



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Von der Bioäquivalenz zu Biosimilars – was traut sich Zulassung und was nicht ?

IQWiG-Herbstsymposium, 24./25. November 2017

Dr. Martina Weise, BfArM, Bonn

Disclaimer

The views expressed in this presentation are my personal views, and may not be understood or quoted as being made on behalf of BfArM, EMA or reflecting the position of the CHMP or any other EMA Committee or Working Party

Extrapolation

- Ermöglicht reduziertes Entwicklungsprogramm → Größter Einzelvorteil der Generika- bzw. Biosimilar-Entwicklung
- Gleichzeitig bei Ärzten und Patienten umstritten
- Extrapolation (Übertragung der Daten bez. Wirksamkeit und Sicherheit) erfolgt vom Referenzarzneimittel auf das Generikum/Biosimilar auf der Grundlage überzeugend gezeigter Vergleichbarkeit
- Dies ist für kleine, chemisch-definierte Wirkstoffmoleküle deutlich einfacher als für komplexe biologische Wirkstoffe

Kleinmolekulare „chemisch-definierte“ Substanzen

Biopharmazeutika



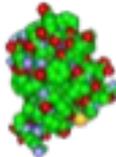
Aspirin
(180.2 Da¹)



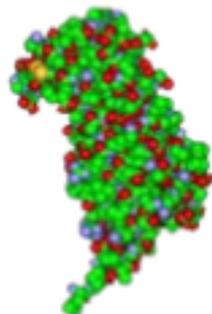
Paclitaxel
(853.9 Da¹)



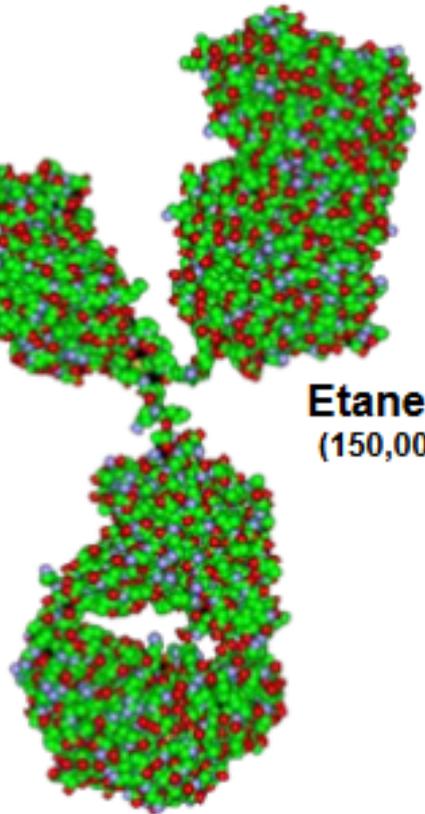
Ibuprofen
(206.3 Da¹)



Insulin
(5808 Da²)



Filgrastim
(18,800 Da³)



Etanercept
(150,000 Da⁴)

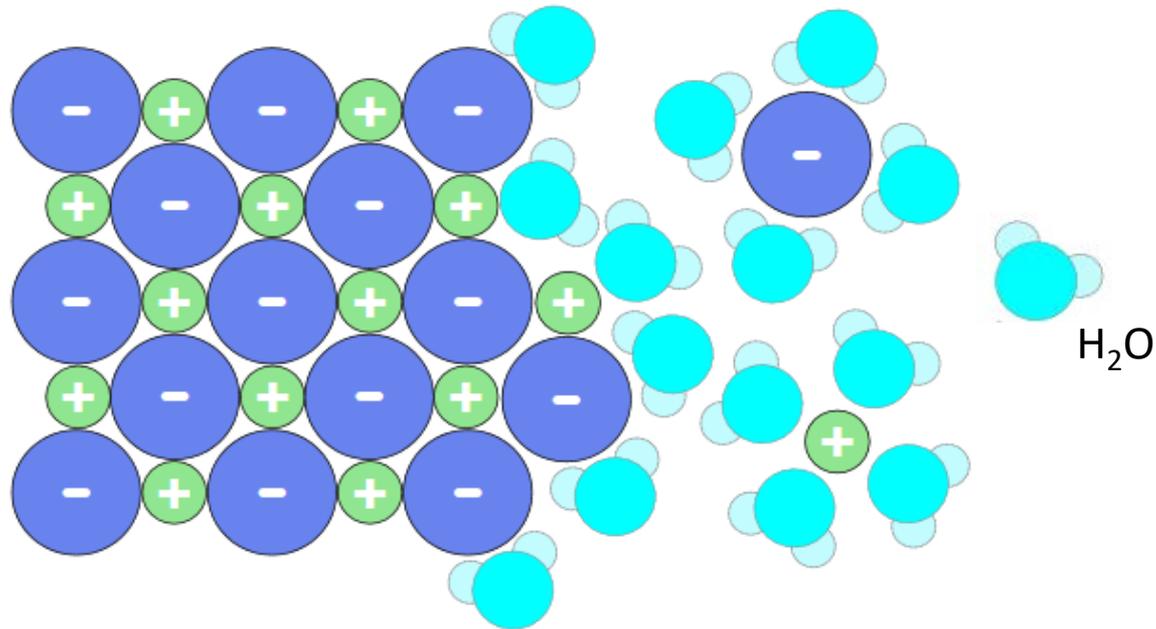
1. Verfügbar auf: <http://chemfinder.cambridgesoft.com>.

