

Dal generico al biologico e dal biologico al biosimilare

Achille P. Caputi, Maria Antonietta Catania

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

Una nuova rubrica: “Mondo Farmaco”

Inauguriamo in questo primo numero del 2008 una nuova Rubrica della nostra Rivista.

Si chiamerà: “MONDO FARMACO”. Essa vorrebbe offrire un punto privilegiato di osservazione su quanto avviene intorno al “bene” farmaco. Ospiterà contributi ed opinioni degli attori che concorrono, da diversi punti di vista e responsabilità, a delineare ed orientare le politiche e le scelte sui farmaci nel nostro Paese.

Vorremmo cioè offrire da un lato al lettore la possibilità di chiarirsi le idee su cosa pensano i diversi protagonisti (pubblici, privati, esperti, produttori, società scientifiche) e dall'altro creare un Forum di discussione e di ascolto reciproco tra gli stessi.

Noi pensiamo che in un moderno Servizio Sanitario Nazionale, che non ha oggi bisogno di rivoluzioni ma semmai di riorganizzazioni volte all'appropriatezza, alla sicurezza ed alla qualità, il farmaco rappresenti una risorsa. Un “bene”, come dicevamo, da maneggiare ... con cura! Nei suoi confronti vanno sicuramente migliorate scelte già in atto, finalizzate essenzialmente ad un quadro di sostenibilità economica complessiva. Ci auguriamo che tale sistema regolatorio, scevro da condizionamenti vessatori nei confronti dei medici e da limitazioni l'accessibilità alle cure efficaci da parte dei cittadini, possa implementarsi in modo trasparente ed aperto ai contributi che i soggetti maggiormente interessati e competenti vorranno offrire.

Il primo contributo viene da parte di un esperto particolarmente qualificato e Socio onorario della SIMG, come il prof. Caputi, attualmente Presidente della Società Italiana di Farmacologia.

Alessandro Rossi

“The final test of the safety of a drug is in fact its release for general use”¹

La scena farmacologia degli ultimi anni è caratterizzata dalla presenza di tre tipologie di farmaci da prescrizione: i generici, i biologici e i bioequivalenti.

I generici

Come noto, sono farmaci che contengono lo stesso principio attivo dei rispettivi prodotti *branded* (con stessa dose, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche), ma costano di meno. Infatti, ogni molecola è coperta da un brevetto allo scadere del quale qualsiasi ditta farmaceutica può produrla e, poiché non

deve farsi carico di spese di ricerca e di registrazione (in quanto si tratta di farmaci già commercializzati da anni), può venderla a un prezzo più basso rispetto a quello indicato dalla ditta detentrica del brevetto, innescando nel contempo anche un meccanismo di concorrenza che permette di ridurre ulteriormente il costo.

La ditta che produce un generico ha però l'obbligo di dimostrarne la bioequivalenza rispetto al *branded* di riferimento. Ragionando quindi da un punto di vista strettamente farmacologico, principi attivi uguali, impiegati in un *range* di dosaggio adeguato, dovrebbero permettere il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, indipendentemente dalla marca.

Tuttavia, sin dalla loro immissione sul mercato, i farmaci generici sono stati oggetto di dibattiti più o meno accesi, incentrati soprattutto sulla loro efficacia.

Il problema non sembra essere solo italiano. Ne è riprova che a un medico che chiedeva delucidazioni su bioequivalenza e ripercussioni sulla pratica clinica la rivista francese *Prescrire International* nel 2005 rispondeva: "Si definisce medicinale generico: quello che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi e la stessa forma farmaceutica del prodotto medicinale di riferimento, la cui bioequivalenza, col prodotto di riferimento, sia stata dimostrata da appropriati studi di bioequivalenza. I differenti sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di un principio attivo saranno considerati come lo stesso principio attivo, purché non differiscano in maniera significativa nelle proprietà inerenti sicurezza e/o efficacia. In alcuni casi, informazioni aggiuntive su sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri, o derivati di un principio attivo autorizzato dovrebbero essere forniti dal richiedente (l'autorizzazione al commercio). Le varie forme farmaceutiche a immediato rilascio saranno considerate una sola e la stessa forma farmaceutica. Gli studi di biodisponibilità non vengono chiesti al richiedente se egli può dimostrare che il generico risponde ai principali criteri come definito da dettagliate linee guida (Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 30 April 2004: L136/34-L136/57)"².

