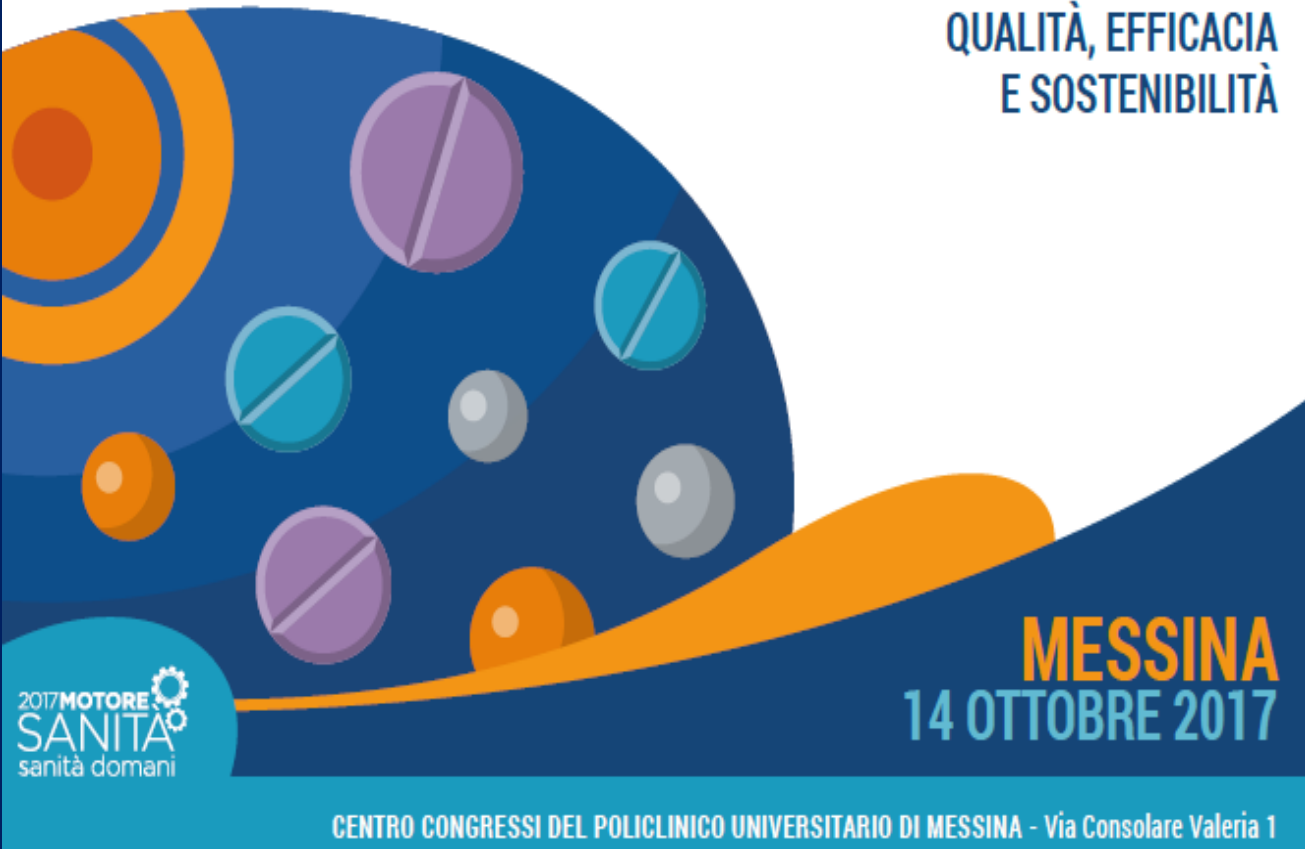




MEDICI NEL FUTURO
FARMACI EQUIVALENTI-BIOSIMILARI
QUALITÀ, EFFICACIA
E SOSTENIBILITÀ






Farmaci equivalenti – biosimilari (qualità, efficacia e sicurezza)
Guida AIFA
Achille P. Caputi

Complessità strutturale dei farmaci




Esempi di
molecole

-  simvastatina
-  tacrolimus

Sim = 11,57 EU

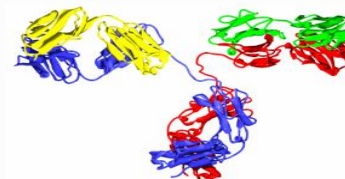
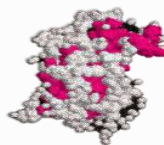
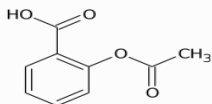
-  ormone della crescita
-  epoetina
-  G-CSF

D arbo=1266 EU

-  infliximab
-  rituximab
-  trastuzumab

T= 2871,68 EU

Esempi di
strutture



Piccole molecole

biotecnologici non-mAb

mAb biotecnologici

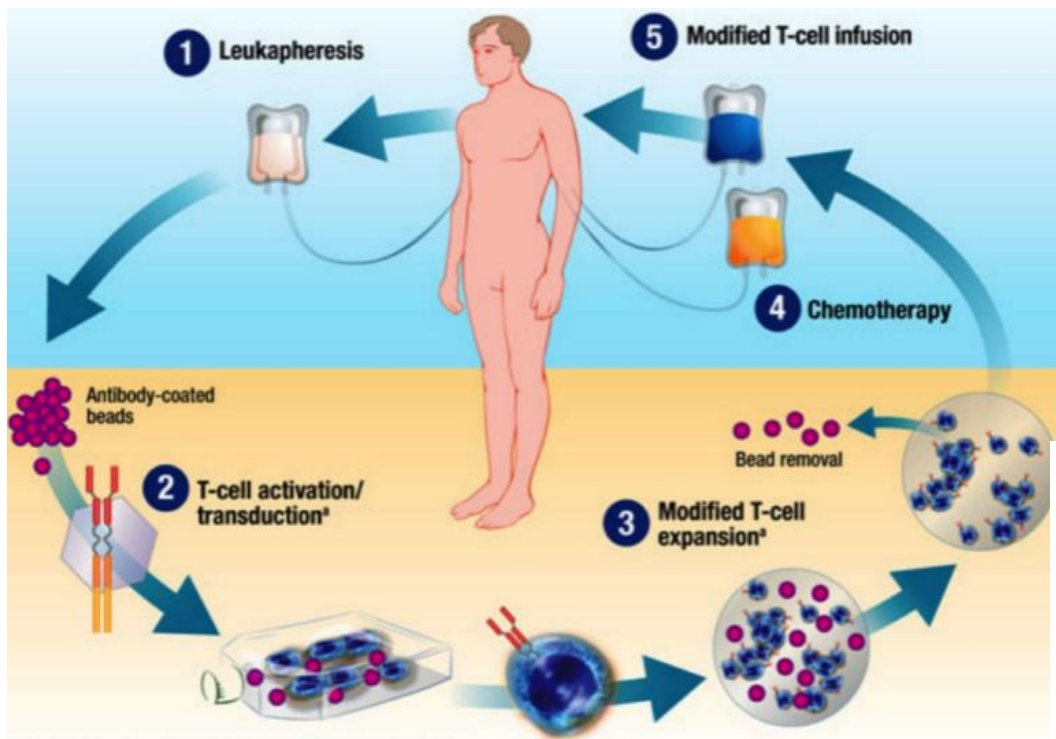
Complessità di produzione
Complessità di caratterizzazione
Possibilità di microeterogeneità



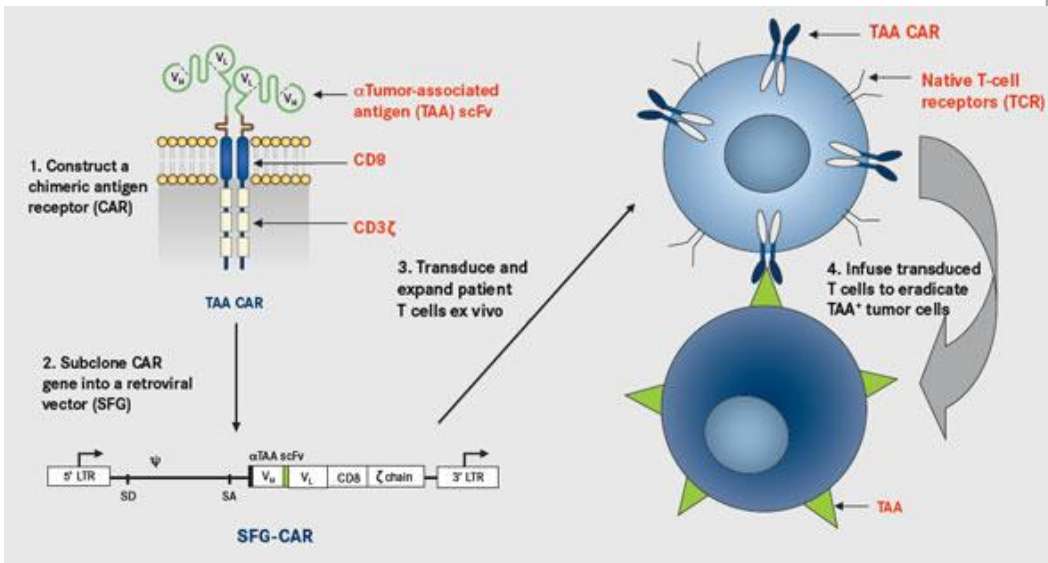
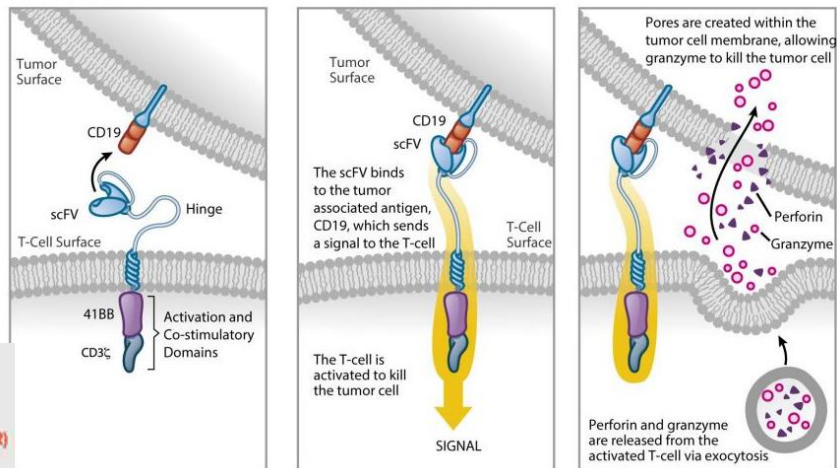
Emily Whiteheads 2010



**Children's Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Carl June & David Porter**



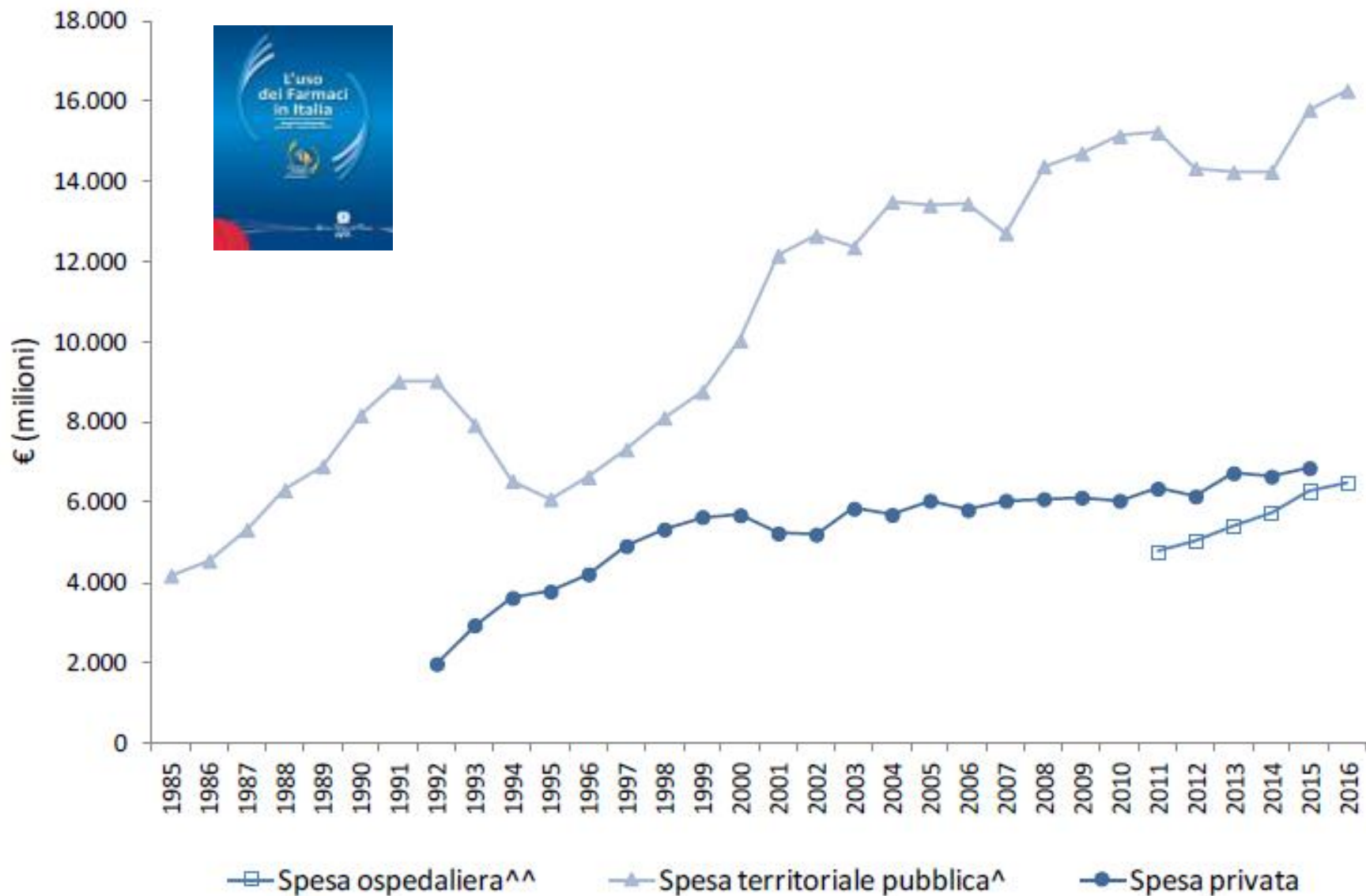
Il futuro: complessità delle terapie CAR-T



10 agosto 2017

Novartis received first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), 500.000 USD

La spesa farmaceutica 1985-2016



Medicinale equivalente (generico)

Si intende un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione, la **stessa quantità di principio attivo**, ha anche una **bioequivalenza**, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità, **con un altro medicinale di riferimento** (*meglio noto come medicinale “di marca”, “griffato” o “brand”*) con brevetto scaduto.

Un medicinale equivalente (generico) è pertanto una **copia di un medicinale autorizzato** per il quale si sia concluso il periodo di “*data protection*” previsto dalla Normativa, vale a dire il periodo di tempo, che dura in genere 10 anni.

DEFINIZIONI

FARMACI BIOLOGICI

Un medicinale biologico è quello che **contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica**; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'uomo (es. insulina, ormone della crescita, eritropoietina).

I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici.

Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità.

(EMA/837505/2011)

FARMACI BIOTECNOLOGICI

sono una **sottocategoria di farmaci biologici** a struttura macromolecolare (proteine e glicoproteine) **ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari/animali che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione genetica (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità.**

Farmaci bioequivalenti (1)

Bioequivalenza (farmaceutica, biologica, terapeutica)?

Efficacia

Problemi

Key Terms and Definitions Related to Therapeutic Interchange/Substitution

Pharmaceutical equivalence

Drug products that:

- ✓ contain the same active ingredient(s).
- ✓ are of the same dosage form and route of administration.
- ✓ are identical in strength or concentration.

Bioavailability

The rate and extent to which a **drug's active ingredient** is absorbed from the drug product and becomes available at its site of action

Bioequivalence

The **absence of a significant difference** in bioavailability between a drug product and its innovator when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study.

Therapeutic equivalent

Drug products that are approved as safe and efficacious; are pharmaceutical equivalents; are bioequivalent; and are manufactured in compliance with current Good Manufacturing Practice regulations.

Peters JR et al., *Generic drugs - safe, effective and affordable.*
Dermatologic Therapy 2009; 22: 229-40

History of the bioequivalence concept

In early 1970s, generic digoxin formulations were increasingly prescribed in the United States, and a change in the manufacturing process of a company in Great Britain led to an unintentional increase in the bioavailability of one brand of digoxin tables (1,2)


Public concern and ongoing discussion about bioequivalence started with those reports about digoxin intoxications.

It became clear that drug products that are pharmaceutically equivalent, that is, products that contain the same drug in the same dose, are not necessarily bioequivalent (3)

1. Lindenbaum J et al., Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N Engl J Med* 1971; 285: 1244–1347.
2. Schulz H-U, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1991; 29: 293–298.
3. Skelly KP, Knapp G. Biologic activity of digoxin tablets. *J Am Med Ass* 1973; 224: 243.

Summary of Bioequivalence Methods

[Code of Federal Regulations, Title 21 Volume 5 Sec. 320.24]

1. Comparative in vivo pharmacokinetics.
 2. Comparative in vitro test for which an IVIVC is established.
 3. Comparative In vivo pharmacodynamics.
 4. Comparative clinical trials.
 5. Comparative vitro test acceptable to FDA
 6. Other approach deemed adequate by FDA
- 

Biodisponibilità

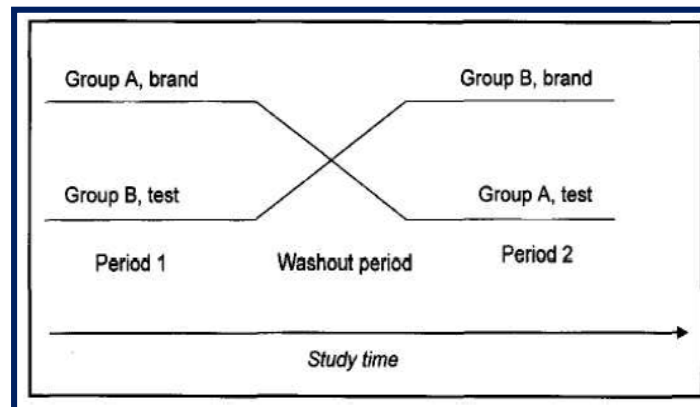
Parametro biochimico che misura velocità e quantità di principio attivo che viene ceduta dalla forma farmaceutica e resa disponibile nel circolo sistemico.

