

## Farmaci biologici e biosimilari: nuove prospettive terapeutiche

### M. Papini

I medicinali biologici e quelli biotecnologici sono farmaci prevalentemente costituiti da proteine, il cui processo produttivo è molto complesso e coinvolge organismi viventi. Spesso i farmaci biotecnologici sono realizzati con tecniche di DNA ricombinante, con una sequenza di DNA che talvolta esistono in natura (insuline, epoietine, ormone della crescita) e talvolta no (anticorpi monoclonali, proteine di fusione). Le biotecnologie hanno reso possibile lo sviluppo di trattamenti per molte gravi malattie, incluse neoplasie, sclerosi multipla, diabete e diverse malattie autoimmuni.

In reumatologia i medicinali biologici/biotecnologici hanno rappresentato una vera rivoluzione per il trattamento di alcune patologie quali l'Artrite Reumatoide, la Spondilite Anchilosante e l'Artrite Psoriasica.

Alla scadenza del brevetto che protegge la tecnica di produzione, altre industrie possono riprodurre la molecola originator e metterla in commercio ad un prezzo inferiore; in questo caso il farmaco prodotto viene definito biosimilare. Stante il fatto che il meccanismo d'azione dei farmaci biologici non è totalmente compreso, va tenuta presente la possibilità che la produzione di un biosimilare con caratteristiche di azione o di immunogenicità differente dalla molecola originale potrebbe risultare in differenze significative sia per quanto riguarda l'efficacia sia la safety.

La maggior parte dei farmaci biologici è di natura proteica con caratteristiche tali da giustificare una loro immunigenicità (produzione di anticorpi anti-farmaco da parte del paziente). La somministrazione sottocutanea di molti di essi rappresenta inoltre una modalità ottimale per indurre una risposta immune analogamente alle vaccinazioni classiche. Vi è un'evidenza sperimentale che la presenza di anticorpi anti-farmaco possa indurre un farmacocinetica differente ed una ridotta biodisponibilità del farmaco. La produzione di anticorpi e una biodisponibilità alterata sono state correlate con la comparsa di una failure secondaria nella risposta clinica. Vi sono metodiche per la determinazione degli anticorpi anti-farmaco per il dosaggio del farmaco nei liquidi biologici. Tale metodiche sono ancora in corso di standardizzazione.

Tuttavia è noto che devono essere tarate metodiche specifiche per ciascuna molecola (i.e. l'immunogenicità è specifica per ogni molecola). Di conseguenza la messa a punto e l'utilizzo di queste metodiche rappresenta un campo totalmente aperto per quanto riguarda le nmolecole dei biosimilari.

Nel 2005, l'EMA ha istituito uno specifico percorso per l'autorizzazione dei biosimilari, riconoscendo che è possibile che i biosimilari non siano identici al farmaco di riferimento, ma reputando necessario che tali agenti siano simili in termini di efficacia, sicurezza e qualità.

L'EMA consente che un farmaco biosimilare possa essere approvato per tutte le indicazioni per le quali è approvato il prodotto di riferimento, sulla base del principio di estrapolabilità dei dati ottenuti in queste indicazioni per il prodotto di riferimento. La struttura molecolare complessa di farmaci biologici (e biosimilari) rende estremamente difficile prevedere l'equivalenza terapeutica, perché anche piccoli cambiamenti durante la produzione del farmaco possono causare profonde differenze di efficacia clinica o immunogenicità. Tali differenze possono per altro verificarsi anche nel contesto della produzione di un determinato farmaco biologico nel caso vi siano modificazioni anche non prevedibili dei processi produttivi (ad esempi mutazioni dei cloni cellulari utilizzati). Tali cambiamenti non sono identificabili nelle tappe iniziali ma solo nella valutazione del prodotto finale.). Differenti farmaci biologici e biosimilari aventi come bersaglio la stessa molecola non sono necessariamente né identici quanto a efficacia né quanto a tossicità, anche nella stessa situazione clinica. Un biosimilare dimostratosi efficace e sicuro per una indicazione può non essere necessariamente efficace e sicuro per una seconda indicazione solo perché il biologico di riferimento ha mostrato di esserlo. Un biosimilare dimostratosi efficace e sicuro per una indicazione può non essere necessariamente efficace e sicuro per una seconda indicazione solo perché il biologico di riferimento ha mostrato di esserlo. Dovrebbero essere richiesti trial clinici specifici in pazienti con spondilartrosi in corso di IBD per stabilire l'efficacia e la sicurezza per questa specifica indicazione, perché l'esperienza con i farmaci biologici attualmente autorizzati ha già dimostrato che l'efficacia clinica in queste patologie non può essere predetta dalla efficacia in altre indicazioni, Gli studi clinici dovrebbero essere di dimensioni sufficienti per rilevare eventi avversi comuni e dimensionati per dimostrare l'equivalenza, o la superiorità, con il farmaco biologico di riferimento.

La raccolta post-marketing di dati in bambini e adulti è necessaria per confermare la safety di questi farmaci, mediante la registrazione di eventi avversi potenzialmente meno comuni ma importanti, nonché per individuare un eventuale aumento della frequenza di eventi avversi prevedibili correlabile ad un più ampio accesso alle cure. Qualsiasi decisione di sostituire un prodotto deve essere effettuata. Qualsiasi decisione di sostituire un prodotto deve essere effettuata solo con l'approvazione e la specifica prescrizione del medico curante e con il consenso del paziente.