

Köln, 23. Februar 2015

Zulassung und klinische Anwendung von Biosimilars

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



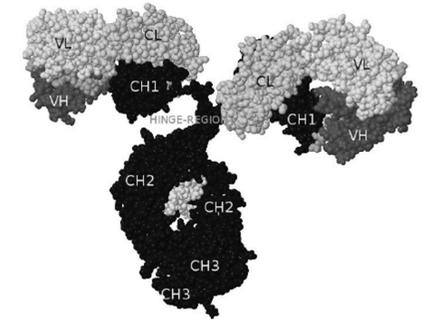
Kategorien pharmakologischer Wirkstoffe



atorvastatin
Molecular weight
= 558 Daltons
0 amino acids



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



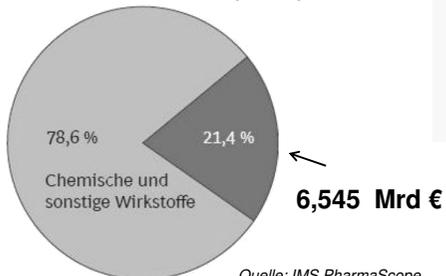
Antibody (IgG)
Molecular weight
= 150,000 Daltons
~1,300 amino acids

[<http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html>]

Biopharmazeutika

- Erythropoetine
- FSH
- Somatotropin
- Insuline
- GCSF
- Interferone alpha/beta
- Monokonale Antikörper (diverse)
- Enzyme
- Heparine (UFH, NMH)

Anteil der Biopharmazeutika am Pharmamarkt (2013)

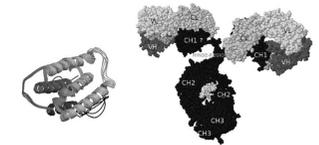


Quelle: IMS PharmaScope

2012 ⇨ 2013

Pharma gesamt: + 4,1 %
Biopharmazeutika: + 8,5 %

Biopharmazeutika



- Komplexe Wirkmechanismen
- Identität abhängig vom komplexen Herstellungsverfahren ⇒ **"The process is the product"**
- Minimale Änderungen von Herstellung oder Struktur können Wirksamkeit und Sicherheit kritisch beeinflussen

Definitionen

- Biosimilar**
- Biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel
 - Bezug auf ein Original-Biopharmazeutikum
 - Bei Proteinen identische Primärstruktur
 - Herstellungstechnologie unterscheidet sich
 - Geringe molekulare Unterschiede zu Referenz
 - Nachweis ähnlicher Qualität und Wirksamkeit sowie Bioäquivalenz im Vergleich zum Referenz-Biopharmazeutikum
- Generikum**
- Identischer synthetischer Wirkstoff wie Original
 - Bioäquivalenz
 - Herstellungstechnologie darf sich unterscheiden

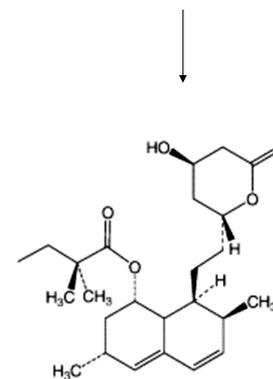
- „Me-too-Biologika“**
- Eigener Entwicklungsprozess
 - Ohne Nachweis der Vergleichbarkeit mit Referenz-Biologikum
- „Bio-Identicals“**
- Biologika mit identischen Ausgangsstoffen und gleichem Herstellungsprozess
 - Vertrieb unter verschiedenen Handelsnamen durch verschiedene Zulassungsinhaber
- „Intended Copies“**
- Ähnliche Biologika, jedoch mit unabhängigem Entwicklungsprozess
 - Kein Zulassungsprozess für Biosimilars
 - Ohne Evidenz der Vergleichbarkeit mit Referenz-Biologikum
- „Biobetter“**
- Biopharmazeutikum, das i.V. mit Referenzprodukt bzgl. Wirksamkeit/Sicherheit überlegen ist
 - „New Molecular Entity“



