

## **BIOSIMILARI. OPPORTUNITA' E PROBLEMATICHE**

Tra i problemi più difficili da risolvere in termini assoluti con i quali il sistema farmaceutico è tenuto a confrontarsi urgentemente è la regolamentazione dell'immissione in commercio dei farmaci biotecnologici simili a quelli già presenti ma non più coperti da copertura brevettuale. Infatti, la prima generazione di farmaci biotecnologici si sta rapidamente avvicinando alla scadenza brevettuale, o l'ha già superata, e malgrado ciò l'emanazione di norme *ad hoc* per l'immissione in commercio di questi farmaci è ancora *in fieri*.

Intanto, la denominazione di questi farmaci biotecnologici "generici" è già controversa. Molti nomi sono stati proposti, tra i quali biogenerico, *second entry biological*, *subsequent entry biological*, prodotto biologico non brevettato, *follow-on biologic*. Per i motivi che saranno esposti in seguito, e principalmente per l'impossibilità di ricreare un farmaco biotecnologico identico in due ambienti diversi, crediamo che il termine **biosimilare**, adottato appositamente dalla *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), sia il più appropriato e sarà pertanto utilizzato in questo documento.

Tra i primi prodotti biotecnologici immessi nel mercato agli inizi degli anni '80 vi sono stati l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita umano, il GCSF (granulocyte colony-stimulating factor), e l'eritropoietina. Da allora sono stati registrati e commercializzati più di 150 prodotti tra Europa, Nord America, Giappone e Australia (1). Inoltre, un vasto numero di altri prodotti biotecnologici è in fase di registrazione o sviluppo clinico, rafforzando l'idea che questi prodotti rappresenteranno una forza importante sul mercato farmaceutico (1). E' quindi ovvio che le linee guida regolatorie che saranno utilizzate per la prima generazione di biosimilari avranno forti ed immediate ricadute per molti altri biofarmaceutici che progressivamente vedranno esaurite le loro protezioni brevettuali (2).

Prima di inoltrarci nella disamina delle linee guida in corso di emanazione da parte dell'EMA è opportuno sottolineare i motivi tecnico-scientifici per i quali da parte delle autorità regolatorie non si è ritenuto applicabile ai biosimilari la legislazione vigente per i farmaci generici, o, in altre parole, quali sono le differenze sostanziali tra queste due classi di farmaci (cfr. 3-7 per alcune monografie su questo tema).

- i) Un prodotto farmaceutico tradizionale ha **dimensioni** relativamente piccole, con pesi

molecolari tra i 50 e i 1.000 Dalton. La sua identità chimica può essere confermata con tecniche strumentali precise, quali la spettrometria di massa e la risonanza magnetica nucleare. Inoltre, queste apparecchiature permettono anche l'identificazione di contaminanti ed impurezze, quali intermedi di reazione, etc. Un prodotto biofarmaceutico ha dimensioni significativamente superiori, nell'ordine dei 5-200 kDa, e la sua analisi si fonda su saggi meno sensibili, quali l'elettroforesi ed i saggi biologici.

