

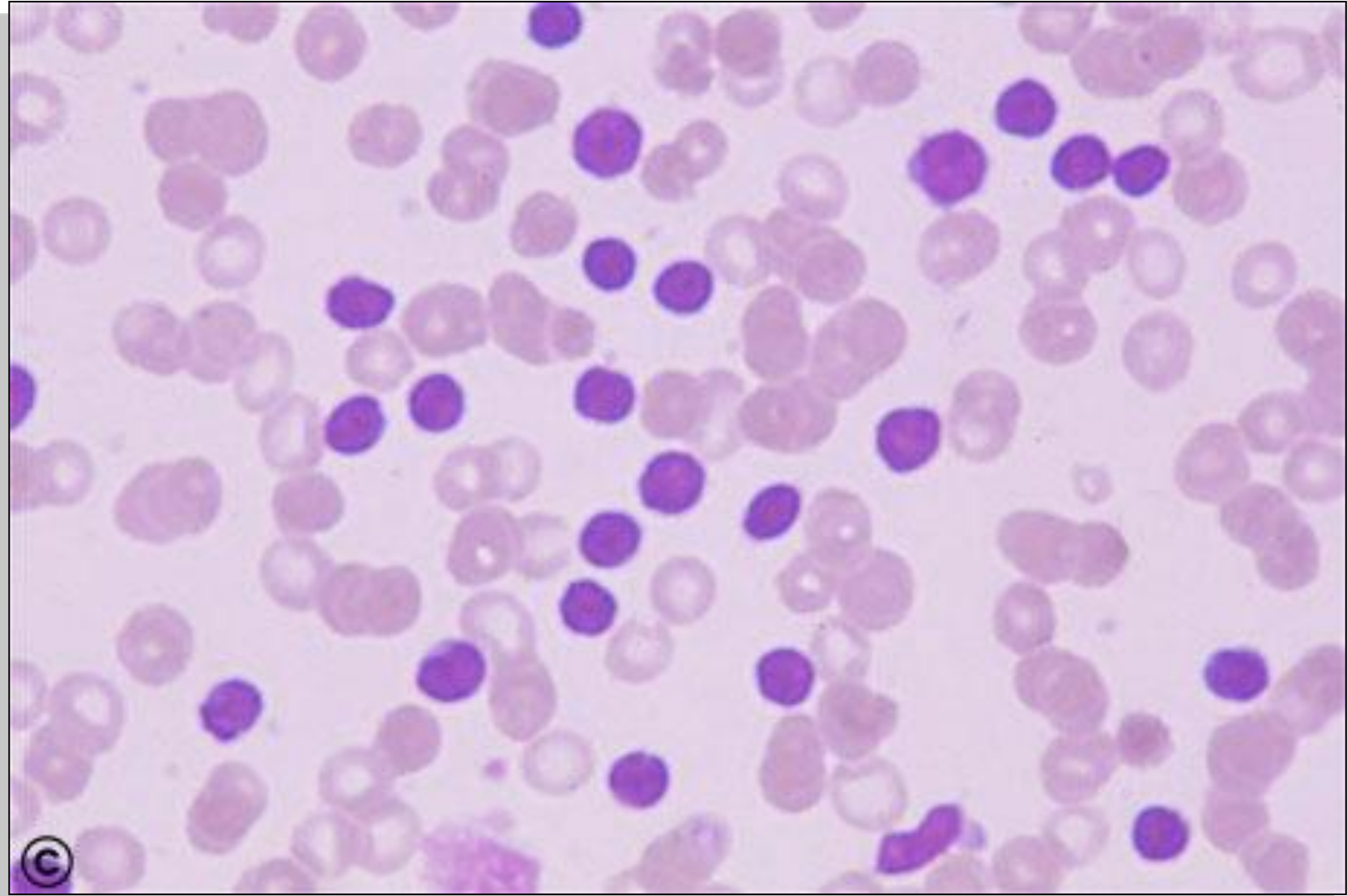
La leucemia linfatica cronica ieri e oggi

Introduzione



Alfonso Zaccaria

Faenza, 14 maggio 2016



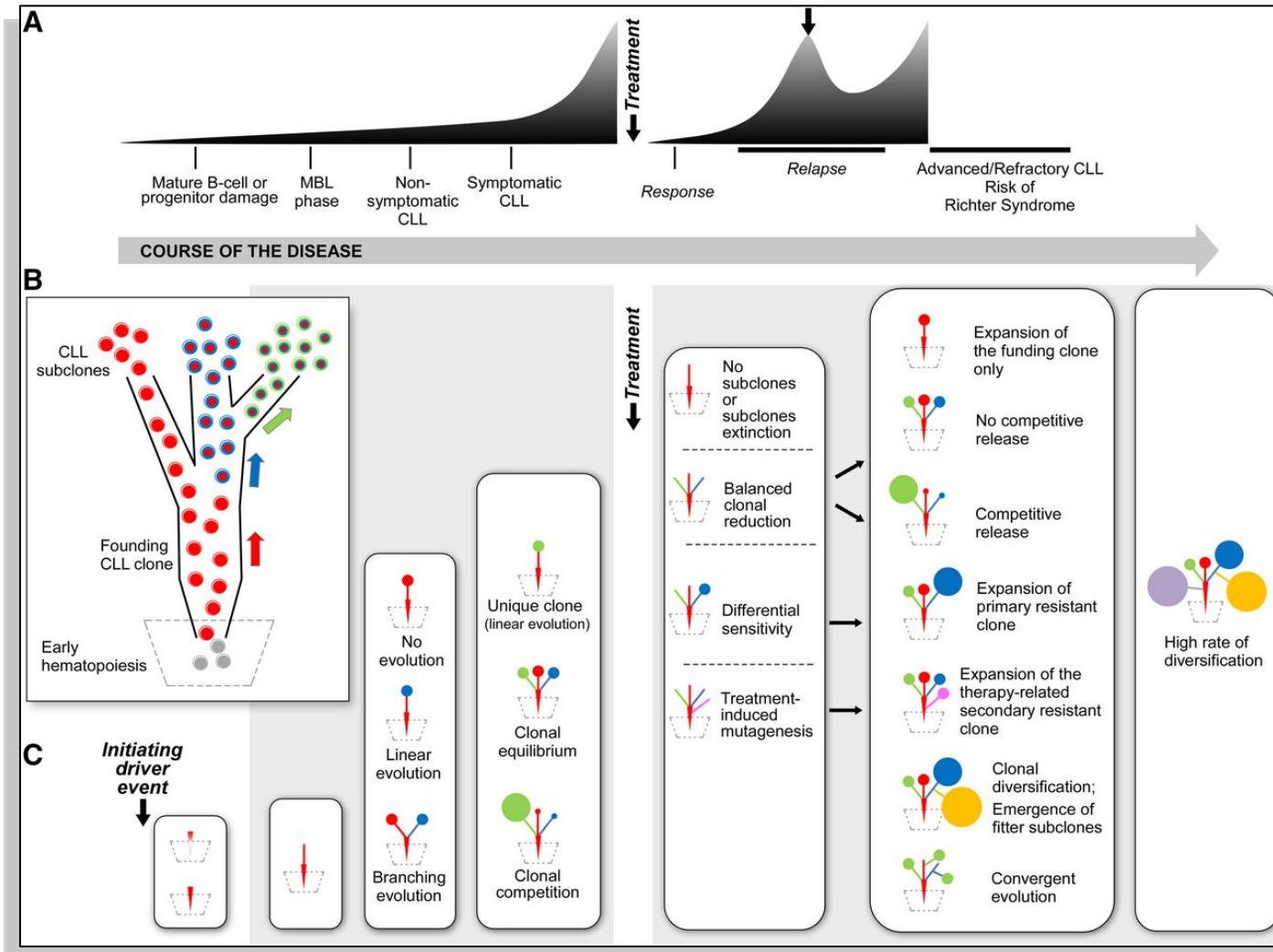
B-CLL primi passi....

