

La Qualità del Farmaco: dalla Farmacologia alla Clinica
Differenze tra un biosimilare e il suo originatore

Corrado Blandizzi

Divisione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa



**La Complessità Assistenziale della Persona con Diabete in
Ospedale e sul Territorio: un Update sulle più Recenti
Acquisizioni di Governo Clinico e Gestione della Terapia**

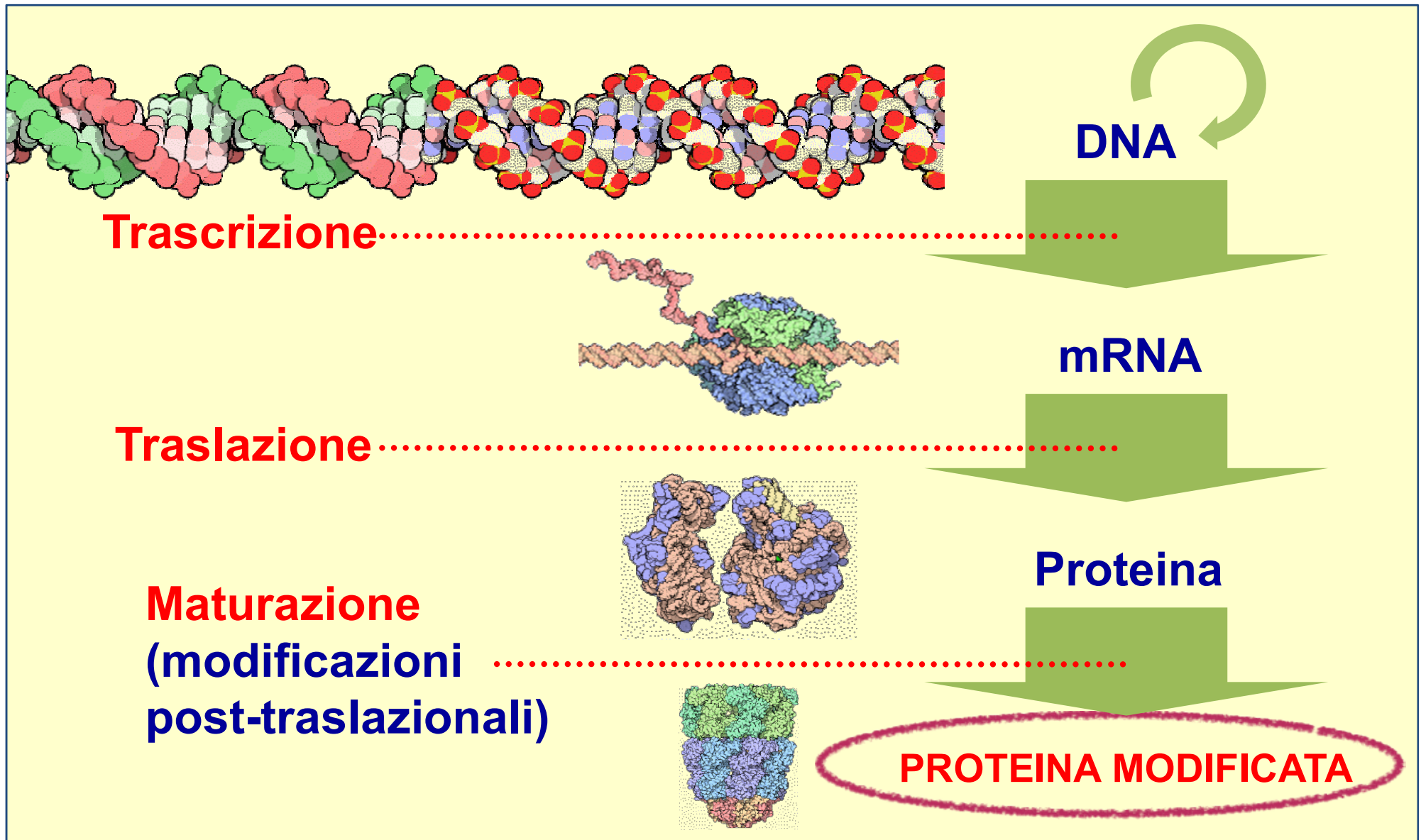
Cento – 28 Maggio 2016

Farmaco biotecnologico

