

BIOSIMILARI LUCI E OMBRE

L'avvento dei farmaci biotecnologici risale agli anni Ottanta del secolo scorso, con l'immissione in commercio della prima insulina ricombinante.

Attualmente sono disponibili numerosi farmaci in questa categoria (alcuni di grande successo, impiegati in patologie come cancro, sclerosi multipla, diabete, artrite) e diverse centinaia sono in via di sviluppo ma, ad oltre 30 anni di distanza dal primo biotech immesso sul mercato, numerosi brevetti sono scaduti, o in procinto di scadere, e hanno fatto ingresso sul mercato, o lo stanno per fare, i cosiddetti farmaci biosimilari. Farmaci che teoricamente potrebbero generare risparmi stimati nel 20% della spesa attuale in Italia, pari a circa 108 milioni l'anno.

Tuttavia, nella valutazione complessiva, non si può trascurare che per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un biosimilare le procedure appaiono ben diverse da quelle previste per l'introduzione sul mercato di un generico, data la complessità della struttura e le modalità del processo produttivo. Ogni minima variazione rispetto a un protocollo già validato, in una qualsiasi delle sue fasi, potrebbe modificare il prodotto finale.

Alla luce di questa complessità, l'arrivo dei biosimilari anche sul mercato italiano in tempi piuttosto rapidi richiede da parte di medici, farmacisti ospedalieri e decisori una buona conoscenza del prodotto e delle differenze rispetto all'originale, a garanzia della sicurezza dei pazienti.

È in quest'ottica che si sviluppa il presente dossier: un approfondimento su un tema di estrema attualità attraverso gli occhi di un farmacologo, di una società scientifica e di un analista delle dinamiche competitive.

Anticorpi monoclonali: l'innovazione in campo farmacologico

Nelle economie avanzate l'allungamento della vita media è stato determinato per il 40% dai risultati dell'innovazione farmaceutica. In particolare, durante gli ultimi 25 anni si è assistito allo sviluppo di terapie farmacologiche sempre più mirate e personalizzate denominate appunto 'targeted therapies'. Tra queste vanno certamente annoverate le terapie a base di anticorpi monoclonali. L'impiego degli anticorpi, per interferire selettivamente con un bersaglio farmacologico specifico, fu ipotizzato, oltre un se-

colo fa, dal farmacologo Paul Ehrlich. Grazie alla tecnica dell'ibridoma, nel 1975 è stato possibile produrre anticorpi monoclonali di origine murina che tuttavia, per l'elevata immunogenicità e la breve emivita plasmatica, non hanno potuto avere un impiego clinico. Tuttavia, negli ultimi 30 anni, lo sviluppo di una serie di approcci sperimentali ha permesso di trasformare un'immunoglobulina murina in una forma chimerica (in parte umana e in parte murina), ed infine totalmente umana, permettendone l'impiego terapeutico. La generazione di anticorpi completamente umani è stata possibile attraverso lo sviluppo di piattaforme di 'phage-display' e, più recentemente, mediante l'utilizzo di topi geneticamente modificati. Adalimumab è stato il primo anticorpo totalmente umanizzato sviluppato mediante l'uso del 'phage-display' ad essere immesso sul mercato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Diversamente gli anticorpi monoclonali totalmente umani, quali golimumab (per le patologie reumatiche infiammatorie a carattere autoimmune), panitumumab (per il trattamento del tumore al colon-retto) e ipilimumab (per il trattamento del melanoma metastatico) sono stati sviluppati mediante l'utilizzo di topi geneticamente modificati (figura a pag. 16).

L'azione selettiva degli anticorpi monoclonali nasce proprio dal fatto che queste molecole mimano l'azione degli anticorpi o immunoglobuline del nostro sistema immunitario. Gli anticorpi presenti nel corpo umano si dividono in 5 classi: IgM, IgD, IgE, IgA e IgG. In particolare, gli anticorpi attualmente disponibili in terapia appartengono esclusivamente alla classe delle immunoglobuline G (IgG). È importante sottolineare che le IgG hanno un peso molecolare di 150 kDa e sono organizzate strutturalmente in un complesso proteico di tipo tetramericco costituito da quattro catene glicoproteiche, due pesanti e due leggere. In questo complesso si può distinguere una regione variabile (Fab) ed una costante (Fc), entrambe coinvolte nella loro azione farmacologica.

Gli anticorpi mediano la loro azione attraverso vari tipi di effetti diretti ed indiretti. Gli effetti diretti vengono attribuiti al legame selettivo a

recettori di membrana, fattori di crescita, proteine di membrana, o fattori circolanti mediati dalle regioni variabili, mentre l'azione farmacologica indiretta è mediata dalla regione costante Fc, in grado di reclutare cellule effettrici del sistema immunitario.