ANNI	Autori	Note
1590	H. e Z. Janssen	Invenzione microscopio
1658	J. Swammerdam	Globuli rossi
1730	J. Lieutand	<i>Globuli albicantes</i>
1830	Valpeau	Forse 1° caso di CLL
1839	Donné	“sangue con numerose piccole cellule, non cellule mucoidi, non pus”.

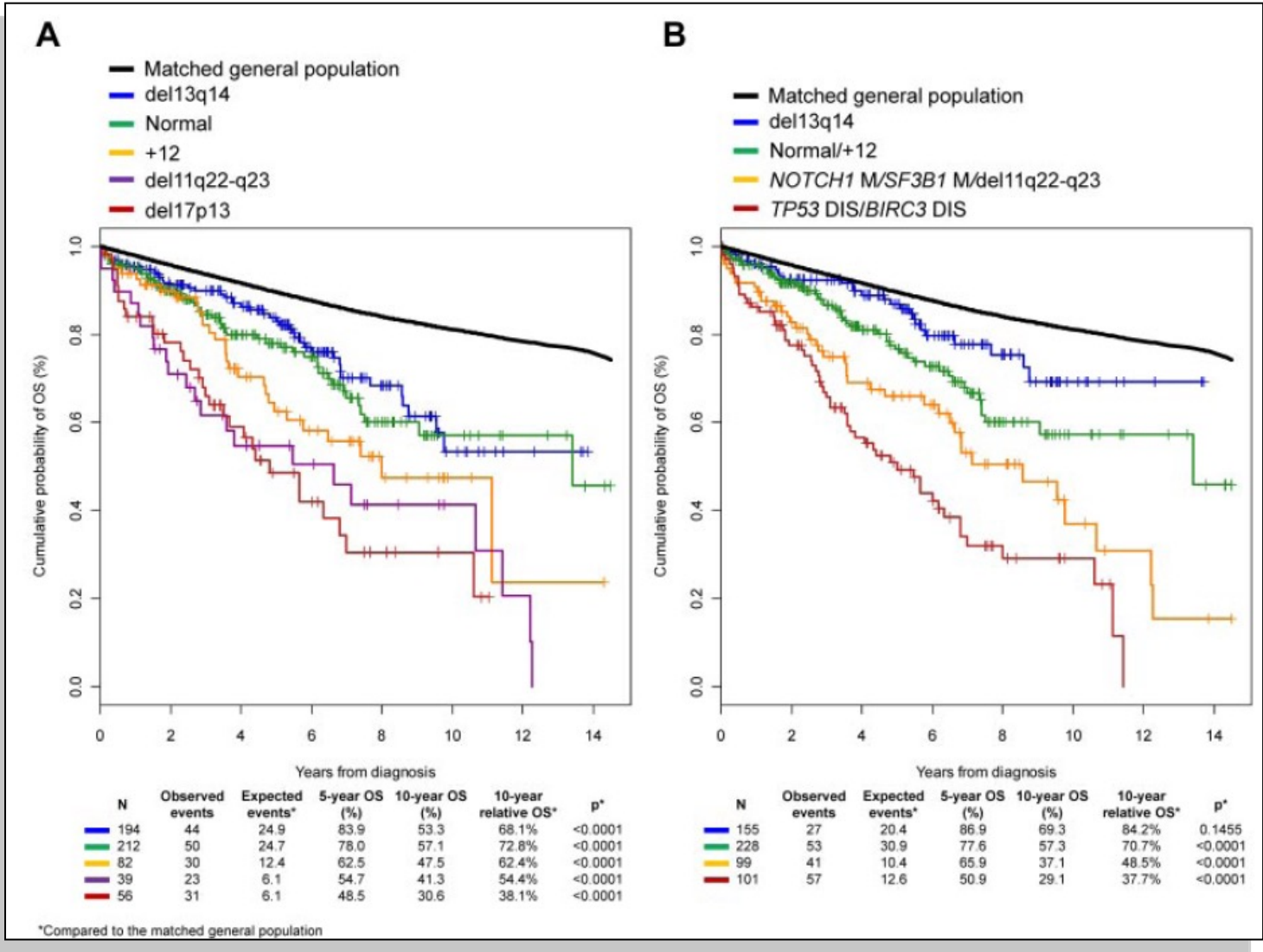
... da metà '800

ANNI	Autori	Note
1845	J.H. Bennett	Leukocythemia
1856	R. Virchow	Leukemia
1879	Gowers	Splenic leukocythemia and lymphadenosis
1893	Kundrat	Lymphosarcoma # leukemia
1903	Turk	Lymphomatoses (acute-chronic)
1924	Minot e Isaacs	Descrizione e caratteristiche cliniche della CLL
Anni 50	Dameshek	Clonal disease
Anni 70-80	Galton	Pathophysiology, immunophenotype
1975	Rai	Staging and Prognosis
1981	Binet	

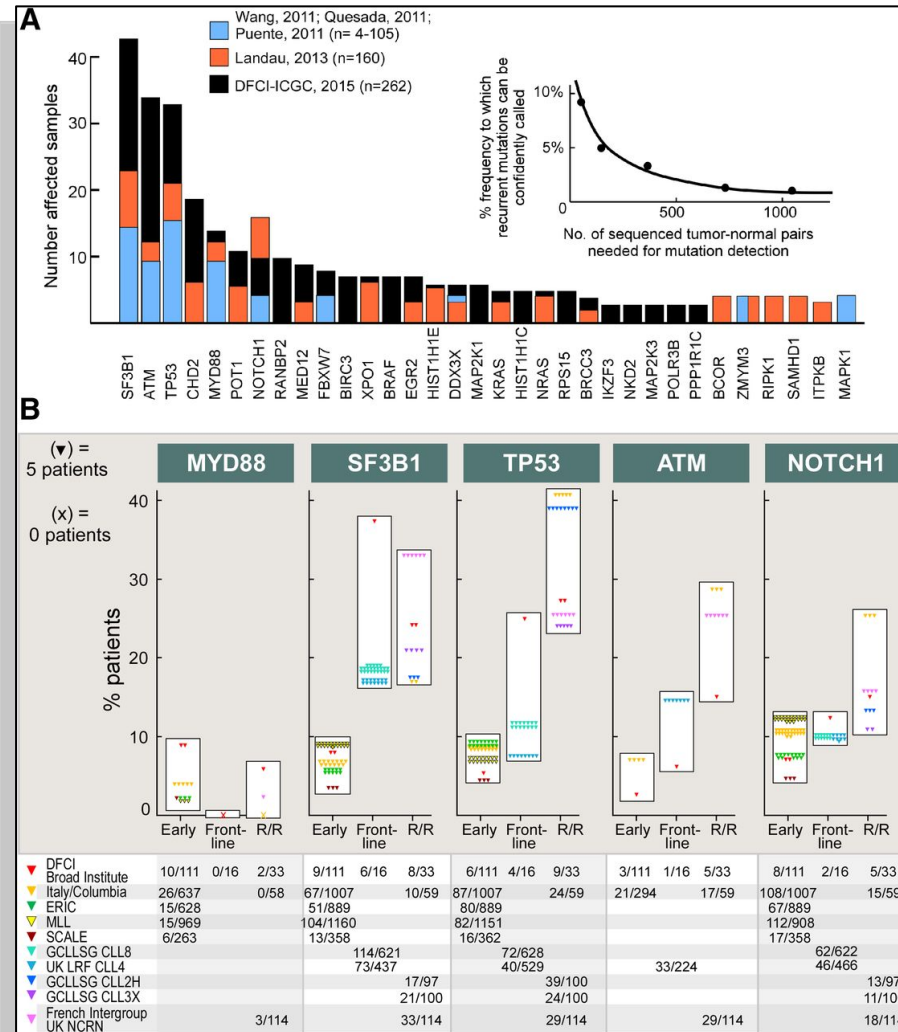
Heterogenous evolutionary trajectories through CLL course and therapeutic intervention.