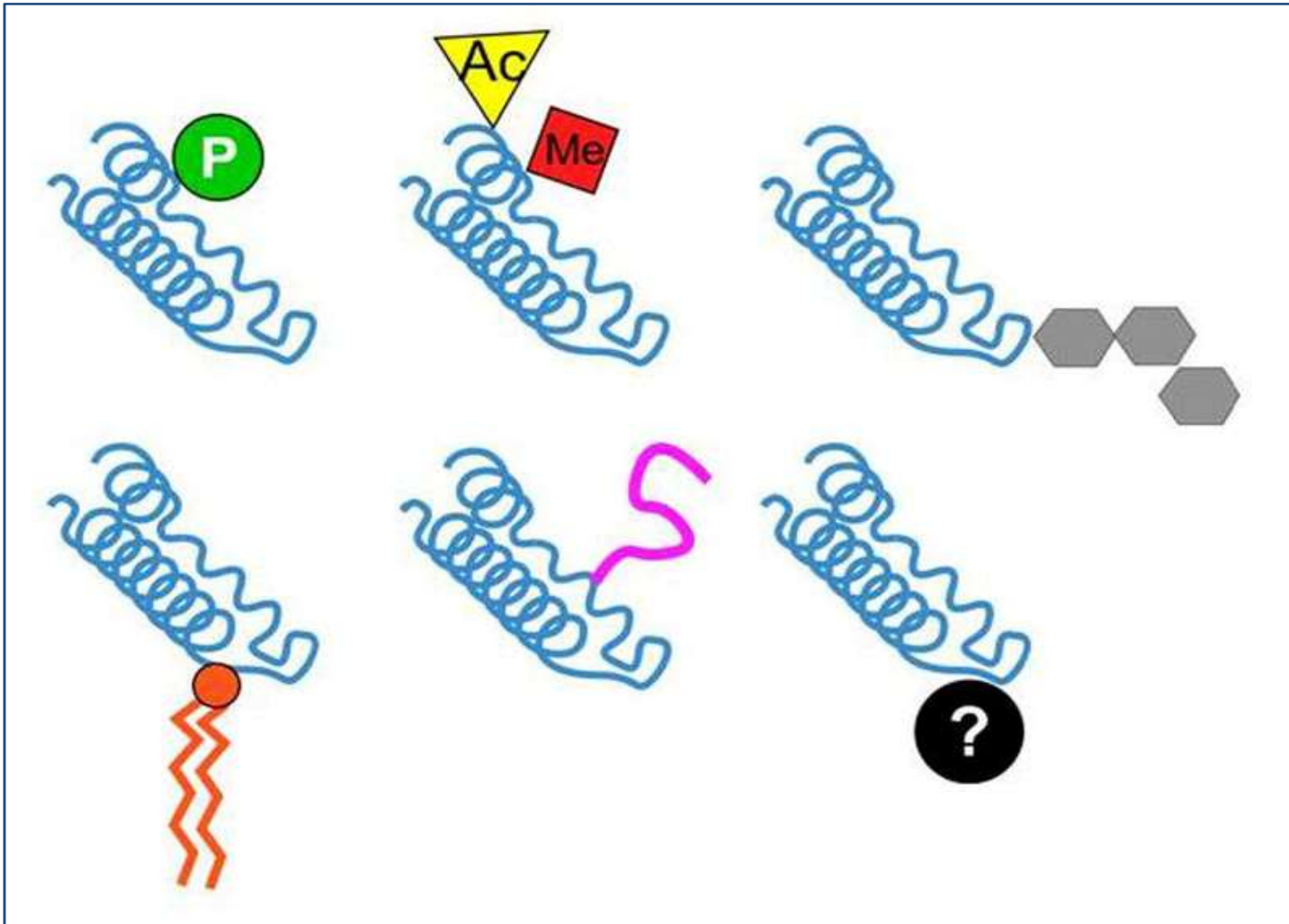
Molecola farmacologicamente attiva, di natura proteica, ottenuta, tramite processi di estrazione e purificazione, da un sistema cellulare sottoposto a manipolazione genetica

(Tecnologia del DNA ricombinante: inserzione ed espressione del gene di interesse in un sistema cellulare coltivato *in vitro*)

Il dogma fondamentale delle biotecnologie...



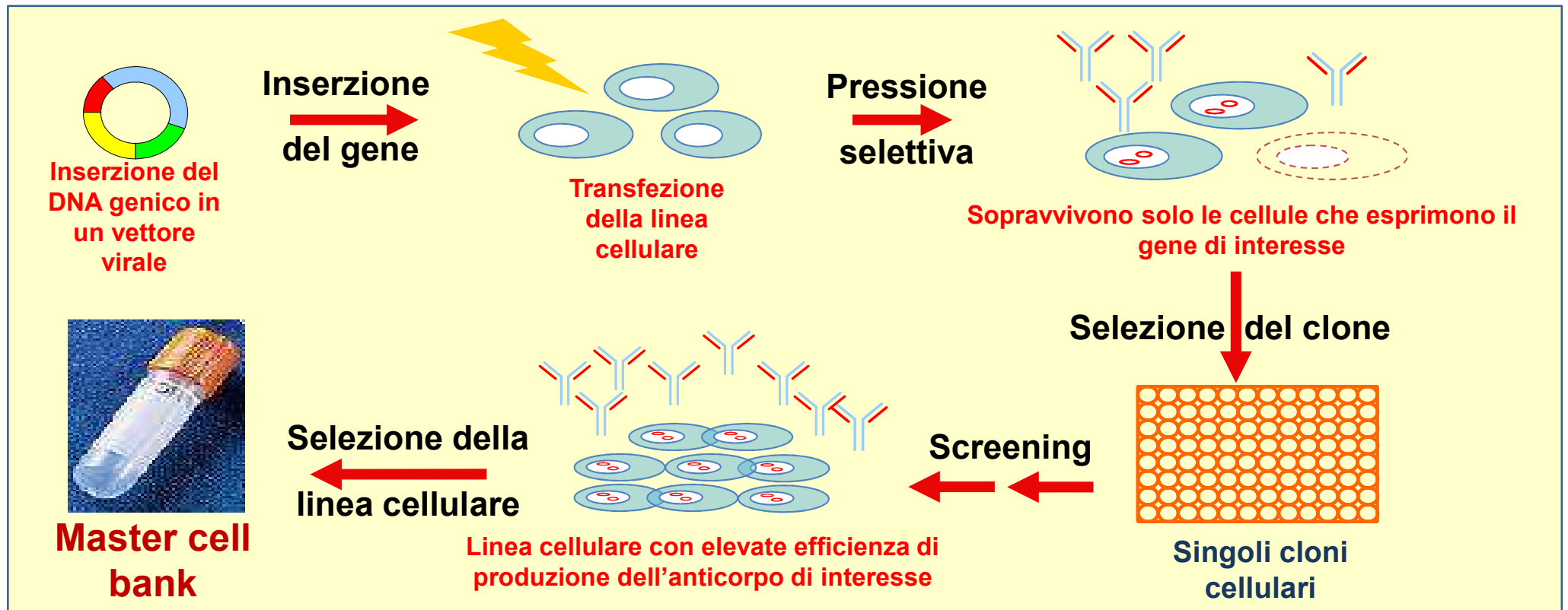
Farmaci biotecnologici: modificazioni post-traslazionali