Generische Zulassung

Art. 10(1) der Richtlinie 2001/83/EG bzw. § 24b AMG

- Die Zulassung als Generikum erfordert, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde.
- Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit.
- Unterschiede in den Hilfstoffen oder Verunreinigungen dürfen nicht zu relevanten Unterschieden hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit führen.

Häufig bei Generika: Verschiedene Salze



Salze lösen sich in Flüssigkeit (z.B. im Magen-Darm-Trakt)

→ Systemisch aufgenommener Wirkstoff ist identisch

→ Fokus auf mögliche Unterschiede in Absorption

Möglicher Einfluss auf Absorption

- **Partikelgröße des Wirkstoffs**
- **Hilfsstoffe**
 - z.B. Füllstoffe, Lösungsmittel, Bindemittel, Lösungsvermittler, Puffer, Stabilisatoren, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Aromen
 - Selbst nicht pharmakologisch aktiv
 - Können aber ungewollt oder gewollt PK beeinflussen
 - Sorbitol (ab ca. 1 g in Einzeldosis)
 - Drug delivery Systeme: Liposomen, Cyclodextrine, Mikrosphären, kolloidale Komplexe → Zusätzliche Daten zur Vergleichbarkeit erforderlich
- **Herstellungsbedingungen**

Vergleich der Formulierungen

■ Orale Darreichungsformen:

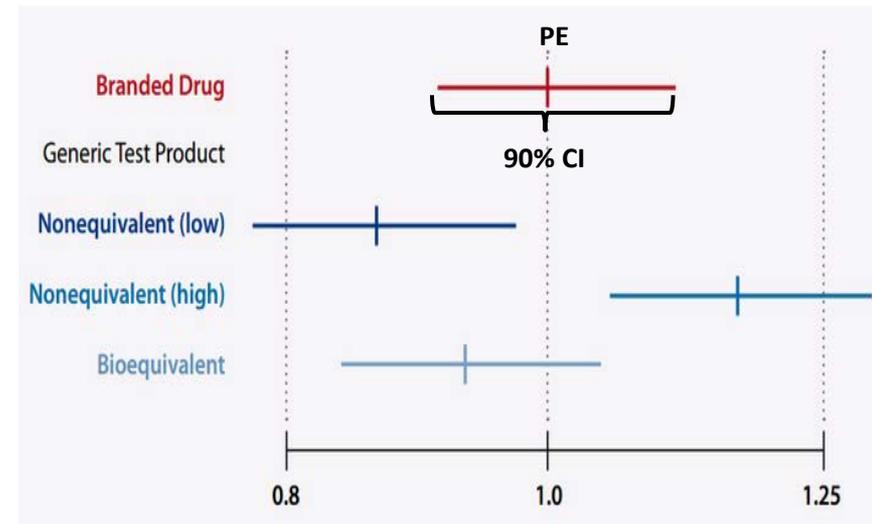
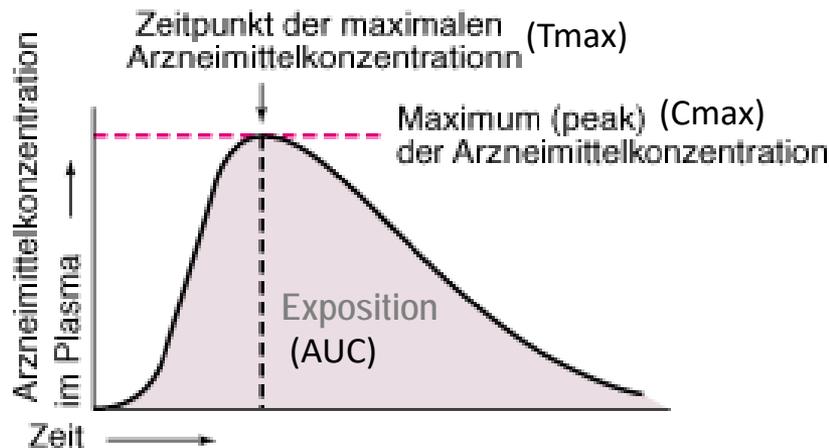
- Vergleich der *in vitro* Dissolution (Löslichkeit) des Wirkstoffs unter verschiedenen Bedingungen (insb. pH-Wert)
- Vergleich der Absorption in sog. Bioäquivalenzstudien
- Fokus auf Evaluierung produktbezogener Unterschieden → möglichst homogene Studienpopulation (Gesunde) zur Reduktion der Variabilität

