



Primo congresso interregionale AME Sud -Italia

## Biosimilari: stato dell'arte

F. Scavuzzo

U.O. Endocrinologia A.O.R.N. Cardarelli Napoli



**Matera 9-10 maggio 2014**



# I Farmaci Biologici hanno rivoluzionato la medicina moderna e continueranno a farlo

- Rappresentano una grande speranza per molte esigenze mediche non soddisfatte, soprattutto per quanto riguarda le patologie complesse
- Si legano a bersagli specifici nell'organismo
- Contribuiscono in modo significativo al miglioramento dei tassi di sopravvivenza, a una maggiore longevità e a una migliore qualità di vita



Decodificazione della molecola di DNA

Anni '50



Decifrazione del codice genetico

Anni '60



Nascita delle biotecnologie

Anni '70



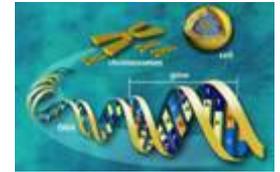
Fondazione delle aziende biotech

Anni '80



Emergono le aziende leader nel settore delle biotecnologie

Dagli anni '90 a oggi



Genoma umano

Ricerca sulle cellule staminali

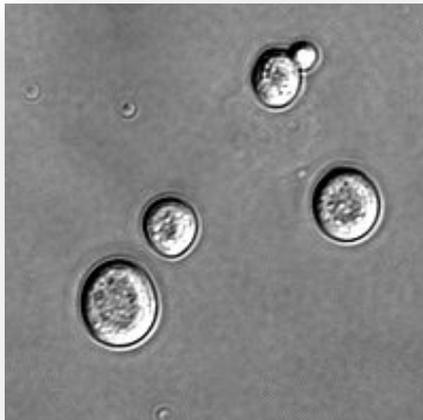
Terapia genica

Presente / futuro

# Biotecnologia – Biofarmaci – Biologici

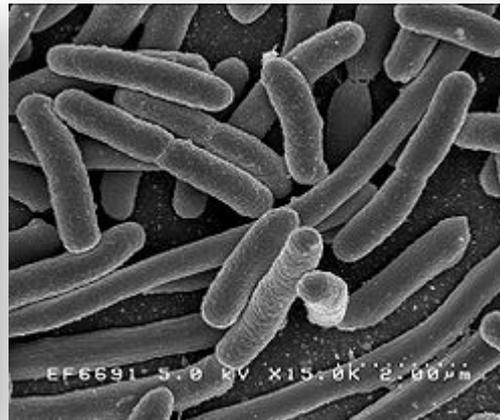
*Biofarmaci* (= *Biologici*) sono **proteine complesse** con un alto peso molecolare derivate da **organismi viventi** (lieviti, batteri, cellule di mammifero) **geneticamente modificati** per produrre la proteina desiderata. Questi farmaci sono quindi prodotti con *tecniche biotecnologiche* e non di *sintesi*.

prokaryonts



**Lievito**

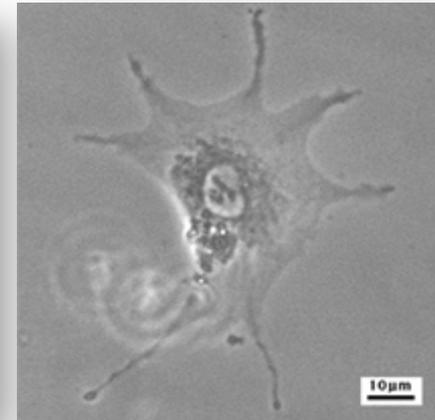
~3-8  $\mu\text{m}$



**Batterio (E. coli)**

~3x0.6  $\mu\text{m}$

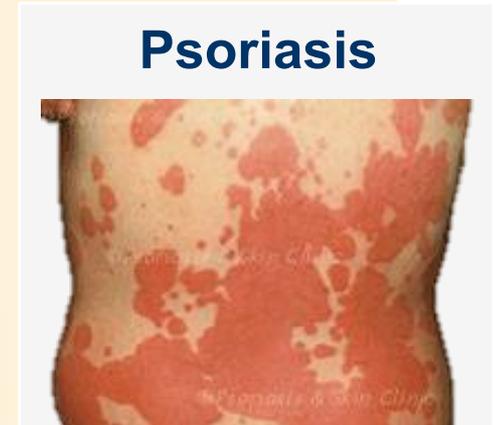
eukaryote



**Cellula di  
mammifero**

~ 30  $\mu\text{m}$

# I biologici hanno rivoluzionato la terapia di molte malattie debilitanti e a rischio di sopravvivenza



# Tra il 2012 ed il 2018, 7 tra i primi 10 farmaci al mondo saranno prodotti biotecnologici<sup>1</sup>

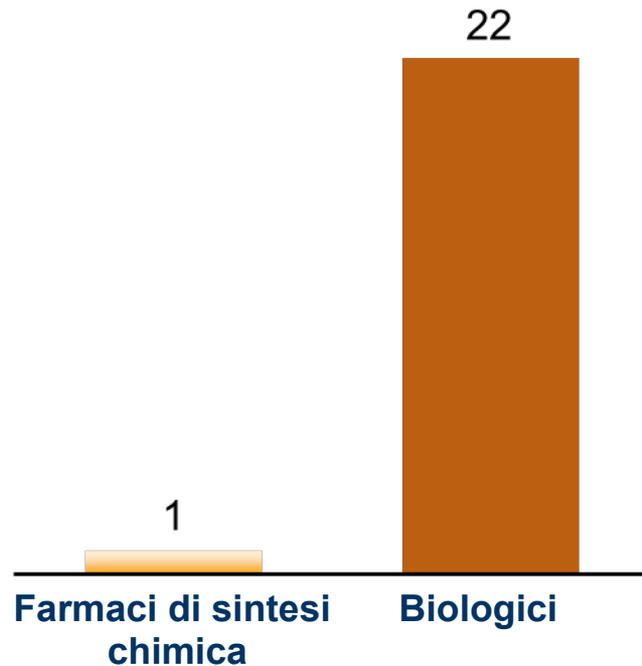
Product	Type	2018 Rev. (USD bn)	2012 Rev. (USD bn)
1. HUMIRA	Biologic	9.0	9.7
2. ENBREL	Biologic	8.5	8.5
3. AVASTIN	Biologic	7.6	6.1
4. REMICADE	Biologic	7.3	7.7
5. LANTUS	Biologic	7.3	6.3
6. <b>RITUXAN/MABTHERA</b>	Biologic	6.7	7.2
7. JANUVIA	Small molecule	6.7	4.1
8. REVILIMID	Small molecule	6.5	3.8
9. PREVANAR	Vaccine	6.4	3.8
10. HERCEPTIN	Biologic	5.8	6.3

<sup>1</sup> Source: Evaluate Pharma Feb 06 2013

Note: All trademarks are the property of their respective owners.

# Ma i farmaci biologici sono molto costosi e l'accesso è un problema crescente in tutto il mondo

**Il costo dei biologici è di circa 22 volte il costo dei farmaci comuni<sup>5</sup>**



- Il costo elevato dei biologici è un fattore limitante per molti pazienti<sup>1</sup>
- Circa ¼ delle 46 nazioni Europee non consente l'accesso ai biologici per l'AR<sup>2</sup> 
- Negli USA i pazienti oncologici hanno il doppio delle probabilità di fallimento economico ad un anno dalla diagnosi rispetto alla popolazione generale<sup>3</sup> 
- I costi sono considerati una barriera importante per l'uso dei biologici dal 19–24% dei dermatologi nelle principali nazioni europee ed in Canada<sup>4</sup>

1. Abraham J. Semin Oncol 2013;40 (Suppl1):S5–S24

2. Putrik P. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2012: Abstract OP0011. Presented June 6, 2012.

3. Ramsey SD, et al. J Clin Oncol 2011;29 (suppl; abstract 6007)

4. Nast A, et al. Arch Dermatol Res 2013;305(10):899–907

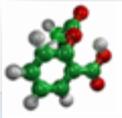
5. McCamish M & Woollett G. MAbs 2011; 3(2): 209–17