Le modificazioni post-traslazionali possono modificare le proprietà farmacologiche della proteina nativa, con conseguenze significative sull'efficacia e la sicurezza

FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI
**Processo regolatorio di sviluppo pre-clinico
e clinico**

Sviluppo di una linea cellulare transfettata con il gene per produrre la proteina di interesse (*master cell bank*)



- La **master cell bank** costituisce la fonte per la produzione del farmaco biotecnologico impiegato nella fase di sviluppo pre-registrativo e, successivamente, per la commercializzazione del prodotto
- Ciascun farmaco biotecnologico è prodotto a partire da un'unica **master cell bank** con caratteristiche peculiari

Produzione di un farmaco biotecnologico a partire da una master cell bank

Coltivazione delle cellule su larga scala e purificazione della molecola di interesse



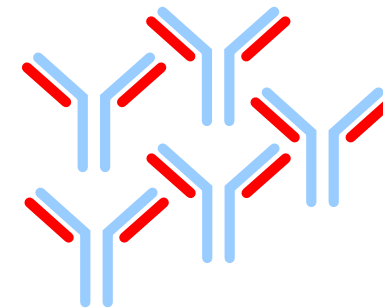
Cell bank



Coltura cellulare



Purificazione



Molecola di interesse

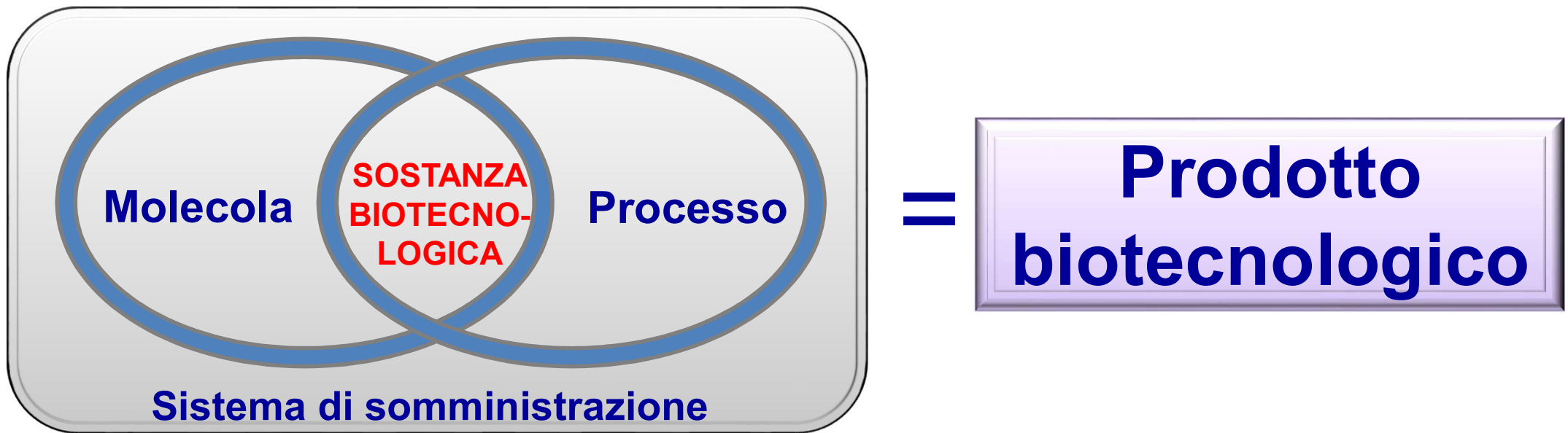
- **Scala di produzione: fino a 20.000 litri**
- **Principali fattori in grado di influenzare le proprietà della molecola di interesse:**
 - Tempo
 - pH
 - Temperatura
 - Mezzo di coltura
 - Livelli di ossigeno/accumulo di acido lattico
 - Agitazione
- **Proprietà frequentemente influenzate dal processo:**
 - Profilo di glicosilazione
 - Distribuzione delle cariche elettriche

- **Scala di estrazione e purificazione: colonne e filtri da 10 cm a oltre 1 metro**
- **Principali fattori in grado di influenzare le proprietà della molecola di interesse:**
 - Rimozione del DNA e delle proteine della linea cellulare
 - Rimozione di detriti e aggregati
 - Concentrazione della proteina di interesse
 - Formulazione finale

Carattere di unicità del 'Prodotto medicinale biotecnologico'

Sostanza biotecnologica = Molecola proteica + Processo di produzione specifico

Prodotto biotecnologico = Sostanza biotecnologica + Formulazione + Sistema di somministrazione



Ciascun 'prodotto biotecnologico' è reso 'unico' dalla peculiarità della sostanza biotecnologica, dal processo di produzione e dal sistema di somministrazione

