

I biosimilari

Il processo di sviluppo, la tracciabilità e il posizionamento terapeutico

Cominciano ad essere commercializzati i primi farmaci biosimilari. Si tratta di farmaci ottenuti mediante tecniche biotecnologiche che, a differenza dei generici, necessitano di processi molto complessi, che richiedono lo svolgimento di studi clinici che assicurino standard di qualità, efficacia e sicurezza confrontabili ai prodotti biotecnologici originali. Come tutti i farmaci di origine biotecnologica, possono provocare lo sviluppo di anticorpi.

The first biosimilar drugs are being marketed. These bio-technology drugs, contrary to generics, are obtained through very complex processes which require clinical trials based to warrant quality standard, efficacy and safety comparable to original biotechnological products. As all biotechnological drugs, they can affect the development of antibodies.

R JÓDAR MASANÈS, M PERAYRE BADIA. BUTLLETÍ D'INFORMACIÓ TERAPÈUTICA 2008; 20: 43-48*

Introduzione

Secondo la definizione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), i medicinali biotecnologici, denominati anche *farmaci biotec*, possono essere proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, vettori per il trasporto di materiale genetico, frammenti di anticorpi, acidi nucleici, oligonucleotidi antisense, vaccini, etc, che condividono le caratteristiche di essere **prodotti medicinali ottenuti da tecniche di biotecnologia** (rDNA, espressione genica controllata, metodi basati sugli anticorpi, ecc)¹. **Circa il 20% dei farmaci innovativi commercializzati sono ottenuti attraverso tecniche biotecnologiche**, tuttavia, considerando quelli in fase di sviluppo clinico, i biotec ne rappresentano il 50%. **Già nell'anno 2005 sono state sviluppate circa 600 molecole biotec a scopi diagnostici e terapeutici**². La ricerca biotecnologica è incentrata essenzialmente nello sviluppo di farmaci per il trattamento del cancro, disturbi autoimmuni e processi infettivi. Per questo **l'impatto economico che i farmaci biotecnologici hanno sui sistemi sanitari è sempre più importante**, ad esempio, nel 2005 rappresentavano già più del 30% della spesa totale dei farmaci ospedalieri negli ospedali universitari spagnoli³.

Il processo è il prodotto

A differenza dei farmaci di sintesi chimica tradizionale, i biotec sono di solito proteine ad alto peso molecolare di misura fino a 1.000 volte superiore alle molecole di sintesi chimica⁴. Si tratta dunque di **molecole complesse** con un elevato numero di aminoacidi disposti in una sequenza determinata, in alcuni casi con struttura quaternaria formata da diverse subunità associate

specificamente⁵. L'attività biologica di queste molecole è in grande misura condizionata dalla loro struttura, dal grado e tipo di glicosilazione, nel caso si tratti di glicoproteine e dal profilo delle isoforme del prodotto finale. Un'altra differenza rispetto alle molecole chimiche tradizionali comprende lo stesso processo di produzione. **I farmaci biotec si ottengono a partite da processi che possono durare mesi e che comprendono tappe complesse** che vanno dalla definizione della sequenza del DNA, che codifica la proteina desiderata, allo sviluppo della banca di cellule nella quale si produrrà l'espressione di questa sequenza per ottenere la proteina ricombinante che, successivamente, sarà purificata e analizzata, fino al processo essenziale di formulazione delle molecole^{4,7}. La complessità di questi processi fa sì che la molecola finale sia un prodotto totalmente dipendente da ciascuna delle tappe di produzione; piccoli cambiamenti (eccipienti, uso di nuove banche di cellule, ecc) possono comportare alterazioni clinicamente significative nel prodotto finale in termini di sicurezza ed efficacia. **È per questo motivo che in biotecnologia si dice che "il processo è il prodotto"**^{4,6,7}.

Ci sono altri aspetti che caratterizzano i biotec, come l'**instabilità fisico-chimica**⁸ e il fatto di avere un **profilo d'impurità caratteristico** dipendente dal processo di produzione e manipolazione^{7,9}.

Comunque, la differenza fondamentale tra le molecole di sintesi chimica e quelle biotec consiste nel loro **rischio d'immunogenicità**^{2,4,10-12}; poiché si tratta di molecole biologicamente attive derivate da cellule vive, i biotec sono in grado di attivare la risposta immunitaria con le possibili conseguenze cliniche che ne possono derivare.

