

# **Farmaci Biosimilari : il parere dell'ematologo**

**Riccardo Ghio**

**Clinica Medicina Interna  
IRCCS AOU San Martino IST**

**Genova 16-17maggio 2014**

# **I biosimilari in oncologia sono:**

**Una realtà ?**

**Una necessità ?**

**Una opportunità ?**

# Definizioni

<b>Farmaco a basso peso molecolare</b>	Prodotto farmaceutico medicinale classico
<b>Farmaco generico</b>	Equivalente chimico e terapeutico di un farmaco a basso peso molecolare il cui brevetto è scaduto
<b>Farmaco Biologico</b>	‘Un prodotto medicinale sviluppato mediante procedure biotecnologiche: rDNA, espressione genica controllata, metodi anticorpali’ <sup>1</sup>
<b>Farmaco Biosimilare</b>	‘Un prodotto medicinale biologico correlato a un biofarmaco esistente e presentato alle autorità regolatorie ai fini dell'autorizzazione alla commercializzazione da un soggetto indipendente, una volta decorso il periodo di protezione dei dati per il prodotto originale’ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Definizione dell'EMA

## *Premessa*

# *Caratteristiche dei Biofarmaci*

---

- Elevato peso molecolare
  - ◆ Complessa struttura tridimensionale
  - ◆ Complesso processo di fabbricazione
  - ◆ Prodotti da organismi viventi, quindi spesso eterogenei
  - ◆ Difficili da caratterizzare completamente con metodi analitici fisico-chimici o prove biologiche
  - ◆ Dipendenza dell'attività biologica dalla riproducibilità del processo di fabbricazione, dagli standard aziendali e dal mantenimento dell'integrità della catena del freddo

## *Premessa*

# *Caratteristiche dei Biosimilari*

---

EMA richiede un numero limitato di dati clinici per l'autorizzazione all'uso dei biosimilari.

Il biosimilare, pur essendo un farmaco autorizzato dalle Autorità Sanitarie, **NON** è sottoposto alle regole e sequenze dei test clinici richiesti per lo sviluppo tradizionale del farmaco.

Il medico è il solo responsabile deontologico e legale della scelta terapeutica.

Il farmacista ospedaliero è garante della valutazione globale (efficacia, sicurezza, farmaco-economia).

La valutazione effettiva della sicurezza è legata al piano di monitoraggio e a programmi di vigilanza post-marketing.

***I biosimilari non sono biofarmaci generici***

# Svantaggi dei biosimilari

1. La maggior parte dei medici ha una percezione distorta del farmaco biosimilare e non è al corrente della richiesta delle sperimentazioni cliniche (l'unica che a volte manca è la fase II, perché essendo spesso un dose-finding non è ritenuta necessaria);
2. Mancano però studi su tutte le indicazioni del farmaco, infatti, per mantenere basso il costo, le Autorità regolatorie chiedono solo studi sull'indicazione principale del farmaco biosimilare;
3. il farmaco biosimilare non sembra presentare alcun vantaggio terapeutico rispetto all'originatore, salvo il costo inferiore;
4. il medico ha già esperienza con il farmaco originatore e questo depone a favore di non modificare una terapia già in atto, ma spesso condiziona anche le terapie in nuovi pazienti.

# Vantaggi dei biosimilari

1. Il principale vantaggio del biosimilare è il basso costo che potrebbe consentire, con i risparmi attuati, di utilizzare altre terapie molto innovative, ma molto costose; inoltre l'introduzione di un competitore dovrebbe portare alla riduzione dei costi anche degli analoghi compreso l'originatore;
2. non bisogna neppure sottovalutare il fatto che i 20-25 anni di tempo trascorsi dal brevetto del farmaco originatore hanno portato ad una innovazione anche delle tecniche "biotecnologiche", pertanto non può essere escluso che il nuovo farmaco sia migliore del precedente ;
3. infine la presenza di un farmaco biosimilare protegge dal rischio che un farmaco venga a mancare; infatti, considerato che il processo di produzione di un tecnologico è complesso, non si può escludere che il sito produttivo vada incontro ad un problema (es. contaminazione) che blocca la produzione con danno ai pazienti utilizzatori.

# PROBLEMATICHE

- Scadenza dei brevetti dei Biofarmaci
- Costo dei biofarmaci
- Consumi (eccessivi ?)
- Necessità di Linee guida
- Tagli alla sanità
- **EFFICACIA e SICUREZZA**

...siamo solo all'inizio.....

## Prossime scadenze di brevetti di farmaci biotecnologici in EU/Italia

Periodo scadenza brevetti	Proteine ricombinanti umane	MAB e Proteine di fusione
2010 - 2015	Fattori della coagulazione del sangue (5) Gonadotropine (1) Insuline (4) Enzimi (3) Antitrombotici (1) Ormoni (1) Antagonisti delle citochine (1) <b>Totale 16</b>	Cetuximab, Erbitux® Etanercept, Enbrel® Infliximab, Remicade® Rituximab, MabThera® Trastuzumab, Herceptin® Natalizumab, Tysabri® Abciximab, ReoPro® Daclizumab, Zenapax® Basiliximab, Simulect® Alemtuzumab, MabCampth® Palivizumab, Synagis® <b>Totale 11</b>
2016- 2021	Insuline (4) Eritropoietine (1) Fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) (1) Antitrombotici (2) Ormoni (1) <b>Totale 9</b>	Adalimumab, Humira® Omalizumab, Xolair® Abatacept, Orencia® Ibritumomab, Zevalin® Bevacizumab, Avastin® Ranibizumab, Lucentis® <b>Totale 6</b>

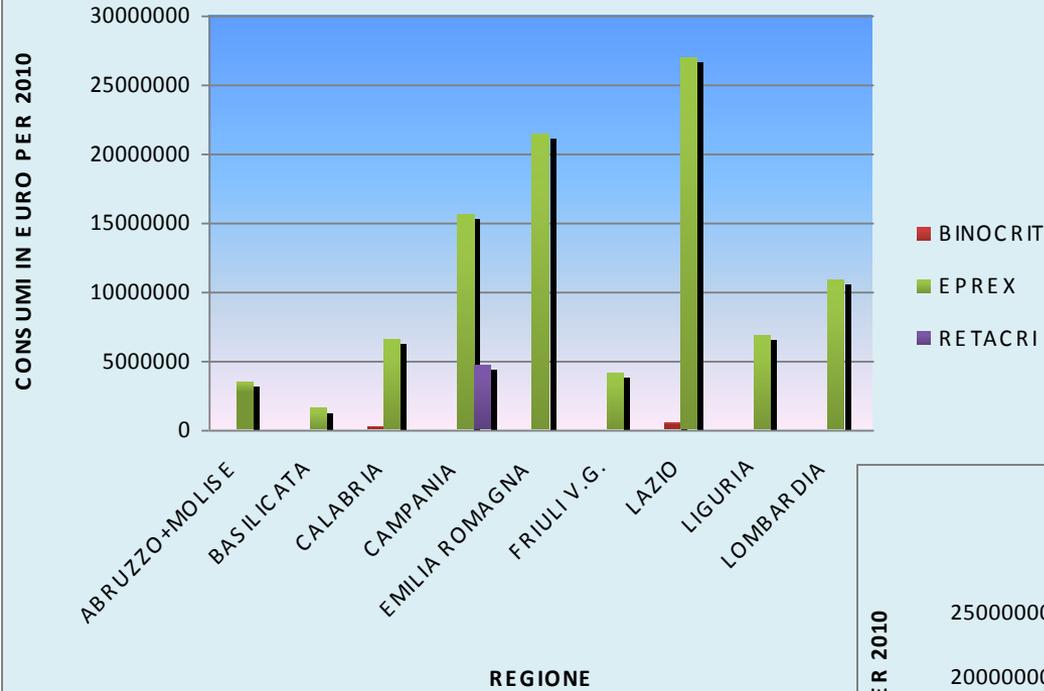
# SPESA FARMACI "FILE F" PER L'ANNO 2008

<b>IMATINIB ( L.Mieloide cron.)</b>	<b>€</b>	<b>26.359.832,90</b>
<b>MABTHERA ( linfomi B)</b>	<b>€</b>	<b>17.281.068,98</b>
<b>BORTEZOMIB (mieloma)</b>	<b>€</b>	<b>4.627.870,01</b>
<b>SPRYCEL</b>	<b>€</b>	<b>2.769.143,19</b>
<b>EPREX</b>	<b>€</b>	<b>2.572.894,13</b>
<b>NEORECORMON</b>	<b>€</b>	<b>2.306.124,39</b>
<b>LENALIDOMIDE</b>	<b>€</b>	<b>929.742,10</b>
<b>TALIDOMIDE</b>	<b>€</b>	<b>902.874,29</b>
<b>NOXAFIL</b>	<b>€</b>	<b>455.120,18</b>
<b>MABCAMPATH</b>	<b>€</b>	<b>382.334,64</b>
<b>FLUDARA</b>	<b>€</b>	<b>319.398,99</b>

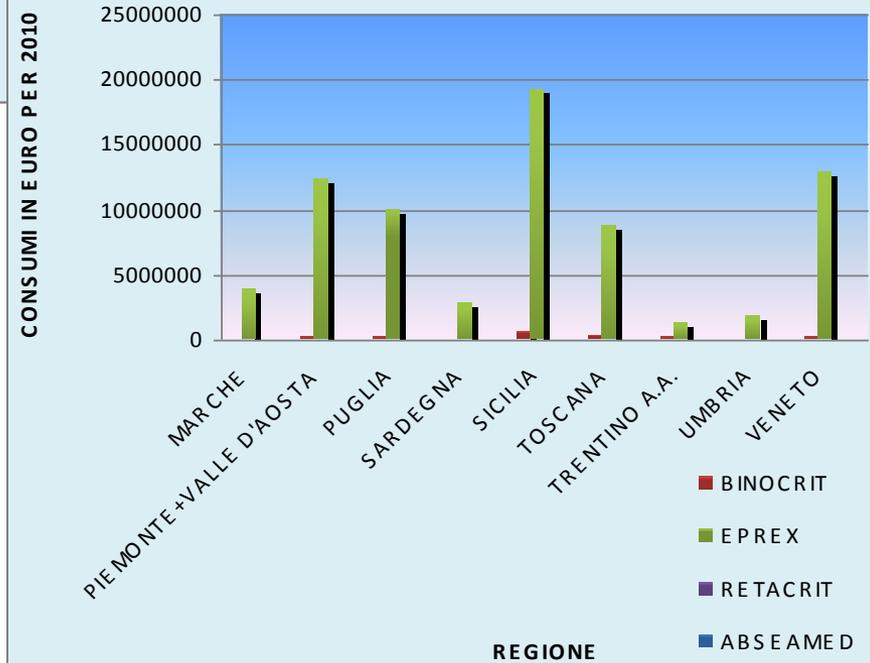
## Spesa ESA (2009)

<b>Italia</b>	<b>Liguria</b>	<b>SanMartino</b>
<b>362.000.000</b>	<b>12.600.000</b>	<b>2.500.000</b>

## BIOSIMILI EPO PER REGIONE

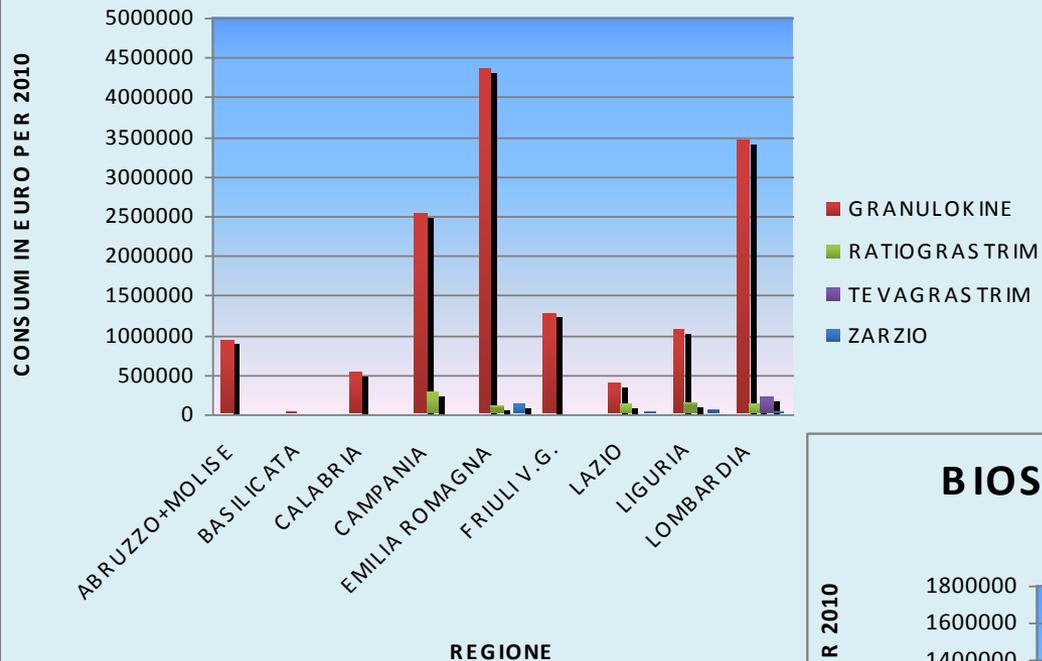


## BIOSIMILI EPO PER REGIONE

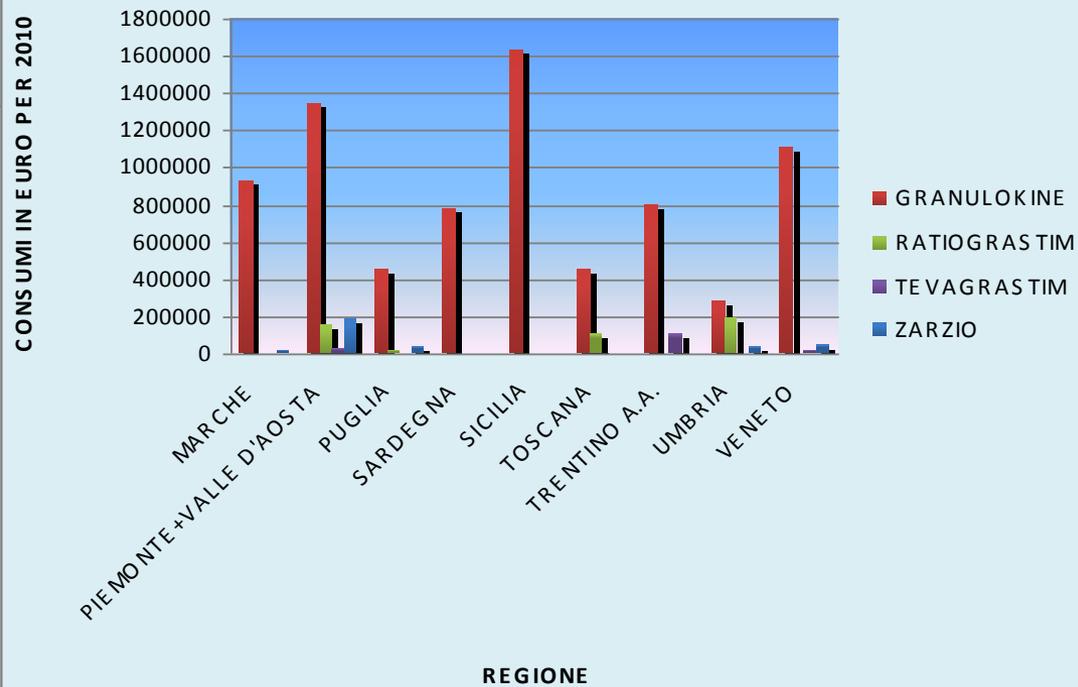


Fonte Dati: IMS

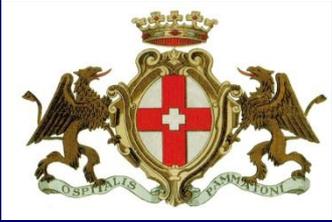
## BIOSIMILI FILGRASTIM PER REGIONE



## BIOSIMILI FILGRASTIM PER REGIONE



Fonte Dati: IMS



IRCCS  
AOU "SAN MARTINO"

# SSN



# In che modo i biofarmaci si differenziano dai farmaci a basso peso molecolare

- **Peso molecolare**
- **Complessa struttura tridimensionale**
- **Complesso processo di produzione**
- **Prodotti da organismi viventi**
- **Caratterizzazione**
  - **Proprietà strutturali e chimico-fisiche**
  - **Purezza**
  - **Attività biologica**
- **Stabilità**
- **Immunogenicità**

# **Fabbricazione di farmaci a basso peso molecolare**

**I farmaci a basso peso molecolare sono prodotti aggiungendo e miscelando sostanze chimiche e reagenti noti, in una serie di reazioni chimiche controllate e prevedibili**

**Questa è chimica organica**

# Fabbricazione di biofarmaci

**I biofarmaci sono fabbricati mediante la raccolta delle proteine prodotte e secrete da cellule viventi appositamente modificate tramite tecniche di ingegneria genetica**

**Questa è ingegneria genetica**

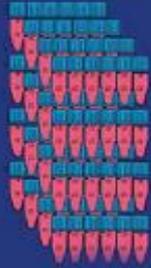
# Conclusioni

- Il processo di fabbricazione dei biofarmaci (e dei biosimili) è molto più complesso del processo di fabbricazione dei farmaci a basso peso molecolare (e dei generici)
- Qualsiasi variazione (anche minima) apportata a qualsiasi passaggio può esercitare un effetto critico su efficacia e sicurezza cliniche
- Le principali variazioni di fabbricazione includono:
  - la produzione di un biosimile
  - l'apertura/l'avvio di un nuovo impianto di produzione
  - l'aumento progressivo della produzione per rispondere alla domanda del mercato

**'Il processo è il prodotto'**

# PRODUZIONE DI UN FARMACO BIOTECNOLOGICO

Master Cell Bank



Working Cell Bank



Inoculate

Production



Bioreactor

Harvest

La produzione industriale passa da 80, 200, 12.000 litri nella fase di fermentazione, per poi concludersi, dopo purificazione, con qualche decina di litri di principio attivo.

Le banche cellulari devono essere costantemente esaminate al fine di evitare la contaminazione di agenti avventizi (virus, batteri, funghi, micoplasmi)

Nelle banche cellulari è riposto il segreto aziendale. Due MCB non sono mai uguali; ciò influenza il prodotto finale ed è una delle principali ragioni delle possibili differenze tra biosimilari ed *originator*.

Purification 1

Concentrate



I processi di purificazione e concentrazione del prodotto vengono ripetuti più volte e in tutti i passaggi il prodotto viene sempre analizzato attraverso cromatografia su colonna.

Aspetti critici:  
Alti costi  
Complessità del processo  
Immunogenicità

Purification 2

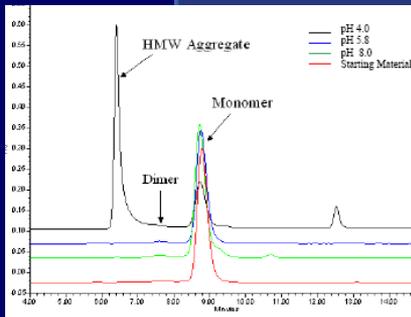
Concentrate

Lyophilize

Vial



“Il PRODOTTO è il PROCESSO”



# Eritropoietina sintetizzata da diversi laboratori

Different biophysical characteristics when compared to the innovator product (Eprex®)

Table 1. Epoetin alfa products

Sample	Concentration (IU/ml)	Country*
IA	2,000	Korea
IB	4,000	Korea
IIA	2,000	Korea
IIB	10,000	Korea
IIIA	2,000	Korea
IIIB	10,000	Korea
IV	2,000	Argentina
V	10,000	Argentina
VI	4,000	India
VII	10,000	China
VIII		China

\*Location where the marketed samples were obtained.

