

L'AVVENTO DEI BIOSIMILI: NUOVE REGOLE PER GARANTIRE LA SICUREZZA DEL PAZIENTE

L. Gesualdo¹, M.P. Abbracchio², F. Dammacco³, F. Goffredo⁴, A. Zanella⁵, C. Ronco⁶

¹ Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Az. Ospedaliero-Universitaria, Foggia

² Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

³ Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Policlinico, Bari

⁴ Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro IRCCS, Candiolo (TO)

⁵ Unità Operativa di Ematologia 2, IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

⁶ Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale "San Bortolo", Vicenza

The advent of biosimilars: new rules to guarantee patient safety

Biosimilars are medicinal products proposed as copies of biotech drugs whose patents have expired. Their entry into the therapeutic armamentarium entails knowledge of the rules established in Europe relevant to their use in clinical practice.

In September 2007, an Italian panel of experts comprising two nephrologists, a clinical immunologist, an oncohematologist, a pharmacologist, and a hospital pharmacist examined the main features of biotech drugs and the issues faced by the regulatory authorities in the definition of a specific approval pathway for biosimilars in Europe.

The panel of experts agreed that it is important to inform the medical and scientific community that biosimilars are not exact copies of their reference products; therefore the rules governing their clinical use are not the same as those established for biotech drugs in general. Patient safety should be the fundamental principle guiding therapeutic choices, and making these choices should be the prerogative of physicians. (G Ital Nefrol 2009; 26: 161-70)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Biosimilars,
Safety,
Manufacturing,
Regulatory
scenario

PAROLE CHIAVE:

Biosimili,
Sicurezza,
Produzione,
Scenario
regolatorio

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Loreto Gesualdo
Struttura Complessa di Nefrologia,
Dialisi e Trapianto
Az. Ospedaliero-Universitaria
71100 Foggia
e-mail: l.gesualdo@unifg.it

PREMESSE

Negli ultimi 25 anni, l'avvento dei farmaci biotecnologici, cioè i farmaci prodotti ricorrendo alle tecnologie del DNA ricombinante, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico al trattamento di numerose affezioni gravi e potenzialmente letali.

L'era "biotech" è iniziata nel 1982 con il lancio della prima insulina ricombinante (Humulin, Lilly). Tra i primi prodotti biotecnologici immessi nel mercato agli inizi degli anni '80 vi sono stati anche l'ormone della crescita umano, il G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), e l'eritropoietina (1). Da allora, il numero di farmaci biotecnologici in commercio è cresciuto di anno in anno con velocità esponenziale. A oggi sono circa

150 i prodotti commercializzati in tutto il mondo e quasi 400 sono in fase di sviluppo per il trattamento di patologie gravi (2).

Questi farmaci hanno attualmente raggiunto una quota pari al 10-15% del mercato e secondo le previsioni IMS, nel 2010 circa il 50% dei farmaci immessi in commercio nei paesi occidentali saranno di origine biotecnologica.

Nel frattempo, per la prima generazione di questi farmaci si affaccia una problematica del tutto nuova: il brevetto è in scadenza oppure è già scaduto (Tab. I) (2).

La copertura brevettuale viene a mancare per una nutrita serie di prodotti che sono ormai diventati parte insostituibile dell'armamentario terapeutico: insulina

TABELLA I - FARMACI BIOTECNOLOGICI: SCADENZA DEI BREVETTI

Produttore	Farmaco	Indicazioni principali	Scadenza brevetto
Genentech	Nutropin® (somatropina)	Carenza di ormone della crescita	2003
Abbott	Abbokinase® (urochinasi)	Eventi ischemici	2003
Lilly	Humulin® (insulina ricombinante)	Diabete	2003
Genzyme	Ceredase® (alglucerase)	Malattia di Gaucher	2003
AstraZeneca	Streptase® (Streptochinasi)	Eventi ischemici	2003
Brevetto di Biogen/Roche; commercializzato da Schering Plough	Intron A (IFN-alfa-2b)	Epatite B e C	2003
Amgen/Janssen	Epogen®, Procrit®, Eprex® (eritropoietina)	Anemia	2004
Roche	NeoRecormon® (eritropoietina)	Anemia	2005
Genentech	TNKase® (tenecteplase)	Infarto miocardio acuto	2005
Intermune	Actimmune® (IFN-gamma-1b)	Malattia granulomatosa cronica	2004
Genentech	Alteplase® (tPA)	Infarto miocardio acuto	2005
Chiron	Proleukin® (IL-2)	HIV	2005
Amgen	Neupogen® (filgrastim, G-CSF)	Neutropenia	2006

Modificato da Schellekens H. Trends Biotechnol 2004; 22: 406-10.

ricombinante per il trattamento del diabete, ormone somatotropo biosintetico per il deficit staturale dovuto a ridotta secrezione di ormone naturale, interferone alfa e beta, rispettivamente indicati per il trattamento dell'epatite C e della sclerosi multipla, il fattore di crescita granulocitaria utilizzato per il trattamento della neutropenia febbrale, e infine l'eritropoietina, che trova principale indicazione nel trattamento delle anemie nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico e nei pazienti con insufficienza renale (3).

