

Farmaci biosimilari e comparabilità: problematiche emergenti nell'utilizzo dei farmaci biosimilari

Carlo Pini

carlo.pini@iss.it

Annarita Meneguz

annamene@iss.it

Istituto Superiore di Sanità, Roma



- **Le opinioni espresse in questa presentazione sono attribuibili esclusivamente agli autori e non riflettono necessariamente la posizione dell'Autorità Competente**

Farmaci biologici e biotecnologici

- Sono molecole complesse (proteine, glicoproteine o polisaccaridi) a struttura terziaria o quaternaria, con una serie di modifiche a livello della struttura che causano spesso una spiccata eterogeneità del prodotto anche se altamente purificato.
- Tale eterogeneità intrinseca si evidenzia in genere mediante opportune tecniche analitiche
- Sempre maggiore interesse alle strutture costituite da carboidrati nelle glicoproteine.
- La qualità del prodotto dipende dalle caratteristiche del processo di produzione.

Prodotti biotecnologici

- Ottenuti mediante tecniche di ingegneria genetica
- Caratterizzazione fisico chimica
 - peso molecolare, punto isoelettrico
- Analisi strutturale
- Modifiche post traduzionali
 - glicosilazione, acetilazione, idrossilazione, deaminazione, ossidazione, ecc.
- Dati conformazionali
 - light scattering, spettroscopia UV, CD e spettrometria di massa
- Attività biologica



Prodotto biosimilare

- Prodotto biologico/biotecnologico sviluppato in modo da poterne dimostrare la similarità con un idoneo “originator”.
- In teoria è possibile sviluppare un farmaco “biosimilare” sia nei confronti di un prodotto biologico che di un prodotto biotecnologico, ma per una serie di ragioni (purezza, grado di caratterizzazione, tool analitici) il concetto è applicabile attualmente solo al farmaco biotecnologico.

Biosimilar products

- Article 10 (4) of Directive 2001/83 as amended by 2004/27.

Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in the Annex and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.

Recepimento

Art. 10 punto 5b:

- "medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Art. 10 punto 7:

- Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, **di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento**, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.

Biosimilari

- Il concetto di bioequivalenza non è applicabile
- Per sostenere il concetto di biosimilarità, occorre condurre un **confronto** tra prodotto di riferimento (originator) e prodotto biosimilare in prima istanza a livello di **qualità**, e quindi a livello di **non clinica** e **clinica** con studi di dimensione proporzionale al grado di somiglianza dimostrato a livello della qualità.
- *Comparability exercise*

Comparabilità

“Comparability exercise”

- Necessità di valutare l’impatto dei cambiamenti introdotti attraverso un complesso insieme di valutazioni per misurare variazioni a livello di prodotto utilizzando metodi analitici e confrontando i risultati ottenuti

Problemi legati allo sviluppo di un farmaco

- Cambiamenti a livello di:
 - product development
 - scaling up
 - preclinical step and phase I
 - phases in the clinical trials
 - A livello di processo approvato
 - Impatto regolatorio (Associazione con le variazioni)

Per un farmaco biologico/biotecnologico l'impatto pratico di questi cambiamenti è in genere notevole, poiché la sua qualità – e quindi sicurezza ed efficacia – è fortemente legata al processo di produzione.

Cambiamenti nel processo di produzione

- Sistema di espressione
 - MCB, WCB
- Fermentazione
 - Raw material , condizioni di coltura, attrezzature, nuovo sito/officina
- Processo di purificazione
 - Cambiamenti nelle colonne/resine, specs (impurezze), nuovi step, downstream process, nuovo sito/officina per la purificazione, attrezzature
- Formulazione e filling
 - Eccipienti, Attrezzature, Cambiamenti nel processo, Scaling up or down, Additional site/facility, condizioni di trasporto
- Prodotto finito
 - Batch definition, Shelf life, Container/closure system , condizioni di conservazione, condizioni di trasporto



Esempi di metodi/approcci analitici

- Aminoacid sequence
- Aminoacid composition
- Terminal amino acid sequence
- Peptide map
- Sulfhydryl groups and disulfide bridges
- Carbohydrate structure
- MW (HPLC, SDS-PAGE, mass spectrometry)
- Isoforms (IEF)
- Extinction coefficient (UV, visible)
- Electrophoresis
- Liquid chromatography
- CD, NMR



Comparability exercise

- Linee Guida European Medicines Agency e International Conference on Harmonisation (ICH)
- Gestione del cambiamento all'interno di un singolo Marketing Authorization Holder

Comparability Guideline

- Guideline on Comparability of Medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance:
 - Quality Issues
 - Non Clinical and Clinical issues

Into operation since December 2003

- ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process – Step 4, adopted Yokohama Nov 2004



Outcome della comparazione

- Il cambiamento non influenza la qualità dell'intermedio/prodotto finito
- Il cambiamento potrebbe/potrà influenzare la qualità dell'intermedio e/o del prodotto finito

In ogni caso l'impatto sulla safety e efficacy deve essere valutato e l'approccio definito da caso a caso.