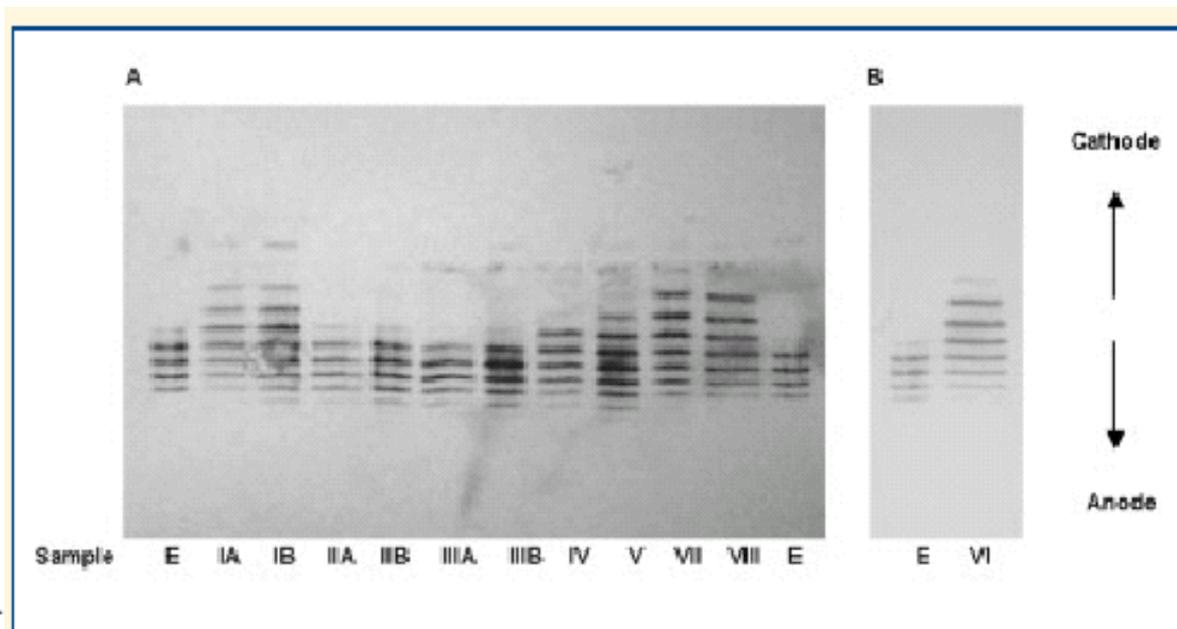


Figure 1

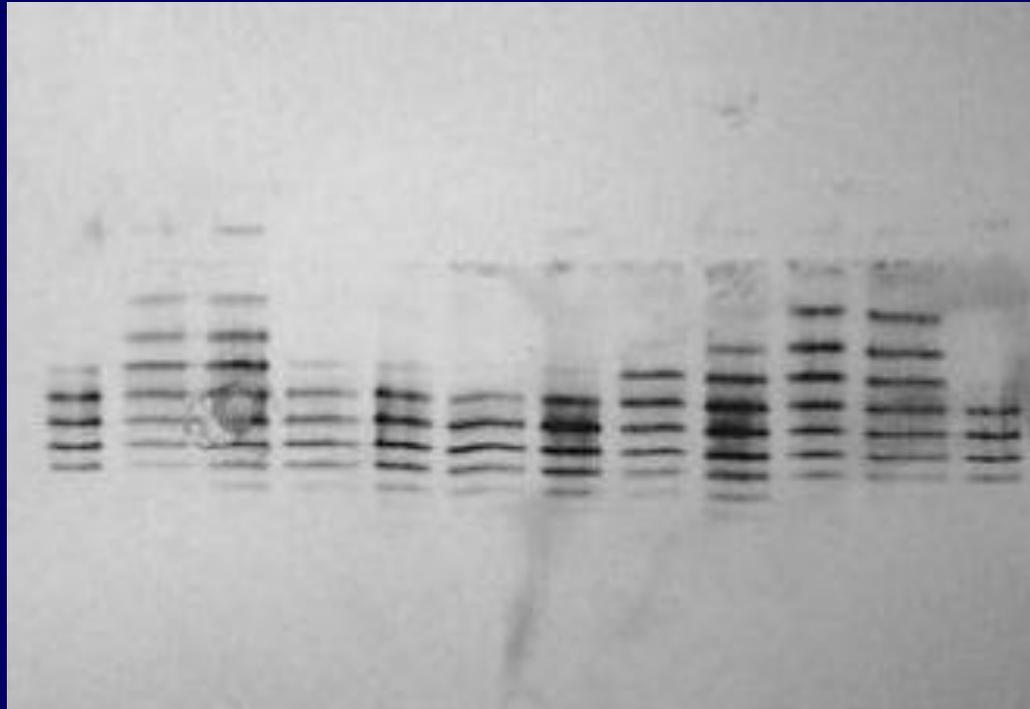
Isoelectric Focusing / Western Blot. Isoform distribution of each sample is shown. For comparison, the Eprex® (E) control is shown in the first and last lanes of Figure A and in the first lane of Figure B.

Source: Schellekens H, EJHP, 3/2004, Scientific Section, pp 43-47.

Non solo glicosilazione: somatotropine e emivita (da 2 a 10h)

# Electrophoresis of 11 epoetins which are NOT approved in the EU following biosimilar guidelines

A



Ref. Eprex®

IA Korea

IB Korea

IIA Korea

IIB Korea

IIIA Korea

IIIB Korea

IV Argentina

V Argentina

VI India

VII China

Ref. Eprex®

B



Ref. Eprex®

VII China

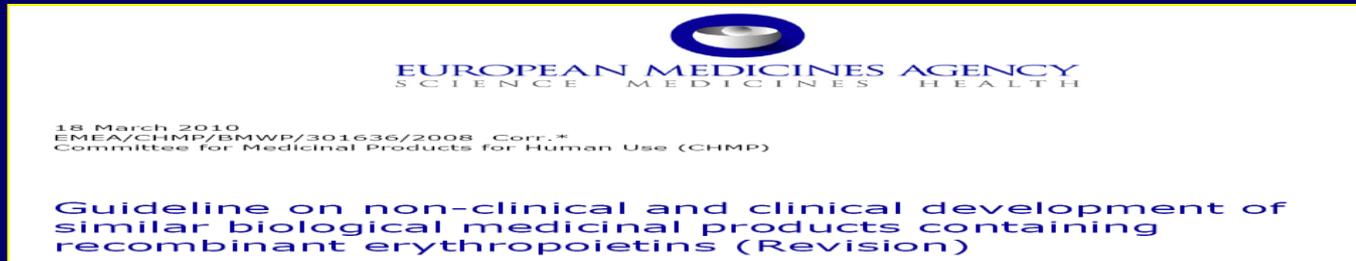
Cathode



Anode

# I Biosimilari dal punto di vista Regolatorio

# Cosa è richiesto dall'Agencia Regulatoria per i Biosimilari?



Le LG di EMA richiedono dati non clinici e clinici per dimostrare la comparabilità del biosimilare con l'originator + l'implementazione di un piano di **farmacovigilanza**:

## Studi non-clinici:

- *studi farmacodinamici (in vitro e in vivo su animale)*
- *studi tossicologici (in vivo su animale)*

## Studi clinici:

- *studi farmacocinetici (su volontari sani)*
- *studi farmacodinamici (su volontari sani)*
- *studi di efficacia clinica (su pazienti)*

Studi di bioequivalenza

Studi di similar clinical efficacy e safety

**Risk Management Plan: Piano di farmacovigilanza**

# Key Points of the Biosimilar EPO Guidelines

Study	EMA Guidance
<b>Preclinical studies</b>	Comparative nonclinical studies 28-day toxicology
<b>Human PK &amp; PD studies</b>	Single dose in healthy volunteers using SC and IV Include PD evaluation (reticulocytes) in PK studies
<b>Efficacy studies</b>	Two, randomized, double-blind studies in nephrology Both routes of administration (SC and IV) Dose and Hb levels to be collected
<b>Extrapolation</b>	Yes—equivalence in renal anemia may allow extension to other indications, if justified by applicant
<b>Safety</b>	Safety from efficacy studies is adequate for approval 12-month, comparative immunogenicity data
<b>Pharmacovigilance</b>	PRCA to be addressed Safety in cohort of patients from all indications (ie, including extrapolated indications)

# Key Points of the Biosimilar G-SCF Guidelines

Study	EMA Guidance
Preclinical studies	Comparative nonclinical studies 28-day toxicology
Human PK & PD studies	Single dose in healthy volunteers using SC and IV Measure ANC and CD34+
Efficacy studies	2-arm or 3-arm (+ placebo) equivalence trial in CIN setting of known neutropenic suppression <b>OR</b> PD study in healthy volunteers (if justified)
Extrapolation	Yes – equivalence in CIN will allow extrapolation to other indications, if mechanism of action is the same
Safety	Evaluate AEs and immunogenicity in CIN study Include 6-month follow-up
Pharmacovigilance	Specific monitoring for lack of efficacy in PBPC mobilization

ANC, absolute neutrophil count; CIN, chemotherapy induced neutropenia; PBPC, peripheral blood progenitor cell

# **Extrapolation of Biosimilar Indications**

# L'estrapolazione delle indicazioni

Da un punto di vista regolatorio, le Linee Guida EMA sui prodotti biosimilari consentono l'estrapolazione delle indicazioni una volta dimostrata la similarità terapeutica nell'indicazione principale con il prodotto di riferimento



European Medicines Agency  
*Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 22 February 2006  
EMA/CHMP/BMWP/42832/2005

In case the originally authorised medicinal product has more than one indication, the efficacy and safety of the medicinal product claimed to be similar has to be justified or, if necessary, demonstrated separately for each of the claimed indications. In certain cases it may be possible to extrapolate therapeutic similarity shown in one indication to other indications of the reference medicinal product. Justification will depend on e.g., clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications. Possible safety issues in different subpopulations should also be addressed. In any case, the company should justify the approach taken during the development of the product and might want to contact the EMA before starting the development for scientific and regulatory advice.

# Biosimilar G-CSF Should Not Be Used in Healthy Donors

- EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation) advised against use of biosimilar G-CSFs in unrelated healthy stem cell donors until efficacy and safety data have been collected in clinical trials in the autologous setting.

Considering the limited experience with G-CSF biosimilars and the extrapolation process for approval in less common indications, we feel that the use of biosimilars for stem cell mobilization and collection in healthy donors presents an ethical dilemma. Since healthy donors receive no therapeutic benefit from the receipt of G-CSFs for stem cell mobilization, ethical concerns dictate that drug safety is of paramount concern for these individuals. Considering the detrimental effect that unexpected toxicity might have in normal individuals, sufficient experience with the biosimilar product and adequate follow up should be required. Therefore the EBMT recommends evaluation of efficacy and safety data for stem cell mobilization before using biosimilar G-CSF in healthy donors. This can only be obtained by performing clinical trials with an adequate number of stem cell mobilization procedures with adequate follow up in autologous conditions. Until studies have been performed to provide the required efficacy and safety data, the EBMT does not recommend the use of biosimilar G-CSFs for mobilization of stem cells in healthy donors for stem cell transplantation.

# For Rituximab a Simple Extrapolation of Indications Might Put Patients at Risk

- For rituximab, the mode of action *in vivo* is difficult to assess and poorly understood
- Clinical research has led to relevant differences in dosing and administration of the antibody
- As per definition, rituximab biosimilars will not be identical to Rituxan; any change in nonclinical or preclinical properties might induce changes in the way the molecule acts *in vivo*
- Consequently, any simple extrapolation from one disease to another, where the mode of action might be different, might put patients at risk and needs to be avoided

**Il Consiglio di Stato, su richiesta della Regione Molise, ha espresso il suo parere circa l'inopportunità di applicare il concetto di equivalenza terapeutica tra farmaci biologici proprio per l'unicità di ogni singola molecola e l'impossibilità di stabilire a priori una sovrapponibilità in termini di efficacia e tollerabilità.**

# Liste di Trasparenza

- **La legislazione italiana non prevede la sostituibilità di un farmaco biotecnologico con un biosimilare.**
- **Nessuna molecola biosimilare è stata inserita nelle Liste di trasparenza predisposte dall'AlFA**

# L'estrapolazione delle indicazioni: l'esempio del Mircera

- Mircera è un ESA (epoetina beta pegilata) regolarmente registrato da EMA e impiegato in ambito nefrologico
- Nonostante il meccanismo d'azione sia lo stesso di tutti gli ESA Mircera in ambito oncologico si è dimostrato
  - Totalmente inefficace
  - Con gravi problemi di safety

# L'estrapolazione delle indicazioni: l'esempio del Mircera

original article

*Annals of Oncology*  
doi:10.1093/annonc/mdq073

## **Effects of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy: results of a phase II study**

P. Gascon<sup>1</sup>, R. Pirker<sup>2</sup>, L. Del Mastro<sup>3</sup> & L. Durrwell<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, Hospital Clinic Provincial, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy and <sup>4</sup>Clinical Science—Anemia, Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

Received 7 December 2009; revised 8 February 2010; accepted 10 February 2010

**Studio chiuso per maggior mortalità nel gruppo CERA**

**E' ragionevolmente sicuro per i biosimilari estrapolare le indicazioni tenendo buoni i dati generati negli anni dalla molecola originatrice?**

## **Il caso dell'off label**

**E' possibile prescrivere i biosimilari nelle  
indicazioni non previste anche se rimborsate  
dalla SSN tramite Legge 648?**

# Cosa diceva ALFA in merito alla 648 per le epoetine nelle MDS?

ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

(Aggiornato ad aprile 2010)

Epoetina alfa e beta (Eprex - Epoetina alfa) (Neorecormon - Epoetina beta)	-Sindromi mielodisplastiche (MDS) -Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)	G.U. 10/03/00 n. 58
--	---	---------------------

# Cosa dice ora AIFA in merito alla 648 per le epoetine nelle MDS?

ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

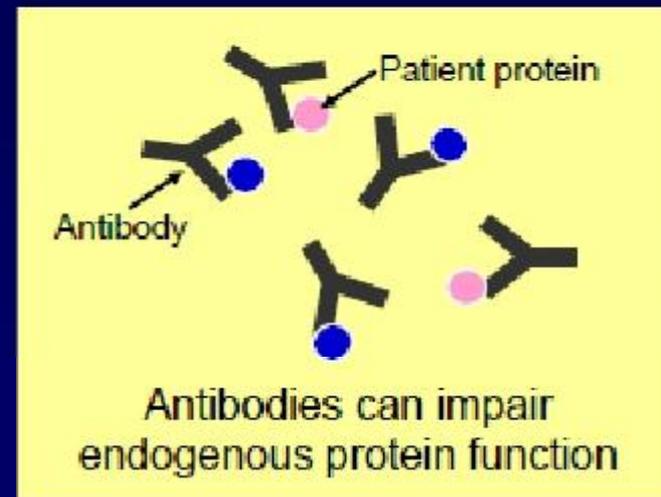
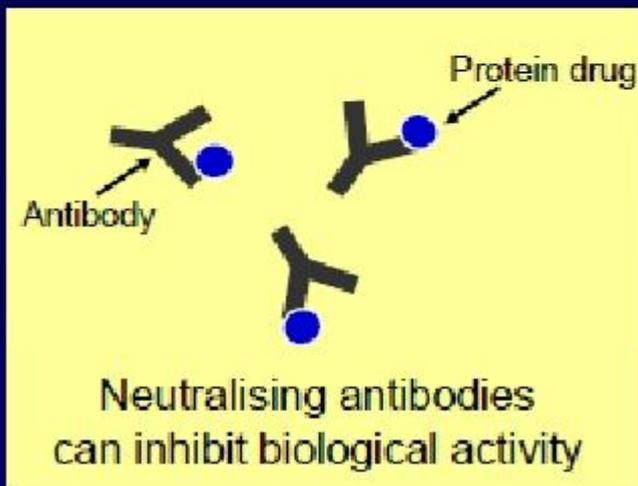
(Aggiornato a dicembre 2010)

Epoetina alfa e beta	-Sindromi mielodisplastiche (MDS) -Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)	G.U. 10/03/00 n. 58
----------------------	--	---------------------

# **L'immunogenicità dei farmaci biologici**

# Immunogenicity Is a Key Safety Issue for Biosimilars

- **Biopharmaceuticals induce antibodies that are capable of triggering immune responses with varying consequences**
  - Antibodies may neutralize the molecule making it therapeutically ineffective
  - There may be no clinical effect
  - Rare but serious autoimmune responses can be life-threatening
- **Immunogenicity of biologic drugs is unpredictable and unforeseeable**
- **Small changes in a macromolecule can completely shift its immunogenicity profile**
- **Immunogenicity can only be revealed through clinical trials**



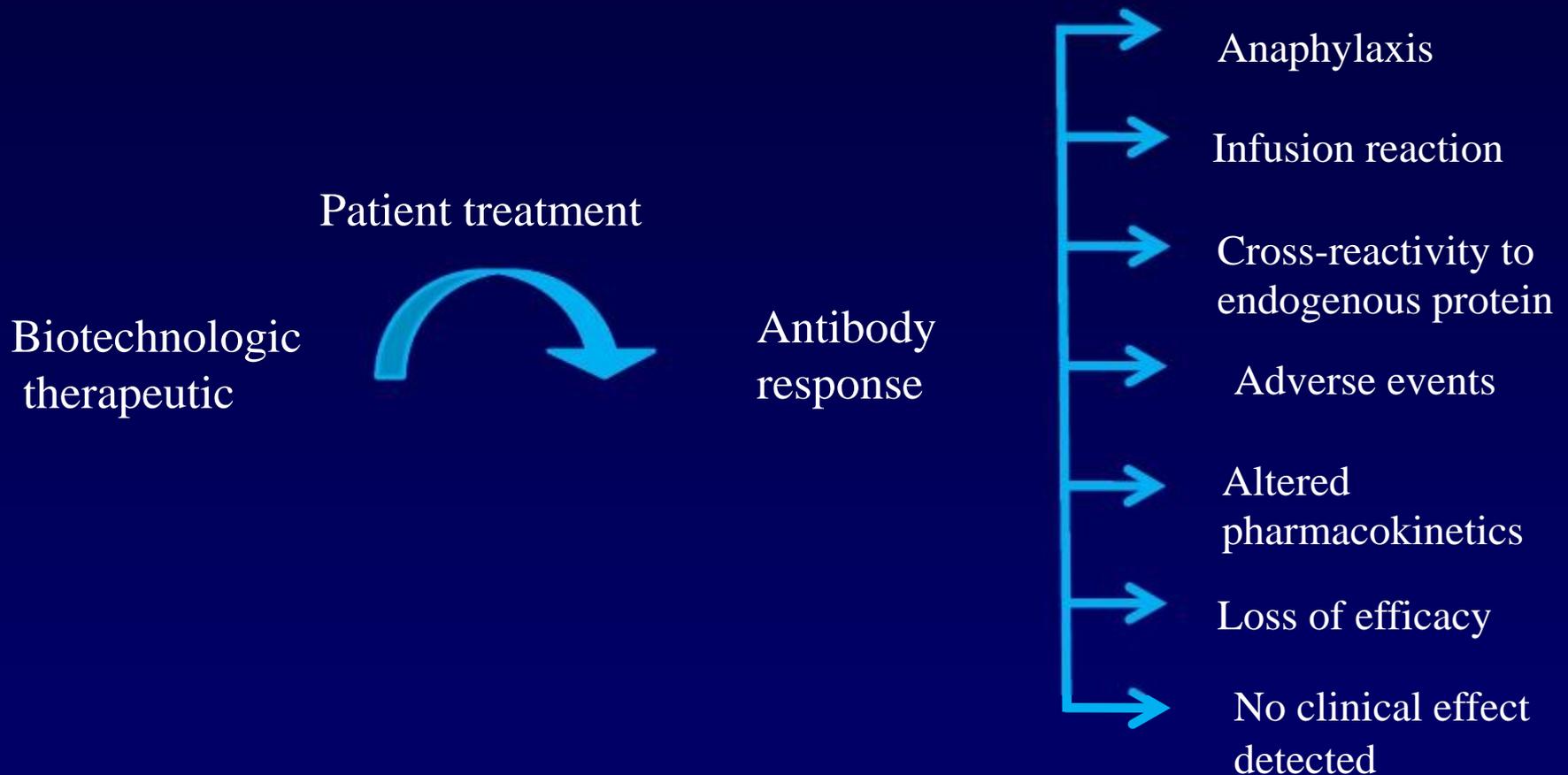
# Fattori che influenzano l'immunogenicità (1)