Romain Guïèze, and Catherine J. Wu *Blood* 2015;126:445-453



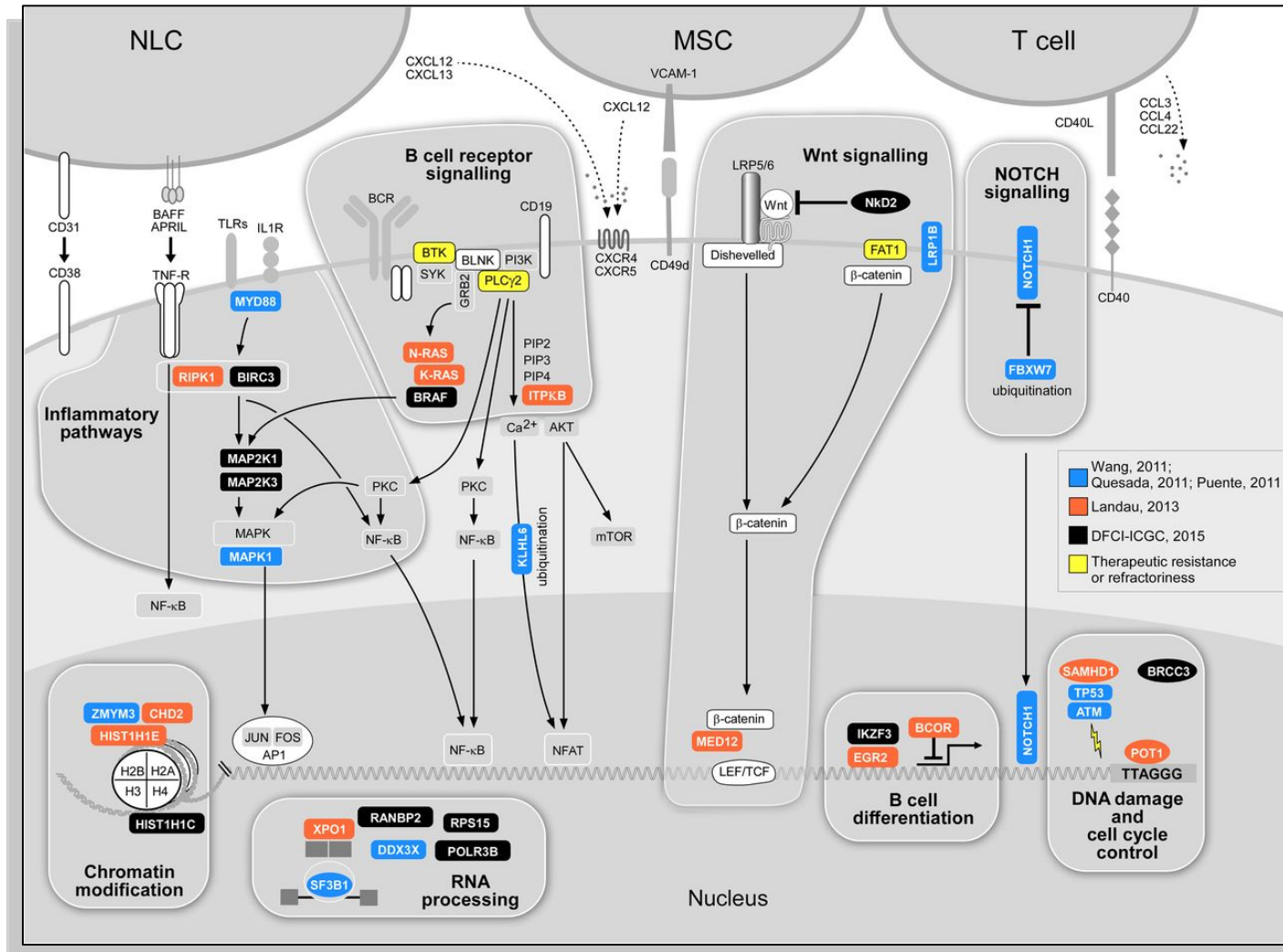
The mutational landscape of CLL. (A) The discovery of recurrently CLL mutated genes has become more sensitive with increased cohort size, with the estimated sensitivity calculated through saturation analysis^{6,12,26}; (B) Frequency of gene mutations depending...



Romain Guïèze, and Catherine J. Wu Blood 2015;126:445-453



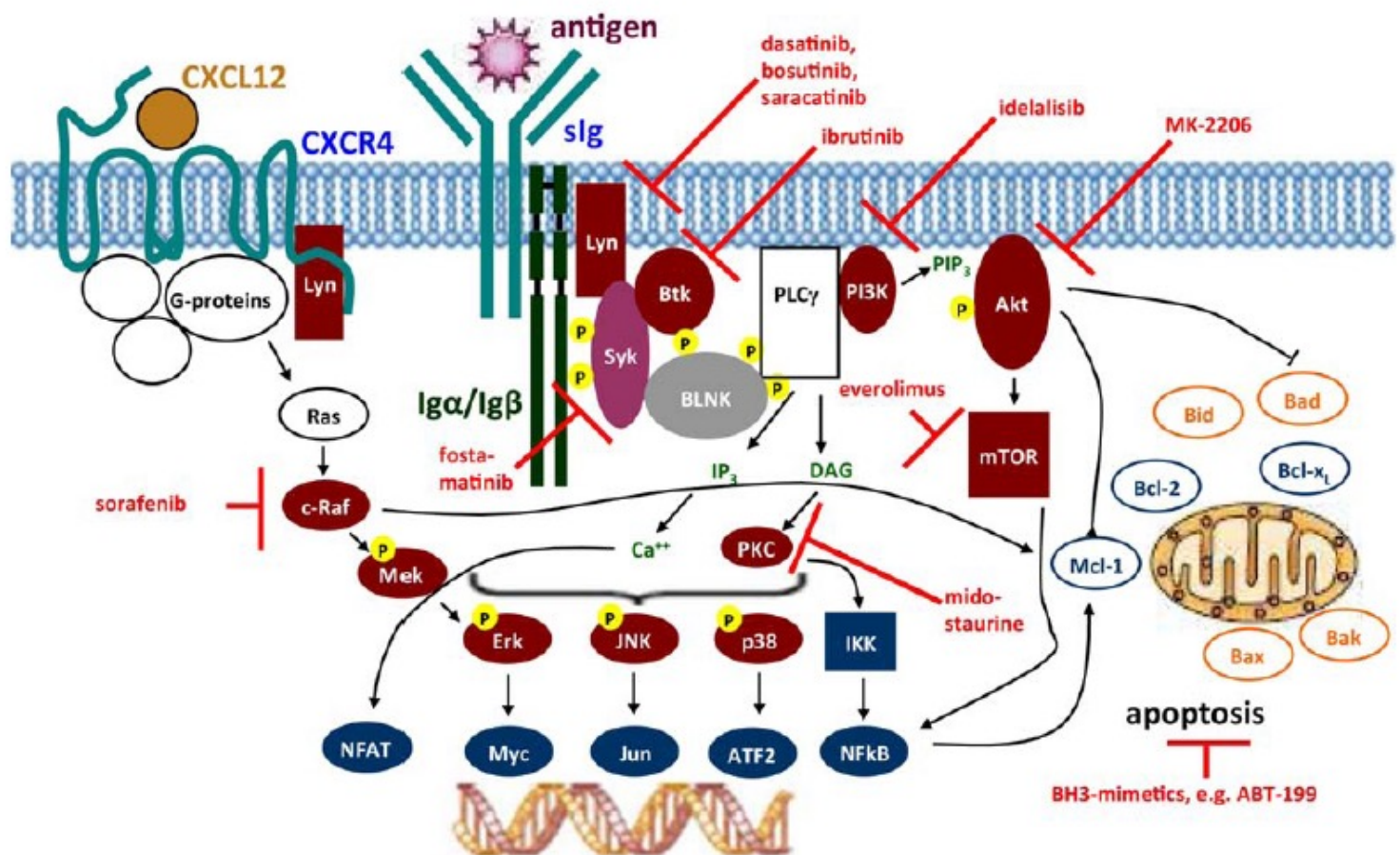
Putative core cellular pathways affected by significantly mutated genes in CLL. Blue-genes identified from CLL series by Wang et al,⁶ Puente et al,⁸ and Quesada et al⁹ (n = 4 to 105 samples); orange-genes identified by Landau et al (n = 160 subjects)¹²; bla...

