

## Farmaci biosimilari (“biogenetici”)

Carlo Pini

Delegato Italiano al Biologics Working Party presso l’EMA – Londra

Coordinatore Gruppo di Lavoro Prodotti Immunobiologici  
Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Istituto Superiore di Sanità

Roma

La definizione di prodotto biosimilare è chiaramente data nell’articolo 10 (4) della Direttiva 2001/83 e successivi emendamenti. Nella sua versione originale la direttiva recita che: “ Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in the Annex and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.”. Tale concetto è stato chiaramente recepito nel decreto legislativo 219 che definisce il problema all’articolo 10 punto 7 come segue:

- Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, **di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento**, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

Per opportuna chiarezza si riporta anche la più nota e familiare definizione di medicinale generico, che all’art. 10 punto 5b del decreto legislativo 219 recita:

- "medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Pertanto, da quanto sopra esposto, appare chiaro che nella maggior parte dei casi occorrerà condurre un confronto tra prodotto di riferimento e prodotto biosimilare sicuramente a livello di qualità, e molto probabilmente anche a livello di non clinica e clinica, per poter concludere che la biosimilarità ipotizzata sia davvero dimostrata.

Uno degli aspetti critici per i farmaci biosimilari è perciò legato al risultato del confronto a livello della qualità tra prodotto di riferimento e prodotto copia. Dai risultati di questo confronto preliminare, che può avvenire anche in una fase iniziale del processo di sviluppo, è possibile prevedere il percorso successivo che deve essere compiuto per completare lo sviluppo del farmaco biosimilare. Al fine di meglio comprendere le difficoltà di applicare il semplice concetto di medicinale generico ai farmaci biologici/biotecnologici, è obbligo ricordare che tali prodotti sono macromolecole, in alcuni casi a struttura quaternaria, con modifiche post-traduzionali importanti (ad es. glicosilazione). La caratterizzazione biochimica e biofisica può essere effettuata su base comparativa solo con grande difficoltà (ad es. disponibilità del farmaco originatore non formulato per poter effettuare le analisi necessarie). Inoltre deve essere tenuto sempre in considerazione il fatto che le caratteristiche di un farmaco biologico sono molto legate al processo di produzione, e che quello dell'originatore spesso non è noto. Infine le proprietà immunogeniche del prodotto biosimilare a confronto con il prodotto originatore rappresentano un aspetto importante e non prevedibile su semplici analisi strutturali.

La complessa problematica dei farmaci biosimilari (inclusa ovviamente la dimostrazione di biosimilarità tra originatore e copia) è ovviamente gestita a livello europeo ed è inserita per quanto riguarda l'aspetto della qualità nel contesto delle attività del Biologics Working Party (BWP) dell'EMA. Il BWP si occupa di valutare la Qualità dei Farmaci Biosimilari a livello di preparazione di Linee Guida, di valutazione di Dossier (Modulo 3 del CTD relativo alla qualità) e anche attraverso la procedura di Scientific Advice. L'approccio valutativo è basato sul concetto di "comparabilità", che nasce prima a livello europeo e poi in ambito ICH per gestire a livello regolatorio il processo di valutazione dell'impatto dei cambiamenti introdotti in un processo di produzione. Tale valutazione passa attraverso un complesso insieme di approcci per misurare variazioni a livello di prodotto utilizzando metodi analitici e confronto tra i risultati ottenuti. Infatti i cambiamenti sono introdotti fisiologicamente nell'ambito dello sviluppo di un farmaco di qualsiasi natura, sia esso un farmaco chimico che un farmaco biologico/biotecnologico.

Ad esempio, cambiamenti possono essere introdotti a livello di:

- Sviluppo di processo di produzione
- scaling up
- fasi precliniche e fasi I
- fasi II e III dei clinical trials
- a livello di un prodotto ormai approvato

Per un farmaco biologico/biotecnologico l'impatto pratico di questi cambiamenti è in genere notevole. Ad esempio, cambiamenti nel processo di produzione (sistema di espressione, MCB, WCB, Fermentazione, Raw material, condizioni di coltura, attrezzature, nuovo sito/officina, cambiamenti nelle colonne/resine, specifiche e impurezze, nuovi step, downstream process, nuovo sito/officina per la purificazione, attrezzature), cambiamenti a livello di formulazione e filling, di eccipienti, di

attrezzature, condizioni di trasporto, batch size definition, Shelf life, Container/closure system, condizioni di conservazione, condizioni di trasporto, ecc. possono avere un forte impatto sul prodotto e sugli studi con esso già condotti sino al punto da mettere in discussione l'utilizzo dei risultati non clinici e clinici già ottenuti prima della introduzione del cambiamento stesso. Tutto questo processo è basato sull'esercizio della comparabilità, che deve essere condotto secondo le linee guida disponibili, e che deve dimostrare se nell'ambito dello stesso prodotto, variazioni di processo portano a differenze significative nel prodotto stesso.