Comparability → Biosimilarity

- Se è possibile dimostrare che due prodotti sono confrontabili tra loro nell'ambito dello stesso MAH, è possibile anche effettuare lo stesso esercizio utilizzando un prodotto “originatore” e dimostrare che un prodotto “copia” è ad esso simile (biosimilare)
- La comparazione avviene in prima istanza a livello di qualità. non clinica e clinica

Valutazione e autorizzazione al Commercio dei farmaci Biosimilari

- Procedura centralizzata - European Medicines Agency (EMA)
- Utilizzo del concetto del “comparability exercise”.
- Documenti (Linee Guida e Concept Paper)
 - Generali, che definiscono la policy per i prodotti biosimilari
 - Modulo-specifici, che si riferiscono a problemi specifici legati ad aspetti peculiari della dimostrazione della biosimilarità nell’ambito della qualità, non clinica e clinica
 - Prodotto - specifici
 - Ad es. Eritropoietina, ormone della crescita, G-CSF, insulina, interferone α .
 - Problematica - specifici (ad esempio immunogenicità)
- Creazione di un gruppo *ad hoc* (BMWP)
- Discussione e opinion del CHMP

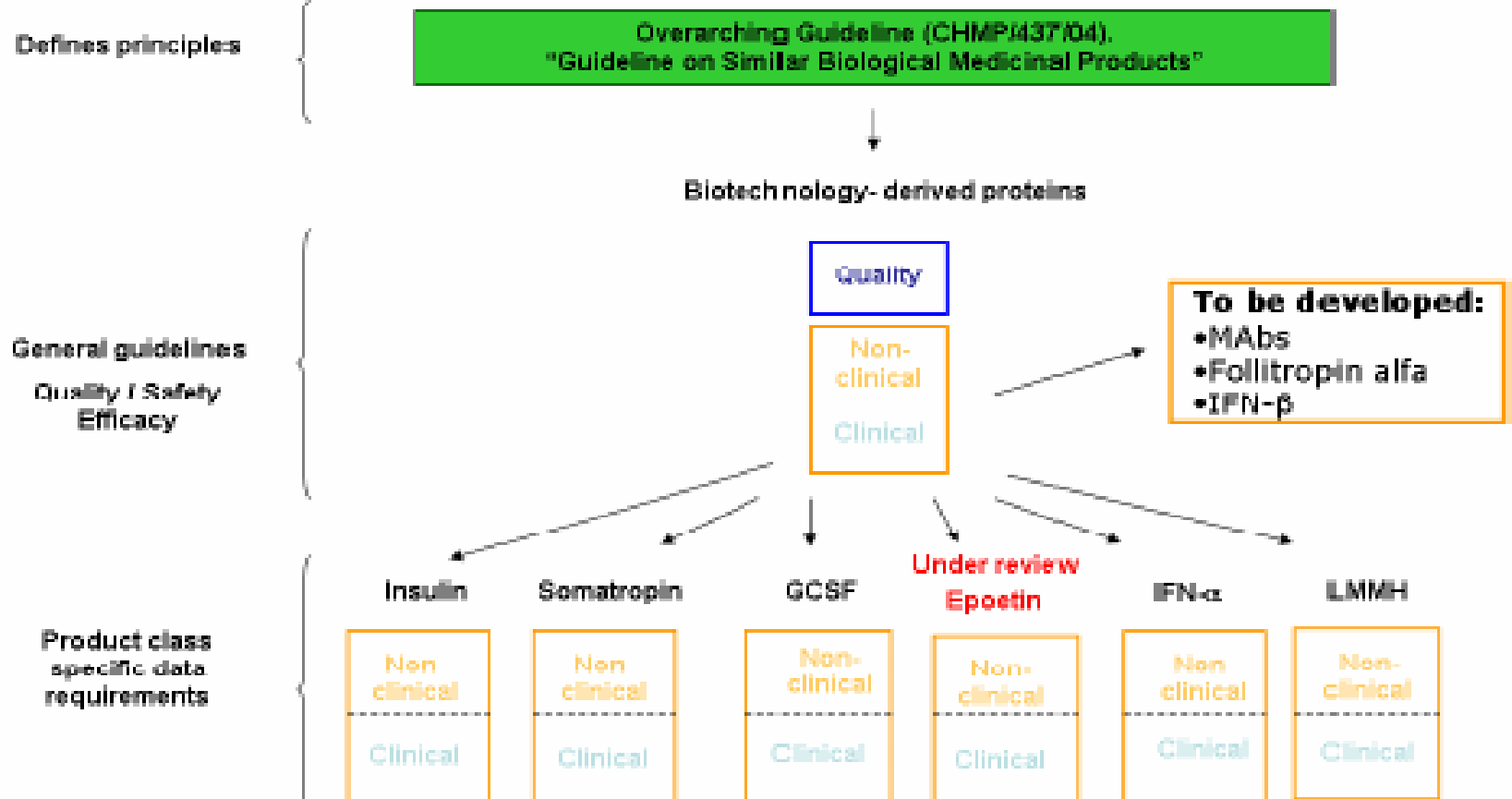


Linee Guida principali per biosimilari

- Guideline on similar biological medicinal products
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues
- Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues
- Concept paper on guideline on immunogenicity assessment of Therapeutic proteins
- Linee Guida per la non clinica e clinica Prodotto specifiche

Linee guida disponibili

Biosimilar guidelines



EMA – valutazione qualità

- Biologics Working Party (BWP-EMA)
- Qualità dei Farmaci Biosimilari a livello di
 - Produzione di Linee Guida
 - Valutazione di Dossier (Modulo 3 del CTD relativo alla qualità)
 - Scientific Advice
- Approccio valutativo basato sul concetto di “comparabilità” tra prodotti, utilizzando metodi analitici idonei.

EMA - Aspetti legati alla documentazione non clinica

