

Biosimilari

Opportunità nella terapia con la nuova generazione di farmaci



Quelli con l'arcobaleno

mepha





Sommario

*Dalla fabbricazione del pane, del vino
e della birra alla produzione di farmaci a
elevata tecnologia*

Una breve panoramica

Prefazione	4
Campi d'impiego della biotecnologia	5
Cosa sono i biosimilari?	8
I biosimilari ampliano le possibilità	12
Il codice genetico universale: Base dei biofarmaceutici	13
La produzione di biofarmaceutici	15
Simili ma non identici	19
I prodotti biotecnologici comportano rischi?	21
I biosimilari sono ...	23

La storia dei prodotti ottenuti con metodi biotecnologici si dilunga ormai da oltre 5000 anni, da quando l'uomo ha iniziato a servirsi di questo metodo nella produzione del pane (fermentazione dei lieviti), del vino e della birra (fermentazione alcolica). A quei tempi i sumeri già conoscevano dei metodi per la fabbricazione della birra che è diventata possibile soltanto con l'impiego dei microrganismi.

Anche durante la produzione dei derivati del latte quali lo yogurt o il formaggio ci si serve di questo processo di produzione, e quindi, esso soprattutto in Svizzera ha una lunga tradizione.

Mepha AG, un'impresa svizzera, si impegna nel campo della biotecnologia e, in collaborazione con partner specializzati e competenti, sarà in grado di offrire farmaci biotecnologici soprattutto nel campo dell'oncologia.

Oggi giorno, la biotecnologia trova impiego nei più vari campi della vita ed è suddivisa in base al settore d'impiego. Così la «biotecnologia verde» è impiegata nell'agricoltura, la «biotecnologia rossa» in medicina, la «biotecnologia blu» serve a ricavare prodotti di provenienza marina, e nella «biotecnologia bianca» si usano per esempio determinate cellule per la produzione di antibiotici.

Come ultimo e più recente campo d'impiego della biotecnologia, adesso questa tecnica viene usata anche per la produzione di farmaci.

Il percorso classico per arrivare a un farmaco efficace di regola è molto impegnativo, lungo e pieno di rischi. Per molto tempo è stato possibile trovare principi attivi adeguati soltanto tramite test casuali. Per arrivare a un possibile impiego nei pazienti, occorre dai 10 ai 15 anni.

Alcuni principi attivi poi, a causa della loro complessità, assolutamente non si possono produrre con una sintesi chimica. Ne fanno parte principi attivi quali l'insulina, l'interferone, i vaccini, l'ormone della crescita o i fattori di coagulazione del sangue.

Anche la biotecnologia nel campo della medicina (biotecnologia rossa) può oggi vantare 25 anni di storia. Il suo principale campo d'impiego è la produzione di principi attivi destinati al trattamento di gravi malattie. Il primo tra i principi attivi di questo tipo è stata una sostanza proteica umana, l'insulina per il trattamento del diabete, che poteva essere ricavata dall'*Escherichia coli* (*E. coli*). Nel 1982, questa sostanza proteica è stata per la prima volta approvata negli Stati Uniti d'America per la commercializzazione.



Medicina

Ambiente



Ricerca

Agricoltura

Cosa sono i biosimilari?

Tutti i farmaci prodotti con metodo biotecnologico sono in un certo senso unici, a causa della loro origine da cellule viventi, della loro struttura estremamente complessa e del loro processo produttivo complicato.

Il preparato finale, così come può essere somministrato ai pazienti, è il risultato di un processo produttivo estremamente complesso.

Poiché i termini di protezione di questi costosi preparati biotecnologici adesso stanno scadendo o sono già scaduti, gradualmente arriveranno sul mercato preparati successivi meno costosi, i cosiddetti biosimilari, e di questo beneficeranno soprattutto i pazienti interessati.

I biosimilari, così come anche i corrispondenti preparati di riferimento, sono farmaci prodotti con metodo biotecnologico. Nella maggior parte dei casi, si tratta di sostanze proteiche caratterizzate da una struttura complessa. Per la produzione di biosimilari occorre impiegare cellule viventi, che quasi per incarico da parte dell'uomo, formano la sostanza proteica desiderata.

Pertanto, a differenza dei farmaci prodotti con metodo sintetico, non esiste la possibilità, a causa delle differenze nella struttura molecolare, nelle proprietà molecolari e nel processo produttivo, di produrre un farmaco generico.