# Differenti dimensioni molecolari - differente complessità

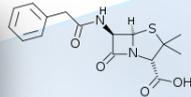
Pharmaceuticals  
Generics

Biopharmaceuticals  
Biosimilars

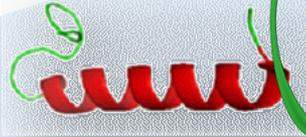
Complexity



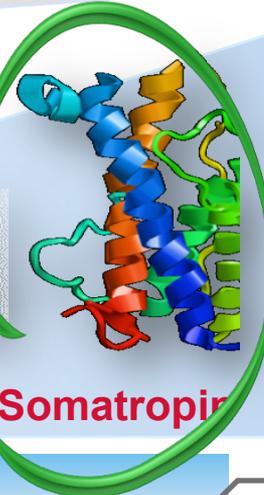
Aspirin®



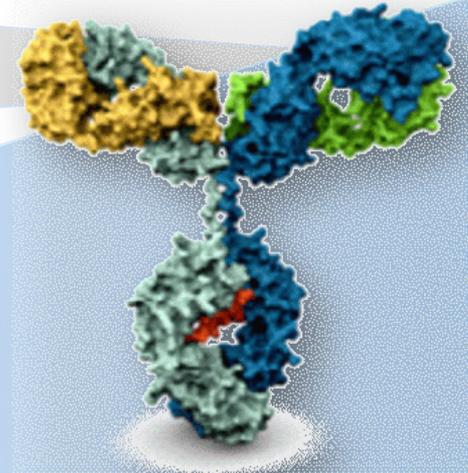
Benzylpenicillin



Calcitonin



Somatropin



Monoclonal Antibody (IgG)

small chemical molecule

X10  
X100

simple biologic

X10

complex biologic

atoms	32	40	~480	~3,000	~25,000
Molecular weight [Daltons]	180	350	3,455	22,125	150,000
amino acids	0		32	191	~ 1,300
produced in	- laboratory		- yeast, bacteria		- mammalian cells
modification	- chemical synthesis		- without host cell modifications		- with host cell modifications (glycosolations, etc)

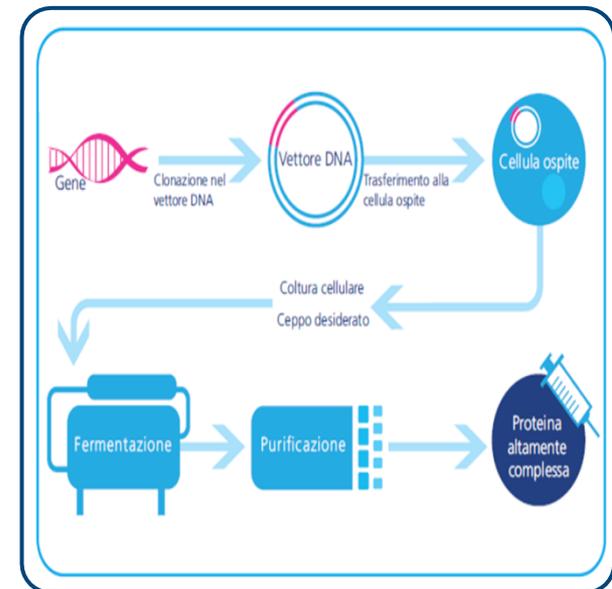
# Farmaci Biologici: elevati standard di produzione

La maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi, presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati a

- Tipo di cellula ospite utilizzata.
- Tipo di plasmide impiegato per transfettare la cellula ospite
- Condizioni di crescita e Fermentazione e Differenti metodiche di purificazione

Il GH per uso clinico ha una sequenza aminoacidica identica a quella della somatotropina endogena ed è prodotto utilizzando E. coli, cellule di mammifero o lieviti come sistema di espressione.

L'utilizzo di linee cellulari specifiche, la complessità dei processi di purificazione e standardizzazione richiedono siti di produzione di altissima qualità e complessità<sup>1</sup>



# Cos'è un biosimilare ?

## Panoramica

- **Successore di un farmaco biologico** non più coperto da brevetto
- **Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante** (inserimento di un gene nella cellula ospite per indurla a produrre la proteina)
- **NON semplicemente un generico** per complessità, dimensione, struttura e tecnica produttiva

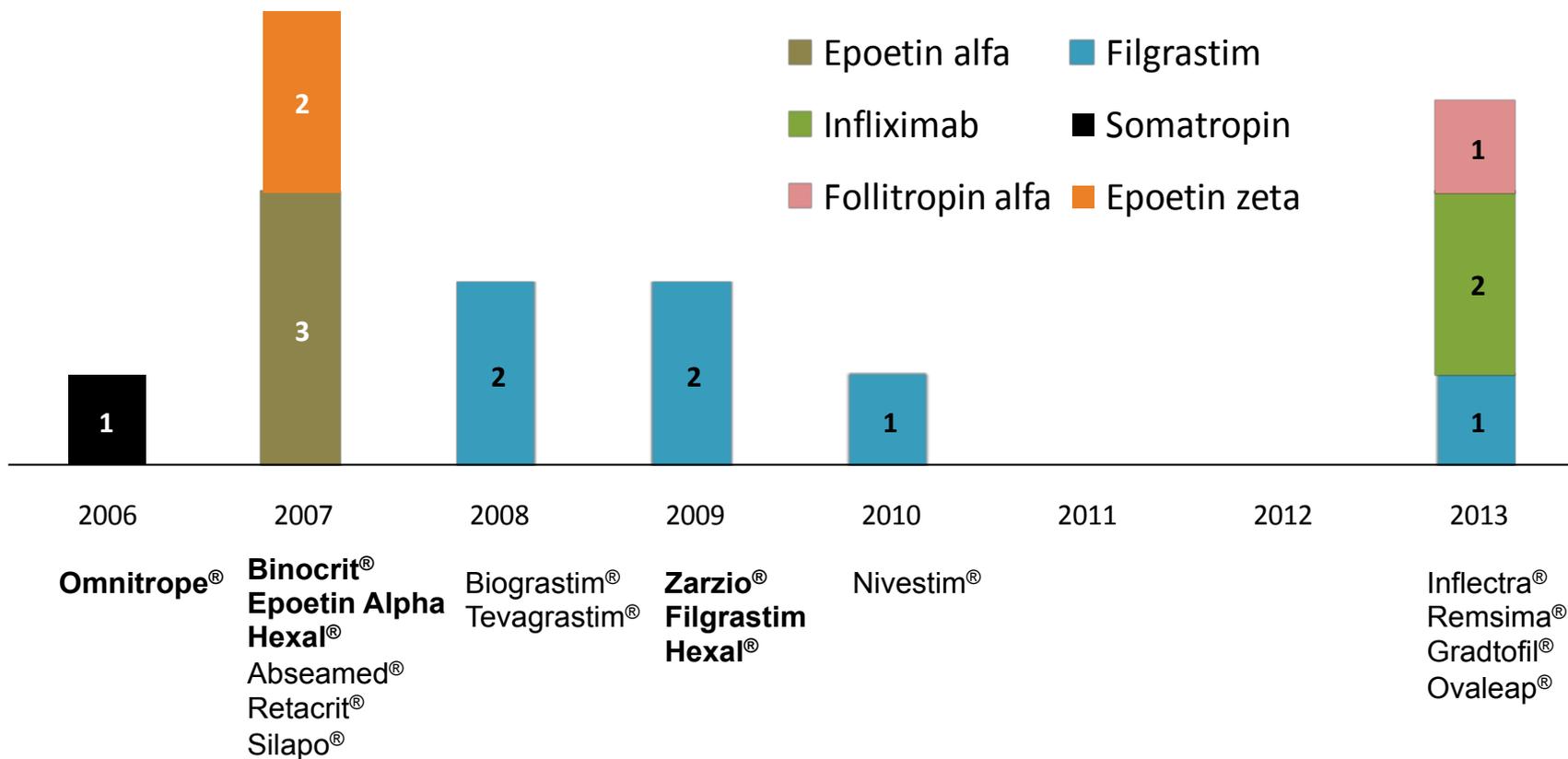
## Legislazione

- **Approvazione centralizzata attraverso un preciso percorso legislativo** per definire la biosimilarità