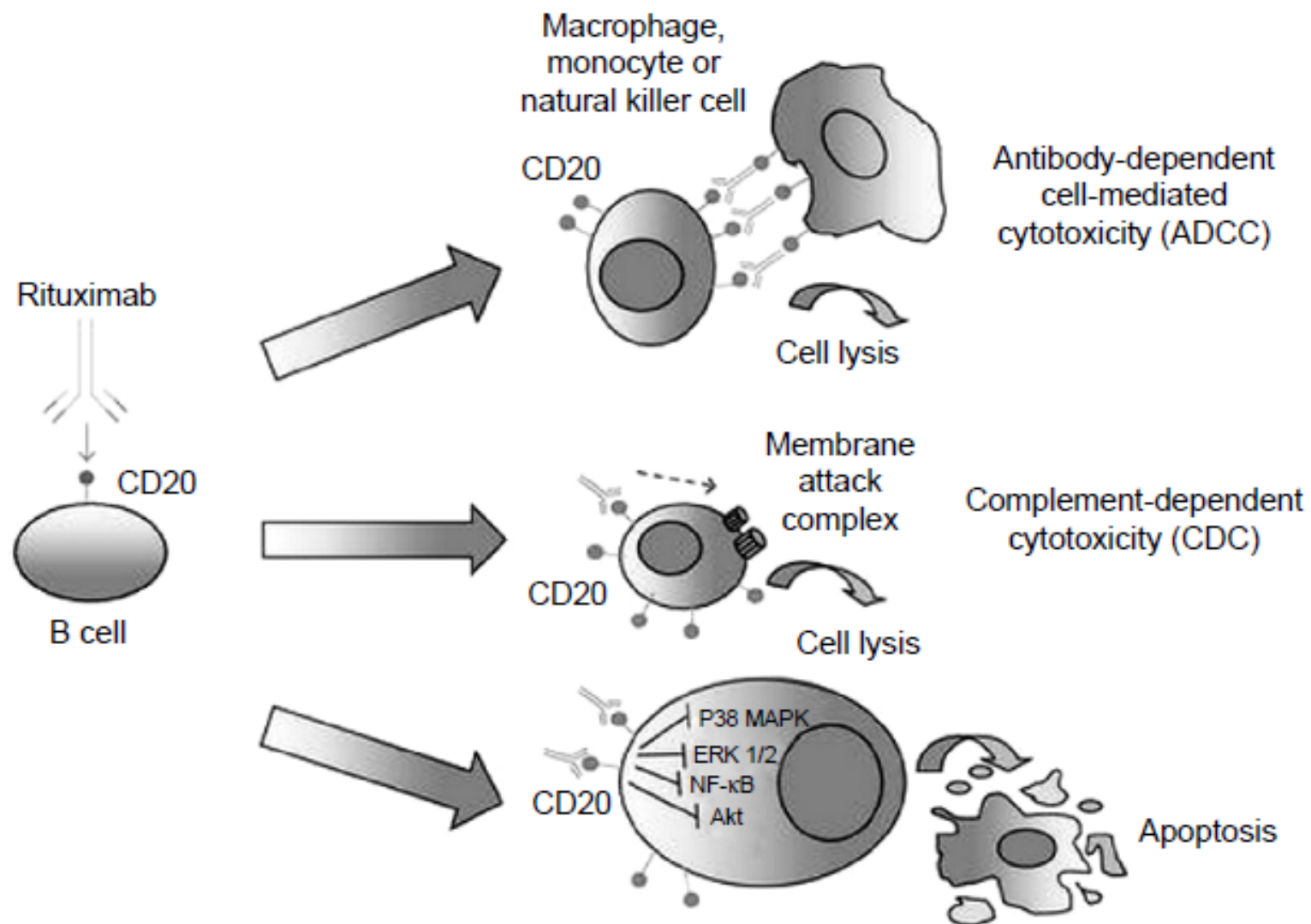


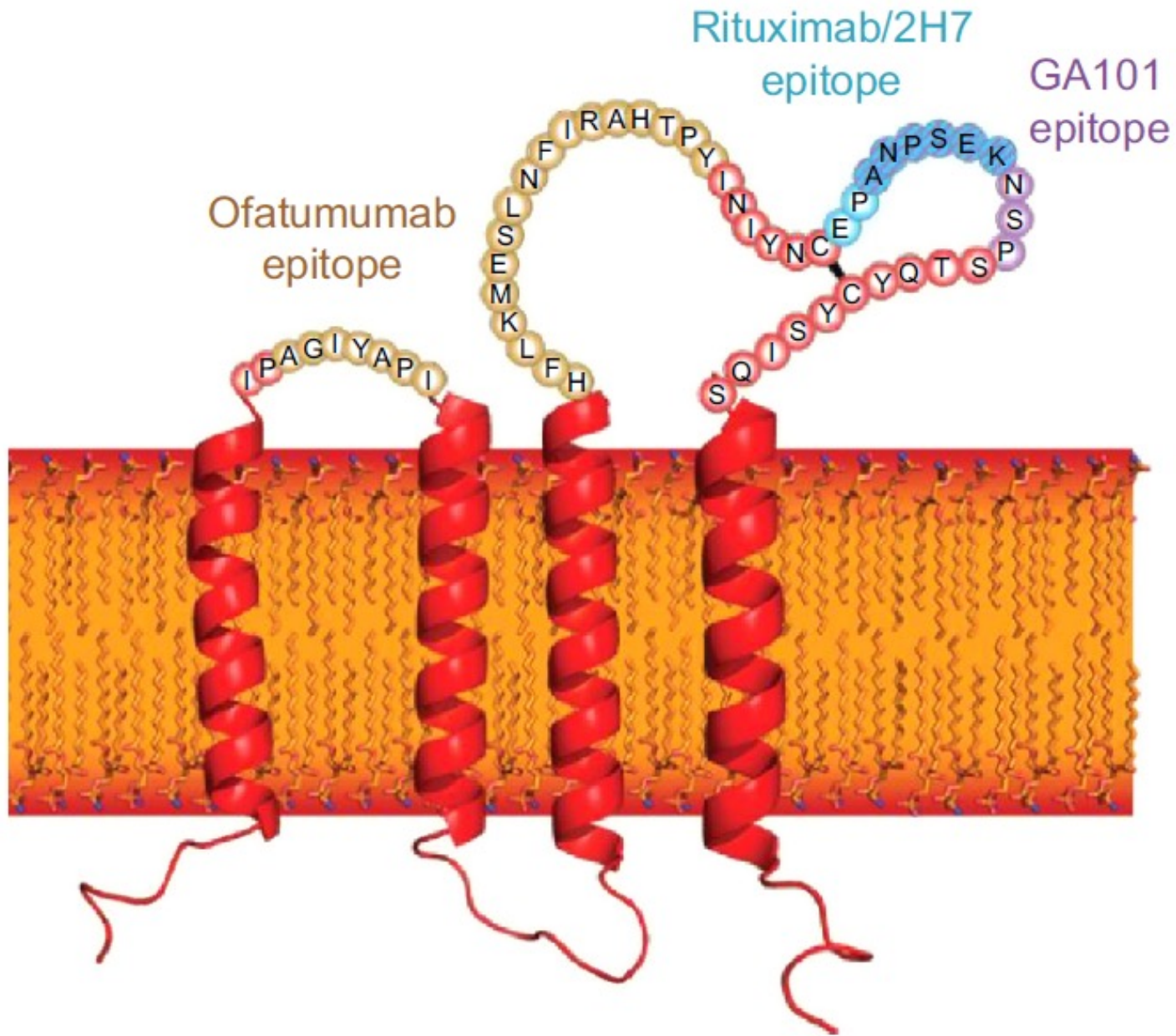
Romain Guièze, and Catherine J. Wu *Blood* 2015;126:445-453



