



SANDOZ

**Nueva generación de productos
biológicos en Europa: Biosimilares**

Dr. Thomas Kirchlechner

Sandoz Biopharmaceuticals Regulatory Affairs

Zaragoza, Septiembre 23, 2009

Agenda

- 1. Biosimilares en Europa - Definición**
- 2. Marco legal de biosimilares**
- 3. Concepto de desarrollo y experiencia en Sandoz / Novartis**
- 4. Desarrollo de Somatropina, Erythropoetina y Filgrastim en Sandoz**



Biosimilares en Europa

Definición

Biofármacos aprobados como biosimilares

- **Sucesores de un producto medicinal biológico que ha dejado de estar protegido por medio de una patente**
- Podrían ser **proteínas obtenidas mediante tecnología de ADN recombinante** (inserción de un gen en la célula huésped para producir la proteína)
- También podrían ser sustancias biológicas obtenidas mediante la extracción de fuentes biológicas (heparinas de bajo peso molecular)
- Comparable con un **producto de referencia europeo aprobado en la UE** durante más de 10 años, respecto de la calidad, la eficacia y la seguridad
- **Debe usarse en las mismas indicaciones** para las cuales está aprobado el producto de referencia - **si el mecanismo de acción es el mismo**
- Los productos medicinales que contengan proteínas obtenidas por biotecnología deben ser evaluados y aprobados por la EMEA/EC **siguiendo el procedimiento centralizado establecido en el Anexo de la Disposición 726/2004 del Consejo de la UE – al igual que en el caso de los productos innovadores**
- Si la referencia obtiene una nueva indicación, el biosimilar la puede solicitar también.

Los medicamentos biosimilares son biofármacos

Requieren un proceso y un desarrollo completos del producto

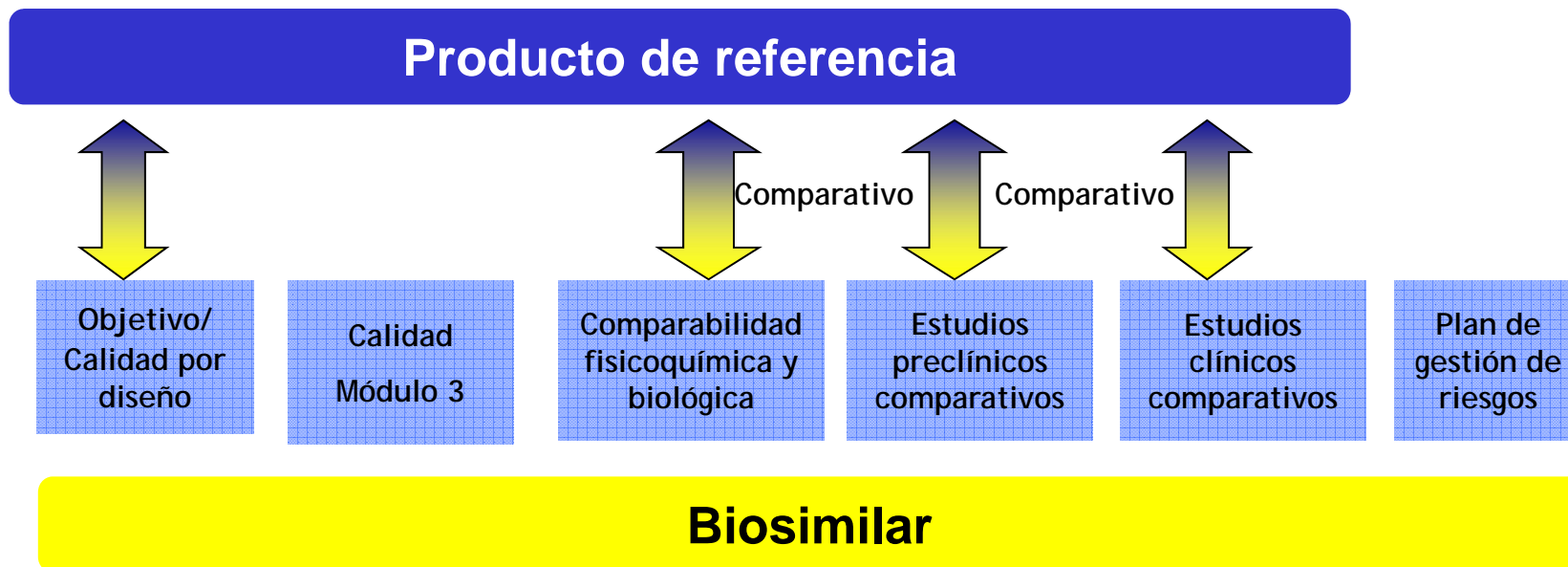
Deben satisfacer los mismos estándares de calidad que todos los biofármacos