## “Comparability Exercise”

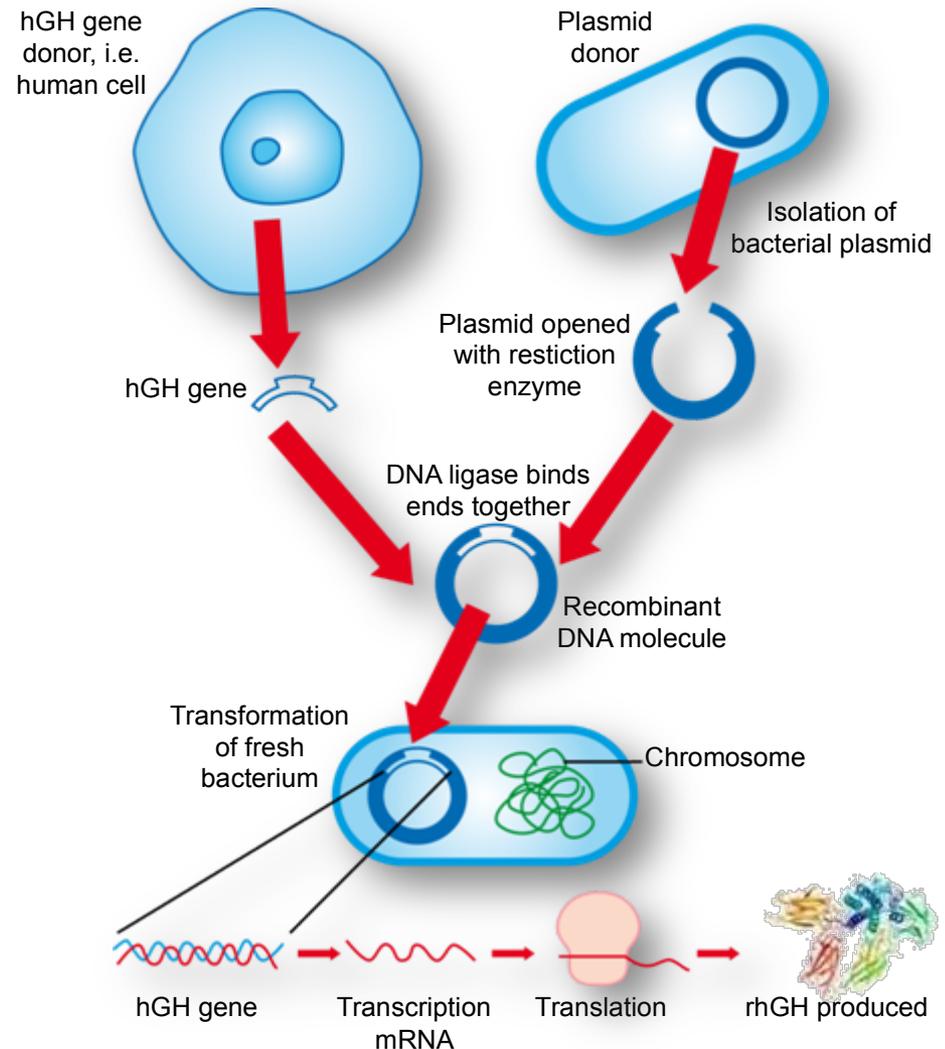
- **Struttura chimico-fisica altamente comparabile** (mediante una robusta caratterizzazione analitica)
- **Qualità, sicurezza ed efficacia comparabili** (mediante trials clinici)

# Dal 2006, 15 biosimilari sono stati autorizzati da EMA...

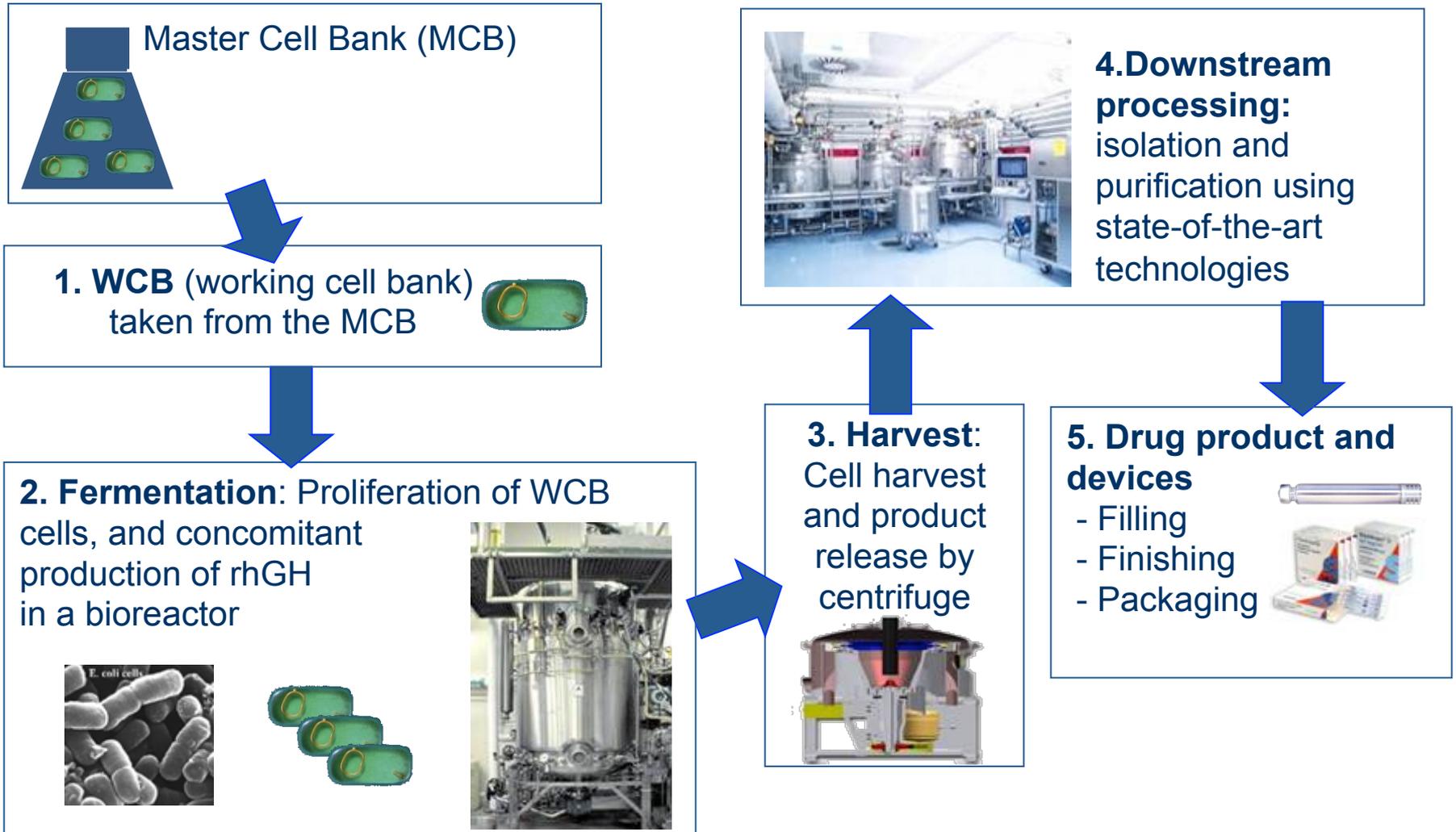


# Produzione di rhGH: creazione di una master cell bank (MCB)

- Il gene dell'hGH è rimosso da una cellula umana
- Il gene hGH è inserito nel genoma di una cellula ospite direttamente o tramite un plasmide come veicolo
- La cellula ospite trascrive e traduce il DNA inserito al fine di produrre la proteina
- Queste cellule ospiti sono poi immerse in coltura per produrre quantità commerciali di rhGH



# rhGH processo di produzione



# Cos'è un biosimilare (o follow-on biologic)?

## Description

### panoramica

- **Successore di un farmaco biologico** non più coperto da brevetto
- **Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante** (inserimento di un gene nella cellula ospite per indurla a produrre la proteina)
- **NON semplicemente un generico** per complessità, dimensione, struttura e tecnica produttiva

### Legislazione

- **Approvazione centralizzata attraverso un preciso percorso legislativo** per definire la biosimilarità

### “Comparability Exercise”

- **Struttura chimico-fisica altamente comparabile** (mediante una robusta caratterizzazione analitica)
- **Qualità, sicurezza ed efficacia comparabili** (mediante trials clinici)

# Overview sulle Linee Guida Europee

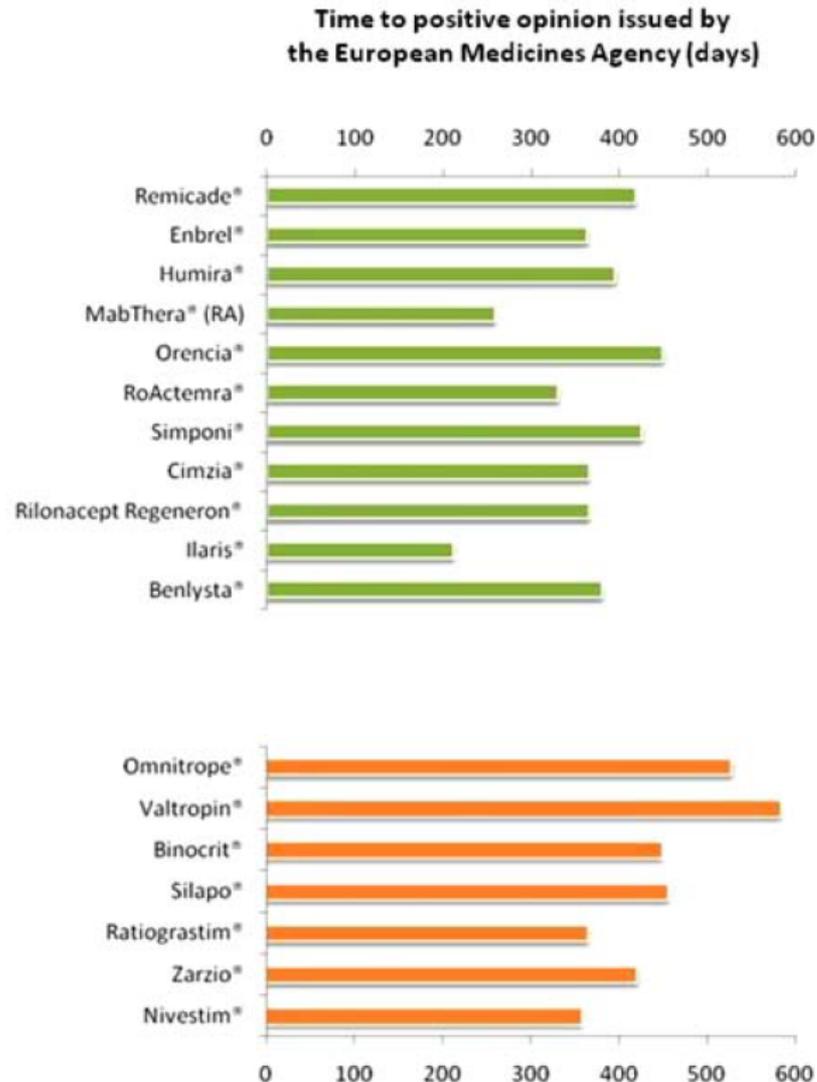
In EMA è stato istituito un gruppo di lavoro apposito (**Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP**) che valuta in maniera approfondita ciascun biosimilare, quindi tutte le problematiche di qualità, di sicurezza e di efficacia di tali farmaci:

- stabilisce quali sono gli aspetti di **qualità** che devono essere valutati per confrontare l'originator con il biosimilare;
- stabilisce quali sono i **test** adeguati per confrontare le molecole;
- stabilisce quali sono gli studi di **pre-clinica** che devono essere valutati ed effettuati a seconda della classe terapeutica della proteina che si sta valutando;
- stabilisce quali siano anche gli **end-point** che negli **studi clinici** di **comparazione fra il biosimilare e il farmaco di riferimento** devono essere valutati e osservati proprio per dare l'AIC al farmaco biosimilare.



**LINEA GUIDA SPECIFICA DI PRODOTTO**

# I Biosimilari non hanno un processo approvativo accelerato



“It can also not be said that biosimilars undergo an ‘abridged’ or ‘accelerated’ approval as the time from the start of the regulatory review procedure to a positive outcome issued by the CHMP was not shorter for the biosimilars authorized to date compared with mAbs/cepts”

# Non tutte le registrazioni vanno a buon fine

1	Omnitrope (somatropin)	Sandoz	Authorised
2	Valtropin (somatropin)	Biopartners	Authorised
3	Alpheon (interferon alfa)	Biopartners	Negative
4	Binocrit (epoetin alfa)	Sandoz	Authorised
5	Epoetin alfa Hexal (epoetin alfa)	Hexal	Authorised
6	Abseamed (epoetin alfa)	Medice	Authorised
7	Silapo (epoetin zeta)	Stada	Authorised
8	Retacrit (epoetin zeta)	Hospira	Authorised
9	Insulin Marvel Short (human insulin)	Marvel Life Sciences	Withdrawn
10	Insulin Marvel Intermediate (human insulin)	Marvel Life Sciences	Withdrawn
11	Insulin Marvel Long (human insulin)	Marvel Life Sciences	Withdrawn
12	Filgrastim Ratiopharm (filgrastim)	Ratiopharm	Authorised
13	Ratiograstim (filgrastim)	Ratiopharm	Authorised
14	Biograstim (filgrastim)	CT Arzneimittel	Authorised
15	Tevagrastim (filgrastim)	Teva	Authorised
16	Filgrastim Hexal (filgrastim)	Hexal	Authorised
17	Zarzio (filgrastim)	Sandoz	Authorised
18	Nivestim (filgrastim)	Hospira	Authorised
19	Epostim (epoetin alfa)	Reliance Genemedix	Withdrawn

Aggiornato a maggio 2011

# Cos'è un biosimilare (o follow-on biologic)?

## Description

### panoramica

- **Successore di un farmaco biologico** non più coperto da brevetto
- **Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante** (inserimento di un gene nella cellula ospite per indurla a produrre la proteina)
- **NON semplicemente un generico** per complessità, dimensione, struttura e tecnica produttiva

### Legislazione

- **Approvazione centralizzata attraverso un preciso percorso legislativo** per definire la biosimilarità

### “Comparability Exercise”

- **Struttura chimico-fisica altamente comparabile** (mediante una robusta caratterizzazione analitica)
- **Qualità, sicurezza ed efficacia comparabili** (mediante trials clinici)

## Comparability Exercise

La produzione di un **farmaco biotecnologico** è complessa.



Ogni volta che si apporta una modifica nel processo di produzione dell'originator biotecnologico, si fa un **comparability exercise**, cioè si verifica prima e dopo la modifica del processo di produzione se il prodotto è uguale e quindi se la sicurezza e l'efficacia possono essere comparabili.



Cioè il “comparability exercise” si fa ogni qual volta si aggiorni e/o si migliori il processo di produzione.



Il medesimo approccio viene utilizzato nella valutazione da parte di EMA della BIOSIMILARITÀ di un farmaco biologico rispetto al prodotto di riferimento

# “Biosimilare” è un termine legislativo e non una classe di farmaci



European Medicines Agency

June 2005  
CPMP/ICH/5721/03

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)

## 1.4 General Principles

The goal of the comparability exercise is to ensure the quality, safety and efficacy of drug product produced by a changed manufacturing process, through collection and evaluation of the relevant data to determine whether there might be any adverse impact on the drug product due to the manufacturing process changes.

The demonstration of comparability does not necessarily mean that the quality attributes of the pre-change and post-change product are identical, but that they are highly similar and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in quality attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug product.



**La Comparabilità è quindi richiesta dalle Autorità Regolatorie Internazionali:** *“La dimostrazione di comparabilità non significa necessariamente che le caratteristiche qualitative del prodotto prima e dopo il cambiamento siano identiche, ma che esse siano molto simili e che lo stato dell’arte della conoscenza della molecola offra anche in chiave predittiva delle sufficienti garanzie sul fatto che qualsiasi differenza possa eventualmente sussistere nelle caratteristiche qualitative non abbia un impatto negativo sulla sicurezza o sull’efficacia del prodotto farmaceutico.” (ICH Q5E). All’Originatore è richiesto di essere comparabile a se stesso, mentre ai farmaci biosimilari è richiesto di essere comparabili all’Originatore.*

# Esempio di modifica del processo di produzione: un nuovo processo di coltura cellulare per Aranesp® ha portato alla creazione di una molecola simile

**AMGEN**®

**Aranesp**  
(darbepoetin alfa)

**Master Cell Bank\* diversa e risultati comparabili** rispetto all'approccio precedente

- **Farmacocinetica:** AUC superiore del 25% nei cani
- **Antigenicità:** risposta anticorpale superiore nei cani
- **Caratteristiche in termini di qualità:** comparabili (non identiche)
- **Farmacodinamica:** comparabile (non identica)
- **Profilo di sicurezza, efficacia e immunogenicità nell'uomo** comparabile (non identico)

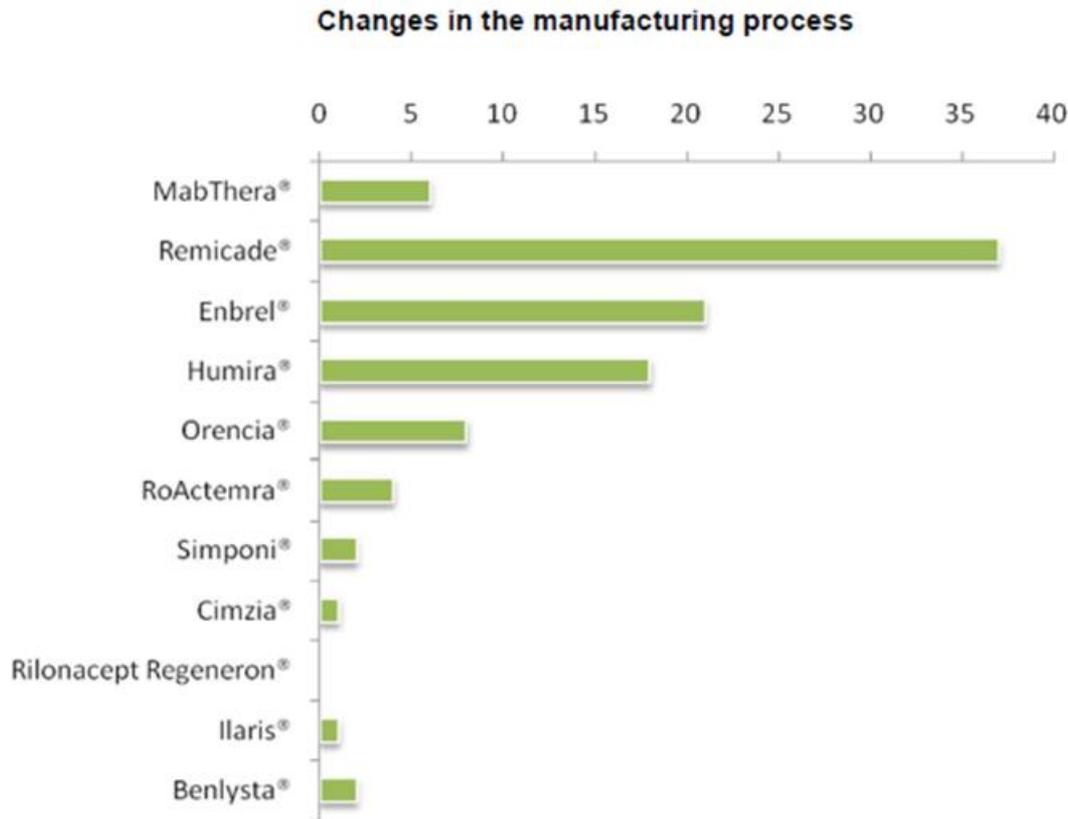
**Giudizio scientifico appropriato** (studio clinico richiesto)