Survival signaling in CLL: targets of novel agents

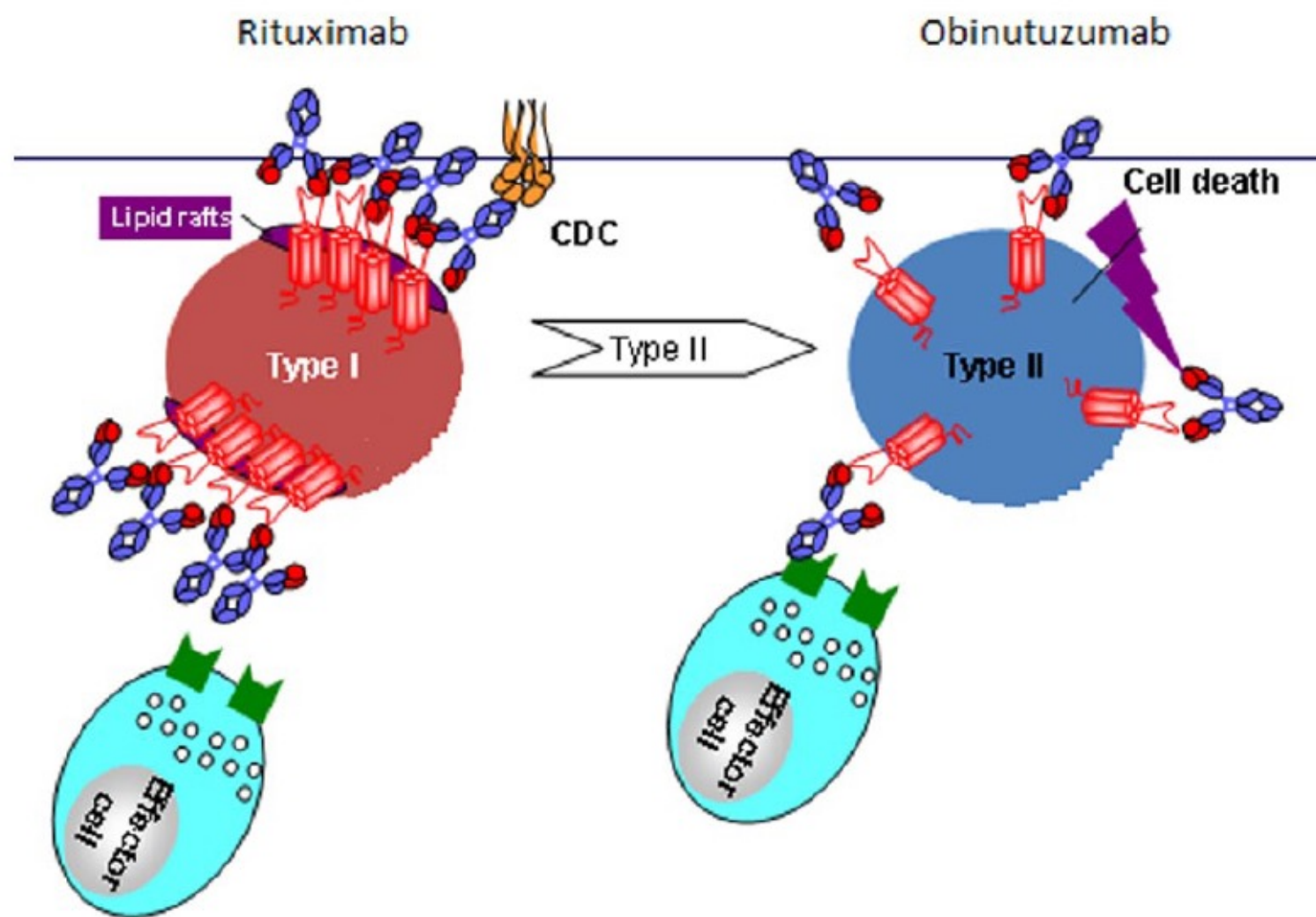






Definizione strutturale degli Anticorpi monoclonali

• Desinenza	Struttura
• <i>-momab</i>	<i>Ab murino</i>
• <i>-ximab</i>	<i>Ab chimerico</i>
• <i>-zumab</i>	<i>Ab umanizzato</i>
• <i>-mumab</i>	<i>Ab umano</i>



Nuovi Anticorpi monoclonali

- Anti CD20 *Ocaratuzumab, Veltuzumab*
- Anti CD37 *Otlertuzumab, BI836826*
- Anti CD19 *MOR208, MEDI551*
- Anti CD40 *Lucatumumab*

Nuovi inibitori

- Anti BTK *Spebrutinib*
- Anti IP3K *Buparlisib*

**Discutendo dell'impiego
clinico dei fattori di crescita
granulocitari biosimilari**

Definizione di biosimilare (EMA)

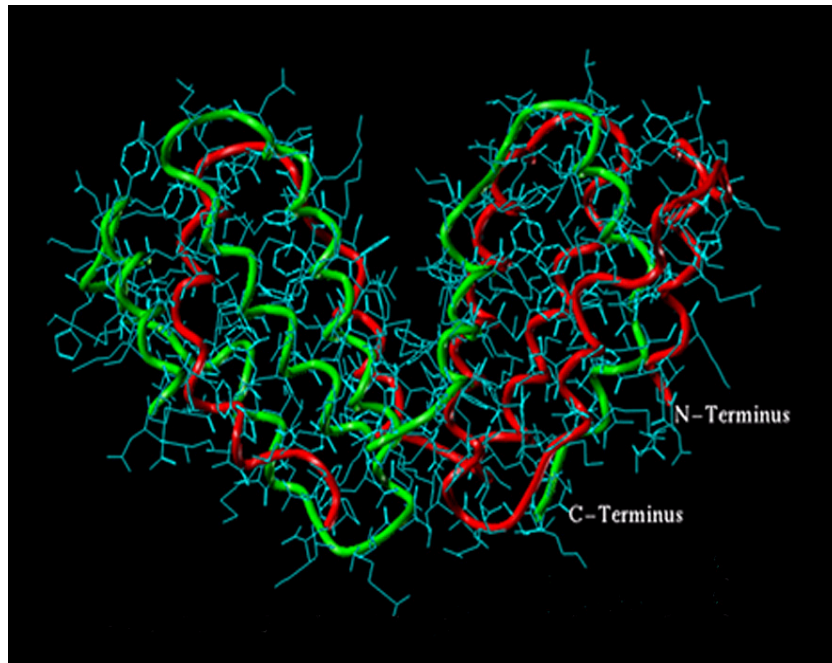
Per BIOSIMILARE si intende un farmaco biotecnologico o biologico (prodotto da un organismo vivente), approvato con procedura regolatoria centralizzata europea sostenuta da un esercizio di confronto (*comparability exercise*) con il prodotto di riferimento, e che può essere commercializzato una volta cessata la copertura brevettuale di quest'ultimo.

Non sono quindi da considerarsi biosimilari:

- Prodotti biologici/biotecnologici non approvati dall'EMA;
- Prodotti biologici/biotecnologici non approvati attraverso il *comparability exercise*, anche se posseggono indicazioni identiche;
- Prodotti biologici/biotecnologici con caratteristiche farmacologiche superiori al prodotto di riferimento (*bio-better*).