ii) La **sintesi** di un prodotto farmaceutico tradizionale è dipendente dall'esperienza e capacità dell'operatore, ma è per definizione ripetibile in laboratori diversi. Infatti, le sintesi iniziano da substrati commercialmente disponibili o reperibili, e si basa su proprietà canoniche e descritte della chimica. D'altra parte, un prodotto biotecnologico, per definizione, dipende dai *tool* utilizzati, oltre che dalle capacità dell'operatore. I principali *tool* necessari sono rappresentati dal vettore di espressione e dalla linea procariotica o eucariotica utilizzata. Poiché tali *tool* non sono commercialmente disponibili, e per definizione ceppi batterici, di lievito, o linee cellulari crescono clonalmente generando unicità nei diversi laboratori, due prodotti biotecnologici non risulteranno mai identici. Le modifiche post-traslazionali, i livelli di glicosilazione, la percentuale di proteine incomplete e la resa, solo per menzionare alcune importanti variabili, genereranno differenze tra due prodotti biofarmaceutici prodotti in due stabilimenti diversi. In un interessante studio comparativo sono stati confrontati attraverso gel *isoelectric focusing* 11 epoetine  $\alpha$  commercializzate nell'Est asiatico e in Sud America. Ciascuna di queste epoetine presentava una sua identità molecolare evidente, attribuibile a stati di glicosilazione diversi (5). Per esemplificare meglio le possibili differenze cliniche tra i diversi gradi di glicosilazione di proteine terapeutiche, è forse appropriato ricollegarsi alla glucocerebrosidasi, una proteina utilizzata nella malattia di Gaucher. Nella sua forma naturale essa possiede il 12% di glicosilazione, mentre nella forma ricombinante ne possiede solo il 6%. È stato dimostrato però che la forma ricombinante è nettamente superiore clinicamente rispetto al prodotto di estrazione (8). Non è peraltro solo la glicosilazione che può modificare significativamente le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di un prodotto. Ad esempio, uno studio comparativo sull'emivita di sei somatropine (di identico peso molecolare e non glicosilate) presenti in commercio ha dimostrato che l'emivita di questi composti varia dalle 1.75 alle 7-10 ore (4).

iii) La **purificazione** di un prodotto farmaceutico tradizionale si basa spesso su procedure

standardizzate composte da pochi passaggi. Questo è anche facilitato dal fatto che il prodotto finale è spesso la componente principale della reazione, e anche se non lo fosse, le specie chimiche presenti nel volume di reazione sarebbero qualitativamente limitate e note. Inoltre, come già enunciato al punto (i) la purificazione può essere facilmente monitorata con strumentazioni altamente sensibili. In un prodotto biotecnologico, il prodotto voluto deve essere purificato da una cellula procariotica o eucariotica. Quindi, quantitativamente, il prodotto voluto è presente in una componente percentualmente bassa. Inoltre, le specie “contaminanti” sono preponderanti qualitativamente e, come enunciato al punto (ii), probabilmente leggermente diverse da laboratorio a laboratorio. Le metodiche di purificazione dovranno quindi sempre essere adattate ad una situazione e la resa qualitativa e quantitativa non sarà mai identica. A complicare questo quadro, la scarsa sensibilità dei metodi analitici non permetterà un’accurata verifica delle differenze.

- iv) Un prodotto farmaceutico tradizionale può interferire con il **sistema immunitario**, dando, ad esempio, fenomeni di ipersensibilità, allergici o di autoimmunità. Queste reazioni al principio attivo o agli eccipienti, ben note ai farmacologi, sono intrinseche al paziente, e quindi difficilmente sono attribuibili ad una produzione farmaceutica specifica. E’ ovvio che gli eccipienti dei prodotti biotecnologici si comporteranno in maniera identica. D’altra parte, il principio attivo stesso, o i suoi naturali contaminanti (vedi punto iii), per le loro caratteristiche fisicochimiche diverse, potranno invece essere dotati di una immunogenicità diversa. I fattori che possono influenzare l’immunogenicità di un prodotto biotecnologico sono molteplici. Ad esempio, proteine non-umane, quali streptochinasi e calcitonina di salmone, sono immunogeniche. Malgrado ciò, anche proteine identiche a proteine umane, quali eritropoietina, interferon  $\alpha_2$  e  $\beta$ , possono dare fenomeni di immunogenicità. D’altra parte, vi sono molteplici casi di proteine dissimili da quelle umane che non hanno portato ad aumenti di immunogenicità. Ovviamente, la sequenza non è l’unico fattore che determina l’immunogenicità di una proteina, poiché è stato dimostrato che anche lo stato di glicosilazione, il tipo di cellula eucariotica o procariotica utilizzata, i contaminanti residui del processo di purificazione, la formulazione e le modalità di conservazione, la dose e la lunghezza del trattamento possono contribuire. A complicare questo quadro è l’impossibilità di poter valutare o prevedere questi fenomeni con studi preclinici *in vitro* o *in vivo*.
- v) La **stabilità** dei prodotti farmaceutici tradizionali e dei biofarmaceutici è un altro aspetto