Nota: tutti i marchi in questa presentazione sono di proprietà dei rispettivi titolari

Fonte: 2008 EPAR Variations Report - Procedure No. EMEA/H/C/332/X/0042

\*Creando una Master Cell Bank per bioreattori anziché roller bottle

# I farmaci originatori hanno cambiato i loro processi produttivi varie volte dopo l'approvazione



## Changes include e.g.

- Change in the supplier of a cell culture media
- New purification methods
- New manufacturing sites

C Schneider, Ann Rheum Dis 2013 Vol 72 No 3

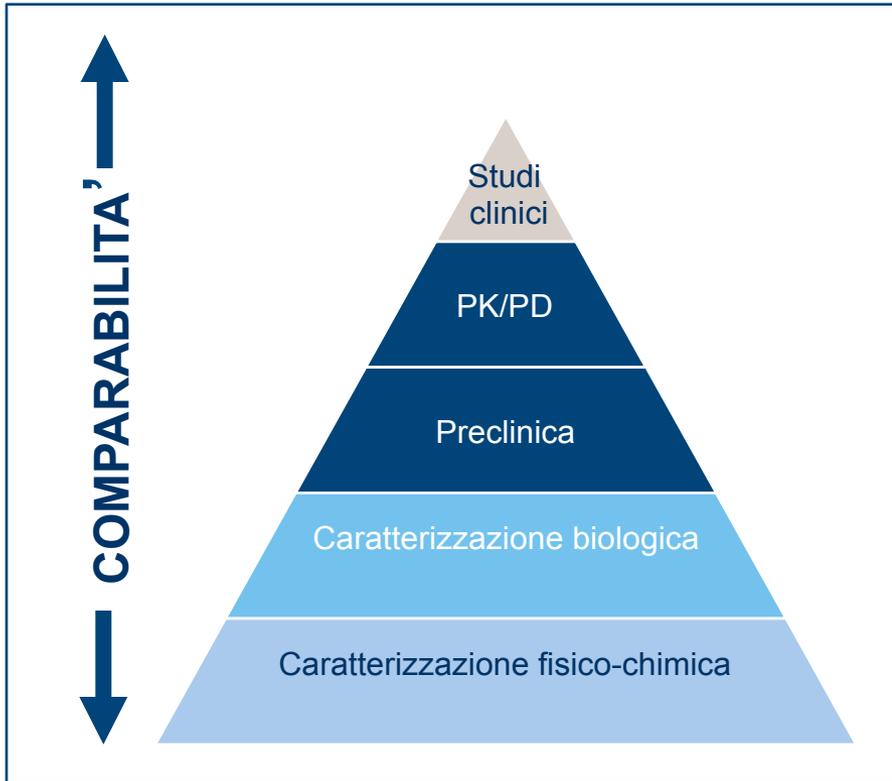
*Number of changes in the manufacturing process after approval for monoclonal antibodies (mAbs)/cepts authorised in rheumatological indications (A). Products in order of date of approval in Europe (from MabThera, authorised on 2 June 1998 for the initial authorisation in oncology, to Benlysta, licensed on 13 July 2011)*

# Messages

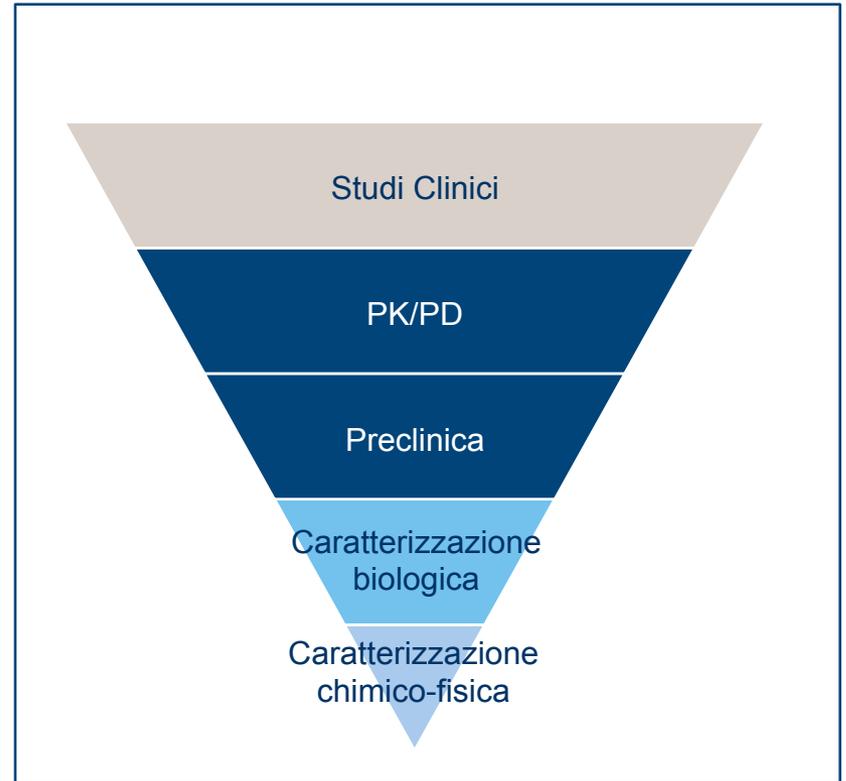
La comparabilità è una “condicio sine qua non” cui tutte le aziende che producono Farmaci Biotech/Biologici devono adempiere nel momento in cui apportano **modifiche al processo di produzione**

- Gli originator oggi in uso sono essi stessi diversi dagli originator a cui fu inizialmente concessa la AIC;
- Piuttosto che interpretare le variazioni al processo produttivo come difetti, **queste variazioni possono invece essere viste come modificazioni migliorative del farmaco stesso;**
- L'ampia casistica di modificazioni in itinere già applicate in passato a tanti originator senza conseguenze né sull'efficacia né sulla sicurezza, si configura come un'importante garanzia.

# Biosimilari vs originatori



Biosimilari



Originatori

# Processo di sviluppo di un biosimilare

**Definizione del prodotto di riferimento**

**Caratterizzazione chimico-fisica del prodotto di riferimento**

- Identificazione del prodotto di riferimento appropriato
- Analisi del prodotto di riferimento

**Messa a punto del processo produttivo "Quality by Design"**

**Saggi analitici**

**Messa a punto del processo produttivo**

- Verifica della comparabilità tra biosimilare e originatore di riferimento

**Esercizio di Comparabilità**

- Pre-clinica e clinica

# Biosimilari: «medicinale biologico simile»

---

- Per ottenere lo status di «biosimilari», i nuovi farmaci devono dimostrare qualità, sicurezza ed efficacia pari agli originatori, validate attraverso un percorso regolatorio sovrapponibile per rigore e completezza, e con identici controlli su materiali e tecnologie di produzione.

## IN SINTESI

- Conduzione di studi pre-clinici e clinici di diretto confronto con il farmaco originatore
- Minor numero di dati richiesti rispetto a quelli richiesti per un farmaco biologico originale
- Se il biosimilare ha dimostrato efficacia e sicurezza comparabili all'originatore nella più sensibile delle indicazioni o popolazioni viene considerato sicuro ed efficace anche in tutte le altre indicazioni del prodotto originatore, senza condurre clinical trials per esse → **estrapolazione delle indicazioni**

Tale normativa illustrata al sito EMEA di seguito riportato:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&isenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&isenabled=true)