■ Parenterale Darreichungsformen:

- Keine BÄ-Studien bei wässrigen Lösungen und inerten Hilfsstoffen

Was bedeutet Bioäquivalenz ?

- Bioverfügbarkeit (Rate und Ausmaß) zweier AM mit gleichem Wirkstoff und nach Gabe der gleichen Dosis liegt innerhalb prädefinierter Akzeptanzgrenzen*
- Primäre Endpunkte: AUC und Cmax
- Bioäquivalent, wenn das 90% KI für das Verhältnis Test zu Referenz innerhalb des Akzeptanzintervalls von 80-125% liegt



- **Bioäquivalenz = therapeutische Äquivalenz**

Biosimilars vs. Generika

■ Generika

- ⇒ **Identität** des Wirkstoffs: Bioäquivalenz = therapeutische Äquivalenz
- ⇒ Extrapolation der Daten/Erfahrung in allen Indikationen des Referenz-AM auf das Generikum

■ Biologika werden von lebenden Organismen gewonnen, sind daher inhärent variabel, komplexer und schwieriger zu charakterisieren

- ⇒ Unwahrscheinlich, dass verschiedene Herstellungsprozesse identische biologische Substanzen erzielen können
- ⇒ Nachweis der (hochgradigen) **Ähnlichkeit** („biosimilarity“)
- ⇒ Nachweis der Bioäquivalenz reicht nicht aus; Anforderungen an Art und Umfang der Daten deutlich höher (zus. präklinische / klinische Daten)

➔ Verschiedene rechtliche Grundlagen für die Zulassung von Generika* und Biosimilars**

* Richtlinie 2001/83/EC: Artikel 10 (1)

** Richtlinie 2001/83/EC: Artikel 10 (4)

Biosimilars: Rechtliche Grundlage

Art. 10(4) der Richtlinie 2001/83/EC

Dossieranforderungen: Teil II, Abschnitt 4 des Annex I

- Begriff 'Similar biological medicinal product'
- **Information**, die für 'essentially similar' AM (Generika) verlangt wird, **unzureichend** ("owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes")
- Art und Anzahl der vorzulegenden **zusätzlichen Daten** "Fall zu Fall" Entscheidung, entsprechend der **relevanten "Guidelines"**
- **Zusätzliche Indikationen** des Originators können **nicht automatisch** mit beansprucht werden (bedarf wissenschaftlicher Begründung)

Biosimilar : Definition



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2014
CHMP/437/04 Rev 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products

A biosimilar is a biological medicinal product containing **a version** of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product) in the EEA. **Similarity** to the reference medicinal product in terms of **quality characteristics, biological activity, safety and efficacy** needs to be established based on a comprehensive **comparability exercise**.

Vergleichbarkeitsstudien („Comparability Exercise“)

- Herzstück der Biosimilar Entwicklung
- **Grundpfeiler** sind umfassende Charakterisierung und Vergleich der **physiko-chemischen und biologischen Eigenschaften** der aktiven Substanz
- **Wirkmechanismen** werden durch die funktionellen Komponenten der Moleküle vermittelt; diese können in der Regel wesentlich besser durch **geeignete in-vitro Tests** als durch klinische Studien verglichen werden
- **Klinische Studien adressieren v.A. Restunsicherheiten** (z.B. Immunogenität); Wahl einer geeigneten, möglichst homogenen und sensitiven Studienpopulation

Analytischer / funktioneller Vergleich

Primary structure e.g.:

- LC-MS intact mass
- LC-MS subunits
- Peptide mapping

Impurities e.g.:

- CEX, cIEF acidic/basic variants
- LC glycation
- Peptide mapping deamidation, oxidation, mutation, glycation
- SEC/FFF/AUC aggregation