Si è aperta quindi la strada ai farmaci che si pongono come versioni "copia" di questi prodotti che, analogamente alle versioni generiche dei prodotti di sintesi, nascono con il preciso obiettivo di ampliarne l'offerta, realizzando risparmi di spesa.

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei primi biosimili, che contengono l'ormone somatotropo ricombinante è stata seguita nell'agosto 2007 dall'autorizzazione di tre biosimili a base di epoetina (eritropoietina), una proteina ricombinante ben più complessa, basata su una sequenza di 165 aminoacidi.

L'iter di autorizzazione alla commercializzazione è stato del tutto nuovo; infatti l'*European Agency for the Evaluation of Medicinal products (EMEA)*, autorità regolatoria Europea, in anticipo sui tempi rispetto alla statunitense FDA, ha stabilito che questi prodotti "copia" non devono essere considerati alla stregua dei farmaci generici: per la stessa natura del processo di produzione, non esiste la possibilità di ottenere una copia identica di un farmaco biotecnologico (4).

In assenza di opportune precauzioni, l'utilizzo indifferenziato nella pratica clinica di una molecola "copia" di un farmaco biotecnologico o del farmaco

biotecnologico originario può arrivare a minacciare la sicurezza dei pazienti, quindi, le autorità sanitarie Europee hanno stabilito che a questi farmaci non si applicano neppure le regole di intercambiabilità con il prodotto originario vigenti per i generici. Secondo il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (5), al fine di garantire le procedure di farmacovigilanza, il prodotto specifico somministrato al paziente deve essere chiaramente identificato.

Le problematiche affrontate dalle autorità regolatorie nel trovare adeguata collocazione e definire uno specifico percorso di approvazione per questi farmaci simili, ma non identici, ai farmaci originari, sono riasunte nelle stesse difficoltà di concordare su un'univoca nomenclatura.

La definizione è ancora incerta negli Stati Uniti, dove per questi farmaci nominati come "follow-on", e riferiti anche come "second entry", non è ancora stata emanata un'opportuna regolamentazione. Differente è la situazione in Europa, dove l'EMEA già dal 2004 ha fornito la definizione legale di "farmaci biosimilari" o "biosimili", ovvero farmaci biotecnologici "simili" ai prodotti di riferimento per i quali il brevetto è scaduto, il cui iter di approvazione è in parte basato sull'esperienza acquisita con il farmaco biotecnologico originario (6).

Secondo le Autorità Europee, "...per la loro stessa definizione, i farmaci biosimili non sono farmaci generici, in quanto ci si può attendere che esistano alcune sottili differenze tra farmaci biosimili o tra farmaci biosimili nei confronti del farmaco originale, che non sono evidenziate in modo completo fino a quando non sia stabilita una maggior esperienza d'uso" (5).

Farmaci simili, dunque, e non identici a quelli di cui rappresentano la "copia". Una situazione nuova da affrontare nella pratica clinica, completamente diversa dall'esperienza ormai consolidata dei farmaci generici che, va ribadito, sono invece copie fedeli dei farmaci di sintesi.

Con l'imminente ingresso dei biosimili nella realtà Italiana, è quindi urgente verificare le regole previste per il loro impiego, integrandole con opportuni chiarimenti e raccomandazioni cliniche, a tutela della sicurezza del paziente, che potrebbe essere minacciato da un uso inappropriato del nuovo armamentario terapeutico.

Nel settembre 2007, un *panel* Italiano di esperti, costituito da due nefrologi, un immunologo-internista, un onco-ematologo, una farmacologa e una farmacista ospedaliera, ha preso in esame le principali caratteristiche dei farmaci biotecnologici e dei loro biosimili, verificando le precauzioni di impiego diramate dall'EMEA e considerando le possibili ripercussioni derivanti da un loro utilizzo clinico che non ottemperi a quanto definito dalle autorità regolatorie.

TEST DI VERIFICA

1) Cosa si intende per farmaco biotecnologico?

- a. Un farmaco prodotto ricorrendo alle tecnologie del DNA ricombinante
- b. Un farmaco di sintesi ottenuto per fermentazione biotecnologia
- c. Un farmaco di sintesi biologica
- d. Un farmaco la cui formula è stata ideata ricorrendo a metodiche tecnologiche.

2) Qual è stato il primo farmaco biotecnologico commercializzato?

- a. L'eritropoietina
- b. L'interferone
- c. L'insulina ricombinante
- d. L'ormone della crescita ricombinante.

3) Quanti sono (approssimativamente) i farmaci biotecnologici attualmente in commercio in Europa?

- a. 40
- b. 150
- c. 400
- d. 1500.

4) Secondo le previsioni IMS, nel 2010 saranno immessi in commercio più farmaci di sintesi chimica o più farmaci biotecnologici?

- a. Più farmaci di sintesi chimica
- b. Circa il 50% saranno di sintesi chimica, circa il 50% saranno prodotti con le biotecnologie
- c. Più farmaci biotecnologici

d. Nel 2010 è atteso che vengano immessi in commercio soltanto farmaci biotecnologici.

5) Qual è la situazione brevettuale dei farmaci biotecnologici?