Übersicht

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

Simvastatin (Zocor)



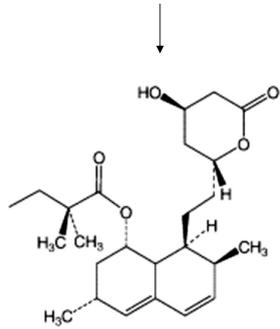
identische Struktur, Aktivität und Bioäquivalenz

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

Generika:

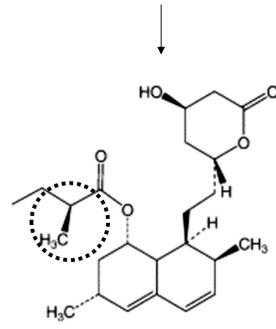
- Simva-Aristo
- Simvadura
- Smvagamma
- Simva-Henning
- Simvalip
- Simvastatin AbZ
- Simvastatin acis
- Simvastatin AL
- Simvastatin axcount
- Simvastatin CT
- Simvastatin dura
- Simvastatin Heumann
- Simvastatin Krewel
- Simvastatin Pfizer
- Simvastatin ratiopharm
- Simvastatin real
- Simvastatin saar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

Simvastatin



- primäre oder kombinierte Hypercholesterinämie
- homozygote familiäre Hypercholesterinämie
- Kardiovaskuläre Prävention bei normalem oder erhöhtem S-Cholesterin