Biological activity e.g.:

- Receptor binding assay
- ADCC assay
- CDC assay



Higher order structure e.g.:

- NMR
- CD spectroscopy
- FT-IR

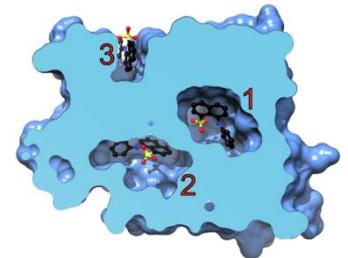
Post translat. modif. e.g.:

- NP-HPLC-(MS) N-glycans
- AEX N-glycans
- MALDI-TOF N-glycans
- HPAEC-PAD N-glycans
- MALDI-TOF O-glycans
- HPAEC-PAD sialic acids
- RP-HPLC sialic acids

- **Die integrierte Betrachtung der Daten multipler analytischer Methoden erlaubt einen "Fingerprint" des Moleküls**
- **Stark zunehmende Anzahl und Sensitivität analytischer Methoden erlauben vollständige Charakterisierung zunehmend komplexer Moleküle**

Grundsätzliche Überlegungen zur Extrapolation

- I.A. unproblematisch, wenn **Wirkmechanismus bzw. involvierter Rezeptor gleich** sind
- **Unterschiedliche Wirkmechanismen oder unterschiedliche Rezeptoren** involviert → Zusätzliche Daten notwendig (z.B. Funktionsassays, klinische Daten)
- Besonderes Augenmerk gilt der **Immunogenität**



Extrapolation bei komplexer Wirkweise ?

INN	EU Ref. Prod.	Indications
Infliximab	Remicade	Rheumatological + Inflammatory bowel disease
Adalimumab	Humira	
Trastuzumab	Herceptin	Oncological
Bevacizumab	Avastin	
Cetuximab	Erbitux	
Rituximab	MabThera	Rheumatological + Oncological
Denusomab	Prolia	Osteoporosis

Extrapolation : Kein neues Konzept

Biosimilars: the science of extrapolation

Martina Weise,¹ Pekka Kurki,² Elena Wolff-Holz,³ Marie-Christine Bielsky,⁴ and Christian K. Schneider^{5,6}

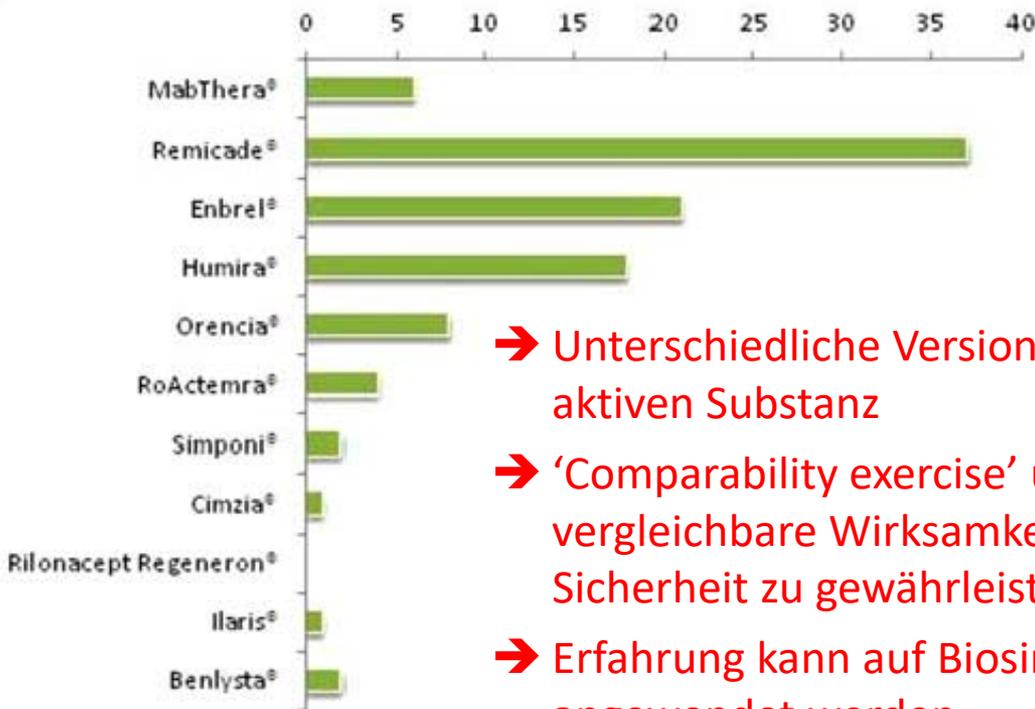
¹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Germany; ²Finnish Medicines Agency, Helsinki, Finland; ³Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany; ⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, London, United Kingdom; ⁵Danish Health and Medicines Authority, Copenhagen, Denmark; and ⁶Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany

(*Blood*. 2014;124(22):3191-3196)

Extrapolation of data is already an established scientific and regulatory principle that has been exercised for many years, for example, in the case of major changes in the manufacturing process of originator biologicals. In such cases, clinical data are typically generated in one indication and, taking into account the overall information gained from the comparability exercise, may then be extrapolated to the other indications. In fact, the authors are not aware of any case where additional clinical studies with the changed product in other or even all approved indications have been provided by the marketing authorisation holders, or have been considered necessary by regulators.

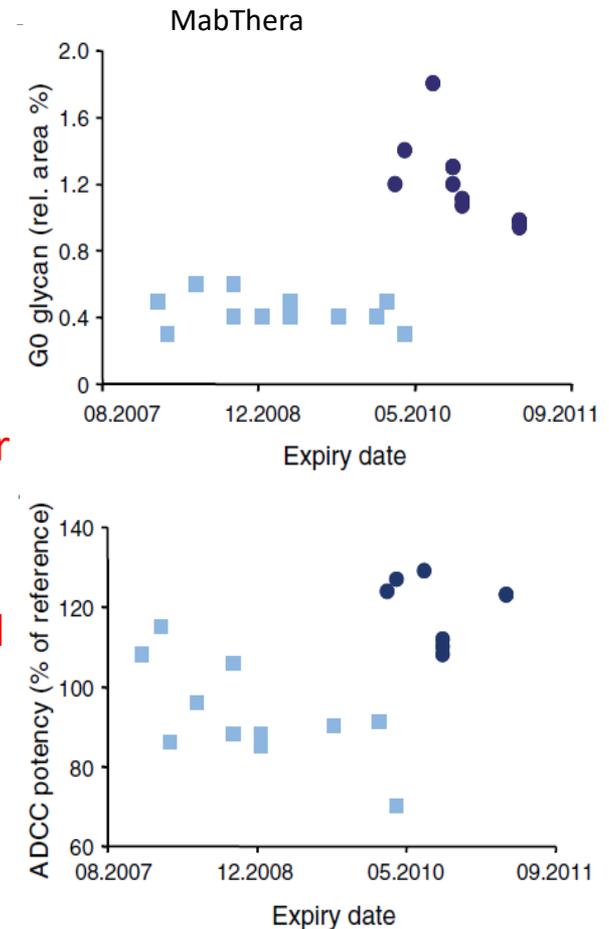
Lernen von Änderungen im Herstellungsprozess

Changes in the manufacturing process after approval



- Unterschiedliche Versionen der aktiven Substanz
- 'Comparability exercise' um vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten
- Erfahrung kann auf Biosimilars angewendet werden

Schneider C., Ann Rheum Dis March 2013

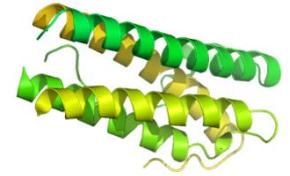


Schiestl M. et al, Nat Biotech 2011

Beispiele aus der Zulassung

- Biosimilar Filgrastim (G-CSF)
- Biosimilar Infliximab (Fallstudie CT-P13)

Biosimilar Filgrastim



175 AA, 18.8 kDa

Hauptindikation (und Zulassungsstudie): Verminderung der Dauer der Chemotherapie induzierten Neutropenie

Extrapolation: Mobilisation von peripheren Blutstammzellen

- Sehr gut charakterisierbares nicht-glykosiliertes Protein
- Nur ein Rezeptor : CSF3R
- PD Endpunkte: Stimulierung von Neutrophilen und CD34+ Zellen; bilden den Wirkmechanismus ab und erklären Wirksamkeit
- Immunogenität ist kein relevantes Problem
- Post-marketing Studien bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit*

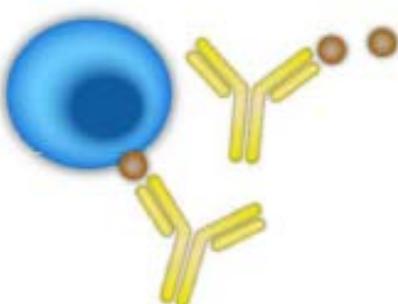
* (M Schmitt: *Vox Sang* 2016; P Gascón: *Support Care Cancer* 2016, K Blackwell : *Ann Oncol* 2017, Zecchini : *Supp Care Cancer* 2017, R Farhan: *Ann Hematol* 2017, PK Bhamidipati: *Biol Blood Marrow Transplant* 2017, K Lisenko: *Transfusion* 2017)

