

La qualità dei farmaci Biotecnologici e Biosimilari

Carlo Pini



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



Istituto Superiore di Sanità

National Center for Immunobiologicals Research and Evaluation-CRIVIB 2

Disclaimer

- The content of the following presentation represents the speaker's view and does not reflect any official point of view.
- According to the EMA policy (0044 *MA/513078/2010*)
 - No direct conflict of interest
 - One indirect conflict of interest
- No compensation received for this presentation



Farmaci biotecnologici

(Farmaci biologici ottenuti mediante processi biotecnologici)

- Farmaci (proteine o glicoproteine) ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità.
- La loro attività farmacologica può essere in genere espressa anche con metodi chimico/fisici ma richiede quasi sempre lo sviluppo e l'impiego di opportuni saggi di attività biologica (*potency*).



Farmaci biotecnologici

- Sono molecole complesse (proteine o glicoproteine) 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.

Processi di produzione

- Tecniche di ingegneria genetica
 - Identificazione delle molecole di interesse
 - Clonaggio
 - Sequenza
 - Screening di library di espressione
 - Identificazione del/dei clone/i
 - Site- directed mutagenesis
 - Generazione di molecole prive di tossicità (pertosse)
 - Clonaggio
 - Produzione su vasta scala e Purificazione
 - Controlli in “process” e su DS
 - Formulazione
 - Controlli di rilascio su DP



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

- Definiti sulla base delle:
 - Caratteristiche dei materiali di partenza
 - Caratteristiche del processo di produzione
 - Caratteristiche del principio attivo (DS e DP)
- Nessuno dei tre aspetti da solo è sufficiente a definire e garantire la qualità del prodotto finito.



Prodotto biosimilare

- Prodotto biotecnologico sviluppato in modo da poterne dimostrare la similarità con un idoneo “originator”.
- In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea tramite la direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni¹, che all’articolo 10(4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all’articolo 10 punto 7.



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*

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.



Esempi di metodi/approcci analitici

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



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 analogo da una è ad esso simile (biosimilare)

Approccio European Medicines Agency

- Procedura centralizzata
- 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



Approccio 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”



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



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.
- Immunogenicità
 - In particolare nei casi in cui è prevista somministrazione ripetuta
- Studi di equivalente efficacia tra l'originatore e il farmaco biosimilare



Prodotti 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.



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 .



Risk Management Plan (RMP)

- The applicant should present a risk management plan in accordance with current EU legislation and CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005).
- The extent of data on immunogenicity that can be obtained during the clinical development programme of a biotechnology-derived product before approval depends on the event rate, driven both by the immunogenic potential of the protein and the rarity of the disease.
- Therefore, further systematic immunogenicity testing might become necessary after marketing authorization, and may be included in the Risk Management Plan.
- For planning immunogenicity assessment in the post marketing setting, the same recommendations apply as discussed in previous sections of this guideline.

Conclusions

- Biosimilar products are part of the European legislation and are well separated from the generic medicinal product concept established for “chemical entities”
- A number of general as well as specific guidelines are available. They cover both the initial comparability assessment and the subsequent development steps in terms of non clinical and clinical issues. Some of them are under revision.
- The development of an increasing number of biosimilar products has to be noticed. In particular MoAbs, close to the expiry date of the patent have been already included in the pipeline
- The Marketing authorisation process at EMA does not foreseen any less stringent assessment of the quality, safety and efficacy of a biosimilar product as compared to an originator. Therefore the two types of products undergo the same procedure under the same strict scientific and regulatory conditions.