Sulla base di quanto emerso dalla analisi chimico-fisica, **se la comparazione ha dato un esito soddisfacente**

- Case by case basis
- In alcuni casi potrebbe non essere necessario condurre nuovi studi non clinici, alla luce di quanto noto per il farmaco originatore.
- I risultati della analisi della qualità devono essere esaminati per identificare possibili problemi presenti nel prodotto biosimilare
- I saggi surrogati *in vitro* e *in vivo* devono essere identificati e disegnati tenendo conto degli aspetti critici
- I modelli animali identici a quelli utilizzati con l'originatore

EMA - Aspetti legati alla clinica

Sulla base di quanto emerso dalla analisi chimico-fisica,
se la comparazione ha dato un esito soddisfacente

- Case by case basis
- End points e marker surrogati, scelti sulla base della loro relazione con i parametri utilizzati per valutare la efficacia clinica.
- Studi di equivalente efficacia tra l'originatore e il farmaco biosimilare
- Immunogenicità
 - In particolare nei casi in cui è prevista somministrazione ripetuta

Biosimilari EMA 2010

1	Omnitrope (somatropin)	Sandoz	Authorised
2	Valtropin (somatropin)	Biopartners	Authorised
3	Alpheon (interferon alfa)	Biopartners	Negative
4	Binocrit (epoetin alfa)	Sandoz	Authorised
5	Epoetin alfa Hexal (epoetin alfa)	Hexal	Authorised
6	Abseamed (epoetin alfa)	Medice	Authorised
7	Silapo (epoetin zeta)	Stada	Authorised
8	Retacrit (epoetin zeta)	Hospira	Authorised
9	Insulin Marvel Short (human insulin)	Marvel Life Sci'	Withdrawn
10	Insulin Marvel Intermediate (human insulin)	Marvel Life Sci'	Withdrawn
11	Insulin Marvel Long (human insulin)	Marvel Life Sci'	Withdrawn
12	Filgrastim Ratiopharm (filgrastim)	Ratiopharm	Authorised
13	Ratiograstim (filgrastim)	Ratiopharm	Authorised
14	Biograstim (filgrastim)	CT Arzneimittel	Authorised
15	Tevagrastim (filgrastim)	Teva	Authorised
16	Filgrastim Hexal (filgrastim)	Hexal	Authorised
17	Zarzio (filgrastim)	Sandoz	Authorised