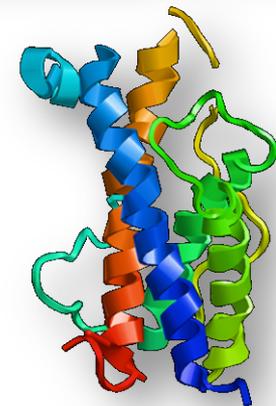
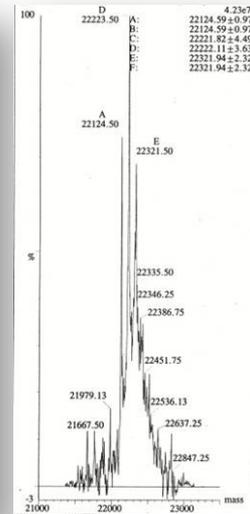
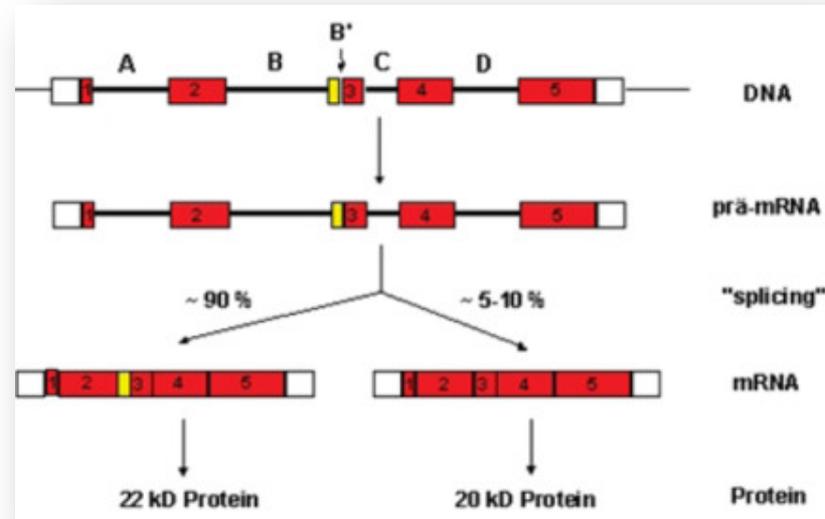
# Variazioni dell'ormone della crescita umano

## ■ human GH from pituitary gland:

- Natural variation

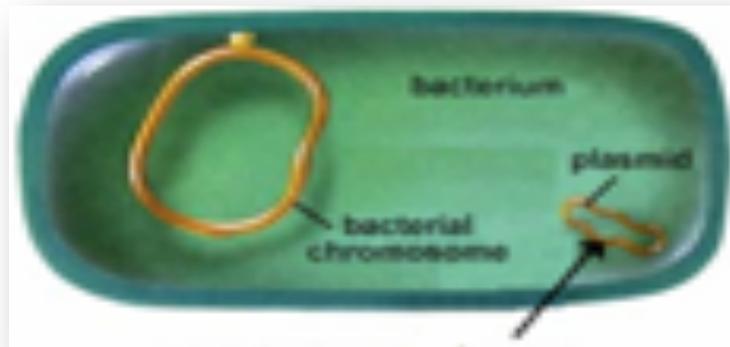
## ■ recombinant hGH:

- WHO standardized structure
  - $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
  - **Mass 22,124 Dalton**
  - **Polypeptide hormone composed of a single chain of 191 amino acids with two disulphide bridges and four anti-parallel  $\alpha$ -helices**
  - **All competitors are refer to WHO standard**



# Omnitrope<sup>®</sup> (Somatropina)

- Omnitrope è un ormone della crescita umano, prodotto mediante ingegneria genetica (E coli).
- Prodotto utilizzando lo stato dell'arte delle biotecnologie seguendo gli stessi principi applicati agli altri rhGHs



- La sequenza è identica a quella dell'hGH endogeno INN = somatropina (lo stesso degli altri rhGH in commercio)
- La comparabilità è stata determinata con il prodotto di riferimento Genotropin (Pfizer)

# Rigorous characterization physico-chemical and biological

---

Omnitrope® was developed as a similar biological medicinal product.

The reference product chosen was Genotropin® (Pfizer).

Current state-of-the-art analytical techniques were used to determine the physicochemical and biological characteristics of Omnitrope® and to demonstrate that it was identical to the reference product in terms of: ***hydrophobicity, charge, size, primary, secondary, and tertiary structures, and bioactivity and highly comparable in terms of its by-product profile.***

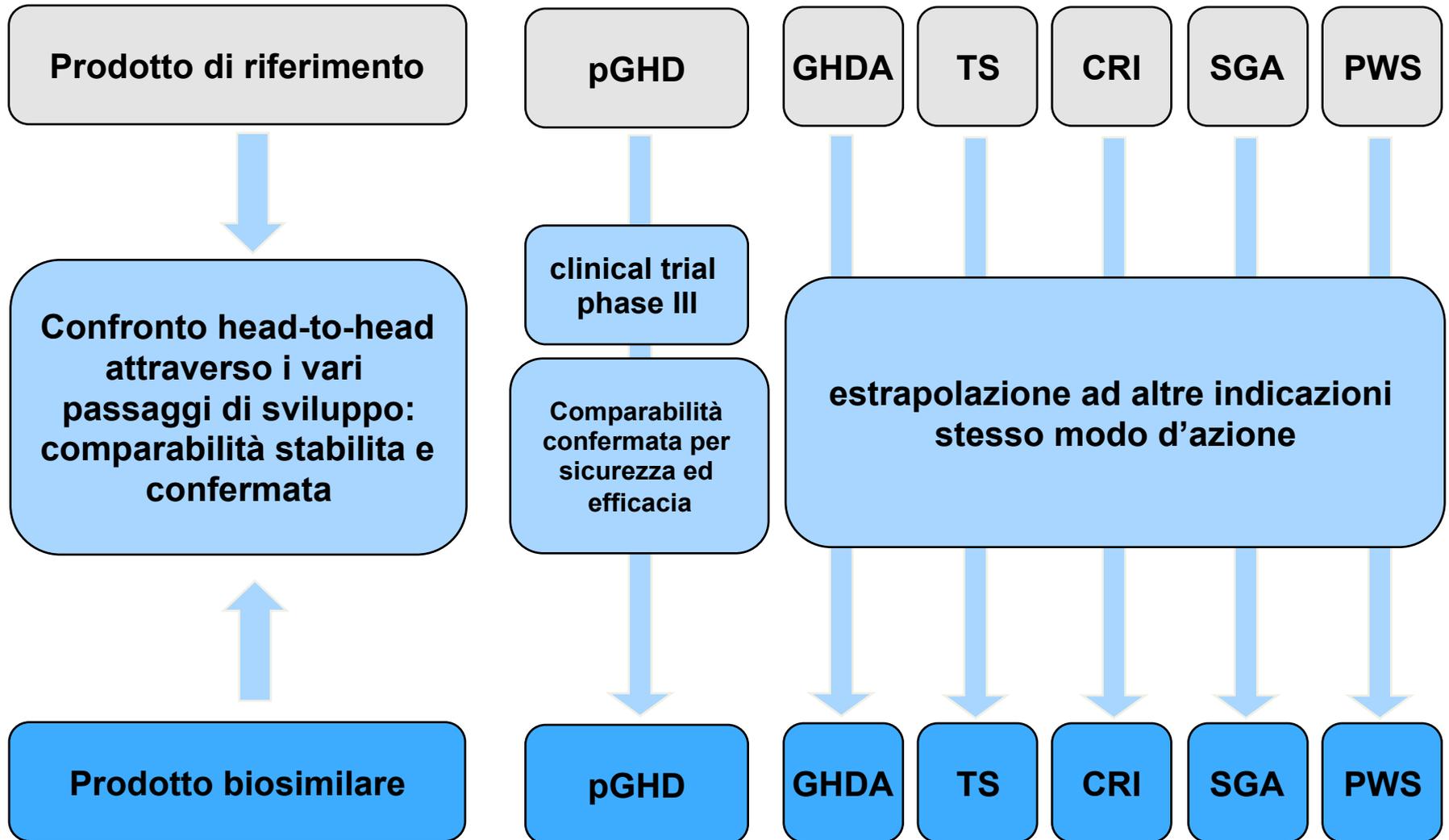
# Comparabilità

- **Omnitrope<sup>®</sup> è stato comparato a Genotropin<sup>®</sup> per l'approvazione:**
  - hGH è **ben caratterizzato** e non-glicosilato\*
  - La struttura primaria di hGH è **nota** ed esistono **test fisicochimici** per valutarne la struttura secondaria e terziaria\*
  - **Test biologici** clinicamente rilevanti e **biomarker** qualificati sono disponibili per hGH\*
  - Il **meccanismo d'azione** di hGH è noto ed il profilo di **tossicità nell'uomo** è noto\*
  - FDA descrive Omnitrope<sup>®</sup> come “**molto simile**” a Genotropin<sup>®</sup>#

FDA Q and A Omnitrope, May 2006 \*

# FDA Citizen Petition Response Docket NOs. 2004 P-0231/CP1 and SUP 1, 2003 P-0176/CP1 and EMC1, 2004 P0171/CP1 and 2004 N-0355, May 30, 2006 at 23.  
The Citizen's Petition was an attempt by Pfizer, Genentech and Bio (Bio trade organization) to block FDA approval of Omnitrope<sup>®</sup>

# Concetto di Biosimilarità (somatropina in EU)



# EMA/CHMP/BMWP/94528/2005: le linee guida EMA specifiche per I biosimilari dell'ormone della crescita

 <p>European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use</p> <p>London, 22 February 2006 EMA/CHMP/BMWP/94528/2005</p>	
COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)	
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	
DRAFT AGREED BY BMWP WORKING PARTY	March 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	May 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	October 2005
AGREED BY BMWP WORKING PARTY	January 2006
ADOPTION BY CHMP	22 February 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 June 2006
KEYWORDS	somatropin, recombinant, similar biological medicinal products, comparability, non-clinical studies, clinical studies, indication, extrapolation

- Per gli studi clinici la comparazione deve essere condotta con almeno uno studio randomizzato sufficientemente potente parallelo
- I bambini con deficit di GH di nuova diagnosi sono raccomandati come target di studio
- Endpoint primario di efficacia :  
Cambiamento nella velocità di altezza o cambiamento nella deviazione standard dal valore base
- Raccolta di dati di sicurezza con test di immunogenicità a 12- mesi con intervalli trimestrali
- Presentazione di opportuno piano di farmacovigilanza post marketing

## Estensione delle indicazioni

La dimostrazione di efficacia/sicurezza nei bambini con deficit di GH permette l'estrapolazione delle altre indicazioni del medicinale originatore se appropriatamente giustificate.

