

BIOSIMILARS

Pohľad Slovenskej liekovej agentúry

**XXII. pracovné dni nemocničných lekárníkov,
Slovenská zdravotnícka univerzita,
Bratislava, 7.november, 2013**

PharmDr. Ján Mazag

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal
<u>Abseamed</u>	epoetin alfa	Anemia Cancer Kidney Failure, Chronic	28.8.2007
<u>Alpheon</u>	recombinant human interferon alfa-2a	Hepatitis C, Chronic	22.10.2007
<u>Binocrit</u>	epoetin alfa	Anemia Kidney Failure, Chronic	28.8.2007
<u>Biograstim</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	15.9.2008
<u>Epoetin Alfa Hexal</u>	epoetin alfa	Anemia Cancer Kidney Failure, Chronic	28.8.2007
<u>Filgrastim Hexal</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	6.2.2009
<u>Filgrastim ratiopharm</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	15.9.2008
<u>Nivestim</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	8.6.2010
<u>Omnitrope</u>	somatropin	Dwarfism, Pituitary Prader-Willi Syndrome Turner Syndrome	12.4.2006
<u>Ratiograstim</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	15.9.2008
<u>Retacrit</u>	epoetin zeta	Anemia Blood Transfusion, Autologous Cancer Kidney Failure, Chronic	18.12.2007
<u>Silapo</u>	epoetin zeta	Anemia Blood Transfusion, Autologous Cancer Kidney Failure, Chronic	18.12.2007
<u>Tevagrastim</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	15.9.2008
<u>Valtropin</u>	somatropin	Dwarfism, Pituitary Turner Syndrome	24.4.2006 2
<u>Zarzio</u>	filgrastim	Cancer Hematopoietic Stem Cell Transplantation Neutropenia	6.2.2009

Name	International non-proprietary name (salt, ester, derivative, etc./ Common Name	Therapeutic area	Total number of applications
	Atosiban	Other gynecologicals	1
	Capecitabine	Antineoplastic medicines	1
	Esomeprazole	Medicines for acid related disorders	1
Grastofil	Filgrastim	Immunostimulants 1	1
Ovaleap	Follitropin alfa	Sex hormones and modulators of the genital system	1
Bemfola			
	Imatinib	Antineoplastic medicines	3
Remsima	Infliximab	Immunosuppressants	2
Inflectra			
	Insulin human	Medicines used in diabetes	3
	Memantine	Psychoanaleptics	7
	RhfsH, follitropin alfa	Sex hormones and modulators of the genital system	1
	Telmisartan	Medicines acting on the reninangiotensin system	1
	Telmisartan / hydrochlorothiazide	Medicines acting on the reninangiotensin system	1
	Voriconazole	Antimycotics for systemic use	1
	Zoledronic acid	edicines for bone diseases	1

ČO je to " biosimilar " ?

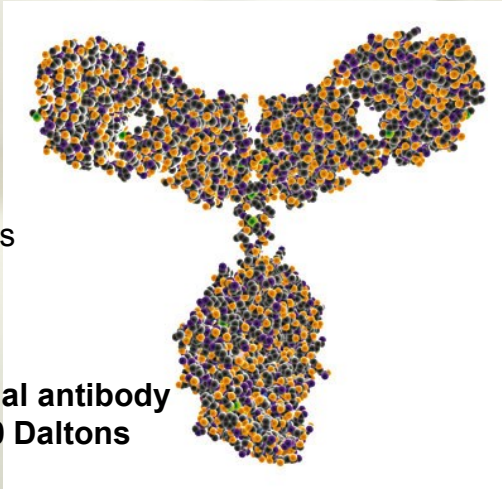
- „copy verzia“ v minulosti registrovaného biologického lieku
 - s potvrdenou podobnosťou „similarity“ v zmysle
 - charakteristík kvalitatívnych parametrov a vlastností
 - biologickej aktivity
 - bezpečnosti a účinnosti
- Hlavným cieľom je dosiahnutie molekuly čo najviac podobnej ako je možné k referenčnému lieku



