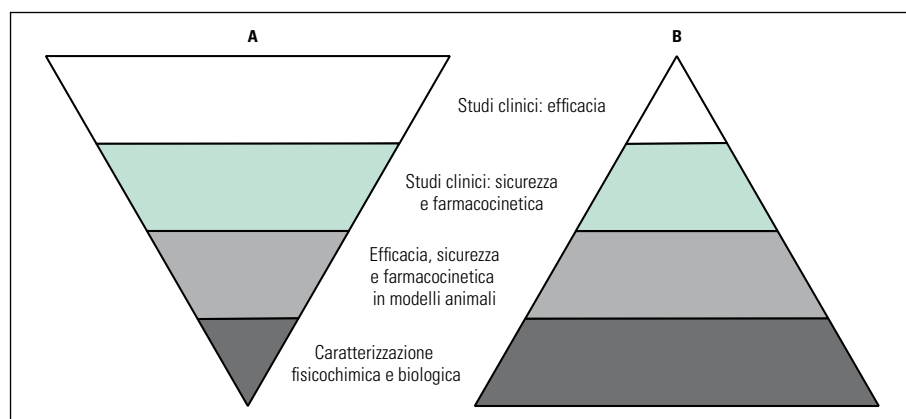


Figura 1. Processo di sviluppo di un farmaco originatore (A) e di un biosimilare (B) (da Focus Farmacovigilanza, 2017 in stampa; modificato da rif. 8).

comparazione (Figura 1) [7]. In altri termini, l'obiettivo è la dimostrazione della similarità fisico-chimica e biologica con il composto originatore attraverso una completa caratterizzazione analitica, studi pre-clinici su animali e studi clinici comparativi [1].

L'estensione delle indicazioni di utilizzo non sarà automatica ma: "... l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indica-

zione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento" [1]. La scelta del farmaco da utilizzare – biologico o biosimilare – o la decisione di passare dall'uno all'altro in un paziente già in trattamento restano nell'esclusiva discrezionalità del medico prescrittore. Anche qui, pertanto, nessun automatismo né, tantomeno, sostituibilità automatica da parte del farmacista. I criteri autorizzativi appaiono, quindi, molto precisi, ma non tali da fare abbassare la guardia del mondo clinico rispetto all'utilizzo in contesti diversi (patologie differenti, età pediatrica) o ai possibili ri-

schi legati all'immunogenicità e al profilo di sicurezza nel lungo termine [12, 14].

### I biosimilari: strumento di eticità, equità e sostenibilità economica

Il carattere altamente innovativo dei farmaci biologici e la loro complessità produttiva giustificano i considerevoli investimenti industriali necessari e, di conseguenza, gli elevati e crescenti costi indotti dal loro utilizzo [15]. La possibilità di accedere a queste terapie – efficaci in patologie gravi, là dove i farmaci tradizionali hanno fallito o sono gravati da effetti collaterali non tollerabili – e la sostenibilità delle relative spese da parte dei sistemi sanitari rappresentano elementi importanti di disegualianza nelle diverse aree del mondo e di reale preoccupazione anche nei Paesi economicamente avanzati [16, 18]. La commercializzazione dei biosimilari, accanto ai biologici tradizionali, ha introdotto un meccanismo competitivo che – analogamente a quello che si era verificato per i farmaci generici – può determinare una riduzione dei prezzi del 20-70%, rendendo disponibili farmaci importanti per un maggior numero di pazienti e liberando risorse che possono a loro volta essere reinvestite in ulteriore innovazione terapeutica [19]. Il mercato dei biosimilari in Italia appare in progressiva espansione e se per alcuni principi come epoetina, fattori di crescita e somatropine le percentuali in DDD/1000 ab/die si aggirano ormai attorno al 70-95%, per l'infliximab biosimilare (di più recente commercializzazione) la percentuale è circa 10-15% delle DDD/1000 ab/die [15].

### I bambini e i biosimilari

La comparsa dei biosimilari e l'applicazione del principio dell'estrapolazione hanno reso rapidamente disponibili farmaci efficaci a prezzo ridotto anche in età pediatrica. Ancora una volta, le obiezioni dei clinici sono state molte – e in alcuni casi perdurano tuttora – per l'evidente scarsità di studi nel bambino e per il timore di un diverso profilo di efficacia e sicurezza rispetto all'adulto [8, 13, 14]. Tuttavia, l'esperienza pediatrica che si va accumulando appare complessivamente tranquillizzante così come, per i biosimilari di prima generazione, la sorveglianza a lungo termine. La somatropina biosimilare è stata il primo prodotto ad affiancarsi al corrispondente farmaco originatore nel 2006 e sono ormai almeno 40.000 i pazienti trattati negli oltre 50 Paesi nei quali è stato commercializzato [11]. I dati raccolti in questi 10 anni testimoniano che l'rhGH biosimilare è efficace come il prodotto di riferimento per tutte le indicazioni approvate e

che nessun incremento degli effetti avversi, del rischio di neoplasia, o dell'immunogenicità, è stato osservato nell'adulto così come nel bambino [11, 20, 21].

Nel 2013 è scaduto il brevetto di un farmaco ampiamente utilizzato anche in pediatria per il trattamento delle malattie reumatiche e infiammatorie croniche intestinali, l'infliximab (anti-TNF alfa).