Immunogenicità: un aspetto fondamentale

La somministrazione di proteine ricombinanti esogene all'organismo può comportare lo sviluppo di

* Tradotto e adattato dalla redazione di Dialogo sui Farmaci.

anticorpi che alterano in modo clinicamente rilevante le già di per sé complesse reazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dei biotec⁷. Questi anticorpi possono, non solo neutralizzare l'effetto biologico della proteina ricombinante e provocare un possibile insuccesso terapeutico, ma anche scatenare una reazione incrociata di neutralizzazione delle proteine endogene, con il conseguente rischio di effetti avversi¹¹. Un esempio di tali processi è il caso dell'aplasia pura delle cellule rosse (PRCA) scatenata dagli anticorpi indotti da eritropoietina alfa ricombinante (rEPO)⁶. L'incidenza di questa rara anemia grave, secondaria all'assenza di precursori ematopoietici di globuli rossi e associata alla somministrazione di rEPO per via sottocutanea, ha subito un incremento notevole coincidendo con un piccolo cambiamento nella formulazione dei farmaci biotec (era stata sostituita l'albumina con il polisorbito 80 come stabilizzante). Questa modifica nel processo di produzione ha contribuito allo sviluppo in alcuni pazienti di anticorpi che hanno neutralizzato, sia il farmaco, sia la stessa EPO endogena, scatenando così la PRCA. Anche dopo aver accertato che questo effetto avverso era dovuto a diversi fattori, l'aumentata incidenza di PRCA ha rappresentato un avvertimento sui possibili problemi d'immunogenicità dei prodotti biotecnologici e sulle loro conseguenze sulla sicurezza. **Il potenziale immunogeno dei biotec non può essere totalmente previsto attraverso metodi analitici**, tuttavia ci sono una serie di fattori che possono condizionarlo: presenza d'impurità nel prodotto finale o modifiche strutturali della molecola attiva (alterazione del modello di glicosilazione), risultanti dai processi di produzione oppure secondari alle condizioni inadeguate di stoccaggio o di manipolazione, vie di somministrazione (essendo la via sottocutanea quella più immunogena), dose e durata del trattamento, patologia e stato immunitario del paziente^{10,11,13}. **Il rischio immunogeno può essere ridotto con il rispetto di rigidi controlli di qualità durante il processo di produzione**: alcuni test possono fornire un'approssimazione del potenziale antigenico di un biotec, tuttavia, è obbligatorio svolgere studi clinici per stabilire la sicurezza di un nuovo biosimilare⁵.

Farmaci biosimilari

Sono **prodotti medicinali di origine biotecnologica simili ad altri farmaci biologici innovativi, il cui brevetto è scaduto**, prodotti da una ditta diversa, su nuove linee cellulari, nuovi processi e nuovi metodi analitici. Si potrebbe dire che i biosimilari stanno ai biotecnologici come i generici stanno ai farmaci di sintesi chimica ma con la differenza fondamentale che, in questo caso, **i biosimilari debbono rispondere con dati originali ottenuti da studi clinici indipendentemente dai requisiti di qualità, efficacia e sicurezza stabiliti dall'EMEA**, confrontabili a quelli del farmaco biotecnologico di riferimento^{5,14}. Si tratta quindi di farmaci simili ma non identici ai prodotti di riferimento^{6,9}, che fino a poco tempo fa si cono-

scavano come biogenerici (attualmente non più accettato) per analogia con i farmaci tradizionali¹⁴.

La **tabella 1** illustra i primi biosimilari per uso umano autorizzati dall'EMEA.

Medicinali biosimilari vs farmaci generici

Mentre i farmaci generici sono autorizzati con una procedura semplificata di registrazione abbreviata, una volta dimostrata la bioequivalenza con il farmaco di riferimento (profilo farmacocinetico sovrapponibile)², l'autorizzazione di un biosimilare richiede un processo più complesso⁶. Poiché la loro attività biologica e la loro sicurezza è totalmente correlata al processo di produzione, **le Agenzie regolatorie esigono lo svolgimento di studi clinici specifici per stabilire l'efficacia e la sicurezza per ogni indicazione e per ogni farmaco**⁵. **Uno dei problemi che sorge nel confronto-**