- **Fattori correlati al prodotto:**
  - **Variazione della sequenza aminoacidica**
  - **Glicosilazione**
  - **Cellule ospiti**
  - **Sostanze contaminanti e impurità correlate alla lavorazione**
  - **Formulazione**
  - **Manipolazione e conservazione**

# Fattori che influenzano l'immunogenicità (2)

- **Fattori relativi all'impiego clinico:**
  - Via di somministrazione: SC > IM > EV
  - Dose e durata del trattamento
  - Patologie e/o farmaci concomitanti
  - Deficienze congenite del paziente
- **Fattori non noti**

# Immune Reactions to Biologic Therapeutics May Lead to Altered Efficacy and/or Potential Serious Adverse Events (SAEs)



# Immunogenicity: the issues

- It is **impossible** to predict all biological or clinical properties of biopharmaceuticals by physical chemical characterization
- However, the human immune system is highly efficient in detecting differences between biopharmaceuticals and endogenous proteins

# Significant clinical effects of antibody formation

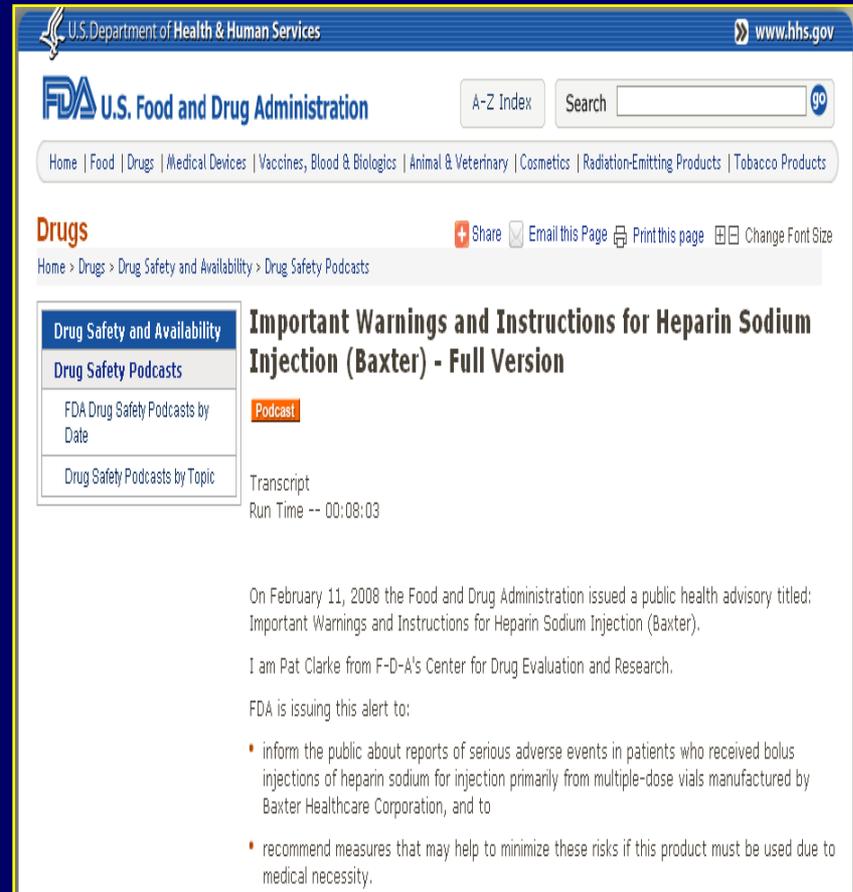
<b>Consequence of antibody</b>	<b>Biopharmaceutical</b>
<b>Loss of efficacy</b>	<b>Insulin</b> <b>Streptokinase</b> <b>Staphylokinase</b> <b>Adenosine deaminase</b> <b>Salmon calcitonin</b> <b>Factor VIII</b> <b>Interferon-<math>\alpha</math>2</b> <b>Interferon-<math>\beta</math></b> <b>Interleukin-2</b> <b>Gonadotropin-releasing hormone</b> <b>Denileukin diftitox</b> <b>Human chorionic gonadotropin</b> <b>Granulocyte-macrophage CSF</b> <b>Megakaryocyte-derived growth factor</b> <b>Erythropoietin</b>

# Conclusions

- **Biosimilars cannot be assumed to have the same immunogenicity profile as the original product**
- **Because immunogenicity is largely unpredictable, the assessment of a biosimilar must be based on:**
  - **a thorough risk-benefit analysis**
  - **robust post-marketing risk management programmes**
- **Physicians and hospital pharmacists should remain alert to unexplained changes in drug efficacy or side-effects**

# A proposito del caso eparina...

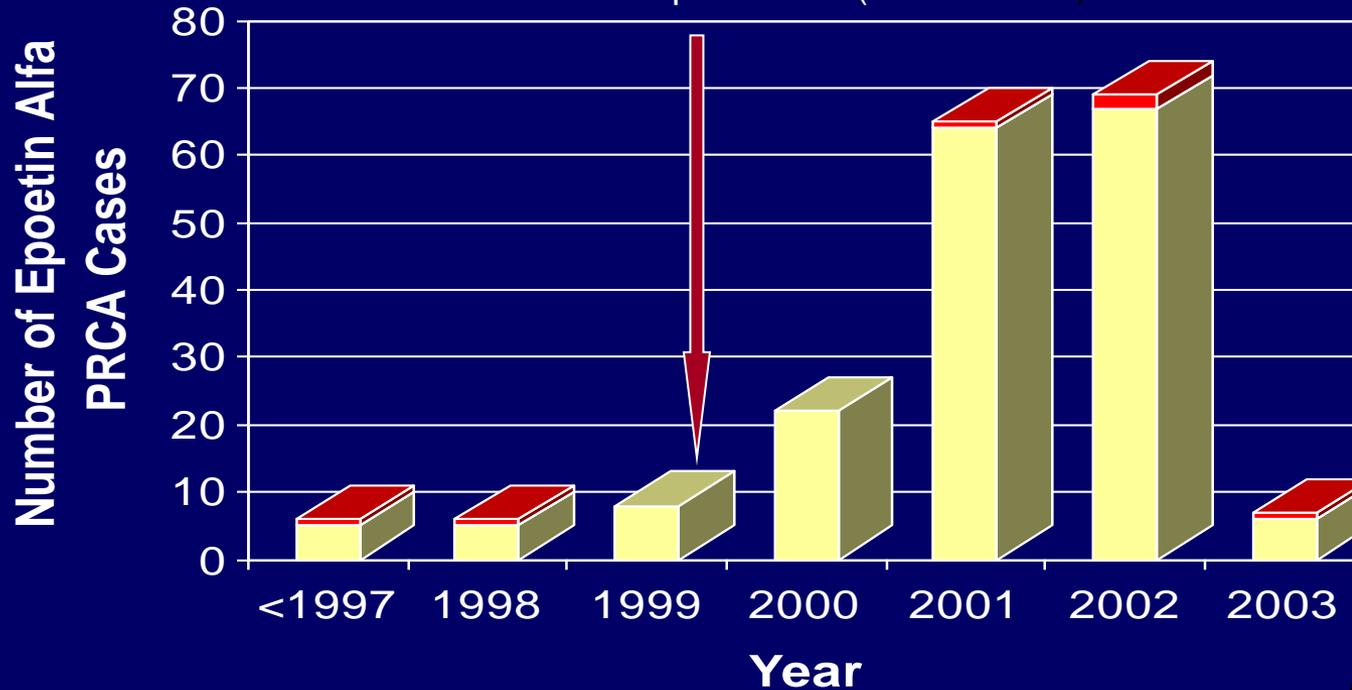
- Aprile 2008 - La Food and Drug Administration americana denuncia la catastrofe sanitaria dell'Eparina commercializzata da Baxter
  - 81 decessi accertati solo negli Usa



The screenshot shows the FDA website interface. At the top, it displays the U.S. Department of Health & Human Services logo and the FDA logo. The main heading is "Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter) - Full Version". Below the heading, there is a "Podcast" button and a "Transcript" link. The text of the advisory begins with "On February 11, 2008 the Food and Drug Administration issued a public health advisory titled: Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter). I am Pat Clarke from F-D-A's Center for Drug Evaluation and Research. FDA is issuing this alert to:" followed by two bullet points: "inform the public about reports of serious adverse events in patients who received bolus injections of heparin sodium for injection primarily from multiple-dose vials manufactured by Baxter Healthcare Corporation, and to" and "recommend measures that may help to minimize these risks if this product must be used due to medical necessity."

# Epoetin Alfa PRCA Cases

Removal of human serum albumin stabilizer from epoetin alfa (outside USA)



As of Sept.  
2003

■ EPO alfa (Eprex) outside USA ■ EPO alfa (Epogen /Procrit) in USA

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Summary of PRCA case reports.  
Available at: [http://www.jnj.com/news/jnj\\_news/1021024\\_095632.htm](http://www.jnj.com/news/jnj_news/1021024_095632.htm). Accessed December 15, 2003.

# La storia della Aplasia eritrocitaria pura indotta da EPO

Anticorpi neutralizzanti contro l'eritropoietina endogena con conseguente anemia intrattabile (necessità di trasfusioni)

- Dal 1988 al 1998; AEP praticamente inesistente (3 casi)
- Dal 1998 al 2002: Aumento di AEP di almeno 1000 volte
- La quasi totalità dei casi coinvolge EPREX
- Principalmente per l'indicazione di anemia renale
- Nel 1998 cambiata formulazione (polisorbato al posto di HSA)
- Aumento dell'utilizzo SC durante il periodo
- Non è dovuto a modificazioni post-translazionali delle EPO

SC

# Causa della PRCA associata a EPREX®

- La possibile causa dell'aumento del rischio di PRCA correlato al prodotto tra il 1998 e il 2003 è la lisciviazione risultante dall'interazione tra il Tween 80 e i tappi in gomma non rivestiti<sup>1</sup>
- Dall'aprile 2003, tutte le siringhe di EPREX® sono dotate di stantuffo con tappo rivestito in teflon

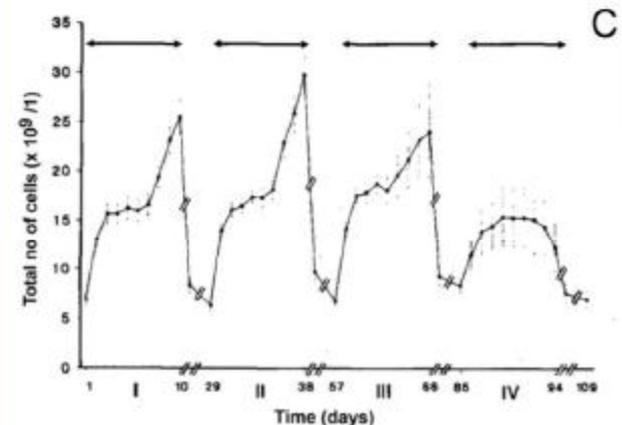
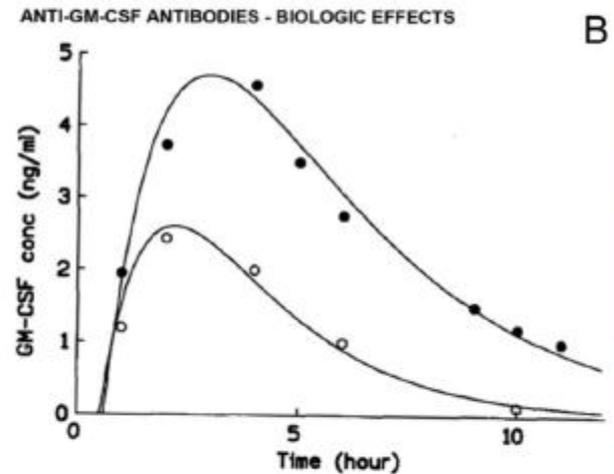
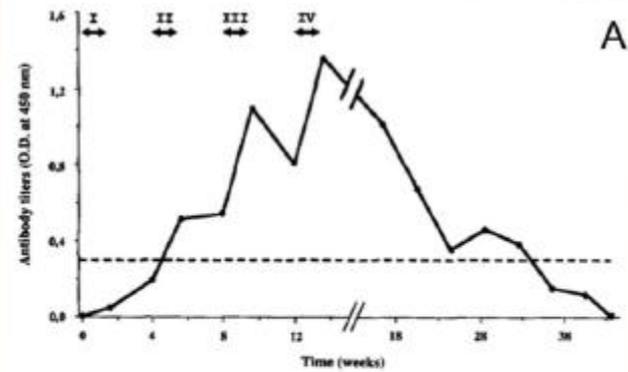


- Dal 2004, l'incidenza della PRCA associata a EPREX® è scesa entro i livelli attesi (0,46 casi/10 000 pazienti/anno)<sup>2</sup>

**La PRCA associata a EPREX® è tornata ad essere classificata come un 'evento molto raro'**

<sup>1</sup>Sharma B, et al. EJHP 2004;5:86-91; <sup>2</sup>J&J, dati registrati fino al 30 novembre 2004.

**Repeated administration of GM-CSF induced anti-GM-CSF antibodies (A), which reduced GM-CSF concentration (B) and increment in WBC (C)**



G(M)-CSF, granulocyte (macrophage) colony stimulating factor; WBC, white blood count

Ragnhammar P, et al. *Blood* 1994;84(12):4078-4087.

# **Cosa si può concludere circa l'immunogenicità dei prodotti biologici?**

- **Lo studio del caso specifico della PRCA illustra come anche una lieve modifica della formulazione possa avere ripercussioni sul profilo di immunogenicità del prodotto**
- **Poiché l'immunogenicità è ampiamente imprevedibile, la valutazione del profilo immunogenico di un biosimilare può basarsi solo su solidi programmi di farmacovigilanza post-commercializzazione**

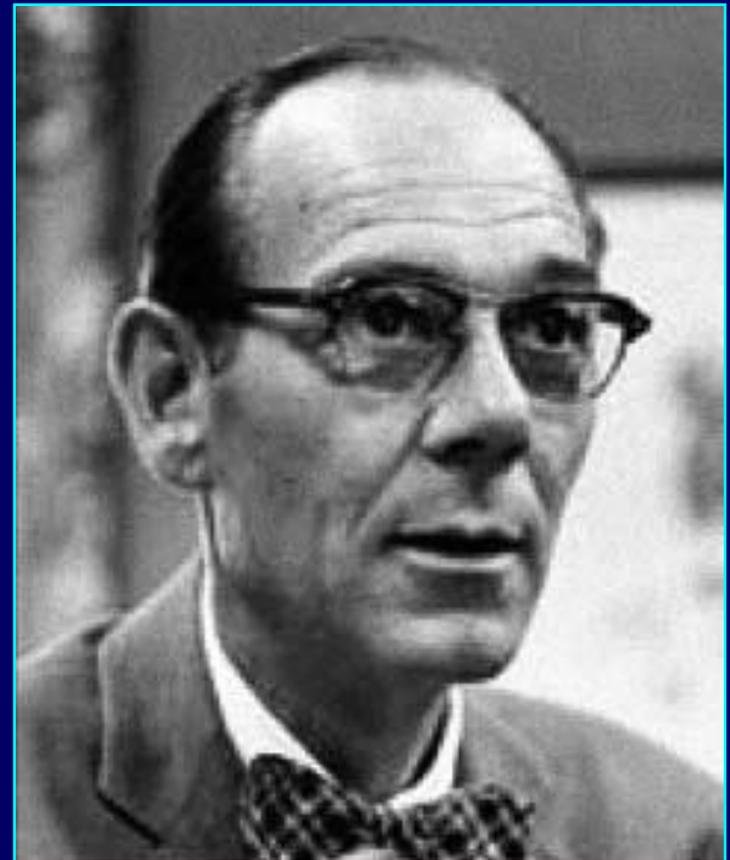
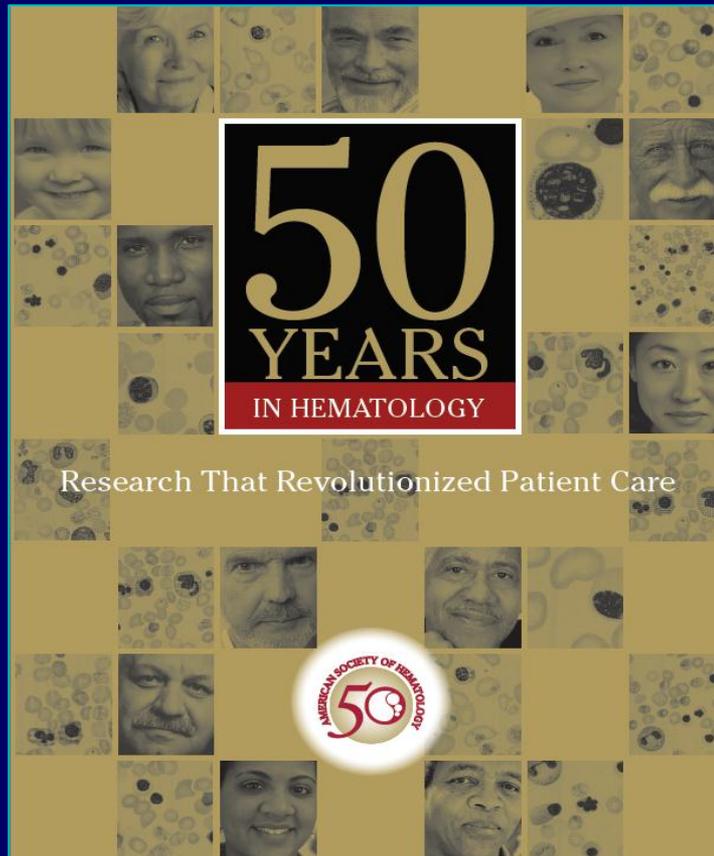
# **Economic Impact of Biosimilars**

- **Because of the abbreviated approval process, biosimilars are less expensive to produce than originator drugs**
- **However, the cost savings will never be as high as with chemical generics**
- **Presence of biosimilars on the market has caused the price of originator drugs to decrease**

# Important Considerations for Biosimilars

- **Prescription by brand name and not only generic name (INN) to enhance traceability**
- **Immunogenicity could develop and influence efficacy and/or patient safety**
- **Use of extrapolation only when scientifically justified**
- **Postmarketing pharmacovigilance is very important**
- **Automatic substitution should not be used**

**Nel 2009 l'ASH ha riconosciuto l'introduzione nella pratica clinica dell'epoetina alfa come una delle 10 innovazioni che hanno rivoluzionato la storia dell'ematologia**