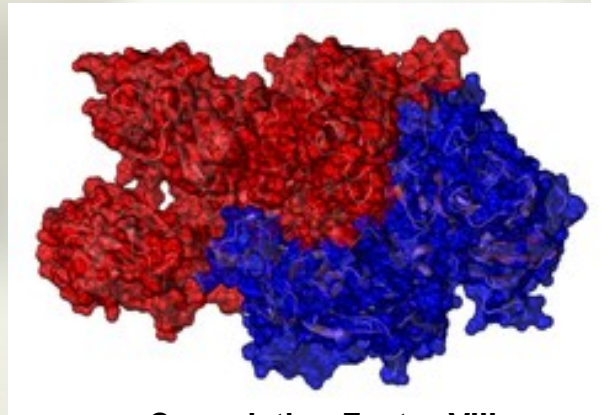
Aspirin
180 Daltons



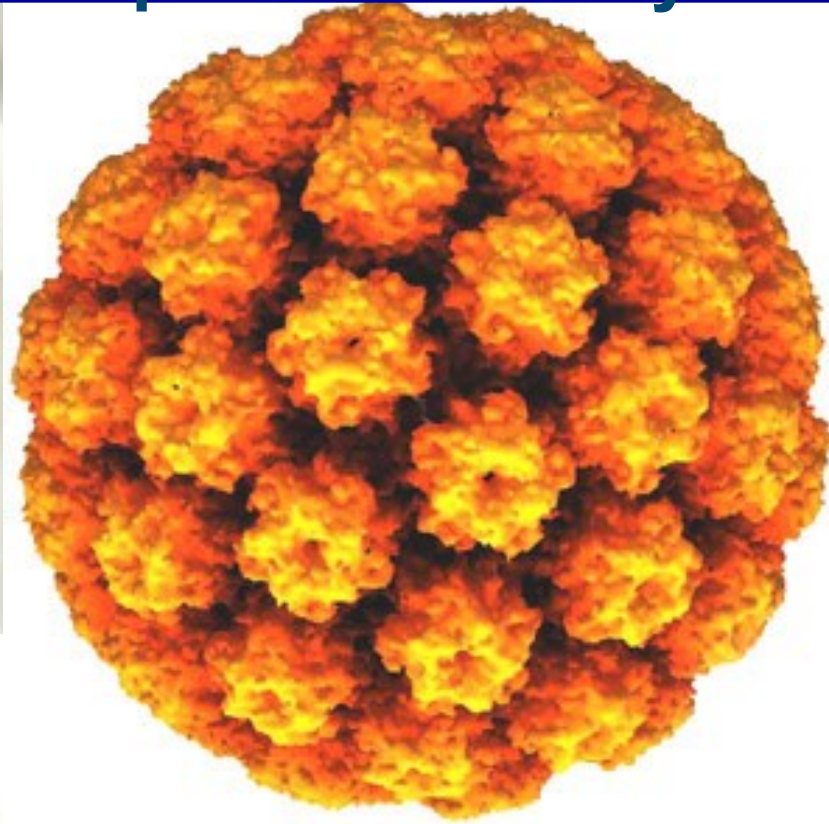
Insulin
5 700 Daltons



Monoclonal antibody
150 000 Daltons



Coagulation Factor VIII
280 000 Daltons



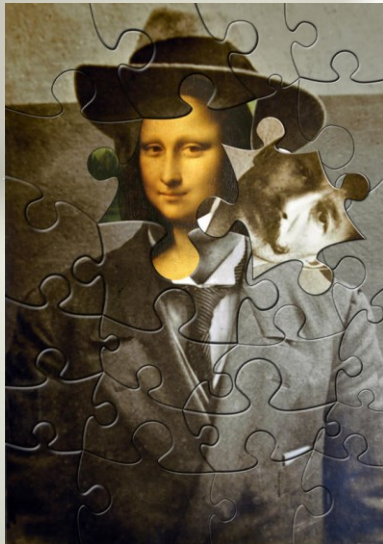
Virus-like particle

Kedy je potvrdená podobnosť?

V zásade, koncepcia “podobný biologický liek ” sa realizuje na každý biologický liek.

Guideline CPMP/BWP/437/04

Aká je akceptácia poznania pre podobnosť?



Jan Mazag

Definícia „biosimilar“?

- Článok 10: „Generiká“ a legislatíva pre „biosimilars“
 - Článok 10(2a): „*Generic medicinal product*” shall mean a medicinal product which has **the same** qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, (...).”
 - Článok 10(4): „Where a **biological medicinal product which is similar** to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, **differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided.**”

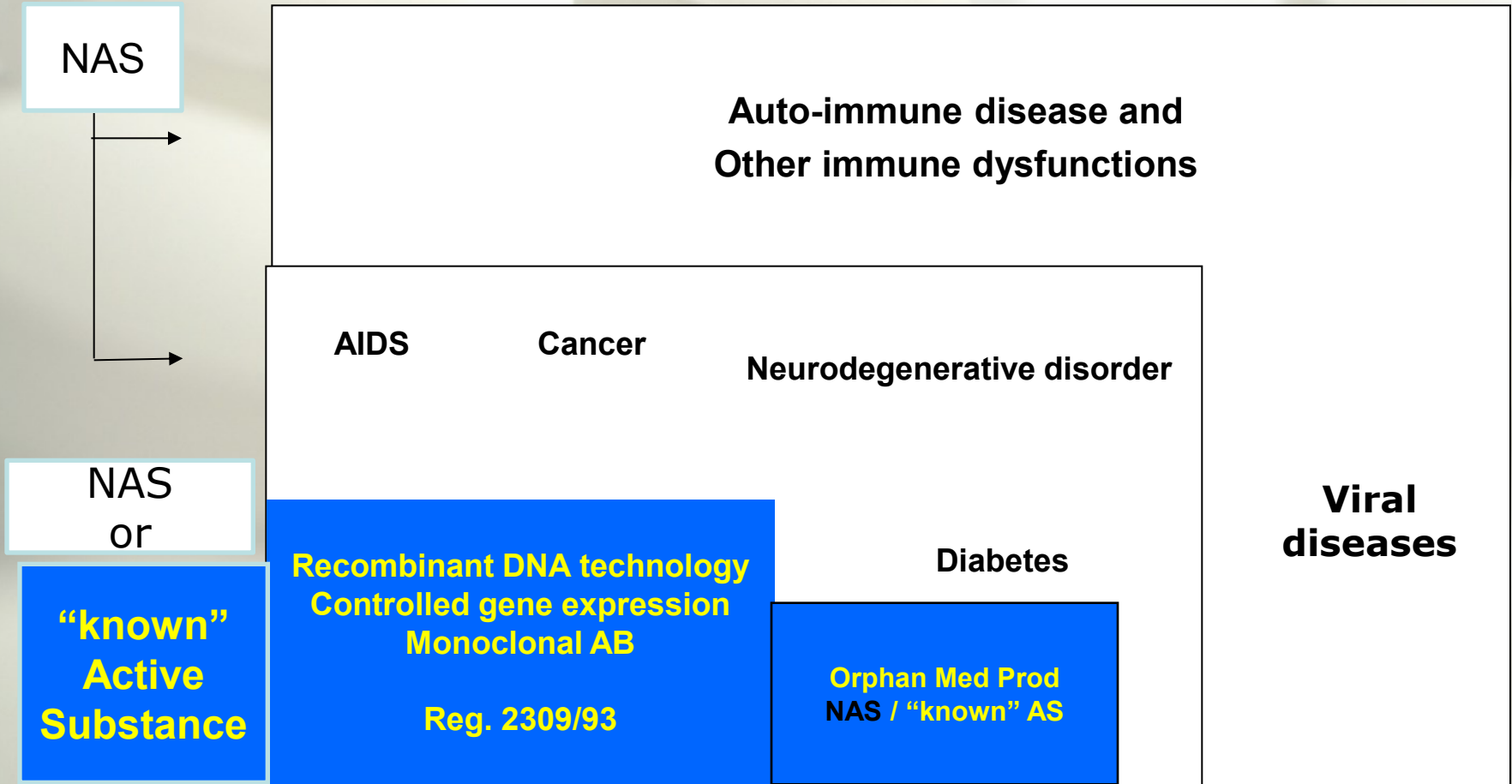
„Biosimilars“

- Nová, komplexná oblasť v liekovej politike
- Neexistuje jednotná definícia vo svete (FDA, EMA, WHO, BMWP)