Principali parametri utilizzati per misurare la biodisponibilità:

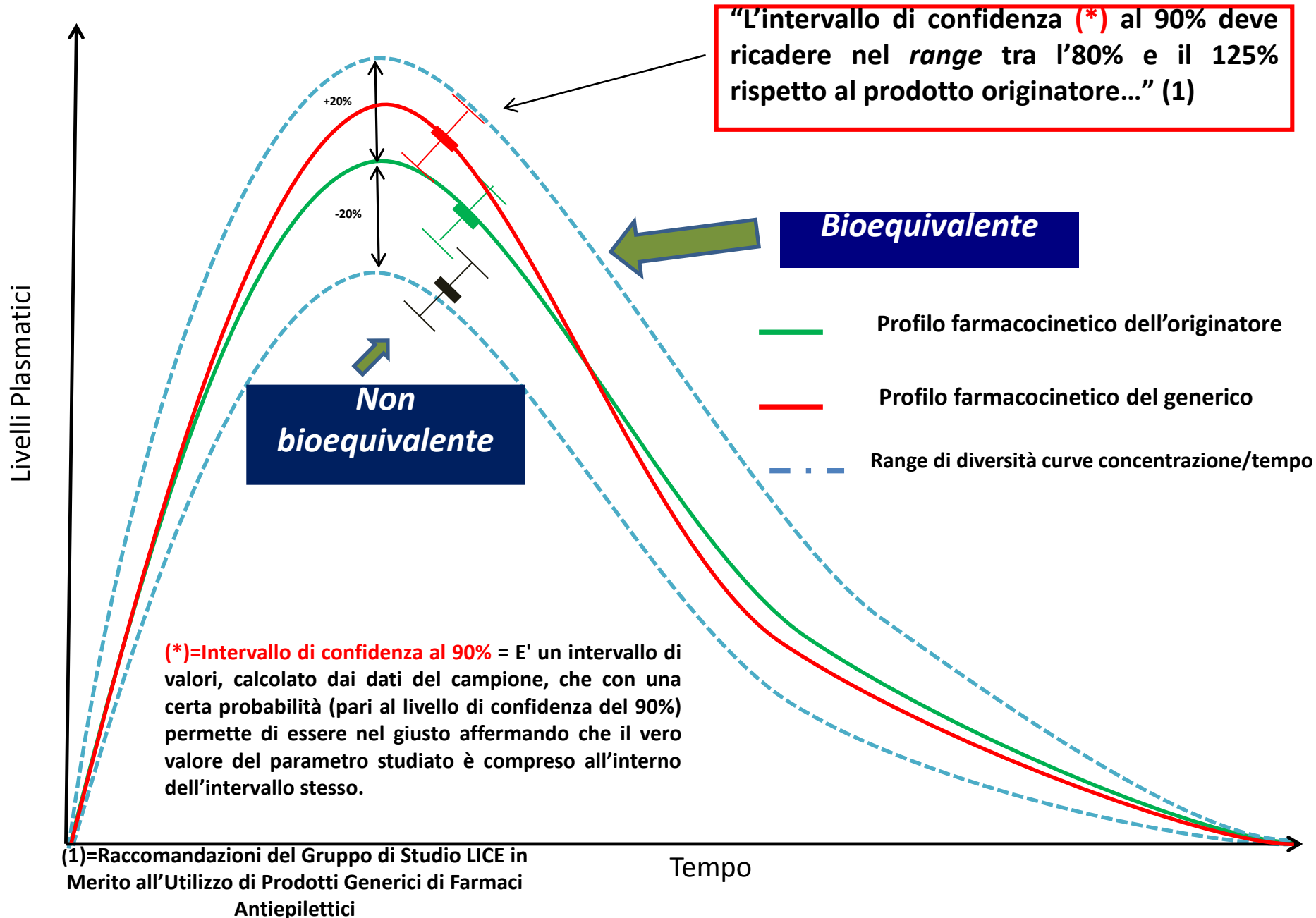
- La massima concentrazione plasmatica raggiunta dopo somministrazione orale (**C_{max}**).
- Il tempo necessario al raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (**T_{max}**), che indica la velocità di assorbimento del farmaco.
- L'area sottesa alla curva delle concentrazioni plasmatiche di farmaco in relazione al tempo (**AUC**), che è una misura del grado dell'assorbimento di un farmaco.

Studi di bioequivalenza basati sul raffronto dei parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità

- Indici di biodisponibilità ottenuti dopo singola somministrazione del farmaco equivalente e di quello di riferimento a volontari sani (18-36).
- Soggetti preferibilmente non fumatori, di ambo i sessi, con età compresa tra 18 e 55 anni e BMI nella norma.
- Digiuno da almeno 8 ore prima della somministrazione dei farmaci.
- Per farmaci il cui assorbimento può essere influenzato dal cibo le analisi vengono ripetute dopo assunzione di un pasto standard.
- Somministrazione con quantità standard di liquidi (almeno 150 mL).
- Standardizzazione di attività fisica, postura e assunzioni alimenti dopo assunzione farmaco.
- Disegno **cross-over** degli studi con randomizzazione e wash-out adeguato tra i due periodi di trattamento.



Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA



Non esistendo alcun metodo statistico per dimostrare l'uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di una differenza clinicamente rilevante attraverso la stima di una **differenza minima ammissibile ("essential similarity")**.

Qual è l'intervallo accettabile per definire 2 prodotti bioequivalenti?

Il range di diversità che si può avere nelle curve concentrazione/tempo in seguito all'assunzione di due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti è del **$\pm 20\%$** , ossia compreso tra **80-125%***

** questi limiti sono asimmetrici a causa della trasformazione logaritmica dei dati impiegati per la comparazione.*

Concerns

For a long time, patients and prescribers have worried that generic drugs might not be therapeutically equivalent to the branded versions.

Frequently voiced concerns are that bioequivalence criteria for the approval of generics are too lax, and that studies to demonstrate bioequivalence (typically single-dose studies in healthy volunteers) are not representative of the real-life setting in which a medication is used.

In fact, some of these concerns are indicative of poor understanding of regulatory processes and related data.

Perucca E.: The safety of generic substitution in epilepsy. Lancet Neurol 2016

Qual è quindi la massima differenza reale?

Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration
(Davit BM et al., Ann Pharmacother 2009; 43:1583-97)

This retrospective analysis compared the generic and innovator bioequivalence measures from **2070 single-dose clinical bioequivalence studies** of orally administered generic drug products approved by the **FDA** from 1996 to 2007 (**12 y**).

Bioequivalence measures evaluated were **C_{max}** and **AUC**, representing drug rate and extent of absorption, respectively.

Table 3. Distribution of Percent Absolute Differences Between Generic and Innovator Bioequivalence Parameter Geometric Means

Range of Percent Differences	Percent of Total BE Studies (Studies, n)					
	All Drug Products (n = 2070) ^a		IR Drug Products (n = 1788)		MR Drug Products (n = 282)	
	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}
0-5	64.1 (1327)	80.8 (1673)	66.1 (1182)	81.5 (1457)	51.4 (145)	76.3 (215)
6-10	27.5 (569)	16.8 (348)	26.2 (468)	16.3 (291)	36.2 (102)	19.8 (56)
11-15	5.0 (106)	2.2 (47)	7.3 (131)	2.1 (38)	12.1 (34)	3.5 (10)
>15	0.4 (8)	0.1 (2)	0.4 (7)	0.1 (2)	0.3 (1)	0.4 (1)

AUC = area under the concentration-time curve; BE = bioequivalence; C_{max} = peak drug plasma concentration; IR = immediate release; MR = modified release.
^aTotal number of studies in which the bioequivalence parameter was measured.

Solo nel 2.4% (49) degli studi (2070) l'AUC del generico varia rispetto al reference di più del 10%.

Nessuno degli studi con tale variazione riguarda farmaci con stretto indice terapeutico (antiepilettico, immunoppressore, ecc.)

Nell'analisi dei farmaci generici approvati in un periodo di 18 anni:

Differenza media nel fra generico e griffato:

C_{max} = 4.35%

AUC = 3.56%

Differenza molto di sotto del 10% nel 98% dei casi



Bioequivalenza dei farmaci branded

- Modifiche nel procedimento industriale o nell'impianto di produzione dei farmaci condizionano la bioequivalenza di tutti i farmaci.
- **Necessaria per AIC di un farmaco in co-marketing.**
- I farmaci con stesso principio attivo prodotti in co-marketing contengono spesso eccipienti differenti

In tutti questi casi si applicano gli stessi concetti di bioequivalenza validi per i generici

Una domanda.....

L'AIFA controlla la qualità dei farmaci sia griffati che generici.

Se si sospetta che l'AIFA non esegua i controlli, perché non si dubita anche che l'AIFA controlli i farmaci griffati e/o quelli innovativi?

Farmaci bioequivalenti

Bioequivalenza (farmaceutica, biologica, terapeutica)?

Efficacia

Problemi

Are generic and brand-name **statins** clinically equivalent? Evidence from a real data-base

Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Aims

to compare patients treated with generic and brand-name statins in terms of therapeutic interruption and cardiovascular (CV) outcomes.

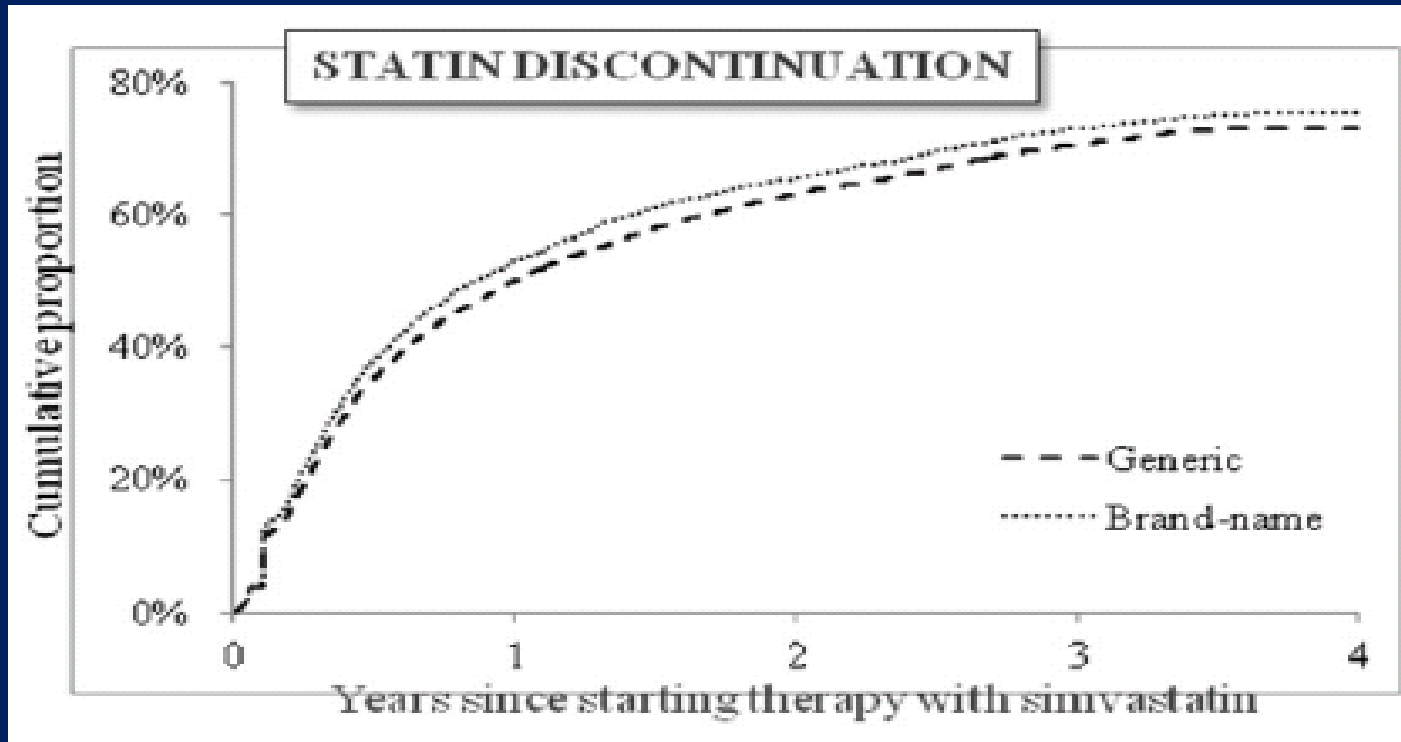
Methods

13,799 beneficiaries of the health care system of Lombardy, Italy, aged 40 years or older who were newly treated with generic or brand-name simvastatin during 2008, were followed until 2011 for the occurrence of two outcomes:

- **therapeutic discontinuation**
- **hospitalization for CV events.**

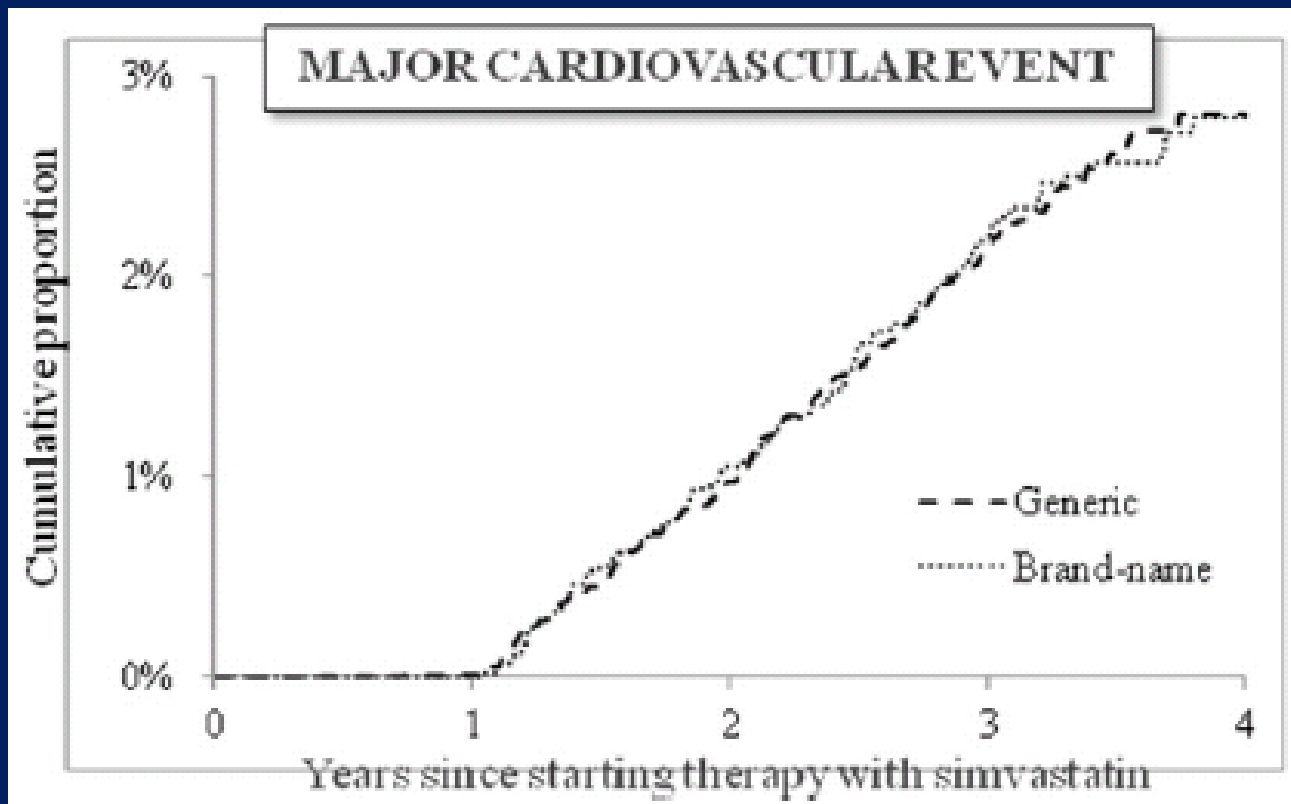
Hazard ratios (HR) associated with use of generic or brand-name at starting therapy (intention-to-treat analysis) and during follow-up (as-treated analysis) were estimated by fitting proportional hazard Cox models. A Monte-Carlo sensitivity analysis was performed to account for unmeasured confounders.

Cumulative proportion of patients discontinuing therapy



Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Hospitalization for major CV events



Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base

Corrao G. et al., Eur J Int Med 2014; 25 745–50

Results

Patients who started on generic did not experience a different risk of discontinuation (HR: 0.98; 95% CI 0.94 to 1.02) nor of CV outcomes (HR: 0.98; 95% CI 0.79 to 1.22) from those starting on brand-name.

Patients who spent 75% of time of follow-up with statin available on generics did not experience a different risk of discontinuation (HR: 0.94; 95% CI 0.87 to 1.01), nor of CV outcomes (HR: 1.06; 95% CI 0.83 to 1.34), compared with those who mainly or only used brand-name statin.

Conclusions:

Our findings do not support the notion that in the real world clinical practice brand-name statins are superior to generics for keeping therapy and preventing CV outcomes.

Prescribing Generic or Preferred Pharmaceuticals Improves Medication Adherence for Chronic Conditions

William H. Shrank, MD, MSHS; Tuyen Hoang, PhD; Susan L. Ettner, PhD; Peter A. Glassman, MBBS, MSc; Kavita Nair, PhD; Dee DeLapp, RPh; June Dirstine; Jerry Avorn, MD; Steven M. Asch, MD, MPH

- 6 classes of chronic medications: **statins, calcium channel blockers, oral contraceptives, orally inhaled corticosteroids, angiotensin receptor blockers, and ACE-inhibitors**
- **Copayments** differed among insurance plans, and ranged from **\$5 to \$20 for generics, \$15 to \$40 for preferred medications, and \$30 to \$60 for nonpreferred medications.**

Table 4. Linear Regression Evaluating Predictors of Adherence, Measured as PDC*

Predictor†	Variable Estimate	SE	P Value
Generic	6.6‡	1.3	<.001
Preferred formulary agent	4.6‡	1.0	<.001
Annual income			
Middle	2.2	1.5	.15
High	3.9‡	1.6	.02
Male sex	3.1‡	1.0	.001
Age	0.3‡	0.0	<.001
Oral contraceptives	-0.2	1.5	.91
CCBs	-5.5‡	1.7	.001
ACE inhibitors	1.9	1.1	.09
ARBs	0.6	2.1	.76
Inhaled corticosteroids	-37.3‡	1.3	<.001

Table 5. Logistic Regression Evaluating Predictors of Adequate Adherence*

Predictor†	Odds Ratio	95% CI
Generic	1.62‡	1.39-1.89
Preferred formulary agent	1.30‡	1.15-1.47
Annual income		
Middle	1.10	0.95-1.28
High	1.17	0.98-1.39
Male sex	1.16‡	1.03-1.31

Patients who received generic medications had 62% greater odds (OR, 1.62, 95% CI 1.39- 1.89) of achieving adequate adherence (>80% of days covered)

Farmaci bioequivalenti

Bioequivalenza (farmaceutica, biologica, terapeutica)?

