

# Biosimilars in der klinischen Anwendung

T. Hohlfeld

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie



## Übersicht

Definitionen  
Begriff der „Ähnlichkeit“  
Besonderheiten und Probleme  
Regularien und Guidelines  
Biosimilares Heparin  
Zusammenfassung/Fazit



## Übersicht

Definitionen  
Begriff der „Ähnlichkeit“  
Besonderheiten und Probleme  
Regularien und Guidelines  
Biosimilares Heparin  
Zusammenfassung/Fazit

## Definitionen

1

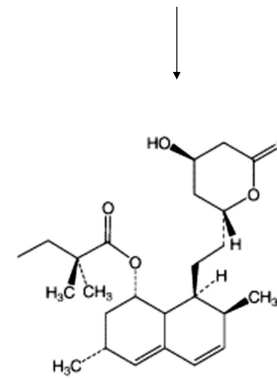
- Generikum** Kopie eines Medikaments mit einem identischen synthetischen Wirkstoff. Kann sich vom Originalpräparat bzgl. Hilfsstoffe und Herstellungstechnologie unterscheiden.
- Biosimilar** Biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, für welches in Vergleichsstudien (Qualität, nicht-klinisch, klinisch) gezeigt wurde, dass es gegenüber dem Referenz-Biopharmazeutikum „ähnlich“ ist.
- „Biobetter“** Biopharmazeutikum, welches gegenüber einem Referenzprodukt bzgl. Wirksamkeit und/oder Sicherheit überlegen ist. Gilt als neues Biopharmazeutikum (New Molecular Entity).



# Übersicht

- Definitionen
- Begriff der „Ähnlichkeit“
- Besonderheiten und Probleme
- Regularien und Guidelines
- Biosimilares Heparin
- Zusammenfassung/Fazit

## Simvastatin (Zocor)



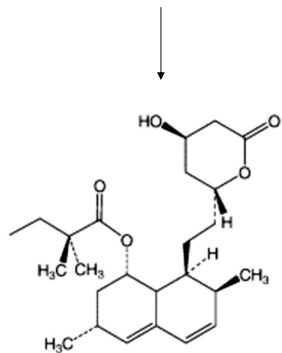
identische  
Struktur, Aktivität  
und Bioäquivalenz

AUC,  $B_{max}$ ,  $T_{max}$ , BV  
(90% KI) innerhalb  
80-125 % im Vergleich  
zum Original

### Generika:

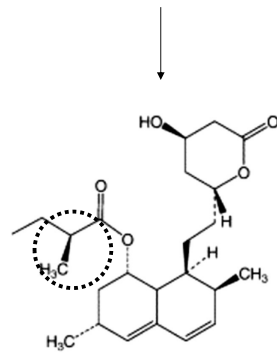
- Simva-Aristo
- Simvadura
- Smvagamma
- Simva-Henning
- Simvalip
- Simvastatin AbZ
- Simvastatin acis
- Simvastatin AL
- Simvastatin account
- Simvastatin CT
- Simvastatin dura
- Simvastatin Heumann
- Simvastatin Krewel
- Simvastatin Pfizer
- Simvastatin ratiopharm
- Simvastatin real
- Simvastatin saar
- Simvastatin STADA
- Simvastatin Teva

## Simvastatin



- **Hypercholesterinämie**
- **Kardiovaskuläre Prävention bei normalem oder erhöhtem S-Cholesterin**

## Lovastatin



- **Hypercholesterinämie**

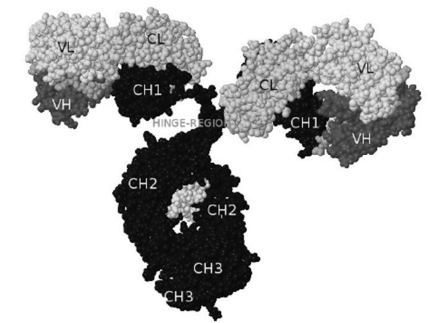
## Kategorien pharmakologischer Wirkstoffe <sup>8,16</sup>