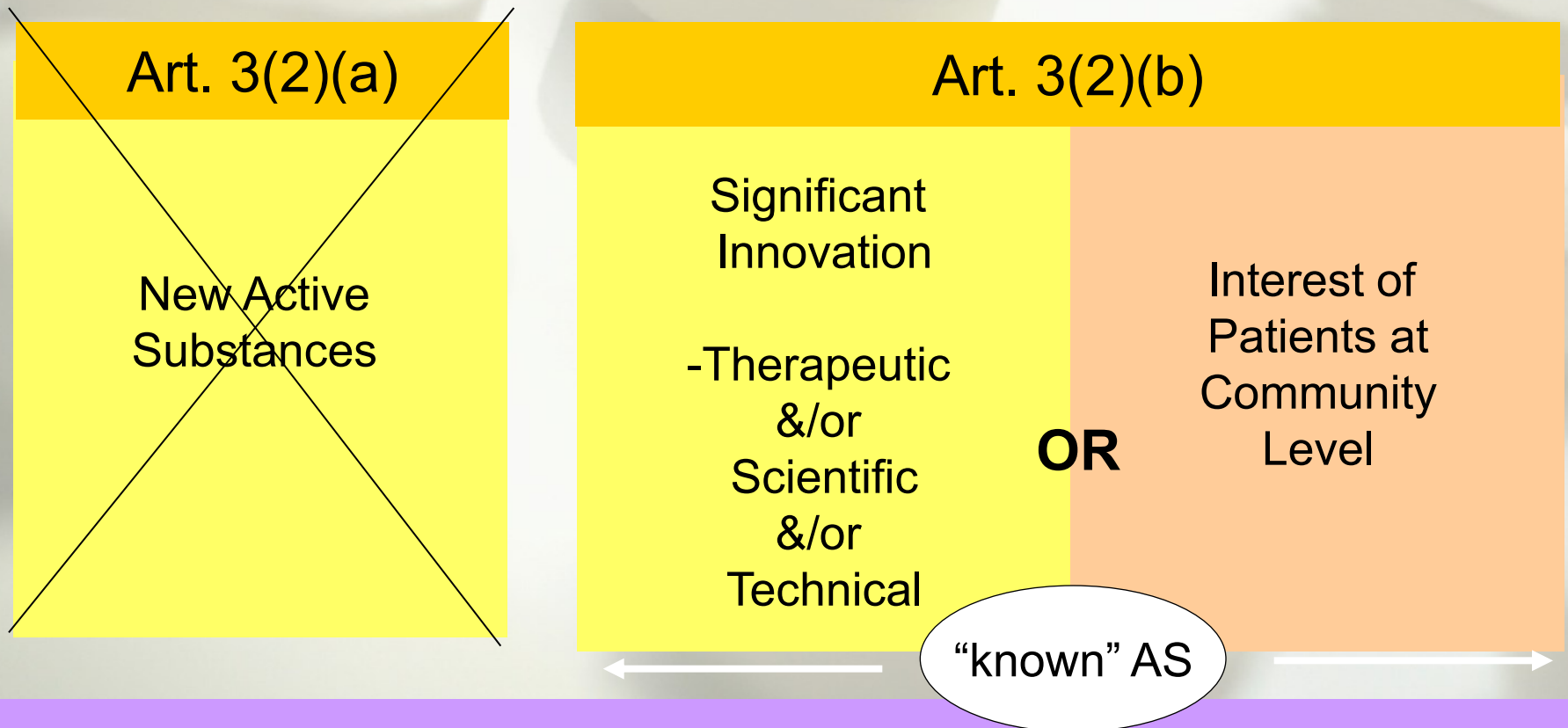
A biosimilar medicine is a biological medicine that is developed to be similar to an authorised medicine (the „reference medicine“). The active substance of a biosimilar medicine is essentially the same biological substance as the reference medicine's, though there may be slight differences due to the complex nature of biological products. Any differences will have been demonstrated not to impact on safety or effectiveness.

Registrovaný biosimilárny liek je z pohľadu regulácie porovnateľný s referenčným biologickým liekom. Biosimilárny liek a jeho referenčný liek sa má používať v rovnakej dávke na liečbu rovnakých ochorení. Ak sú prijaté opatrenia na špecifické požiadavky pre referenčný liek, to isté platí aj pre registrovaný biosimilárny liek.