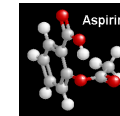
I biofarmaci hanno dimensioni e struttura molto più complesse dei prodotti chimici

Prodotti biotecnologici



Interferone beta:
peso molecolare: 19000 Da

Prodotti di sintesi



Aspirina
peso molecolare: 180 Da

Per un farmaco Biosimilare va dimostrata:

- **Comparabilità:** = somiglianza del farmaco con l'originator (comparability exercise)
- **Similarità:** = ripetibilità del processo produttivo

Il processo è il prodotto, il prodotto è il processo

Differenze tra medicinale Biologico e di Sintesi (generico o equivalente)

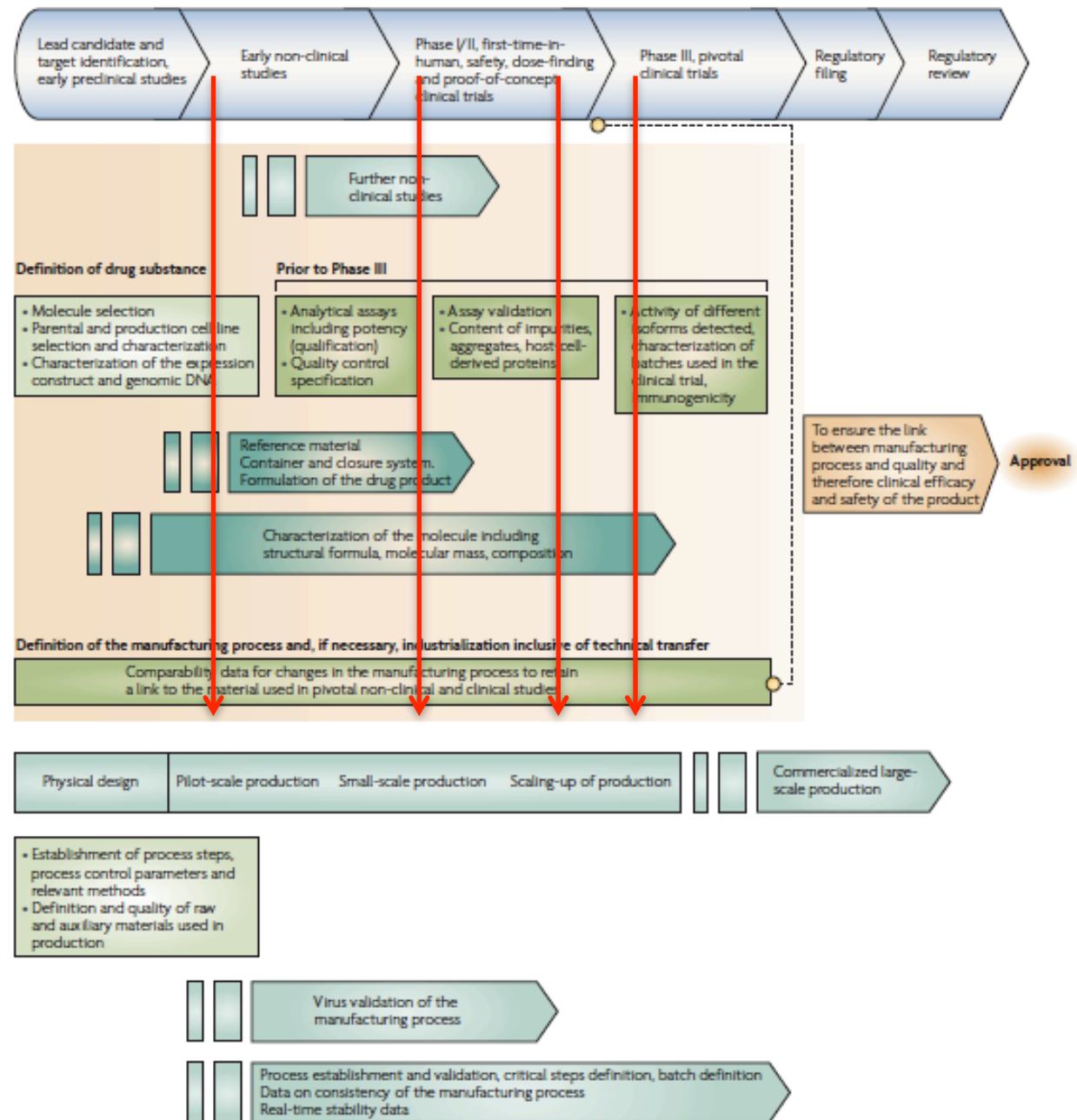
	Sintesi	Biologico
Dimensioni	50-100D	X100-1000
Struttura	semplice	Complessa
Processo di produzione	standardizzato	Complesso
Riproducibilità	assoluta	Possibili modifiche post-trascrizionali con possibili variazioni delle proprietà biologiche
Immunogenicità	Scarsa/assente	Potenzialmente elevata



Comparability exercise

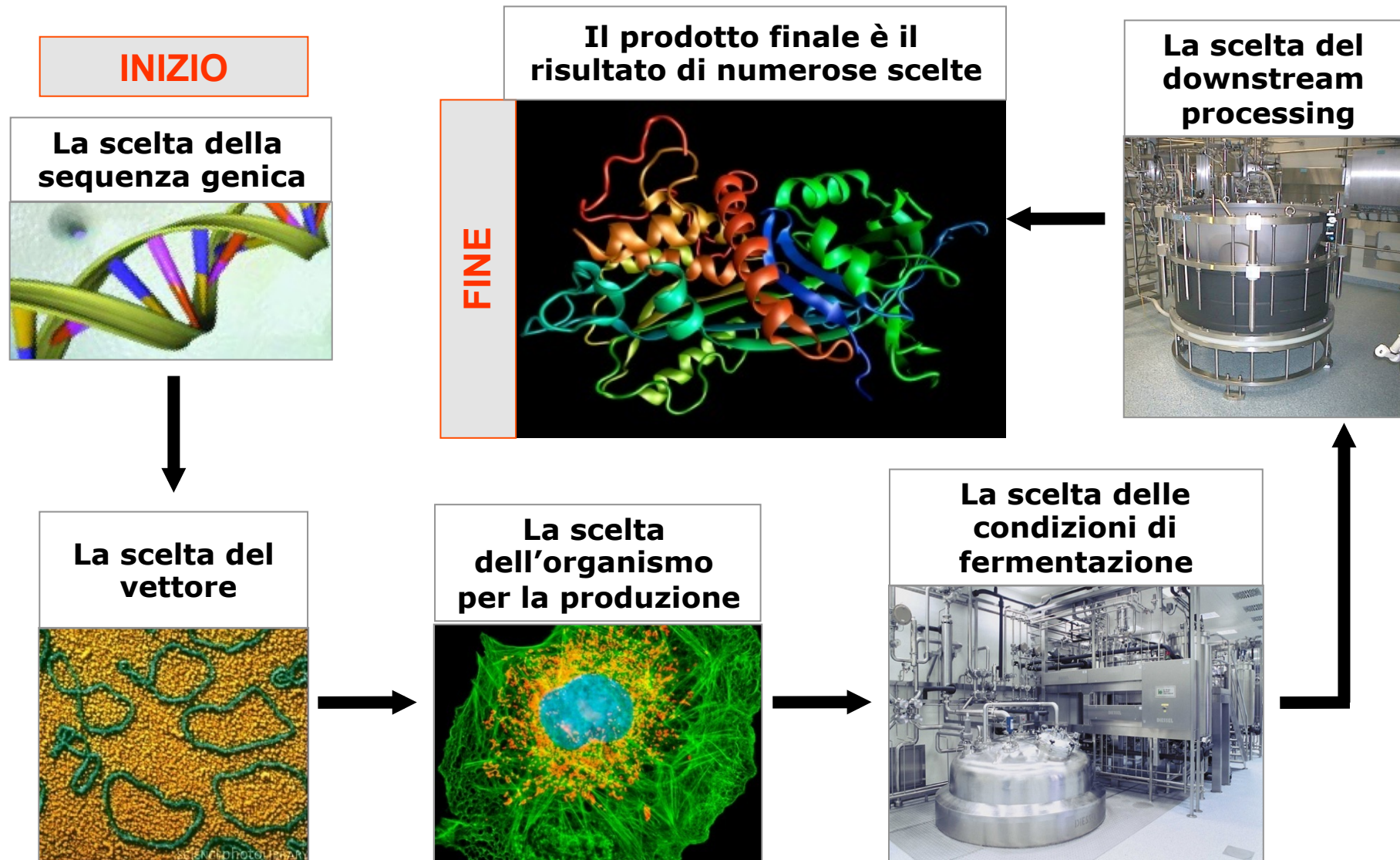
...“comprende le attività, incluso il disegno dello studio, la condotta degli studi e la valutazione dei dati, che sono deputati a stabilire se i prodotti sono identici” ...