**atorvastatin**  
Molecular weight  
= 558 Daltons  
0 amino acids



**Interferon-alpha**  
Molecular weight  
= 19,625 Daltons  
~165 amino acids

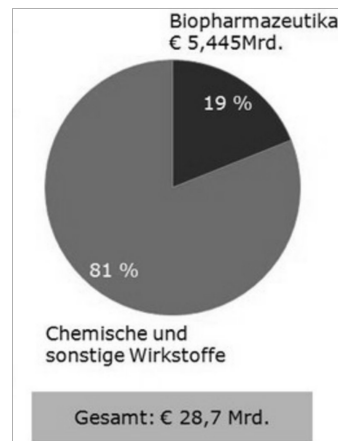


**Antibody (IgG)**  
Molecular weight  
= 150,000 Daltons  
~1,300 amino acids

# Biopharmazeutika

- Interferon beta
- Interferon alpha
- Monokonale Antikörper (diverse)
- FSH
- Erythropoetin
- GCSF
- Somatotropin
- Insulin
- Enzyme
- Heparine (UFH, NMH)

Anteil Biopharmazeutika am Pharmamarkt  
(netto, Deutschland, 2011)

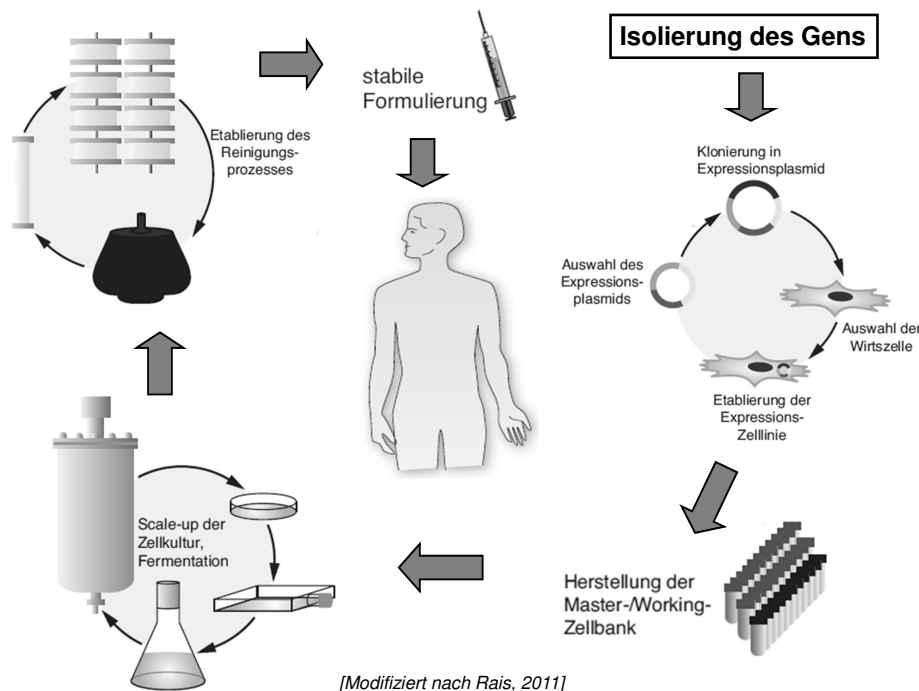


(Nach Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen, Quelle: Boston Consulting)

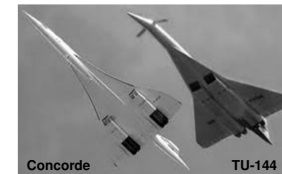
# Biopharmazeutika

- Diffizile Wirkmechanismen
- Zentrales Zulassungsverfahren (EMA)
- Minimale Änderungen von Herstellung oder Struktur können Wirksamkeit und Sicherheit kritisch beeinflussen
- Identität abhängig vom komplexen Herstellungsverfahren

*"The process is the product"*



# Biosimilars



Andere Bezeichnungen:

- Me-too biologics
- Biogenerics
- Similar biopharmaceuticals
- Non-innovator proteins

- Kopien EU-zugelassener Biopharmazeutika mit Vermarktung nach Patentablauf
- „Ähnlichkeit“ mit Originalwirkstoff
- Zwar identische Aminosäuresequenz, aber:
- Prozess-spezifische Verunreinigungen, "host cell protein", Proteinaggregate, anderes Glykosylierungsmuster, Oxidations- und Deamidierungsprodukte etc.
- Bestehende Unterschiede dürfen Sicherheit und Wirksamkeit jedoch nicht beeinträchtigen!