FARMACI BIOSIMILARI

**Processo regolatorio di sviluppo pre-clinico
e clinico**

Una nuova generazione di farmaci biotecnologici

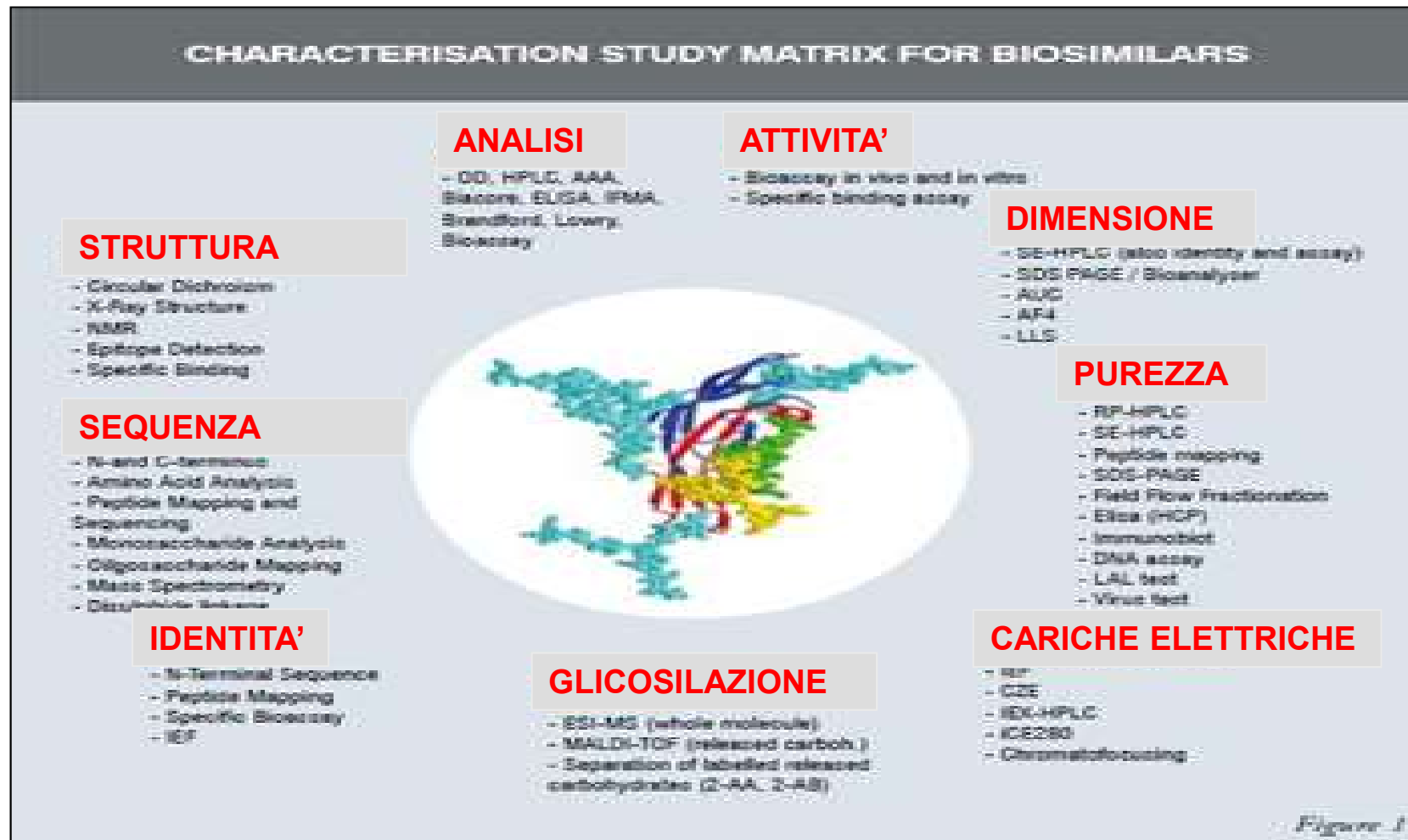
I farmaci 'biosimilari'

DEFINIZIONE: Farmaco biotecnologico approvato con procedura europea (EMA) in base a un **PROCESSO DI CONFRONTO** (*comparability exercise*) con il farmaco originale (obiettivo: stabilire che le due molecole si comportano in maniera SIMILE dal punto di vista BIOLOGICO, FARMACOLOGICO e TERAPEUTICO)

I farmaci biosimilari possono essere immessi in commercio dopo la scadenza del brevetto che protegge il farmaco biotecnologico di marca, rispetto al quale devono soddisfare criteri pre-definiti di 'biosimilarità'

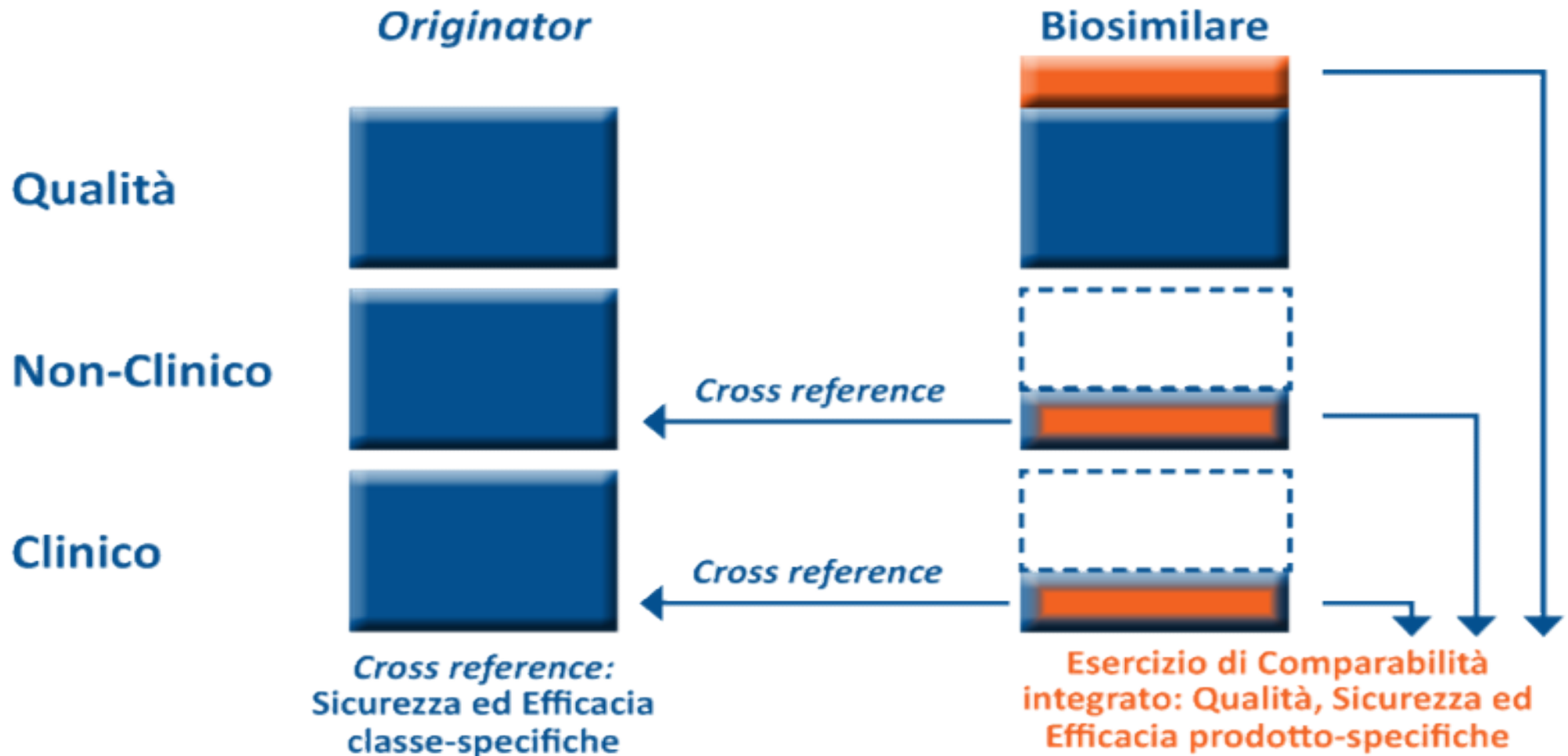
Punto di partenza dello sviluppo di un farmaco biosimilare