I biosimilari, in riferimento alla loro struttura molecolare, sono simili al prodotto di riferimento, ma non identici a esso. Per quanto riguarda la loro azione e la loro tollerabilità, sono equivalenti. Ciò deve essere documentato conducendo vasti studi clinici.

Nella storia dei farmaci prodotti con metodo biotecnologico, i biosimilari aprono una nuova era che nei prossimi anni vedrà uno sviluppo vertiginoso.



I biosimilari si differenziano dai generici nei seguenti punti:

	<i>Generico</i>	<i>Biosimilare</i>
Denominazione	generico	biosimilare (prodotto successore)
Preparato relativo	preparato originale	preparato di riferimento
Produzione	tramite sintesi chimica	tramite cellule viventi
Procedimento produttivo	produzione non complicata tramite sintesi chimica	procedimento produttivo complicato e complesso tramite cellule viventi
Molecola	sostanza chimicamente definita	proteina o peptide
Struttura del principio attivo	semplice, ben definita	altamente complessa
Peso molecolare	basso	molto elevato
Dimensioni della molecola	piccola	molto grande
Costi di sviluppo	CHF 2–4 milioni	CHF 80–160 milioni
Reazioni immunitarie	rare	diversa frequenza, a seconda della proteina
Conservazione	spesso possibile a temperatura ambiente	tra 2 e 8°C (frigorifero)

Sullo sfondo del fatto che il numero delle persone oltre i 60 anni fino al 2015 aumenterà almeno del 15% e che questo gruppo di pazienti in media ha necessità 3–4 volte maggiore di farmaci rispetto ai trentenni, come conseguenza si osserverà una crescita enorme dei costi nel sistema sanitario.

Occorre poi considerare che molti farmaci prodotti con metodo biotecnologico sono spesso impiegati in malattie croniche quali il diabete, il cancro, l'insufficienza renale cronica e la sclerosi multipla. L'uso di questi farmaci cresce di oltre il 20% ogni anno.

Già attualmente, i costi dei farmaci prodotti con metodo biotecnologico sono, per paziente, in media più elevati rispetto a quelli dei farmaci classici. Inoltre, la quota dei farmaci prodotti con metodo biotecnologico aumenterà.

L'imminente scadenza dei termini di protezione di vari preparati prodotti con metodo biotecnologico apre nuove possibilità:

- questi preparati a elevato prezzo, costosi, grazie all'immissione sul mercato di biosimilari diventano più vantaggiosi, poiché la concorrenza fa abbassare il prezzo
- questi risparmi sui costi dei preparati possono a loro volta essere utilizzati perché un numero maggiore di pazienti possa beneficiare delle terapie con biotecnologici
- la concorrenza stimola la ricerca, con lo scopo di trovare nuove sostanze efficaci, poiché il preparato di riferimento viene sostituito sempre di più da biosimilari più vantaggiosi

Dal gene alla proteina

Le sostanze proteiche rappresentano i mattoni fondamentali della vita. Esse formano le fibre muscolari, cellule nervose o gli ormoni. Inoltre, le proteine, sotto forma di enzimi, regolano i processi metabolici oppure sono usate sotto forma di proteine strutturali nelle cellule animali e vegetali.

L'informazione genetica dell'uomo e degli animali è depositata nel nucleo di ogni cellula sotto forma di DNA (acido desossiribonucleico). Questo DNA, a sua volta, è formato da singole coppie di basi.

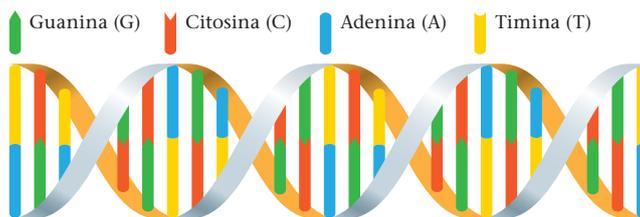
La produzione delle sostanze proteiche si basa sul cosiddetto codice genetico universale. La teoria che si cela dietro di esso, si sorregge sul fatto che qualsiasi DNA – non importa da quale organismo esso provenga – è trascritto, in qualsiasi altra cellula, nella stessa sequenza di aminoacidi e quindi nella stessa proteina.

Durante la produzione di sostanze proteiche, l'informazione memorizzata sul DNA viene letta e infine, tramite la sequenza delle coppie di basi, tradotta in determinate proteine.

Quindi, per ricavare i principi attivi proteici, si introduce il DNA umano all'interno di cellule facilmente coltivabili (cellule batteriche, cellule dei lieviti o cellule di mammiferi).

