

FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI: Nuove strategie terapeutiche, nuove criticità

Grazie ai progressi registrati negli ultimi 30 anni nel settore delle biotecnologie, un grande numero di “farmaci biologici” è stato autorizzato per il trattamento di una grande varietà di patologie. Attualmente essi rappresentano una importante strategia terapeutica, la cui introduzione nella pratica clinica ha permesso di migliorare la qualità di vita di milioni di pazienti e curare varie patologie di grande rilievo clinico, per molte delle quali le opzioni terapeutiche disponibili non risultavano più efficaci.

I farmaci biologici sono molecole di grosso calibro per lo più di natura proteica che si differenziano enormemente dai farmaci di sintesi chimica per caratteristiche chimico fisiche e per il processo di produzione. A differenza dei farmaci di sintesi, ottenuti attraverso metodologie standardizzate e perfettamente riproducibili, il farmaco biologico è ottenuto da cellule o tessuti “vivi”, pertanto la sua produzione è più complessa rispetto alle molecole di derivazione chimica. I biologici, per la maggior parte, vengono prodotti sfruttando le biotecnologie, utilizzando sofisticati sistemi cellulari e tecniche di DNA ricombinante. Il loro processo di produzione è complesso e unico: questa complessità, unita all’origine biologica, giustifica un certo grado di variabilità intrinseca del principio attivo che ne deriva, variabilità che deve necessariamente essere “minima”, ossia rientrare all’interno di un intervallo accettabile che possa garantire sicurezza ed efficacia omogenee (N.B. tale variabilità minima può essere presente all’interno di un lotto o tra lotti diversi dello stesso biologico).

Se da un lato un vasto numero di farmaci biologici è attualmente in fase di sviluppo clinico, dall’altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato o è in procinto di superare la scadenza brevettuale, il che ha permesso l’entrata sulla scena terapeutica dei cosiddetti “biosimilari”.

Tabella 1. Caratteristiche specifiche dei medicinali biosimilari

Altamente simile al medicinale di riferimento	Il medicinale biosimilare possiede caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche altamente simili a quelle del medicinale di riferimento. Possono esserci differenze minime rispetto al medicinale di riferimento prive di significato clinico in termini di sicurezza o efficacia.
Assenza di differenze clinicamente significative rispetto al medicinale di riferimento	Non sono previste differenze sugli effetti clinici. Gli studi clinici che supportano la domanda di autorizzazione di un medicinale biosimilare confermano che ogni differenza rilevata non avrà ripercussioni sulla sicurezza e sull’efficacia.
Variabilità del medicinale biosimilare mantenuta entro limiti rigorosi	Una variabilità minima è consentita soltanto quando l’evidenza scientifica disponibile dimostra che non vi è impatto sulla sicurezza e sull’efficacia del medicinale biosimilare. L’intervallo di variabilità consentito per un medicinale biosimilare è uguale a quello concesso tra i lotti del medicinale di riferimento. Questo viene ottenuto tramite un rigoroso processo di produzione, che permette di garantire che tutti i lotti dello stesso medicinale siano di comprovata qualità.
Stessi standard di qualità, sicurezza ed efficacia	I medicinali biosimilari sono autorizzati sulla base di rigorosi standard di qualità, sicurezza ed efficacia che sono gli stessi per qualsiasi altro medicinale.

Tratto da “*Medicinali biosimilari nell’UE*”
Guida operativa per gli operatori sanitari, AIFA, aggiornamento del 02.10.2019

