

# I BIOSIMILARI DELL'ERITROPOIETINA: SI APRE UN NUOVO CAPITOLO?



## Dr.ssa Lucia Del Vecchio

Divisione di Nefrologia e Dialisi

Ospedale A. Manzoni

23900 Lecco

✉ e-mail: luciadelvechio@yahoo.com

Il brevetto dell'epoetina alfa è scaduto in Europa nel dicembre 2004; quello dell'epoetina beta è già scaduto in diverse nazioni Europee e scadrà anche in Italia nel 2008. Su questa scia, diversi produttori di farmaci generici e/o biosimilari si sono lanciati nello sviluppo di agenti simili dell'epoetina alfa, per potersi conquistare in futuro una fetta del ricco mercato degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA). Sebbene sia verosimile che questo porterà ad una riduzione complessiva dei costi di trattamento, diversi punti in merito alla reale bioequivalenza e sicurezza dei biosimilari restano ancora da chiarire.

L'eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO) ed i suoi derivati sono prodotti da linee cellulari modificate; vengono poi estratti e purificati attraverso complessi meccanismi di produzione. La complessa struttura molecolare, la necessità di stabilizzanti nella formulazione ed il complesso processo di lavorazione, rendono sostanzialmente impossibile la creazione di biosimilari identici alla molecola di riferimento. Al fine di regolamentare i criteri indispensabili di comparabilità e similarità necessari per la registrazione di farmaci biosimilari, l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ha pubblicato delle Linee Guida specifiche, contenenti i requisiti necessari all'approvazione di questi prodotti. Dato che i biosimilari non possono essere equiparati ai comuni farmaci generici, tali criteri sono molto più stringenti (1).

Nel corso dello scorso anno l'EMA, ha autorizzato l'immissione nel mercato di due epoetina alfa biosimilari la HX575 e l'epoetina zeta, che saranno commercializzate nell'Unione Europea da tre e due società rispettivamente. Come per l'epoetina alfa, nei pazienti nefropatici è stata autorizzata solo la somministrazione endovenosa.

Nonostante l'ingresso nel mercato di questi due biosimilari sia ormai imminente, restano diverse perplessità sull'utilizzo di questi farmaci.

Sebbene un certo grado di eterogeneità dei biosimilari possa essere accettabile e non rilevante clinicamente, una maggiore variabilità potrebbe determinare sia una ridotta efficacia che un'umentata immunogenicità. Ad esempio, l'analisi di una serie di epoetine biosimilari, prodotte in paesi che non rispettavano il brevetto dell'epoetina alfa, ha mostrato una notevole eterogeneità, sia tra agenti, che tra lotti diversi, alcuni contenenti livelli non accettabili di endotossine batteriche (2).

Il raggiungimento degli standard necessari per l'approvazione da parte dell'EMA riduce, almeno parzialmente, il gap tra epoetine biosimilari e la molecola di riferimento. Tuttavia le Linee Guida dell'EMA (1) non sono in grado di definire in modo chiaro il concetto di bioequivalenza, e come quest'ultima debba essere testata. Sebbene i dosaggi analitici siano tra gli elementi determinanti nella decisione dell'eventuale immissione sul mercato di un biosimilare, queste determinazioni sono meno sensibili e precise di quelle applicabile alle molecole di piccole dimensioni (i classici "generici") e molte di queste devono essere ancora pienamente sviluppate e standardizzate (2).

Alla luce dell'aumento del numero di casi di aplasia pura della serie rossa, posti in relazione ad una variazione nella formulazione di un ESA (3), il rischio di un'umentata immunogenicità, ancora poco testabile a priori, resta la principale preoccupazione posta dall'immissione sul mercato dell'epoetine biosimilari.

La farmacovigilanza assume un ruolo critico nell'ottenere garanzie di qualità, efficacia e sicurezza dei biosimilari. Tuttavia le direttive EMA sull'argomento sembrano essere ancora troppo vaghe (1).

Infine, manca ancora una regolamentazione definitiva di come debbano essere chiamate le epoetine biosimilari. I farmaci generici, poiché identici alla molecola di riferimento, vengono chiamati con lo stesso "Non-proprietary Name" (INN), nome tecnico d'identificazione a livello Internazionale di ogni farmaco. Questo non sembrerebbe applicabile ai biosimilari, che non potrebbero quindi essere impiegati in sostituzione del farmaco "di marca" senza un preciso consenso del medico curante.

In conclusione, il mercato degli ESA sta evolvendo rapidamente. Anche se i criteri stringenti necessari per l'approvazione EMA, e la necessità di un'attiva farmacovigilanza, hanno notevolmente aumentato i costi di sviluppo e commercializzazione dell'epoetine biosimilari, è verosimile che queste saranno più economiche, anche se non di molto, degli altri ESA. Ciò comporterà inevitabilmente un adeguamento dei prezzi da parte degli altri produttori. Contemporaneamente all'immissione sul mercato delle epoetine simili è previsto il lancio di ESA di nuova generazione, che dovranno bilanciare un prezzo inevitabilmente più alto, data la necessità di ammortizzare gli elevati costi di sviluppo della molecola, con chiari vantaggi clinici rispetto agli ESA di prima generazione.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Committee for Medicinal Products for Human use. EMA/CHMP/BWP/49348/2005. London 2006, available at [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
2. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 5): v13-6.
3. Schellekens H. Biosimilar Epoetins: How similar are they? *Eur J Hosp Pharm* 2004, 3: 44-7.