

Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari

I farmaci biotecnologici (biotech) rappresentano una delle novità terapeutiche più rilevanti di questi ultimi anni sia per il loro impatto sulla terapia di molte patologie sia perché hanno aperto nuove strade per interventi farmacologici innovativi. Tra i più noti vi sono l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita umano, i vari tipi di interferone e l'eritropoietina.

La gran parte dei farmaci biotech di prima generazione si sta avvicinando alla data di scadenza della copertura brevettuale e per alcuni di essi tale data è imminente o già scaduta.

Ciò rende possibile l'introduzione sul mercato di farmaci definiti biosimilari che come i farmaci generici (oggi definiti equivalenti) potranno essere immessi sul mercato una volta che gli originatori non saranno più coperti da brevetto. I biosimilari, a differenza degli equivalenti, come indicato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), vengono autorizzati valutando anche dati aggiuntivi, in particolare dati tossicologici e clinici. Per le loro caratteristiche biotecnologiche i farmaci biosimilari sono valutati dall'EMA tramite procedura centralizzata e se ne può chiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio solo in riferimento ad un biotecnologico autorizzato dalla Comunità Europea.

È importante sottolineare tale concetto affinché si eviti che si diffonda l'equazione biosimilari uguale generici. A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per via sintetica e dalla formula chimica ben definita, i biosimilari sono ottenuti a partire da substrati cellulari mediante tecniche di ingegneria genetica e presentano una maggiore complessità di struttura.

Per meglio chiarire, un farmaco di sintesi ha dimensioni relativamente piccole, può essere identificato attraverso tecniche strumentali precise (quali la spettrofotometria di massa e la risonanza magnetica nucleare) mediante le quali è anche possibile rilevare eventuali impurezze (come intermedi di reazione o contaminanti). Inoltre la sua sintesi è ripetibile in laboratori diversi.

Il prodotto biotecnologico ha dimensioni molto più elevate e il processo di produzione non è costantemente riproducibile¹⁻³ da un laboratorio all'altro in

quanto le varie fasi che lo caratterizzano sono soggette a variabilità.

Variazioni anche minime del processo di produzione possono infatti portare ad alterazioni significative della struttura tridimensionale, a modificazioni post-traslazionali (che non dipendono dalla sequenza nucleotidica del gene) o a profili di glicosilazione differenti, che possono, a loro volta, influenzare significativamente la farmacocinetica, la farmacodinamica e la stabilità del prodotto. Non è da dimenticare che tali variazioni sono alla base anche delle differenze nei livelli di immunogenicità tra biosimilari.

La variabilità che caratterizza le varie fasi del processo di biosintesi e l'elevata complessità strutturale dei biotech rendono molto difficile la riproducibilità del prodotto^{1,2}. Di qui la difficoltà di dimostrare la bioequivalenza attraverso i metodi utilizzati per i farmaci di sintesi chimica. L'EMA, nelle sue linee guida, sottolinea che per i motivi sopra descritti la dimostrazione di bioequivalenza adottata per i farmaci chimici non è sufficiente per i biotecnologici⁴. La valutazione dei farmaci biosimilari quindi si basa sull'analisi dell'impatto delle modifiche della struttura, derivanti dal processo di produzione, sul profilo di efficacia e di sicurezza.

Tali linee guida sostengono il principio secondo cui la ditta produttrice deve dimostrare la robustezza e la consistenza del processo produttivo e indicano di tenere sempre in considerazione all'atto della valutazione le diversità che possono derivare dal processo di produzione^{5,6}: questo processo va sotto il nome di "comparability exercise" ed è necessario per fornire la dimostrazione della sostanziale equivalenza in termini di qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi biosimilari ed il prodotto di riferimento. Il tipo e la quantità dei dati aggiuntivi necessari per la valutazione (dati tossicologici e pre-clinici, appropriati dati clinici) sono determinati di volta in volta per ogni singolo prodotto, in accordo alle relative linee guida scientifiche. In particolare in esse è riportato che per i farmaci biosimilari:

- devono sempre essere condotti studi comparativi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) con il prodotto di riferimento (comprendendo ad esempio il profilo delle impurezze; PK: assorbimento, clearance ed emivita; PD: marker clinicamente rilevanti, studi di correlazione PK/PD, studi di relazione dose-risposta);
- devono essere svolti trial comparativi sull'efficacia clinica, insieme a valutazioni sull'immunogenicità: studi di equivalenza con margini di equivalenza pre-specificati e clinicamente giustificati.

- è richiesto un *Pharmacovigilance Plan* dopo l'approvazione.

È necessario inoltre ricordare che l'EMA ha prodotto e pubblicato linee guida specifiche per alcuni prodotti biologici, tra cui l'insulina ricombinante umana, il fattore di crescita (GH), il GCSH, e l'epoetina. Queste linee guida specificano in dettaglio la documentazione che deve essere prodotta per i biosimilari (dati di qualità, pre-clinici e clinici).

Nonostante molti aspetti siano stati affrontati in materia di biosimilari molti altri rimangono da definire, tra questi vi sono:

1. INN (International Non Proprietary Name) da utilizzare;
2. tracciabilità post-marketing;
3. dossier di registrazione necessario;
4. automatic switching e multiple switching.

Per quanto riguarda lo "switch" tra farmaco biotecnologico originario e biosimile la posizione dell'AIFA è in sintonia con quella dell'EMA. Gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell'effettuare la sostituzione e nell'escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimile.

Per i pazienti di nuova diagnosi ("drug naive") non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimile non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'originator. Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere.

In merito all'inserimento di tali farmaci nelle liste di trasparenza il motivo per cui non ne sono stati inclusi sino ad oggi va ricercato nella difficoltà di stabilire la bioequivalenza mediante i metodi utilizzati per i farmaci di sintesi. A ciò va aggiunta la necessità di acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza su vasta scala. Avendo infatti a disposizione dati limitati al momento dell'approvazione è importante raccogliere, al pari degli altri farmaci, ulteriori informazioni nel periodo post-marketing attraverso le attività di farmacovigilanza. Come riportato sopra per i biosimilari le linee guida EMA⁶ prevedono l'attivazione di programmi specifici di farmacovigilanza⁷.

Eraldo Donnarumma

Ufficio Informazione e Comunicazione
(Centro d'Informazione sul Farmaco),
AIFA

Bibliografia

1. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs. Concern and opportunities. *Biodrugs* 2007; 21: 351-6.
2. Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med* 2007; 357: 841-3.
3. Società Italiana di Farmacologia. Quaderni della SIF 2007; 10: 2-5. www.sifweb.org/quaderni/sif_quaderni_10.pdf (accesso verificato il 15/07/2008).
4. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 2005. www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf (accesso verificato il 15/07/2008).
5. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; 20: 31-6.
6. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21:17-20.
7. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-9.