I biosimilari per definizione sono medicinali “simili” per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento, non più soggetti a copertura brevettuale. Essendo anch’essi dei biologici ne possiedono tutte le caratteristiche compresa la variabilità intrinseca. Durante la produzione controlli rigorosi garantiscono che tale variabilità non sia tale da comprometterne efficacia e sicurezza. Il processo autorizzativo di un biosimilare è differente rispetto a quello necessario per l’autorizzazione di un nuovo biologico, per questo il rapporto rischio/beneficio favorevole è determinato sulla base di dati di efficacia e sicurezza derivanti da studi preclinici e clinici regolatori condotti sull’uomo e sostenuti da solidi dati di qualità farmaceutica. Per i biosimilari il rapporto rischio/beneficio favorevole si basa sulla dimostrazione della biosimilarità, atto a dimostrare che il principio attivo è altamente simile o non diverso dall’*originator* di riferimento. La comparabilità rappresenta il principio scientifico su cui si basa tutto il processo di sviluppo di un biosimilare. L’obiettivo dell’esercizio di comparabilità, che nasce prima dell’avvento del biosimilare, non è quello di dimostrare

l'efficacia clinica di quest'ultimo, quanto piuttosto quello di dimostrare, attraverso studi comparativi pre clinici e clinici, che il biosimilare e il suo *originator* sono essenzialmente simili. Le prove di efficacia clinica e di sicurezza, al pari delle indicazioni cliniche prodotte per l'*originator* possono così essere totalmente o parzialmente trasferite al biosimilare.

L'introduzione dei biosimilari ha inevitabilmente innescato una serie di riflessioni che hanno generato importanti problematiche, oggetto negli ultimi anni di un acceso dibattito nei vari ambiti clinico legislativo e regolatorio.

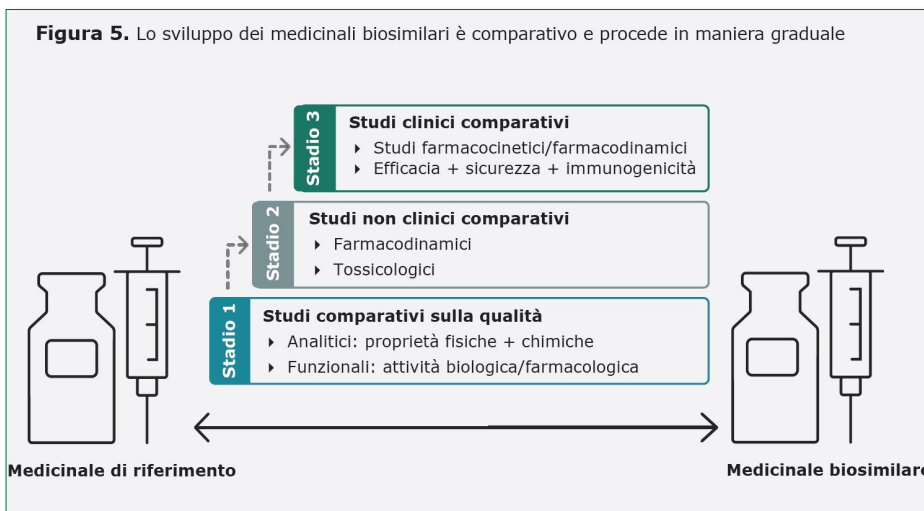
Una delle più frequenti obiezioni da parte dei clinici riguarda proprio l'aspetto "sovrapponibilità biosimilare/*originator*". Sulla base delle premesse fatte, ad oggi l'approfondito confronto "testa a testa" eseguito dall'EMA, attraverso l'esercizio di comparabilità, regolato da linee

economica al fine di definire la migliore distribuzione delle risorse disponibili all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tale aspetto diventa spesso un nodo cruciale nelle accese diatribe che emergono a causa delle differenti posizioni relative all'uso dei biosimilari in pazienti già in terapia e stabilizzati con l'*originator*.

La disponibilità di un numero sempre maggiore di prodotti biosimilari genera concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore di forte rilevanza clinica ed economica. Costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il SSN, nonostante ad essi sia rivolta la stessa attenzione in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Ciò produce risvolti positivi sulla possibilità di trattamento di un maggior numero di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto economico. In conclusione i biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti, contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanita-

ri.