Lovastatin



- primäre Hypercholesterinämie

Biosimilars

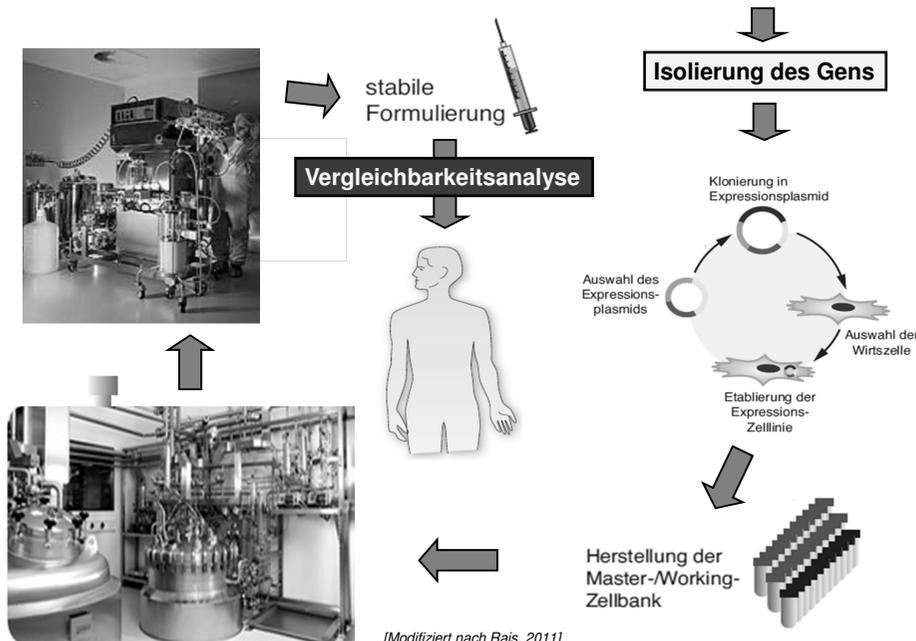


Concorde

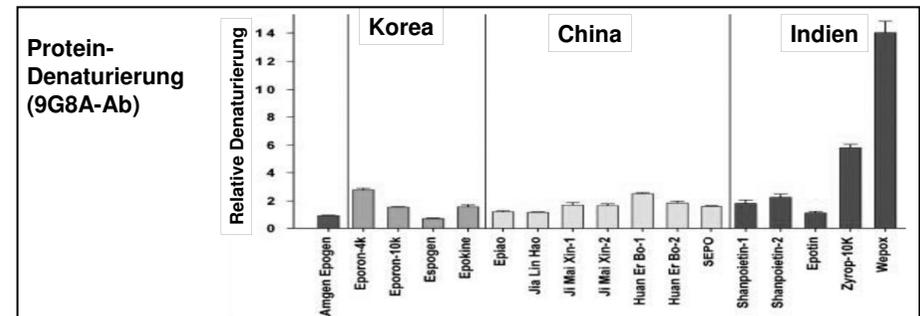
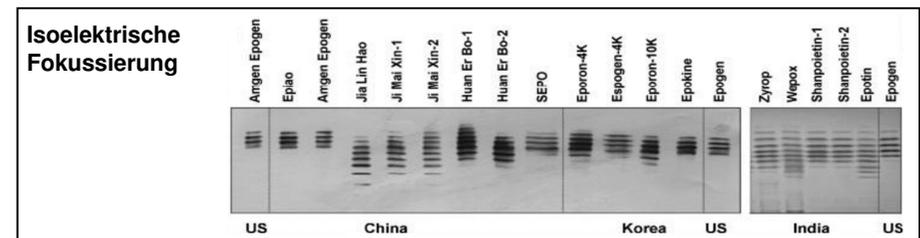
TU-144

- 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!

Eigenschaften und Qualitätsmerkmale des Referenzarzneimittels

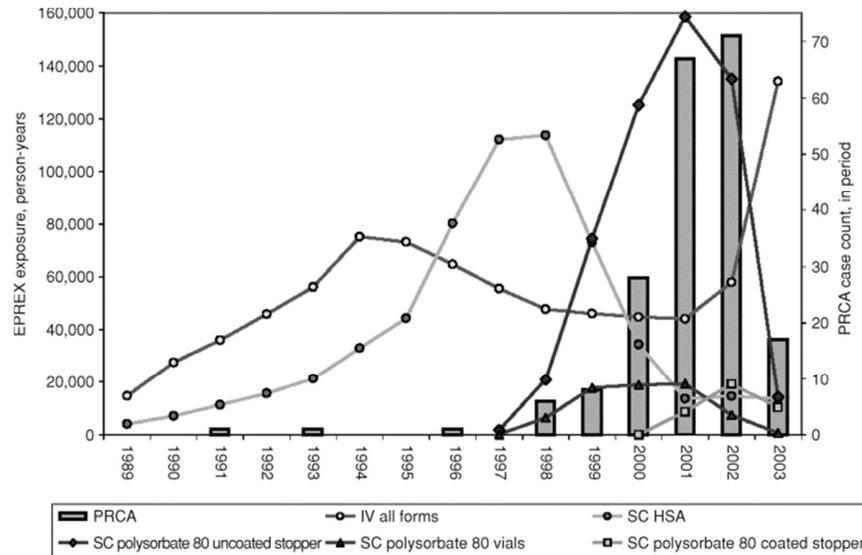


Beispiel: Erythropoetin



<http://www.3sbio.com/>

Eporex und „Pure Red Cell Aplasia“ (PRCA)



Reditux: Kopie von Rituximab - Biosimilar ?

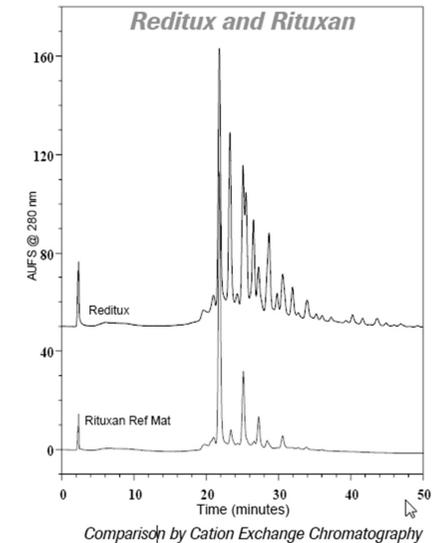


Identische Aminosäuresequenz -

Jedoch nicht vergleichbar:

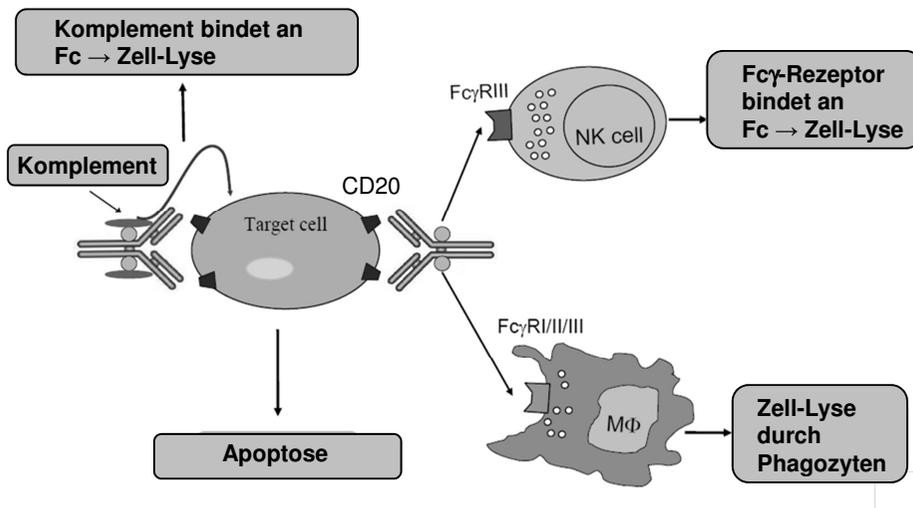
- Host cell protein Gehalt (höher)
- Gehalt an Proteinaggregaten
- Glykosylierung
- immunsuppressive Wirkung
- Ladungsverteilung