da monitorare. La maggior parte dei principi attivi vanno incontro a degradazione con una cinetica di ordine I, e normalmente questo comportamento può essere modellato tramite l'equazione di Arrhenius per diverse temperature e per tempi prolungati. La grandezza delle molecole biotecnologiche, associata alla complessità della loro struttura terziaria e alle modificazioni post-traslazionali, fa sì che è improbabile che gli stessi principi possano essere applicati anche ai biofarmaceutici. Viste le differenze tra biosimilari, si può quindi estrapolare che la stabilità sarà diversa tra il prodotto biotecnologico innovativo e i biosimilari susseguenti.

Per le ragioni qui sopra esposte è pertanto importante che tutti gli attori protagonisti dello scenario farmaceutico e sanitario comprendano un principio fondamentale in questo campo: biosimilare non può essere sinonimo di generico. Questo non significa che il biosimilare sia necessariamente un farmaco inferiore, anzi è auspicabile che la loro introduzione possa contribuire a migliorare il trattamento e la qualità di vita dei pazienti, oltre a ridurre i costi del sistema sanitario nazionale.

Considerata questa conclusione, è ovvio che le procedure legislative in atto per i farmaci generici non possono essere utilizzate per l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari. D'altronde questa visione è già stata espressa sia dalla FDA che dall'EMA (cfr. i siti [www.fda.gov](http://www.fda.gov) e [www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)). Non crediamo che questo documento debba dilungarsi sulle procedure da rispettare per produzione e per il controllo-qualità del biosimilare, ma è ovvio che queste dovrebbero essere, anche per le possibili conseguenze, della più alta qualità. Inoltre, riteniamo opportuno che i farmaci biotecnologici siano considerati individualmente e che le linee guida iniziali diano spazio ad interpretazione da parte degli organismi regolatori a seconda dei casi. Infatti, proprio per le ragioni sopraelencate è ovvio che la classe dei farmaci biotecnologici sia altamente disomogenea.

Per quanto riguarda la documentazione necessaria per l'immissione in commercio riteniamo che:

- 1) Prima di iniziare la sperimentazione clinica, il farmaco dovrebbe essere caratterizzato con studi preclinici. Tali studi dovrebbero essere comparativi con il prodotto biofarmaceutico di riferimento come standard. Gli studi *in vitro* dovrebbero essere indirizzati alla validazione dell'azione farmacodinamica del biosimilare. Gli studi *in vivo* dovrebbero essere anch'essi comparativi e dovrebbero, ove possibile, studiare un'attività clinicamente rilevante del biosimilare. Le linee guida dell'EMA suggeriscono che uno studio di tossicità con dosaggio ripetuto dovrebbe essere approntato, includendo dosaggi tossicocinetici (e.g. titoli anticorpali). Inoltre, esse suggeriscono che altri studi di *routine* tossicologici non dovrebbero

essere necessari, a meno che non vi siano motivi per ritenerli idonei. Tale punto di vista, per quanto parzialmente condivisibile, ci sembra obiettabile. Crediamo, infatti, data la non identità dei composti, che almeno lo studio di “reproductive toxicology” e di mutagenicità dovrebbero essere eseguiti, o tale non esecuzione dovrebbe essere menzionata nel RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto).