# Omnitrope®: 7-year safety & efficacy data(studio registrativo)

## *Background*

---

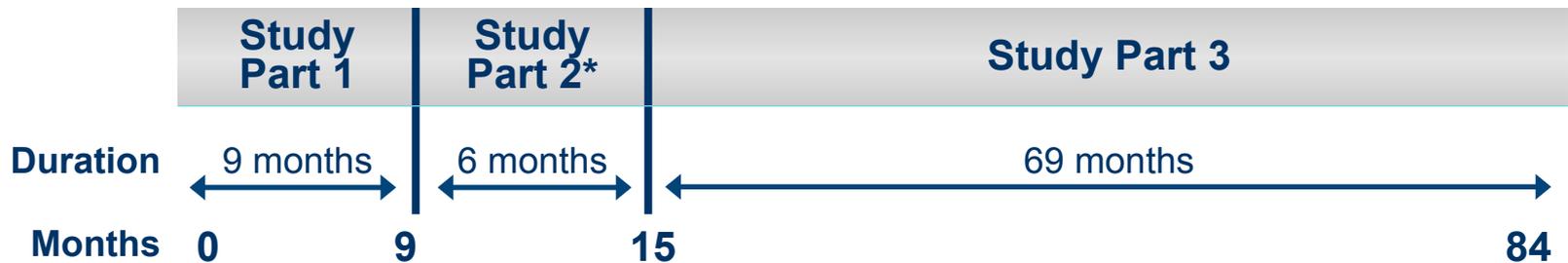
**Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, costituito da 3 sub-studi, o parti, condotti consecutivamente nella stessa coorte di bambini con difetto di crescita secondario a GHD.**

- Parte prima (EP2K-99-PhIII): l'obiettivo della prima parte era dimostrare che la formulazione liofilizzata di Omnitrope e del farmaco di riferimento erano simili in efficacia e sicurezza nel trattamento dei bambini con difetto di crescita secondario a GHD.***
- Parte seconda (EP2K-00PhIIIAQ, Part A): l'obiettivo della seconda parte era dimostrare simile efficacia e sicurezza di Omnitrope formulazione liofilizzata e Omnitrope formulazione liquida.***
- Parte terza (EP2K-00PhIIIAQ, Part B): l'obiettivo della terza parte, per una durata complessiva di 84 mesi (7 aa), era dimostrare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Omnitrope formulazione liquida.***

# Omnitrope<sup>®</sup>: 7-year safety & efficacy data

## Background

- **3 studi comparativi, in aperto, multicentrici, randomizzati consecutivi**
  - Stessa coorte di pazienti naïve (N = 89)
  - Dose rhGH: 0.03 mg/kg/day (0.1 IU/kg/day) sc ogni giorno al momento di coricarsi



<b>Group A</b> (n = 44)	<b>Omnitrope Powder</b>	<b>Omnitrope Powder</b>	<b>Omnitrope Solution</b>
<b>Group B</b> (n = 45)	<b>Genotropin</b>	<b>Omnitrope Solution</b>	<b>Omnitrope Solution</b>

# Omnitrope<sup>®</sup>: 7-year safety & efficacy data

## *Study Endpoints (Efficacy and Safety)*

---

### **1° endpoint di efficacia**

- **Altezza (cm & SDS)**
- **Velocità di crescita (cm/yr & SDS)**

### **2° endpoint di efficacia**

- **Livelli sierici di IGF-I e IGFBP-3**

### **Sicurezza & Immunogenicità**

- **Eventi avversi**
- **Anti-hGH Ab**

# Omnitrope<sup>®</sup>: 7-year safety & efficacy data

## Safety

Non ci sono state differenze rilevanti tra i gruppi di trattamento in relazione a frequenza, distribuzione, intensità ed esiti degli AEs. Negli 84 mesi di studio sono stati riportati 323 EA correlati al farmaco su 1759. Di questi 292/323 (90.4%) erano lievi.

Events per patient-year	Omnitrope <sup>®</sup> lyophilisate	Omnitrope <sup>®</sup> liquid	Genotropin <sup>®</sup>
Total	0.382	0.250	0.510
Hypothyroidism	0.048	0.029	0.059
Blood TSH decreased	0	0.015	0.059
Glycosylated hemoglobin increased	0	0.078	0.059
Blood triglycerides increased	0.048	0.027	0.059
Eosinophilia	0.048	0.044	0.059
Headache	0.095	0.042	0.088
Injection site hematoma	0.143	0.015	0.118

Only ADRs with a frequency of at least 0.05 events per patient-year are listed. TSH = Thyroid-stimulating hormone.

# Omnitrope<sup>®</sup>: 7-year safety & efficacy data

## *Immunogenicity*

---

**Uno dei 45 pazienti trattati con Genotropin (2.3%), nel corso dei 9 mesi di trattamento ha sviluppato anti-GH antibodies**

**44 pazienti sono poi entrati nella parte 2 e sono passati ad Omnitrope formulazione liquida. Nei 75 mesi successivi 3 dei 44 pazienti (6.8%) hanno sviluppato un basso titolo di anti-GH antibodies**

**A 84 mesi nessuno dei pazienti aveva anti-GH antibodies individuabili**

# Phase IV Study of rhGH in Children Born Small for Gestational Age

---

Biol Ther  
DOI 10.1007/s13554-014-0014-4

---

ORIGINAL RESEARCH

## One-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age

Hans-Peter Schwarz · Dorota Birkholz-Walerzak · Mieczyslaw Szalecki ·  
Mieczyslaw Walczak · Corina Galesanu · David Metreveli ·  
Jasmin Khan-Boluki · Ellen Schuck

## Phase IV Study of rhGH in Children Born Small for Gestational Age

---

Studio prospettico, in aperto, non comparativo, multicentrico, a lungo termine di fase IV per valutare l'efficacia e la sicurezza della somatropina [recombinant human growth hormone (rhGH)] nei short children nati small for gestational age (SGA) ed il suo impatto sull'incidenza di diabete.

Questa è la prima interim analysis dei pazienti che hanno completato 1 anno di trattamento.

# Phase IV Study of rhGH in Children Born Small for Gestational Age

---

Obiettivo primario dello studio:

- valutazione dell'effetto a lungo termine di Omnitrope sul metabolismo dei carboidrati [inclusa glicemia a digiuno, 2-h test di tolleranza al glucosio per os (OGTT) ed emoglobina glicata (HbA1c)]

Obiettivi secondari dello studio:

- valutazione dell'efficacia rispetto alle variazioni dei parametri dell'altezza [body height, HSDS, height velocity (HV), HVSDS];
- insulin-like growth factor 1 (IGF-I)
- livelli sierici di insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in corso di trattamento
- incidenza e gravità degli eventi avversi (AEs)
- identificazione di anticorpi anti-rhGH in corso di trattamento

# Phase IV Study of rhGH in Children Born Small for Gestational Age

## Risultati

- Nessuno dei bambini ha sviluppato diabete mellito nel corso del primo anno di trattamento.
- I livelli medi di glucosio a digiuno, HbA1c e 2-h OGTT restano stabili.
- La terapia con rhGH è stata efficace, come documentato da tutti i parametri relativi all'altezza
- La HSDS media è migliorata da -3.39 al basale a -2.57 al primo anno
- La HV media è marcatamente cresciuta da 4.25 cm/anno al basale a 8.99 cm/anno nel primo anno
- HVSDS è passata da -2.13 al basale a +4.16 al primo anno
- I valori medi di IGF-I SDS e IGFBP-3 SDS sono cresciuti rispettivamente di +1.80 e +0.41

# Phase IV Study of rhGH in Children Born Small for Gestational Age

---

## Risultati

13 bambini che non hanno risposto adeguatamente al trattamento (4.7%) t (HVSDS <1) sono usciti dallo studio

In totale 192 bambini (69.3%) hanno presentato eventi avversi la maggior parte (98.7%) di grado lieve-moderato prevalentemente non correlati al trattamento (96.5%)



## Two-year safety and efficacy data from PATients TReated with Omnitrope® (PATRO) Children - a multi-centre, non-interventional study in infants/children/adolescents requiring growth hormone treatment

P2-d2-829

Pfäffle R<sup>1</sup>, Kanumakala S<sup>2</sup>, Höybye C,<sup>3</sup> Kriström B<sup>4</sup>, Battelino T<sup>5</sup>, Schuck E<sup>6</sup>, Zabransky M<sup>6</sup>, Colle M<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatric Endocrinology, University of Leipzig Medical School, Leipzig, Germany; <sup>2</sup>Department of Paediatrics, Royal Alexandra Children's Hospital, Brighton, UK; <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Department of Clinical Science/Paediatrics, Umeå University, Umeå, Sweden; <sup>5</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia; <sup>6</sup>Sandoz International GmbH, Holzkirchen, Germany; <sup>7</sup>25 rue Boudet, Bordeaux, France.