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“

Anwendung und Probleme

Regularien und Guidelines

Biosimilares Heparin

Zusammenfassung/Fazit

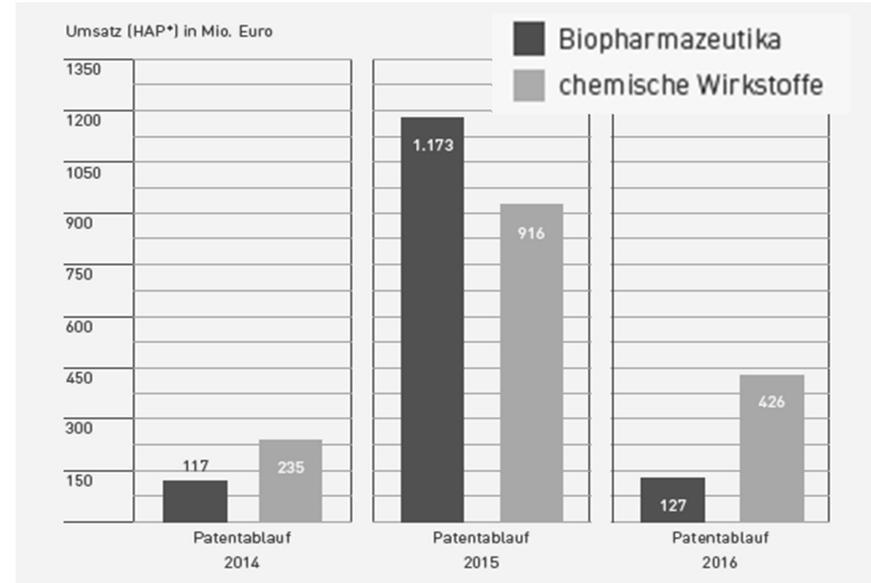
Zugelassene Biosimilars in der EU

INN	Biosimilar	Reference Product
Somatropin	Omnitrope® (Sandoz)	Genotropin® (Pfizer)
Epoetin alfa	Binocrit® (Sandoz) Epoetin alfa® (Hexal) Abseamed® (MAP)	Eprex®/ Erypo® (J&J)
Epoetin zeta	Silapo® (Stade Arzneimittel) Retacrit® (Hospira)	
Filgrastim	Zarzio® (Sandoz) Nivestim® (Hospira) Grastofil® (Apotex) Accofil® (Accord)	Neupogen® (Amgen)
Follitropin alfa	Ovaleap® (Merckle Biotech) Bemfola® (Finox)	Gonal® (Merck Serono)
Insulin glargin	Abasria® (Lilly/Boehringer)	Lantus® (Sanofi)
Infliximab	Inflectra® (Hospira) Remsima® (Celltrion)	Remicade® (Janssen Biol.)

Einsparungspotenzial: ca. 40 Mio €/Jahr

5mg/1,5ml = 249,89€
5mg/Zkp = 303,01€
6x1000IE = 54,34€
6x1000IE = 54,34€
1x75 IE = 48,31€
1x75 IE = 53,69€

Im Jahr 2015 werden umsatzstarke Biopharmazeutika patentfrei



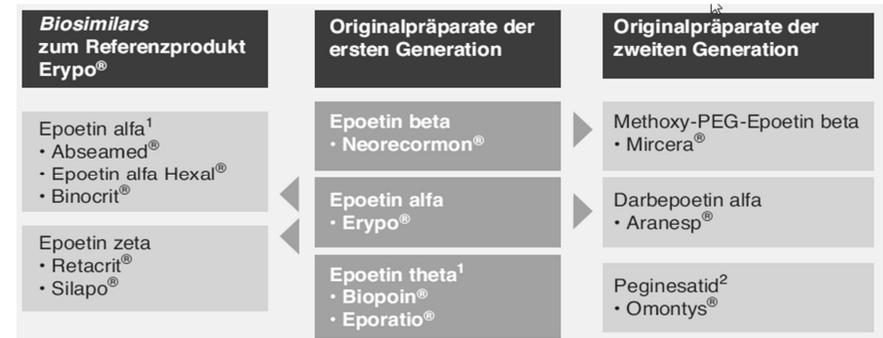
Ablehnungen/Marktrücknahmen

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

Substitution durch Biosimilars

Automatische Substitution in d. Apotheke ist in Deutschland nicht zulässig (außer wirkstoffgleiche „Biosimilars“ = Bioidenticals)

Umstellung von Original auf Biosimilar oder zwischen Biosimilars unter verstärkter Überwachung



Wirkstoffgleiche (*) Biosimilars gemäß Anlage1 zum Rahmenvertrag nach §129 Absatz 2 SGB V

	Handelsname	Pharmazeutischer Unternehmer
Epoietin alfa	Abseamed	Medice Arzneimittel
	Binocrit	Sandoz Pharmaceuticals GmbH
	Epoietin Alfa Hexal	Hexal AG
Epoietin zeta	Retacrit	Hospira Deutschland GmbH
	Silapo	cell pharm GmbH
Filgrastim	Biograstim	ct Arzneimittel GmbH
	Ratiograstim	ratiopharm GmbH