Infliximab : Mehrere Wirkmechanismen

TNF α Blocker, zugelassen für Therapie von Autoimmunarthritis und CED

Neutralization of sTNF and tmTNF

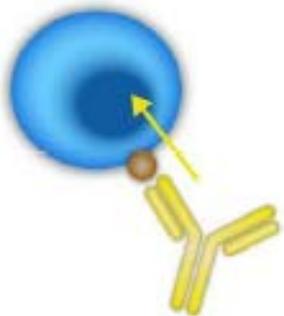
Suppression of cytokines
Suppression of chemokines



**Wichtigster
Wirkmechanismus**

Reverse signalling

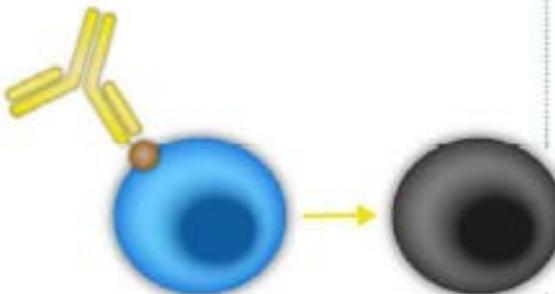
Induction of apoptosis
Suppression of proinflammatory cytokines



**Hinweise, dass diese Wirkmechanismen
relevant sein könnten**

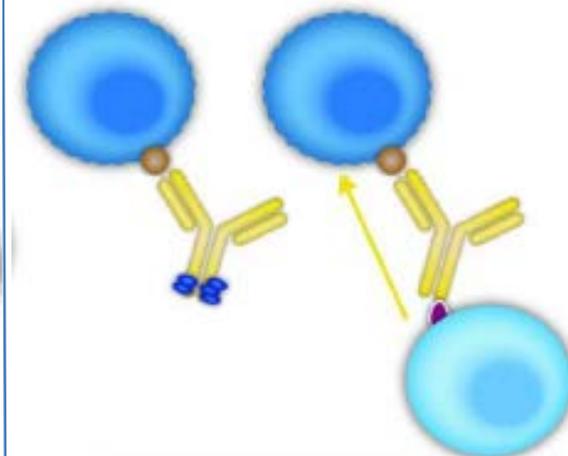
Induction of M2 macrophages

Generation of anti-inflammatory cytokines
Reduction in T cell proliferation



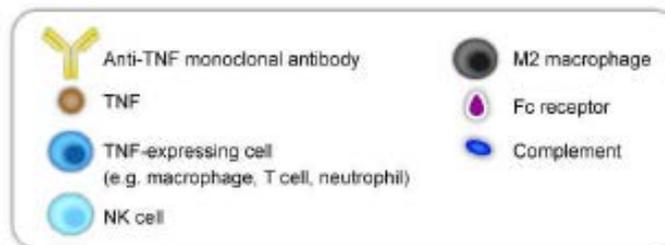
Cytotoxicity

ADCC
CDC

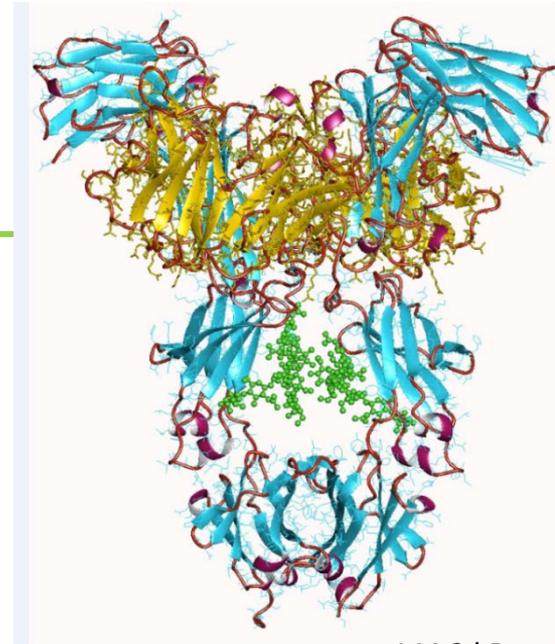


Unklare Relevanz

Modifiziert aus Shomron et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2016