# I biosimilari dell'epoetina alfa

# Agenti stimolanti l' eritropoiesi approvati da EMEA

## Originator

**Epoetina alfa**  
**EPREX**

## Biosimili

**ABSEAMED – BINOCRIT – EPOETIN ALFA**  
**HEXAL (INN: epo alfa)**

**SILAPO - RETACRIT (INN: epo zeta)**

**Epoetina beta**  
**NEORECORMON**

**Biopoin – Ratioepo – Eporatio (INN : epo theta)**

**Darbepoetina**  
**ARANESP**

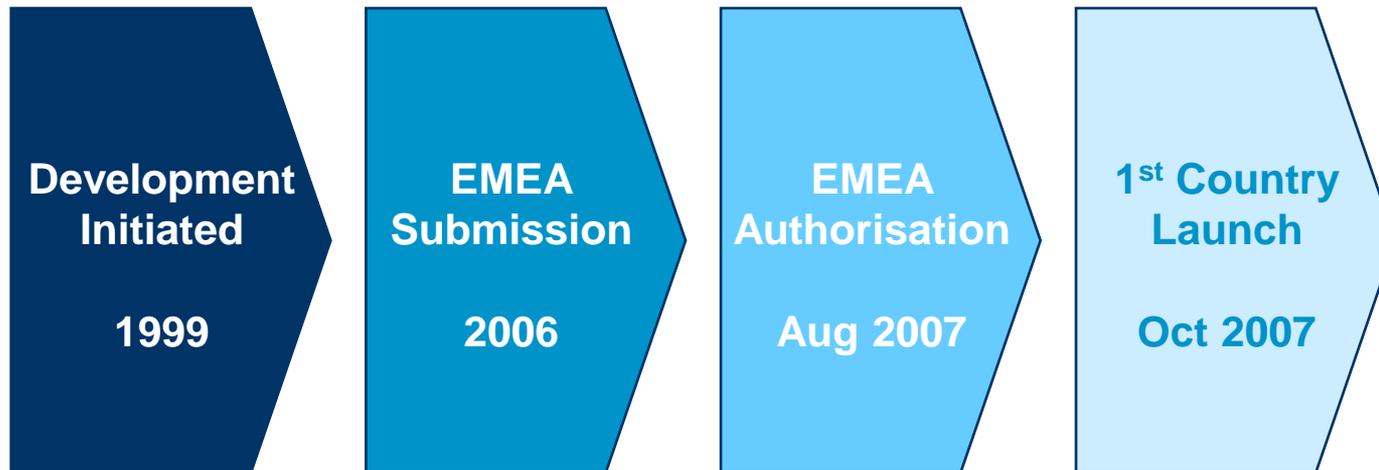
**Epoetina delta**  
**DYNEPO**

**CERA**  
**MIRCERA Continuous**  
**Erythropoietin Receptor**  
**Activator**

**BINOCRIT (epoetina alfa)**

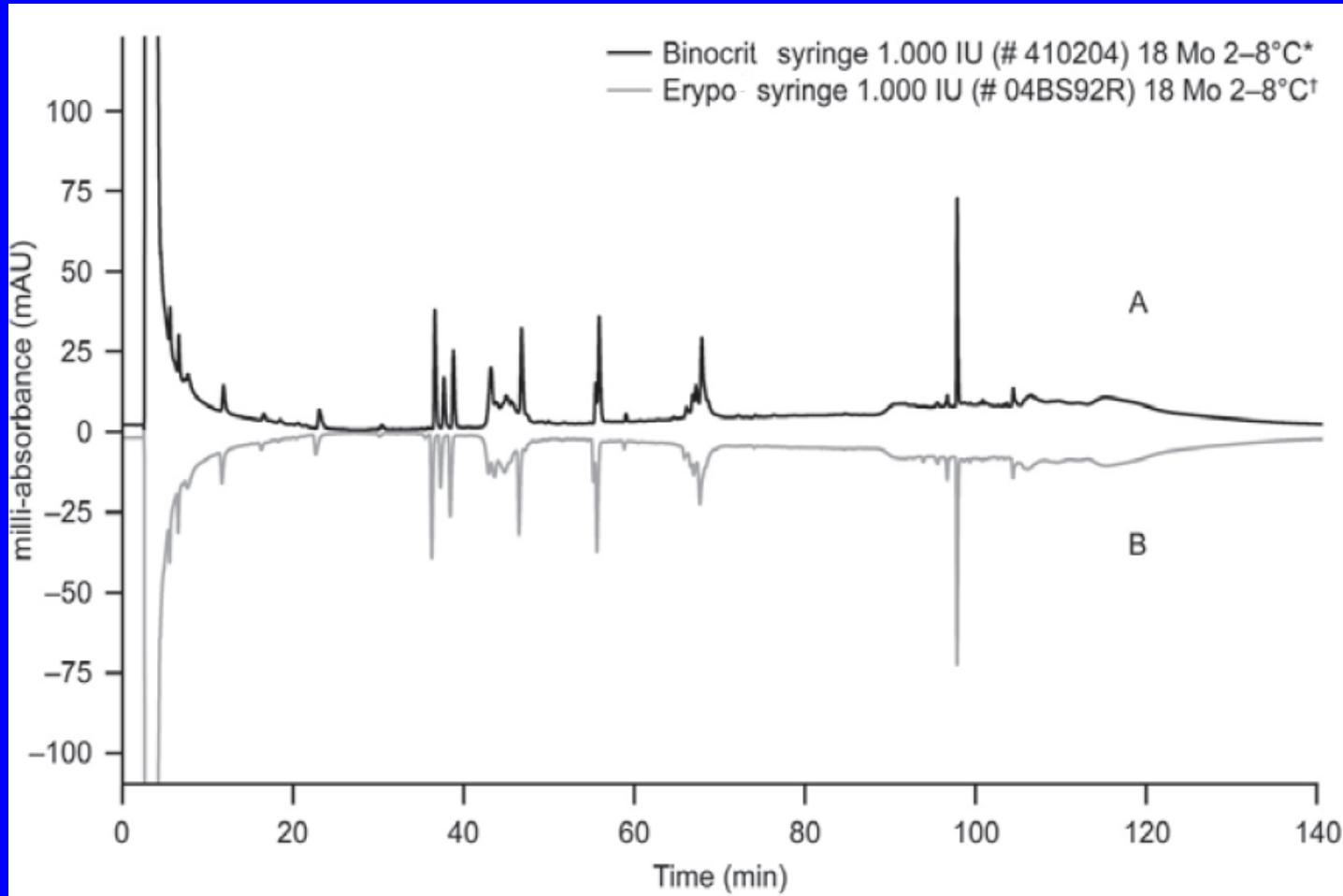
# Binocrit<sup>®</sup> regulatory pathway timeline

---

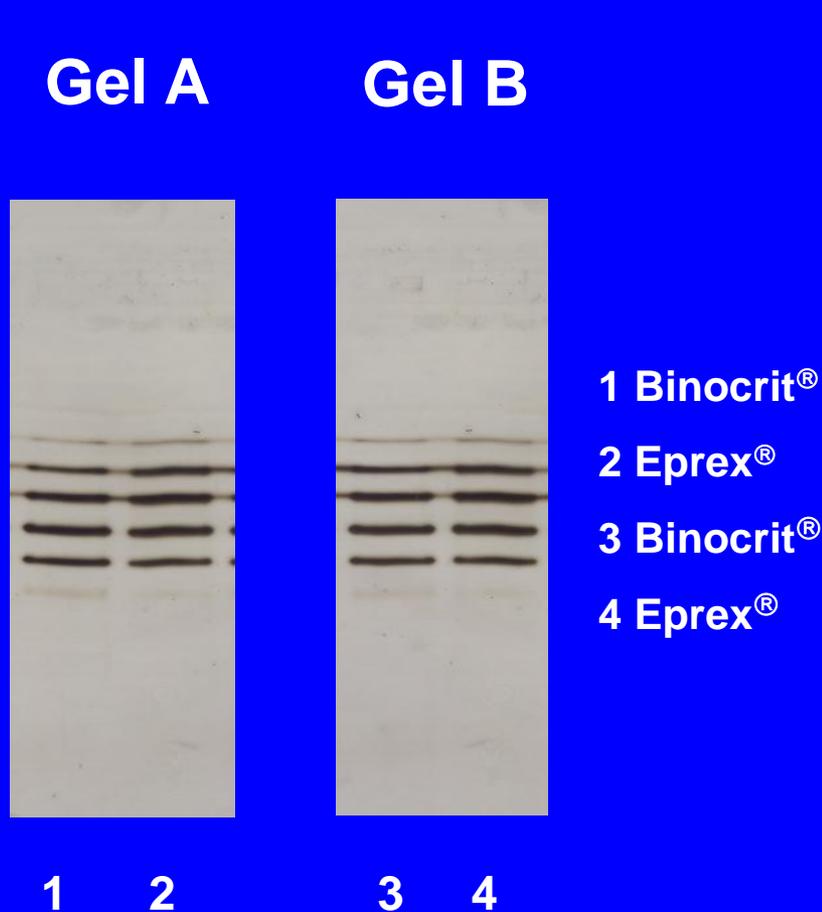


# Peptide mapping

## • Identical primary amino acid structure



# Results of quality by design: equivalence demonstrated with physicochemical analysis



**Binocrit and its comparator  
epoetin alpha (Eprex) have a very  
similar pattern of molecular  
isoforms**

- Physicochemical analysis techniques allow high resolution comparison of new and existing versions of medicines
- Gel electrophoresis technique is a useful starting point for comparison
- Other more modern techniques allow comparison at the atomic level

# Comparison of the **drug product formulations** of Eprex<sup>®</sup> and Binocrit<sup>®</sup>

Comparison of the excipients in Binocrit and Eprex drug product, and clearly shows no major differences in drug formulation

<b>Excipient</b>	<b>Erypo/Eprex<sup>®</sup></b>	<b>Binocrit<sup>®</sup> drug product formulation</b>
<b>Sodium phosphate (determined as phosphate)</b>	<b>23mM</b>	<b>25mM</b>
<b>Sodium chloride (determined as chloride)</b>	<b>75mM</b>	<b>75mM</b>
<b>Glycine</b>	<b>5.02 mg/ml</b>	<b>5.0 mg/ml</b>
<b>Polysorbate 80</b>	<b>0.3 mg/ml</b>	<b>0.3 mg/ml</b>
<b>pH</b>	<b>6.97</b>	<b>7.0 (6.7 – 7.3)</b>
<b>Osmolality (mOsm/kg)</b>	<b>250</b>	<b>250 (225 – 275)</b>

**Physicochemical profile, receptor activity and formulation comparability proven**

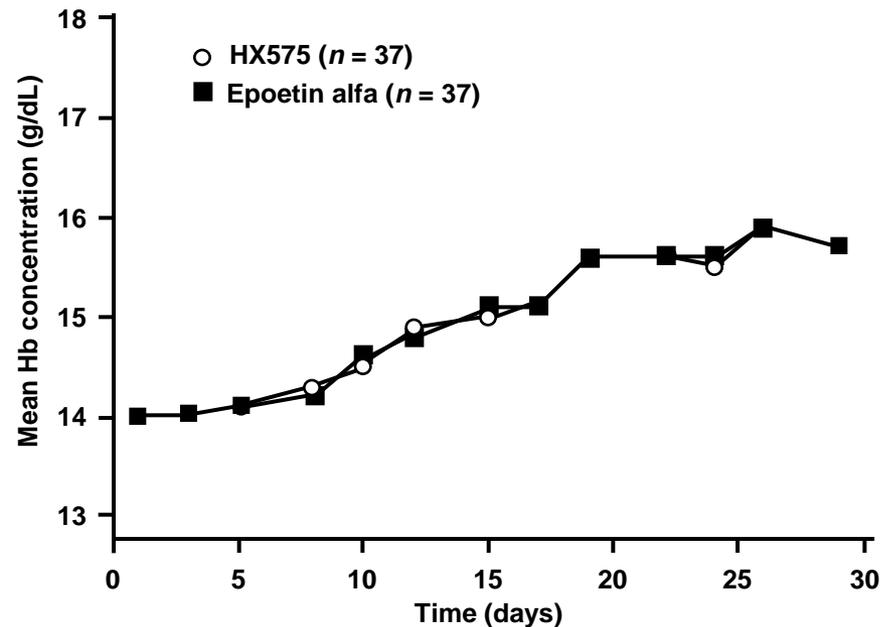
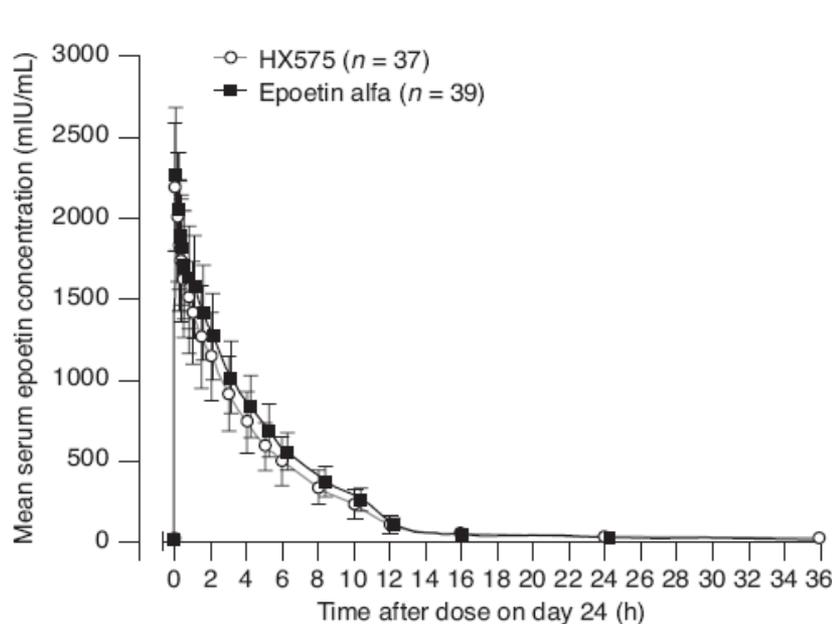
# European Public Assessment report (EPAR): Dati Clinici

Studi clinici					Tot pazienti biosimile
<b>Epo alfa</b>	nefro	e.v.	bioequivalenza	314 bios 164 eprex	<b>388</b>
<b>binoc rit</b>	onco	s.c.	efficacia	74 bios 40 eprex	
<b>Epo zeta</b>	nefro	e.v	correzione	305 bios 304 eprex	<b>676</b>
<b>retac rit</b>		e.v.	mantenimento	155 bios 104 eprex	
	onco	s.c.	safety	216 bios	

# Overview of phase I clinical development

## – Study INJ-5 Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Binocrit® and Eprex® after IV administration. Results

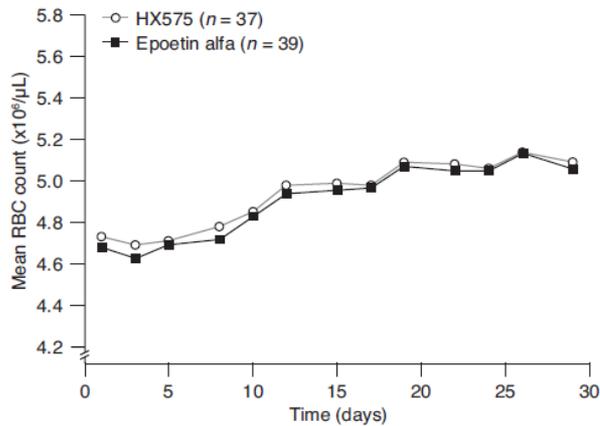
- IV Binocrit® and Eprex® were bioequivalent at steady state with respect to their PK profile and PD action



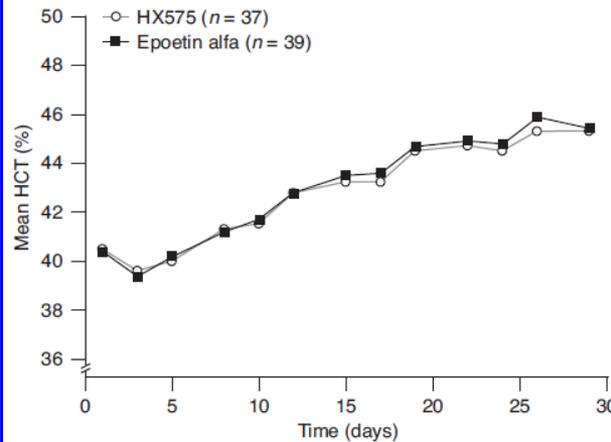
# Overview of phase I clinical development

## – Study INJ-5 results

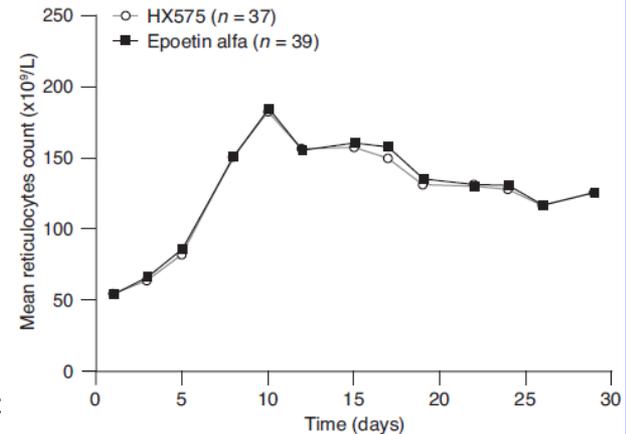
- IV Binocrit® and Eprex® were bioequivalent at steady state with respect to their PD action (the mean curves for RBC count, HCT and Ret count were similar for both treatments)



**Figure 3**  
Mean red blood cell count-versus-time profiles during treatment.



**Figure 4**  
Mean haematocrit percentage-versus-time profiles during treatment.



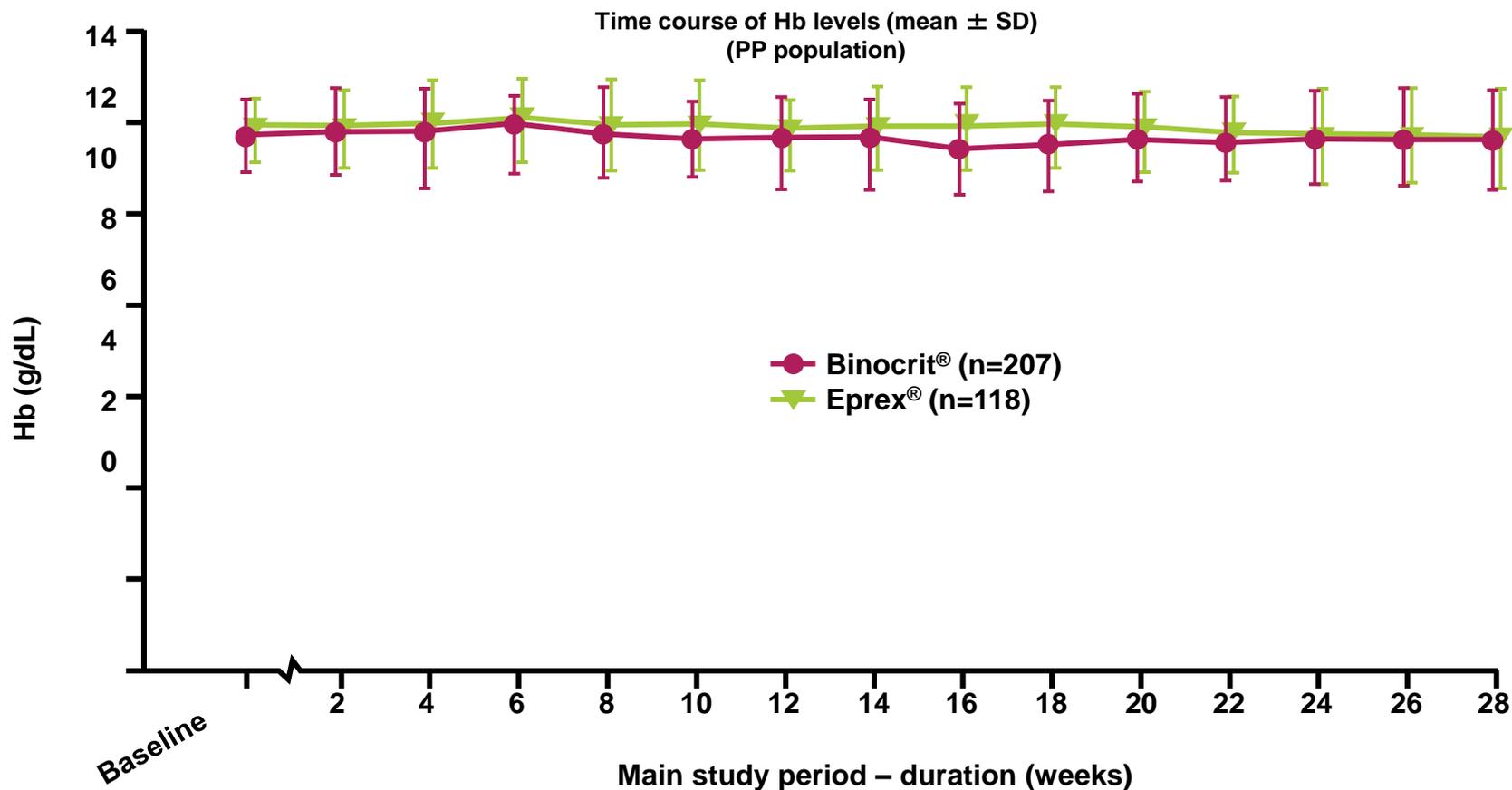
**Figure 5**  
Mean reticulocyte count-versus-time profiles during treatment.