- caracterización y descripción del principio activo y del producto farmacéutico
- desarrollo del proceso de fabricación
- validación del proceso
- descripción y control del proceso de fabricación
- desarrollo farmacéutico
- calidad y tipo de materias primas empleadas
- descripción y validación de los métodos analíticos
- composición del producto farmacéutico
- se realizan estudios de estabilidad y se determinan las condiciones de almacenamiento

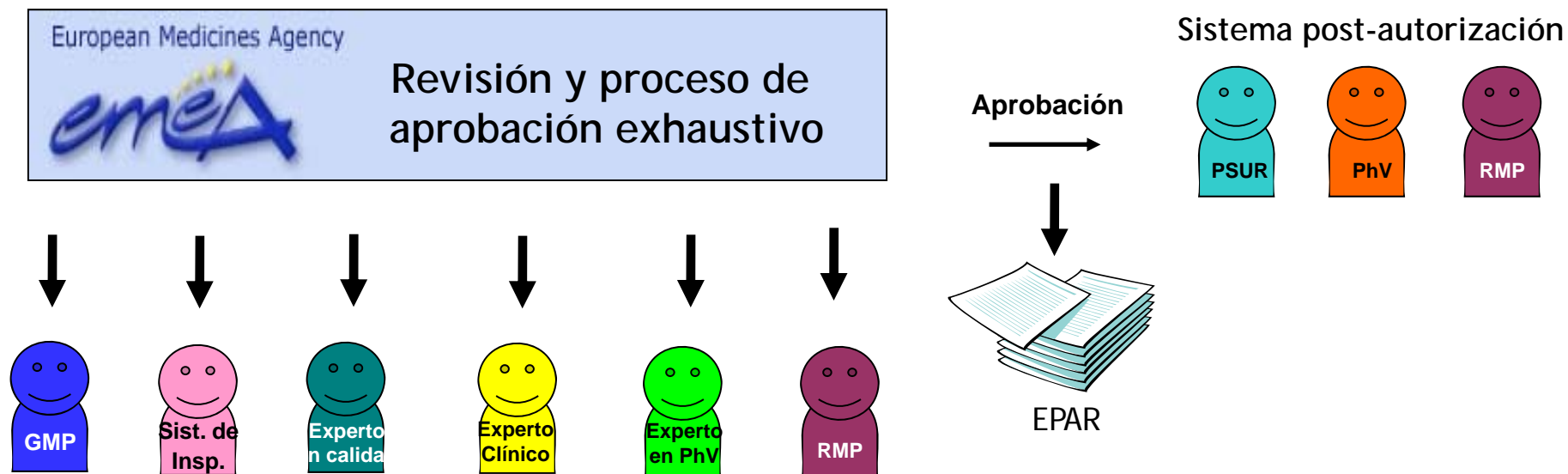
Los biosimilares se comparan exhaustivamente

El desarrollo de biosimilares requiere un desarrollo completo del producto y del proceso **MÁS** análisis comparativos en todas las etapas del desarrollo con el fin de obtener la aprobación de las autoridades europeas (EMA, CHMP, EC)

→ **Expertos altamente calificados garantizan la aprobación de medicamentos biosimilares seguros y eficaces en la UE**



La aprobación de biofármacos como medicamentos biosimilares requiere una revisión exhaustiva



Los medicamentos biosimilares siguen el procedimiento centralizado organizado por la Agencia Europea de Medicamentos [*European Medicines Agency (EMA)*].

La autorización de comercialización definitiva para los 27 estados miembro de la Unión Europea la otorga la Comisión Europea.

Expertos altamente calificados garantizan la aprobación de medicamentos seguros y eficaces - incluidos los medicamentos biosimilares - en la Unión Europea.



**Procesos de registros para
biotecnológicos / biosimilares
en Europa**

Normativas sobre biosimilares – Reseña

Normativa global (CHMP/437/04).
“Normativa sobre productos medicinales biológicos similares”
Define los principales conceptos / principios (referencia de información)

Proteínas obtenidas por biotecnología

Cuestiones de
calidad

Calidad

No clínica,
clínica

No
clínica

Clínica

Nuevas
normativas:
Inmunogenicidad
Interferón alfa
HBPM

Específico de una
clase de producto:

Insulina

Somatropina

GCSF

Epoetina

Otros...

No
clínica

No
clínica

No
clínica

No
clínica

No
clínica

Clínica

Clínica

Clínica

Clínica

Clínica

Biosimilares – requisitos científicos

Calidad

Debe presentarse un módulo de calidad no resumido

(Pre)clínico

Se definirá en base a un producto específico, en consulta con las autoridades, y deben tenerse en cuenta las características particulares de cada producto.

hGH

....se recomendó un estudio de Fase III comparativo de al menos 6 meses..."