Processo di sviluppo del farmaco biosimilare: inizia con la determinazione delle caratteristiche molecolari e biologiche del prodotto originale di riferimento



Comparability exercise: principi generali

Approccio di comparabilità per step Q → NC → C



INSULINE BIOSIMILARI

**Criteri europei per l'approvazione
Sviluppo pre-clinico e clinico**

Registrazione di insuline biosimilari – Criteri europei

- **Test comparativi in vitro di affinità e attività sui recettori dell'insulina (IR) e IGF-1**
- **Studio clinico comparativo di equivalenza farmacocinetica**
 - **Crossover; Pazienti con diabete di tipo 1; Dose singola; Sottocute**
- **Studio clinico comparativo di equivalenza farmacodinamica**
 - **Crossover; Doppio cieco; Hyperinsulinemic-euglycemic clamp**
- **Studio clinico di sicurezza (ma non di efficacia!)**
 - **Immunogenicità (almeno 12 mesi; fase comparativa di almeno 6 mesi; anticorpi anti-originator e anti-biosimilare)**
- **Programma di farmacovigilanza post-marketing**
 - **Immunogenicità**
 - **Identificazione precoce di reazioni avverse rare/gravi dopo impiego prolungato in gruppi numerosi di pazienti**

Insulina glargine biosimilare – Sviluppo pre-clinico

➤ Qualità (proprietà chimiche, farmaceutiche e biologiche)

- ✓ **Produzione, caratterizzazione e controllo del processo**
 - **Controllo dei materiali**
 - **Sviluppo del processo di produzione**
 - **Caratterizzazione del processo**
- ✓ **Specifiche del prodotto**
 - **Identità molecolare, purezza, potenza, sicurezza**
- ✓ **Stabilità**
- ✓ **Agenti incidentali**

➤ Studi di farmacodinamica

- ✓ **Affinità di legame e potenza per i recettori IR-A, IR-B e IGF-1**
- ✓ **Attività lipogena**
- ✓ **Attività mitogena**

➤ Studi tossicologici

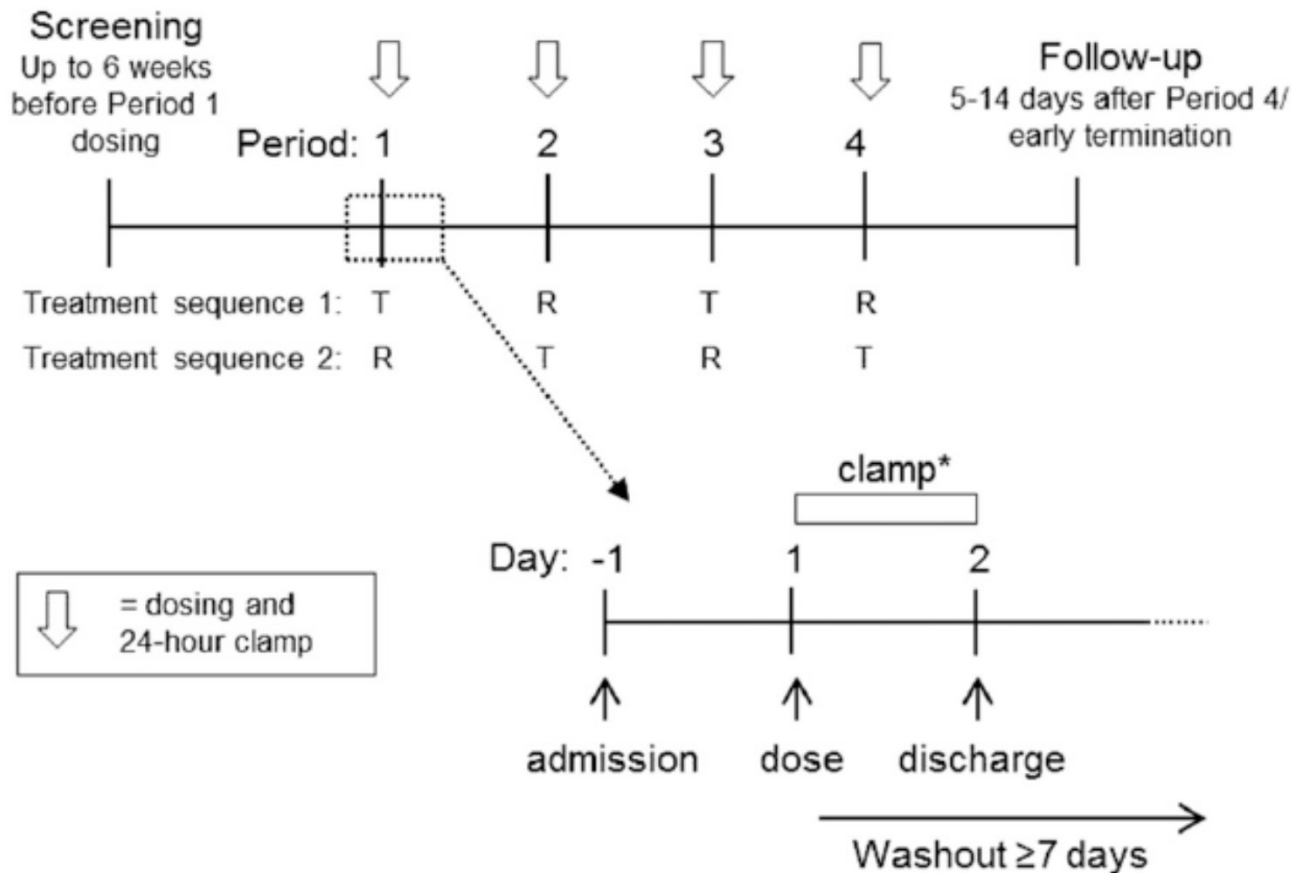
- ✓ **Saggi di tollerabilità sistemica e locale (somministrazioni ripetute nel ratto)**