# Übersicht

- Definitionen
- Begriff der „Ähnlichkeit“
- Besonderheiten und Probleme
- Regularien und Guidelines
- Biosimilares Heparin
- Zusammenfassung/Fazit

# Zugelassene Biosimilars in der EU

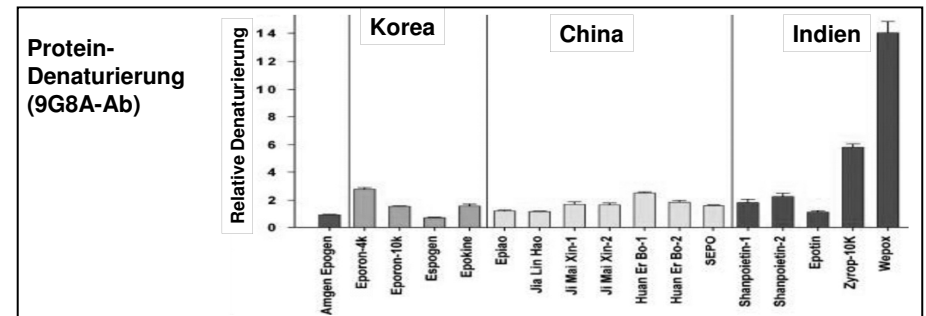
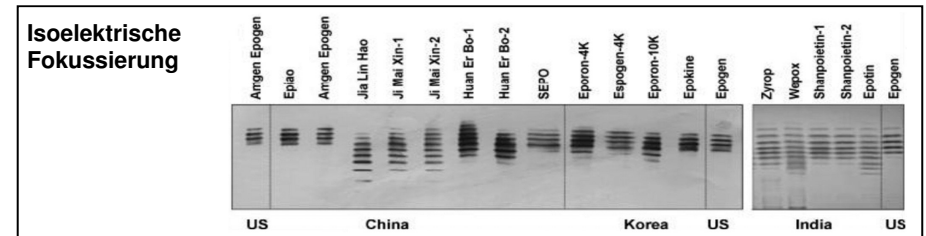
INN	Biosimilar	Reference Product
Somatropin	Omnitrope® (Sandoz) 5mg/1,5ml = 249,89€	Genotropin® (Pfizer) 5mg/Zkp = 303,01€
Epoetin alfa	Binocrit® (Sandoz) Epoetin alfa® (Hexal) Abseamed® (MAP) 6x1000IE = 54,34€	Eprex®/ Erypo® (J&J) 6x1000IE = 54,34€
Epoetin zeta	Silapo® (Stade Arzneimittel) Retacrit® (Hospira)	
Filgrastim	Biograstim® (ABZ-Pharma) Ratiograstim® (Ratiopharm) Tevagrastim® (Teva) Filgrastim Hexal®, Zarzio® (Sandoz) Nivestim® (Hospira) Grastofil® (Apotex) 5x30MioE = 615,16€	Neupogen® (Amgen) 5x30MioE = 891,52€
Follitropin alfa	Ovaleap® (Merckle Biotech)	Gonal® (Merck Serono)
Infliximab	Inflectra® (Hospira) Remsima® (Celltrion)	Remicade® (Janssen Biol.)

## Biosimilars: Allgemeine Anforderungen im Vergleich zum Referenzprodukt

Aminosäuresequenz	identisch
Glykosylierungsmuster	darf abweichen*
Formulierung	darf abweichen*
Applikationsform	darf abweichen*
Applikationsweg	identisch