Un'altra prova può riscontrarsi su un articolo di *Lancet Neurology*³, dove si afferma a proposito degli antiepilettici: "Molti medici e gruppi di pazienti non sono sufficientemente rassicurati dall'attuale definizione di similarità tra generici e griffati. Passare a un farmaco antiepilettico meno costoso può offrire un risparmio economico che sottostima il rischio per la salute del paziente". Infine, quanto il problema sia ancora dibattuto in Italia lo si può dedurre dal comunicato stampa n. 71 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 25 gennaio 2008, che cita testualmente: "Con riferimento alle notizie apparse sulla stampa circa la non sostituibilità dei farmaci antiepilettici con i medicinali generici-equivalenti contenenti lo stesso principio attivo, l'Agenzia Italiana del Farmaco precisa che nessuna procedura regolatoria è stata implementata e che, in ogni caso, nessuna decisione può rimettere in discussione il principio generale dell'equivalenza dei medicinali generici e del criterio della sostituibilità". C'è anche il sospetto che ditte dalla reputazione poco adamantina o di recente nascita possano ricorrere a materie prime non ottimali, inficiando la qualità dei loro prodotti. Per questo motivo è bene scegliere generici di ditte più accreditate, a garanzia della qualità dei loro farmaci e soprattutto segnalare alle autorità competenti gli eventuali problemi riscontrati con il loro utilizzo.

In diversi Paesi, come ad esempio gli Stati Uniti, il ricorso ai farmaci generici è parte integrante della gestione sanitaria, specie laddove la salute è monopolizzata dalle assicurazioni che puntano all'ottimizzazione delle risorse con contenimento delle spese. Infatti, già da decenni negli Stati Uniti il paziente deve pagare un costo aggiuntivo per il *branded* qualora sia disponibile un farmaco "terapeuticamente bioequivalente"⁴. Nel 1984 negli Stati Uniti solo il 18,6% del totale delle prescrizioni medi-

che era rappresentato dai generici, percentuale salita nel 2007 (giugno) al 63%⁵.

Il ricorso ai generici viene quindi a essere una strategia economica che permette di ridurre le spese sanitarie, sempre più onerose. Tra il 2007 e il 2010 circa 110 farmaci perderanno il brevetto, tra cui alcuni molto usati come amlodipina, sumatriptan, alendronato e risperidone. Le stime hanno suggerito che nel 2007 questi 110 farmaci incidevano negli USA annualmente per circa 50 miliardi di dollari⁶.

I biologici

Nei primi anni '80 i progressi della biologia molecolare hanno permesso di introdurre in commercio l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita umano (somatotropina), il *Granulocyte colony Stimulating Factor* (G-CSF) e l'eritropoietina.

È indubbio che questi farmaci hanno rappresentato un notevole progresso nell'armamentario terapeutico del medico.

Da allora, più di 150 prodotti biotecnologici sono stati registrati e immessi sul mercato in tutte le parti del mondo, rappresentando dunque una nuova frontiera per il trattamento di patologie complesse, invalidanti, spesso fortemente limitative della vita di relazione dei pazienti. In particolare, sono stati immessi numerosi anticorpi monoclonali per il trattamento di carcinoma del colon, linfoma, tumore della mammella, morbo di Crohn, sclerosi multipla, psoriasi, artrite reumatoide, trapianto d'organo ecc.

Gli anticorpi monoclonali sono molecole che agiscono in maniera "elegante", in quanto vanno a colpire target selezionati che giocano ruoli chiave nei meccanismi patogenetici delle patologie. Tuttavia, al momento tutti gli anticorpi commercializzati hanno mostrato un certo grado di immunogenicità, che dipende dal grado di eterogenicità del contenuto proteico: quelli murini sono altamente immunogenici, mentre quelli chimerici o umanizzati lo sono meno. Oltre che dalla struttura del biologico, il profilo della sua immunogenicità può essere determinato da altri farmaci assunti in concomitanza, dalla dose e dallo stato immunitario del paziente. La risposta immunitaria può insorgere in maniera acuta (entro alcune ore dopo infusione della prima dose), ma può svilupparsi anche dopo molte dosi.

La tossicità di un biologico può derivare anche da un'eccessiva risposta farmacologica. Alcuni biologici usati nella psoriasi, nell'artrite reumatoide e nel morbo di Crohn (ad es. infliximab e adalimumab), inibendo l'attività del *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) possono aprire la strada a infezioni gravi (ad es. tubercolosi, sepsi ecc.).

Ancora, l'anticorpo monoclonale può interagire con il suo antigene presente su tessuti che non sono il bersaglio desiderato per la sua attività. Così la tossicità cutanea del cetuximab e la cardiotoxicità del trastuzumab sono state interpretate come un'espressione dell'antigene a livello cutaneo o del muscolo cardiaco.