# INJ-9: Binocrit® in the treatment of anemia in CKD patients receiving haemodialysis

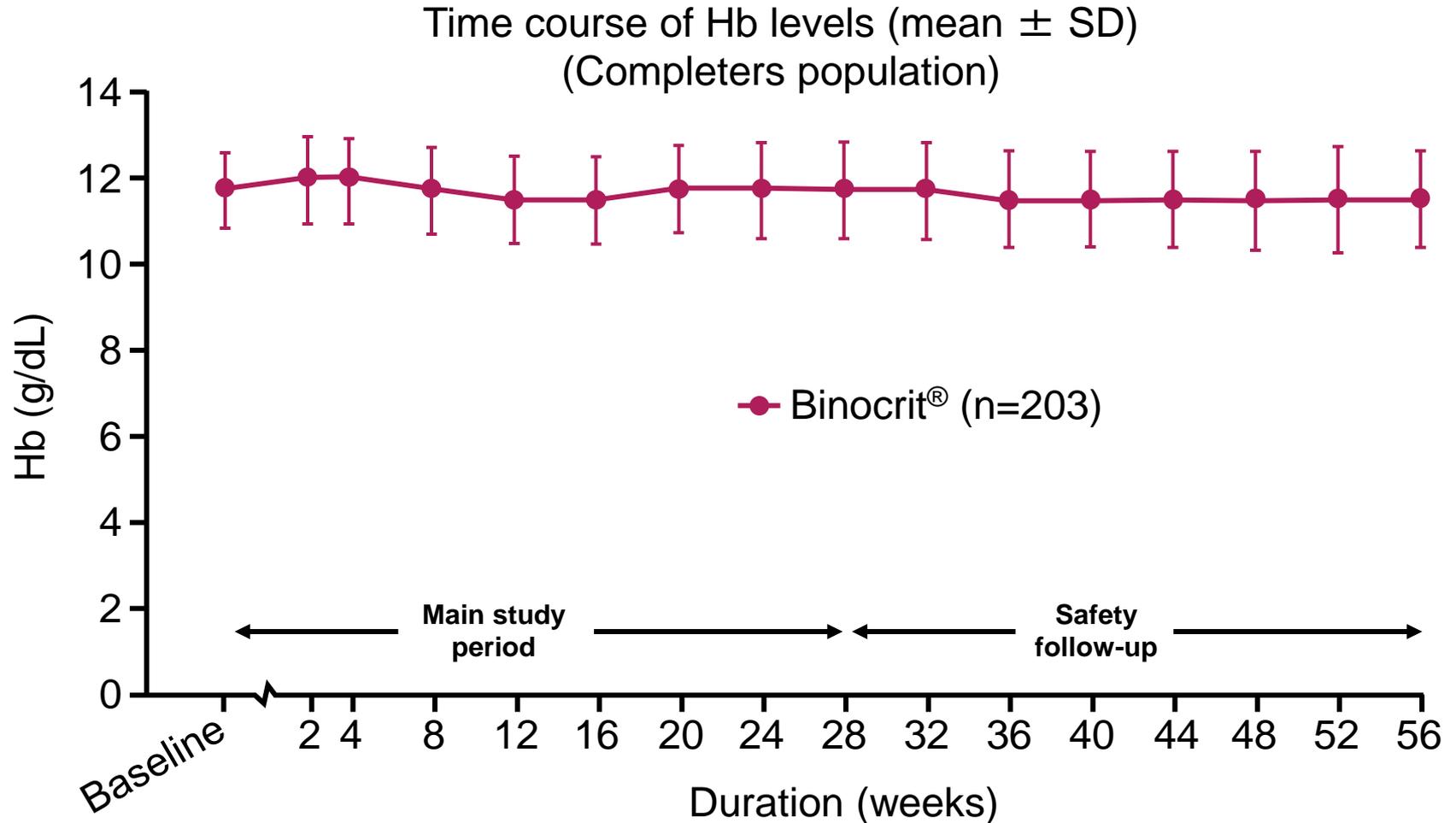
- **Study Design**
- Controlled, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group,
- equivalence study investigating the efficacy and long-term safety of HX575 vs the comparator epoetin- $\alpha$  for the **iv** treatment of anemia in hemodialysis patients
  
- **Aims of the Study**
- To demonstrate the therapeutic equivalence and safety profile of HX575 and a comparator epoetin- $\alpha$  **IV**
  
- *The study was completed in accordance with the EMEA regulatory guidelines for the preparation of a dossier for application for MKT authorization for biosimilars.*

# INJ-9: Therapeutic equivalence of IV Binocrit<sup>®</sup> and Eprex<sup>®</sup> demonstrated

Mean Hb levels were stable throughout the treatment period in both groups. The range of Hb values was 11.6–11.9 g/dl in the Binocrit group and 11.7–12.1 g/dl in the Eprex group.

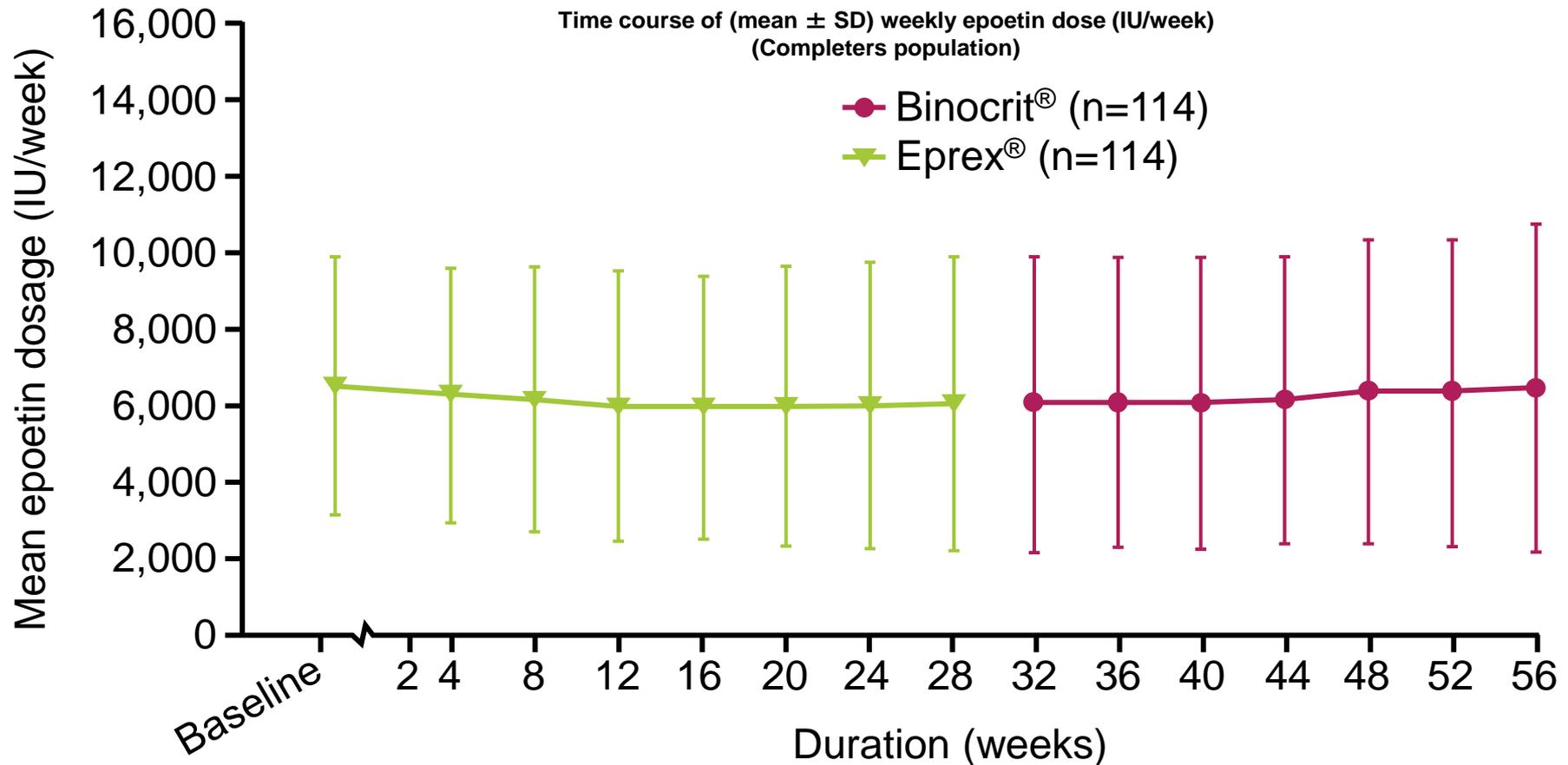


# INJ-9: Binocrit<sup>®</sup> maintained Hb levels in the long-term



# INJ-9: ESA dose was stable in the population switched from Eprex<sup>®</sup> to Binocrit<sup>®</sup>

The mean values of weekly epoetin dose also remained constant in the population switched from Eprex to Binocrit.



INJ-9: Binocrit<sup>®</sup> was well tolerated with safety profile similar to  
Eprex<sup>®</sup>

**Adverse events reported in at least 10% of patients**

	Binocrit <sup>®</sup> (n=314)		Eprex <sup>®</sup> (n=164)	
	n	%	n	%
Non-site specific procedural complications	94	29.9	46	28.0
Muscle-related signs and symptoms	78	24.8	39	23.8
Upper respiratory tract infections	71	22.6	41	25.0
Diarrhoea (excl. infective)	63	20.1	22	13.4
Nausea/vomiting	52	16.6	30	18.3
Lower respiratory tract/lung infections	44	14.0	29	17.7
Cardiac/vascular procedural complications	45	14.3	25	15.2
Vascular hypotensive disorders	48	15.3	21	12.8
Musculoskeletal/connective tissue signs and symptoms	41	13.1	24	14.6

# INJ-9 conclusions: Binocrit® (IV) in treatment of anaemia in CKD

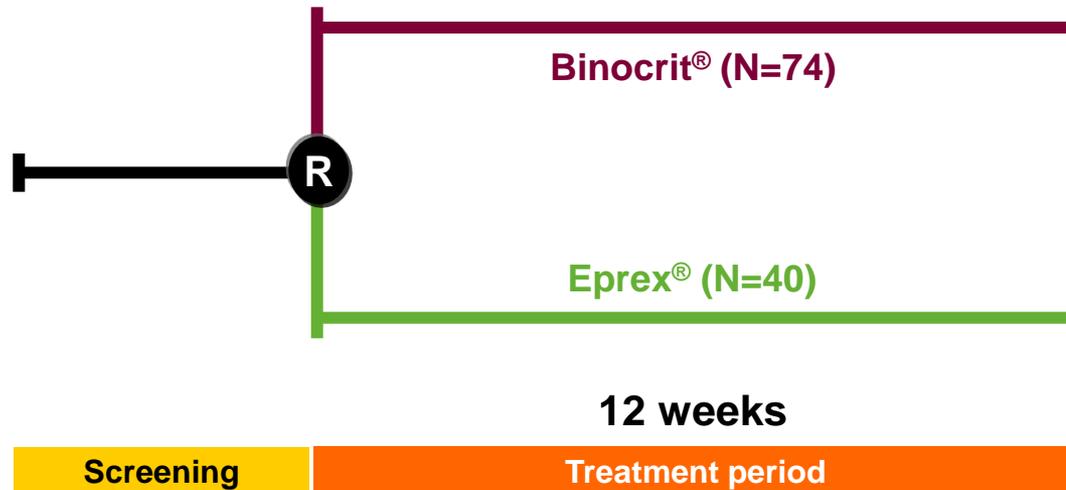
- Therapeutic equivalence (primary endpoint) of Binocrit® and Eprex® proven
- Hb and dose remains stable after switch from Eprex® to Binocrit®
- In long-term treatment (56 weeks), Hb remains stable in line with stable dose under Binocrit® treatment
- Safety and profile of side effects comparable to Eprex®

# INJ-11: Binocrit® in patients with chemotherapy-induced anaemia

- **Study Design**
- Randomized, double-blind, multicenter, parallel-group
- 
- **Aims of the Study**
  - To evaluate efficacy and safety of Binocrit® administered **SC** for the treatment of chemotherapy-induced anaemia in cancer patients
- *The study was completed in accordance with the EMEA regulatory guidelines for the preparation of a dossier for application for MKT authorization for biosimilars.*

# INJ-11: Binocrit<sup>®</sup> in patients with chemotherapy-induced anaemia

## Study design



12-week, randomised, double-blind, multicentre study of patients with chemotherapy-induced anaemia who received Binocrit<sup>®</sup> or Eprex<sup>®</sup> administered SC

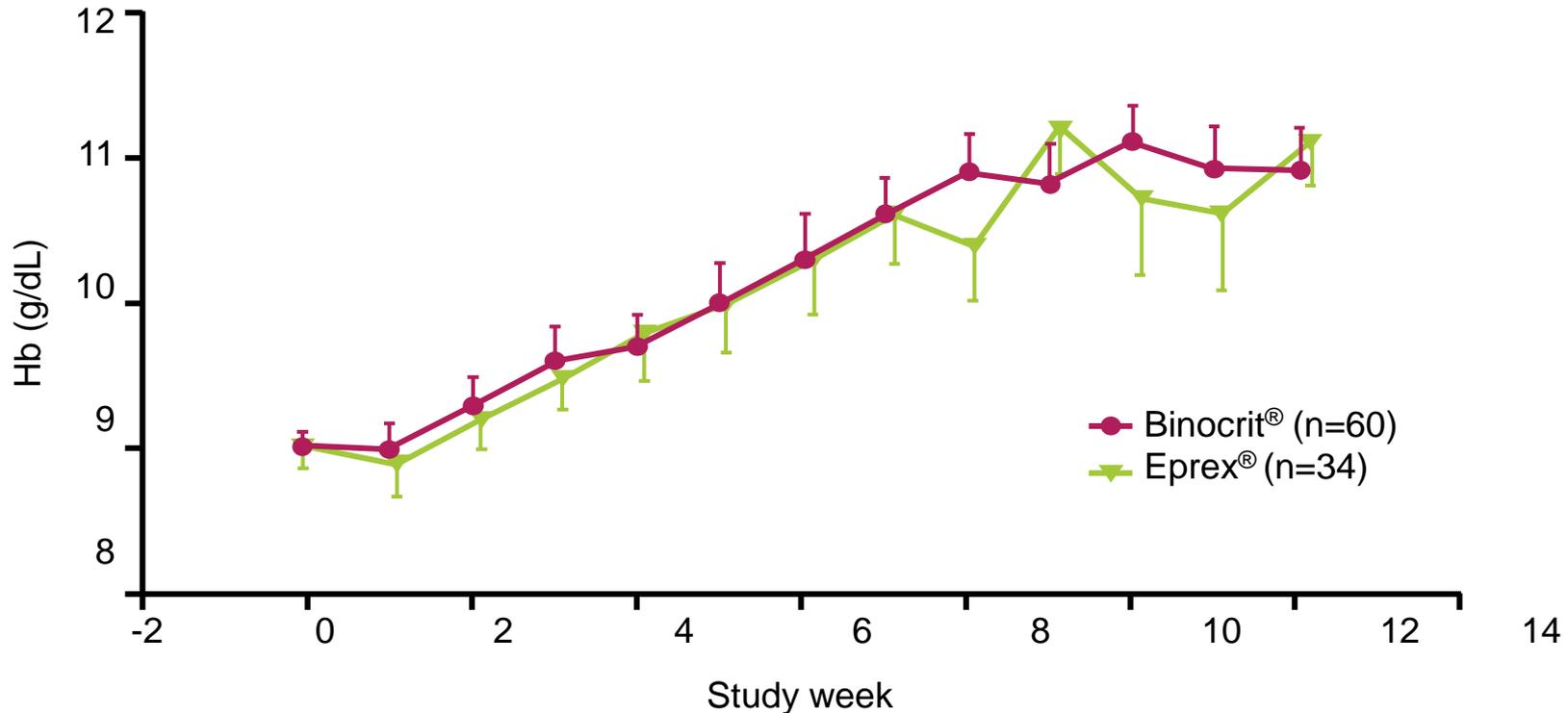
**SC application (3x per week), dosage: 150 IU/kg body weight**

- *Evaluated patient numbers*

- Screened: n = 162
- Randomised (safety population): n = 114 (Binocrit<sup>®</sup>, 74; Eprex<sup>®</sup>, 40)
- Intention to treat: n = 94 (Binocrit<sup>®</sup>, 60; Eprex<sup>®</sup>, 34)

# INJ-11: Binocrit<sup>®</sup> successfully treated patients with chemotherapy-induced anaemia

Time course of Hb levels (mean  $\pm$  SD)  
(ITT population)



# INJ-11: Binocrit<sup>®</sup> was well tolerated with safety profile similar to Eprex<sup>®</sup>

The overall incidence of AEs was similar in the two treatment groups. The most frequently reported AEs in each group were consistent with patients receiving chemotherapy. The incidence of SAEs was also similar in the two groups - Binocrit<sup>®</sup> 46%, Eprex<sup>®</sup> 45%

	Binocrit <sup>®</sup> (n=74)		Eprex <sup>®</sup> (n=40)	
	Patients with AE, n (%)	Events, n	Patients with AE, n (%)	Events, n
Any AE	67 (90)	408	35 (87)	249
Nausea/vomiting	20 (27)	39	16 (40)	40
Asthenia	22 (30)	30	12 (30)	13
GI/abdominal pain	13 (18)	15	7 (17)	9
Appetite disorders	12 (16)	16	7 (17)	12
Febrile disorders	9 (12)	15	6 (15)	7
Pain/discomfort	10 (13)	14	3 (7)	3

# INJ-11 Conclusions: Binocrit® (IV) in patients with chemotherapy-induced anaemia

- Binocrit® vs active control showed equivalence in terms of efficacy and comparability in safety profile
- There were no clinically relevant differences between the treatment groups
- This study demonstrates the efficacy of Binocrit® in the treatment of chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumors

Giugno 2009

## Sospesi 2 studi sul biosimile Sandoz epoetina alfa (Binocrit /Epoetin alfa Hexal/Abseamed)

Indirizzo  <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701714?term=epoetin+hexal&rank=1>

  Vai  Links

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

### Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Safety Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Subcutaneous EPO HEXAL vs. ERYPO® in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Renal Insufficiency in Predialysis Patients

**This study has been suspended.**  
( investigation of adverse events )

First Received: June 17, 2008 Last Updated: June 10, 2009 [History of Changes](#)

Sponsored by: Novartis

Il primo è stato  
sospeso per eventi  
avversi non specificati

### Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Subcutaneous HX575 in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Kidney Disease (SWEEP)

**This study has been suspended.**  
( investigation of adverse events in a related clinical study )

First Received: March 25, 2009 Last Updated: June 10, 2009 [History of Changes](#)

Sponsored by: Novartis

Il secondo perché era  
la stessa tipologia di  
studio

*5 agosto 2009*

[http://www.bfarm.de/cln\\_012/nn\\_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/epo.html\\_\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/cln_012/nn_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/epo.html__nnn=true)

The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM -equivalente di AIFA in Germania) ha pubblicato sul suo sito una informativa in cui avverte la comunità scientifica della sospensione di 2 trials clinici condotti da Sandoz.