Lo sviluppo di un farmaco biotecnologico



Produzione di proteine terapeutiche

Processi diversi danno luogo a prodotti non identici tra loro



Difficoltà nella produzione di biofarmaci

Controllo di qualità di proteine terapeutiche

Caratterizzazione della proteina

Saggio biologico

Saggio immunologico

SDS PAGE Western

Isoelectrofocusing

HPLC

Mappa peptidica

Sequenziamento N-terminale

Composizione in carboidrati

Composizione in acido sialico

Determinazione dello stato di purezza

SDS PAGE/Western

HPLC

Presenza di proteine seriche

Presenza di proteine cellulari

Presenza pirogeni

Presenza di DNA cellulare

Spettrometria di massa

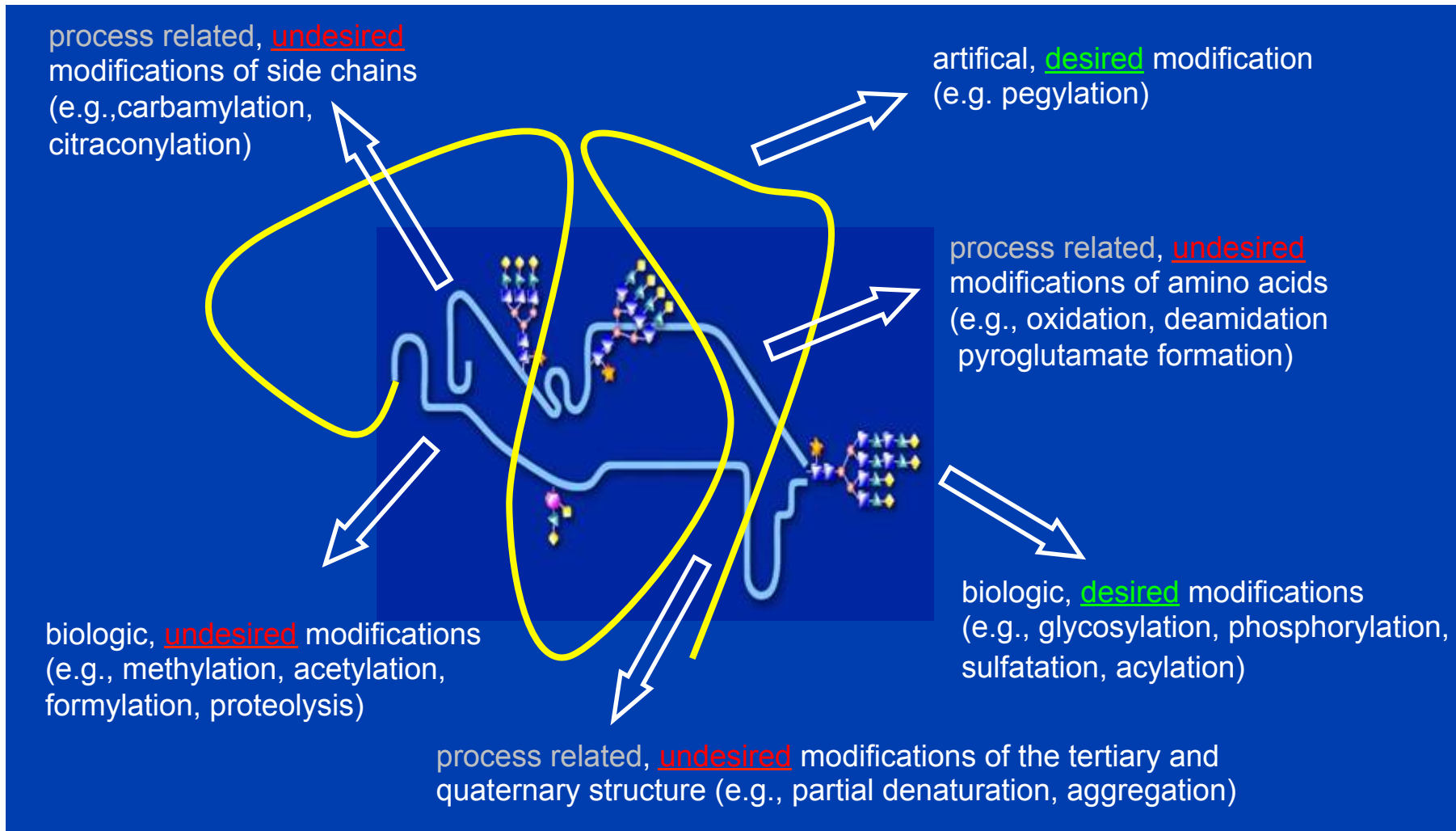
Il Biosimilare non è perfettamente identico all' originator a causa della complessità del processo produttivo

Possibili differenze per:

struttura primaria e/o di ordine più elevato; glicosilazione, carica, dimensioni, ...

Microeterogeneità di proteine terapeutiche

collegate alla biologia del prodotto o al processo produttivo



Esercizio di comparabilità

Procedure di confronto “Step-Wise”

– Studi di qualità (comparazione fisico-chimica e biologica)

- Struttura molecolare
- Caratterizzazione analitica
- Studi di legame al recettore
- Biotest animale

– Studi pre-clinici

Proprietà tossicologiche

Profilo PK

Effetto dell' organismo sul farmaco:

- Assorbimento
- Biotrasformazione
- Eliminazione
- AUC

“Il *comparability exercise* si fa all' inizio e ogni volta si aggiorni o si migliori il processo di produzione”



estrapolazione (1) (EMA/CHMP/BMWP/ 42832/2005)

EMA: “nel caso in cui il farmaco *originator* sia autorizzato per più di una indicazione, l’efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione.