- a. Stanno per scadere alcuni brevetti
- b. Sono già scaduti numerosi brevetti
- c. Sono già scaduti tutti i brevetti
- d. Nel 2010 scadranno i diritti brevettuali dei primi 5 farmaci commercializzati.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

BIOSIMILI, NON GENERICI

Differenze rispetto ai farmaci a basso peso molecolare

I farmaci tradizionali, ottenuti per sintesi attraverso i convenzionali passaggi della chimica organica, sono caratterizzati da strutture semplici e leggere, e per questo sono definiti "a basso peso molecolare".

I farmaci biotecnologici sono invece costituiti da (glico) proteine, e cioè da molecole molto più complesse e più pesanti di quelle che caratterizzano i farmaci a basso peso molecolare, e presentano univoche caratteristiche che esercitano un forte impatto sul loro processo di produzione, quali elevato peso molecolare, strutture tridimensionali complesse, scarsa possibilità di caratterizzazione con metodi chimico-fisici o biologici, produzione ottenuta attraverso processi complessi a partire da organismi viventi, attività biologica dipendente dalla riproducibilità del processo di produzione, dagli standard adottati, dal mantenimento della catena del freddo, suscettibilità ad indurre risposte immunitarie.

In base all'analisi di questi elementi, le Linee Guida emanate dall'EMEA e adottate a partire dal 2006 (7) hanno stabilito che un farmaco biotecnologico non può essere prodotto in copia identica, ma simile, a differenza di quello che avviene per i generici dei farmaci di sintesi.

Peso molecolare

Le differenze di peso molecolare tra farmaci a basso peso molecolare e farmaci biotecnologici raggiungono un ordine di grandezza di mille volte: ad esempio, il paracetamolo ha un peso molecolare di 0.151 kDa; il

fattore VIII di 264 kDa. La definizione di farmaci "a basso peso molecolare" coniata per i farmaci di sintesi deriva da questa differenza di base con i ben più pesanti e complessi prodotti biotecnologici (8).

TEST DI VERIFICA

6) Cosa si intende per biosimile?

- a. Una copia non identica rispetto al farmaco biotecnologico originale
- b. Un farmaco generico
- c. Una copia identica del farmaco biotecnologico originale
- d. Un farmaco biotecnologico ottenuto per sintesi chimica.

7) Esiste la possibilità di produrre una versione identica di un farmaco biotecnologico?

- a. Sì
- b. No, assolutamente
- c. Soltanto dedicando una forte attenzione al processo di produzione.

8) Esistono già biosimili che hanno ottenuto l'approvazione all'immissione in commercio?

- a. Sì, ma soltanto negli USA
- b. Sì, ma soltanto in estremo oriente
- c. <No, ma è atteso che la ricevano nel 2008
- d. Sì, in Europa già alcuni biosimili hanno ottenuto l'approvazione alla commercializzazione.

9) Il percorso di approvazione dei biosimili tracciato dalle autorità Europee è sostanzialmente uguale a quello previsto per i farmaci generici?

- a. Sì, perché i biosimili sono del tutto analoghi ai farmaci generici
- b. No, perché esistono sostanziali differenze tra biosimili e generici
- c. In Europa non è stato ancora definito un percorso regolatorio per i biosimili
- d. Il percorso regolatorio per i biosimili è stato definito soltanto dalle autorità Americane.

10) Nella pratica clinica i biosimili saranno intercambiabili con i biotecnologici originari così come lo sono i generici dei farmaci di sintesi?

- a. Sì, allo stesso modo
- b. No, le autorità sanitarie non prevedono alcuna intercambiabilità automatica
- c. Soltanto nell'ambito delle indicazioni autorizzate
- d. Non è stato ancora definito se potranno esserlo.

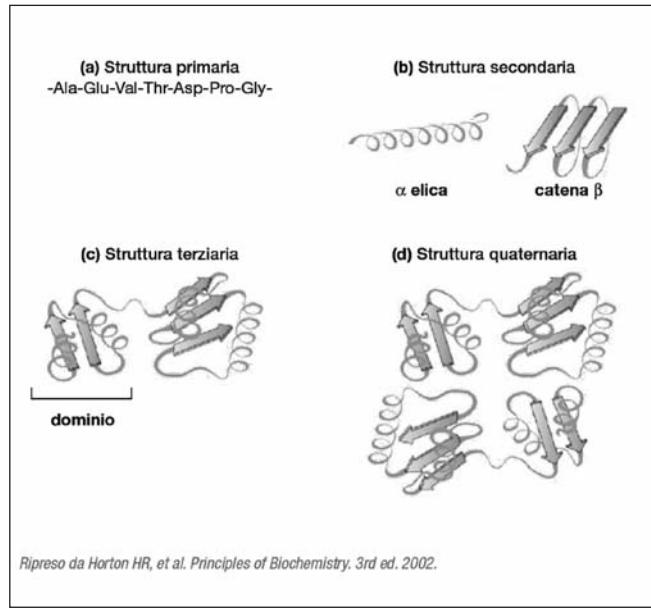


Fig. 1 - Farmaci biotecnologici: complessità delle strutture proteiche.