L'autorizzazione per il biosimilare è stata ottenuta sulla scorta di studi comparativi in pazienti con spondilite anchilosante e artrite reumatoide, estendendo poi per estrapolazione il suo utilizzo alle MICI dell'adulto e del bambino. I pochissimi studi disponibili oggi in età pediatrica sono incoraggianti in termini di efficacia, tollerabilità e di *switch* dal farmaco di riferimento al biosimilare in pazienti già in terapia [22, 24]. Non mancano, tuttavia, i richiami a un approfondimento delle conoscenze e a un'attenta farmacovigilanza in questo ambito di età per molti versi critico [8, 13, 14].

Altri biosimilari molto importanti per il pediatra sono stati introdotti (insulina, epoetina alfa, fattori di crescita granulocitaria) – o si apprestano a esserlo (adalimumab, rituximab, etanercept, interferone alfa) – sul mercato, innescando dinamiche economiche estremamente favorevoli in termini di possibilità di accesso alle cure e di sostenibilità finanziaria. Forse, in taluni contesti sanitari, le forti pressioni esercitate sui clinici relativamente agli aspetti economici e di risparmio di risorse possono avere ingenerato una ingiustificata diffidenza verso questi nuovi farmaci, distogliendo l'attenzione dai presupposti tecnici e scientifici che pure sono alla base del loro sviluppo e a garanzia della loro efficacia e sicurezza.

✉ [enrico.valletta@auslromagna.it](mailto:enrico.valletta@auslromagna.it)

1. AIFA. Second concept paper AIFA sui farmaci biosimilari. 15 Giugno 2016.
2. EMA-EC. Biosimilars in the EU. 27 April 2017.
3. Traversa G. Terapeuticamente equivalenti i biosimilari. *Ricerca e Pratica* 2014;30:216-7.
4. Donnarumma E. Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari. *BIF-AIFA* 2008;15:128-9.
5. Carson KL. Flexibility—the guiding principle for antibody manufacturing. *Nat Biotech* 2005;23:1054-8.
6. EMA. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). EMA/837805/2011. 27 Settembre 2012.
7. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease [IBD]. *J Crohns Colitis* 2013;7:586-9.
8. de Ridder L, Waterman M, Turner D, et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *JPGN* 2015;61:503-8.
9. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al. 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 (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev* 2014;13:751-5.
10. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—An update. *J Crohns Colitis* 2017;11:26-34.
11. Saenger P. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1505-7.
12. Fiorino G, Fazio M, Danese S. Biosimilar therapies in inflammatory bowel disease: should we care about patient profile? *Exp Rev Clin Immunol* 2016;12:361-3.
13. Patel D, Park KT. Path of interchangeability of biosimilars in pediatric inflammatory bowel disease: quality before cost savings. *JPGN* 2017;65:134-6.
14. de Ridder L, Winter H. New kids in the neighborhood: biosimilars. *JPGN* 2017;65:265-6.
15. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale OsMed 2016. Luglio 2017.
16. Gu T, Shah N, Deshpande G, et al. Comparing biologic cost per treated patient across indications among adult US managed care patients: a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:369-381.
17. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale OsMed 2014. Luglio 2015.
18. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2012;29:620-34.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Switching from innovator to biosimilar (subsequent entry) infliximab: an updated review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal, Ottawa (ON); 2017 Jan 18.
20. Iughetti L, Tornese G, Street ME, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatotropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. *Ital J Pediatr* 2016;42:93.
21. López-Siguero JP, Pfäffle R, Chanson P, et al. Ten years' clinical experience with biosimilar human growth hormone: a review of efficacy data. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1489-95.
22. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016;10:127-32.
23. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Meglicka M, et al. Experience with biosimilar infliximab (CT-P13) in paediatric patients with inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:729-35.
24. Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A, et al. Induction therapy with biosimilar infliximab in children with Crohn disease. *JPGN* 2017;65:285-8.

## Politiche multisettoriali per lo sviluppo dei bambini

Il 20 settembre si è tenuta a New York una conferenza delle Nazioni Unite su *Financing the Future: Education 2030*. I leader internazionali hanno preso un impegno sulla crisi globale della educazione. Senza un'azione immediata nel 2030 si stima che 825 milioni degli 1-6 miliardi di giovani nel mondo non potranno raggiungere il loro naturale potenziale di sviluppo. Ciò che però manca è un adeguato investimento finanziario che oltre all'educazione investa la nutrizione, la protezione, la tutela ambientale. Tutto ciò fino ad ora non c'è. *Ending Violence in Childhood*, è un report diffuso il 26 settembre che dimostra che nell'anno passato almeno 3 su 4 bambini nel mondo hanno sperimentato abusi o comunque violenze o altre forme di crudeltà che al di là della violenza possono generare successivi problemi comportamentali, educativi, sofferenza psicologica e altro ancora che può perpetuarsi nelle generazioni. Non sembra affatto chiaro ai leader che tutti i bambini hanno diritto a una vita sicura, a una buona nutrizione a una buona educazione. Ciò è a politiche multisettoriali per superare le barriere che ci sono nella prima fanciullezza. (*Lancet* 2017;390:1564)