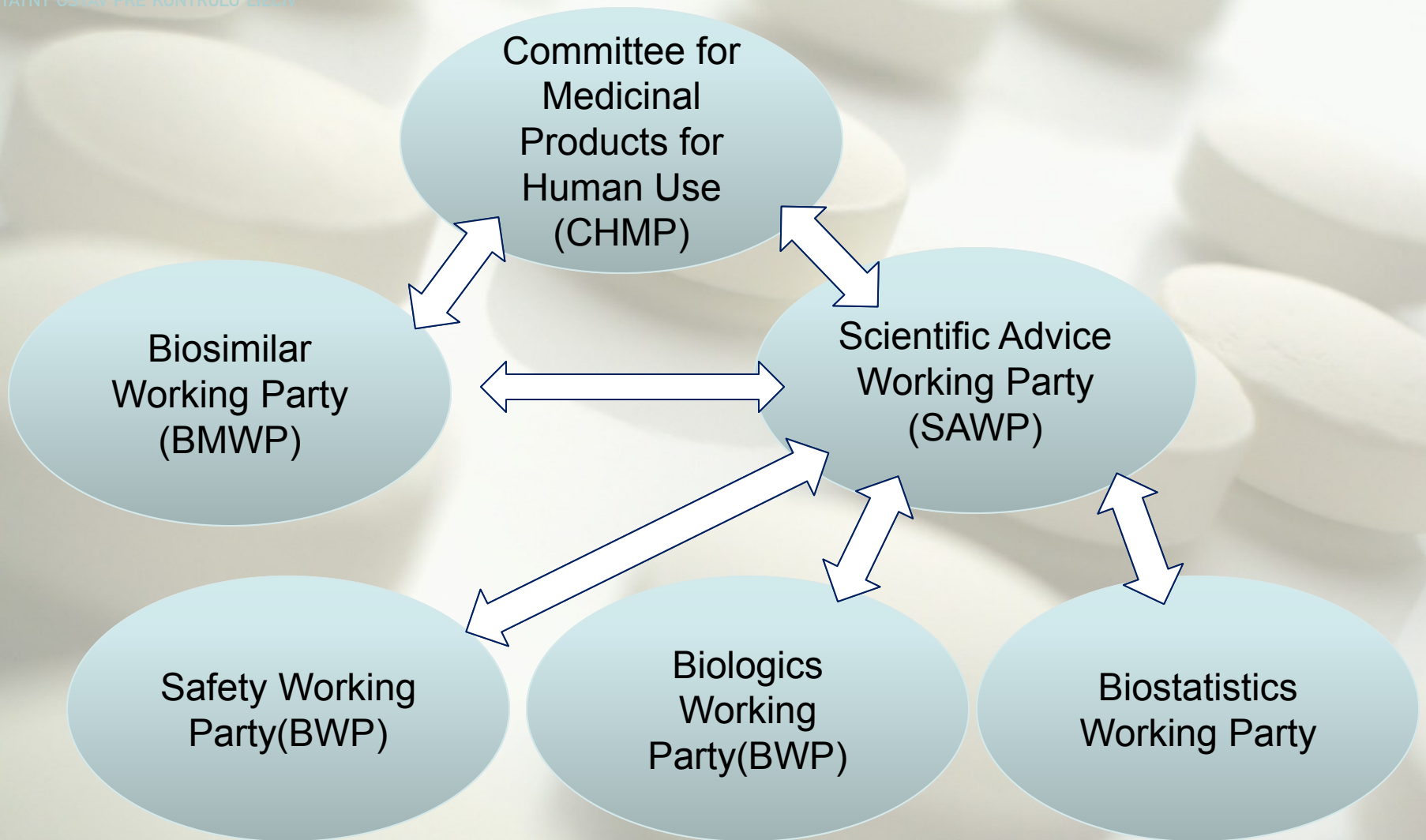
Eligibility – Mandatory Scope



Eligibility – Optional Scope



Art. 3(3) of Regulation (EC) No 726/2004 – Biosimilars of CAPs

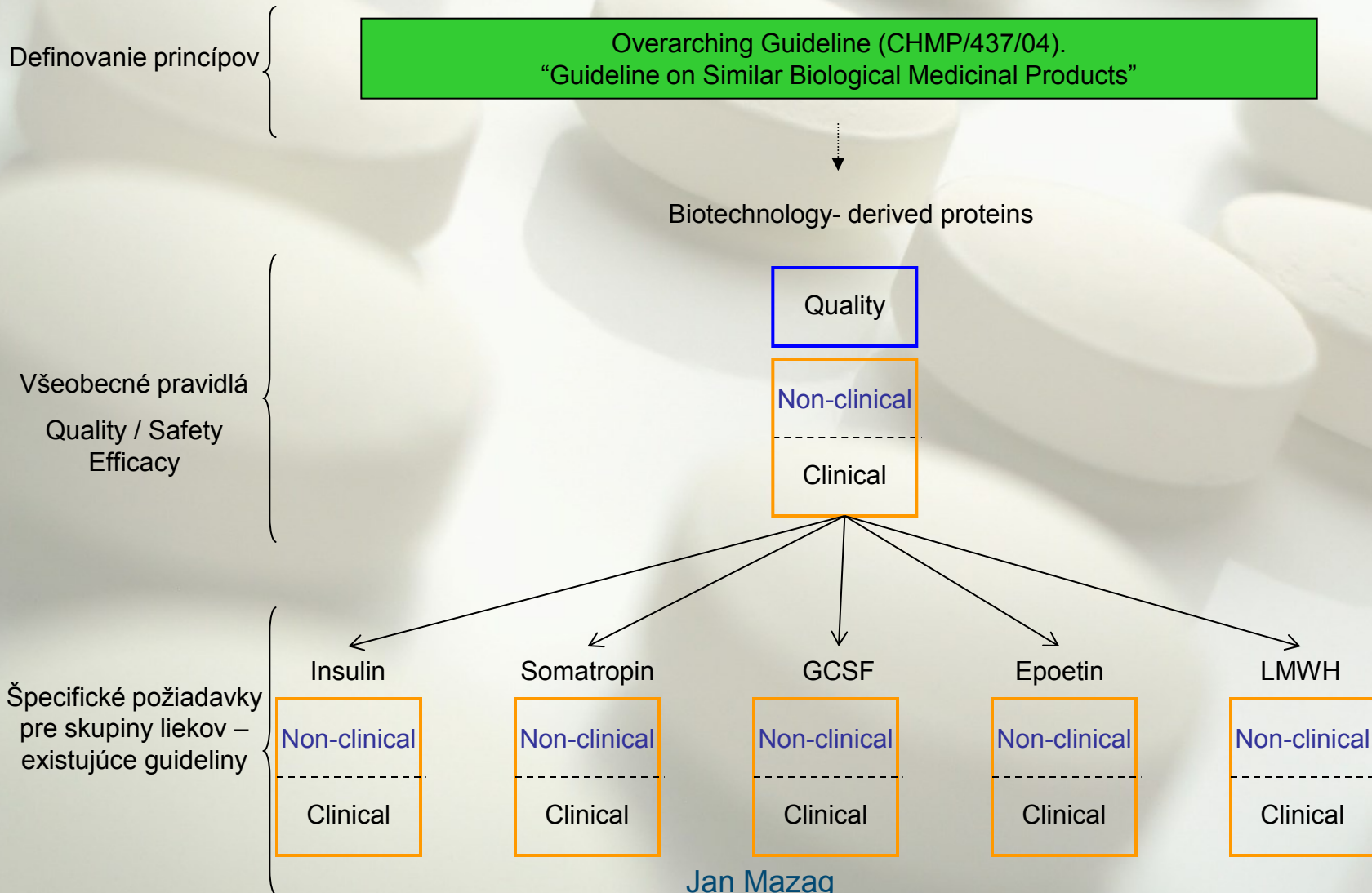


	Generiká	Biosimilárne lieky
	Identita k referenčnému lieku	Similarita k referenčnému lieku
Účinná látka	Chemický pôvod	Biologický pôvod
Data exkluzivita	10 rokov	10 rokov
Dokladovanie terapeutick ^e j ekvivalencie	Bioekvivalenčné štúdie	Kvalitatívne posúdenie, In vitro dáta, (non)klinické štúdie
Možné procesy registrácie	CP, NP, MRP, DCP	CP (biotechnologický postup výroby)

Základný princíp dokladovania údajov pre registráciu biosimilars

- Cieľom vývoja biosimilárneho lieku pre registráciu **nie je** dokladovať účinnosť v liečbe pacienta
(to už bolo potvrdené pre referenčný liek!!)
- **Cieľom je dokladovať biosimilaritu!!**
- To znamená:
 - Klinická štúdia pre biosimilar je založená na modeli potvrdenia mechanizmu účinku referenčného lieku pre liečbu pacientov
 - Klinická štúdia ktorá sa realizuje, reprezentuje čo možno najcitlivejší model k možnému preukázaniu prípadných rozdielov pre indikácie v porovnaní s referenčným liekom
 - PRETO design klinickej štúdie pre dokladovanie účinnosti pre biosimilar môže byť (a často aj je) celkom iný od bežných požadovaných designov klinických štúdií v štandardných guidelineoch pre klinické štúdie na preukázanie účinnosti referenčného lieku (v guidelineoch)

Schéma registračných požiadaviek pre biosimilars



Jan Mazag

Source: Falk Ehmann, EMA, modified

Požiadavky na údaje v registračnej dokumentácii pre biosimilars

Module 1 - Normal Requirements

Module 2 - Normal Requirements

**Integrated CE
(Comparability Exercise)**

Quality, Module 3 - FULL + CE

Non-clinical, Module 4 - Reduced = CE

Clinical, Module 5 - Reduced = CE