CT-P13 – Vergleichsstudien*



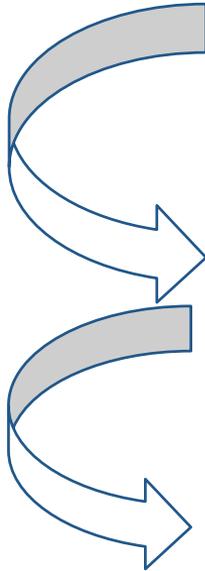
144.2 kDa

- **Mehr als 50 analytische/funktionelle Tests**
 - Vergleichbare primäre, sekundäre, tertiäre Struktur
 - Vergleichbare post-translationale Profile
 - Vergleichbare biologische Aktivität

- **Klinische Studien an Patienten mit ankylosierender Spondylitis (N=250, 54 W) und an Patienten mit rheumatoider Arthritis (N=606, 30+24 W)**
 - Vergleichbare pharmakokinetische Profile
 - Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit incl. Immunogenität (PEP: ACR20, Äquivalenzbereich $\pm 15\%$; SEP: ACR50, ACR70, DAS28 u.a.)

- **Unterschied im Prozentsatz nicht fucosilierter Spezies**

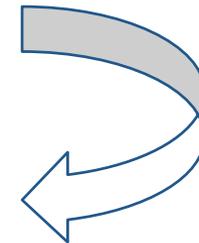
CT-P13 : Funktionstests



Geringerer Prozentsatz nicht fucosilierter Glycoformen

Geringere Bindung an FcγRIIIa/b

Geringere ADCC Aktivität

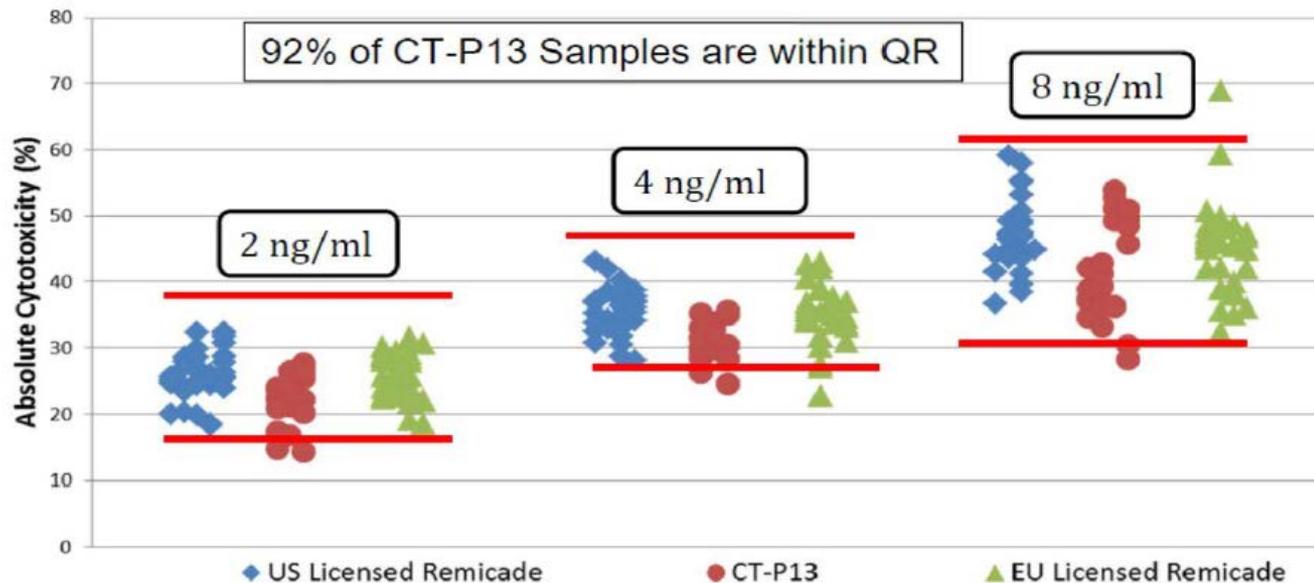


***Auswirkung auf die
Extrapolation zu CED ?***

CT-P13 : Relevanz des Unterschieds in ADCC ?