- 2) Concordiamo con l’EMA nel ritenere che uno studio comparativo di Fase 1 con il prodotto innovatore per valutare la similitudine dei parametri farmacocinetici sia indispensabile. Tale studio potrebbe essere utilizzato anche, ove possibile, per ottenere informazioni farmacodinamiche sul biosimilare stesso (ad esempio, utilizzando biomarker di attività). Anche in questo caso, tuttavia, rimane a nostro parere indispensabile una verifica clinica di efficacia (vedi il punto 3).
- 3) Uno studio comparativo di Fase 3 dovrebbe essere eseguito per valutare l’efficacia terapeutica del biosimilare. Inoltre, lo studio clinico dovrà includere un numero sufficiente di pazienti per permettere di smascherare i possibili effetti collaterali, tossici e immunogenetici della molecola. L’EMA ritiene che, nel caso vi sia più di una indicazione terapeutica, sarebbe in questa fase sufficiente dimostrare l’efficacia del biosimilare su una singola indicazione, ed estrapolare tale efficacia anche alle altre indicazioni. Malgrado questa visione possa non essere condivisibile in termini assoluti, poiché è possibile che l’efficacia terapeutica possa essere diversa nelle diverse patologie, ad esempio se i tessuti bersaglio sono diversi, riteniamo indispensabile che, dopo la registrazione del biosimilare, si approntino studi di farmacovigilanza attiva per dimostrare, in un periodo di tempo limitato, anche l’efficacia terapeutica nelle altre indicazioni. Tale situazione dovrebbe in ogni caso essere chiarita nell’RCP.

Come detto in precedenza, un farmaco biosimilare non è equiparabile ad un farmaco generico. E’ nostro parere che il paziente e gli operatori sanitari dovrebbero essere al corrente dell’anamnesi farmacologica accurata del paziente e quindi sarebbe importante che, ove esistesse più di un biosimilare, fosse possibile ricostruire la terapia del paziente con certezza. Questo è reso ancora più importante dal ruolo preponderante che la farmacovigilanza assumerà sia nel contesto dell’efficacia (vedi sopra) che nel contesto degli effetti collaterali e dell’immunogenicità. E’ quindi necessario che i diversi biosimilari siano chiaramente riconoscibili, anche tra loro, ma nel contempo sia comprensibile che fanno parte della stessa classe terapeutica. A tal fine sono stati proposti vari metodi, tra i quali, ad esempio, quello di indicare con numeri romani progressivi i vari biosimilari

registrati. Tale soluzione ci sembra accettabile, ma, vista la globalizzazione del mercato farmaceutico, incluso il mercato elettronico, ci sembrerebbe appropriato che tale numero romano progressivo fosse concordato tra le varie agenzie regolatorie. A sottolineare l'importanza di questo aspetto, il 4-6 aprile 2006, si è tenuto a Ginevra un meeting della WHO che ha creato un "ad hoc expert group" dell'INN (*International Non-Proprietary Name*) con lo scopo di esaminare le differenti possibilità e raccomandazioni per una razionale classificazione dei biosimilari.

In ultimo, ma non meno importanti, sono da analizzarsi le problematiche di ordine pratico che subentreranno nella operatività quotidiana al momento dell'immissione in commercio dei biosimilari, quando medici e strutture sanitarie si troveranno nella necessità/opportunità di poter optare per i biosimilari od i prodotti originari, introducendo nel processo decisionale anche considerazioni di convenienza economica non affatto trascurabili.

Fondamentalmente occorrerà porsi alcune domande: quali pazienti sono immediatamente candidabili al trattamento con biosimilari senza riserve e quali invece con maggiore attenzione; chi dovrà decidere in materia di sostituzione del trattamento da farmaco originario a biosimilare e su quali basi, se cioè debba accordarsi facoltà di sostituzione automatica o motivata; infine, in che misura la sostituzione da un biosimilare all'altro possa ripetersi nel tempo e con quali ripercussioni.