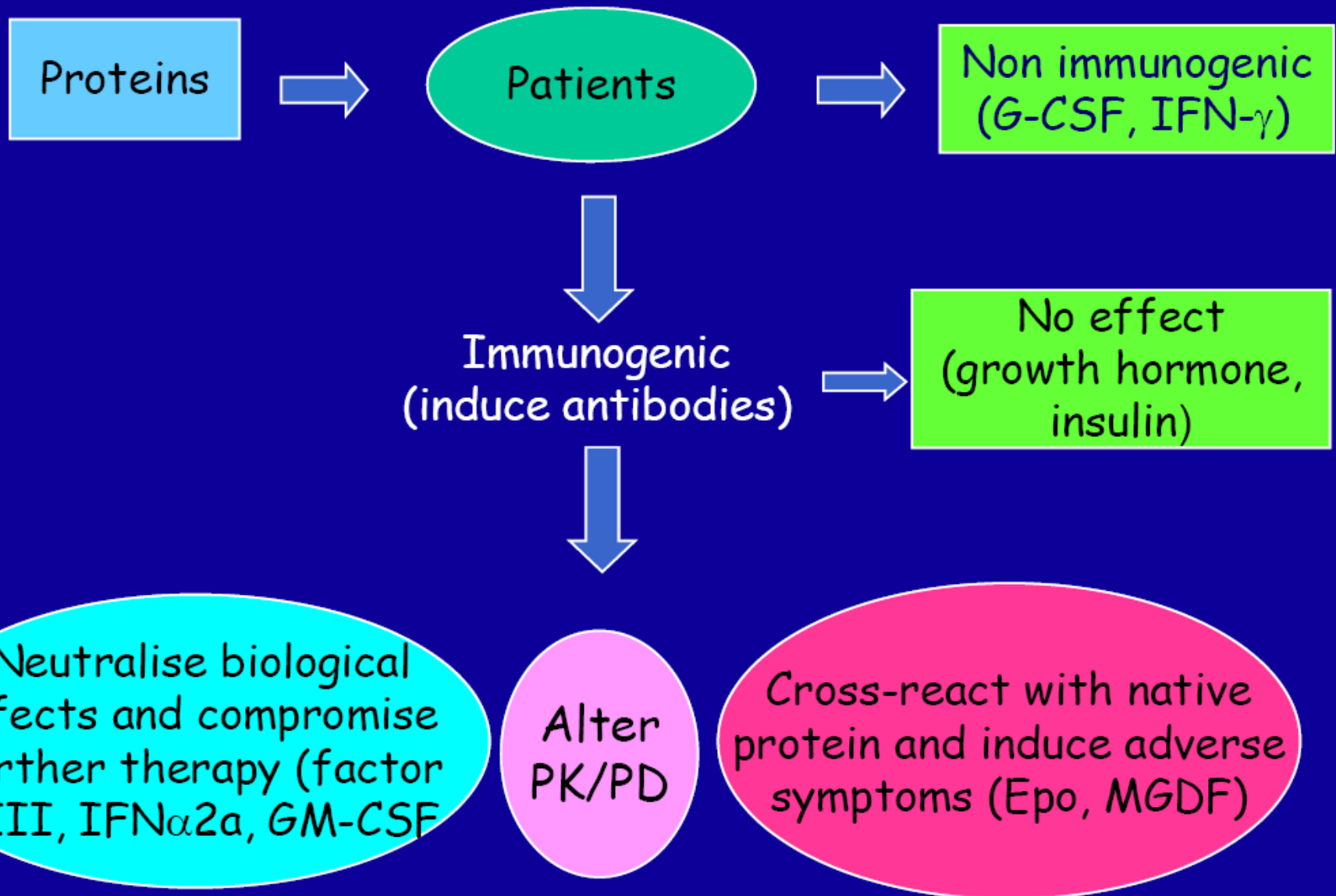
Prodotti biologici/biotecnologici ed immunogenicità

- Alcuni prodotti biologici/biotecnologici vengono sviluppati per essere immunogenici, e spesso l'immunogenicità viene potenziata mediante vari approcci (vaccini).
- Tuttavia tutti gli altri prodotti biologici/biotecnologici vengono sviluppati per ridurre o minimizzare il rischio di essere immunogenici (copie di molecole “self”).
- Cionondimeno molti prodotti biologici/biotecnologici inducono risposte immunitarie.
- Tale risposta non è prevedibile e non è associata ad alcuna caratteristica strutturale identificabile a priori (ruolo glicosilazione) e normalmente non è facilmente evidenziabile negli studi autorizzativi.