Súhrn základných princípov pri registrácii biosimilárnych liekov

- Štandardný prístup pre generické lieky (demonštrácia bioekvivalencie s referenčným liekom) nie je pre biologické/biologicky odvodené lieky vhodný, vzhľadom na komplexnosť molekuly biosimilárnych liekov.
- Princíp porovnania podobnosti je založený na špecifickom posúdení prípadných zmien vo výrobnom postupe pre biosimilárny liek na klinickú účinnosť
- Posúdenie registrácie pre daný biosimilárny liek je založený
 - a) na použití najnovších analytických metódach,
 - b) na zhodnotení použitého výrobného postupu,
 - c) na najnovších klinických skúsenostiach zameraných na identifikáciu akceptovateľných prípadných odlišností bez vplyvu na rozdiely v účinnosti, (špecifické klinické cieľové parametre pre charakteristiku účinku oproti referenčnému biologickému lieku)

Súhrn základných princípov pri registrácii biosimilárnych liekov

- Dávkovanie a spôsob podávania biosimilárneho lieku má byť rovnaký ako u referenčného lieku. Ak je iný, dodatočné štúdie zamerané na tieto rozdiely musia byť predložené.
- Nie je prípustné pre biosimilárne lieky spôsobom Q – full NC reduced C reduced priznať výhody v účinnosti
- Veľký dôraz sa kladie na údaje o kvalitatívnych parametroch v súvislosti s preukázaním relevantných podobností v účinnej látke biosimilárneho lieku v porovnaní s referenčným biologickým liekom
- Ak sú identifikované rozdiely v kvalitatívnych parametroch, predklinické a klinické štúdie musia byť založené na preukázaní, že tieto prípadné rozdiely nemajú relevantný vplyv na účinnosť a bezpečnosť v porovnaní s referenčným biologickým liekom
- Ak metódy preukážu významné rozdiely medzi biosimilárnym a referenčným liekom, koncept registrácie biosimilárneho lieku nie je akceptovaný a dokladovanie pre účely registrácie musí byť ako u nového lieku.