1: Stand 01.08.2011



Übersicht

Definitionen

Begriff der „Ähnlichkeit“

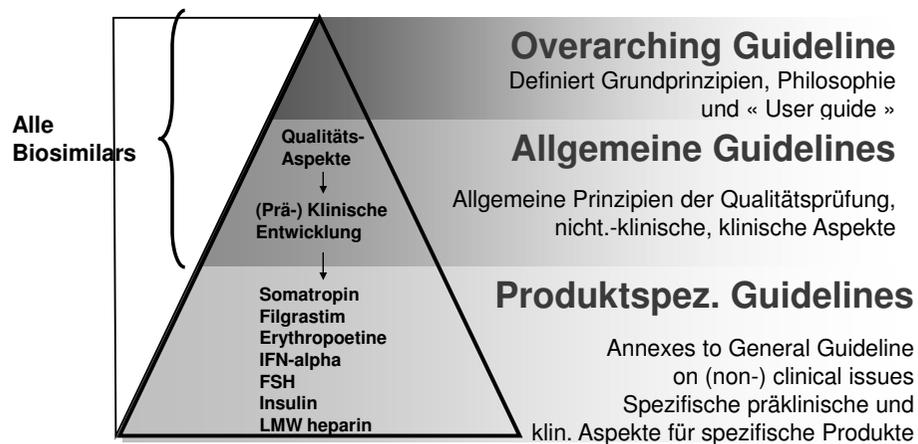
Besonderheiten und Probleme

Regularien und Guidelines

Biosimilares Heparin

Zusammenfassung/Fazit

EMA-Guidelines zur Biosimilar-Entwicklung



Übergreifende und produktklassenspezifische Guidelines der EMA zur Entwicklung von Biosimilars

Guideline on similar biological medicinal products
CHMP/437/04 Rev. 1

Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotech-Derived Proteins (quality)
EMA/CHMP/BWP/247713/2012 Rev1

Similar Biol. Med. Prod. Cont. Biotech.-Derived Proteins (nonclin./clinical)
EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1



Monoclonal Antibodies
EMA/CHMP/BMWP/403543/2010



Interferons alpha & beta
CHMP/BMWP/652000/2010
EMA/CHMP/BMWP/102046/2006



Follicle stimulating hormone
CHMP/BMWP/671292/2010



Erythropoietins
EMA/CHMP/BMWP/301636/08 Corr



Granulocyte-Colony-Stim. Factor
EMA/CHMP/BMWP/31329/2005



Human Insulin
EMA/CHMP/BMWP/32775/2005



Somatropin
EMA/CHMP/BMWP/94528/2005



Low Molecular Weight Heparins
EMA/CHMP/BMWP/118264/2007

Referenzarzneimittel

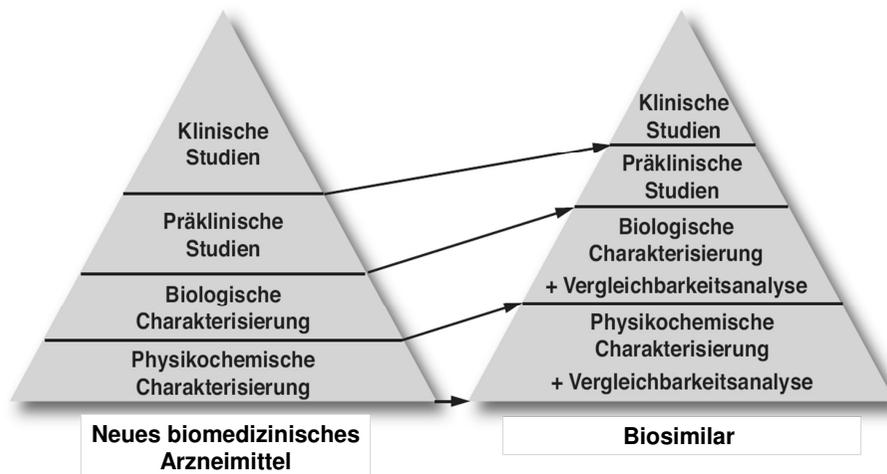
- Vollständiges Dossier
- Alle Qualitäts-, vorklinische und klinische Daten liegen in Übereinstimmung mit Bestimmungen für Originalarzneimittel vor
- Marktzulassung von einem Mitgliedsstaat des EWR (EU-Kommission)