Cause dell'immunogenicità

- Capacità, in particolare di tutti gli agenti biologici, di evocare reazioni immunitarie, che possono primariamente essere dirette contro la sostanza esogena ma anche, ad uno stadio successivo, verso le stesse proteine endogene.
- L'immunogenicità degli agenti biologici dipende da numerosi fattori, tra cui:
 - la qualità del composto (impurità, contaminanti)
 - il processo di produzione
 - la durata del trattamento
 - la sede di somministrazione
 - il tipo di paziente (condizioni sistema immunitario, profilo genetico)

Unwanted Immunogenicity



Caratteristiche

- Impossibilità di prevedere
 - l'incidenza di immunogenicità indesiderata
 - le caratteristiche della risposta immunitaria
 - le conseguenze cliniche ed il significato dell'immunogenicità
- Quindi deve essere valutata in studi appropriati

Confrontare l'immunogenicità

- Gli studi devono essere progettati per dimostrare se l'immunogenicità dei prodotti è la stessa o significativamente differenti.
- Ciò potrebbe influire sul disegno degli studi e la loro interpretazione
- Devono essere confrontate anche le conseguenze dell' immunogenicità

Dati originali o disponibili?

- L'estrapolazione dei dati pubblicati generati utilizzando un prodotto particolare, ad un altro può essere fuorviante e originare conclusioni non valide.
- Conclusioni sulla immunogenicità dei prodotti basate confrontando i dati ottenuti da diversi studi che utilizzano prodotti diversi, sono di solito non validi

Problematiche legate alla disponibilità dei biosimilari

- Come gestire la disponibilità di biosimilari?
- E' realmente possibile/raccomandabile considerare il biosimilare alla stregua di un generico?
- In realtà il biosimilare aumenta realmente la disponibilità di prodotto sul mercato differenziando l'offerta?

I Biosimilari non sono generici

- Diversamente dai farmaci convenzionali, esiste una forte relazione tra il processo produttivo e le proprietà del farmaco biologico
- Ogni cambiamento a carico di una delle fasi di produzione provoca una variazione delle proprietà chimico-fisiche della proteina che si traduce in un diverso comportamento del farmaco *in vivo*.
- A differenza dei generici, l'accesso al mercato dei biosimilari è condizionato dalla piena sostituibilità rispetto all'originatore, in quanto lievi differenze qualitative potrebbero associarsi a effetti clinicamente diversi, sia in termini di efficacia che di sicurezza d'impiego



		Biotech drugs	Chemical drugs
Properties	Size	Large	Small
	Structure	Complex	Simple
	Stability	Unstable	Stable
	Modification	Many options	Well-defined
Manufacturing		Unique line of living cells Impossible to make identical copy	Predictable chemical process Identical copy can be made
Characterization		Impossible to characterize fully due to a mixture of related molecules	Easy to characterize fully

Prescrizione e dispensazione sono una competenza nazionale

National authorities regulate drug substitution



London, 19 April 2007
Doc. Ref. EMEA/74562/2006

- **Law on non-substitutability of biotech medicines**
 French Parliament legislation bans automatic substitution based on precautionary principle
- **Non-substitutable lists**
 In Spain, biotech drugs maybe included in non-substitutable list

Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)

What is a biosimilar medicine?

A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised (the 'biological reference medicine'). The active substance of a biosimilar medicine is similar to the one of the biological reference medicine. Biosimilar and biological reference medicines are used in general at the same dose to treat the same disease. Since biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical, the decision to treat a patient with a reference or a biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified healthcare professional.

The name, appearance and packaging of a biosimilar medicine differ to those of the biological reference medicine.

- Many countries have followed

- Attached to individual biosimilar medicine's European Public Assessment Reports (EPARs)
- Sent to all Regulatory Agencies
- On EMA website

Interscambiabilità.

- Questo aspetto non viene chiaramente esplicitato nelle Linee Guida Europee ma la inter-changeability dovrebbe essere fortemente sconsigliata in pazienti già in trattamento.
- Aspetti di tracciabilità e di relazione causa-effetto fondamentali per una Farmacovigilanza efficace.
- Questo concetto si applica non solo ai farmaci biosimilari, ma anche ai farmaci biologici e biotecnologici in genere (“*originator*” inclusi) che avrebbero gli stessi problemi qualora venissero intercambiati in soggetti in trattamento.

Intercambiabilità

- Per quanto riguarda lo “switch” tra farmaco biotecnologico originario e biosimile la posizione dell’AIFA è in sintonia con quella dell’EMA. Gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell’effettuare la sostituzione e nell’escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all’uso di un biosimilare.