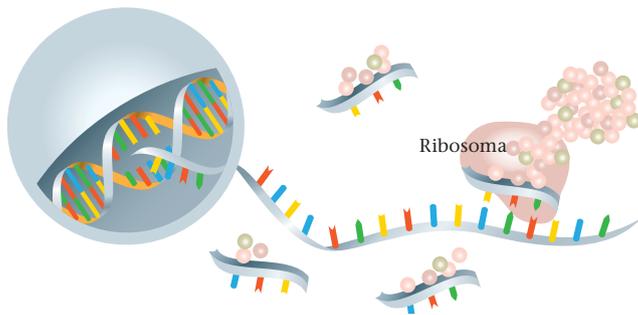
In seguito, queste cellule vengono fatte moltiplicare in modo che producano la proteina umana desiderata che successivamente potrà essere isolata e purificata.

Il DNA è costruito come una scala di corda, avvolta su se stessa. I suoi pioli sono formati dalle basi adenina e timina o citosina e guanina. Le informazioni necessarie per la costruzione delle proteine è insita nella sequenza delle basi. Questi segmenti di DNA si chiamano geni.

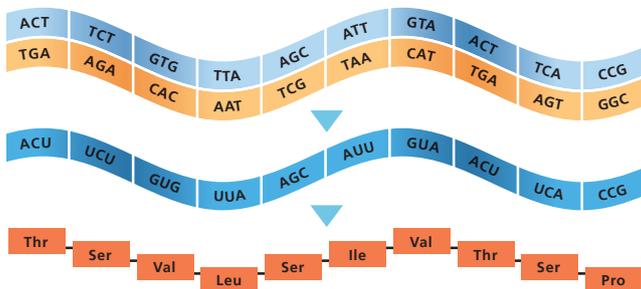


La produzione di biofarmaceutici

L'RNA messaggero (mRNA) trasporta la copia a singola elica del gene dal nucleo cellulare ai ribosomi, sui quali si forma una proteina. Questa determina la « caratteristica », vale a dire se e come il gene si esprime.



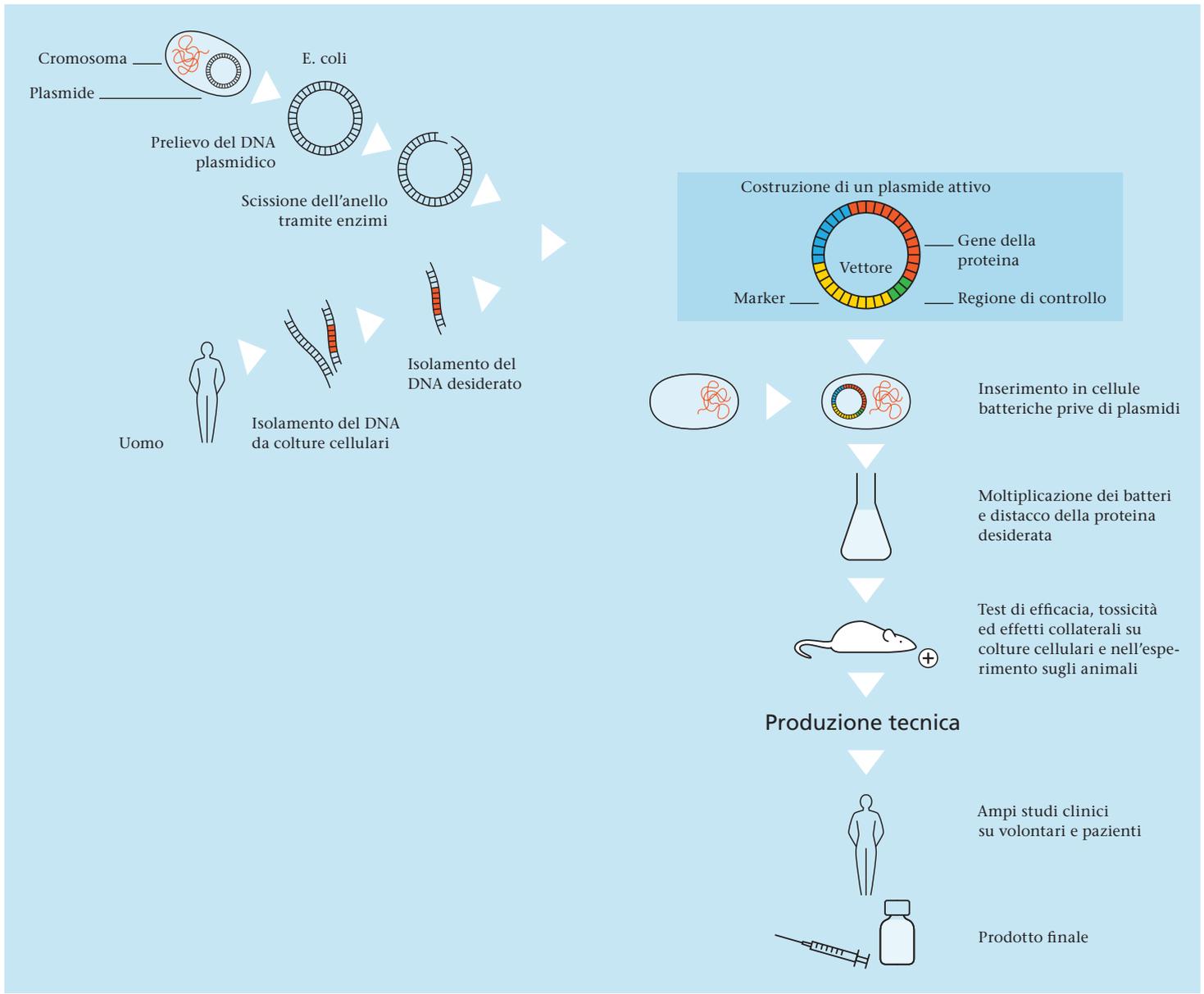
La copia del DNA contiene il codice che stabilisce quale dei 20 diversi aminoacidi deve essere inserito nella rispettiva proteina. Una sequenza di tre coppie di basi costituisce una tripletta. Una tripletta definisce un aminoacido.