Viene specificata la natura degli eventi avversi:

- ✓ 1 caso di PRCA in un paziente tedesco
- ✓ 1 caso di presenza di anticorpi anti epo in un pt russo

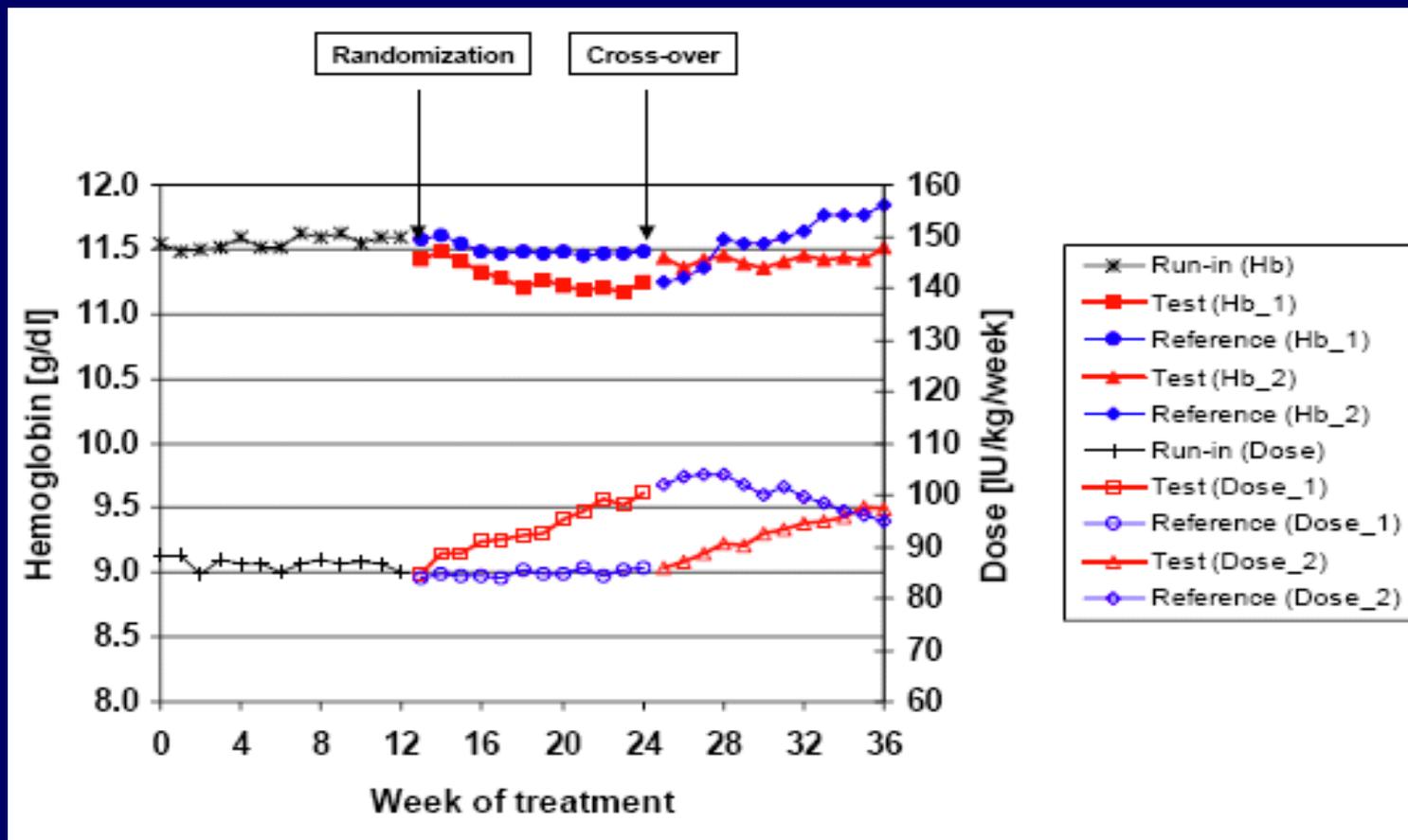
Evento raro (come PRCA) < 1:10.000  
Studio biosimilare 2:300

# Dal 1989 oltre 4 milioni di pazienti nel mondo sono stati curati con Eprex/Procrit

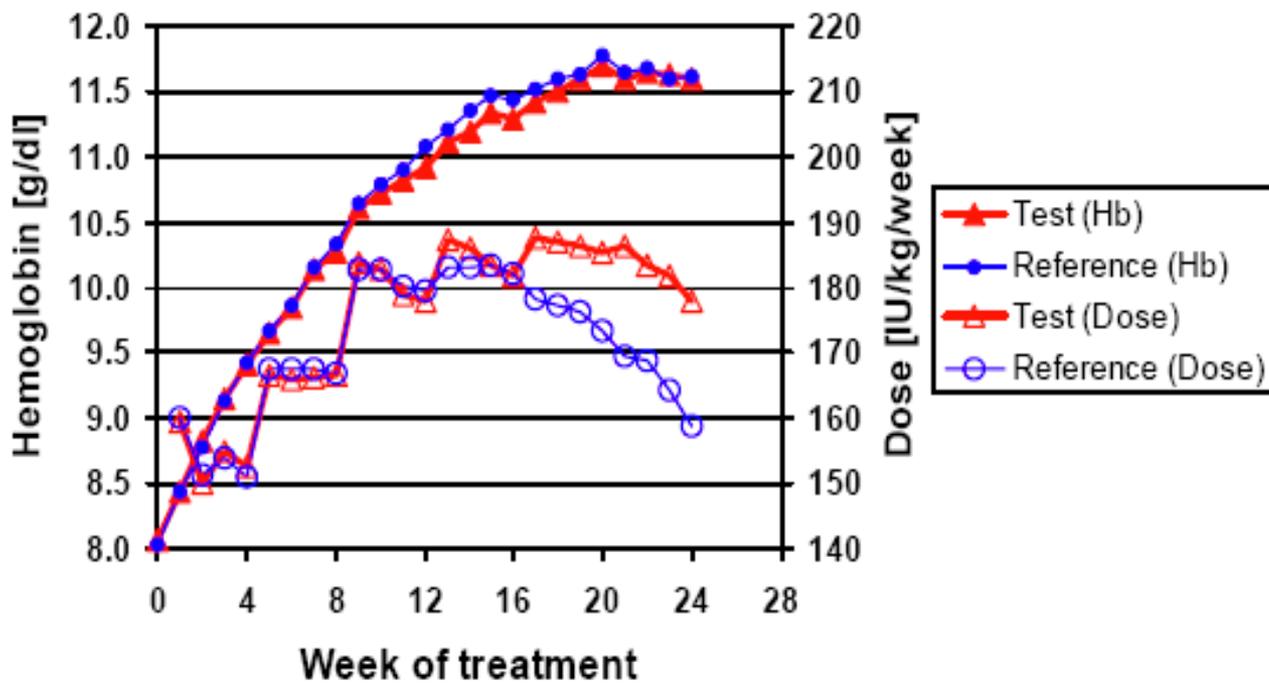
- 1989: trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in **emodialisi**
- 1990: trattamento dell'anemia associata insufficienza reale cronica in pazienti adulti in **dialisi peritoneale**
- 1991: trattamento dell'anemia in pazienti adulti con insufficienza renale cronica **non ancora sottoposti in dialisi**
- 1995: trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in **chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno e mieloma multiplo**
- 1997: trattamento dell'anemia nei pazienti **HIV-positivi** sottoposti a trattamento con Zidovudina (solo negli USA)
- 1998: per aumentare la quantità di **sangue autologo** in pazienti facenti parte un programma di predonazione in previsione di un intervento elettivo di chirurgia maggiore
- 1999: per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti candidati a interventi di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad alto rischio di complicanze da trasfusione

**RETACRIT (epoetina zeta)**

# Dati di efficacia e sicurezza in nefrologia dall'EPAR di Retacrit



# Dati di efficacia e sicurezza in nefrologia dall'EPAR di Retacrit



TF 8

Hemoglobin levels vs. erythropoietin dosage

# **Efficacia Clinica del Retacrit**

## **Pazienti oncologici: somministrazione s.c.(EPAR)**

- **Studio non ben dettagliato**
- **Piccolo studio di safety su 216 pazienti con anemia indotta da chemioterapia (<10 g/dl)**
  - **Disponibile report ad interim sul trattamento di 12 settimane**
  - **Non chiaro il dosaggio (mono o trisettimanale)**
- **La simile efficacia della somministrazione s.c. nei pazienti oncologici è stata estrapolata in base a:**
  - **Dimostrazione di efficacia simile nella via e.v.**
  - **Simile profilo di farmacocinetica nella via e.v. ed s.c.**

# Dati di sicurezza in nefrologia dall'EPAR di Retacrit

Table 2.4-11: Antigenicity in dog intravenous 13-week toxicity study (0242)

	Control <u>0 IU/kg</u>	SB309 <u>500 IU/kg</u>	SB309 <u>2500 IU/kg</u>	Erypo <u>2500 IU/kg</u>
Number of samples: negative	116	115	99	123
borderline	22	12	20	10
weak positive (titer 20)	2	11	13	4
strong positive (titer 100)	0	2	8	3
total positive	2	13	21	7
Number of animals: total positive	1	3	5	1
strong positive (titer 100)	0	1	2	1

# Monitoraggio Post MKTG

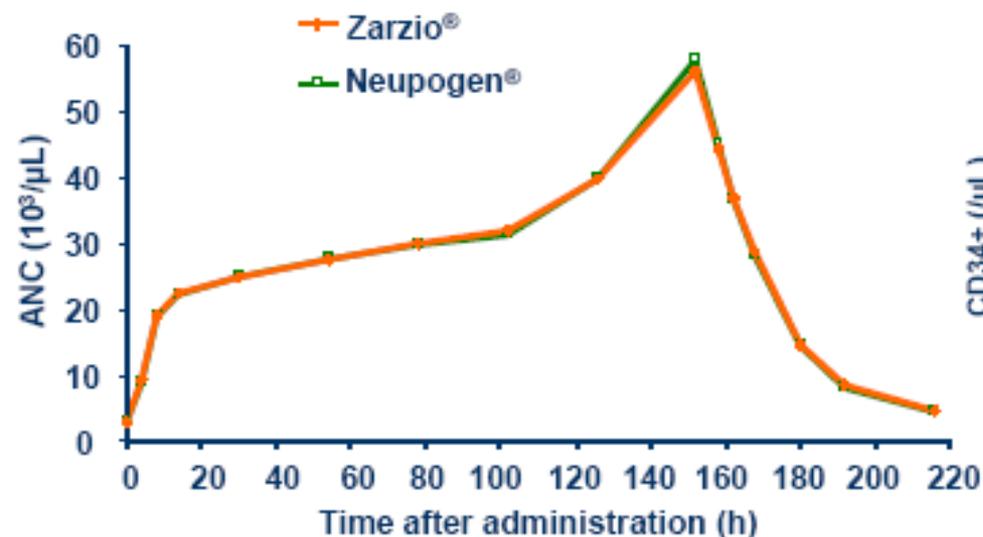
- **I biosimili non sono nelle liste di trasparenza**
- **I biosimili rientrano nella lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo.**
  - **Tutti gli eventi occorsi ai pazienti trattati con i biosimili devono essere segnalati alle autorità**
  - **Le normali attività di farmacovigilanza prevedono la segnalazione dei soli eventi inattesi o seri**
- **EMA in fase autorizzativa ha richiesto l'implementazione di un Risk Management Plan su alcuni aspetti di safety (vedi esempio Binocrit)**

# Considerazioni alla luce delle evidenze

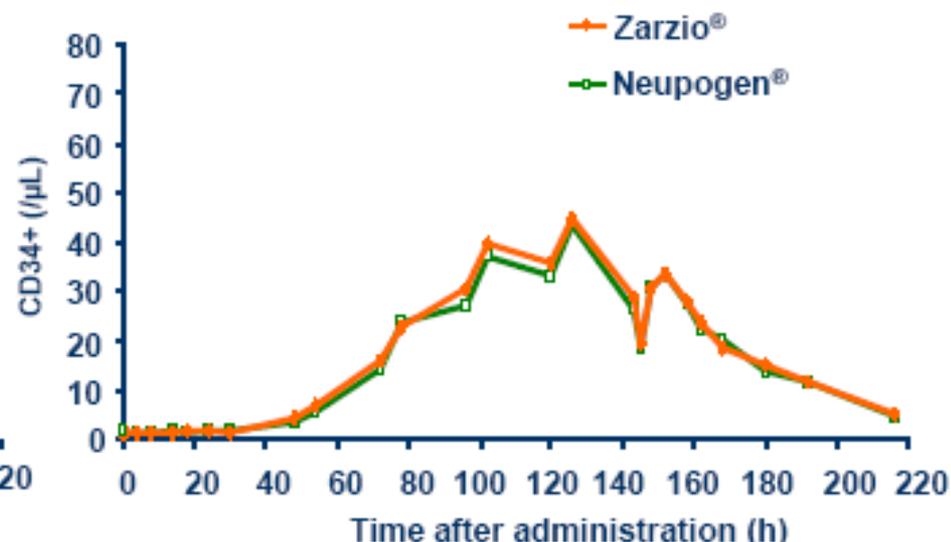
- Oggi esiste una legislazione della UE per l'approvazione dei biosimili
  - Tuttavia le linee guida EMEA/CHMP forniscono soltanto dei principi
- Sarà cruciale il periodo di tempo successivo all'approvazione alla commercializzazione per validare adeguatamente il profilo rischio/beneficio
- L'immunogenicità è ancora un 'buco nero' poiché l'insorgenza e l'incidenza sono difficili da predire
  - La maggior parte degli eventi avversi mediati dal sistema immunitario sono rari e potrebbero manifestarsi soltanto dopo un impegno esteso dei Biosimilari

# Zarzio® vs Neupogen® (5 µg/kg for 7 days): Comparability shown by pharmacodynamic markers

## Absolute neutrophil count (ANC)



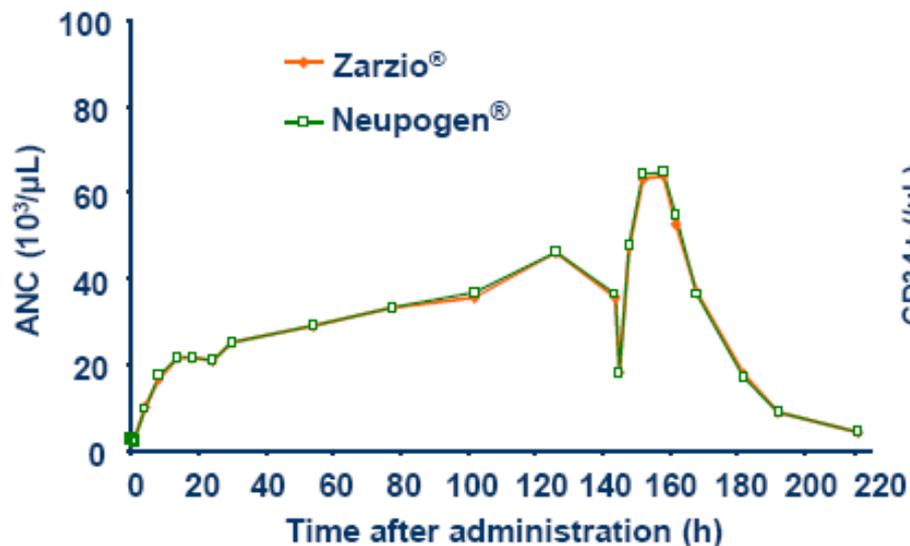
## CD34<sup>+</sup> cells



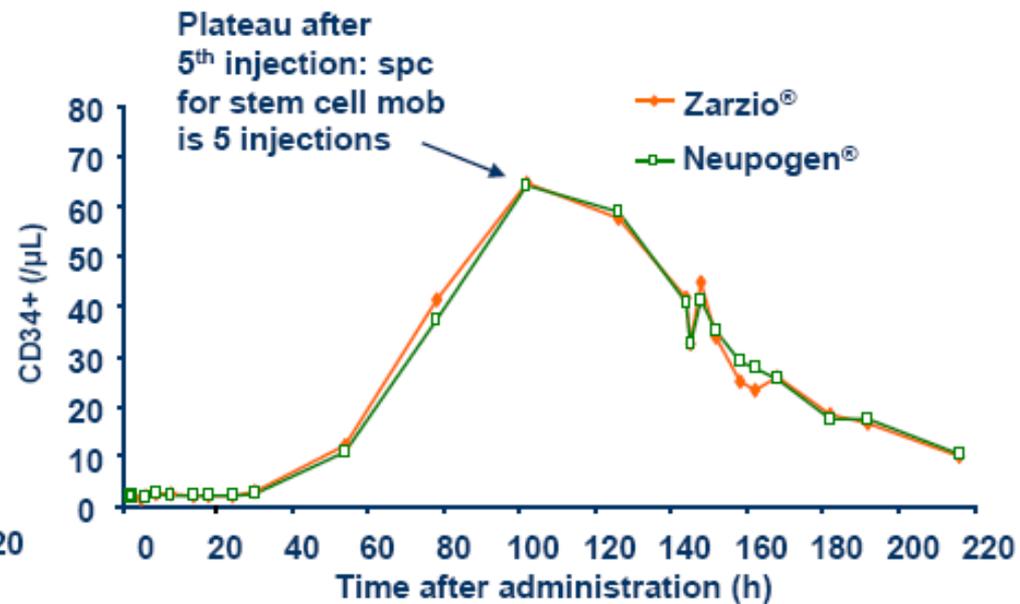
- Curves for both ANC and CD34<sup>+</sup> cells are superimposable
- Acceptable surrogate markers for clinical efficacy
- Bone marrow more responsive in healthy volunteers than in patients with cancer undergoing myelosuppressive chemotherapy

# Zarzio® vs Neupogen® (10 µg/kg for 7 days): Bioequivalence shown by comparable PD

## Absolute neutrophil count (ANC)



## CD34<sup>+</sup> cells



- Curves for both ANC and CD34<sup>+</sup> cells are superimposable
- CD34<sup>+</sup> count is a surrogate marker for efficacy of G-CSF in stem cell mobilisation

- **Imatinib** nelle leucemie Ph positive (LMC e ALL)
- **Rituximab** nei linfomi e nella LLC
- **Bortezomib** nel MM

## Esempi di trattamento e costi relativi

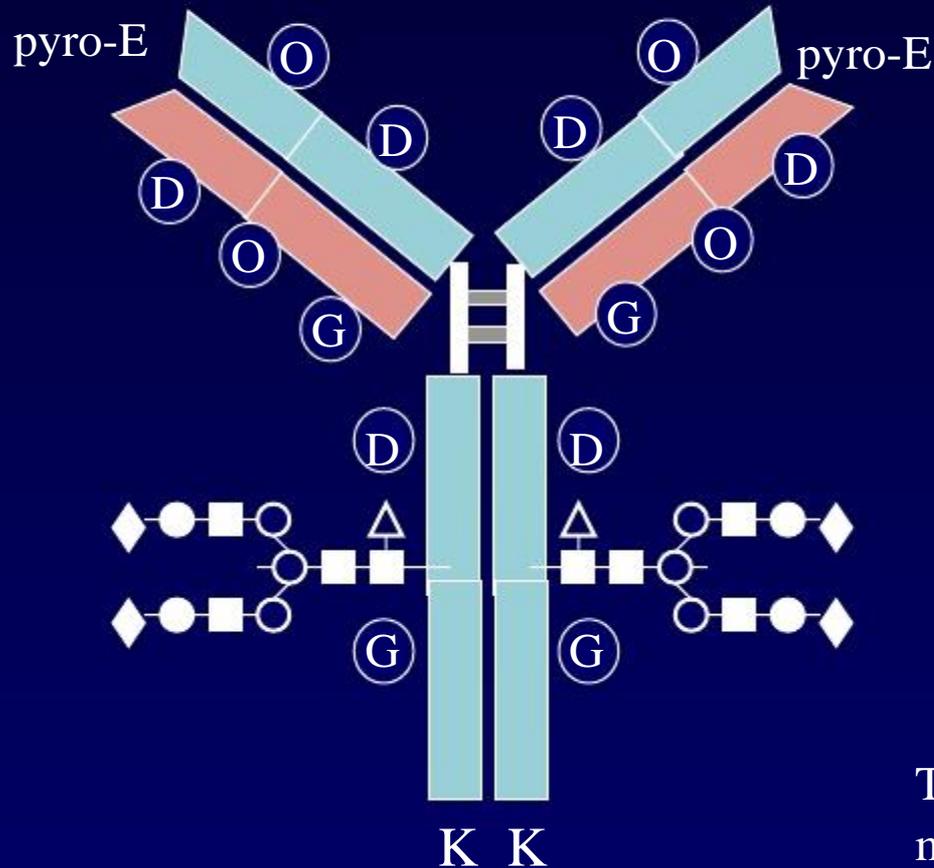
# Mieloma

## 6 mesi di trattamento a confronto

Terapia convenzionale a basso costo	Terapie innovative ad alto costo
<b>Alkeran</b> 0,18 mg/kg x 4 gg euro 34,84	<b>Talidomide</b> , 100 mg/die euro 2.851,20  <b>Bortezomib</b> 1.3 mg/m <sup>2</sup> x4 euro 26.572,56  <b>Lenalidomide</b> 25 mg die x21 gg Euro ~ 40.000