Insulina glargine biosimilare – Studi clinici di Fase 1

Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies

Linnebjerg H et al.

Diabetes Care 38, 2226, 2015



➤ **PK parameters** (range of geometric mean ratios):
0.90 - 0.95

➤ **PD parameters** (range of geometric mean ratios):
0.91 - 0.99

➤ **90% Confidence Intervals (90%CI):**
All within 0.80 - 1.25

Insulina glargine biosimilare – Studi clinici di Fase 3

STUDIO ELEMENT-1

- **Disegno:** randomizzato, aperto, comparativo vs originatore (Lantus), non inferiorità
- **Durata:** 52 settimane (24 trattamento + 28 estensione)
- **Pazienti:** n=535; diabete tipo 1 (da almeno 1 anno); BMI \leq 35; HbA1c \leq 11%; già in terapia con insulina basale + insulina regolare
- **Endpoint:** HbA1c $<$ 7 a 24 settimane; glicemia a digiuno \leq 6 mmol/L; no ipoglicemia; sicurezza (immunogenicità)

STUDIO ELEMENT-2

- **Disegno:** randomizzato, doppio cieco, comparativo vs originatore (Lantus), non inferiorità
- **Durata:** 24 settimane
- **Pazienti:** n=756; diabete tipo 2; BMI \leq 45; già in terapia con almeno 2 antidiabetici orali ($7 \leq$ HbA1c \leq 11) o con originatore (HbA1c \leq 11) da almeno 12 settimane
- **Endpoint:** HbA1c $<$ 7 a 24 settimane; no ipoglicemia; sicurezza (immunogenicità)

Insulina glargine biosimilare – Studi clinici di Fase 3 – Immunogenicità

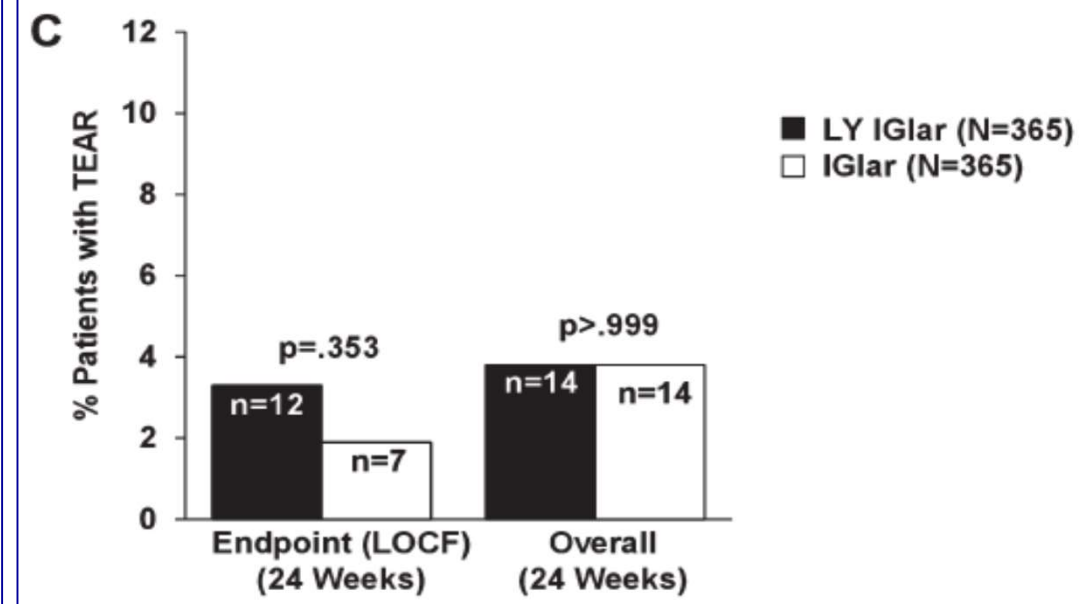
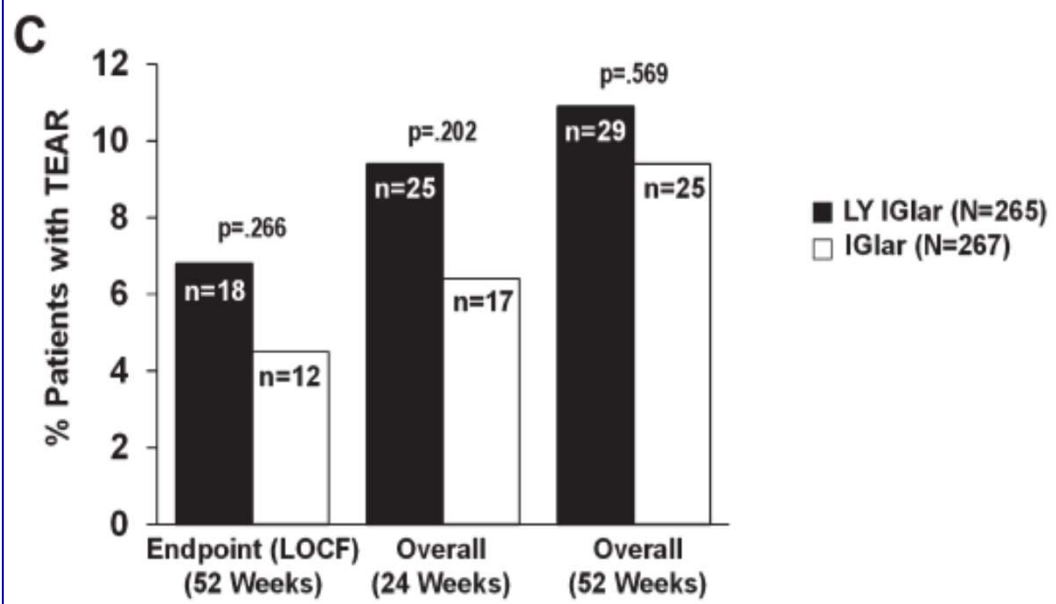
original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 159–168, 2016.

