

Carlo Pini

(carlo.pini@iss.it)

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti
Immuno-biologici

Istituto Superiore di Sanità

Roma

Delegato Italiano nominato dall'AIFA al Biologics Working
Party (BWP) presso la European Medicines Agency -
Londra



Prodotti biotecnologici

- Sono molecole complesse, 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.

Prodotti biotecnologici

- 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

Prodotti biotecnologici ed immunogenicità

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

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

- 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*

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



Principali Linee Guida della European Medicines Agency (EMA) per i 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
- I prodotti biosimilari hanno un iter autorizzativo EMA identico a quello degli “originatori”

Aspetti critici per i farmaci biosimilari

- Una analisi comparativa del prodotto a livello degli aspetti chimico-fisici difficilmente sarà sufficiente a dimostrare *per se* la completa similarità tra l'”originator “ e il biosimilare
- Il processo di produzione è fondamentale per un prodotto biotecnologico, informazione non disponibile allo sviluppatore del biosimilare.
- Immunogenicità *in vivo* del biosimilare non è prevedibile (ma nemmeno di nessun farmaco biotecnologico)
- La effettuazione degli studi non clinici e clinici rappresenta un elemento critico per i biosimilari (bioequivalenza non sufficiente).
- Tuttavia si ribadisce che 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 biotecnologico.

Inter-changeability.

- Aspetti di tracciabilità e di relazione causa-effetto fondamentali per una Farmacovigilanza efficace in caso di trattamento alternato tra originatore e biosimilare.
- La inter-changeability dovrebbe essere pertanto fortemente sconsigliata in pazienti già in trattamento.
- Questo concetto di applica non solo ai farmaci biosimilari, ma anche ai farmaci biotecnologici in genere (“*originator*” inclusi) che avrebbero gli stessi problemi qualora venissero intercambiati in soggetti in trattamento.
- Pazienti “*naive*” possono essere trattati indifferentemente con l’originatore o con il biosimilare

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.