Alla prima domanda è come sempre difficile rispondere in termini generali, ogni paziente rappresentando una realtà clinica propria. Si può peraltro ipotizzare che i pazienti di nuova diagnosi che siano "drug naive" non pongano particolari problemi alla rapida adozione dei biosimilari. Pazienti con storia clinica complessa in termini di raggiungimento della risposta terapeutica, magari con tentativi ripetuti con i vari farmaci originatori (se ve ne fossero stati in alternativa l'uno con l'altro) o con diverse dosi, sarebbero senz'altro da spostare con estrema cautela dal trattamento in cui si sono stabilizzati. E' chiaro che solo il personale medico si troverà nella condizione di poter intravedere tutte le implicazioni di un passaggio al biosimilare, decisione alla quale deve concorrere non solo il fattore economico, pur importantissimo, ma anche la conoscenza dell'anamnesi farmacologica e della storia clinica del singolo paziente. A questo proposito, ancora una volta appare imprescindibile la necessità di poter tracciare adeguatamente l'impiego di quali prodotti biotecnologici siano stati utilizzati dai singoli pazienti.

Ciò ci porta ad affrontare la seconda domanda, se cioè debba esserci sostituzione automatica, senza previo avvallo medico, alle prescrizioni tra un farmaco originatore ed un biosimilare come pure tra un biosimilare ed un altro prodotto da altra azienda. In virtù delle considerazioni prima espresse sulla necessità di acquisire dati su vasta scala dalla vigilanza *post-marketing* per ottenere una valutazione finale del potenziale di immunogenicità di ciascun singolo prodotto, riteniamo che la

sostituzione senza previo avvallo del clinico sia non raccomandabile, al fine di poter con maggiore certezza tracciare il percorso terapeutico dei singoli pazienti e sviluppare eventualmente i dovuti collegamenti tra i “*finding*” di farmacovigilanza e l’effettiva esposizione dei pazienti ai singoli prodotti. D’altra parte, la non sostituibilità automatica, senza consenso del medico è un processo già ampiamente adottato in molti paesi europei anche per specifici farmaci generici (i cosiddetti “*critical dose drugs*”) quali gli antiepilettici e gli immunosoppressori. Tale non-sostituibilità (tra originatore e biosimilare e viceversa) potrebbe essere per ciascun prodotto limitata agli anni iniziali di introduzione nel mercato, per poi essere rivalutata alla scadenza di questo periodo.

Per quanto concerne la terza questione, relativa alla accettabilità o meno di ripetute sostituzioni delle prescrizioni, le medesime considerazioni dovrebbero scoraggiare il ricorso indiscriminato a questo approccio, pur in presenza della supervisione medica. Fino a quando non si sarà accumulata dalla farmacovigilanza l’evidenza minima richiesta per poter concludere che tra i vari prodotti non sussistono differenze in termini di potenziale immunogenico, la sostituzione ripetuta va considerata quale un teorico rischio aggiuntivo e pertanto andrebbe scoraggiato.

L’adozione di linee guida *ad hoc* sull’intera problematica di introduzione e di gestione dei biosimilari sarebbe un passo auspicabile, destinato a portar chiarezza nel processo decisionale anche al fine di non vanificare in irrazionali paure o in superficiali valutazioni l’opportunità offerta da questo sviluppo del mercato farmaceutico.

#### Referenze:

- 1) Pavlou AK (2004) The market of therapeutic recombinant proteins to 2010. *J. Commercial Biotechnology*. 10:363-367.
- 2) Griffiths S (2004) Betting on biogenerics. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 3:197-198.
- 3) Roth RI, Fleisher NM (2005) Scientific issues for biogenerics/biosimilars. *J Generic Medicines*. 2:125-132
- 4) Raines LJ (2002) Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigms are inapplicable to biotechnology products. *J. Biolaw and Business*. 5
- 5) Schellekens H (2005) Follow-on biologics: challenges of the ‘next generation’. *Nephrol Dial. Transplant* 20 (suppl 4): iv31-iv36.
- 6) Shellekens H (2002) Bioequivalence and the immunogenicity of pharmaceuticals. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 1:457-462.
- 7) Ronco C (2005) Biosimilars: how similar are they? *International Journal of Artificial*

*Organs.* 28:552-553.

- 8) Grabowski GA et al (1995) Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann. Int. Med.* 1995 122:33-39.