**Primi dati disponibili dello studio PATRO Children, uno studio di sorveglianza postmarketing osservazionale a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza di OMNITROPE nel trattamento di bambini e adolescenti con disturbi di crescita.**

**Lo studio PATROc è parte del Risk Management Plan per Omnitrope®.**

**Questo studio incrementa tra l'altro il safety database per la somatropina e contribuisce ad incrementare i dati disponibili sugli rhGH.**

## ENDPOINTS:

- **Endpoint primario:**  
**monitoraggio ed analisi dei dati di sicurezza a lungo termine dei bambini in trattamento con Omnitrope con particolare riferimento a:**
  - Comparsa di anticorpi anti rhGH ed implicazioni cliniche
  - Tumori
  - Potenziale diabetogeno nei bambini SGA
  - Rischi potenziali del trattamento con rhGH in bambini PWS
- **Endpoint secondario:**
  - Efficacia

# PATRO Children



Events	Patients n (%)	Drug Reactions	Patients n (%)
Adverse Events (AEs)	491 (22.6%)		
		Adverse drug reactions (ADRs)	107 (4.9%)
Serious Adverse Events (SAEs)	59 (2.7%)		
		Serious ADRs	3 (0.1%)

Dei 59 pazienti SAE (2.7% dei pazienti) solo 3 (0.1%) sono stati correlati al trattamento:

- Una bambina di 6 aa (GHD) trattata con 0.5 mg/day per un mese ha presentato **ipertensione intracranica benigna** con ospedalizzazione e la terapia con rhGH è stata interrotta. L'evento si è completamente risolto in 18 gg
- Un bambino SGA di 4 aa, trattato con rhGH per 19 mesi (ultima dose 0.45 mg/die) ha interrotto il trattamento per **ipertensione intracranica**
- Un ragazzo di 15 anni SGA trattato con rhGH per 2 aa (ultima dose 1.3 mg/die) è stato ospedalizzato per **insufficienza cardiaca acuta per progressione di atresia polmonare congenita**. La terapia con rhGH è stata interrotta più volte e ripresa ed il paziente ha subito un trapianto di cuore. Dopo il trapianto la terapia con rhGH è stata definitivamente sospesa. L'evento è stato dichiarato risolto.

Table 3. Summary of adverse events (AEs)

	Total number of subjects n=2175	n°	%	
	Any AE	491	22.6	
Relationship to study drug	Not suspected	428	19.7	
	Suspected	107	4.9	
	Missing	31	1.4	
Intensity	Mild	355	16.3	
	Moderate	232	10.7	
	Severe	53	2.4	
	Missing	21	1.0	
Changes to Omnitrope® treatment	Not changed	464	21.3	
	Increased	13	0.6	
	Reduced	4	0.2	
	Interrupted	30	1.4	
	Permanently discontinued	7	0.3	
Missing	Missing	18	0.8	
	Serious AEs	No	468	21.5
		Yes	59	2.7
Missing		14	0.6	
Treatment-related AEs (≥0.2%), by MedDRA preferred term	Headache	29	1.3	
	Hypothyroidism	10	0.5	
	Arthralgia	9	0.4	
	Pain in extremity	7	0.3	
	Glucose tolerance decreased	6	0.3	
	Injection site haematoma	6	0.3	
	Injection site pain	5	0.2	

\*Some patients may have experienced >1 AE and thus may have been counted more than once in each category. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

**I dati a 2 aa dimostrano che Omnitrope è efficace e ben tollerato nella gran parte dei bambini trattati.**

**I dati disponibili non danno evidenza di un aumento del rischio oncologico o di EA in corso di terapia.**

**Non vi è un incremento del rischio di diabete in nessun gruppo compresi i PWS.**

# First results from the PATRO Adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency

P630

Gunter Stalla<sup>1</sup>, Alfonso Leal-Cerro<sup>2</sup>, Suat Simsek<sup>3</sup>, Francesco Minuto<sup>4</sup>, Markus Zabransky<sup>5</sup>, Paolo Beck-Peccoz<sup>6</sup>

*<sup>1</sup>Max Planck Institute of Psychiatry, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Clinical Chemistry, Munich, Germany; <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain; <sup>3</sup>Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, University of Genova, Italy; <sup>5</sup>Sandoz International GmbH, Holzkirchen, Germany; <sup>6</sup>Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy*



# PATRO Adults - Introduzione

- il GH deficit (GHD) è condizione nota della popolazione adulta. Gli adulti con GHD severo sono eligibili per la terapia sostitutiva con GH allo scopo di migliorare le anomalie metaboliche, funzionali e psicologiche associate a GHD dell'adulto<sup>1</sup>.
- il trattamento del GHD negli adulti si è dimostrato efficace nel migliorare composizione corporea, integrità osteo-muscolare, profilo dei lipidi plasmatici e QoL in genere<sup>2</sup>.
- i rischi associati a terapia con GH sono bassi<sup>2</sup>, anche se servono studi clinici a conferma della sicurezza a lungo termine nella normale pratica clinica, specie per il rischio diabetogenico.
- Omnitrope (somatropina) è un GH umano ricombinante (rhGH) approvato da EMA nel 2006, sulla base di qualità, sicurezza ed efficacia comparabili al prodotto di riferimento Genotropin.
- lo studio PATRO Adulti è uno studio osservazionale, multicentrico, in aperto, longitudinale condotto con Omnitrope in Europa. Obiettivo primario è determinare la sicurezza e l'efficacia di Omnitrope in pazienti adulti trattati secondo normale pratica clinica.
- questi dati si riferiscono all'interim analysis (cut-off 1 Marzo 2013).

# PATRO Adults - Metodi



- pazienti elegibili: maschi o femmine adulti in terapia con Omnitrope che hanno dato il consenso informato, naïve o in precedente terapia con altro rhGH
- l'efficacia si basa sull'analisi di:
  - livelli di IGF-I aggiustati per età e sesso
  - misure antropometriche quali peso, circonferenza vita, massa grassa, massa magra, acqua totale corporea
  - densità ossea
  - lipidi
  - fattori di rischio cardiovascolare (metabolismo del glucosio, pressione arteriosa, marker infiammatori)
  - Quality of life
- tutti gli EA sono stati monitorati e registrati
- particolare attenzione è stata posta alla sicurezza a lungo termine, alla registrazione di neoplasie, all'incidenza, gravità e durata dell'iperglicemia e allo sviluppo di diabete in trattamento con Omnitrope
- i dati sono stati raccolti in corso di normale pratica clinica
- per tutti i pazienti inclusi nello studio, tutti i dati disponibili (visite, dati di laboratorio, esami) sono stati registrati in una eCRF due volte all'anno

# PATRO Adults - Conclusioni



- sulla base di questi risultati ad interim la terapia con Omnitrope in adulti GHD è ben tollerata nella normale pratica clinica sia in pazienti precedentemente rhGH-naïve che in pazienti già in trattamento
- lo studio PATRO Adults darà dati importanti sul potenziale diabetogeno e la sicurezza globale della terapia con GH a lungo termine in questa popolazione
- inoltre, questo grande studio di sorveglianza post-marketing incrementerà il safety database di Omnitrope e contribuirà al profilo di sicurezza di tutti i farmaci rhGH

# AIFA Position Paper sui farmaci biosimilari: 13 Maggio 2013

Un documento il cui obiettivo è quello di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei biosimilari fornendo, agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive, relativamente ai seguenti aspetti:



Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;

Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari;

Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN).<sup>1</sup>

# AIFA Position Paper sui farmaci biosimilari: «sostituibilità»



- In Italia la posizione dell’AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, **escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica\***.
- Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l’AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.<sup>1</sup>

\* **La sostituibilità** è la pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità. Il termine **automatica** si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

# Problema della sostituibilità e intercambiabilità

L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico **su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore** (definizione European Generic medicines Association, EGA).



**In EUROPA è IL MEDICO CHE DECIDE, in base profilo beneficio-rischio, se il biosimilare possa essere usato in un determinato contesto clinico .**

Strohl, W. R. and Knight, D. M. Discovery and development of biopharmaceuticals: current issues Editorial overview. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2009, 20, 668-672

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)