STRUTTURE TRIDIMENSIONALI

La struttura proteica di un farmaco biotecnologico può essere descritta in base a quattro livelli di complessità (Fig. 1): la struttura primaria, ovvero la sequenza lineare degli aminoacidi, con legami peptidici; la struttura secondaria, data dai ripiegamenti della catena di aminoacidi, mantenuti da ponti di idrogeno; la struttura terziaria, formata dal ripiegamento della struttura secondaria in una più complessa forma tridimensionale mantenuta da ponti di idrogeno o disulfidici e la struttura quaternaria, non sempre presente, data dall'associazione di due o più strutture terziarie.

Grazie alla sua conformazione tridimensionale, la proteina interagisce in modo specifico con i suoi recettori. A livello intracellulare, il farmaco biotecnologico può ulteriormente modificarsi, con l'aggiunta di polisaccaridi. Si ottiene in questo modo una glicosilazione, un processo strettamente dipendente dalle condizioni di produzione del farmaco stesso (8).

CARATTERIZZAZIONE

La caratterizzazione della struttura e delle proprietà fisico-chimiche dei farmaci biotecnologici si avvale di tecniche diverse, seppure in modo ancora insoddisfacente: nessuna tecnica è in grado di definire le strutture più complesse e, qualunque tecnica venga usata, la caratterizzazione è sempre incompleta. Si tratta di una netta differenza rispetto ai farmaci a basso peso molecolare (8). Le metodiche generalmente utilizzate per la

caratterizzazione della struttura dei farmaci biotecnologici sono elencate in Figura 2.

L'impossibilità di caratterizzare completamente un farmaco biotecnologico impedisce di realizzare una sua copia identica.

PRODUZIONE OTTENUTA A PARTIRE DA ORGANISMI VIVENTI

Il processo di produzione dei farmaci biotecnologici richiede il ricorso a cellule viventi, procarioti (*E. coli*) oppure eucarioti (lieviti). Il processo di purificazione è quindi fondamentale.

Sono numerosi i prodotti cellulari indesiderati e i contaminanti che devono essere eliminati - proteine naturali, zuccheri, acidi grassi, elettroliti, vitamine sono solo degli esempi - ma ancora più critica è l'eliminazione di contaminanti ad alto rischio, come virus, endotossine e prioni.

Il farmaco biotecnologico deve possedere soltanto le proteine desiderate e il processo di purificazione costituisce un elemento critico per la sua attività (8).

SCARSA RIPRODUCIBILITÀ DELL'ATTIVITÀ BIOLOGICA

L'attività biologica di un farmaco biotecnologico dipende dalla struttura tridimensionale, dal grado di glicosilazione e dalla percentuale delle differenti isoforme nel prodotto finale. Si tratta di caratteristiche che possono influire su efficacia e sicurezza, e che possono variare a seconda del processo produttivo. In termini di attività biologica, è del tutto improbabile che un biosimile sia identico al farmaco biotecnologico originale.

Le possibili differenze di attività biologica potrebbero non essere evidenziate in modo completo fino a quando non sia stata stabilita una effettiva esperienza d'uso.

Il prodotto biotecnologico è generalmente più sensibile alle variazioni ambientali: di questo occorre tenere conto nelle fasi di produzione e nelle fasi di distribuzione del prodotto. La manipolazione influisce sull'attività biologica del farmaco biotecnologico: agitare il prodotto, non garantire la catena del freddo sono solo degli esempi di situazioni che possono portare alla degradazione delle proteine o all'aggregazione di particelle (8). E se il prodotto finito consiste di proteine, stabilizzanti e altri eccipienti, l'esperienza pregressa insegna che qualsiasi variazione della formulazione può avere un profondo impatto sull'attività biologica del farmaco stesso.

Caratterizzazione: struttura e proprietà fisico-chimiche

- ▶ Assorbimento UV
- ▶ Spettroscopia in dicroismo circolare
- ▶ Spettroscopia IR trasformata di Fourier
- ▶ Spettroscopia a fluorescenza
- ▶ Spettroscopia NMR
- ▶ Approcci calorimetrici
- ▶ Dosaggio immunochimico: ELISA; immunoprecipitazione; biosensori
- ▶ Attività biologica: in linee cellulari e animali
- ▶ Tecniche cromatografiche: vari tipi di HPLC; mappa peptidica
- ▶ Tecniche elettroforetiche: SDS-PAGE; IEF; CZE
- ▶ Frazionamento in campo di flusso
- ▶ Ultracentrifugazione
- ▶ *Scattering* statico e dinamico
- ▶ Microscopia elettronica
- ▶ Raggi x
- ▶ Spettrometria di massa

Ripresa da Crommelin DJA, et al. Int J Pharm 2003;266:3-16.

Fig. 2

POTENZIALE IMMUNOGENICO

Come tutte le proteine esogene, anche i farmaci biotecnologici potenzialmente stimolano il sistema immunitario, determinando la produzione di anticorpi. Il processo è molto sensibile e specifico e può variare da paziente a paziente.

È importante che il potenziale immunogenico dei biosimili sia accuratamente testato (8), perché, come l'esperienza pregressa insegna, una variazione anche minima della formulazione può influenzarlo significativamente.

CASE HISTORY: I CASI DI APLASIA SPECIFICA DELLA SERIE ROSSA (PRCA)

Dal 1985 l'eritropoietina umana è diventata disponibile come "farmaco" grazie alle tecniche di biologia molecolare e di ingegneria genetica che hanno consentito di clonare, ovvero di riprodurre in laboratorio, il relativo gene localizzato sul cromosoma 7 e di inserirlo in cellule vitali (cellule ovariche di criceto cinese) che sono diventate così una fonte inesauribile di eritropoietina umana cosiddetta "ricombinante" (rHuEpo).