Maria Erminia Stochino
Arianna Deidda



Tratto da "Medicinali biosimilari nell'UE"
Guida operativa per gli operatori sanitari, AIFA, aggiornamento del 02.10.2019

guida dettagliate e in continuo aggiornamento, garantisce la sovrapponibilità tra i due farmaci. Attualmente la normativa europea in materia ha affidato alle autorità nazionali la scelta di governare l'uso dei biosimilari e definire le regole per la loro prescrizione.

Le terapie derivanti dalle biotecnologie, oltre a offrire un grosso vantaggio in termini di disponibilità e successo terapeutico, sono oggetto di enormi sforzi e investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità

Bibliografia

- "Medicinali biosimilari nell'UE" Guida operativa per gli operatori sanitari - AIFA, aggiornamento del 02.10.2019
- Cosa c'è da sapere riguardo ai Medicinali Biosimilari - Informazioni per i pazienti - EMA/ Commissione europea (2016)
- Agenzia europea per i medicinali: *Similar biological medicinal products (overarching guideline)* - CHMP/437/04 Rev1 - <https://www.aifa.gov.it/>
- "Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari?" - AIFA 2018.

BIOSIMILARI: SICUREZZA E FARMACOVIGILANZA

Quando il monitoraggio si fa ancor più rigoroso

In tema di sicurezza, certamente l'immunogenicità rappresenta un fattore di preoccupazione dei clinici sia per i biologici che, in particolare, per i biosimilari. Di fatto tale aspetto è attentamente studiato considerando la capacità intrinseca dei farmaci biologici di generare una risposta immunitaria indesiderata. I rigidi controlli cui vengono sottoposti prima e dopo la loro immissione in commercio e i dati derivanti da vari studi sull'argomento hanno dimostrato che l'immunogenicità di per sé non rappresenta un aspetto critico da un punto di vista della sicurezza, poiché risulta improbabile l'insorgenza di reazioni immunitarie dannose in seguito a una modifica del processo di produzione di un biologico; non vi è pertanto ragione di pensare che si sviluppino immunogenicità nociva al passaggio tra medicinali biologici altamente simili. Tali considerazioni valgono sia per gli *originator* che per i corrispettivi biosimilari, per i quali il monitoraggio dell'immunogenicità è un processo ancora più rigoroso.

Se escludiamo le reazioni di natura immunitaria, le Reazioni Avverse a Farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR) possono verificarsi sia con gli *originator* che con i biosimilari. Il monitoraggio della sicurezza dei biosimilari segue le stesse norme che si applicano ai biologici, non esistono infatti regole specifiche che riguardano i biosimilari. La presentazione di un piano di gestione del rischio (*Risk management Plan*) per fini autorizzativi, è previsto in generale per tutti i nuovi farmaci, compresi i biologici/biosimilari. Allo stesso modo, misure aggiuntive e studi sulla sicurezza *postmarketing* si rendono necessari anche per i biosimilari. Come per tutti i medicinali le ditte commerciali devono raccogliere tutte le segnalazioni di sospette ADR e presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza.

Relativamente alla sicurezza *postmarketing*, l'UE si è dotata di un sistema consolidato per il monitoraggio, la segnalazione, la valutazione e la prevenzione delle reazioni avverse per tutti i medicinali, compresi quelli biologici che rappresentano una priorità per la farmacovigilanza. Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali biosimilari segue le stesse norme che si applicano a tutti i medicinali biologici. I medicinali biologici approvati dopo il 1° gennaio 2011 sono soggetti a cosiddetto "monitoraggio addizionale" perché inclusi in un elenco di farmaci sottoposti a controlli particolarmente rigorosi da parte delle autorità regolatorie, per esempio perché il principio attivo viene immesso in commercio per la prima volta o perché i

dati sul loro impiego a lungo termine sono ancora esigui. Un simbolo rappresentato da un triangolo nero rovesciato contraddistingue tutti i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale ed è presente sia nella scheda tecnica che nel foglietto illustrativo di ciascun prodotto in questione.