# **Biosimilar Monoclonal Antibodies**

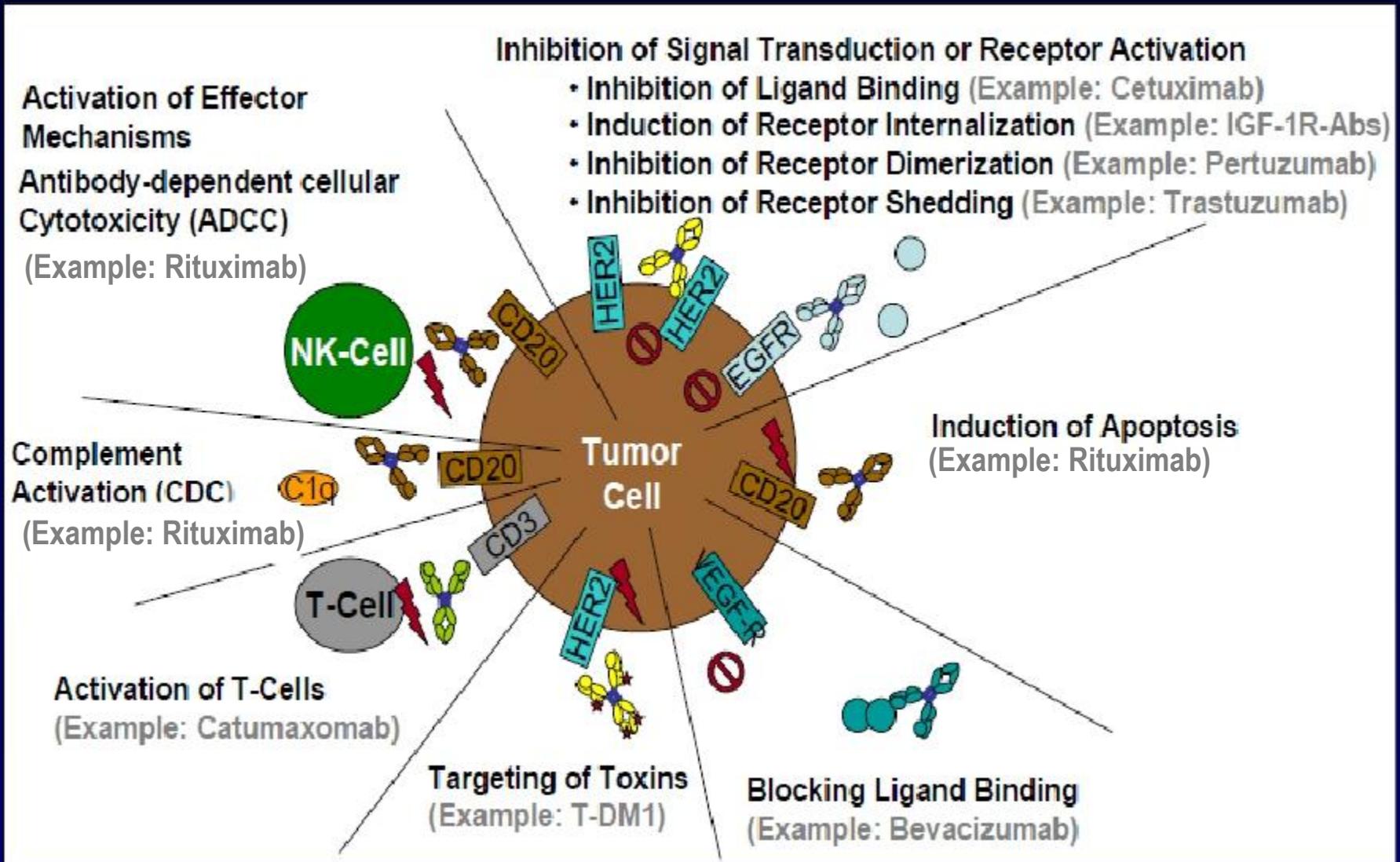
# The Structure of Monoclonal Antibodies Is Highly Complex



- Pyro-Glu (2)
- Deamidation (3 x 2)
- Methionine oxidation (2 x 2)
- Glycation (2 x 2)
- High mannose, G0, G1, G1, G2 (5)
- Sialylation (5)
- C-term Lys (2)

The large number of sites for modification means exponential potential for diversity:  $2 \times 6 \times 4 \times 4 \times 5 \times 5 \times 2 = \underline{9600}$  potential variants of each HALF of the antibody!

# The Modes of Action of Monoclonal Antibodies are Complex and May Involve Multiple Mechanisms



# **Monoclonal Antibodies Have Multiple Functional Activities and May be Used for Many Indications**

- **Monoclonal Antibodies have multiple functional activities and interact with diverse receptors**
  - \_ Effects derived directly from binding, eg, antigen neutralization, receptor blockade
  - \_ Effects derived from binding and activation of other processes, eg, antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), complement activation (CTC), induction of apoptosis
  - \_ Effects dependent on various physicochemical characteristics, eg, penetration or transport into specific tissues
- **Monoclonal antibodies may be used for many indications**
- **However, mAbs with similar effects in one disease may have different effects in a second indication if the second indication involves a different mechanism of action, action at a different site, a longer time frame, a change in the amount of target antigen expressed or use of different concomitant medications.**

# The Pros and Cons for Biosimilar mAbs

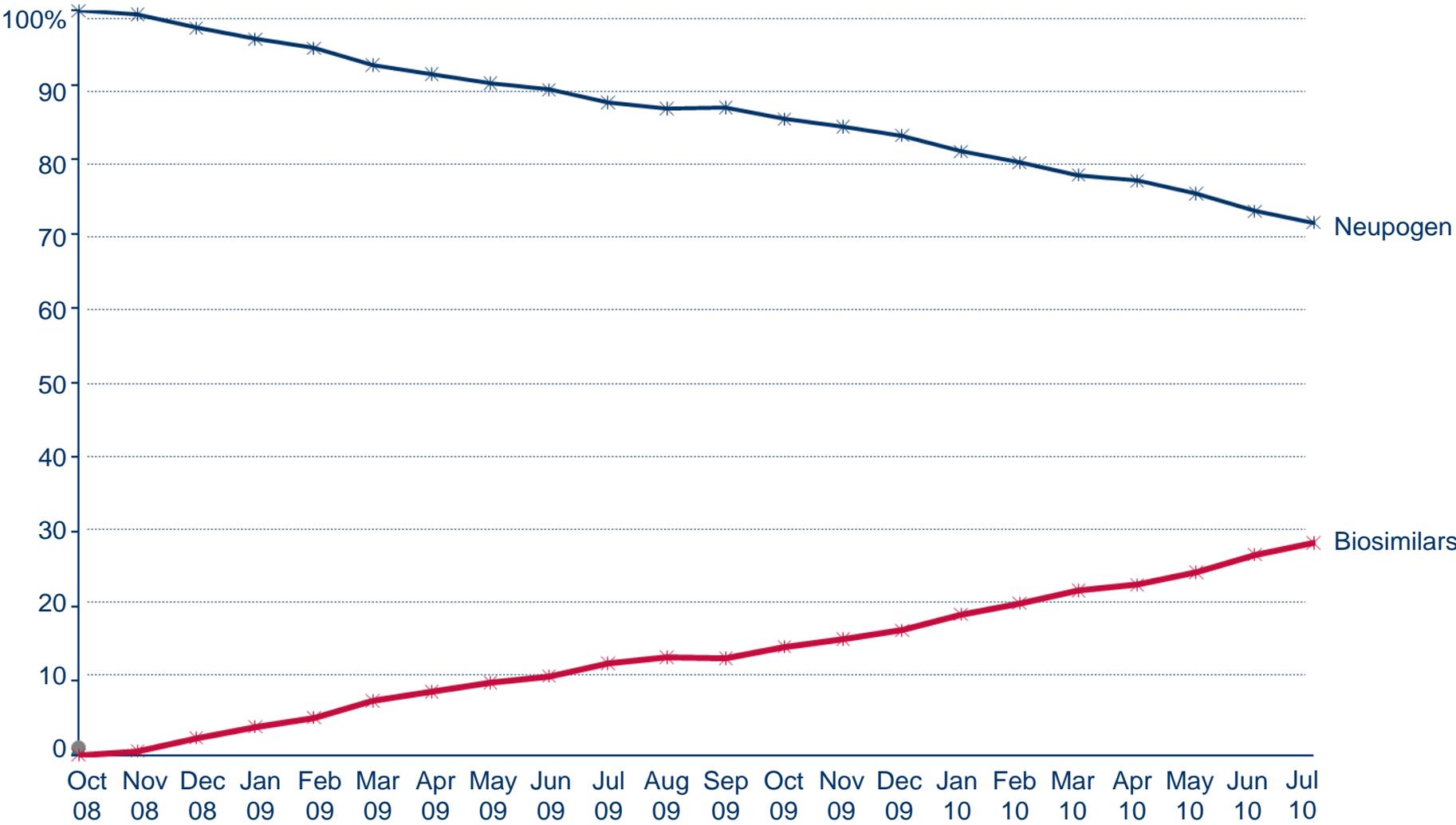
## Pro

- Structural characterization & manufacture well established
- Available potency assays
- Function well established
- Safety profile well known
- Efficacy profile well established

## Con

- Every mAb is unique, and small structural changes can have significant consequences
- Assays might not be able to discriminate differences
- Functions are species-specific, which makes preclinical studies difficult
- Safety may differ with impurity profile
- Efficacy might not be transferable

# EU Biosimilar value share 28% (July 2010)

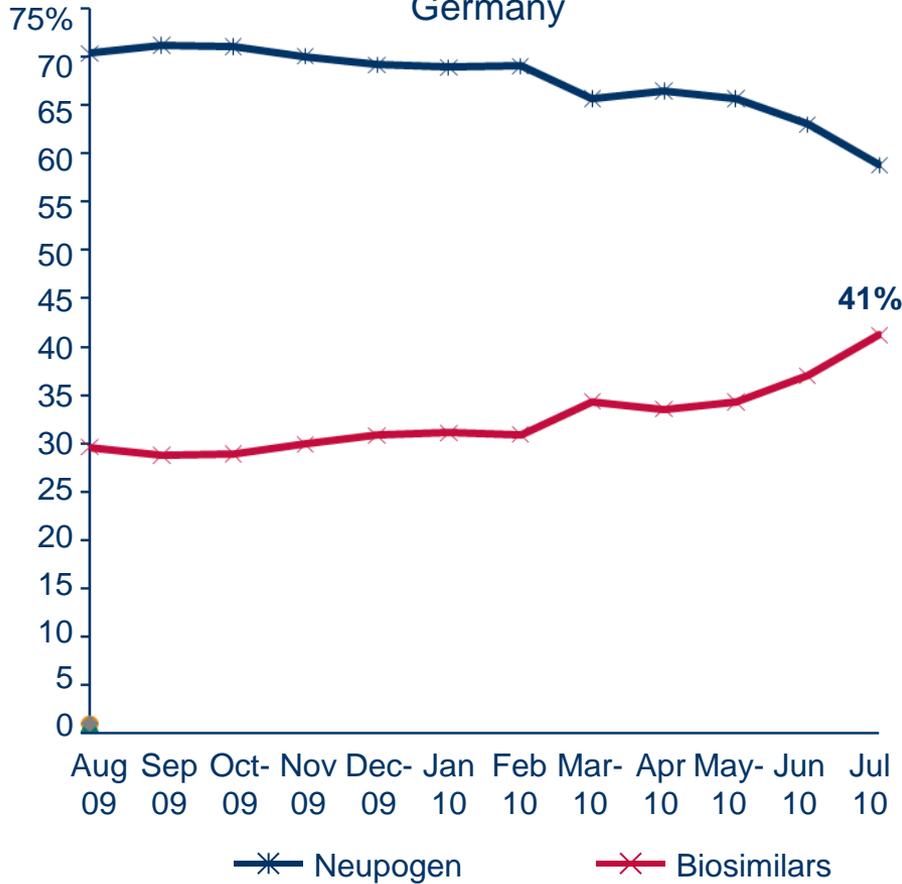


# Germany, France Filgrastim penetration

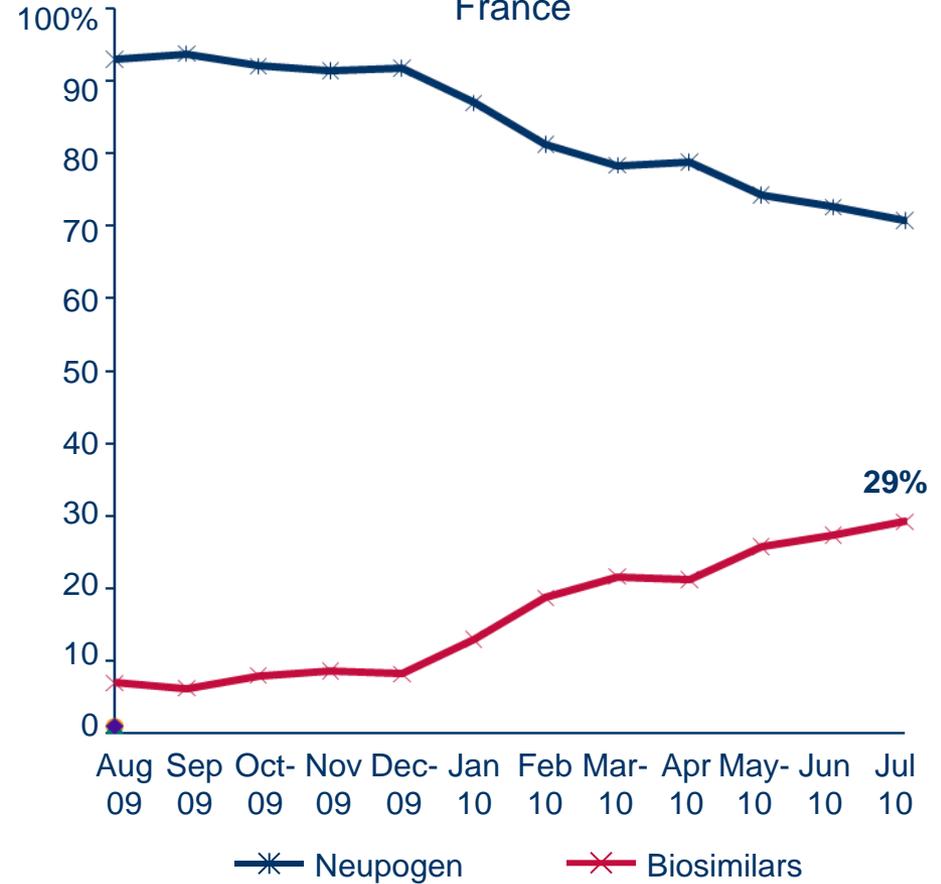
## Market Shares



Germany



France

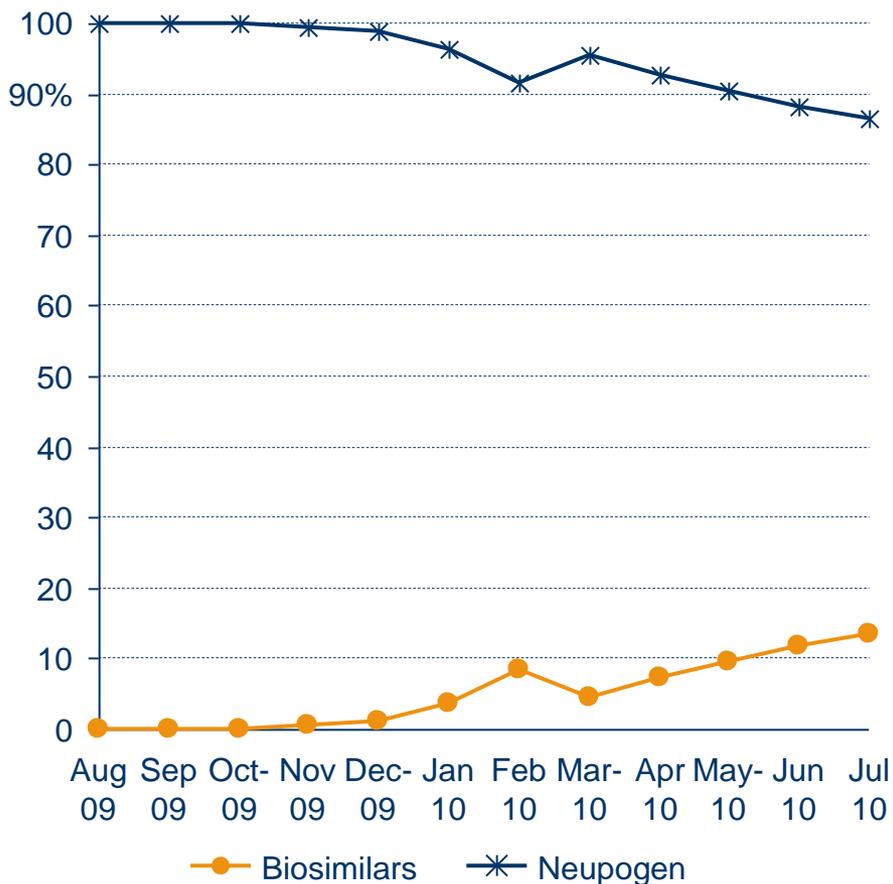


# Poland, Nordics Filgrastim penetration

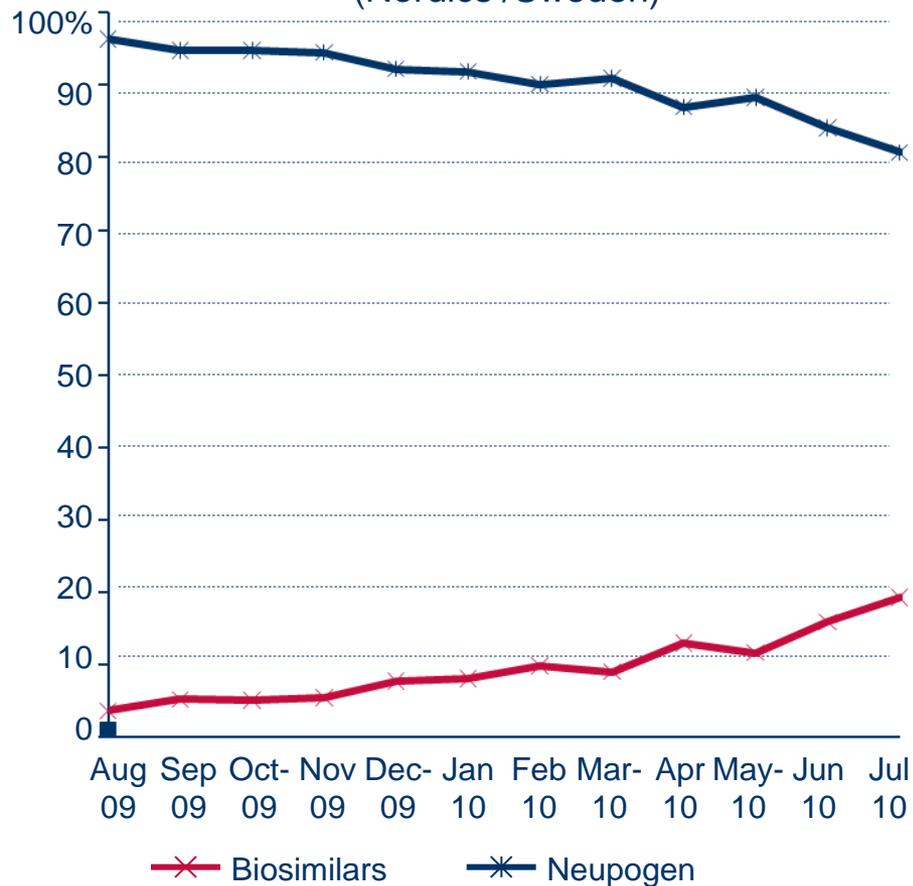
## Market Shares



Poland



(Nordics /Sweden)