Guideline pre biosimilárne lieky s obsahom monoklonálnych protilátok

- **Kedy sú potrebné a aké predklinické štúdie**
 1. ***Identifikácia faktorov pre potreby stratégie d'alších predklinických štúdií = step 1***
 - Quality differences...
 2. ***In vitro farmakodynamické štúdie = step 2***
 - Väzba na cieľ (receptor, antigény, enzýmy,..) ktoré sú známe pre účinnosť/nežiaduce účinky referenčného lieku, funkčnosť väzby, následná kaskáda dejov, intracelulárne aktivity,... Použité zvieratá!
Farmakologicko/toxikologické aspekty vyjasniť
 3. ***In vivo farmakokinetické / farmakodynamické štúdie = step 3***
 - Závisí na kroku 2 a 3 (napr. biotechnologicky vyrábané proteíny – účinok len in vivo - preto je potrebné aj tieto pri určitých skupinách, znovu druh použitých zvierat!!
 4. ***Štúdie toxicity = step 4***
 - *Závisia znovu na výsledkoch v predchádzajúcich bodoch*

- **Kedy sú potrebné a aké klinické štúdie**

1. ***Porovnávacie PK štúdie na preukázanie rovnocenného PK profilu sú základom pri registrácii***

- Design závisí od PK vlastností – kde je cieľ pôsobenia, linear alebo non-linear PK referenčného lieku, eliminácia, čas absorpcie,..., prevažne BE kritéria avšak definované pred štúdiou, PK u pacientov nie dobrovoľníkov

2. ***K PK štúdiám sledovanie PD markerov je potrebné všade ak sa dá***

- Napr počet neutrofilov na zhodnotenie účinku G-CSF, redukcia vírového zaťaženia pri HCV pre alfa-interferony, MR p nálezy pre MS liek, glykémia pre inzulíny,...

3. ***Vo všeobecnosti a v závislosti od predchádzajúcich výsledkov PK/PD sú postačujúce. Ak aj štandardné klinické skúšky potom zamerané na preukázanie, že získané rozdiely nemajú vplyv na rozdiel v účinku alebo na bezpečnosť v porovnaní s R.***

Iné ako štandardne pre nové molekuly, ale či sú klinicky významné rozdiely. napr imunogenicita – meranie protilátok a titer protilátok ,...nižší vs vyšší titer, extrapolácia na iné ochorenia pri rovnakom mechanizme účinku

Analytické metódy

- Nová metóda v kvalitatívnej analýze - **fingerprint-like similarity**
- Viac údajov v časti kvality = reward (menej klinických dát)
- Pre fingerprint-like similarity, potrebné :
 - Väčší počet šarží pre referenčný liek a biosimilar
 - Rôzne analytické metódy
 - Štatistické analýzy
- Vyžaduje sa štatistické zhodnotenie výsledkov analýz

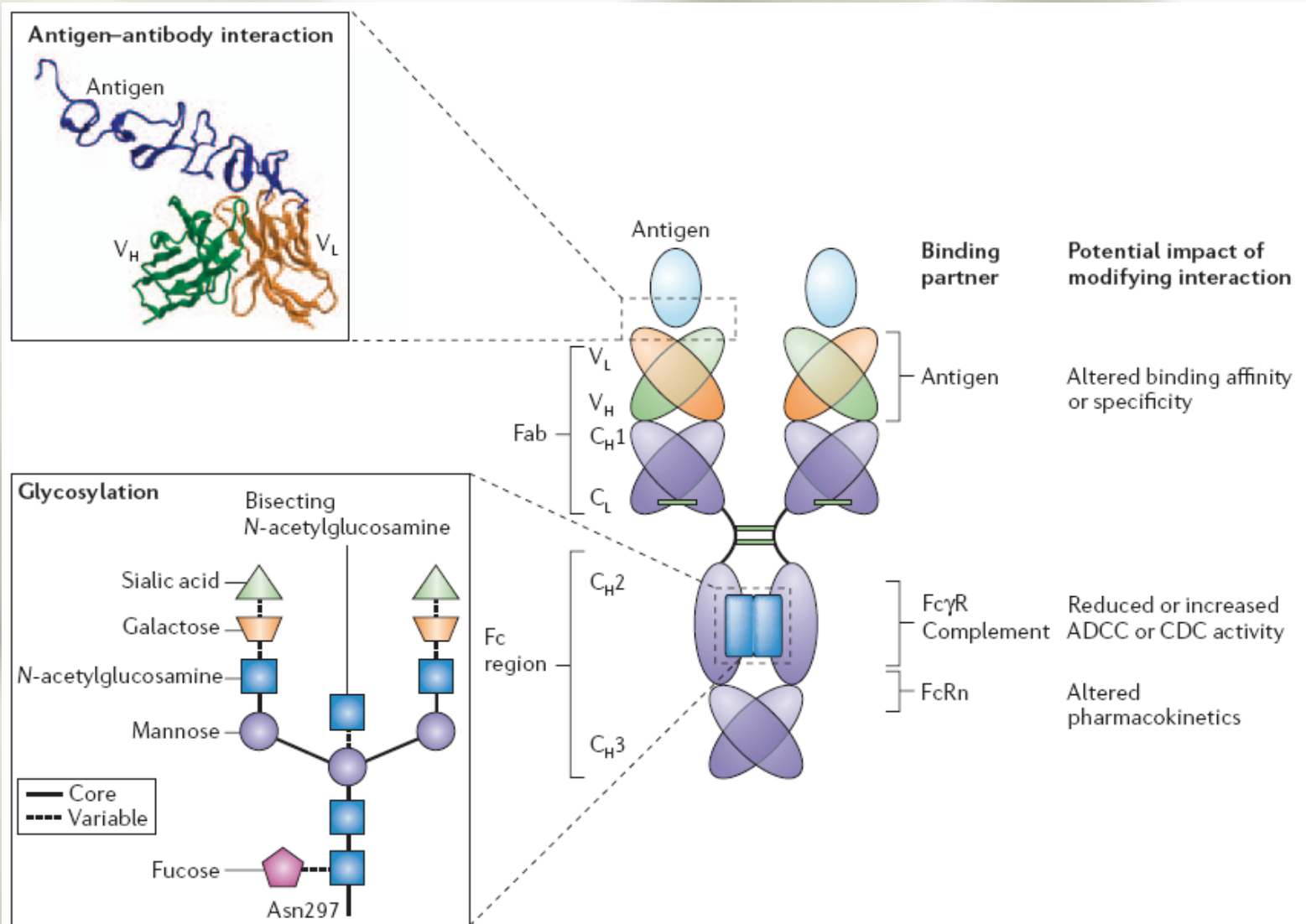


Súčasn \acute{e} analytick \acute{e} met \acute{o} dy: zv \acute{y} šenie citlivosti a nov \acute{e} možn \acute{o} sti