Dal 1989 è stato approvato l'impiego della rHuEpo per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. La carenza di eritropoieti-

na endogena infatti è oggi considerata la causa principale dell'anemia nell'insufficienza renale cronica e la disponibilità terapeutica di questo ormone ha nettamente migliorato la qualità di vita dei pazienti nefropatici, eliminando nella maggior parte dei casi il ricorso alla trasfusioni di sangue e i relativi rischi e costi. L'eritropoietina è anche utilizzata in altre indicazioni, prima tra tutte il trattamento dell'anemia nei pazienti oncologici durante la chemioterapia.

Fino al 1998, l'impiego dell'eritropoietina è risultato associato a un'ottima tollerabilità e all'insorgenza di rari eventi avversi, del resto previsti. Nel 1998 venne documentato un inatteso aumento del numero di casi di aplasia specifica della serie rossa, una reazione immunogenica che all'epoca venne prevalentemente osservata nei pazienti trattati con l'epoetina alfa (9). In osservanza alla richiesta dell'EMEA di eliminare dalla formulazione eventuali proteine di origine umana, in modo da minimizzare il rischio di infezioni gravi indotte da prioni o da virus potenzialmente letali, l'azienda aveva sostituito l'albumina umana, impiegata come stabilizzante, con polisorbato 80 (9). La nuova formulazione determinava lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti che a loro volta causavano la perdita di efficacia non soltanto della proteina ricombinante, ma anche dell'ormone nativo, dando origine alla aplasia delle cellule della serie rossa (PRCA).

L'attenta ricerca delle cause della reazione immunogenica da parte del produttore ha portato ad una ulteriore modifica del prodotto finito (questa volta con variazioni a carico della siringa, il cui materiale è stato implicato nella genesi di possibili interazioni con il polisorbato) (9) e all'introduzione di alcune precauzioni d'uso, consultabili sulla scheda tecnica di prodotto.

Il problema con l'epoetina si è completamente risolto; tuttavia, la lezione appresa è provvidenziale: qualunque variazione, benché minima, della formulazione di un farmaco biotecnologico, anche se ben conosciuto, può determinare conseguenze pericolose per il paziente, in quanto influenza l'immunogenicità del prodotto.

Che cosa può succedere quando questi cambiamenti sono massivi, come avviene quando un farmaco biotecnologico come l'epoetina non è più prodotto nello stesso stabilimento, secondo lo stesso standard, bensì copiato?

L'EMEA ha stabilito opportune Linee Guida che devono essere rispettate per quanto riguarda lo sviluppo preclinico, la farmacocinetica e la sperimentazione clinica dei biosimili dell'eritropoietina (3). Tuttavia, numerosi fattori influenzano il potenziale immunogenico, e molti di questi restano ancora sconosciuti, e, come è già avvenuto in passato, un ruolo critico sarà svolto dalla farmacovigilanza, in aggiunta al contributo di studi clinici prospettici controllati.

In quest'ottica, per garantire i piani di farmacovigilanza richiesti dalle autorità regolatorie, è importante aderire in pieno alla regola di non considerare i prodotti biosimili come intercambiabili con il composto di riferimento.

Solo la tracciabilità del composto realmente somministrato al paziente potrà permettere la corretta attribuzione di eventuali eventi avversi al farmaco.

Il farmaco biosimile deve essere prescritto in modo da essere identificato univocamente, ovvero con il nome commerciale. Non potrà essere considerato intercambiabile e, come richiede la stessa EMEA, l'eventuale sostituzione del farmaco prescritto dovrà essere effettuata esclusivamente da personale sanitario qualificato.

COMPLESSITÀ DEI PROCESSI DI PRODUZIONE

La produzione di un farmaco biotecnologico può essere riassunta in 7 fasi (4):

- Sviluppo della cellula ospite
- Costruzione di una banca cellulare
- Produzione della proteina
- Purificazione
- Analisi
- Formulazione
- Conservazione e manipolazione

Per quanto riguarda i farmaci biotecnologici basati sulla tecnologia del DNA ricombinante, il primo passaggio del ciclo di produzione è lo **sviluppo della cellula ospite**, che avviene mediante l'inserimento della sequenza di DNA (gene) che codifica per una determinata proteina all'interno del genoma di una cellula ospite batterica o eucariote, utilizzando un opportuno vettore.

La **costruzione di una banca cellulare**, costituita da cellule identiche in grado di produrre la stessa proteina, è una delle ricchezze principali per un'azienda del settore. Una banca cellulare non può essere assolutamente uguale a un'altra.

Le cellule vengono quindi coltivate su larga scala, in condizioni controllate. Queste condizioni di **produzione della proteina** possono influenzare la formazione del prodotto finito, alterandone l'attività biologica.