\*) sofern ohne negativen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit

## Beispiel: Erythropoetin



## Reditux: Kopie von Rituximab - Biosimilar ?

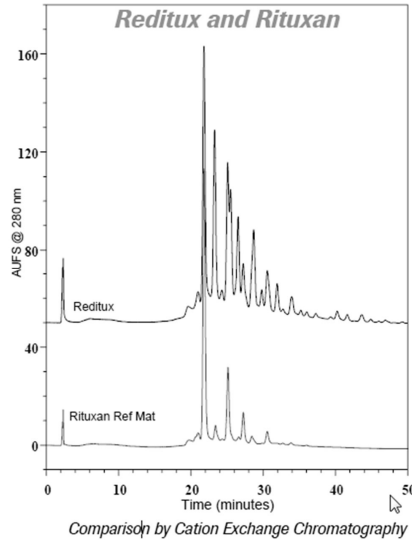


Identische Aminosäuresequenz -

Jedoch nicht vergleichbar:

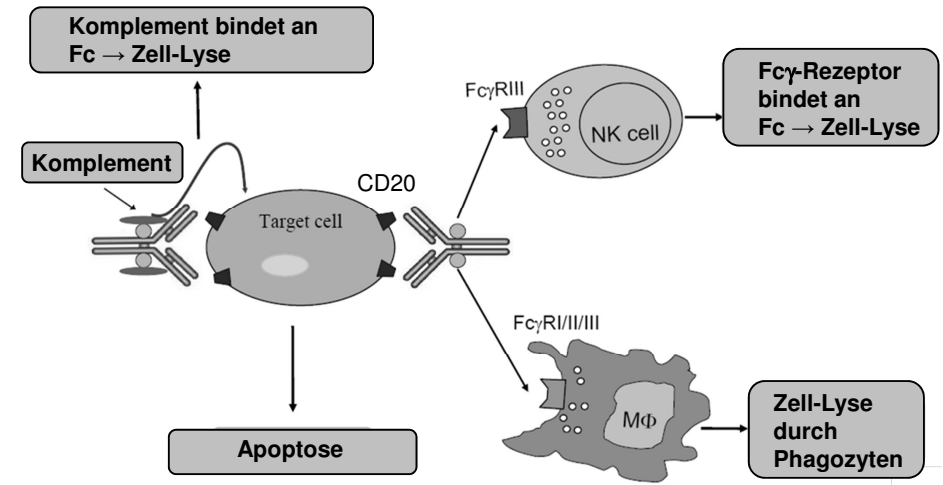
- Host cell protein Gehalt (höher)
- Gehalt an Proteinaggregaten
- Glykosylierung
- immunsuppressive Wirkung
- Ladungsverteilung

Publizierte PK/PD-Daten:  
nur 17 Patienten



Quelle: Roche, 2010

## Wirkungsweise von Antikörpern am Beispiel von Rituximab: vielseitig und komplex



## Übersicht

Definitionen

Begriff der „Ähnlichkeit“

Besonderheiten und Probleme

Regularien und Guidelines

Biosimilares Heparin

Zusammenfassung/Fazit

## Vergleich der Anforderungen für die Zulassung von Generika und Biosimilars

3,9

### Generika



- Pharmazeutische Qualität
- Bioäquivalenz

### Biosimilars

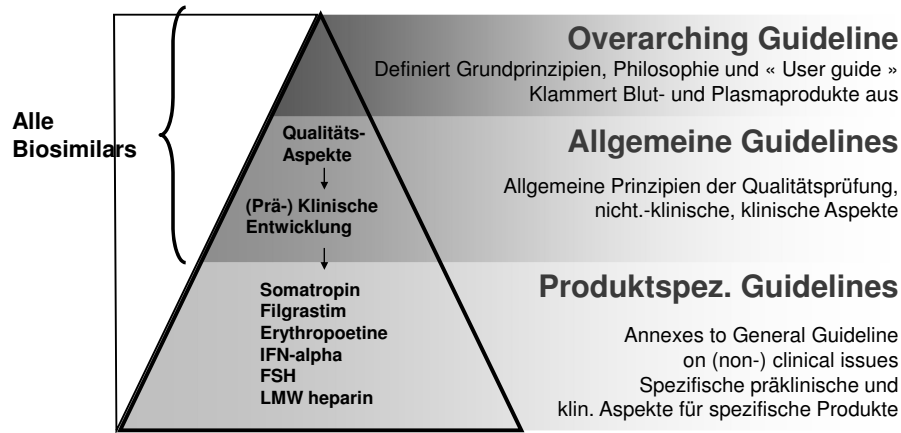


- Zentr. Zulassungsverfahren
- Pharmazeutische Qualität
- Detailangaben über Herstellungsprozess
- Bioäquivalenz
- Präklinische Untersuchung incl. Toxikologie
- Klinische Studien (Phasen 1, 3 und 4)
- Pharmakovigilanz