- Charakteristika fyzik \acute{a} lno-chemick \acute{y} ch vlastn \acute{o} st \acute{i} , napr.
 - Kapil \acute{a} rna elektrofor \acute{e} za s laserom indukovanou fluorescen \acute{c} nou detekciou (CE-LIF)
 - Techniky hmotnostnej spektrofotometrie (napr. MALDI-TOF)
 - Nukle \acute{a} rna magnetick \acute{a} rezonancia
- Interakcia antigen-protil \acute{a} tka napr.
 - Plasmon povrchov \acute{a} rezonancia
- Detekcia sekund \acute{a} rnych štrukt \acute{u} r molekuly, napr.
 - Cirkul \acute{a} rny dichroizmus v bl \acute{i} zk \acute{y} ch a d \acute{a} lek \acute{y} ch UV-spektr \acute{a} ch

Product	Specificity	Potency assay	Comments
Avastin (Bevacizumab)	Anti-VEGF	anti-proliferation bioassay (inhibition of rhVEGF-induced proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells HUVEC). (relative number of viable cells, quantified by fluorescence)	Assay chosen as drug substance release test based on its sensitivity (ability to detect significant changes in the activity), robustness, precision (RSD<10%) and accuracy (98-102%)
Simulect (Basiliximab)	Anti-CD25	Inhibition of binding of radiolabelled IL-2 to IL-2 receptor expressed on T-lymphocytes (and thus inhibition of lymphocyte proliferation)	
Synagis (Palivizumab)	Anti-RSV	In vitro: RSV Microneutralisation Assay, RSV Fusion Inhibition Assay, BIAcore Analysis In vivo potency: Reduction of RSV titre in the lungs of infected cotton rats	Comparison of different predecessor products with palivizumab during development
Tysabri (Natalizumab)	Anti- α 4-integrin	In vitro assay: Ability to bind α 4-integrins and block its interaction with its co-receptor.	
Xolair (Omalizumab)	Anti-IgE	Inhibition of binding: Ability of omalizumab to inhibit binding of IgE to its receptor	Shown to correlate to the inhibition of release of histamine

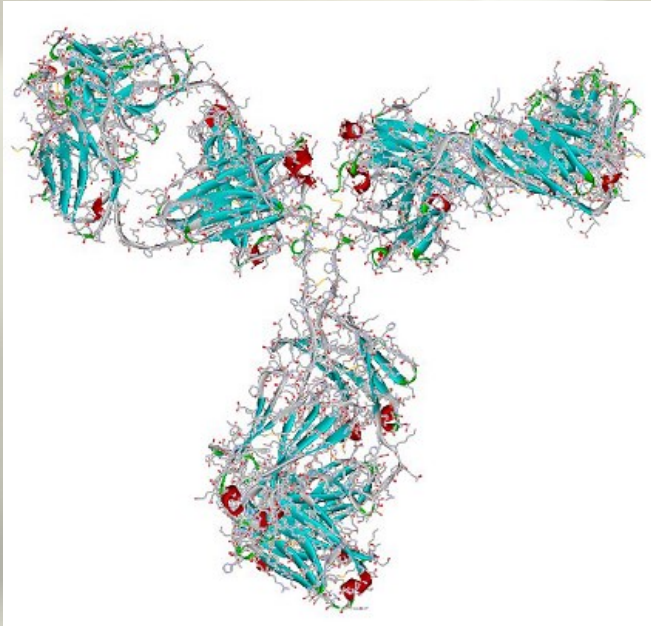
Zložitosť molekuly monoklonálnych protilátok



Jan Mazag

Carter PJ: Potent antibody therapeutics by design, *Nature Rev Immunol* 6, 343 (2006)

Možné rozdiely detegované kvalitatívnymi metódami



- **Heterogenita pri porovnaní samotnej MAb**
 - modifikácia v aminokyselinách (terminálne štiepenie, zmeny, oxidácia, deaminácia)
 - glykolyzácia
- **Nečistoty produktu**
 - dimery, agregáty
 - fragmenty
- **Nečistoty z výroby**
 - DNA z hostujúcej bunky, proteíny
 - výluhy kolóny

Multifunkcionalita Mab

- Vázba na antigén
 - Inhibícia väzby ligandu na receptor
- Vázba na bunkové receptory

Fc receptor proteiny na povrchu určitých buniek - [B lymphocytes](#), folikulárnych dentrických buniek , makrofágov, neutrofilov ažírnych buniek - s protektívnym vplyvom na imunitný systém

 - Fc-gamma-RI
 - Fc-gamma-RII
 - Fc-gamma-RIII
 - FcRn
- Ďalšie väzby
- Relatívne vplyv na funkcie ďalej sú väčšinou neznáme

Predklinické testy : použitie druhu zvierat

Základ: Použitelnosť výsledkov predklinických testov pre biologicky podobné lieky závisia od použitého druhu zvierat'a (species-specific).



Vhodné druhy zvierat v predklinických testoch sú základom pre citlivosť a relevantnosť predklinických štúdií vzhľadom na expresiu receptora alebo antigenu (zvlášť v prípade MAb)*.