Efficacia

Problemi (sostituzione, indicazione diversa, basso prezzo)?

Warfarin

Only a few, small prospective RCT including clinical endpoints compared generic and brand-name warfarin.

1. Alterations in INR occur after a switch in medications,

Halkin H et al. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:215–21.

2. No consistent impact on INR after switching from brand name to generic

Lee HL et al. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product: an observer-blinded, randomized, crossover study. Clin Ther. 2005;27:309–19.

Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, et al. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? Multiple n-of-1 randomized, crossover trials. Ann Pharmacother. 2005;39:1188–93.

3. Conversion of 87% of prescriptions to generic medication with no changes in rates of INR testing, hospitalization for major hemorrhage, or cerebral thromboembolism (a large large-scale study of older individuals in Canada)

Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, et al. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. JAMA. 2006;296: 1969–72

Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: **A Retrospective Analysis**

Ghate SR et al., Ann Pharmacother 2011;45:701-12.

OBJECTIVE:

To assess risk of thrombotic and hemorrhagic events following substitution of warfarin formulations in patients AF.

METHODS:

- Historical cohort analysis using a commercial insurance claims database.
- Adults with a diagnosis of AF (January 2003- December 2007), with 16 or more months of continuous eligibility, a warfarin prescription within 30 days after index AF diagnosis, and at least 3 warfarin prescription fills during the follow-up period were included.





PATIENTS

37,756 subjects included in the analysis
(mean age 70.96 years, 42.3% females),

- 12,996 (34.4%) switched warfarin formulations,
- 20,292 (53.7%) used only 1 generic product,
- 4468 (11.8%) used only Coumadin during



Hazard Ratios for Adverse Events in Patients Who Switch or Remain on Generic, Compared to Those Who Remain on Brand Warfarin

	Hazard Ratios for Hemorrhagic Adverse Event (N = 1,614)			Hazard Ratios for Thrombotic Adverse Event (N = 1,689)		
	Hazard Ratio	95% Confidence Limit	p Value	Hazard Ratio	95% Confidence Limit	p Value
Warfarin Formulation Utilization						
Warfarin (Dupont/BMS) (brand) only	ref			ref		
Switched from brand to generic	1.51	1.17 to 1.93	0.001	1.81	1.42 to 2.31	 <0.001
Switched from generic to brand	1.60	1.23 to 2.1	0.001	1.76	1.35 to 2.3	 <0.001
Switched from 1 generic to another generic	1.74	1.45 to 2.11	 <0.001	1.89	1.57 to 2.29	 <0.001
1 Generic only	1.04	0.88 to 1.22	0.649	1.23	1.04 to 1.44	0.015

**Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic
Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation:
A Retrospective Analysis**

Ghate SR et al., Ann Pharmacother 2011;45:701-12.

Conclusions

Staying in therapy with a single generic is not associated with a different risk of thrombotic or bleeding events compared with staying on Coumadin.

Switching warfarin formulations, including the substitution of one generic for another, may expose patients with AF to a higher risk of thrombotic and bleeding events compared to remaining on therapy with the same formulation.



Il problema generale dei generici

“Poichè di solito i farmaci generici costano meno dei farmaci branded, molte persone credono erroneamente che i generici siano inferiori rispetto ai branded”

Doug Sporn

Director of FDA's Office of Generic Drugs

La "percezione" del generico

- There is an extensive publicity suggesting that generic prescribing is potentially problematic.
- A patient knowing that a generic is being prescribed might view this in a very negative way and might have an increased tendency to attribute any adverse event to the change.
- This is the "negative placebo" or "nocebo" effect, the opposite of a placebo effect

Generic antiepileptic drugs and increased health care utilization. Fact or myth?
Besag FMC. Neurology 2010; 74: 1562-3

I falsi miti

1. Il farmaco generico contiene un 20% in più o in meno del principio attivo originator.
2. La formula del principio attivo, alla scadenza del brevetto del farmaco originale, non viene comunque rivelata.
3. Un farmaco generico costa meno dell'originale perché prodotto con sostanze di qualità inferiore?
4. La purezza dei principi attivi contenuti nei farmaci generici è inferiore a quella dei prodotti di marca?
5. Esistono dei problemi di sicurezza aggiuntivi nell'uso dei generici?
6. Se gli eccipienti sono diversi, si può avere una riduzione della biodisponibilità tale da rendere il farmaco generico non bioequivalente?
7. Il SSN non ottiene alcun risparmio dall'uso del generico in quanto la differenza di prezzo col branded è a carico del cittadino

I vantaggi dei generici

- **Risparmio per i cittadini**
- **Risparmio per il SSN (senza incidere negativamente sui livelli di assistenza)**
- **Stimolo a promuovere la ricerca di nuovi farmaci**
- **Maggiore accesso a nuove e più costose terapie**

Farmaci biologici/biotecnologici

Produzione ed approvazione alla commercializzazione

**Notare bene
E' scritto biologici non
biosimilari**

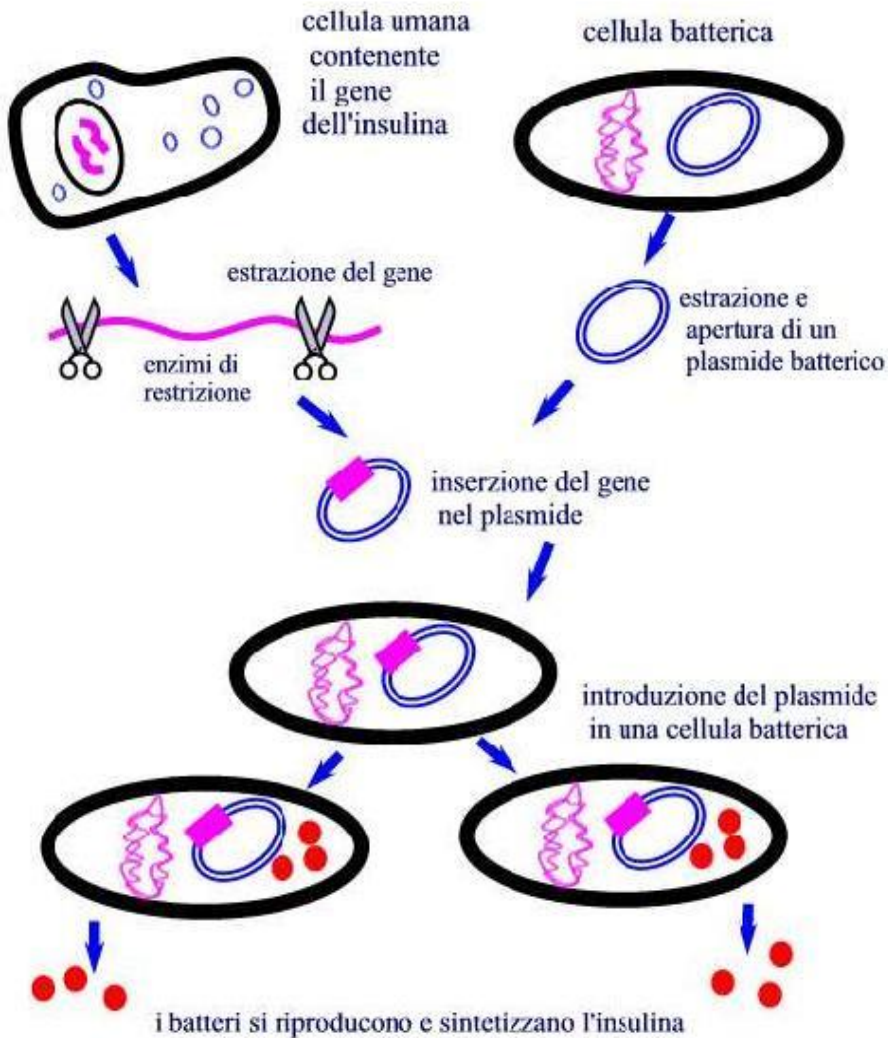
Insulina: produzione



Nel 1921 un giovane medico canadese (Frederick Grant Banting) riferisce di aver isolato, insieme a un suo studente e collaboratore (Charles Herbert Best,) una secrezione interna del pancreas che induceva la diminuzione, fino a valori normali, del livello di glicemia di cani sottoposti ad asportazione del pancreas, e di aver mantenuto gli animali liberi da diabete per diverse settimane, con iniezioni periodiche della sostanza e misure dietetiche speciali.

insulina	A 8	A 10	B 30
umana	Thr	Ile	Thr
suina	Thr	Ile	Ala
bovina	Ala	Val	Ala

1982: Il primo prodotto biotecnologico



- La prima sostanza di questo tipo approvata per usi terapeutici è stata l'insulina "umana" biosintetica, prodotta grazie alla tecnologia del DNA ricombinante.
- Spesso denominata rHI, con il nome commerciale di Humulin, venne sviluppata dalla Genentech e commercializzata dalla Eli Lilly & Company.
- La produzione e la introduzione in commercio di tale insulina ebbe inizio nel 1982

✓ Simple to copy

Conventional Drugs

✓ Easy to produce

✓ Difficult to copy

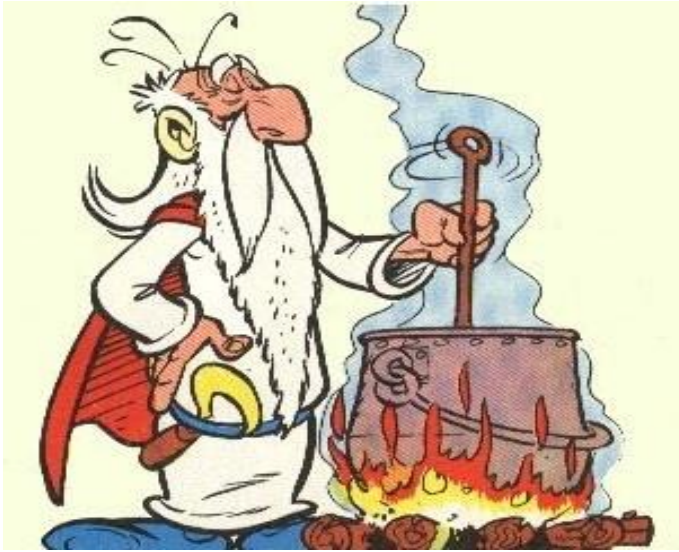
Bio Drugs

✓ Complicated to produce: plants and processes are costly and require immense knowledge and quality control steps to be carried out properly

**What are the
substantial
differences between
biologic drugs and
traditional drugs?**

Genazzani AA et al. BioDrugs 2007; 21:351-6.

Synthesis



Purification



Stability



Dimensions

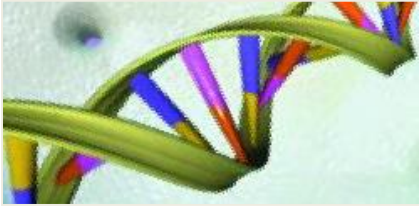


Made by A Catania. University of Messina

Produzione di proteine terapeutiche

INIZIO

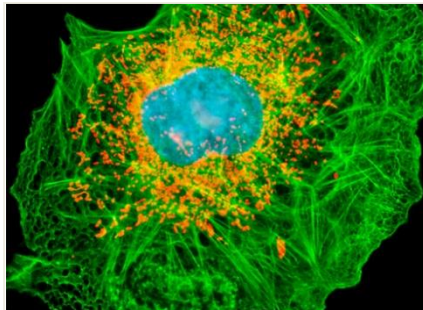
La scelta della
sequenza genica



La scelta del
vettore



La scelta
dell'organismo
per la produzione



La scelta delle
condizioni di
fermentazione

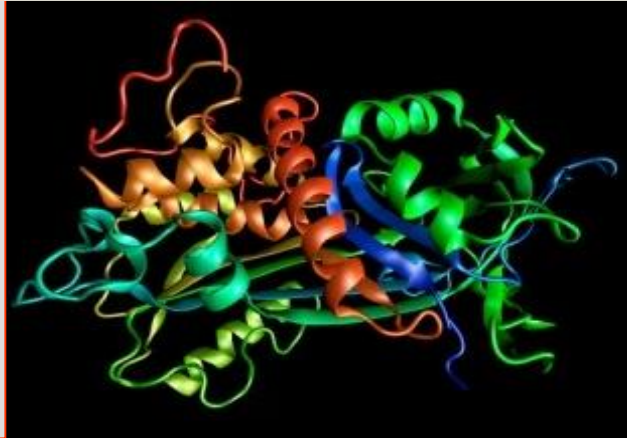


La scelta del
downstream
processing



Il prodotto finale è il
risultato di numerose scelte

FINE

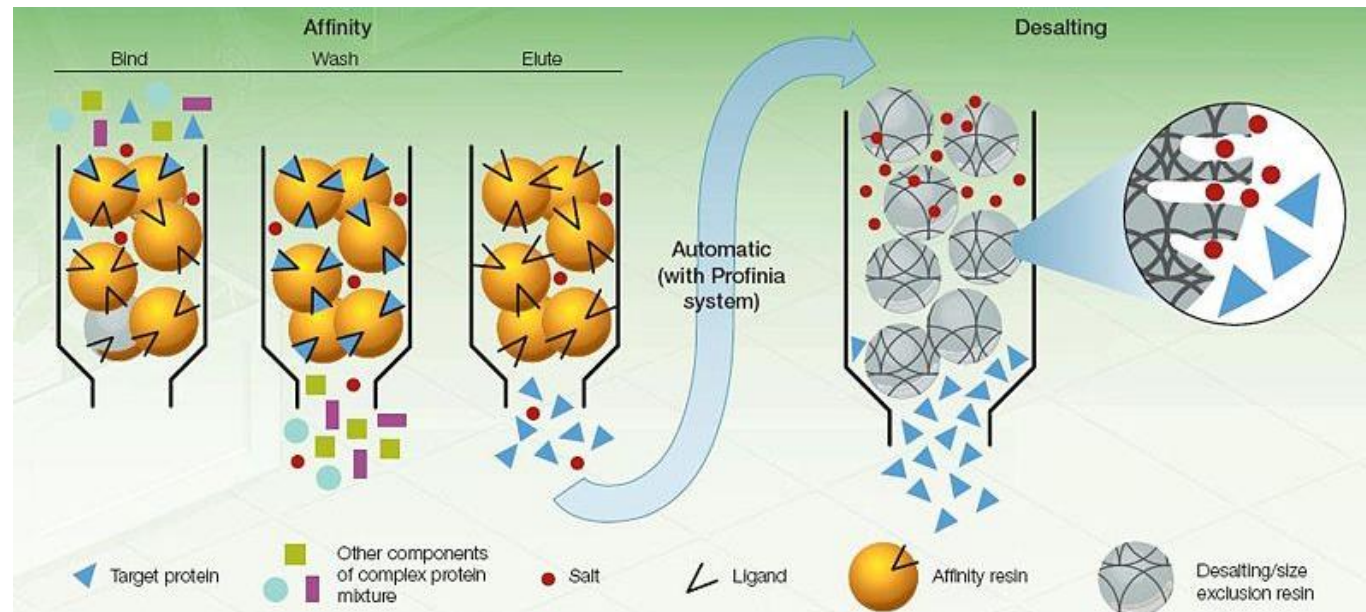


Synthesis

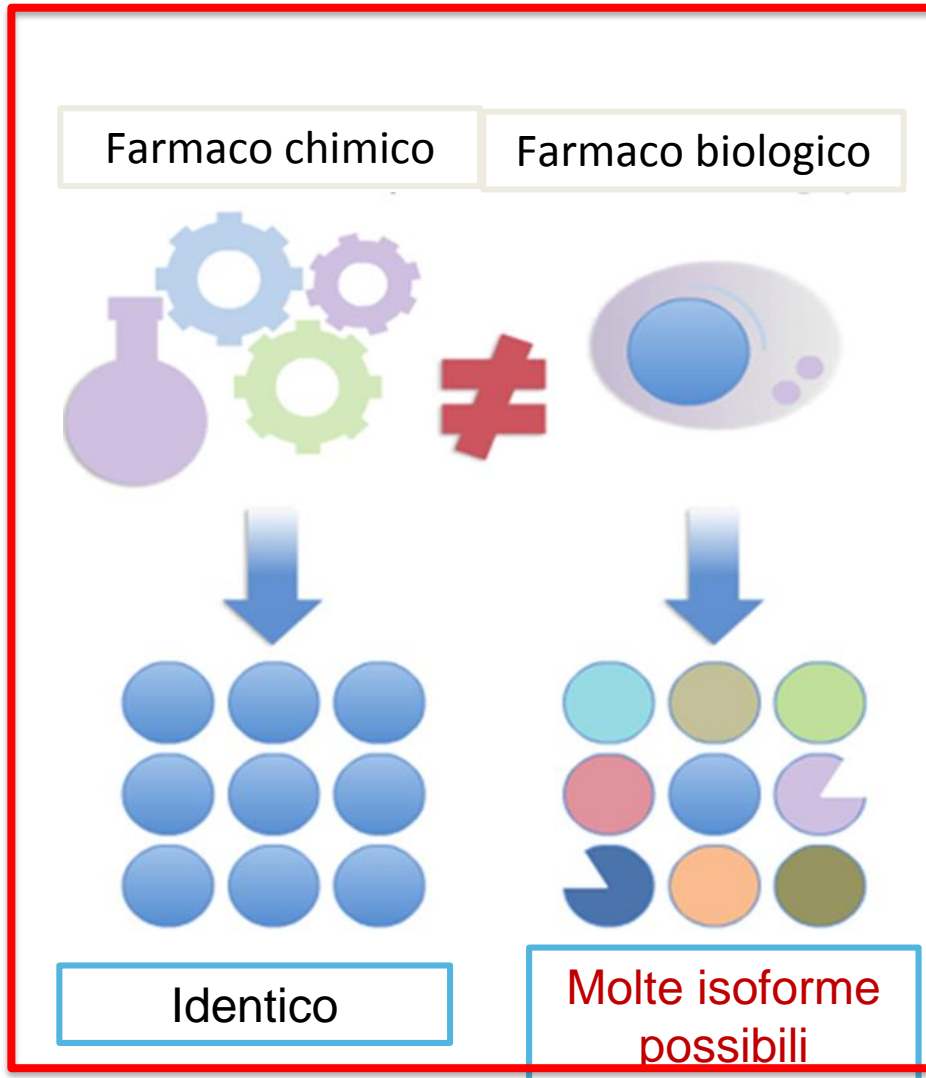
A product relies on the tools (**vector and the prokaryotic or eukaryotic line used**)