Vergleichbarkeit (!) mit Referenzprodukt

# EMA-Guidelines zur Biosimilar-Entwicklung

5



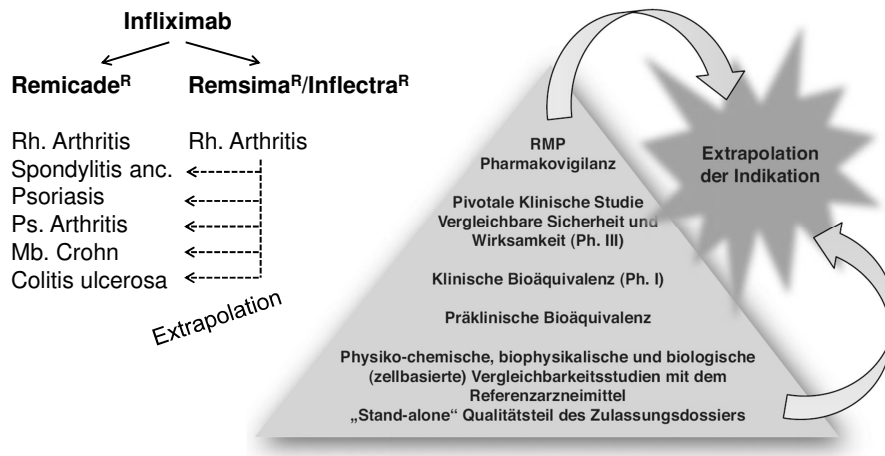
# Übergreifende und produktklassenspezifische Guidelines der EMA zur Entwicklung von Biosimilars

<b>Guideline on similar biological medicinal products</b> CHMP/437/04  <b>Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotech-Derived Proteins</b> EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005  <b>Similar Biol. Med. Prod. Cont. Biotech-Derived Proteins</b> EMEA/CHMP/BWP/49348/2005	→	<b>Monoclonal Antibodies</b> EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
	→	<b>Interferon beta</b> CHMP/BMWP/652000/2010
	→	<b>Follicle stimulating hormone</b> CHMP/BMWP/671292/2010
	→	<b>Erythropoietins</b> EMA/CHMP/BMWP/301636/08
	→	<b>Granulocyte-Colony-Stim. Factor</b> EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
	→	<b>Human Insulin</b> EMA/CHMP/BMWP/32775/2005
→	<b>Somatropin</b> EMA/CHMP/BMWP/94528/2005	
→	<b>Low Molecular Weight Heparins</b> EMA/CHMP/BMWP/118264/2007	

# Extrapolation der Indikation

15

- Grundsätzlich wird i. R. d. Zulassung jede Indikation separat betrachtet
- Extrapolation von Daten aus „sensitiver Indikation“ möglich
- Sofern Wirkprinzip in weiteren Indikationen identisch



# Substitution durch Biosimilars

19, 20

Umstellung von Original auf Biosimilar oder zwischen Biosimilars unter verstärkter Überwachung

Automatische Substitution in der Apotheke ist in Deutschland nicht zulässig (außer wirkstoffgleiche Biosim.)

Verwechslungsgefahr: Teils gleiche Wirkstoffbezeichnungen von Original und Biosimilar

Biosimilars zum Referenzprodukt Erypo®	Originalpräparate der ersten Generation	Originalpräparate der zweiten Generation
Epoetin alfa <sup>1</sup> • Abseamed® • Epoetin alfa Hexal® • Binocrit®	Epoetin beta • Neorecormon®	Methoxy-PEG-Epoetin beta • Mircera®
Epoetin zeta • Retacrit® • Silapo®	Epoetin alfa • Erypo®	Darbepoetin alfa • Aranesp®
	Epoetin theta <sup>1</sup> • Biopoin® • Eporatio®	Peginesatid <sup>2</sup> • Omontys®