tabella 1

BIOSIMILARI AUTORIZZATI DALL'EMEA**

Farmaco biosimilare	Ditta/ Autorizzato dall'EMEA
<i>Omnitrope</i> [®] (ormone della crescita) INN: somatropina	Sandoz GmbH / Aprile 2006
<i>Valtropin</i> [®] (ormone della crescita) INN: somatropina	BioPartners / Aprile 2006
<i>Binocrit</i> [®] (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Sandoz GmbH / Agosto 2007
<i>Epoetina alfa Hexal</i> [®] (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Hexal Biotech GmbH / Agosto 2007
<i>Abseamed</i> [®] (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Medice Arzneimittel / Agosto 2007
<i>Silapo</i> [®] (eritropoietina) INN: epoetina zeta	Stada Arzneimittel / Dicembre 2007
<i>Retacrit</i> [®] (eritropoietina) INN: epoetina zeta	Hospira Enterprises BV / Dicembre 2007
<i>Ratiograstim</i> [®] INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH / Settembre 2008
<i>Biograstim</i> [®] INN: filgrastim	CT Arzneimittel GmbH / Settembre 2008
<i>Tevagrastim</i> [®] INN: filgrastim	Teva Pharma BV / Settembre 2008
<i>Filgrastim ratiopharm</i> [®] INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH / Settembre 2008

INN: International Non-proprietary Name; **EMEA**: Agenzia Europea dei Medicinali; **AEMPS**: Agenzia Spagnola dei Medicinali e Prodotti Sanitari.

** L'EMEA ha rifiutato l'AIC ad un biosimilare di interferone alfa-2a (Alpheon[®]) perché non soddisfaceva i requisiti stabiliti^{6,15}.

tabella 2

RIASSUNTO DEGLI STUDI RICHIESTI DALL'EMEA PER LO SVILUPPO DEI BIOSIMILARI DI EPO

1. Studi preclinici	Studi comparativi per la valutazione tossicologica (28 gg)
2. Studi clinici pK-pD	Studi di dose unica in volontari sani per via ev e sc
3. Studi di efficacia	Due studi randomizzati in doppio cieco in nefrologia. Vie di somm. ev e sc
4. Estrapolazione	L'equivalenza in malati renali può estrapolarsi ad altre indicazioni se giustificato
5. Sicurezza	Gli studi di efficacia e sicurezza comparativi devono indagare la possibile immunogenicità
6. Farmacovigilanza	È necessario rivolgerla alla rilevazioni di PRCA. Includere pazienti per tutte le indicazioni

EPO: eritropoietina; pK-pD: farmacocinetica e farmacodinamica; PRCA: aplasia pura di cellule rosse.

re un biosimilare con il biotec di riferimento è il come determinarne la biosimilarità. Disponiamo di test in vitro che permettono di valutare aspetti strutturali, caratteristiche d'immunoreattività, ecc, che però non predicano l'attività biologica in vivo del biosimilare⁷. Inoltre, l'attività biologica in vivo è difficile da stabilire in modelli animali poiché non offre informazioni estrapolabili per stimarne l'attività nell'uomo⁸. **L'unico modo per dimostrare la biosimilarità tra un farmaco di riferimento e un biosimilare è attraverso studi clinici comparativi**¹⁴. Tuttavia, la scarsa potenza dei biosimilari di rilevare complicanze iatrogene poco frequenti, rende la farmacovigilanza attiva per questi prodotti un requisito indispensabile per l'autorizzazione e la commercializzazione^{5,6}.

Riferimento legislativo europeo

La figura 1 descrive i requisiti che l'EMEA esige, attraverso il CHMP, per lo sviluppo dei biosimilari. In questo elenco esistono due parti ben definite: la prima fa riferimento alle **esigenze di tipo generale** applicabili ai biosimilari; la seconda raccoglie una serie di **requisiti legali più specifici** applicabili concretamente ad ogni biosimilare.