Biosimilars: Allgemeine Anforderungen im Vergleich zum Referenzprodukt

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

*) sofern ohne negativen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit

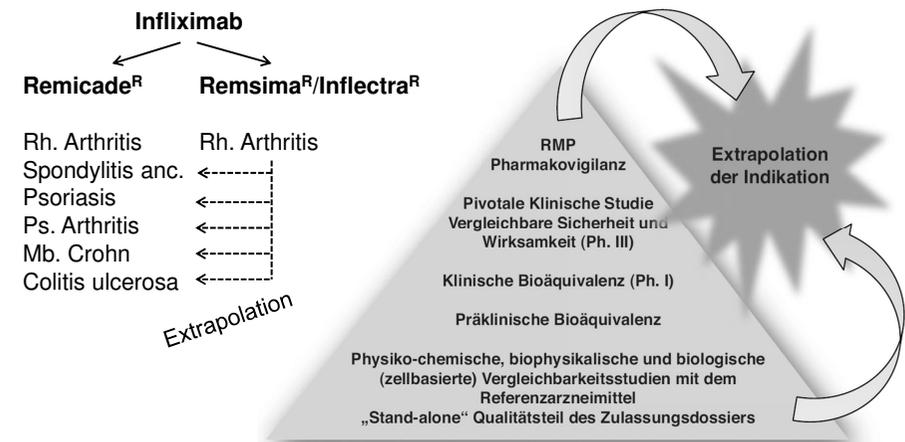
Vergleichbarkeitsanalyse: Physikochemische und biologische Charakterisierung bei der Entwicklung neuer Biopharmazeutika und Biosimilars



[mod. nach Blüggel, 2012]

Extrapolation der Indikation

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



[mod. nach Blüggel, 2012]



Übersicht

Definitionen

Begriff der „Ähnlichkeit“

Besonderheiten und Probleme

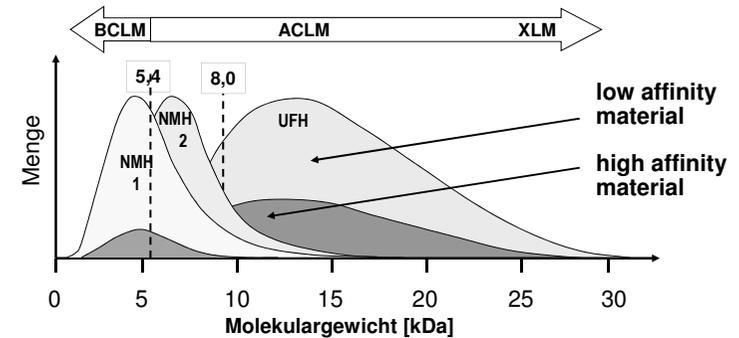
Regularien und Guidelines

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
- Verminderung der Aggregierbarkeit von Erythrozyten
- Hemmung der Plättchen- P-selectin Expression
- Hemmung der vWF/GPIb-Interaktion (Plättchen)
- Stimulation der t-PA Freisetzung
- Hemmung prokoagulatorischer Effekte von Leukozyten
- Anti-atherosklerotisch
- Anti-proliferativ, anti-metastatisch, anti-inflammatorisch
- Interaktionen mit dem Komplementsystem
- ...

(Ludwig, Curr Drug Disc Tech 6:281-9, 2009)

Parameter zur Beurteilung therapeutischer Wirkungen von NMH

physiko-chemisch	in vitro-Wirkungen	pharmakologische Wirkungen	Pharmakodynamik human	Klinische Anwendung
Mol. Massenverteilung	aXa-Aktivität aIIa-Aktivität	standardisierte experimentelle Modelle	Gesunde Dosierungen	Prophylaxe art. & ven. Thrombose
Disaccharid-Sequenzen, AT bindende Sequenzen	aPTT, Heptest & and. Assays in vitro	verschiedene Species	aXa, aIIa, 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, aIIa, 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

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

1 17 January 2013
2
3 EMEA/CHMP/BMWP/116264/2007 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

10 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

ORIGINAL ARTICLE

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 Investigation of severe adverse reac