:

L'esercizio di comparabilità (*Comparability exercise*) si basa su quanto definito a livello di Linee Guida ICH e riguarda come abbiamo detto sopra la gestione del cambiamento all'interno di un singolo Marketing Authorization Holder. Da questo esercizio, ristretto a livello ICH alla sola comparabilità a livello dei cambiamenti introdotti da un singolo produttore, si è passato a livello europeo a valutare con lo stesso approccio la possibilità che un farmaco sia "biosimile" rispetto ad un originatore già autorizzato. In altre parole, se è possibile dimostrare che due prodotti sono confrontabili tra loro nell'ambito dello stesso MAH (esercizio della comparabilità come da ICH), è possibile, in teoria, anche effettuare lo stesso esercizio utilizzando un prodotto "originatore" e dimostrare che un prodotto "copia" è ad esso identico, introducendo il concetto che dalla "Comparability" si possa arrivare alla dimostrazione della "Biosimilarity". Come accennato gran parte delle problematiche si sono riversate a livello dell'EMA, in particolare a livello di Scientific Advice. L'approccio EMA, basato sull'utilizzo del noto concetto del "comparability exercise" sopra descritto, è sviluppato utilizzando Documenti (Linee Guida e Concept Paper) elaborati dall'EMA, sia come documenti di tipo generico (che definiscono la policy per i prodotti biosimili), sia come prodotti modulo CTD-specifici (che si riferiscono a problemi specifici legati ad aspetti peculiari della dimostrazione della biosimilarità nell'ambito della qualità, non clinica e clinica) sia infine come documenti "Prodotto – specifici", quali l'eritropoietina, l'ormone della crescita, il G-CSF, l'insulina, l'interferone  $\alpha$ . Infine, altri documenti EMA relativi alla problematica della biosimilarità sono specifici per un definito importante problema trasversale, quale ad esempio la valutazione della immunogenicità a livello di un farmaco biosimilare a confronto con l'originatore. Al fine di gestire in maniera appropriata il problema, l'EMA ha creato un gruppo *ad hoc* (Biosimilar Medicines Working Party) le cui Linee Guida principali, alcune delle quali elaborate in collaborazione con il Biologics Working Party, sono:

- Guideline on similar biological medicinal products
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues
- Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues
- Concept paper on guideline on immunogenicity assessment of Therapeutic proteins
- Linee Guida per la non clinica e clinica Prodotto specifiche

Uno degli aspetti fondamentali nell'approcciare il problema della biosimilarità, così come emerge dalla lettura delle varie Linee Guida è legato alla scelta del Prodotto di Riferimento. Infatti, il principio attivo del prodotto biosimile deve essere simile da un punto di vista biologico e molecolare al prodotto di riferimento.

Il prodotto che dovrà inoltre essere utilizzato nello sviluppo del "comparability exercise" dovrà avere la forma farmaceutica, la concentrazione e la via di somministrazione identiche a quelle del preparato di riferimento.

In ogni caso, l'analisi del prodotto finito, qualora disponibile in forma e quantità analizzabile (eccipienti, quantità, ecc.) consente di caratterizzare il prodotto stesso, ma non fornisce ovviamente indicazioni circa altri elementi *in process*. In molti casi il dato analitico comparativo tra originatore e biosimilare contribuisce a ridurre la dimensione degli studi di preclinica e di clinica, ma l'esperienza acquisita sino ad ora indica che studi clinici sono sempre stati necessari anche se di dimensioni ridotte. Un classica valutazione della biodisponibilità/bioequivalenza che è a supporto del farmaco generico non è sufficiente per dimostrare la biosimilarità di un farmaco biologico con una sua controparte già registrata.

•Il conclusione, la trasposizione del concetto di farmaco “generico” dalla “chemical entity” al prodotto biologico è ormai parte delle normative europee. Tuttavia a fronte di alcuni aspetti prettamente positivi che aprono interessanti prospettive, occorre anche ricordare gli aspetti più problematici che potrebbero limitare lo sviluppo dei farmaci biosimilari. Tra i vantaggi, occorre pensare a quelli prevedibili per i generici classici, una volta dimostrata la biosimilarità con l'originatore, e cioè la mancanza di rischio legata alla incertezza della riuscita degli studi clinici (efficacia già dimostrata) e una maggiore concorrenza da un punto di vista del mercato a vantaggio del paziente e del sistema sanitario. Di contro, alcuni aspetti problematici persistono, legati in particolare al fatto che la analisi chimico-fisica del prodotto e gli studi di bioequivalenza probabilmente non saranno mai sufficienti a dimostrare la similarità tra l'originatore e il nuovo prodotto. Inoltre, il ruolo del processo di produzione delle due molecole è fondamentale per i prodotti biologici, ma quello dell'originatore generalmente non è noto a chi sviluppa il farmaco biosimilare. Infine, la predizione di una anomala immunogenicità *in vivo* del farmaco biosimilare rispetto all'originatore rappresenta attualmente un aspetto critico. Di fatto non esiste nessun criterio predittivo per valutare una risposta immune in ogni caso, e a maggior ragione questo concetto si applica anche ai biosimilari a confronto con l'originatore. Per quanto riguarda l'outcome della valutazione della parte di qualità del prodotto, occorre segnalare che la dimensione degli studi di non clinica e clinica da effettuare, che potrebbe essere comunque estesa, potrebbe essere difficile da determinare *a priori* senza avere acquisito informazioni relative al livello di comparabilità.

In conclusione, nonostante le complicazioni che possono essere sorte, un certo numero di farmaci biosimilari ha ormai ottenuto la Marketing Authorisation, e molti altri si stanno affacciando all'orizzonte della scadenza dei brevetti dei potenziali originatori. Ovviamente il fenomeno è e sarà di grande interesse, sia da un punto di vista regolatorio ma soprattutto da un punto di vista della sanità pubblica.