As these tools are **NOT** necessarily available on the market, and bacterial strains or cell lines by definition take on a clonal aspect that makes them **UNIQUE**, products will never be identical (post-translational modifications, glycosylation levels, percentage of incomplete proteins ecc)

Purification



Farmaco chimico e farmaco biotecnologico



Stability

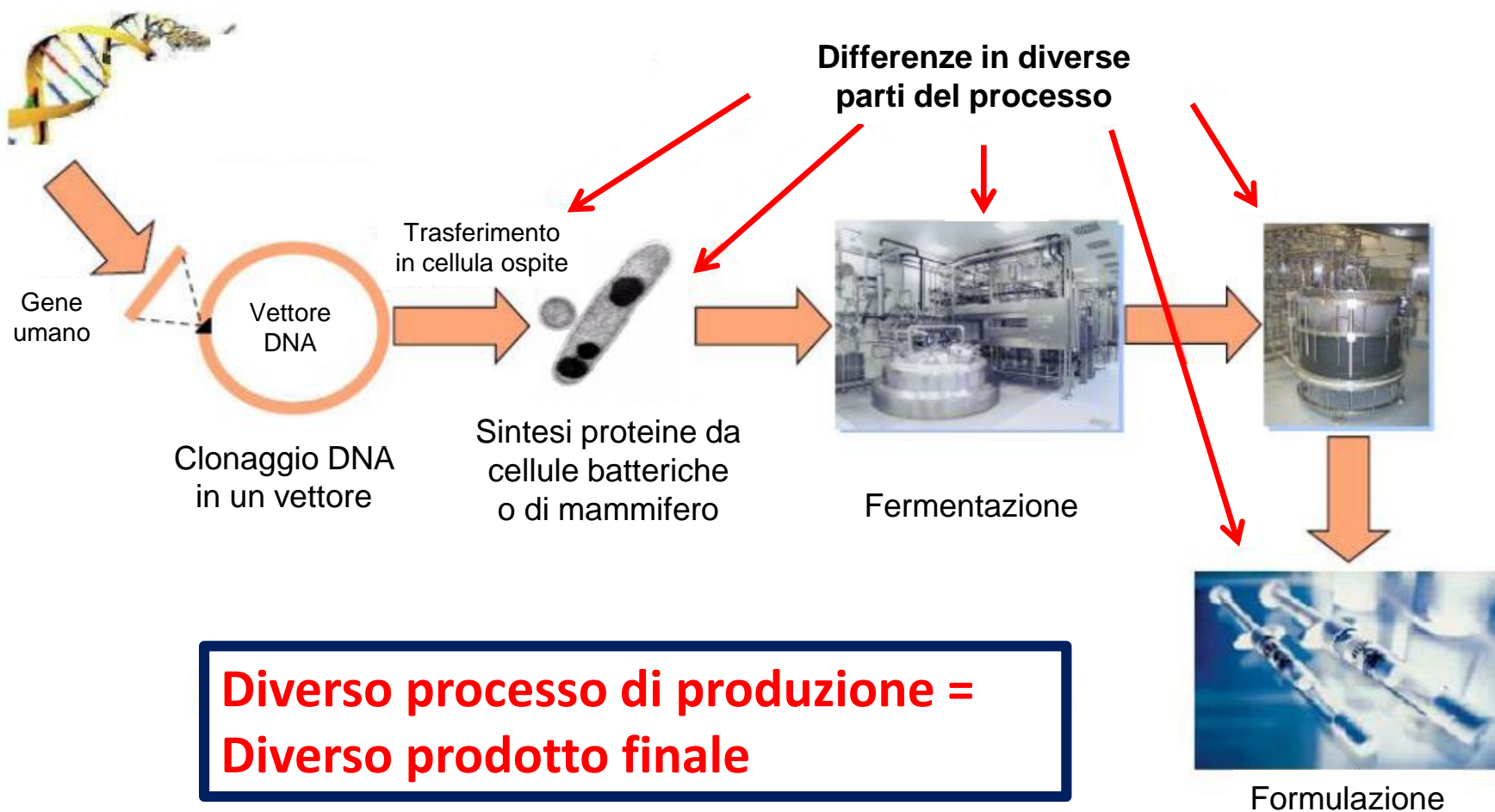


Traditional products. The majority of active ingredients face degradation with first-order kinetics.

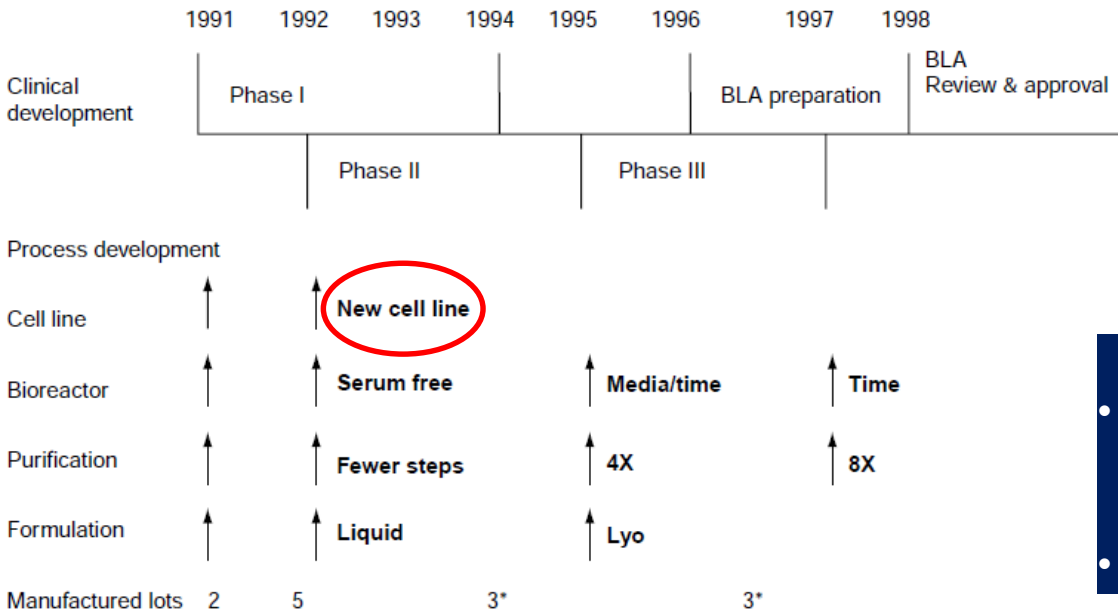
The size of biotechnological molecules, combined with the complexity of their tertiary structure and post-translational modifications, makes it unlikely that the same principles can be applied to biopharmaceuticals, too.

Considering the differences between biodrugs, it can therefore be extrapolated that stability will be different between the innovative biotechnological product and subsequent production of the same biotechnological product

Il processo produttivo di un farmaco biologico è complesso



Remicade: comparability exercise e autorizzazioni alla commercializzazione ricevute dal momento della sua prima introduzione sul mercato

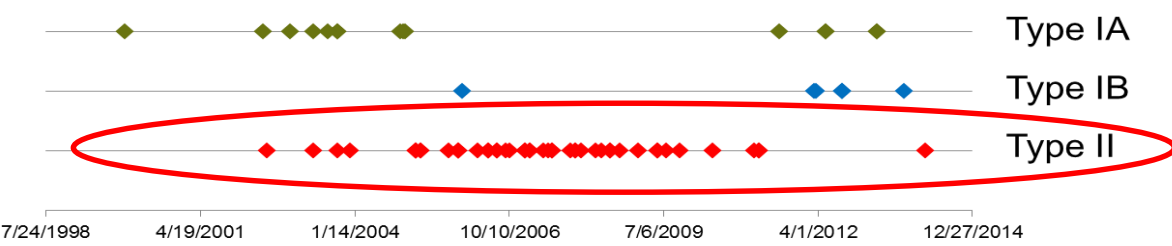


Variazioni multiple di tipo II:

- Impatto potenzialmente significativo sulla qualità sicurezza ed efficacia del prodotto
- Nuova procedura di approvazione

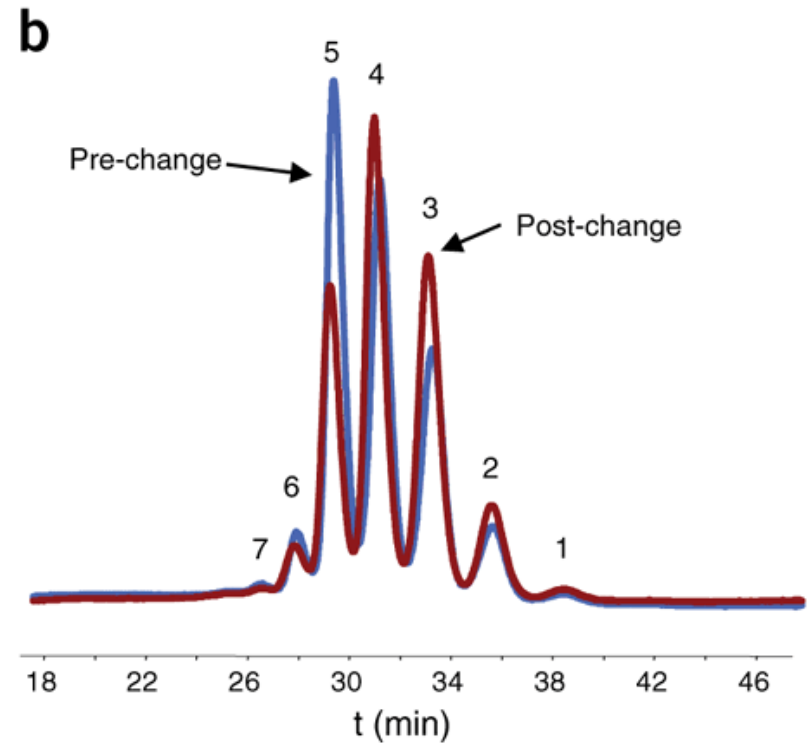
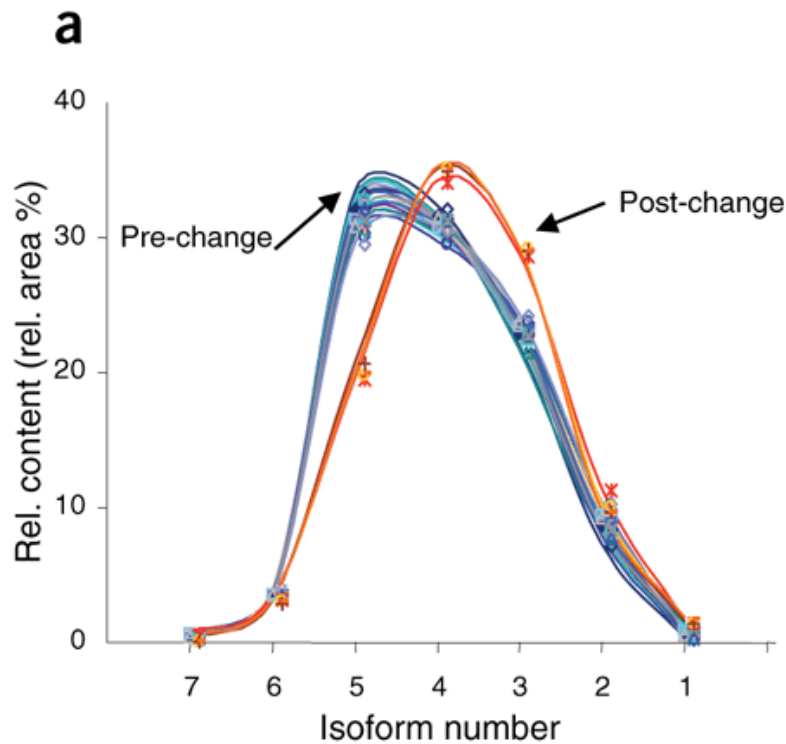
* Used to demonstrate process consistency

Modifiche di produzione dopo la prima autorizzazione



1. Wojciechowski et al. In: *Process Scale Bioseparations for the Biopharmaceutical Industry*. 2007:508.
 2. European Medicines Agency. REMICADE™ procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Accessed July, 2015.

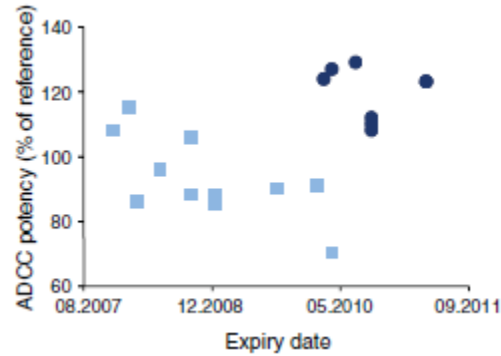
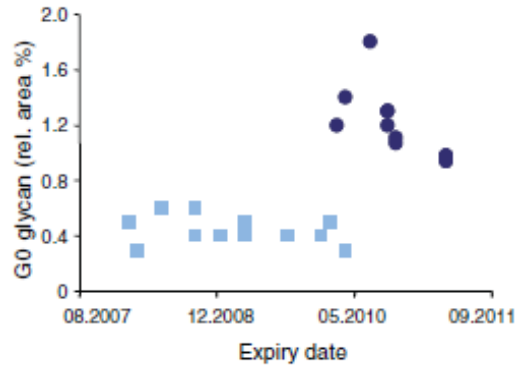
Farmaci che hanno subito un cambiamento produttivo



darbepoietina

Esempi di farmaci biologici **originatori** simili, ma non identici a se stessi dopo modifiche nel processo di produzione

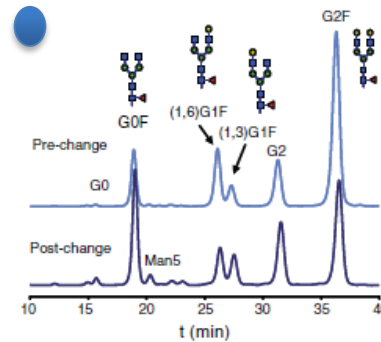
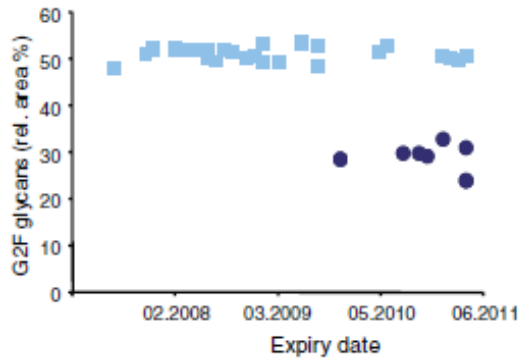
Rituxan/
Mabthera



Dopo modifica processo:
aumento di 3 volte del
afucosylated G0 glycan,
La misure della ADCC
mostra un aumento
correlato

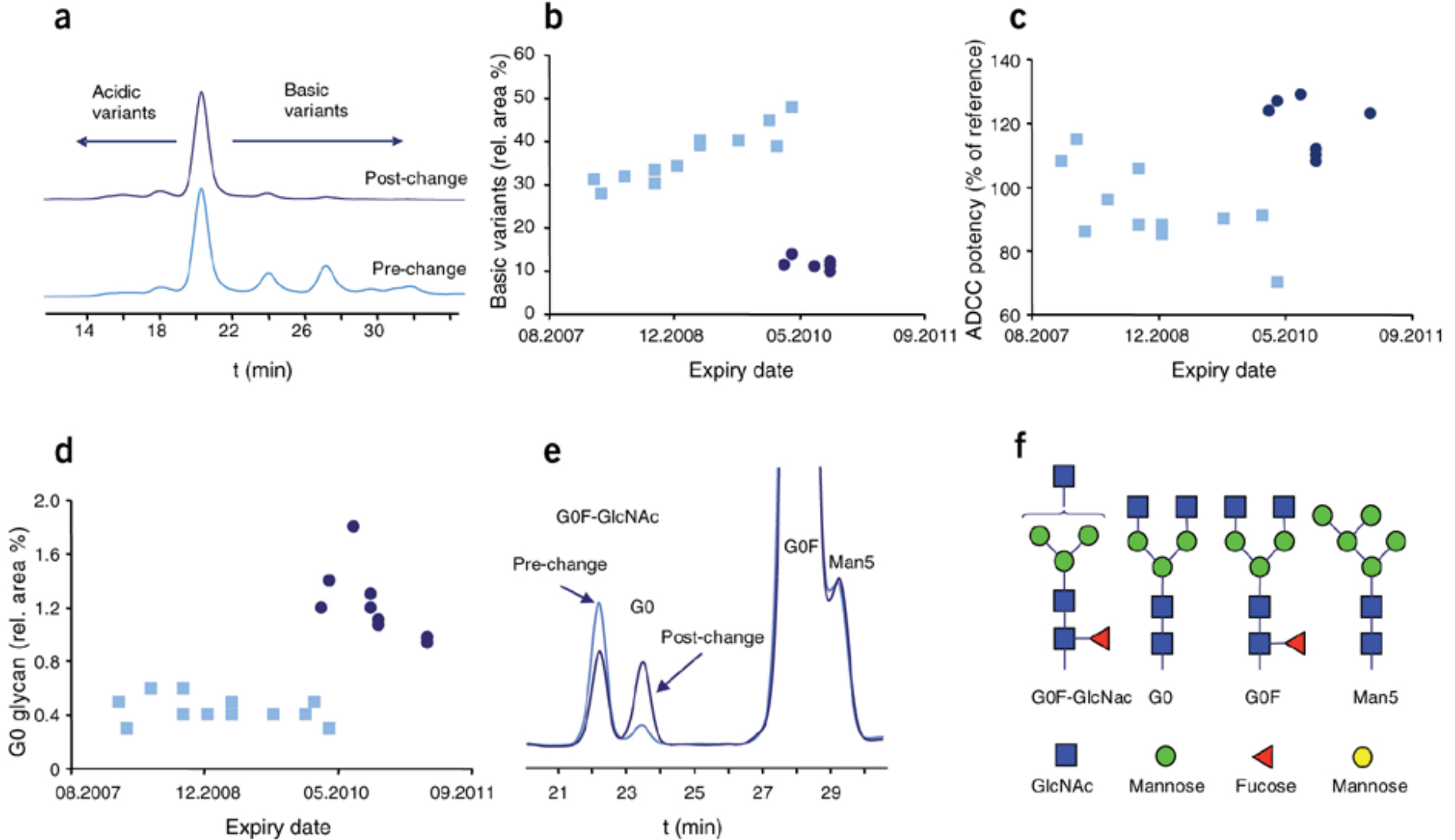
ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity