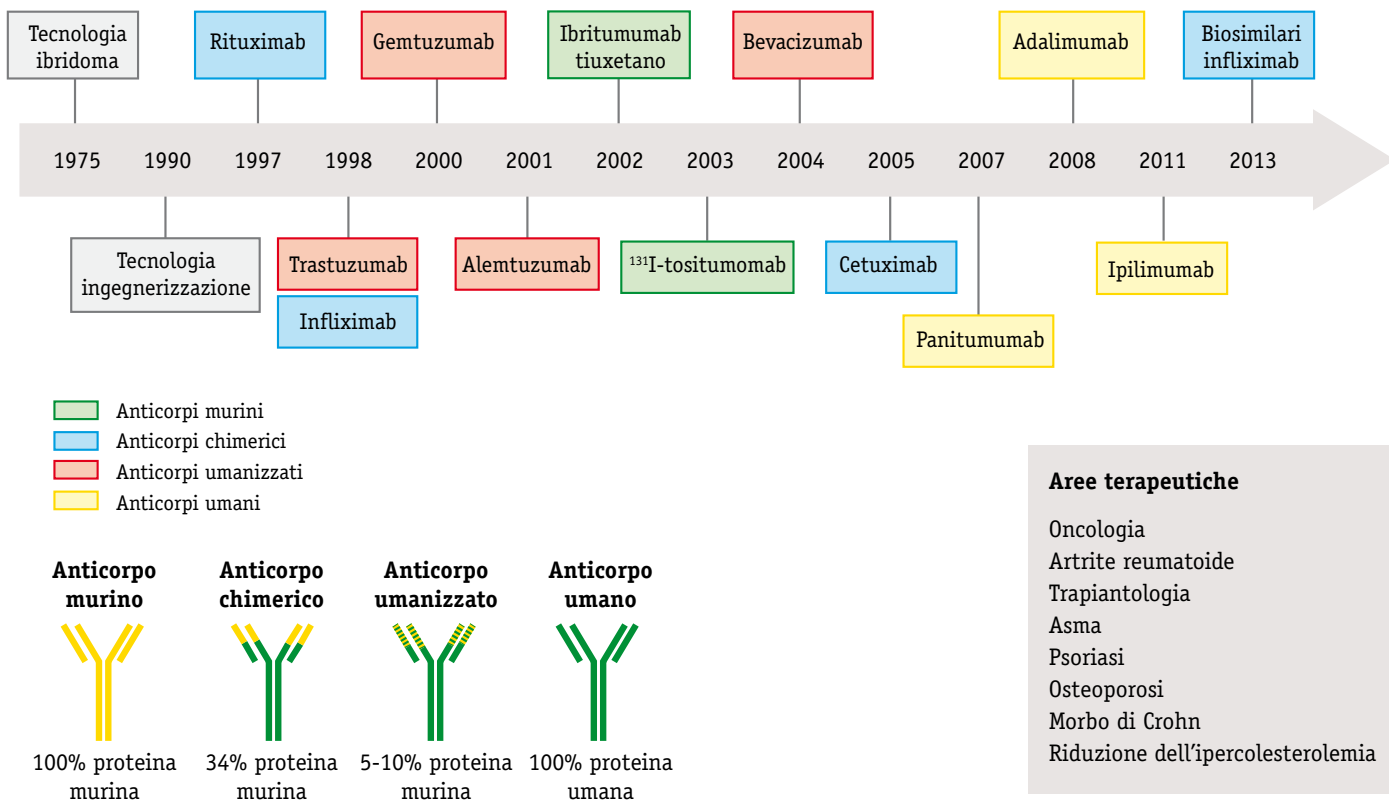
La validità di questo approccio farmacologico innovativo è confermata dal fatto che ad oggi esistono più di 30 anticorpi monoclonali approvati dalle autorità regolatorie americane (FDA) ed europee (EMA) e che circa 500 siano in via di sviluppo. Si stima, infatti, che circa il 30% dei farmaci di nuova immissione in commercio saranno anticorpi monoclonali. Attualmente gli anticorpi monoclonali trovano impiego clinico in numerosi campi, tra i quali l'oncologia, l'ematologia, la reumatologia, l'immunologia, e più recentemente l'ambito cardiovascolare.