Questi esempi di eventi avversi devono farci riflettere che i biologici sono farmaci "ancora giovani" e che possiedono pertanto un profilo rischio/beneficio ancor poco delineato: in particolare, mancano dati sul loro impiego a lungo termine, sia per quanto concerne l'efficacia (per quanto tempo i soggetti sono responsivi alla terapia?), che la sicurezza (un blocco persistente del sistema immunitario apre la strada a degenerazioni neoplastiche?).

I biosimilari

La prima generazione di farmaci biologici sta raggiungendo o ha già raggiunto il momento di scadenza del brevetto, potendo così diventare "biogenerico". La Francia ha già adottato una legislazione per prevenire che questi biologici possano essere classificati come generici e ha proibito la loro sostituzione automatica; alcune ditte farmaceutiche hanno iniziato a individuare regole basandosi sul concetto di "similarità", piuttosto che di "comparabilità". La *European Medicines Agency* (EMA), che ha adottato il termine di "biosimilari", è stata la prima agenzia a pubblicare delle linee guida che recepiscono la necessità di una procedura differente da quella dei generici per approvare la commercializzazione di questi farmaci. La Società Italiana di Farmacologia (SIF) ⁷ ritiene che "un farmaco biosimilare richiederà un numero molto meno numeroso di studi in fase pre-registrativa in confronto al prodotto originale, ma molti più di quelli al momento richiesti per l'introduzione in commercio di un farmaco generico tradizionale". In particolare si ritiene che: a) un biosimilare venga caratterizzato da studi preclinici prima di entrare nella fase di sperimentazione clinica; b) vengano condotti studi comparativi di fase I con il prodotto originale soprattutto per valutarne le eventuali differenze di parametri farmacocinetici; c) debbano essere espletati studi comparativi di fase III, di sufficiente potenza statistica, per permettere di valutare non solo l'efficacia terapeutica, ma anche i possibili effetti avversi, come l'immunogenicità. Infine, sempre la SIF ritiene che bisogna saper rispondere, per ogni biosimilare approvato per la commercializzazione, alle seguenti domande: a) quali pazienti possono essere immediatamente considerati candidati per il trattamento con biosimilari senza riserve e quali richiedono maggiore attenzione; b) chi deve decidere sulla sostituzione del biologico originale con il biosimilare e su quali presupposti dovrebbe essere implementata la "sostituzione automatica del farmaco"; c) per quanto tempo può essere ripetuta la sostituzione di un biosimilare con un altro e con quali ripercussioni.

Conclusioni

Si prevede che nei prossimi trent'anni gli individui di 65 anni o di età superiore costituiranno il 25% della popolazione mondiale e che approssimativamente il 60% dei nuovi casi di cancro diagnosticati riguarderà pazienti con almeno 65 anni. Sappiamo che il paziente anziano, rispetto al giovane, presenta un aumento della numerosità e varietà delle patologie concomitanti che richiedono più farmaci (alcuni dei quali possono influenzare il tasso di sopravvivenza generale) per trattarle.

Non è più possibile procrastinare domande del tipo: "A fronte di risorse economiche che non sono infinite, chi, cosa e come dobbiamo curare?". E dobbiamo, noi medici, al più presto darci collettivamente una risposta, che non possiamo lasciare ad altri.

Generici e biologici (e biosimilari) sono oggi, e lo saranno ancor più in futuro, alternative terapeutiche a costo diverso.

Definire i farmaci generici molecole di serie B, prodotti di scarto che costano poco e che non hanno la stessa validità dei farmaci di marca non solo è falso, ma anche pericoloso per la sostenibilità del sistema sanitario.

Definire i biologici sempre come il "meglio" per il trattamento delle patologie per cui sono stati autorizzati non è altrettanto vero, ed è altrettanto nocivo per la sostenibilità del sistema sanitario.

Bibliografia

- 1 Witts LJ. *Adverse reactions to drugs*. BMJ 1965;5470:1081-6.
- 2 Prescrire Editorial Staff. *Generics: the limits of bioequivalence*. Prescrire Int 2005;14:158.
- 3 Heaney DC, Sander JW. *Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments*. Lancet Neurol 2007;6:465-8.
- 4 *FDA drug list: key to generic substitution*. FDA Consum 1979;13:15-7.
- 5 Frank RG. *The ongoing regulation of generics drugs*. N Engl J Med 2007;357:1993-6.
- 6 Silver R. *A wall street perspective on generics*. Presented at 2007 GphA Annual Meeting, Poenix, March 1-3, 2007.
- 7 Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R, et al. *Biosimilar drugs. Concerns and opportunity*. Biodrugs 2007;21:351-6.