# Ablehnungen/Marktrücknahmen

INN	Biosimilar	Status
<b>Interferon alfa</b>	Alpheon (Biopartners)	Abgelehnt im Juni 2006
Gründe:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mangelnde Daten zur pharmazeutischen Stabilität</li> <li>Validierung des Herstellungsprozesses</li> <li>Geringere Efficacy in klinischer Studie</li> </ul>	
<b>Human insulin</b>	Insulin Marvel short Insulin Marvel Intermediate Insulin Marvel long	Widerruf der Zulassung im November 2012
Gründe:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mangelnde Evidenz für Vergleichbarkeit mit Referenz (Humulin)</li> <li>Nicht genug Informationen zum Herstellungsprozess</li> <li>Zweifel an der vergleichbaren Wirksamkeit</li> </ul>	

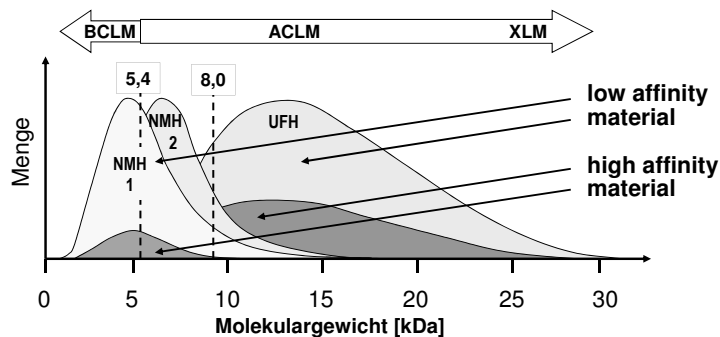


# Übersicht

- Definitionen
- Begriff der „Ähnlichkeit“
- Besonderheiten und Probleme
- Regularien und Guidelines
- Biosimilares Heparin
- Zusammenfassung/Fazit

# Niedermolekulare Heparine (NMH)

- Glukosaminoglykane aus Schweinedarm-Mukosa
- Glykanketten fraktioniert, chemisch u. enzymatisch modifiziert
- Individuelle biochemische und pharmakologische Profile
- Für jedes NMH eig. Entwicklungsprogramm (→Dosis, Indikation)



# Mechanismen, die therapeutische Wirkungen von NMH beeinflussen können

- AT-abhängige Hemmung von FIIa, FXa (FIXa, FXIa, FXIIa)
- FIIa Hemmung durch Aktivierung von Heparin Kofaktor II
- Mobilisierung von TFPI aus dem Endothel
- Reduktion der Aggregierbarkeit von Erythrozyten
- Hemmung der Plättchen- P-selectin Expression
- Hemmung der vWF/GPIIb-Interaktion (Plättchen)
- Stimulation der t-PA Freisetzung
- Hemmung prokoagulatorischer Effekte von Leukozyten
- Anti-atherosklerotisch
- Anti-proliferativ, anti-metastatisch, anti-inflammatorisch
- Interaktionen mit dem Komplementsystem
- ...

## Parameter zur Beurteilung therapeutischer Wirkungen von NMH


physiko-chemisch	in vitro-Wirkungen	pharmakologische Wirkungen	Pharmakodynamik human	Klinische Anwendung
Mol. Massenverteilung	aXa-Aktivität alla-Aktivität	standardisierte experimentelle Modelle	Gesunde Dosierungen	Prophylaxe art. & ven. Thrombose
Disaccharid-Sequenzen, AT bindende Sequenzen	aPTT, Heptest & and. Assays in vitro	verschiedene Species	aXa, alla, aPTT etc. in Phase I	VTE-Therapie ACS
Terminale Gruppen	Aktivität/mg	arterielle & venöse Thrombose	Pharmakokinetik	Dialyse Extrakorp. Kreislauf
Sulfatierung	PF4-Bindung	Blutungszeit	Niereninsuffizienz	Onkologie
Verunreinigung	Neutralisation durch Protamin	aXa, alla, aPTT, Heptest in Modellen		HIT-2 Leberenzyme Osteoporose

[Subcommittee on Control of Anticoagulation, ISTH  
Harenberg et al, J Thromb Haemost 7:1222-5, 2009]