Intercambiabilità

- Per i pazienti di nuova diagnosi (“drug naive”) non vi sono motivi per consigliare cautela nell’adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimilare non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all’originator.
- Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere.

Intercambiabilità

- In merito all'inserimento di tali farmaci nelle liste di trasparenza il motivo per cui non ne sono stati inclusi sino ad oggi va ricercato nella difficoltà di stabilire la bioequivalenza mediante i metodi utilizzati per i farmaci di sintesi. A ciò va aggiunta la necessità di acquisire ulteriori dati di efficacia e sicurezza su vasta scala.
- Avendo infatti a disposizione dati limitati al momento dell'approvazione è importante raccogliere, al pari degli altri farmaci, ulteriori informazioni nel periodo post-marketing attraverso le attività di farmacovigilanza.

Immunogenicità

- Guideline on immunogenicity assessment of Biotechnology-derived Therapeutic proteins (all products, not only biosimilars)
 - Immunogenicity guideline: general part
 - Basic concepts, immunogenicity and humanisation, molecular size, percentage of murine parts, etc.
 - Patients and disease related risk factor.
 - In the comparability exercise for biosimilar, the immunogenicity in non clinical model may provide useful information. The induced antibody may be irrelevant or may neutralise the activity of the drug. (neutralising and non-neutralising antibodies). PK influencing antibodies not easily determined and distinguished from the neutralising antibody.
 - Risk management and standardised measurements methods.
 - Immunogenicity of impurities and formulation
 - Immunogenicity guideline: Annexes
 - types of antibodies - different antibodies require different methods.
 - Strategy for antibodies detection and characterisation .

Biosimilari in commercio in Italia (Ottobre 2010)

Molecola (INN)	Originatore (produttore)		Biosimilare (produttore)	EMA	AIFA
Somatropina	GENOTROPIN® (Pfizer)		Ominitrope® (Sandoz)	Aprile 2006	Marzo 2007
Epoetina alfa	EPREX® (Janssen Cilag)		Abseamed (Fidia)	Agosto 2007	Settembre 2008
Epoetina zeta			Binocrit® (Sandoz)		
			Retacrit® (Hospira)	Dicembre 2007	
Filgrastim	GRANULOKINE® (Amgen Dompé)		Ratiograstim® (Ratiopharm)	Settembre 2008	Novembre 2009
		Tevagrastim® (Teva)			
			Zarzio® (Sandoz)	Febbraio 2009	

Inter-changeability

Approfondimento su:
farmaci biotecnologici
e biosimilari

BIF XV N.3 2008 | AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Eraldo Donnarumma
Ufficio Informazione e Comunicazione
(Centro d'Informazione sul Farmaco),
AIFA

Per quanto riguarda lo "switch" tra farmaco biotecnologico originario e biosimile la posizione dell'AIFA è in sintonia con quella dell'EMA. Gli esperti concordano nel raccomandare cautela nell'effettuare la sostituzione e nell'escludere la possibilità della sostituzione automatica: solo il medico è in grado di valutare sulla base della singola situazione clinica e delle informazioni sul farmaco se ricorrere all'uso di un biosimile.

Per i pazienti di nuova diagnosi ("drug naive") non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari: il fatto che il biosimile non può essere considerato allo stato attuale come un generico non significa che sia un farmaco inferiore rispetto all'originator. Al contrario la sua introduzione in commercio consente al medico di avere a disposizione più farmaci tra cui scegliere.

Simili non identici

Biosimilars are similar but not identical to original product

Patients may respond differently to a similar but not identical product
(e.g. immunogenic response)

- Substitution may have clinical consequences (See factor VIII)

- Repeated switching will confound accurate pharmacovigilance

- Automatic or generic substitution should not apply to biotech medicines

- Accurate pharmacovigilance and correct attribution of adverse events is vital to trace source of adverse events



Conclusioni

- La trasposizione del concetto di farmaco “generico” dalla “chemical entity” al prodotto biologico è ormai parte delle normative europee, che tuttavia non accolgono il concetto di “generico biologico”.
- I farmaci biosimilari sono farmaci approvati al termine di un processo di valutazione europeo di livello non inferiore a quello cui viene sottoposto un qualsiasi farmaco biologico.
- Per i biosimilari, ma più in generale per i farmaci biologici/biotecnologici, la intercambiabilità in corso di trattamento è al momento sconsigliata