Al primo gruppo di requisiti fanno capo aspetti di qualità dei processi di produzione del biosimilare, così come aspetti clinici e non clinici riferiti al loro ottenimento. Contemporaneamente, in rapporto alle esigenze più specifiche che costituiscono il secondo corpo della gui-

da, il CHMP ha pubblicato 4 allegati con requisiti specifici sullo sviluppo, produzione e autorizzazione dei biosimilari dell'insulina ricombinante, dell'ormone della crescita ricombinante, dei fattori di crescita di colonie di granulociti e della rEPO¹⁷⁻²³. Dipendendo della complessità della molecola in sviluppo, le esigenze specifiche considerate negli allegati sono più o meno esaustive. Nella **tabella 2** sono riportati, come esempio, i requisiti richiesti per i biosimilari di rEPO. L'FDA, a differenza dell'EMEA, non ha ancora pubblicato alcuna normativa sullo sviluppo e l'autorizzazione dei biosimilari e, in accordo con l'atteggiamento tenuto finora, sembra che l'Agenzia considererà procedure specifiche per ciascun biosimilare in sviluppo.

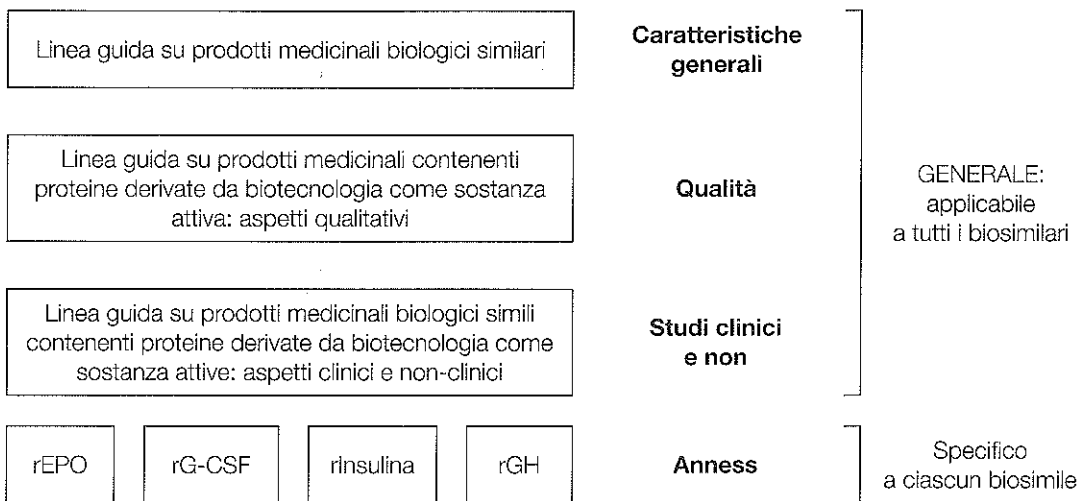
Aspetti economici e di tracciabilità

I costi in ricerca e sviluppo dei farmaci biosimilari sono molto più alti rispetto a quelli dei generici classici, fatto che può limitare il calo dei prezzi di lancio di questi farmaci rispetto ai biotecnologici di riferimento, poiché il margine di guadagno, almeno a breve termine, è più ridotto per il produttore (**tabella 3**). Per quanto riguarda la tracciabilità, è **necessario implementare sistemi adeguati per assicurare la tracciabilità dei biosimilari una volta commercializzati**. Attualmente si usa lo stesso sistema d'identificazione dei generici di sintesi chimica, assegnando lo stesso nome (INN, *International Non proprietary Name*) a biosimilari diversi sviluppati a partire da uno stesso prodotto di riferimento. Alcune opinioni sostengono che questo sistema di nomenclatura possa mettere in difficoltà la corretta identificazione di ciascun biosimilare al momento della sua commercializzazione, aspetto chiave per le funzioni di farmacovigilanza. Per risolvere questo problema, alcuni esperti credono che sarebbe necessaria, oltre all'INN, un'ulteriore identificazione fra biosimilari. Altri, invece, considerano che la tracciabilità non si perde anche se diversi biosimilari hanno lo stesso INN, poiché ciascuno ha un nome commerciale diverso.