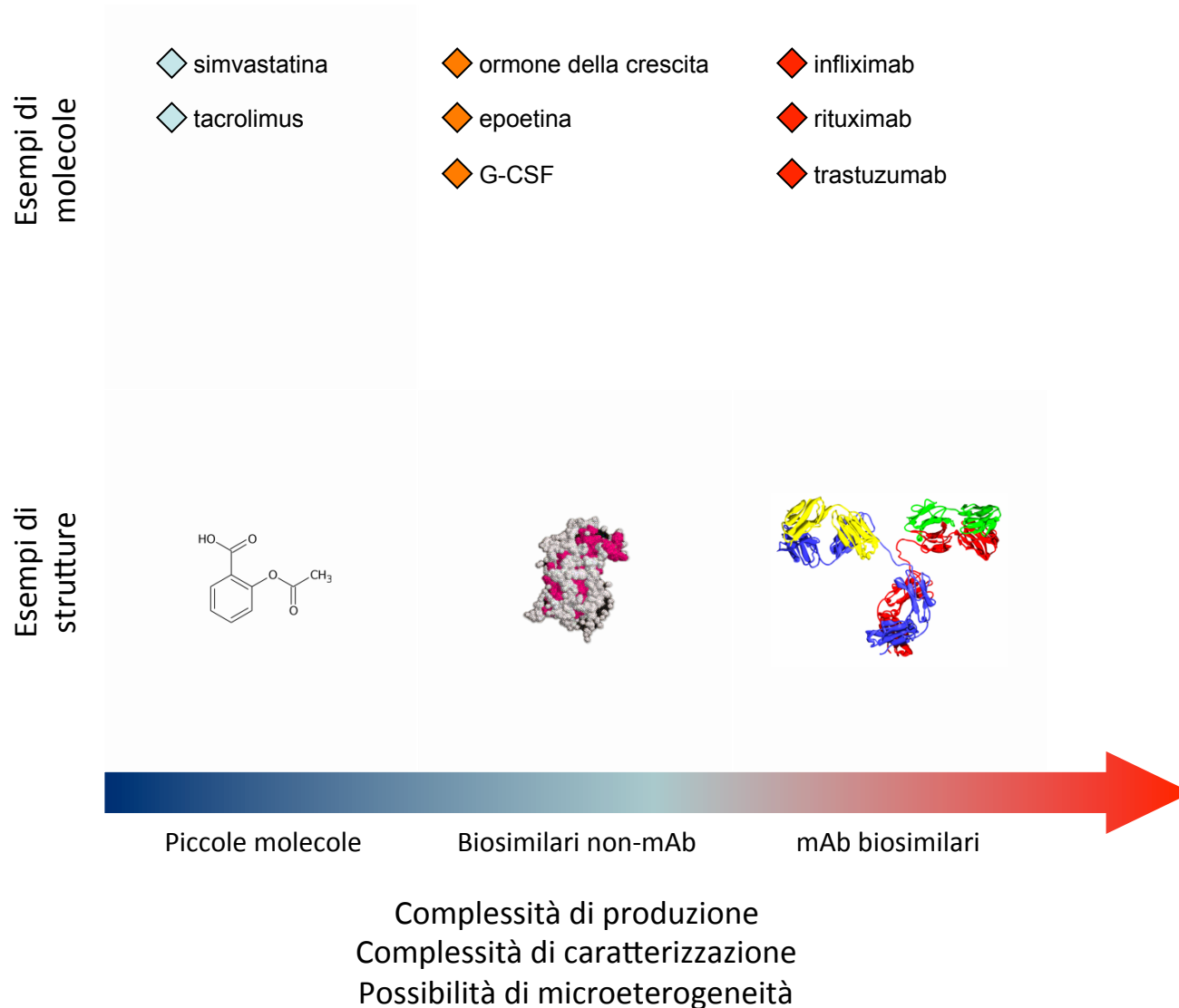


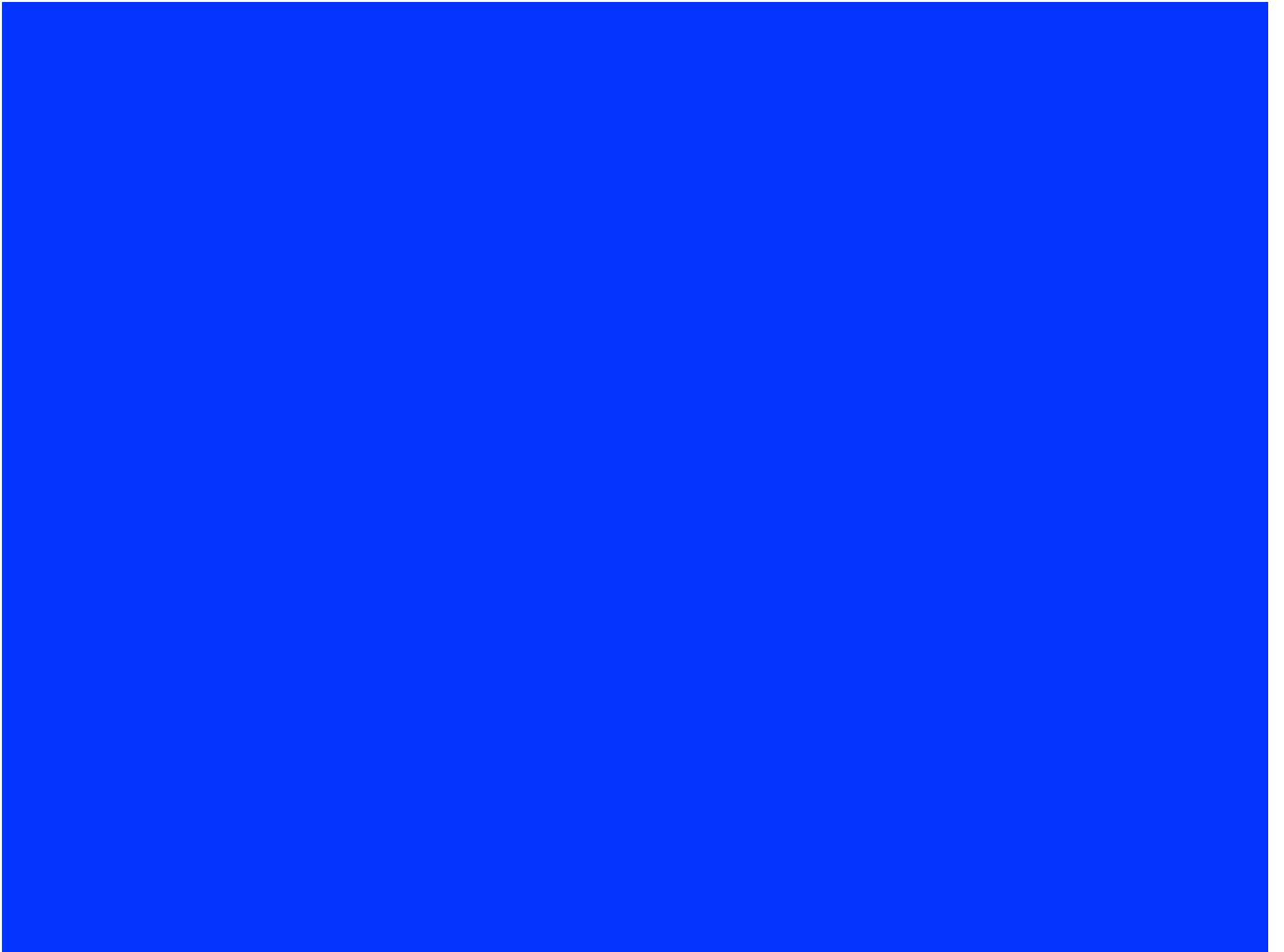
estrapolazione (2) (EMA/CHMP/BMWP/ 42832/2005)

In taluni casi è possibile **estrapolare la somiglianza terapeutica** dimostrata per il biosimilare ad altre autorizzate per il medicinale di riferimento.

La giustificazione per estrapolazione dovrà tenere conto **dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, dei meccanismi d'azione e dei recettori** coinvolti nelle diverse indicazioni.

I mAb biosimilari sono caratterizzati da una maggiore complessità strutturale







Normativa vigente in UE per Biosimilari

- Primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari
- Le domande di immissione in commercio sono esaminate dall' EMA con **procedura centralizzata** -> autorizzazione e validità in tutti gli stati membri dell' UE
- Il biosimilare deve aver ottenuto una primitiva autorizzazione sulla base di un dossier di registrazione (Art. 8 Dir. 2001/83/EC)
- **Concept-paper e linee guida:**
 - Generali
 - CTD (Common Technical Document) specifiche dimostrazione di biosimilarità per:
 - Qualità
 - Studi non clinici
 - Studi clinici
 - Specifiche per categoria
 - EPO
 - GCSF
 - MOAb
 - Ecc...
- Produzione limitata -> produzione definitiva

UN BIOSIMILARE è DIVERSO DA UN
GENERICICO (equivalente)

AIFA Position Paper (2° gruppo)

Eritropoietinablos (RER) (2° gruppo)

Differenza tra Biosimilare ed Equivalente

Equivalente

- Origine chimica; stessa configurazione quali-quantitativa e stessa forma farmaceutica dell' originator
- Studi di bioequivalenza per tutte le applicazioni
- No studi clinici di efficacia
- ...: farmacologico e bioequivalente
- Inserire in liste di trasparenza possibilità di sostituzione.

Biosimilare

- È prodotto da metodiche di produzione note, ma tanti parametri possono determinare cambiamenti del prodotto
- Stesse proprietà fisico-chimiche e biologiche e stessa forma farmaceutica dell' originator
- Similarità e comparabilità
- ... completo: farmacologico, preclinico e clinico
- Non iscritto a liste di trasparenza. No sostituzione automatica

Farmaco generico (equivalente)

- Stessa composizione quali-quantitativa del medicinale di riferimento
- Bioequivalenza dimostrata con studi di biodisponibilità

(vedi biodisponibilità)

Biosimilare

- Farmaci biotecnologicamente simili all' originator per i quali sono documentate efficacia, sicurezza, qualità
- È impossibile produrre un farmaco biotecnologico uguale all' originator per la complessità e la variabilità del processo produttivo
- Quindi non è possibile avere farmaci biotecnologici equivalenti

Nuovi Anticorpi monoclonali

- Anti CD20 *Ocaratuzumab, Veltuzumab*
- Anti CD37 *Otlertuzumab, BI836826*
- Anti CD19 *MOR208, MEDI551*
- Anti CD40 *Lucatumumab*

Nuovi inibitori

- Anti BTK *Spebrutinib*
- Anti IP3K *Buparlisib*

In Italia

- I biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter come gli equivalenti.
- La scelta è di competenza del medico specialista prescrittore
- AIFA incoraggia per pazienti “naive” Stati ... Position Paper