Preto sú pre účely biosimilars predpísané druhy zvierat na vykonanie predklinických štúdií

Praktické závery pre nemocničných lekárnikov – take home message

Biologické lieky a biosimilárne lieky

- Biologické lieky – veľké a komplexné molekuly , zložitý proces výroby – stupeň prirodzenej variability v molekule pri rovnakej účinnej látke
- Rovnaká variabilita aj pre biosimilárne lieky
- Variabilita a prípadné rozdiely medzi biosimilárnym liekom a referenčným biologickým liekom je preukázaný, že nevplýva na účinnosť a bezpečnosť
- biosimilar - použitie v rovnakej dávke na liečbu rovnakých ochorení
- Informácia že liek je biosimilar je uvedený v časti 5.1 SmPC

Posúdenie biosimilárneho lieku v procese registrácie

- Porovnanie s referenčným biologickým liekom – s cieľom, že nie sú významné rozdiely medzi nimi
- Zhodnotenie kvalitatívnych parametrov – komplexné porovnanie štruktúry a biologickej aktivity účinných látok
- Zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti– s cieľom, že nie sú významné rozdiely v ich účinnosti a rizikách vrátane rizika na imunitné reakcie

Posúdenie zameniteľnosti

- Nie je súčasťou EMA hodnotenia. To je v kompetencii jednotlivých štátov, spôsobu organizácie zdravotnej starostlivosti, poznania všetkých aspektov registrácie a stavu pacienta. Pre prechod z jedného lieku na druhý dôležitú úlohu zohrávajú lekári a lekárnici.

Program vývoja – stepwise prístup – portovnávacie analýzy- porovnanie biosimilárneho lieku vs biologického lieku z pohľadu kvalitatívnych parametrov, účinnosti a bezpečnosti:

- 1) Komplexná fyzikálnochemická a biologická charakteristika
- 2) Predklinické in vitro a in vivo štúdie
- 3) Klinické štúdie

Body 2+3 – stupeň požiadaviek a design narastá v závislosti od dôkazov dosiahnutých v predchádzajúcich analýzach

Cieľ: vylúčiť každú relevantnú rozdielnosť medzi biosimilárnym liekom a jeho referenčným liekom – pričom dôraz sa kladie na citlivosť v oblasti designu, populácie, cieľových parametroch pre preukázanie dopadu vyplývajúceho z rozdielností detekovaných v predchádzajúcich analýzach.

Epoetin Alfa

- Biosimilars Abseamed, Binocrit, Epoetin Alpha Hexal
- Reference biological product – Eprex
- Treatment of anaemia in patients with chronic kidney failure, in patients receiving chemotherapy, to increase the amount of blood

Epoetin Zeta

- Retacrit, Silapo – biosimilars
- Eprex (epoetin alfa) – reference biological product
- Treatment of anaemia in patients with chronic kidney failure, in patients receiving chemotherapy, to increase the amount of blood

Somatropin

- Biosimilars Omnitrope
- Reference biological product – Genotropin
- Same indication:
 - Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone in children, associated with Turner syndrome or with chronic renal insufficiency
 - Growth disturbance in short children born small for gestational age
 - Prader-Willi syndrome
 - Replacement therapy in adults with pronounced growth hormone deficiency

- Biograstim, Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio – biosimilars
- Indication:
 - neutropenia (duration and occurrence shortening in patients with chemotherapy)
 - mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC)
 - severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia
 - persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/l$) in patients with advanced HIV infection

- Reference biological medicine – Neupogen
- Quality – biosimilarity was shown between biosimilar and reference biological medicine
- Nonclinical studies – pharmacodynamic and toxicology studies – in vivo pharmacodynamic study with neutropenic rats, local sensitivity in rabbits, chronic toxicity
(missing studies: single dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, reproduction toxicity)
- Efficacy – clinical studies – 2 phase I studies to compare pharmacodynamic, pharmacokinetic and safety in single dose and multiple dose administration
- 1 phase III study – double-blind randomised – therapeutic equivalence was shown between Nivestim and Neupogen in prophylaxis of neutropenia in patients with myelosuppressive chemotherapy
(missing studies: dose dependance study, studies for other indications)
- Safety – assessed during phase III study – comparable with reference biological medicine.

Zameniteľnosť / Substitúcia

- **Hodnotenie zameniteľnosti nie je v kompetencii EMA**
- **Tieto postupy nie sú súčasťou zhodnotenia o registrácii, ktoré vykonáva EMA.**
- **Rozhodnutie o zameniteľnosti/substitúcii je v kompetencii príslušného štátu (rozdiely v postupoch v liečbe, akceptácia lekárov, poznanie regulačných postupov a hodnotenia účinnosti, bezpečnosti, a pod.)**

Zmeniteľnosť USA



- Zámer – zameniteľnosť bez potreby interferencie s lekárom
- Okrem konceptu registrácie biosimilárneho lieku, žiadateľ musí preukázať:
 - Biosimilar musí preukázať rovnaký klinický účinok ako referenčný liek u každého pacienta
 - Nie je zvýšené riziko pri prechode medzi liekmi.
- Možnosť dvoch postupov (i.e. zameniteľnosť dokladovať v post-registračných štúdiách)
- Len v podobe názoru bez ďalších detailov o požiadavkách na post-registračné štúdie
- Nie je jasné kto a aké kompetencie by mal pri hodnotení týchto postupov

Zameniteľnosť v Slovenskej republike

- Nie substitúcia na úrovni lekárnik (pacienta by mal sledovať lekár aj pri liečbe biologickým liekom)
- Zameniteľnosť na úrovni lekára – áno, je dostatok vedomostí a dokladov o účinnosti, bezpečnosti a indikácii na základe požiadaviek na registráciu biosimilárnych liekov pri súčasnom stave poznania vedy
- Vigilancia – rovnaká pre biosimilárny liek ako pre biologický referenčný liek, v niektorých prípadoch aj ďalšie požiadavky pre biosimilárne lieky v rámci PSUR sú súčasťou registrácie.

Ďakujem

jan.mazag@sukl.sk

ATC skupina: L01XC
 Úhrada poisťovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby
 (v Euro)

L01XC 07 Avastin, bevacizumab zelená
 L01XC03 Herceptin, trastuzumab modrá
 L01XC02 Mabthera, rituximab červená
 L01XC06 Erbitux, cetuximab svetlomodrá
 L01XC08 Vectibix, panitumimab žltá
 L01XC04 MabCampath, alentuzumab ružová