Le proteine desiderate vengono poi isolate, separandole dalle impurità: in questo processo risiede la reale *expertise* aziendale. Ogni variazione di questo processo di **purificazione** altera il prodotto e le sue caratteristiche cliniche. Il processo di purificazione è molto costoso e può comportare la perdita di una gran quantità di proteina ricombinante, influendo notevolmente sul costo finale dell'intero processo produttivo. Tentativi finalizzati a ridurre i costi di fabbricazione intervenen-

do su questa fase finale possono inficiare significativamente la qualità del prodotto finale.

Le analisi successive portano a definire l'uniformità in termini di **struttura e potenza**, sebbene con ridotta capacità di discriminazione delle caratteristiche del prodotto in termini di efficacia e sicurezza.

Si passa infine alla **formulazione**, il processo di trasformazione della polvere ottenuta in una forma farmaceutica da somministrare.

Il prodotto finito dovrà essere conservato e manipolato per l'impiego clinico. Anche le inadeguate condizioni di **conservazione e manipolazione** possono alterare le proprietà terapeutiche.

Di fronte a una tale complessità, l'interrogativo che da tempo gli scienziati si pongono è quanto realmente simili siano i biosimili.

L'esperienza pregressa, basata esclusivamente su sostanze prodotte al di fuori dell'Europa, nelle regioni asiatiche o in Sudamerica, ha evidenziato un'ampia, e per alcuni aspetti sconcertante, variabilità (10, 11): ma tale esperienza non è applicabile ai biosimili in corso di approvazione o recentemente approvati dalle autorità Europee, da cui ci si attende un elevato e uniforme standard di qualità.

Più che le esperienze sfavorevoli riportate in letteratura con le eritropoietine ottenute da altre fonti, ad esempio per quanto riguarda i casi di contaminazione organica, nei Paesi occidentali per la tutela della sicurezza del paziente è molto importante tener conto della pregressa esperienza di immunogenicità, come nel caso precedentemente riportato di epoietina alfa, rendendo indispensabile l'attuazione di programmi di farmacovigilanza effettivi ed efficaci, basati su una completa tracciabilità del percorso terapeutico di ogni paziente.

PANORAMICA SULL'ATTUALE SCENARIO REGOLATORIO EUROPEO

Come per ogni farmaco, anche per i biosimili la commercializzazione deve essere autorizzata da parte di un ente regolatorio. In Europa è l'EMEA che effettua una valutazione scientifica di efficacia, sicurezza e qualità del prodotto, con l'obiettivo di rendere disponibile una nuova opzione terapeutica.

In anticipo sui tempi rispetto alle autorità statunitensi l'EMEA ha realizzato Linee Guida che consentono di valutare e di autorizzare l'immissione in commercio di farmaci biosimili (Fig. 3). Questa legislazione prevede un processo di approvazione differente da quello dei farmaci generici.

In Europa, le basi legali (4) per i biosimili sono state delineate in una revisione della Direttiva 2001/83/EC (approvata il 31 marzo 2004 e pubblicata il 30 aprile 2004 come Direttiva 2004/27/EC).

Le linee guida EMEA

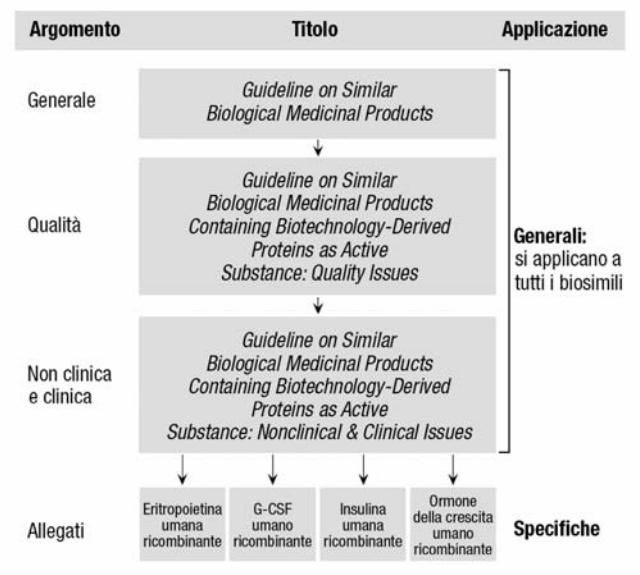


Fig. 3

L'Azienda che intende commercializzare un biosimile deve presentare un dossier completo, che comprende informazioni amministrative, dati di qualità e dati clinici e non clinici appropriati.

La definizione di "biosimile", in particolare, è riportata nell'articolo 10 della Direttiva, nel quale è sottolineata la differenza tra biosimile e generico. Tale differenza è primariamente da imputare alle materie prime impiegate e al processo di produzione.

La Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (12) è riferita ai principi generali inerenti allo sviluppo clinico e non clinico dei biosimili che contengono una proteina ricombinante come sostanza attiva, con enfasi sugli aspetti di farmacovigilanza e sui piani di gestione del rischio riferiti particolarmente all'immunogenicità di questa classe di farmaci.

Dal momento che un biosimile non è una copia identica del farmaco biotecnologico originario, l'attuale legislazione richiede la presentazione di molti più dati rispetto a quanto avviene per un comune generico. Il tipo e le caratteristiche di dati richiesti possono variare da caso a caso.