## Biosimilar-Enoxaparin

<b>Cutenox</b>	Gland Pharma	Hyderabad	India
<b>Lupenox</b>	Lupin	Mumbai	India
<b>Macparin</b>	Macleods	Mumbai	India
<b>Dynalix</b>	Biocon	Bagalore	India
<b>Flothin</b>	Ranbaxy	Gurgaon	India
<b>Hepanox</b>	Minova	Bengaluru	India
<b>Dripanina</b>	Arison	Sao Paolo	Brazil
<b>Clenox</b>	Pharmayect	Barranquilla	Columbia
<b>Dilutol</b>	Lazar	Buenos Aires	Argentina
<b>M-Enoxaparin</b>	Momenta/Sandoz	Cambridge	USA
<b>A-Enoxaparin</b>	Amphastar	Rancho Cucam.	USA
<b>Enoxaparin-teva</b>	Teva	Petach Tikwa	Israel

weitere...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500138309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500138309.pdf)

1 17 January 2013  
2  
3 EMEA/CHMP/BMWP/118364/2007 Rev. 1  
4 Committee for Medicinal products for Human (CHMP)  
5

6 Guideline on non-clinical and clinical development of  
7 similar biological medicinal products containing low-  
8 molecular-weight-heparins  
9 Draft

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)	April 2008
Adopted by CHMP for release for consultation	April 2008
End of consultation (deadline for comments)	October 2008
Draft agreed by BMWP	February 2009
Adopted by CHMP	October 2009
Draft revision agreed by BMWP	November 2012
Adopted by CHMP for release for consultation	17 January 2013
Start of public consultation	31 January 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 July 2013

## EMA-Guideline (draft) zu biosimilarem NMH

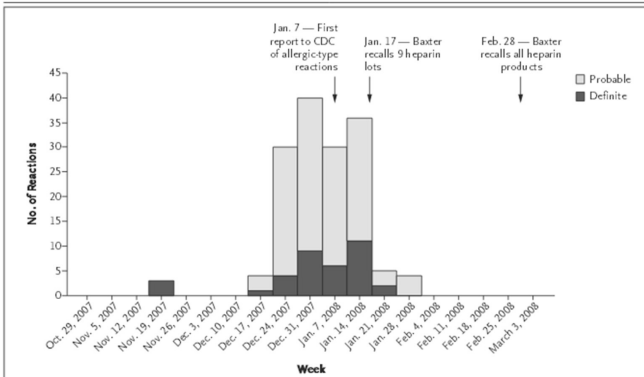
- (Fast) keine Toxikologie
- Klinische Studie nur in einem Indikationsgebiet
- Keine Berücksichtigung von Indikationen bzw. Anwendungsbereichen mit besonderen Risiken
- Extrapolation auf andere Indikationen
- Weitgehende Anlehnung an Laboranalysen



## Outbreak of Adverse Reactions Associated with Contaminated Heparin

David B. Blossom, M.D., Alexander J. Kallen, M.D., M.P.H., Priti R. Patel, M.D., M.P.H., Alexis Elward, M.D., M.P.H., Luke Robinson, B.S., Ganpan Gao, Ph.D., Rober Jennifer L. Jaeger, M.D., Marilyn Jones, R.N., M.I. Nadine Shehab, Pharm.D., Daniel Takashi Kei Kishimoto, Ph.D., Zai K. Frank Austen, M.D., Stever George Turabelidze, M. Matthew J. Arduino, Dr