Durante la produzione di un farmaco biotecnologico per uso umano si procede come segue:

- il gene responsabile della codifica della proteina umana sul DNA viene identificato
- il segmento desiderato del DNA viene isolato o prodotto per sintesi
- da un batterio adatto (per es. E. coli), viene prelevato il DNA plasmidico e scisso tramite enzimi
- a questo punto, il segmento del DNA umano viene inserito nel plasmide batterico tagliato
- questo plasmide batterico manipolato adesso viene ritrasferito in una cellula batterica priva di plasmide. Il risultato è una cellula batterica che porta in sé l'informazione genetica di una proteina umana
- successivamente, queste cellule batteriche vengono coltivate e lasciate moltiplicare
- appena le cellule batteriche hanno prodotto la proteina umana in quantità sufficienti, esse vengono aperte per estrarne la proteina e purificarla

continua a pagina 18





Simili ma non identici

segue da pagina 15

- adesso possono essere effettuati test sull'efficacia, sulla tollerabilità, sulla tossicità eccetera
- quando questi test si saranno conclusi con esito favorevole, si può procedere a un cosiddetto scaling-up, durante il quale i batteri ormai sono coltivati su vasta scala
- ciò avviene tramite la cosiddetta fermentazione in grandi container simili ai silos, quando le cellule batteriche portano nel loro interno la proteina umana desiderata, oppure in piccoli fermentatori a flusso, quando i batteri cedono la proteina umana desiderata al mezzo di coltura
- dopo aver separato la proteina desiderata dalle impurità, segue una sua purificazione con l'obiettivo di ottenere la proteina in una forma la più pura possibile
- con questa proteina adesso altamente purificata, può infine essere prodotto il farmaco desiderato, finito, per l'uso nell'uomo

I farmaci prodotti con tecnologia biologica pongono nuove esigenze per quanto riguarda lo sviluppo, l'omologazione, la produzione e la commercializzazione e richiedono una definizione propria per questa classe di farmaci.

I biosimilari sono da inquadrare come chimicamente simili al preparato di riferimento, ma equivalenti dal punto di vista terapeutico. La dimostrazione di questa equivalenza costituisce lo scopo del programma di studi clinici condotti sui pazienti.

Stessa azione, struttura differente

L'introduzione dei biosimilari sul mercato farmaceutico fa sì che in riferimento ai biosimilari si debba abbandonare il concetto del «generico». A causa della complessità dei preparati biotecnologici, l'approccio scientifico valido per l'omologazione di un generico classico non è più applicabile ai biosimilari.

Le differenze tra un biosimilare e un principio attivo chimicamente definito sono vaste e l'importanza terapeutica del farmaco prodotto con metodo biotecnologico, risultato finale di un processo produttivo lungo e complicato è scarsamente valutabile.

Per questo motivo, per i biosimilari è necessario condurre studi clinici che dimostrino che il biosimilare, in quanto a qualità, sicurezza, tollerabilità ed efficacia è equivalente al preparato di riferimento.