Inoltre, a differenza di quanto avviene per i farmaci generici, nelle Linee Guida relative ai biosimili è testualmente riportato che *"dal momento che il biosimile e il relativo farmaco biotecnologico di riferimento sono simili ma non sono identici, la decisione di trattare un paziente con il composto originario oppure con*

il biosimile deve essere presa sulla base dell'opinione di un professionista sanitario qualificato".

Gli Annessi EMEA/CHMP/BMWP/94526 e 94528 del 2005 illustrano i requisiti preclinici e clinici che un'eritropietina e un farmaco contenente somatotropina devono possedere per essere considerati simili al farmaco originario.

Ulteriori documenti sono stati emanati al fine di illustrare i requisiti necessari all'autorizzazione regolatoria di biosimili contenenti G-CSF (13) e insulina (14).

La cronologia delle Linee Guida finora adottate dalle autorità regolatorie Europee è riportata in Figura 4.

La notevole differenza tra i farmaci biologici e farmaci tradizionali di sintesi ha generato un ampio dibattito in merito alla documentazione ritenuta valida per l'immissione in commercio dei biosimili. Le autorità regolatorie hanno concluso che la valutazione di idoneità alla commercializzazione sarà fatta su base individuale, e che nel giudizio verranno presi in esame dati aggiuntivi di natura preclinica e clinica che l'Azienda deve necessariamente presentare.

Su queste basi, le autorità sanitarie Europee hanno già approvato l'immissione in commercio dei primi biosimili, con un definito iter regolatorio e specifiche Linee Guida. Tuttavia, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà necessario in ogni Paese membro completare l'iter relativo al prezzo e alla rimborsabilità. Infatti, le modalità con cui viene regolamentata la gestione di un farmaco a livello distributivo e la relativa prescrizione sono competenza dei singoli stati, e vengono definiti a livello locale.

In proposito, le autorità sanitarie di Francia, Germania, Spagna e Svezia hanno già deciso di regolamentare la non sostituibilità "automatica", attribuendo al medico la responsabilità della prescrizione. In Italia, eventuali decisioni in merito non sono state ancora formalizzate.

L'OPINIONE DEGLI ESPERTI

A tutela della sicurezza del paziente e delle regole previste dall'EMEA, il *Panel* Italiano di Esperti, che ha preso in esame le principali caratteristiche dei farmaci biotecnologici e dei loro biosimili, ha concordato sull'opportunità di raccomandare quanto segue.

1. È utile informare la comunità medica e scientifica delle profonde differenze tra farmaci generici e biosimili.

Con l'arrivo in commercio dei biosimili, il dibattito si sposta sulla loro gestione più appropriata nella pratica clinica di ogni Paese comunitario: la definizione delle regole amministrative locali e delle misure educazionali non rientra infatti tra i compiti delle autorità rego-

Cronologia delle linee guida EMEA

► *Guideline on similar biological medicinal products*, Ottobre 2005

► *Guidelines on biosimilars containing biotechnology-derived proteins as active substance*

- **Qualità**, Febbraio 2006
- **Non-clinica/Clinica**, Febbraio 2006

► Allegati specifici di prodotto/classe

su biosimili contenenti:

- **Insulina**, Febbraio 2006
- **Granulocyte colony stimulating factor**, Febbraio 2006
- **Somatropina**, Febbraio 2006
- **Eritropoietina**, Marzo 2006

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/biosimilar/biosimilarfin.htm>

Fig. 4

latorie centrali, ma è demandata a ogni stato membro.

Una capillare educazione degli operatori sanitari sul tema potrebbe prevenire gravi conseguenze derivanti da un'erronea comprensione o una scarsa attenzione alle regole previste.

Per garantire la sicurezza del paziente, i biosimili dovranno essere impiegati in modo corretto, rispettando a livello locale quanto già previsto dalle autorità centrali.

Gli operatori sanitari dovranno conoscere le modalità di prescrizione di queste alternative terapeutiche, l'importanza della tracciabilità e l'assenza di intercambiabilità automatica tra biosimili e tra un biosimile e il farmaco biotecnologico originario.

2. Nell'impiego clinico di un biosimile si deve considerare che non si tratta di una copia esatta del biologico originario.

Non vi devono essere preclusioni teoriche al loro impiego clinico, in quanto si tratta di farmaci autorizzati a seguito di un complesso processo decisionale, basato su criteri fondamentali di qualità, sicurezza ed efficacia.

Tuttavia, il *panel* prende atto di come da tempo gli esperti abbiano già raccomandato ai medici di agire con cautela nell'eventuale sostituzione del farmaco biotecnologico originario con un biosimile. Anche l'importanza di una corretta farmacovigilanza *post-marketing* è stata più volte sottolineata (4).

3. La scelta terapeutica del medico dovrebbe essere rispettata.

Se si recepiscono le disposizioni dell'EMEA, il farmacista, al quale viene presentata una ricetta medica che contiene la prescrizione di un farmaco biotecnologico, non potrà proporre come alternativa un biosimile eventualmente in commercio, benché caratterizzato da uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario.

4. È indispensabile garantire un'adeguata farmacovigilanza.

La farmacovigilanza *post-marketing* è oggetto di una precisa disposizione dell'EMEA e come tale dovrebbe essere ottemperata.