**BACKGROUND**  
In January 2008, the Centers for Disease Control and Prevention investigated severe adverse reactions

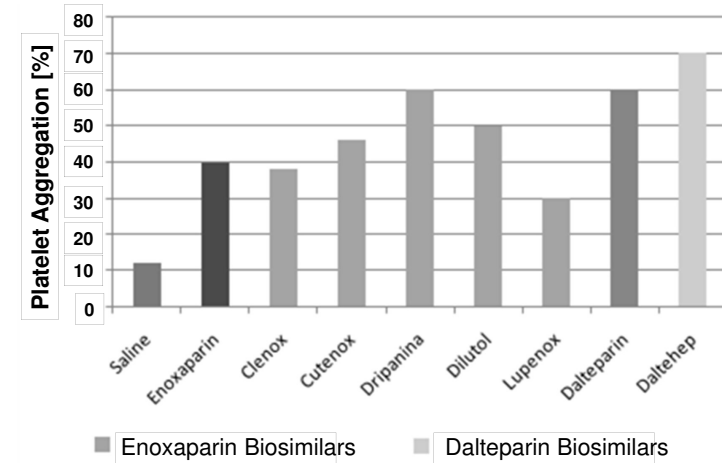


**Figure 1. Cases of Adverse Reactions Associated with Heparin, According to Week of Onset.**  
The figure shows a total of 152 cases of adverse reactions associated with heparin that were reported to the Centers for Disease Control and Prevention from November 19, 2007, through January 31, 2008.

[Blossom et al, NEJM 358:25, 2674-84, 2008]

## Unterschiede zwischen Original und 'Biosimilar' Enoxaparin: Immunogenität

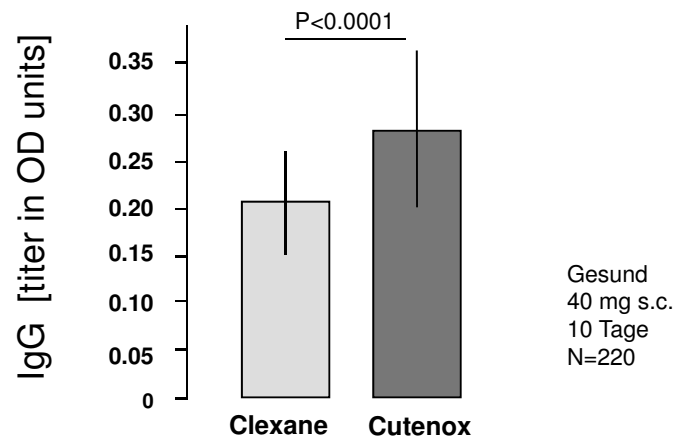
### Plättchenaktivierung mit HIT-II Plasma



Fareed et al, 2009

## Unterschiede zwischen Original und 'Biosimilar' Enoxaparin: Immunogenität

### Antiheparin/PF4 Antikörper



(Gomes et al, Clin Appl Thromb Haemost 17:66-9, 2011)

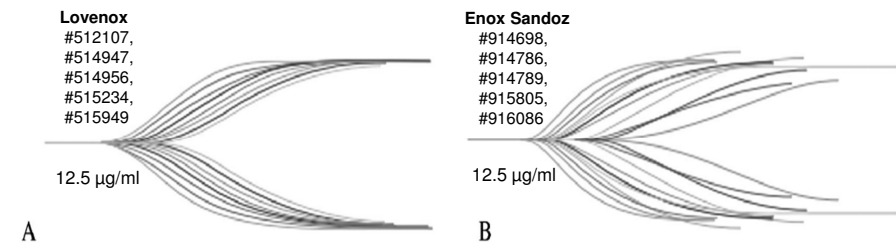
## Unterschiede zwischen Original und 'Biosimilar' Enoxaparin: Chargenvariation

### ORIGINAL ARTICLES

#### Thromboelastographic evaluation of blood coagulation in the presence of branded and generic enoxaparins

J. M. WALENGA <sup>1,2</sup>, W. P. JESKE <sup>1,2</sup>, V. ESCALANTE <sup>1D</sup>, HOPPENSTEADT <sup>2</sup>, J. FAREED <sup>2</sup>, M. BAKHOS <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Maywood, IL, USA; <sup>2</sup>Department of Pathology, Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, Maywood, IL, USA



[Walenga et al, Int Angiol 31: 517-25, 2013]



## Fazit

Biosimilars bereichern den Arzneimittelmarkt

Etablierung ist noch im Gang

Ausgefeiltes Regelwerk der Zulassung existiert schon

Weitere Anpassungen im Zulassungsverfahren stehen bevor

Biosimilars bieten Preisvorteil, jedoch begrenzt

Preissenkungen durch Wettbewerb sind wünschenswert

Begrenzte Erfahrung von Ärzten und Pharmazeuten in Routine

Problem: Extrapolation der Indikation!

Zweit- und Drittgenerations-Biologicals „überholen“ Biosimilars

Ende