Enbrel



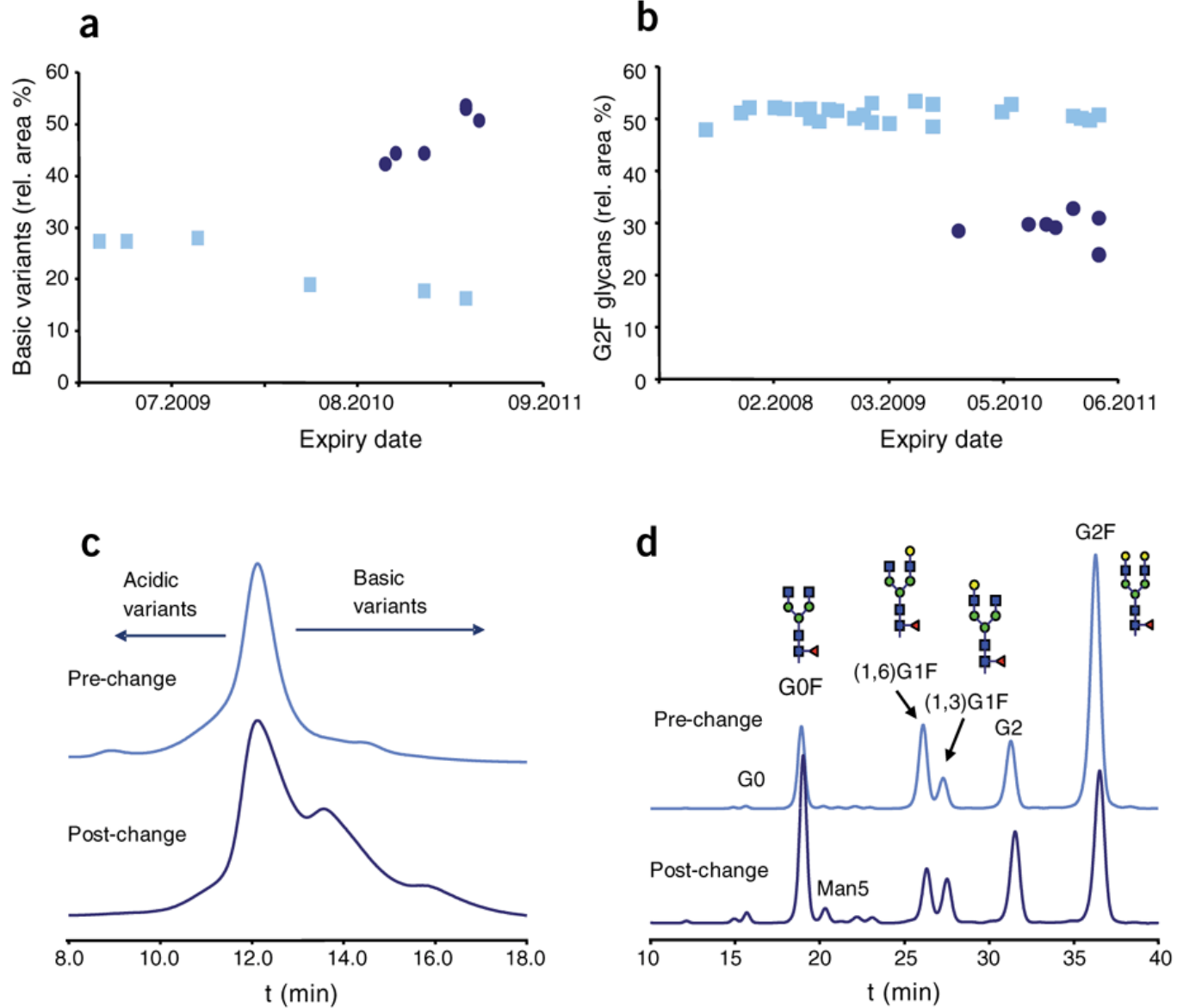
Dopo modifica processo:
la quantità di varianti
contenenti l' N-glycan G2F
risulta ridotto da circa il
50% prima della modifica
a circa il 30% dopo la
modifica

Farmaci che hanno subito un cambiamento produttivo



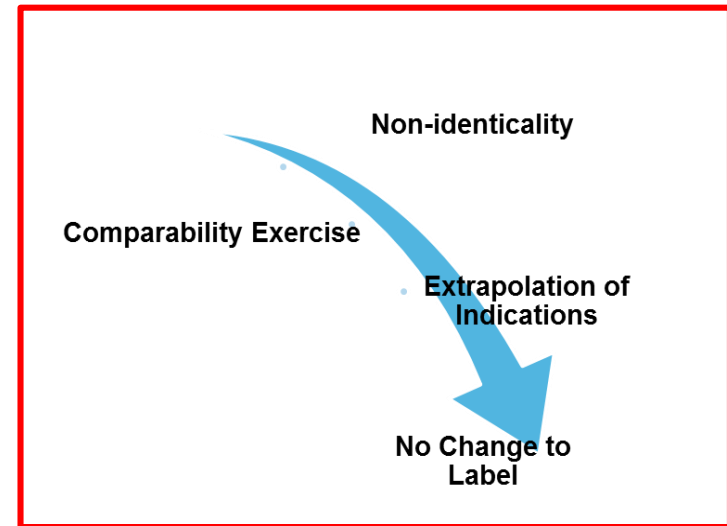
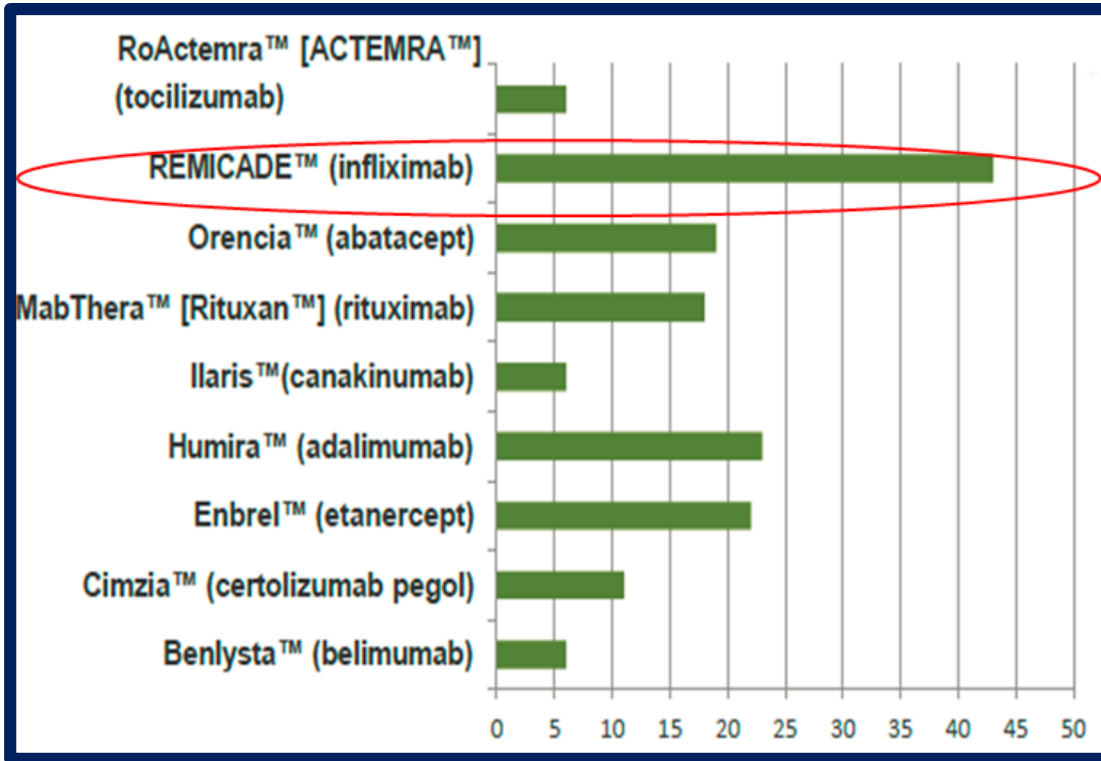
Rituximab

Farmaci che hanno subito un cambiamento produttivo



etanercept

Lista di farmaci biologici indicati per le malattie autoimmuni approvati dalla EMA dopo modifica del processo produttivo



1. European Medicines Agency. www.ema.eu. Files accessed July, 2015.

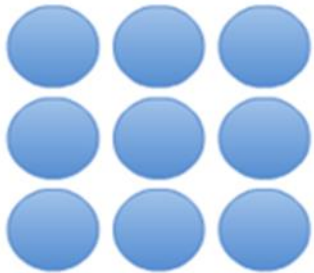
2. EMA adopted guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006, 2007

Per controllare la vita di un biologico: estrapolazione

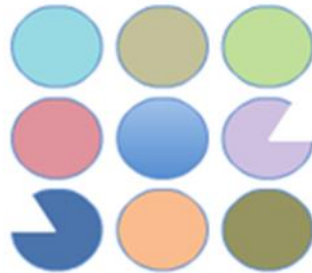
EMA Guideline on Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process, EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006, 2007

Farmaco chimico

Farmaco biologico

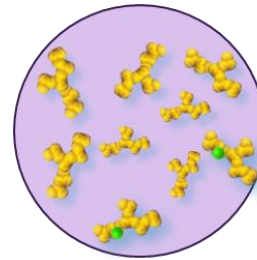


Identico

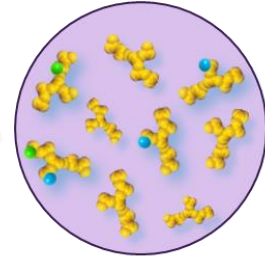


Molte isoforme
possibili

- Modifiche nel luogo di produzione o modifiche nella produzione
- Modifiche nel mezzo di coltura ed in altri reagenti



Modifica
processo
produttivo



- Microeterogeneità per vial: isoforme molecolari in un singolo prodotto
- Variabilità da un batch ad un altro: variazioni strutturali

Prodotto
non identico



Stessa
indicazione

Comparability
Exercise

ICH Topic Q 5 E
Comparability of Biotechnological/Biological Products

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS
(CPMP/ICH/5721/03)

comparability exercise

TRANSMISSION TO CHMP	November 2003
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	November 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	May 2004
FINAL APPROVAL BY CHMP	December 2004
DATE FOR COMING INTO OPERATION	June 2005

Scopo del «comparability exercise» è quello di assicurare la qualità, la sicurezza e la efficacia del farmaco prodotto da modifiche del processo di produzione, attraverso la raccolta e la valutazione dei dati rilevanti per determinare se vi possa esserci un impatto avverso nel prodotto farmaco a causa delle modifiche del processo di produzione.

La dimostrazione della «comparability» non implica necessariamente che i requisiti di qualità attribuita al prodotto prima e dopo le modifiche diano identici, ma che tali requisiti sono molto simili e che le conoscenze esistenti sono sufficientemente predittive per garantire che qualsiasi differenza nella qualità del prodotto nuovo non ha alcun impatto sulla sicurezza ed efficacia del farmaco di nuova produzione

Linee Guida di riferimento

[Direttiva 2004/27/EC](#)

	Entrata in vigore	Note
LINEE GUIDA GENERALI		
Similar biological medicinal products	ottobre 2005	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	giugno 2006	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	giugno 2006	in revisione
LINEE GUIDA PRODOTTO-SPECIFICHE		
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing interferon beta	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	dicembre 2012	
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	settembre 2010	
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	ottobre 2009	in revisione
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	aprile 2009	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	giugno 2006	in revisione

Biosimilari

Biosimilars

There are several barriers associated with biosimilars entering the market compared to traditional pharmaceutical generics.

These include:

- *Assessing similarity of biosimilars to their originator biopharmaceutical product.*
- *Safety concerns with biopharmaceuticals and biosimilars.*
- *Regulatory issues*

Linee guida per la produzione di biosimilari in Europa

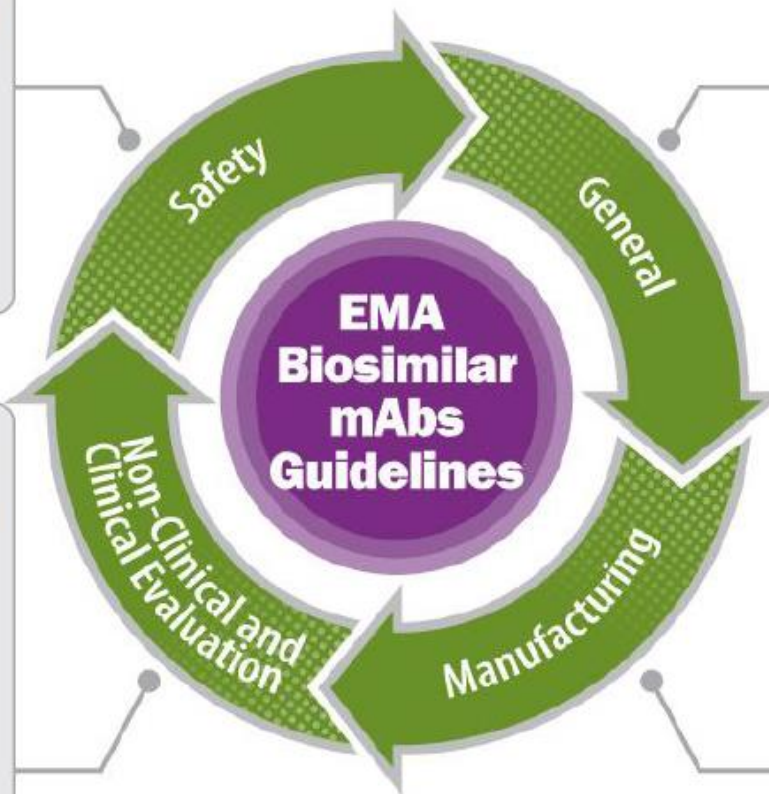
EMA Guidelines

- EMEA/CHMP/BMWP/14327/06
- EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
- Eudralex Volume 9A
- CPMP/ICH/377/95
- CPMP/ICH/5716/03

- EMEA/CHMP/437/04
- EMEA/CHMP/42832/2005
- EMEA/CHMP/BWP/49348/2005
- EMA/CHMP/BMWP/403543/2010

- EMA/CHMP/ICH/731268/1998
- CHMP/EWP/89249/2004
- CPMP/EWP/QWP/1401/98
- CPMP/ICH/364/96
- EMEA/CHMP/EWP/192217/2009
- EMEA/CPMP/EWP/2158/99
- EMEA/CHMP/EWP/692702/08

- EMEA/CHMP/BWP/157653/07
- ICH Q7A and Q11 guideline



1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) .30 May 2012 .http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf (accessed 17 July 2013).

Linee Guida di riferimento

[Direttiva 2004/27/EC](#)

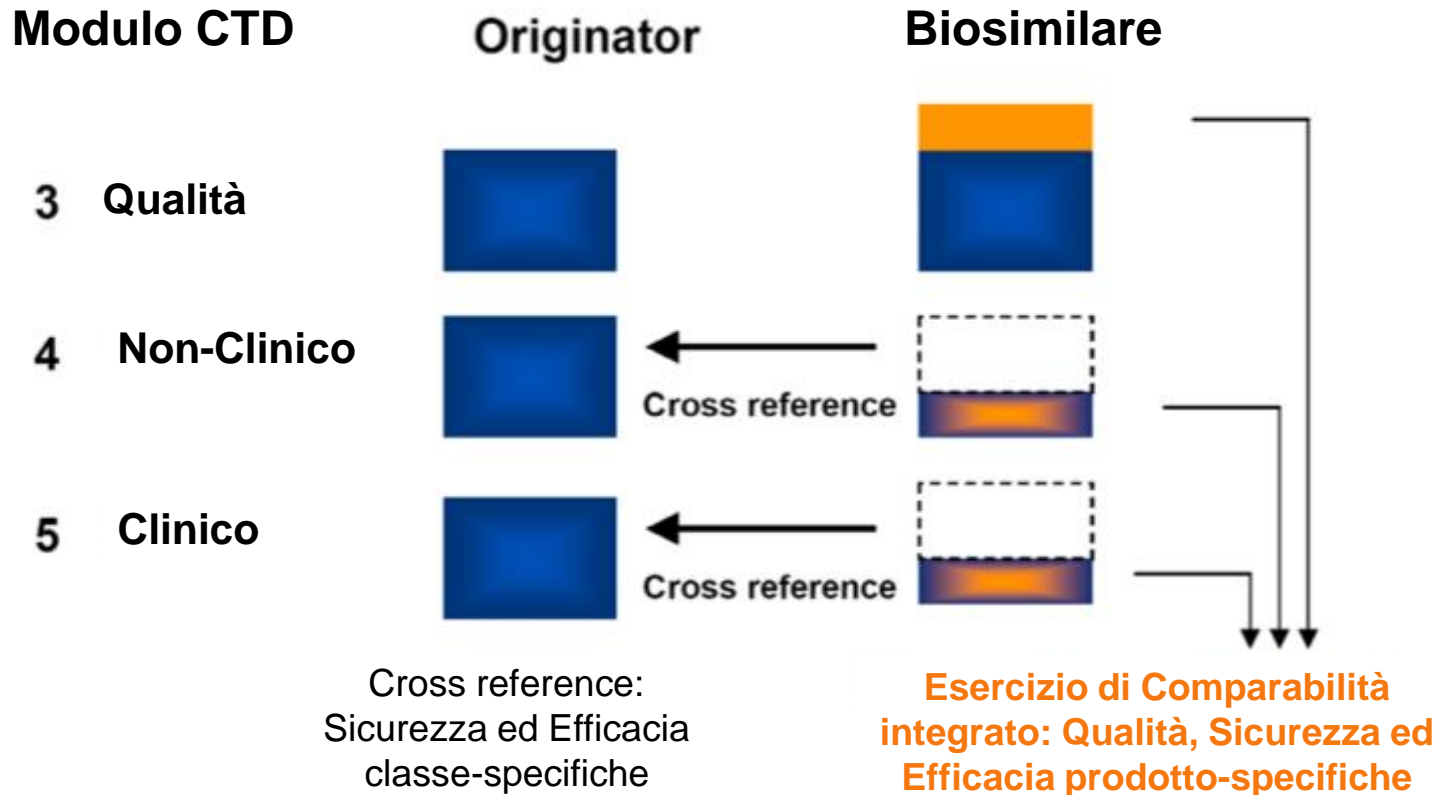
	Entrata in vigore	Note
LINEE GUIDA GENERALI		
Similar biological medicinal products	ottobre 2005	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	giugno 2006	in revisione
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	giugno 2006	in revisione