14) La farmacovigilanza *post-marketing*:

- a. È richiesta dalle autorità sanitarie allo stesso modo che per ogni altro farmaco in commercio
- b. È oggetto di una precisa disposizione dell'EMEA e come tale dovrebbe essere ottemperata
- c. In Europa non è stato ancora definito come dovrà essere effettuata
- d. Si avvale di uno specifico registro.

15) Quale principio fondamentale deve governare la scelta terapeutica?

- a. La governance
- b. La sicurezza del paziente
- c. L'efficacia della terapia
- d. L'esperienza pregressa.

TEST DI VERIFICA

11) Quali fattori influenzano il potenziale immunogenico di un biosimile?

- a. Sono molti fattori, e alcuni non sono ancora ben noti
- b. Gli stessi che influenzano il potenziale immunogenico di un farmaco di sintesi chimica
- c. Conservazione e manipolazione
- d. Il contenuto proteico e alcune caratteristiche fisiche.

12) Come deve essere prescritto un biosimile?

- a. Allo stesso modo di un farmaco generico
- b. Il farmaco biosimile deve essere prescritto in modo da essere identificato univocamente, ovvero con il nome commerciale
- c. Non è stato ancora definito dalle autorità Europee come dovrà essere prescritto
- d. Con il solo nome della molecola oppure con il nome commerciale.

13) Il farmacista che riceve la prescrizione di un farmaco biotecnologico può proporre come alternativa un biosimile?

- a. Sì
- b. Le autorità Europee non si sono ancora espresse in merito a questo argomento
- c. È autorizzato a farlo, ma è una pratica sconsigliabile
- d. No, neppure nel caso in cui il biosimile sia caratterizzato da uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario.

CONCLUSIONI

La creazione di nuove regole che stabiliscono uno specifico iter di approvazione all'immissione in commercio dei biosimili ha portato a un ampliamento dell'armamentario terapeutico, con la prospettiva di generare una riduzione dei costi dei farmaci biotecnologici. L'EMEA ha sviluppato un percorso trasparente e saldamente ispirato alle evidenze scientifiche disponibili, fornendo una guida di riferimento per l'industria del settore.

I biosimili sono ora una realtà terapeutica. Tuttavia, la riduzione dei costi non deve rappresentare l'unico criterio che il medico deve considerare nella decisione su quale tipo di farmaco prescrivere.

La scelta terapeutica deve innanzitutto tenere conto del fatto che le autorità regolatorie, gli scienziati e la medicina in generale riconoscono che i biosimili non sono copie esatte dei biologici originari e che pertanto il loro impiego terapeutico non è governato dalle stesse regole previste per i farmaci generici.

La sicurezza del paziente deve in ogni caso costituire il principio fondamentale che governa la scelta terapeutica, che deve essere affidata esclusivamente al medico, che potrà condividerla con il paziente stesso.

RIASSUNTO

I biosimili sono farmaci che si propongono come versioni 'copia' dei biotecnologici per i quali è scaduto il brevetto. Il loro imminente ingresso nell'arsenale terapeutico impone la conoscenza delle regole previste in ambito europeo per utilizzarli nella pratica clinica.

Nel settembre 2007, un panel italiano di esperti - costi-

tuito da due nefrologi, un immunologo-internista, un oncoematologo, una farmacologa e una farmacista ospedaliera ha preso in esame le principali caratteristiche dei farmaci biotecnologici e le problematiche affrontate dalle autorità regolatorie nel definire uno specifico percorso che ha portato all'approvazione europea dei primi biosimili.

Il panel ha concordato sull'importanza di informare la comunità medica e scientifica che i biosimili non sono copie esatte dei farmaci biotecnologici originari e che le regole previste per il loro impiego clinico non sono le stesse che governano l'uso dei generici dei farmaci di sintesi chimica.

La sicurezza del paziente deve costituire in ogni caso il

principio fondamentale per la scelta terapeutica, che deve essere affidata esclusivamente al medico.

RINGRAZIAMENTI

La presente pubblicazione è stata realizzata con il contributo educazionale non vincolante di Janssen-Cilag S.p.A.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavlou AK. The market of therapeutic recombinant proteins to 2010. *J Commerc Biotechnol* 2004; 10: 363-7.
2. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 406-10.
3. Kuhlmann MK, Goldsmith D, Covic A. Biosimilars: current status. *Int J Pharm Med* 2007; 21 (3): 199-206.
4. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic lowmolecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005; 11 (1): 11-7.
5. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 30 ottobre 2005.
6. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community Code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 30 April 2004; 136: 34-57.
7. Locatelli F, Goldsmith D. Biosimilars: uncharted territory. *J Nephrol* 2007; 20: 265-7.
8. Crommelin DJ, Storm G, Verrijk R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharm* 2003; 266: 3-16.
9. Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl. 1): S67-6.
10. Singh AK. Poster presented at the World Congress of Nephrology, 21-25 April 2007, Rio de Janeiro, Brazil.
11. Ronco C. Biosimilars: how similar are they? *Int J Artif Organs* 2005; 28 (6): 552-3.
12. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. 22 febbraio 2006. Disponibile su <http://www.emea.europa.eu/>
13. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. 22 febbraio 2006. Disponibile su <http://www.emea.europa.eu/>
14. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005. 22 febbraio 2006. Disponibile su <http://www.emea.europa.eu/>