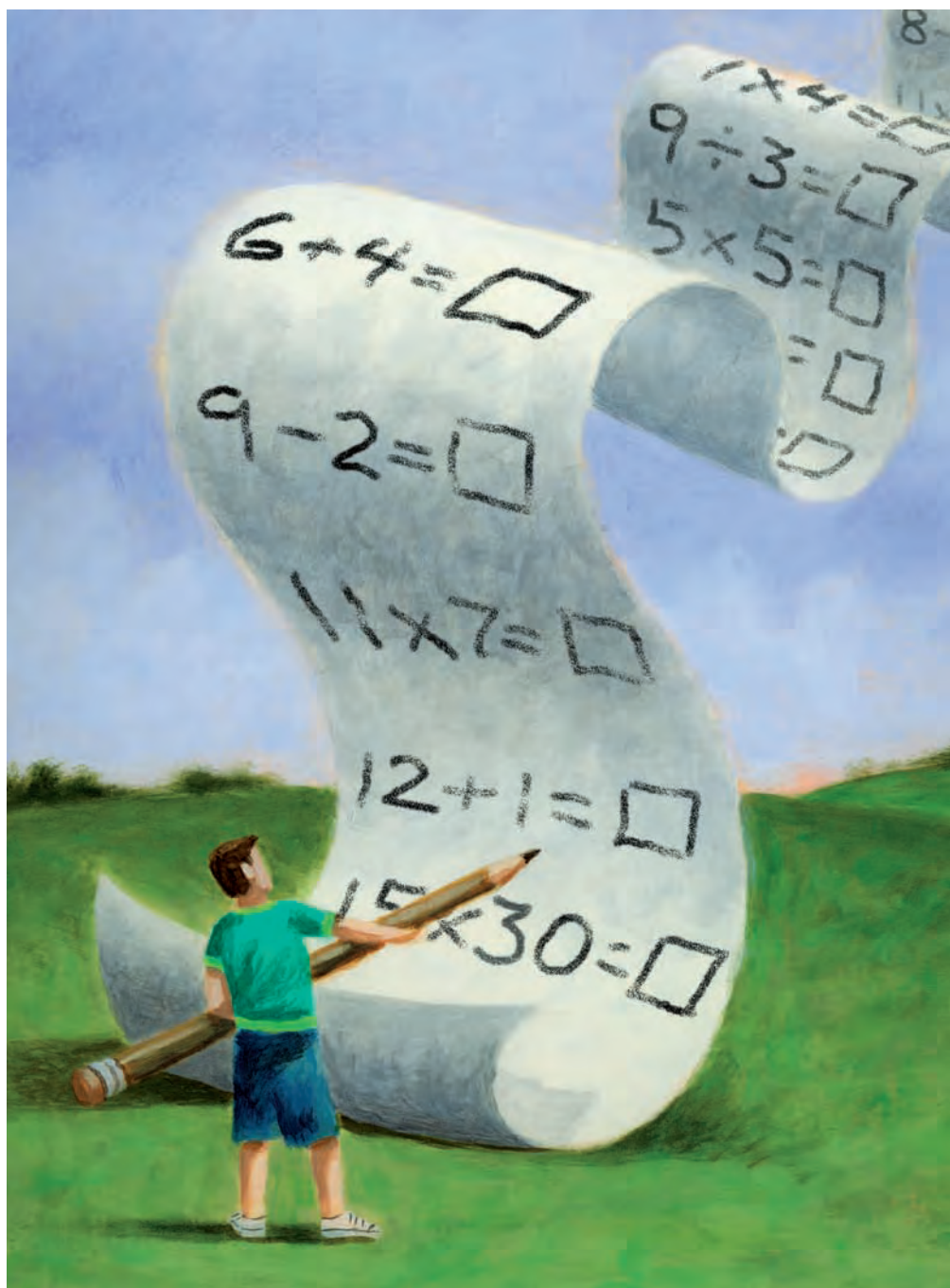


Dopo somatropina, ormone della crescita umano introdotto nel 2006, ed epoetina alfa, farmaco antianemico fondamentale che ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica e dei malati oncologici sottoposti a chemioterapia, lanciato nel 2007, il nuovo successo nel mondo dei biosimilari si chiama filgrastim.

Questo farmaco viene utilizzato per stimolare il midollo a produrre, in modo selettivo, globuli bianchi, utili in caso di neutropenia conseguente a chemioterapia o nelle terapie che precedono il trapianto di midollo in pazienti oncologici. «I fattori di crescita come filgrastim hanno modificato radicalmente le opportunità di trattamento dei pazienti con malattie tumorali del sangue», afferma Mario Boccadoro, direttore della divisione di Ematologia dell'Università di Torino. «Filgrastim, in particolare, viene utilizzato anche per mobilitare le cellule staminali circolanti nel sangue periferico, che saranno poi trasformate in globuli bianchi maturi, in grado di espletare tutte le loro funzioni. Grazie ai fattori di crescita, oggi possiamo effettuare in Italia più di quattromila trapianti di midollo all'anno, che prima della loro introduzione non erano possibili».