20% Unterschied in mittlerer ADCC Aktivität im sensitivsten *in vitro* Test mit Jurkatzellen (sehr hohe Spiegel von tmTNF) als Zielzellen und NK-Zellen als Effektorzellen

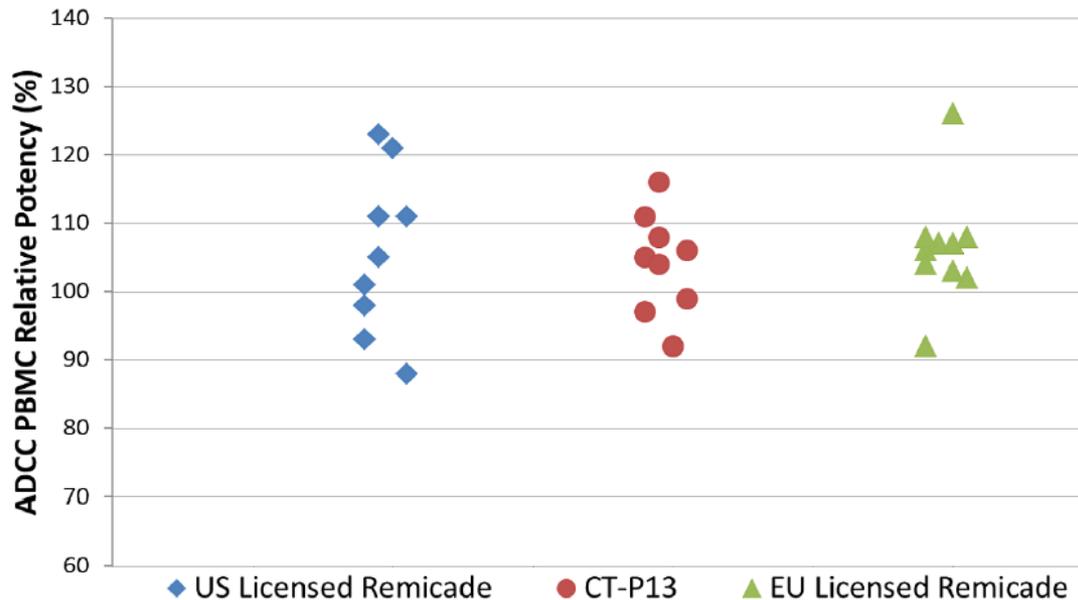
Figure 9. ADCC of CT-P13, US-licensed Remicade, and EU-approved Remicade Using NK Cells as Effector Cells



CT-P13 : Relevanz des Unterschieds in ADCC ?

Keine Unterschiede in ADCC unter mehr physiologischen Bedingungen (z.B. Hinzufügen von Serum zum NK-Zell-Assay oder Verwendung von PBMC)

Figure 8. ADCC of CT-P13, US-licensed Remicade, and EU-approved Remicade Using PBMC as Effector Cells



Source: CDER Clinical Review Template on CT-P13, available at www.fda.gov

Keine ADCC Antwort bei Verwendung von LPS-stimulierten Monozyten als Zielzellen und PBMC als Effektorzellen → ADCC evtl. nicht wichtig in CED

Zusätzliche unterstützende Funktionstests

- **Vergleichbare ‘reverse signaling’ Effekte**
 - Suppression inflammatorischer Zytokinsekretion
 - Apoptose von mTNF+ Zellen
- **Vergleichbare TNF α Neutralisationseffekte in einem *in vitro* CED Modell**
 - Suppression der Zytokinsekretion von Epithelzellen
 - Suppression der Apoptose von Epithelzellen
- **Vergleichbare Induktion regulatorischer Makrophagen, Hemmung der T-Zell-Proliferation und Förderung der Wundheilung menschlicher colorectaler Epithelzellen *in vitro***

CT-P13 : Extrapolation zu CED gewährt *

- **Kurzbegründung des CHMP ***
 - Durch eine Reihe von experimentellen Modellen, die repräsentativ für die pathophysiologischen Bedingungen und die Wirkmechanismen von Infliximab sind, konnte überzeugend nachgewiesen werden, dass die Unterschiede in den nicht fucosilierten Spezies klinisch nicht relevant sind
- **Postmarketing Studien bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit ****

* See European Public Assessment Report on Remsima @ www.ema.europa.eu

** L Martelli: *Curr Med Chem* 2016 (Review), Jorgensen KK: *Lancet* 2017

Schlussfolgerung

- Extrapolation von Daten ist kein neues Konzept
- Beruht auf soliden wissenschaftlichen Grundsätzen
- Bezieht die Gesamtheit der Evidenz aus den Vergleichbarkeitsstudien mit ein
- Falls Zweifel bestehen, sind weitere Daten notwendig

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 2
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartnerin
Dr. Martina Weise
martina.weise@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307 5482