Un aspetto molto importante nell'utilizzo di queste nuove terapie è dato dal fatto che gli anticorpi monoclonali possono essere sommi-

nistrati esclusivamente per via parenterale ovvero per via venosa, subcutanea o intramuscolare. Sebbene questo aspetto possa sembrare sfavorevole in termini di 'compliance' del paziente, la loro lunga emivita ne permette la somministrazione una volta ogni 2 o 4 settimane. Infatti, a differenza dei farmaci classici di sintesi chimica, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati per via renale e non subiscono le reazioni di metabolizzazione di fase I e II, ma sono eliminati principalmente mediante reazioni di catabolismo a peptidi e aminoacidi. Questa peculiarità ne riduce, inoltre, la possibilità di interazioni farmacologiche con altre terapie, facilitandone il loro impiego in pazienti pluritrattati come quelli oncologici o affetti da patologie cardiovascolari.

Per quel che riguarda la sicurezza di questi nuovi trattamenti, vi è da sottolineare che gli effetti collaterali principali riguardano reazioni localizzate nel sito di iniezione e la possibilità,

Sviluppo temporale degli anticorpi monoclonali dall'ideazione della tecnica dell'ibridoma alla ingegnerizzazione degli anticorpi monoclonali, che ha permesso dapprima di isolare anticorpi monoclonali murini e successivamente di sviluppare anticorpi chimerici, umanizzati e totalmente umani. In figura sono evidenziati alcuni esempi di anticorpi monoclonali di diversa origine attualmente in commercio e la recente autorizzazione di due biosimilari dell'infliximab. Nel riquadro sono indicate le aree terapeutiche nelle quali vengono utilizzati gli anticorpi monoclonali.





seppur limitata (da <1% al 10% per anticorpi umani), di insorgenza di risposte immunitarie ed effetti tossici legati per lo più all'inibizione del loro bersaglio farmacologico e quindi della loro attività biologica.

Dal punto di vista tecnologico è importante, invece, sottolineare che la produzione, la purificazione, e la stabilità degli anticorpi monoclonali richiedono accorgimenti tecnici differenti rispetto a molecole di sintesi. Mentre per queste ultime vi è un'assoluta standardizzazione nella produzione, che assicura un'identità chimica tra i diversi farmaci equivalenti, nel caso dei farmaci biologici, e quindi degli anticorpi monoclonali, la loro produzione coinvolge l'utilizzo di sistemi cellulari che non consentono un'omogeneità delle molecole proteiche contenute nella singola fiala, ne tantomeno un'identità chimica di anticorpi prodotti da diverse case farmaceutiche e definiti biosimilari. I biosimilari non sono quindi veri farmaci equivalenti, ma esibiscono un alto grado di similarità rispetto al biologico di riferimento e sono considerati comparabili in termini biologici e clinici al prodotto '*originator*'. Come i veri equivalenti, i biosimilari sono ideati per poter essere utilizzati alla stessa dose e per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento. Questo significa che la caratterizzazione di un biosimilare prevede dapprima la dimostrazione di un alto grado di similarità al prodotto di riferimento e successivamente della loro efficacia clinica. Vista la complessità del prodotto biologico, al

fine di valutarne le caratteristiche fisicochimiche si richiede l'utilizzo di numerosi approcci e saggi analitici d'avanguardia per poi studiarne la biosimilarità in studi preclinici e clinici. In Europa sono stati approvati 14 biosimilari ed è recente l'approvazione da parte dell'EMA di due biosimilari dell'anticorpo monoclonale infliximab (Remicade; Johnson & Johnson). I due biosimilari Remsima (sviluppato da Celltrion) e Inflectra (sviluppato da Hospira) saranno disponibili per la stesse indicazioni del biologico di riferimento (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, morbo di Crohn, colite ulcerosa dell'adulto e del bambino, psoriasi a placche) pur se l'esercizio clinico di comparabilità del biosimilare vs l'*originator* è stato limitato all'artrite reumatoide e spondilite anchilosante. L'approvazione dell'EMA prevede comunque un monitoraggio post-marketing dei biosimilari al fine di monitorarne il profilo di sicurezza e di efficacia in un ampio numero di pazienti.

In conclusione l'avvento degli anticorpi monoclonali quali farmaci biotecnologici innovativi ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nella cura di patologie gravi. La recente introduzione dei biosimilari tra gli anticorpi monoclonali *originator*, pur rappresentando per il sistema sanitario una ulteriore opportunità di intervento terapeutico economicamente sostenibile, dovrà prevedere a livello locale un attento monitoraggio dei pazienti trattati nonché linee guida per il loro utilizzo nella pratica clinica.

Nicola Ferri

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

BIBLIOGRAFIA

- EMA backs approval of first biosimilar monoclonal antibodies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2013; 12: 568.
- Ferri N, Corsini A: La farmacocinetica degli anticorpi monoclonali. *Cancer & Aging* 2009; 7: 7-16.
- Foltz IN, Karow M, Wasserman SM: Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation* 2013; 127: 2222-2230.
- Pani L, Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R: Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1343-1346.