Posizionamento terapeutico dei biosimilari

I farmaci biotecnologici sono per la maggior parte di uso ospedaliero ed è in questo ambito che ci sarà il dibattito sulla loro selezione e uso. Diversi elementi come quello della diminuzione dei costi, le politiche istituzionali che facilitano l'introduzione, la tracciabilità e i programmi di gestione dei rischi, sono aspetti che le commissioni farmacoterapeutiche ospedaliere dovranno inizialmente valutare. Dopo un certo tempo, una volta normalizzato l'uso dei biosimilari, è probabile si passi ad una fase in cui tali prodotti verranno considerati equivalenti terapeutici. Nel frattempo i Servizi di farmacia dovranno assicurare i processi di tracciabilità fintanto che gli INN saranno gli stessi di quelli dei biotecnologici di riferimento²³. **L'impatto dei biosimilari sul territorio sarà più limitato, al-**

figura 1

LINEE GUIDA DELL'EMEA PER LO SVILUPPO DI BIOSIMILARI

meno in un primo momento. A differenza dei generici, i biosimilari si definiscono, nel contesto normativo attuale, come farmaci non scambiabili alla dispensazione²⁴. Complessivamente, **la comparsa dei biosimilari avrà un effetto positivo sia nei Paesi emergenti o con risorse limitate** poiché hanno un costo inferiore e permettono che una popolazione maggiore vi abbia accesso, sia, paradossalmente, nei Paesi del primo mondo con sanità privata, dove sarà possibile un maggior accesso a questi trattamenti.

Conclusioni

Secondo la legislazione europea, i biosimilari si ottengono attraverso un processo di sviluppo e di produzione di qualità verificata. Il confronto con i farmaci di riferimento, l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dei biosimilari saranno assicurate sia attraverso i necessari studi clinici, che con l'obbligo di fare studi post-marketing. **Come nel caso dei generici, la comparsa dei biosimilari con costi di acquisto minori ai biotecnologici originali, avrà un impatto economico favorevole sui budget farmaceutici.**

Poiché la maggioranza di questi prodotti è di uso ospedaliero, il dibattito sui meccanismi di selezione e le condizioni richieste per l'introduzione dei biosimilari

nei prontuari ospedalieri dovrà essere svolto all'interno delle Commissioni Terapeutiche Ospedaliere. Tenuto conto dell'importanza che ha la gestione dei rischi e la farmacovigilanza, specialmente in questo tipo di farmaci, i Servizi di farmacia degli ospedali dovranno farsi responsabili d'assicurare la tracciabilità e la corretta identificazione dei biosimilari così come viene fatto per i farmaci di sintesi chimica tradizionali.

Bibliografia

- Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 2005. www.emea.europa.eu/.
- Dominiquez-Gil Hurlé A. Libro de ponencias del LII Congreso Nacional de la SEFH 2007; 49-52.
- Fort E et al. 10th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Lisbon. Portugal March 2005.
- Satellite symposium report. EJHP 2005; 3: 23-5.
- Krämer I. J Endocrinol Invest 2008; 31: 479-88.
- Roger SD et al. J Clin Pharm Ther 2008; 33: 459-64.
- Gottlieb S. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: S2-8.
- Tredree R. EJHP 2007; 13: 52-4.
- Wenzel RG. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: S1.
- Roger S. J Pharm Pharmaceut Sci 2007; 10: 405-10.
- Covic A et al. Int Urol Nephrol 2007; 39: 261-66.
- Schellekens H. J Nephrol 2008; 21: 497-502.
- Crommelin D et al. EJHP 2005; 11: 11-7.
- Johnson PE. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: S16-22.
- Moran N. Nature Biotechnology 2008; 26: 5-6.
- Dominiquez-Gil Hurlé A. Economía de la Salud 2007; 6: 82-6.
- EMEA/CHMP/42832/05 (CHMP adopted Feb 2006).
- EMEA/CHMP/BWP/49348/05 (CHMP adopted Feb 2006).
- EMEA/CHMP/32775/05 (CHMP adopted Feb 2006).
- EMEA/CHMP/94526/05 (CHMP adopted March 2006).
- EMEA/CHMP/94528/05 (CHMP adopted Feb 2006).
- EMEA/CHMP/31329/05 (CHMP adopted March 2006).
- Perayre M et al. Aten Farm 2007; 9: 358-64.
- BOE n. 239:17420 Orden SCO/2874/2007, 28.09. Ministerio de Sanidad y Consumo.

tabella 3

DIFFERENZE FRA GENERICI E BIOSIMILARI

	Generici	Biosimilari
Sviluppo	0,5-3 anni	6-9 anni
Studi clinici	studi di bioequivalenza (fino ad un anno)	2-3 anni
Costi	0,5-3 milioni di \$	20-50 milioni di \$