IL FUTURO È BIOTECNOLOGICO

E non possiamo esimerci dal dare qualche numero. Il mercato dei biotech in Italia pesa, a oggi, circa cinque miliardi di euro, pari al venti per cento del valore della produzione generato dal settore farmaceutico, e rappresenta il quaranta per cento della spesa farmaceutica ospedaliera. Il ricorso al biosimilare, ancora sottostimato rispetto ai livelli auspicabili, potrebbe portare a un risparmio notevole della tanto esosa spesa ospedaliera, fino al trenta per cento rispetto



Biosimilari: molto

Dopo l'approvazione in Europa di filgrastim, si è aperta una discussione, doverosa, sul ruolo e sulle prospettive dei biogenerici, come vengono chiamati negli Stati Uniti. Analoghi sì, ma di ben più difficoltosa formulazione e classificazione rispetto ai "cugini" di sintesi

DI PAOLA CIMETTI

al costo di un originatore. Innescando così una reazione a cascata: la liberazione delle risorse per l'immissione in commercio di nuovi farmaci innovativi e per offrire un accesso più ampio a queste costose cure. Entro la fine dell'anno, si prevede che i farmaci biotecnologici costituiranno oltre il trenta per cento dei nuovi medicinali approvati.

A breve aumenterà anche il numero di farmaci biotecnologici non più protetti da brevetto, che, quindi, potranno essere affiancati dai corrispondenti biosimilari. Tra questi cetuximab, diretto contro il recettore del fattore di crescita epidermico per il trattamento del cancro al colon retto, del tumore di testa e collo e, secondo recenti studi, anche del tumore del polmone non a piccole cellule; ed etanercept, proteina di fusione che mima il recettore fisiologico del Tnf alfa, citochina che ha un importante ruolo nel processo infiammatorio associato all'artrite reumatoide, indicato per la terapia di seconda linea dell'artropatia psoriasica negli adulti, dell'artrite reumatoide negli adulti e dell'artrite cronica giovanile. «Credo che i biosimilari, nel momento in cui vengono approvati», continua Boccadoro, «possano a pieno titolo continuare a darci i risultati che abbiamo ot-

Trent'anni di biotech

I farmaci biotecnologici, che hanno fatto il loro ingresso nella pratica clinica negli anni Ottanta, sottostanno a un processo di produzione complesso e molto costoso.

Il materiale di partenza, costituito da batteri, lieviti o cellule di mammifero e modificato attraverso tecniche di Dna ricombinante, deve essere coltivato, in alcuni casi per mesi, e quindi usato per produrre nei bioreattori le macromolecole proteiche desiderate.

L'effetto biologico dipende da numerosi fattori: condizioni di crescita delle cellule ospiti, additivi alla soluzione di crescita, temperatura, eventuali fenomeni di fermentazione, e altre variabili fisiche. Le proteine ottenute con questo processo generano strutture tridimensionali complesse, dalle quali dipende l'affinità del biofarmaco con i recettori presenti nel corpo umano o l'interazione con altre strutture proteiche e, di conseguenza, l'azione dei farmaci biotecnologici. Così nascono insuline, interferoni, epoetine ricombinanti, di cui, al giorno d'oggi, la clinica non può fare a meno.

tenuto precedentemente con i farmaci biotecnologici di riferimento. Se è possibile poter risparmiare su medicinali che offrono la stessa garanzia di sicurezza ed efficacia rispetto a un originatore, ritengo doveroso utilizzarli, perché dobbiamo andare verso un regime di farmaco sostenibilità, soprattutto in ambito emato-oncologico, per poter dare al maggior numero possibile di persone la

miglior cura oggi disponibile». Ma i biosimilari stentano a spiccare il volo. A cosa si deve la reticenza nei loro confronti? «Oggi i biosimilari sono studiati e valutati con grande attenzione dalle Agenzie regolatorie europea e nazionale», sostiene Pier Luigi Canonico, presidente della Società italiana di farmacologia, «che hanno messo in atto procedure di autorizzazione all'immissione in commercio



più che equivalenti

Regolatorio a tappe

1998: i biosimilari contenenti copie di sostanze farmacologiche non più protette da brevetto vengono citati per la prima volta (*Concept paper on the development of a committee on proprietary medicinal products (Cpmp) guideline on comparability of biotechnology-derived products - Emea/Cpmp/Bwp/1113/98*).

2000: viene introdotto il concetto di "comparabilità", che si avvia in quegli anni a diventare cruciale (*Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances - Emea/Cpmp/Bwp/3207/00*).