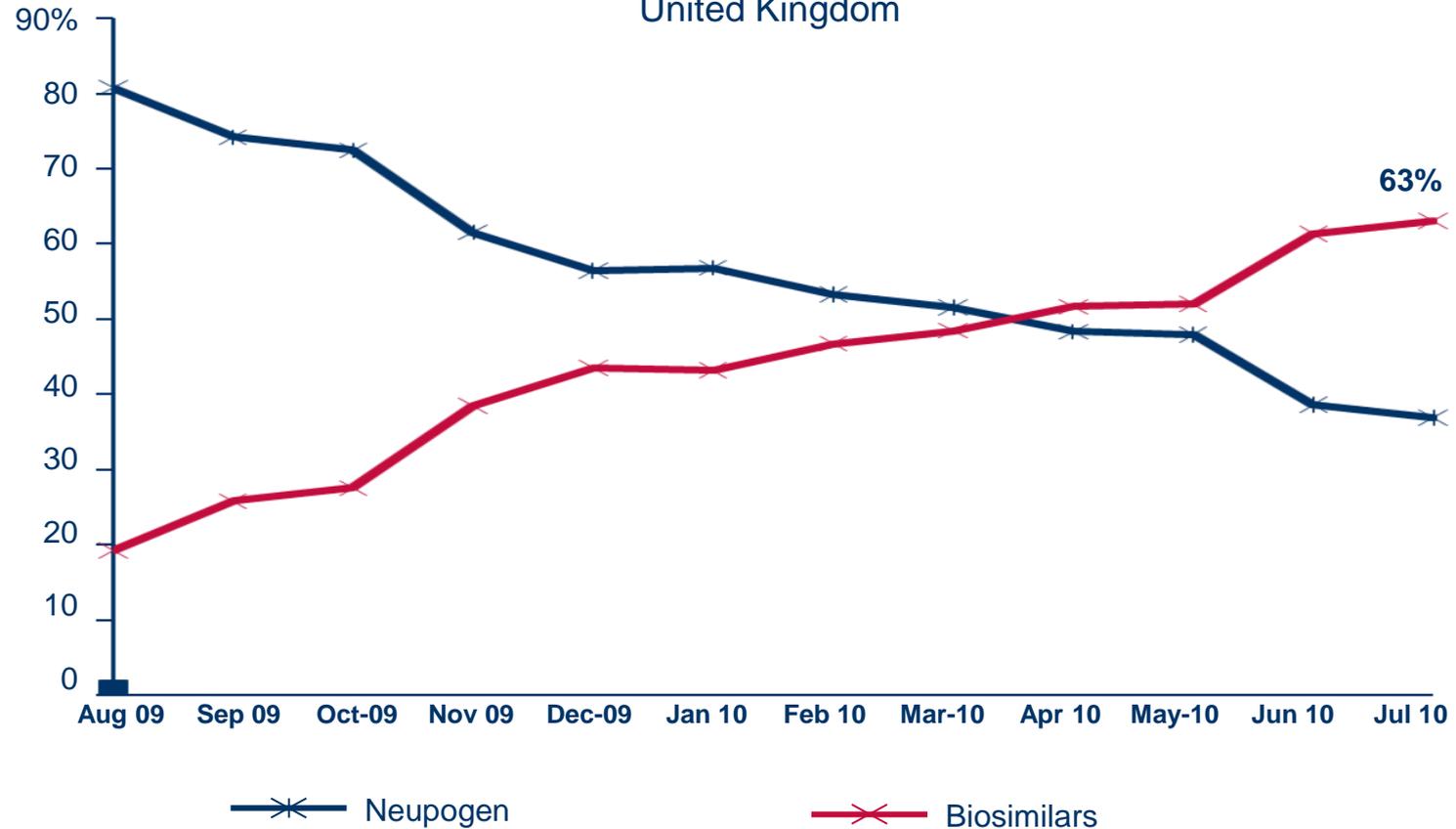
Note: Monthly value share data  
Source: IMS

# UK, Filgrastim penetration

## Market Shares



United Kingdom

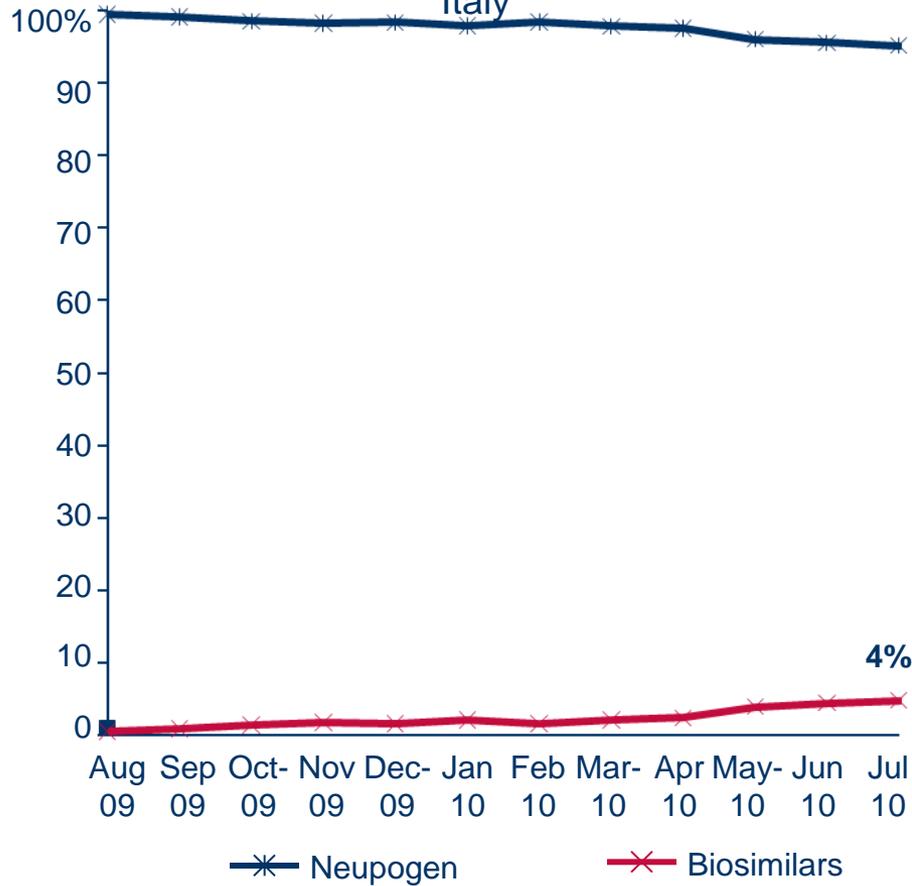


# Italy, Spain Filgrastim penetration

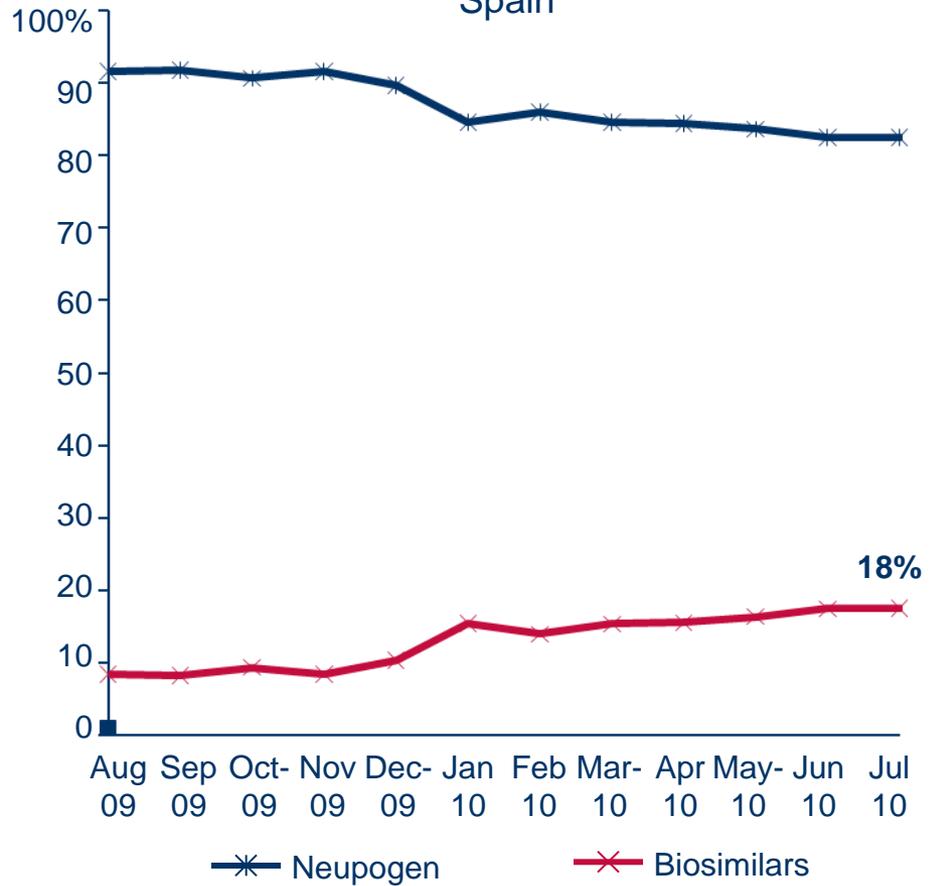
## Market Shares



Italy



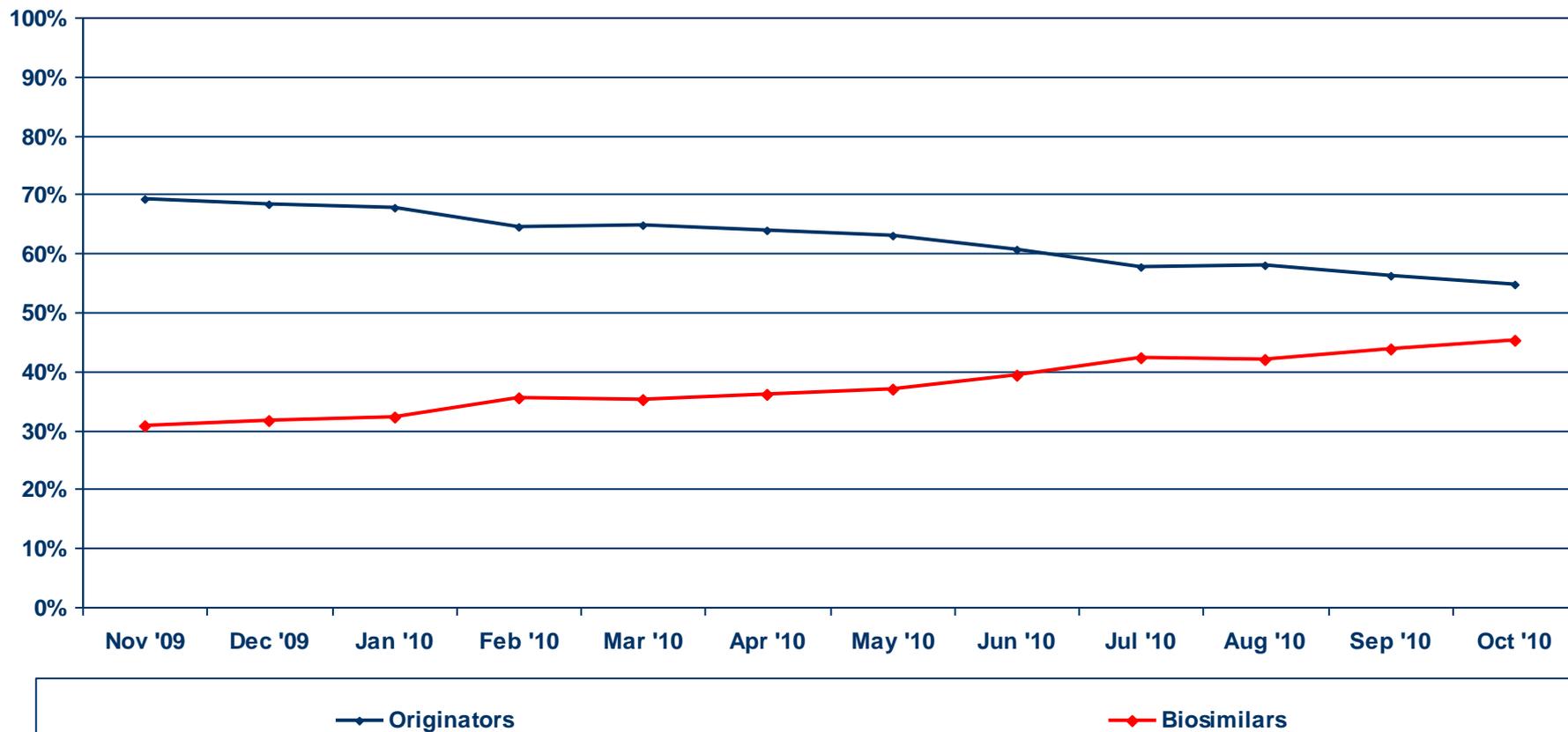
Spain



# Germany – Total Market (Onco+ Nephro) (Short Acting)

Germany

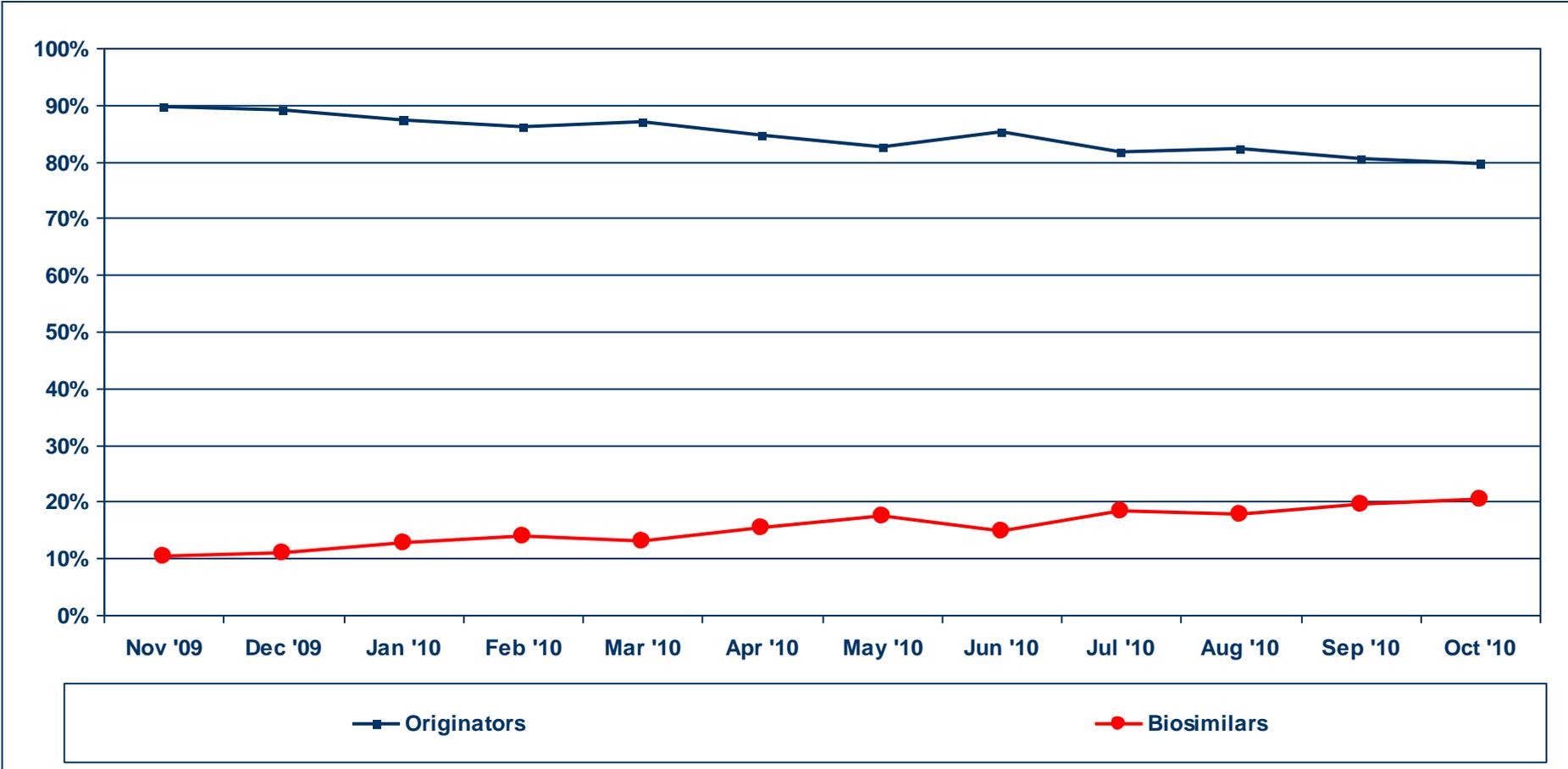
## Monthly Market Share (Value)



# Austria – Total Market (Onco+ Nephro) (Short Acting)

Austria

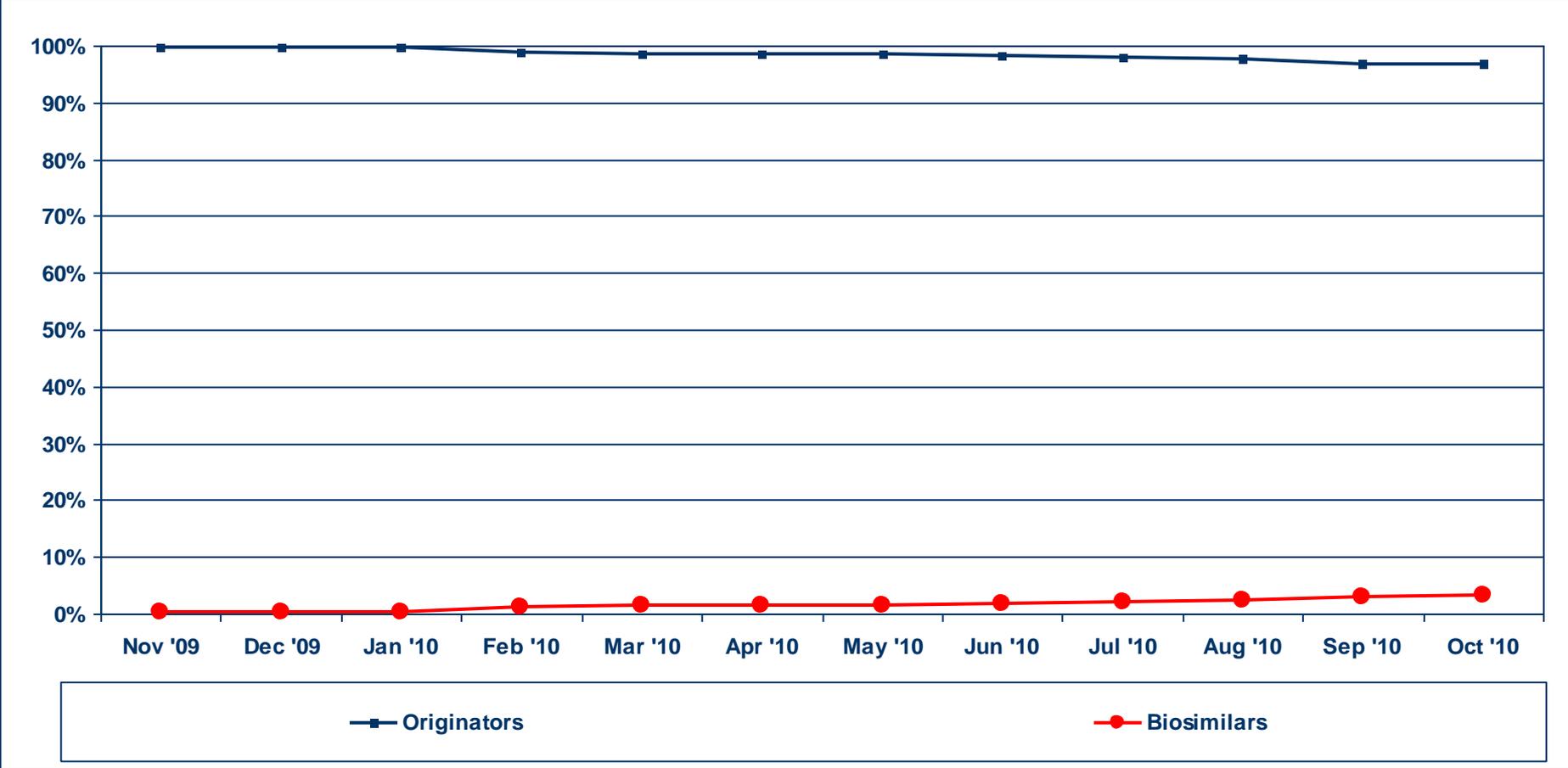
Monthly Market Share (Value)



# Italy – Total Market (Onco+ Nephro) (Short Acting)

Italy

Monthly Market Share (Value)



**La scelta di prescrivere un  
farmaco biotecnologico è di  
piena responsabilità del Medico**