© 2015 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus[®] insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus

L. L. Ilag¹, M. A. Deeg¹, T. Costigan¹, P. Hollander², T. C. Blevins³, S. V. Edelman⁴, R. J. Konrad¹, R. A. Ortman¹, R. K. Pollom¹, W. J. Huster¹, J. S. Zielonka¹ & M. J. Prince¹



Similar immunogenicity profiles; Low antibody levels for both insulins; No association with clinical outcomes

Registrazione di insuline biosimilari – Affidabilità del processo regolatorio europeo

MARVEL PHARMACEUTICALS (India, 2007)

Richiesta di approvazione di tre insuline come prodotti biosimilari:

- **Soluble rapid-acting insulin ('rapid')**
- **Long-acting isophane insulin ('long')**
- **30/70 mixture of 'rapid' plus 'long'**

RITIRO DELLA RICHIESTA IN SEGUITO A OBIEZIONI DA PARTE DI EMA

- **Scarsa documentazione delle procedure di qualità (fermentazione, purificazione, stabilità, etc.)**
- **Inadeguata validazione dei sistemi di somministrazione**
- **Inadeguata valutazione dell'immunogenicità**
- **Informazioni mancanti ed errori statistici (studio comparativo farmacodinamico su volontari sani)**
- **Incongruenza con criteri della linea guida EMA (studio in doppio cieco di efficacia e sicurezza)**

Sviluppo preclinico e clinico di insulina glargine biosimilare

Considerazioni critiche

➤ SVILUPPO PRECLINICO

- Affinità per recettori insulina, attività lipogena, attività mitogena: **+20-60%**

➤ STUDI CLINICI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

- Differenza accettabile dell'azione ipoglicemizzante: clinici $\pm 5-10\%$; autorità regolatoria **-20%, +25%**
- Volontari sani: interferenze da insulina endogena
- Pazienti con diabete tipo 1: terapia con altre insuline; risultati erratici (interferenza da parte di anticorpi anti-insulina?)
- Determinazione delle concentrazioni di insulina e metaboliti nelle 24 ore dopo somministrazione singola: difficile esecuzione

➤ STUDI CLINICI DI EFFICACIA

- Scarsa affidabilità di emoglobina glicata da sola
- Erraticità dei profili glicemici sia pre- che post-prandiali

INSULINE BIOSIMILARI

Aspetti critici nella fase post-marketing

Immunogenicità

Intercambiabilità

Switching, Sostituzione

Farmacovigilanza, Tracciabilità

INSULINE BIOSIMILARI

Immunogenicità

Conseguenze dell'attività immunogena dei farmaci biotecnologici e biosimilari

- **Rischio di reazioni avverse di natura immuno-mediata**
- **Rischio di riduzione o perdita dell'efficacia terapeutica (azione neutralizzante; potenziamento della clearance)**
- **Rischio di accelerazione della degenerazione delle cellule beta**
- **Anticorpi anti-insulina come indicatori della presenza di impurità nella formulazione farmaceutica**

ESPERIENZA CLINICA CON INSULINA

- **Sviluppo di anticorpi anti-insulina nel 90% dei pazienti senza conseguenze cliniche apprezzabili nella maggior parte dei casi**

INSULINE BIOSIMILARI

**Intercambiabilità
Switching, Sostituzione**

Intercambiabilità, Switching e Sostituzione

• Intercambiabilità – Condizione stabilita dall'Autorità Regulatoria

➤ Definizione FDA:

- 1) Evidenza che il biosimilare produca lo stesso risultato clinico del prodotto originatore in ciascun paziente
- 2) Cambiamenti di prescrizione ripetuti tra biosimilare e prodotto originatore non devono comportare rischi di ridotta efficacia o di sicurezza rispetto all'uso continuativo del prodotto originatore