2002: appare il termine "simile" negli allegati che contengono informazioni più precise sui requisiti preclinici e clinici per le richieste di approvazione di biosimilari di farmaci non più protetti da brevetto (*Annexes on non-clinical and clinical considerations - Emea/Cpmp/3097/02*).

2004: la normativa acquisisce valore legale (*Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance - non clinical and clinical issue*).

La qualità del principio attivo e del medicinale finale deve essere confrontata con il farmaco di riferimento in termini di proprietà chimico-fisiche, attività biologica e profilo di impurità. Solo se il risultato del confronto identifica i composti come simili è possibile considerare l'attuazione di un programma limitato di test preclinici e clinici.

molto accurate e rigorose, a garanzia dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi farmaci biosimilari».

«Peraltro - incalza Andrea Lania, ricercatore dell'Unità operativa di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Ospedale maggiore policlinico Irccs di Milano - mi sembra corretto chiedere a un farmaco che si presenta con un prezzo inferiore e che offre un vantaggio economico non indifferente, che dimostri efficacia, sicurezza e qualità sovrapponibili a quelle del biotech di riferimento. Per quanto riguarda il comportamento dei biosimilari nella pratica clinica - continua - l'esperienza del mio reparto con l'ormone della crescita conferma l'equivalenza terapeutica del biosimilare con i farmaci biotecnologici precedentemente utilizzati. Nel trattamento dei bambini che presentano deficit di Gh (*growth hormone*) c'è un parametro biologico fondamentale, cioè l'aumento della statura e a questo proposito non abbiamo riscontrato alcuna differenza nell'effetto biologico».

«Una caratteristica importante dei biosimilari», continua Canonico, «è l'equivalenza terapeutica, testimoniata anche da studi clinici di confronto con gli stessi originatori. Questi farmaci, infatti, inducono gli stessi effetti preclinici e clinici del farmaco biotecnologico di riferimento e possono, quindi, essere utilizzati per le stesse indicazioni».

A ulteriore garanzia di sicurezza per il paziente, è stato recentemente definito e presentato a Palazzo Madama un disegno di legge, a firma Cursi-Tomassini, che pone un limite alla sostituibilità dell'originatore biotecnologico con il biosimilare corrispondente. «La sostituibilità automatica delle specialità medicinali con i farmaci generici non può essere estesa anche ai farmaci di derivazione biologica, che presentano ben altri profili di criticità», ha sostenuto Luigi d'Ambrosio Lettieri, segretario della Commissione Igiene e sanità del Senato. La legge presentata sancisce che la sostituzione può avvenire solo se espressamente autorizzata dal medico».

I PASSI PER L'AUTORIZZAZIONE

Ben si comprende, vista la delicata area di utilizzo, che si tratta di farmaci essen-

ziali che richiedono una normativa e un procedimento di ricerca e sviluppo diversi e decisamente più impegnativi rispetto ai farmaci di sintesi. Le differenze non si limitano alla forma, quindi, della presentazione della documentazione necessaria, ma alla sostanza degli studi da effettuare. Ed è stata l'Europa la prima a creare una legislazione nel campo dei biosimilari (*vedi box*).

Rispetto agli equivalenti di un qualsiasi farmaco di sintesi, che per essere autorizzati all'immissione in commercio devono produrre un dossier ridotto, che stabilisca essenzialmente l'equivalenza di principio attivo e la sua distribuzione nell'organismo, il processo di registrazione di un biosimilare segue una strada completamente diversa. Innanzitutto si mantiene centralizzato a livello europeo e non deputato ai singoli Paesi e si basa sulla produzione di una documentazione completa, come se si trattasse di un farmaco nuovo vero e proprio, non di un equivalente a un farmaco già in commercio (Schellekens, Moors. *Clinical comparability and european biosimilar regulations, Nature biotechnology*, num. 1, vol. 28, gennaio 2010). Per ottenere l'autorizzazione, l'analogo di quello che viene definito generatore biotecnologico deve rispettare linee guida vincolanti e molto severe: la prima stabilisce i requisiti generali per la sua autorizzazione; la seconda contiene le condizioni imprescindibili per dimostrarne le caratteristiche qualitative, comprendente i criteri necessari per la produzione e i metodi analitici impiegati per dimostrare le caratteristiche chimico-fisiche, l'attività biologica e la presenza di eventuali impurità. Infine, la terza linea guida riguarda gli studi preclinici che devono essere affrontati, tra questi gli studi sul legame del farmaco proteico al recettore, studi sugli animali, di farmacodinamica, tossicologici e clinici. Oltre a quelli di fase I, in quest'ultimo caso, l'Emea richiede anche studi randomizzati di fase III, che devono essere eseguiti sempre in confronto all'originatore.

Certamente lontano anni luce dalla sola verifica della bioequivalenza mediante test di laboratorio, richiesta per le copie dei farmaci di sintesi.