LINEE GUIDA PRODOTTO-SPECIFICHE		
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing interferon beta	settembre 2013	
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	dicembre 2012	
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	settembre 2010	
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	ottobre 2009	in revisione
Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	aprile 2009	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	giugno 2006	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	giugno 2006	in revisione

ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER PRODOTTI BIOSIMILARI		
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	dicembre 2012	
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	aprile 2008	
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues	dicembre 2013	
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance: non-clinical and clinical issues	luglio 2004	

Principi generali del *comparability exercise*

Approccio di comparabilità per *step* Q → NC → C



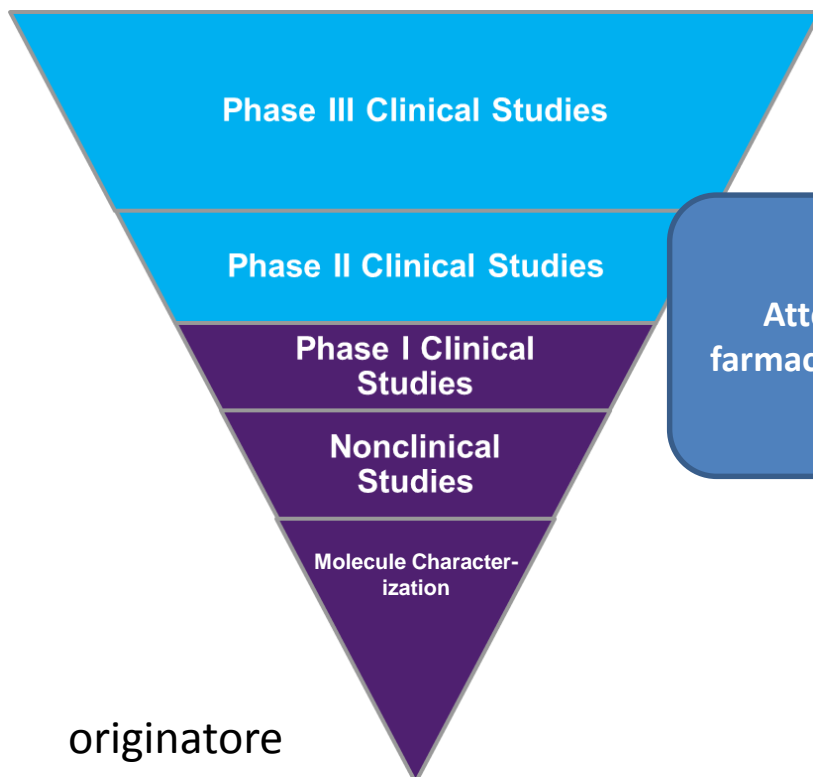
Processi per l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco biosimilare



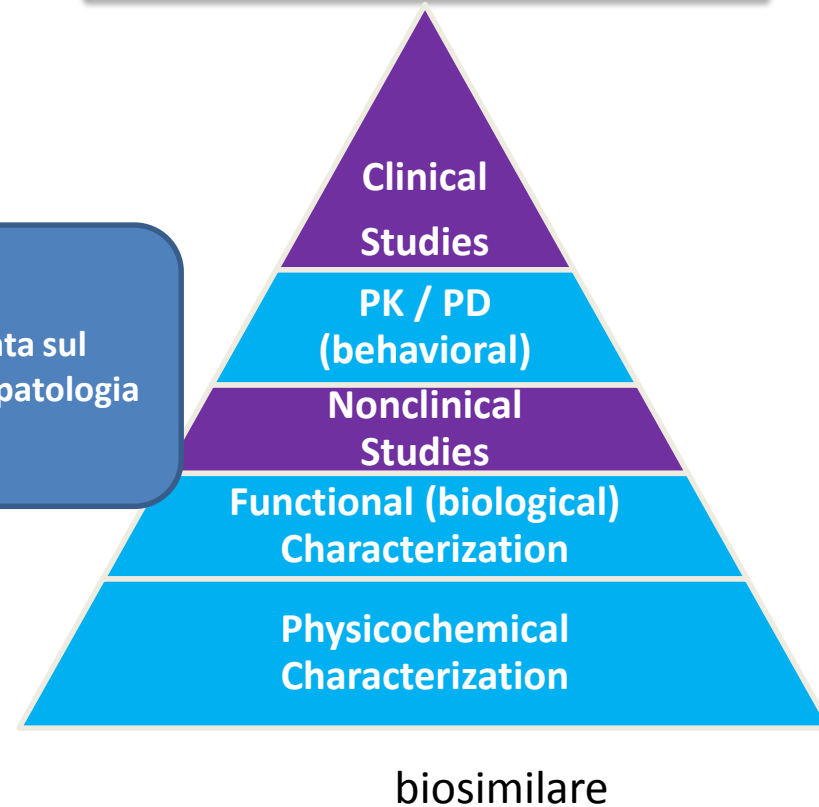
Elevata importanza ai fini della autorizzazione



Bassa importanza ai fini della autorizzazione



Attenzione puntata sul farmaco e non sulla patologia



Risultato del processo di approvazione dei biosimilari ...

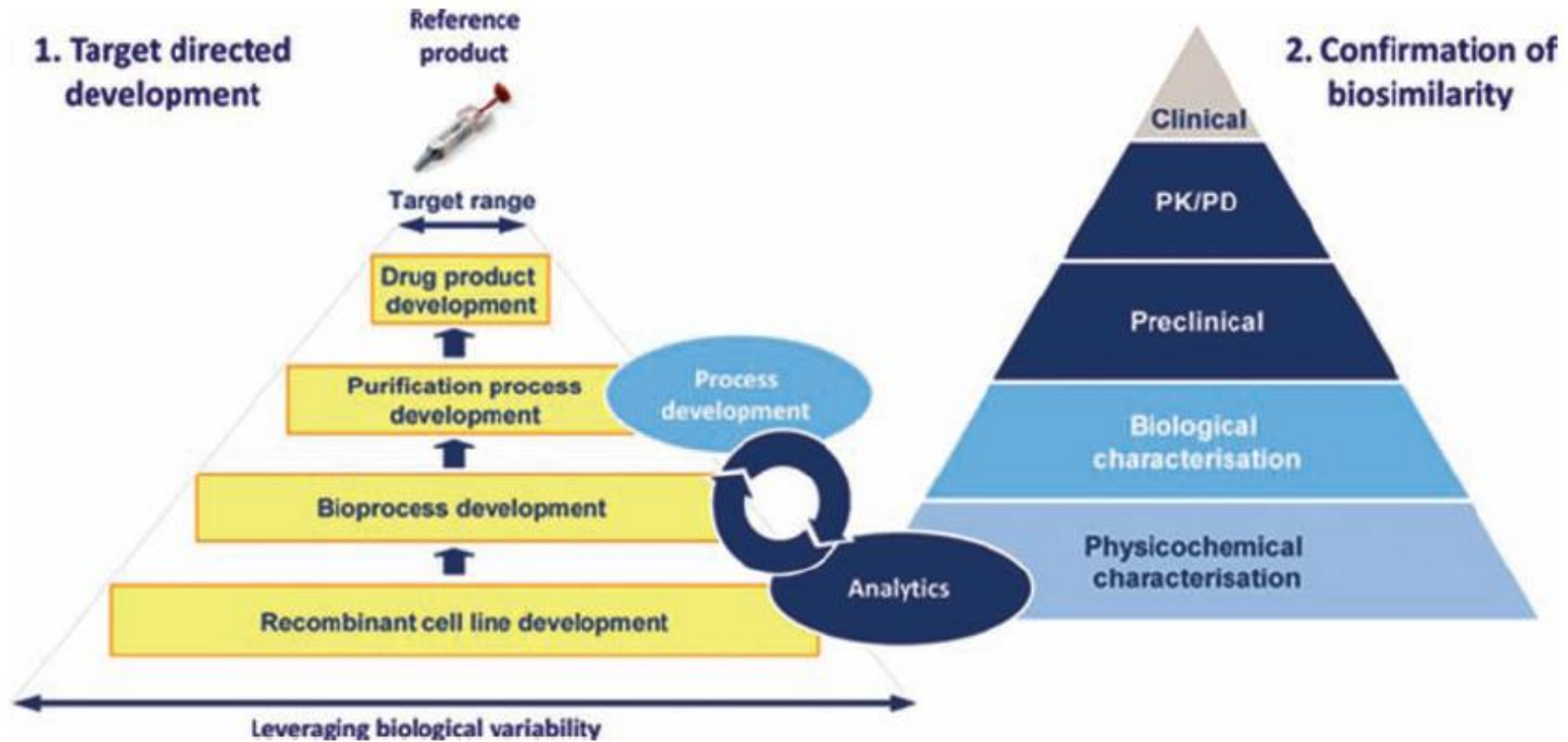


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

European Medicines Agency:

- Come il medicinale di riferimento, il medicinale biosimilare presenta una certa variabilità naturale. Il medicinale viene approvato quando è dimostrato che tale variabilità ed **eventuali differenze** tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento **non ne compromettono la sicurezza o l'efficacia.**
- Un biosimilare può quindi essere considerato **del tutto clinicamente equivalente** al prodotto originator nonostante eventuali differenze minori nella struttura molecolare
- Queste differenze molecolari minori sono **comparabili con il livello di variabilità inter-lotti riscontrata comunemente tra i diversi lotti del prodotto originator**
- I medicinali biosimilari sono **prodotti secondo le stesse norme valide** per gli altri medicinali e le autorità di regolamentazione conducono ispezioni periodiche degli stabilimenti di produzione.

1. Target directed development



Lo sviluppo preclinico e clinico di un biosimilare è un processo di 4 tappe

	<i>Tempo medio</i>	<i>Caratteristiche</i>
1. Fase pre-clinica	6-12 mesi	Programma pre-clinico abbreviato <ul style="list-style-type: none">• Tossicologia/efficacia/safety in rilevanti modelli di specie• Considerare le 3 R (sostituzione, riduzione, strategia di affinamento per ridurre gli studi sugli animali)
2. Fase I (PK/PD)	9-12 mesi	Dimostrazione di equivalenza PK/PD in una popolazione sensibile – possono essere volontari sani La stessa posologia è appropriata come confermato dagli studi di bioequivalenza <ul style="list-style-type: none">• Non è necessaria la fase II per gli studi di <i>dose finding</i>
3. Fase III (di conferma)	2-4anni	Dimostrazione di similarità in termini di efficacia e sicurezza in UNA indicazione, ma non benefici per i pazienti di per sè <ul style="list-style-type: none">• Gli end point primari “sensibili” possono essere differenti da quelli utilizzati nei trial condotti per gli originator, es. tasso di risposta vs sopravvivenza libera da progressione o sopravvivenza complessiva• Sufficiente per estrapolazione per le indicazioni, se il meccanismo di azione è simile
4. Trial post-approvazione	Variabile	Dati aggiuntivi per incontrare le esigenze regolatorie

Comparabilità farmacocinetica

Linea guida adottata	Reimsima studi clinici
Farmacocinetica (PK)	
Popolazione studio: <ul style="list-style-type: none"> • Studio in una popolazione sufficientemente sensibili e omogenea 	✓
Disegno studio <ul style="list-style-type: none"> • Disegno a gruppi paralleli 	✓
Disegno studio <ul style="list-style-type: none"> • Misurazioni PK della popolazione durante lo studio di efficacia clinica 	✓
Tempo di campionamento in studio multidoso <ul style="list-style-type: none"> • Profilo concentrazione – tempo allo stadio stazionario 	✓
Parametri farmacocinetici primari in studio multidoso <ul style="list-style-type: none"> • AUC troncata dopo 1° somministrazione fino alla 2° • AUC_{tau} over a dosage interval at steady state 	✓ (AUC _{tau} in fase I,III)
Parametri farmacocinetici secondari in studio multidoso <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} and C_{trough} allo stadio stazionario 	✓
Anti-drug antibody assessment	✓
Margini di comparabilità parametri primari <ul style="list-style-type: none"> • 80~125% margine di equivalenza 	✓
Margini di comparabilità parametri secondari <ul style="list-style-type: none"> • Intervalli di confidenza per rapporto o differenze 	✓

EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues

Comparabilità farmacodinamica

Linea guida adottata	Remsima studi clinici
Farmacodinamica (PD)	
Farmacodinamica <ul style="list-style-type: none"> • Gli studi di farmacocinetica possono essere combinati con endpoint PD, se disponibili 	✓
Markers di farmacodinamica <ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo di più indicatori PD, se esistono • Prerequisiti dei marcatori di PD <ul style="list-style-type: none"> - Viene mostrato un chiaro rapporto dose-risposta - Accettato marcatore surrogato relativo al outcome del paziente 	✓

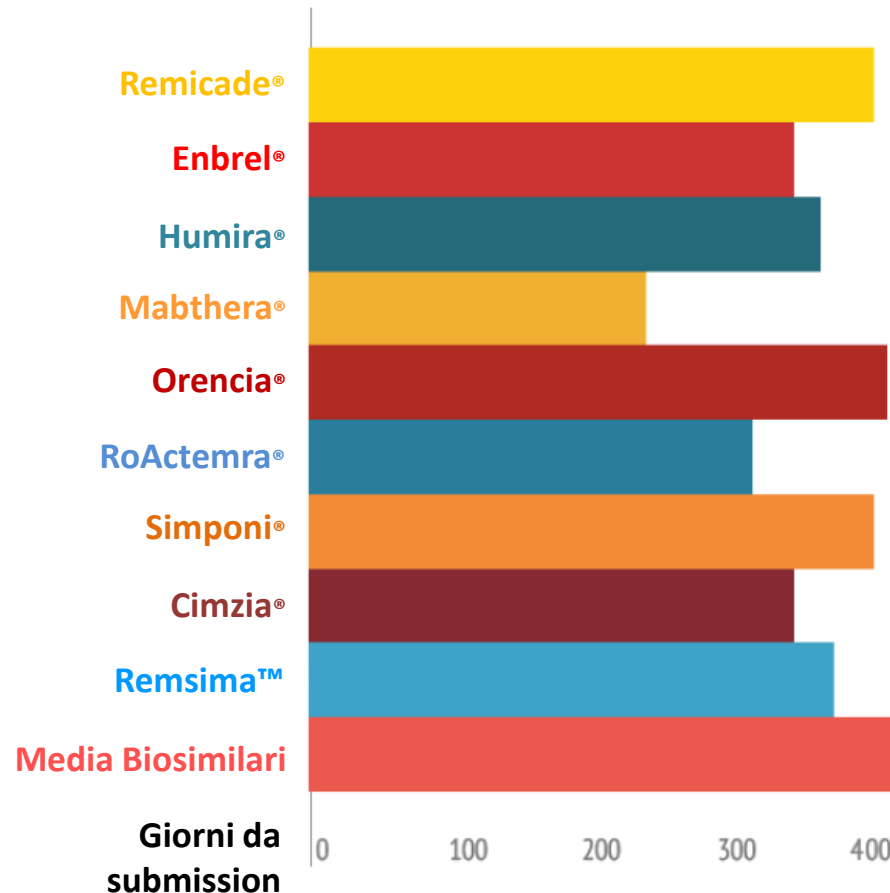
Fase III marcatori PD
<ul style="list-style-type: none"> • CRP • IgA Rheumatoid Factor (RF) • IgG RF • IgM RF • Anti-CCP • ESR

3. Studi clinici – comparabilità sicurezza

Linea guida adottata	Reimsima studi clinici
Sicurezza clinica	
Eventi rari <ul style="list-style-type: none">• Farmacovigilanza e fase post-autorizzazione al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio	✓
Sicurezza di esposizione ripetuta di pazienti	✓
Accertamento immunogenicità <ul style="list-style-type: none">• Un ulteriore analisi di sottogruppo esplorativa di efficacia e sicurezza in quei pazienti che non hanno sviluppato una risposta anticorpale al farmaco durante la sperimentazione clinica	✓
Ulteriori dati di immunogenicità e sicurezza nel lungo periodo	✓ (studio estensione in aperto)

Tempi necessari per l'approvazione di un biotecnologico e di un biosimilare in reumatologia

(Schneider CK . Biosimilars in rheumatology: the wind of change Ann Rheum Dis 2013;72;315-8)



“Il processo di approvazione di un biosimilare non è un processo è 'automatico' . Senza una previa valutazione scientifica da parte di esperti nominati delle autorità regolatorie, nessun biosimilare è approvato ”¹

Alcuni *position paper* sui biosimilari in Italia

Autore	Anno
Società Italiana di Farmacologia (SIF)	2007
Società Italiana di Nefrologia (SIN)	2009
Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)	2010
Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)	2010
Società Italiana di Ematologia (SIE) - Società italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) - Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)	2011
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)	2012
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	2013

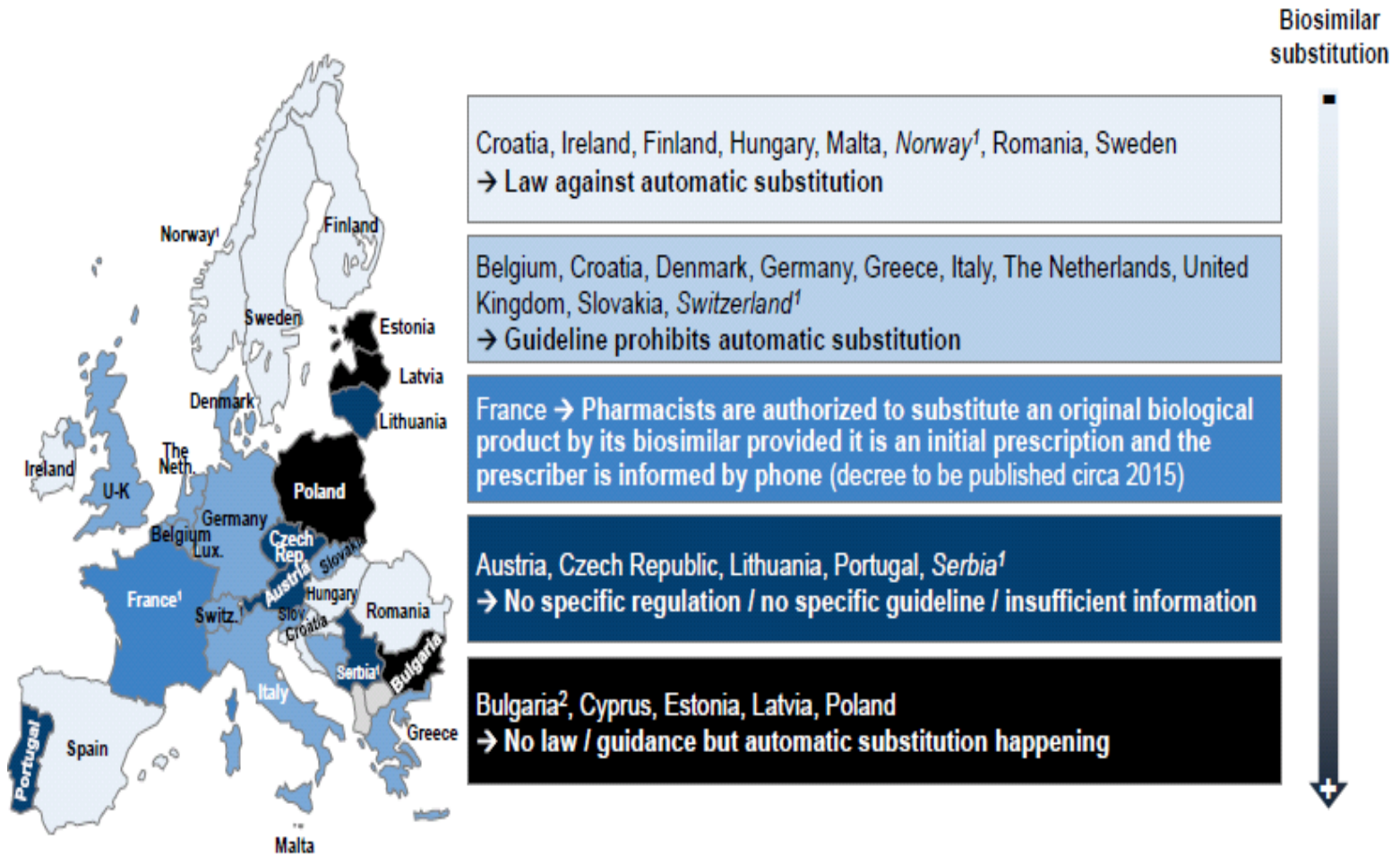
Biosimilari: problemi?