➤ EMA: assenza di definizioni o indicazioni

• Switching (cambiamento di prescrizione) – Decisione del medico

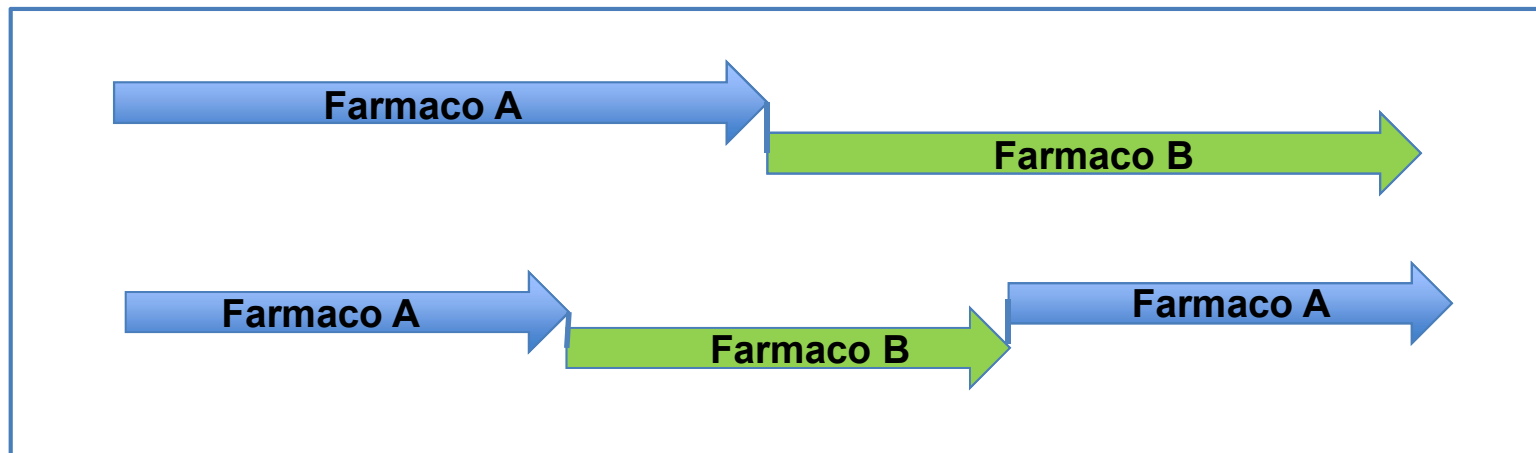
- #### ➤ Azione del medico prescrittore che decide di interrompere il trattamento in corso con un farmaco e di prescrivere un altro farmaco



Intercambiabilità, Switching e Sostituzione

➤ Sostituzione – Azione affidata al farmacista

- Possibilità di sostituire un farmaco prescritto dal medico con un altro prodotto equivalente (biosimilare)
- Sostituzione automatica: può essere fatta senza autorizzazione del medico prescrittore



Insuline biosimilari e sostituzione automatica

Aspetti critici

- Esperienza clinica limitata all'epoca della registrazione
- Mantenimento dello stesso effetto clinico: necessità di aggiustamento delle dosi?
- Rischio di ipoglicemia dopo switching o sostituzione?
- **Farmacovigilanza post-marketing**: difficile attribuzione del nesso di causalità tra prodotto medicinale ed evento avverso nei pazienti sottoposti a switch/sostituzioni multiple

POSIZIONE AIFA

- Riconoscimento di equivalenza terapeutica, ma non intercambiabilità
- Responsabilità prescrittiva affidata al medico (paziente naïve; switching)
- Sostituzione: non ammessa

INSULINE BIOSIMILARI

Farmacovigilanza – Tracciabilità

Farmacovigilanza dei farmaci biosimilari secondo la normativa europea

- L'Azienda produttrice deve istituire un sistema di farmacovigilanza per il **monitoraggio della sicurezza** del prodotto
- L'Azienda deve presentare un piano di gestione del rischio (**Risk Management Plan**):
 - **Profilo di sicurezza del prodotto**
 - **Piano di monitoraggio di sicurezza ed efficacia del prodotto (raccomandata l'istituzione di REGISTRI)**
 - **Programma di studi PAES (post-authorization efficacy studies) e PASS (post-authorization safety studies)**
- **Prodotto biosimilare: deve essere considerato come riferimento il profilo di sicurezza del prodotto originatore**

Problemi specifici con insulina biosimilare (o nuove insuline)

- **Importanza della farmacovigilanza per l'identificazione di eventi avversi gravi e rari**

Farmacovigilanza: Tracciabilità dei biosimilari

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drug Safety 36, 617-625, 2013

Traceability of Biopharmaceuticals in Spontaneous Reporting Systems: A Cross-Sectional Study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance Databases

Niels S. Vermeer · Sabine M. J. M. Straus · Aukje K. Mantel-Teeuwisse ·
Francois Domergue · Toine C. G. Egberts · Hubert G. M. Leufkens ·
Marie L. De Bruin

DATABASE EUDRAVIGILANCE (2004-2010)

- Reazioni avverse (ADR) sospette a farmaci biosimilari: **9.579**
- Segnalazioni con indicazione della denominazione del prodotto biosimilare: **9.392 (96,2%)**
- Segnalazioni con indicazione della denominazione del prodotto biosimilare e del numero di lotto: **518 (5,3%)**

Conclusioni

Aspetti critici non-risolti e scarsa accessibilità ai dati dello sviluppo pre-registrativo

➤ PROCESSO DI PRODUZIONE

- Informazioni spesso inaccessibili (**batteri? lieviti?**)
- Impossibilità di verifiche indipendenti (**proprietà molecolari/farmacologiche**)

➤ VALUTAZIONI SPERIMENTALI PRECLINICHE

- Sensibilità/affidabilità delle metodiche
- Risultati spesso non pubblicati

➤ STUDI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA CLINICA

- Problemi con la precisione delle misurazioni (**influenza sulla scelta corretta della dose?**)

➤ STUDI CLINICI DI EFFICACIA E SICUREZZA

- Parametri valutati non sensibili: difficoltà a identificare differenze tra insuline o tra dispositivi per iniezione

GRAZIE!