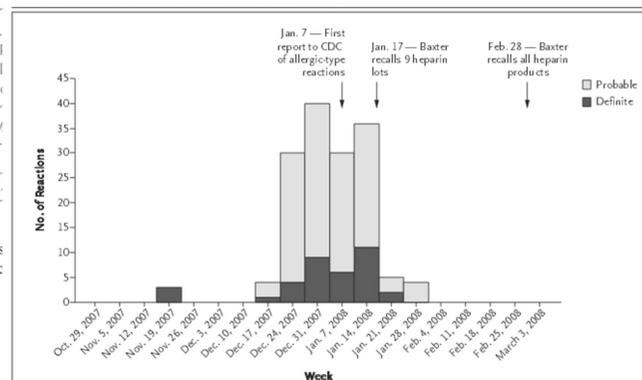
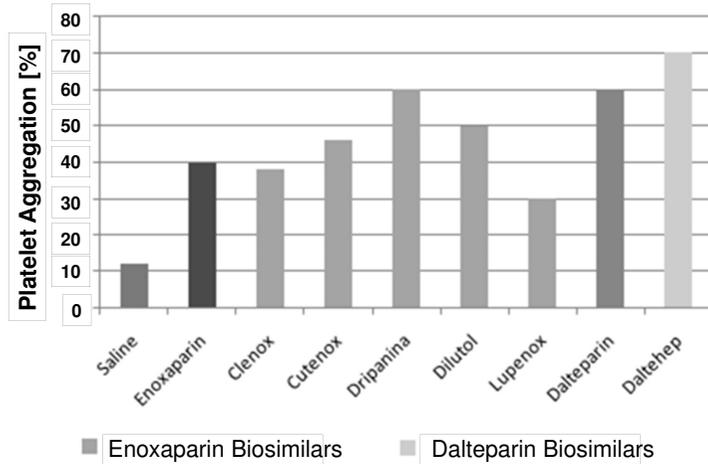


Figure 1. Cases of Adverse Reactions Associated with Heparin, According to Week of Onset.
The figure shows a total of 152 cases of adverse reactions associated with heparin that were reported to the Centers for Disease Control and Prevention from November 19, 2007, through January 31, 2008.

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

Unterschiede zwischen Original und 'Biosimilar' Enoxaparin: Immunogenität

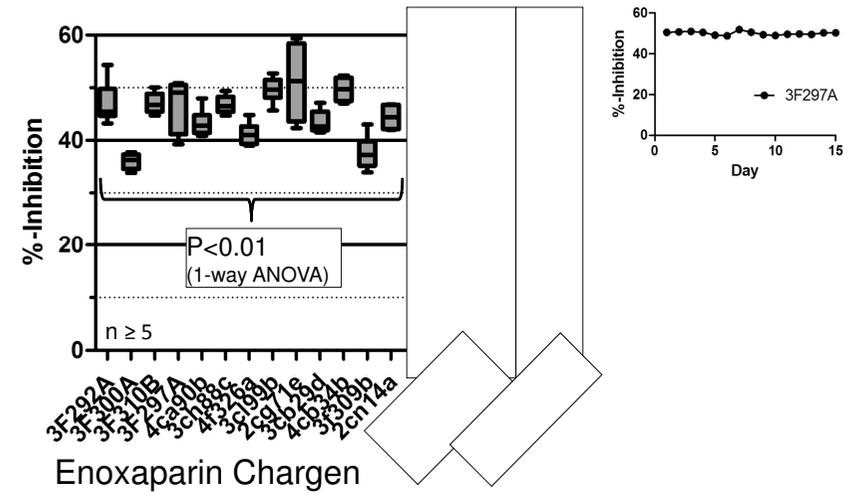
Plättchenaktivierung mit HIT-II Plasma



Fareed et al, 2009

Hemmung der Thrombinbildung im Blutplasma durch Enoxaparin: Chargenvariationen

Endogenes Thrombinpotential (nach Hemker)



Fazit

Biosimilars bereichern den Arzneimittelmarkt

Verfügbare Biosimilars werden zunehmen

Ausgefeiltes Regelwerk der Zulassung existiert schon

Biosimilars bieten Preisvorteil, jedoch begrenzt

Begrenzte Erfahrung von Ärzten/Pharmazeuten in Routine

Problem: Extrapolation der Indikation!

Zweit- / Drittgenerations-Biologicals „überholen“ Biosimilars

Ende