Sostituzione

Paziente naive

Post marketing surveillance

Biosimilar substitution: position of EU countries






Sources: "EBE Biosimilars Webinar on French Biosimilars Law" (February 2014) - European Biopharmaceutical Enterprises - HAS

¹ Not part of the European Union - ² No interdiction but no promotion from authorities: in practice, pharmacists do not substitute

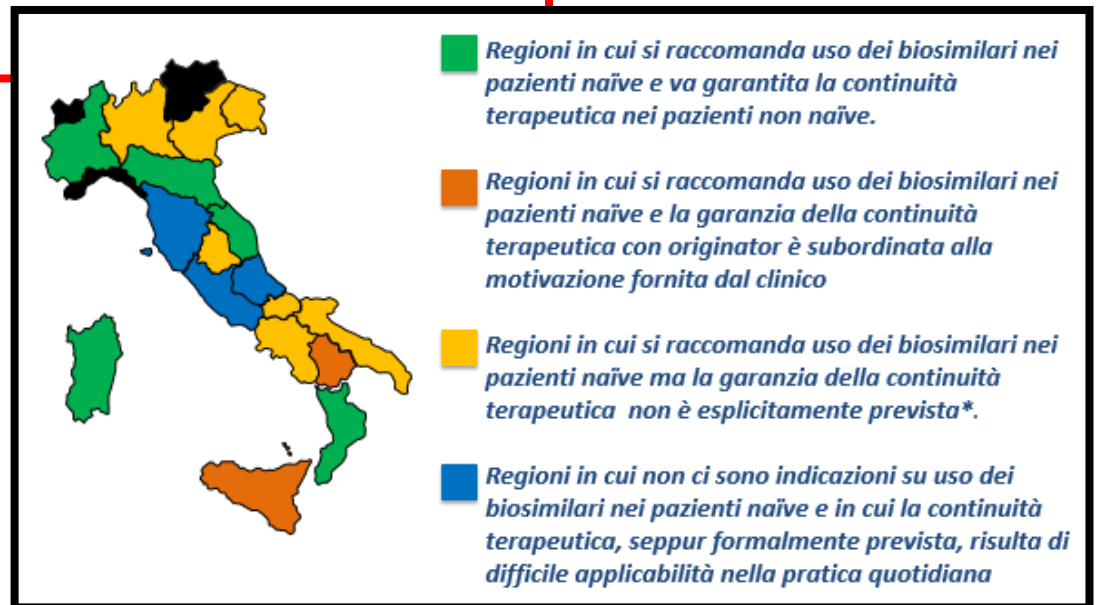
Regioni e biosimilari: normative





Normativa Regionale sui Biosimilari



-  *Regioni che hanno emanato Linee Guida / Normativa dedicata ai biosimilari.*
-  *Regioni che nell'ambito di Piani/ Misure sul Sistema Sanitario Regionale / farmaceutica contemplano anche il tema dei biosimilari.*
-  *Regioni che non hanno emanato norme sui biosimilari*

Indicazione di uso nei pazienti naïve e garanzia della continuità terapeutica



-  *Regioni in cui si raccomanda uso dei biosimilari nei pazienti naïve e va garantita la continuità terapeutica nei pazienti non naïve.*
-  *Regioni in cui si raccomanda uso dei biosimilari nei pazienti naïve e la garanzia della continuità terapeutica con originator è subordinata alla motivazione fornita dal clinico*
-  *Regioni in cui si raccomanda uso dei biosimilari nei pazienti naïve ma la garanzia della continuità terapeutica non è esplicitamente prevista*.*
-  *Regioni in cui non ci sono indicazioni su uso dei biosimilari nei pazienti naïve e in cui la continuità terapeutica, seppur formalmente prevista, risulta di difficile applicabilità nella pratica quotidiana*



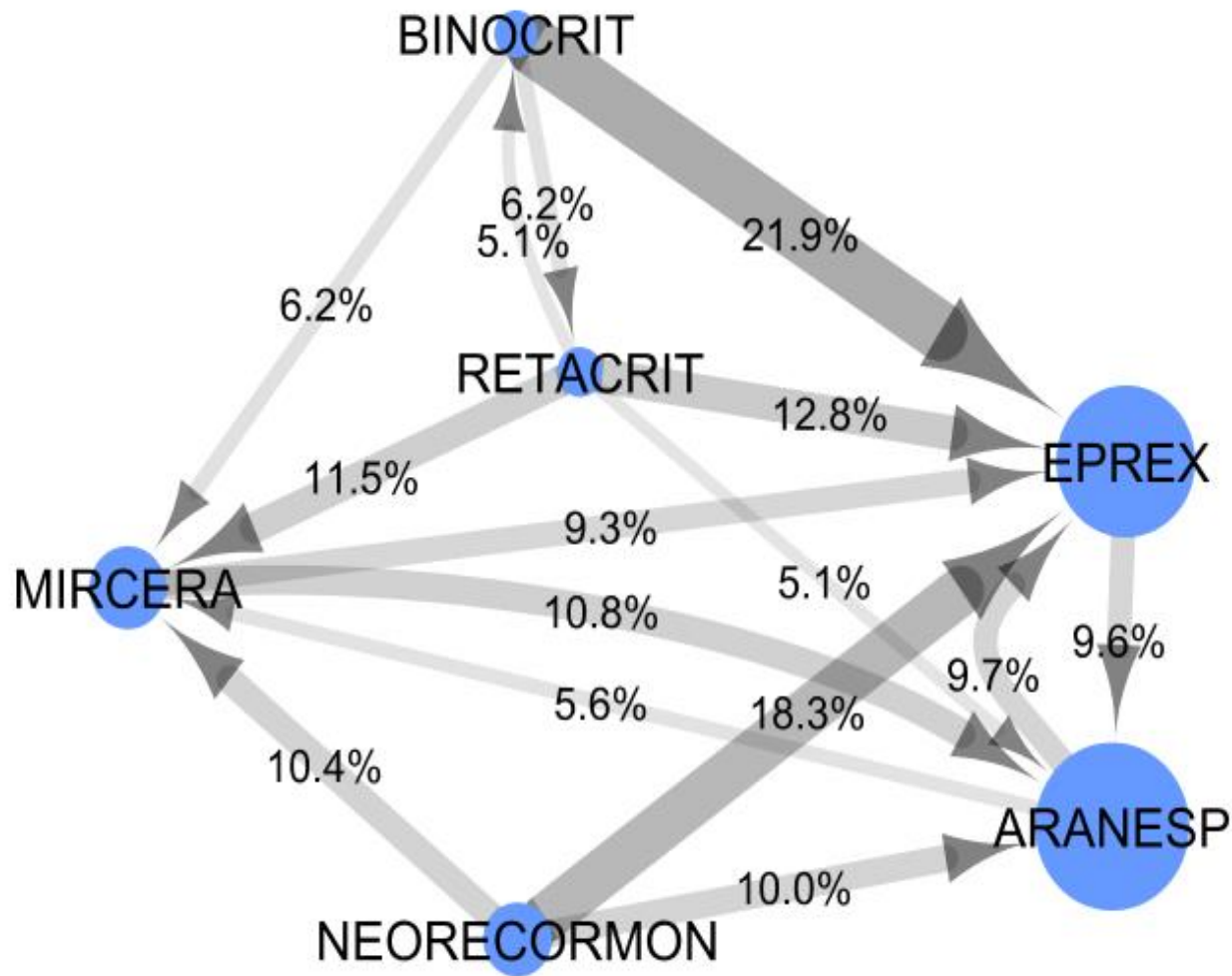
Assessment of short and long term risk-benefit profile of biologics through healthcare database network in Italy

Aims: to create a claims DB network from different Italian LHUs and Regions to evaluate pattern of use as well as comparative *effectiveness e safety* of biologicals for which biosimilars have been already marketed

Exposure of interest: epoetins, G-CSFs (*completed*), somatotropin and infliximab (*ongoing*)

Duration: 4 years

Lo switch tra le varie epoetine



La dimensione dei nodi è proporzionale al numero di utilizzatori; la dimensione delle frecce è proporzionale al numero di switchers; soltanto switchers > 5% sono stati inclusi.

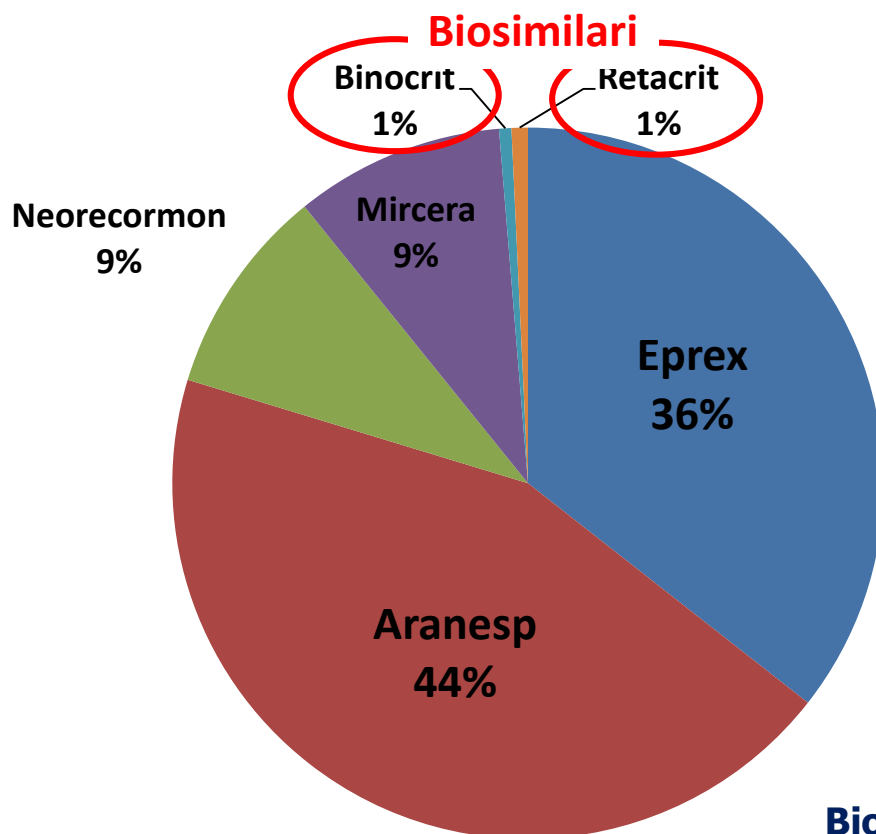
L'uso di eritropoietina nell'ASP-5 di Messina

1/1/ 2010– 31/5/2011

N. utilizzatori= 4.288

N. prescrizioni= 21.353

Prevalenza d'uso = 5,5 (IC 95: 5,3-5,7)/1000/ab



Biodrugs 2012; 26 (2): 113-120

Tra i pazienti che hanno iniziato una terapia con eritropoietina solo 44 (0.9%) hanno usato un biosimilare

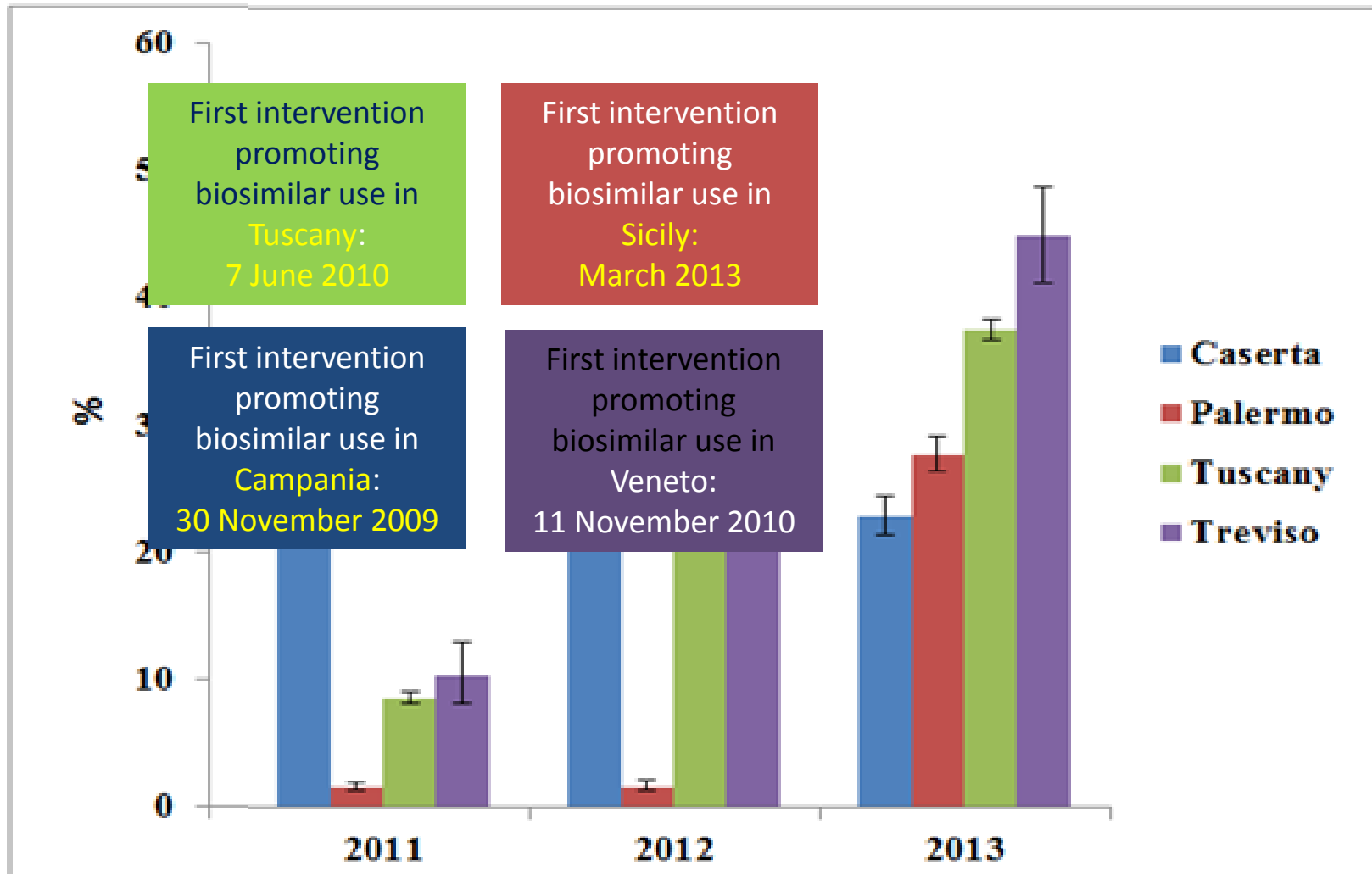
Stima costi: ASP Messina nel 2010

Epoetin	DDD	%	Expenditure (euro)	%
Eporex® (epoetin alpha, reference product)	303,130	35.5	1,665,081	28.6
Binocrit® (epoetin alpha, biosimilar)	5,878	0.7	25,863	0.4
Aranesp® (darbepoetin alpha)	337,682	39.5	2,770,436	47.6
Neorecormon® (epoetin beta)	98,271	11.5	540,490	9.3
Mircera® (methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta)	105,811	12.4	801,400	13.8
Retacrit® (epoetin zeta, biosimilar)	3,898	0.5	17,151	0.3
Total	854,670	100.0	5,820,421	100.0

- ❑ Purchase cost of **biosimilar** products was around **40% lower** than reference product;
- ❑ If **biosimilars would account for 40%** (instead of 1%) of total yearly use of epoetins, approximately **1.1 million euro** could be saved each year only in LHU of Messina.