“Medicinali biosimilari – Analisi di sicurezza” è un approfondimento che l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente dedica-

to agli aspetti di sicurezza dei biosimilari, partendo dall’analisi dei dati di farmacovigilanza disponibili. Il documento, utilizzando gli strumenti della farmacovigilanza, fornisce informazioni sull’uso nella pratica clinica dei biosimilari in commercio in Italia con l’obiettivo di una migliore comprensione della loro efficacia e sicurezza. L’analisi delle reazioni avverse segnalate e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non ha evidenziato specifici problemi di sicurezza nell’uso dei biosimilari anche se per alcuni principi attivi, in particolari regioni, si riscontrano tassi di segnalazione un po’ più elevati rispetto a quanto atteso. Questi *cluster* indicano la presenza di fattori locali, indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale e che non trovano riscontro nell’analisi generale dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sul tutto il territorio nazionale. Un’attenta valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza non ha evidenziato nuove problematiche di sicurezza, comprese quelle legate alla mancanza di efficacia e allo switch tra originatore e biosimilare e viceversa. Quanto descritto nel documento è perfettamente in linea con il profilo di sicurezza noto per tale tipologia di medicinali valutato e condiviso a livello europeo tra tutti gli Stati Membri.

I dati di letteratura internazionale disponibile confermano l’assenza di differenze in termini di efficacia e sicurezza nell’uso di biosimilari e dei rispettivi originatori.

Maria Erminia Stochino
Arianna Deidda

Approfondimenti per il cittadino



Questa informativa condivisa sui medicinali biosimilari è stata redatta da e per i pazienti insieme con i rappresentanti dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA), la Commissione Europea e le parti interessate, e si propone di rispondere ad alcune domande che essi potrebbero avere su questi farmaci.

Si tratta di otto pagine con risposte essenziali riguardo a che cos'è un medicinale biosimilare, come utilizzarli, la procedura per la loro approvazione e relativi studi clinici e perché non si facciano tutti quelli che servono per il medicinale biologico di riferimento, fino agli eventuali effetti collaterali.

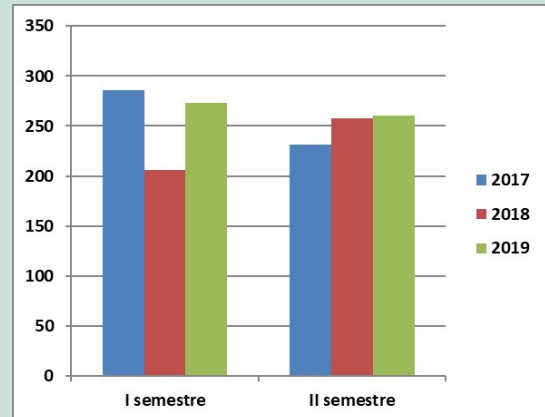
In fondo all'opuscolo sono inoltre incluse alcune fonti di informazione per chi desideri approfondire il tema dei medicinali biosimilari.

Andamento delle segnalazioni in Sardegna

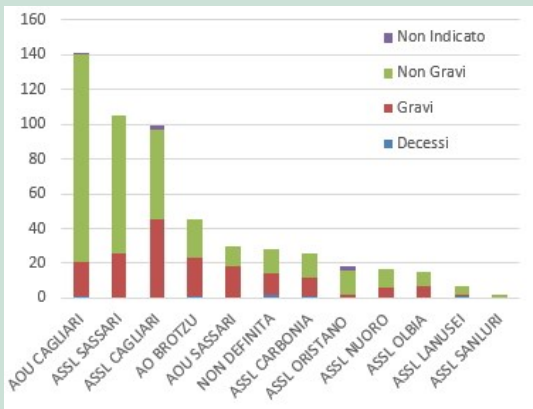
Tasso di segnalazione anni 2010-2019



Distribuzione ADR per semestre triennio 2017-2019



Distribuzione ADR per struttura e gravità anno



Distribuzione ADR per fonte anno 2019