Questo procedimento richiede molto tempo ed è molto costoso ed è completamente diverso dal procedimento di omologazione per i generici.



I prodotti biotecnologici comportano rischi?

Questa «piccola differenza» è clinicamente rilevante?

Per definizione, i biosimilari non sono generici, poiché ci si può attendere che ci siano minime differenze tra un biosimilare e il suo preparato di riferimento.

Occorre rendersi conto che per i preparati prodotti con metodo biotecnologico possano esistere differenze clinicamente rilevanti anche tra i biologici originali con identica composizione, provenienti da diversi produttori. Ciò vale anche per i diversi lotti di uno stesso preparato (di riferimento) e in particolare quando il processo produttivo subisce variazioni, per esempio cambiando il luogo di produzione o modificando il processo produttivo.

Anche con minime variazioni della linea cellulare che produce la proteina umana possono verificarsi differenze clinicamente rilevanti tra il biosimilare e il prodotto di riferimento.

Per tutti i preparati biotecnologici, sia per i biosimilari, sia per i preparati di riferimento, sussiste, in linea di principio, il rischio di una reazione di incompatibilità.

Questo rischio è causato dal fatto che i preparati prodotti con tecnologia biologica sono proteine e che queste, per principio, possono provocare reazioni allergiche.

Per questo motivo, l'iniezione di queste sostanze proteiche può dare origine, nell'organismo, a un'attivazione del sistema immunitario, questo significa che l'organismo riconosce la proteina come «non appartenente al proprio organismo» e cerca di eliminarla o di combatterla.

Questa reazione immunitaria può essere illustrata con l'esempio della puntura dell'ape. In questo caso, il veleno dell'ape (una sostanza proteica) viene riconosciuto dall'organismo come sostanza estranea e combattuta sotto forma di una reazione immunitaria (tumefazione, arrossamento, dolore).

Nel caso dei preparati biotecnologici, l'attivazione del sistema immunitario può avere come conseguenza la formazione nel sangue dei cosiddetti anticorpi neutralizzanti che fanno sì che il farmaco non sia più in grado di agire.

In linea di principio, questo rischio sussiste con qualsiasi sostanza proteica. Per renderlo minimo, le autorità di omologazione dei Paesi richiedono ampie misure adatte a ridurre il rischio.

A brevi scadenze regolari, i preparati biotecnologici vengono esaminati dalle autorità competenti per quanto riguarda gli effetti collaterali verificatisi, con l'obiettivo di poter mettere in atto una continua valutazione del rischio contro il beneficio.



I biosimilari sono ...

L'azienda che distribuisce il farmaco deve mettere a punto un piano speciale che stabilisca le varie misure da intraprendere nel caso in cui si dovesse verificare un effetto collaterale di origine immunitaria.

Inoltre, alle aziende che commercializzano il farmaco biotecnologico, si richiede di mettere in atto un sistema di sorveglianza funzionante al fine di rilevare e di classificare gli effetti indesiderati correlati al farmaco.

Per maggiori informazioni sull'argomento dei biosimilari, consultate il sito www.mepha.ch/sites/de/biosimilars/pages/biosimilars.aspx

- ... successori di un farmaco biologico per il processo produttivo del quale non sono più validi i termini di protezione
- farmaci high-tech prodotti con metodo biotecnologico
- in genere, principi attivi complessi di grandi dimensioni (proteine)
- preparati che richiedono un ampio know-how
- farmaci la cui produzione avviene tramite « tecnologia del DNA ricombinante » (un gene viene introdotto nella cellula ospite per la formazione di una proteina)
- farmaci con produzione costosa e che richiede molto tempo
- farmaci che devono percorrere un ampio programma di studi clinici, in precedenza stabilito dalle autorità
- farmaci fondamentalmente simili a un preparato di riferimento già omologato
- preparati per i quali è stata dimostrata, in ampi studi clinici su pazienti, un'efficacia terapeutica, una sicurezza e una tollerabilità equiparabili al preparato di riferimento
- farmaci da impiegare per lo stesso quadro patologico come il preparato di riferimento
- farmaci il cui rischio di dare origine a reazioni del sistema immunitario è controllato, tramite misure di riduzione del rischio, da parte delle autorità (piano di gestione del rischio, controllo post-marketing, rapporto periodico sulla sicurezza dopo la commercializzazione, sistema di farmacovigilanza ben funzionante)

23455-390801

Quelli con l'arcobaleno