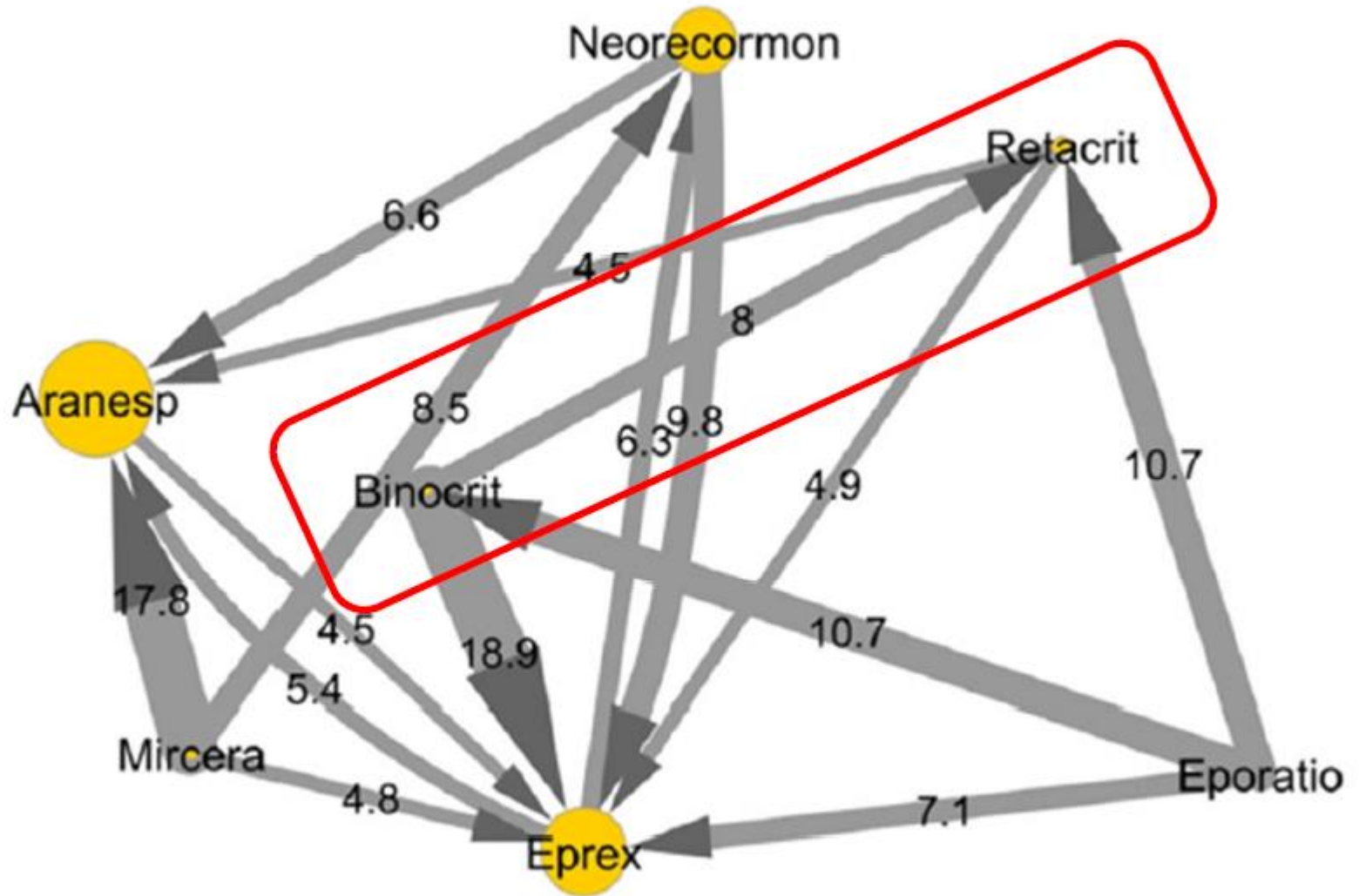
Uptake of biosimilar ESAs in different Italian Regions over time

% biosimilar on total ESA users



Ingrasciotta Y et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):275-84

Switch between various epoetins during first year of therapy in 4 Regions (~8 millions), years 2009-2014



Subjects registered in the study period (2009-2014) in Treviso LHU and with at least one year of database history:
N= 462,642

Subjects with at least one ESA dispensing (ESA users) during the study years:

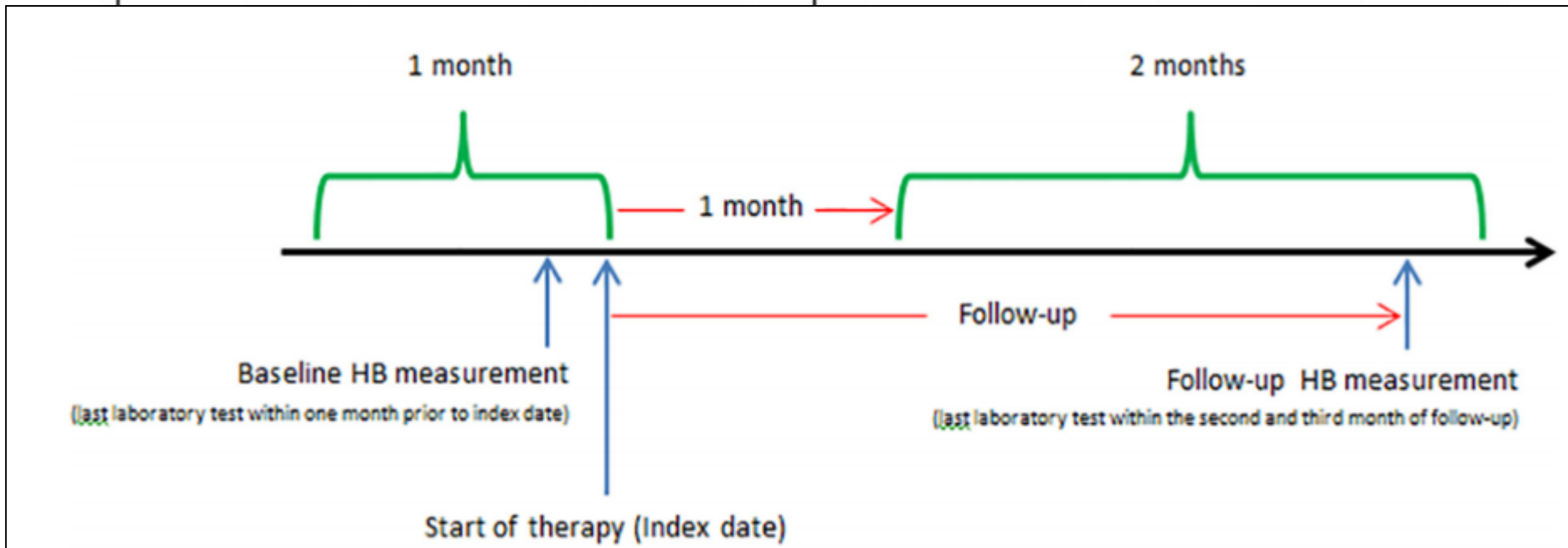
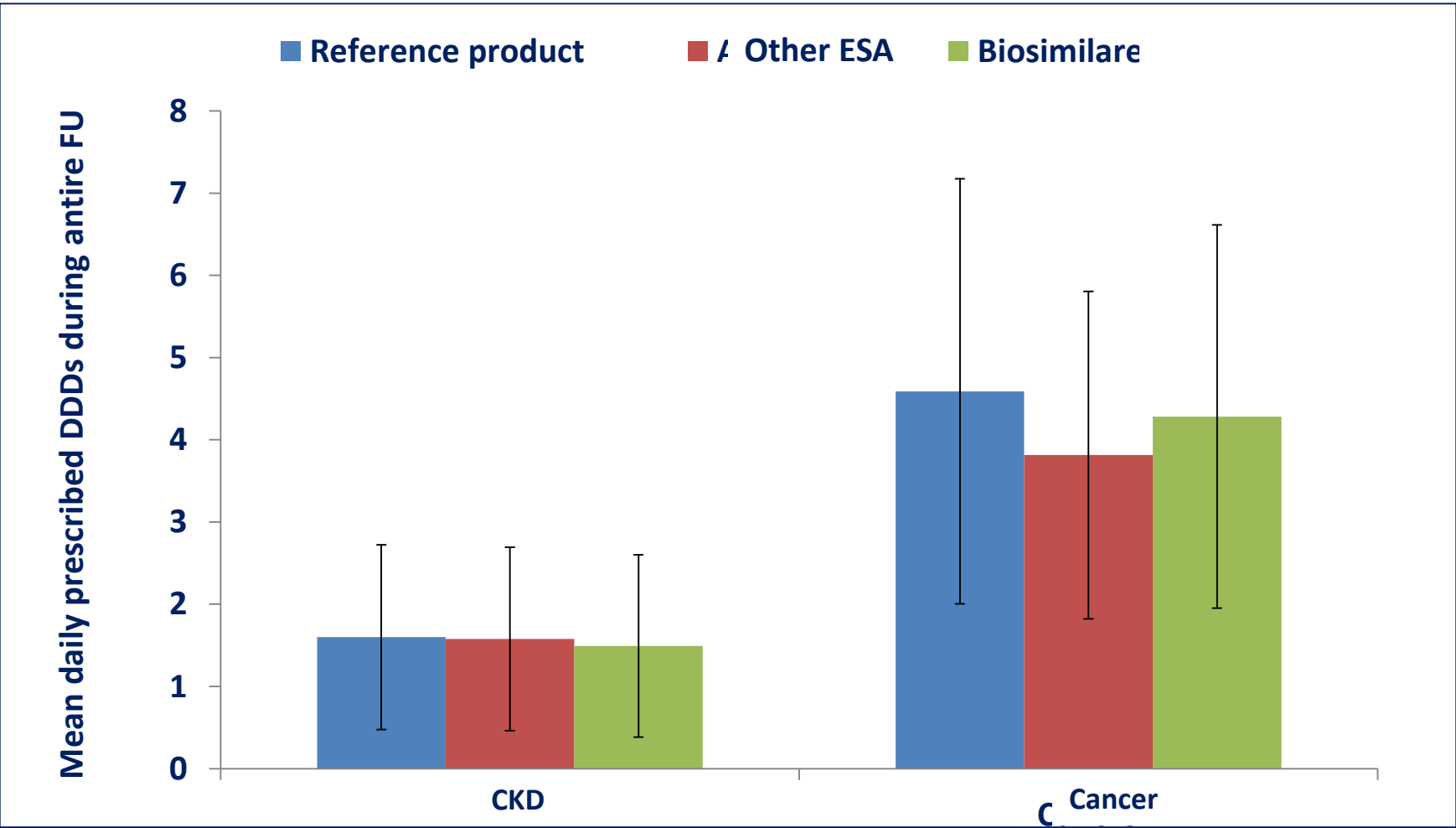


Fig 1. Depiction of follow-up period and Hb measurements. Hb = Hemoglobin.

Post-marketing comparative ESA effectiveness assessment

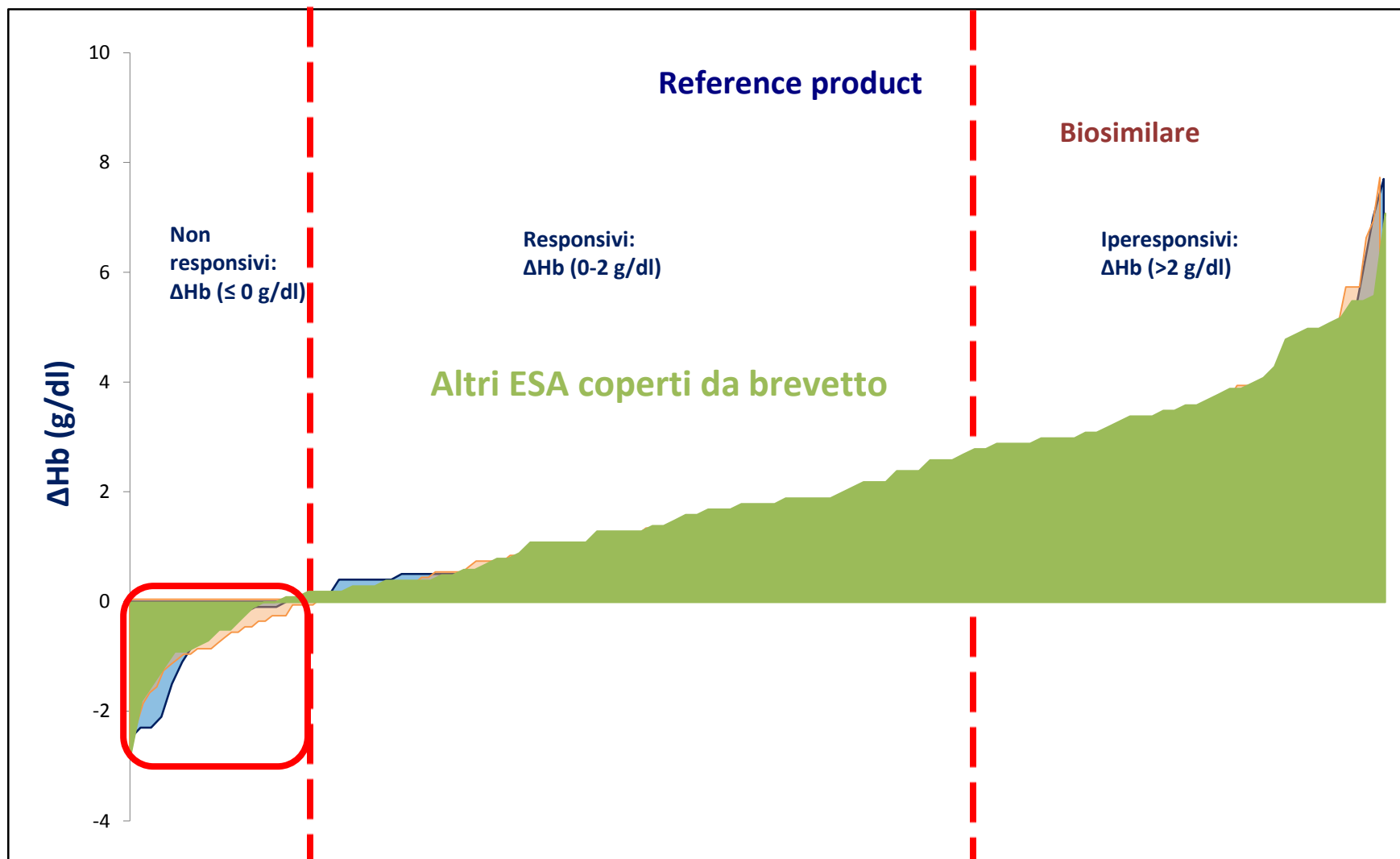
- ❖ ESAs are indicated when **Hb <11g/dl in CKD** and **10g/dl in chemotherapy-induced anemia** (Hb to be 11-12 g/dl);
- ❖ Increase of **2g/dl** Hb after **first month** ESA therapy;
- ❖ **Four pre-marketing RCT of biosimilar epoetin alfa in CKD**: no differences between biosimilar and reference product (*Palmer SC et al. 2014*);
- ❖ **Only one RCT** biosimilar epoetin alfa (3 months) in patients with **solid tumors** (*Weigang-Köhler K. et al, 2009*);
- ❖ On average, **<500 patients** in each premarketing RCT of biosimilar ESAs (*Ingrasciotta Y. et al, 2016*);

Mean daily dose of biosimilar vs. originator and other ESAs still covered by patent within 3 months after treatment start

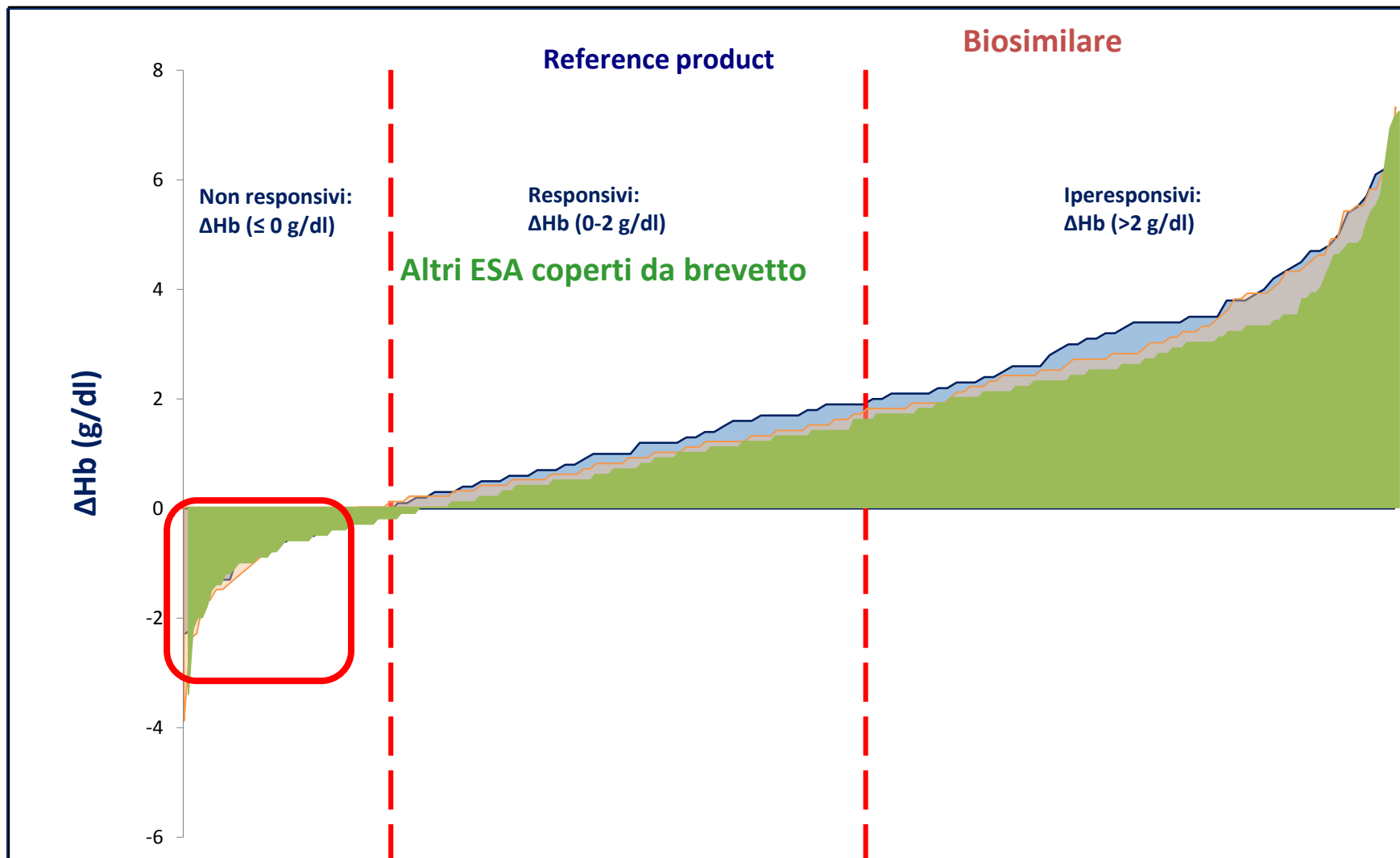


N. Epoetin users= 1,727 (Treviso LHU)

Responsiveness to ESA biosimilar, originator and other ESAs still covered by patent in cancer patient



Responsiveness to ESA biosimilar, originator and other ESAs still covered by patent in CKD patient



Niente panico!



Database analysis!



**Grazie per l'invito e per
la cortese attenzione**