EPO

...datos de seguridad de al menos 300 pacientes...
...2 estudios equivalentes, estadísticamente relevantes

G-CSF

"...modelos alternativos, incl. estudios de PD en seres humanos, ...para probar la comparabilidad, si se justifica

Seguridad

Es necesario un Plan de gestión de riesgos / programa de farmacovigilancia

SANDOZ

Biosimilares aprobados en Europa hasta ahora

Trade Name	Common Name (INN)	Biosimilar Sponsor	Reference Product	Decision	Date Decision
Omnitrope	Somatropin	Sandoz	Genotropin	Approve	April 12, 2006
Valtropin	Somatropin	BioPartners	Humatrope	Approve	April 24, 2006
Biferonex	Interferon beta-1a	BioPartners	Avonex	Reject	Feb. 19, 2009
Alpheon	Interferon alfa-2a	BioPartners	Roferon-A	Reject	June 28, 2006
Binocrit	Epoetin alfa	Sandoz	Eprex	Approve	Aug. 28, 2007
Epoetin alfa Hexal	Epoetin alfa	Hexal	Eprex	Approve	Aug. 28, 2007
Abseamed	Epoetin alfa	Medice	Eprex	Approve	Aug. 28, 2007
Retacrit	Epoetin zeta	Hospira	Eprex	Approve	Dec. 18, 2007
Silapo	Epoetin zeta	STADA	Eprex	Approve	Dec. 18, 2007
Insulin Rapid Marvel	Insulin	Marvel	Humulin	Withdraw	Jan. 16, 2008
Insulin Long Marvel	Insulin	Marvel	Humulin	Withdraw	Jan. 16, 2008
Insulin 30/70 Marvel	Insulin	Marvel	Humulin	Withdraw	Jan. 16, 2008
Biograstim	Filgrastim	CT Arzneimittel GmbH	Neupogen	Approve	Sep. 16, 2008
Filgrastim Ratiopharm	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	Neupogen	Approve	Sep. 16, 2008
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharm GmbH	Neupogen	Approve	Sep. 16, 2008
Tevagrastim	Filgrastim	Teva Generics GmbH	Neupogen	Approve	Sep. 16, 2008
Zarzio	Filgrastim	Sandoz	Neupogen	Approve	Feb. 6, 2009
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Hexal	Neupogen	Approve	Feb. 6, 2009



**Concepto de desarrollo y
experiencia en Sandoz /
Novartis**

Para desarrollar biosimilares es necesario saber qué hacer - Historial de Sandoz en la producción de biofármacos

- 1946** Ingreso a la biotecnología farmacéutica
- 1980** Primera producción de interferón alfa en la planta de Kundl con fines de I&D
- desde 1987** Producción de somatropina bovina para Monsanto en una escala de 40 m³
- 1994** Producción de IL-3 e IL-6 para Sandoz Pharm.
- desde 1997** Producción de BNP [péptido natriurético tipo B] (Natrecor™) para Scios Inc. (J&J)
- desde 2002** Producción de anticuerpos del fragmento Fab para UCB
- hasta 2007** Producción de somatropina humano (Omnitrope™) y otros biosimilares
- hasta 2007** Producción de más de 25 proteínas humanas recombinantes diferentes para Sandoz, Novartis Pharma y numerosas empresas farmacéuticas y de biotecnología de renombre, en escala clínica y comercial, utilizando tecnologías microbianas y de cultivo celular



Una gran red destinada a los biofármacos...

Huningue (F)
Fab. clínica y comercial



Basilea (CH)
Fab. comercial (dedicada a Simulect DS)



Schaftenau (A)
•Desarrollo técnico
•Fab. clínica



Vacaville (EE.UU.)
Fab. clínica y comercial





Kundl (A)
•Desarrollo técnico
•Fab. clínica y comercial



Menges (SLO)
•Desarrollo técnico
•Fab. comercial



 Cultivo de células de mamíferos
 Fermentación microbiana

Planta de elaboración según GMP – Microbiana

Vista adentro
de la planta de
fermentación



Planta de elaboración según GMP – Microbiana

Cromatografía de captura a gran escala
Columnas de EBA de 4 x 1 metros
(B211)

EBA ... Adsorción en lecho expandido



El ejercicio de comparabilidad: el elemento clave en el desarrollo del biosimilar



La comparabilidad/similitud con el producto de referencia debe demostrarse en todos los niveles del desarrollo del producto:

- Nivel 5 Comparabilidad en la fase clínica III
- Nivel 4 Comparabilidad en la fase clínica I
- Nivel 3 Comparabilidad preclínica

→ **Confirmar la similitud**

- Nivel 2 Comparabilidad en la actividad biológica
- Nivel 1 Comparabilidad fisicoquímica

→ **Establecer la similitud**

Un producto biosimilar está diseñado para cumplir con los criterios de calidad, seguridad y eficacia del producto de referencia.

Este ejercicio de comparabilidad califica biosimilares para intercambiabilidad terapéutica.

Los biosimilares son más complejos que los genéricos tradicionales

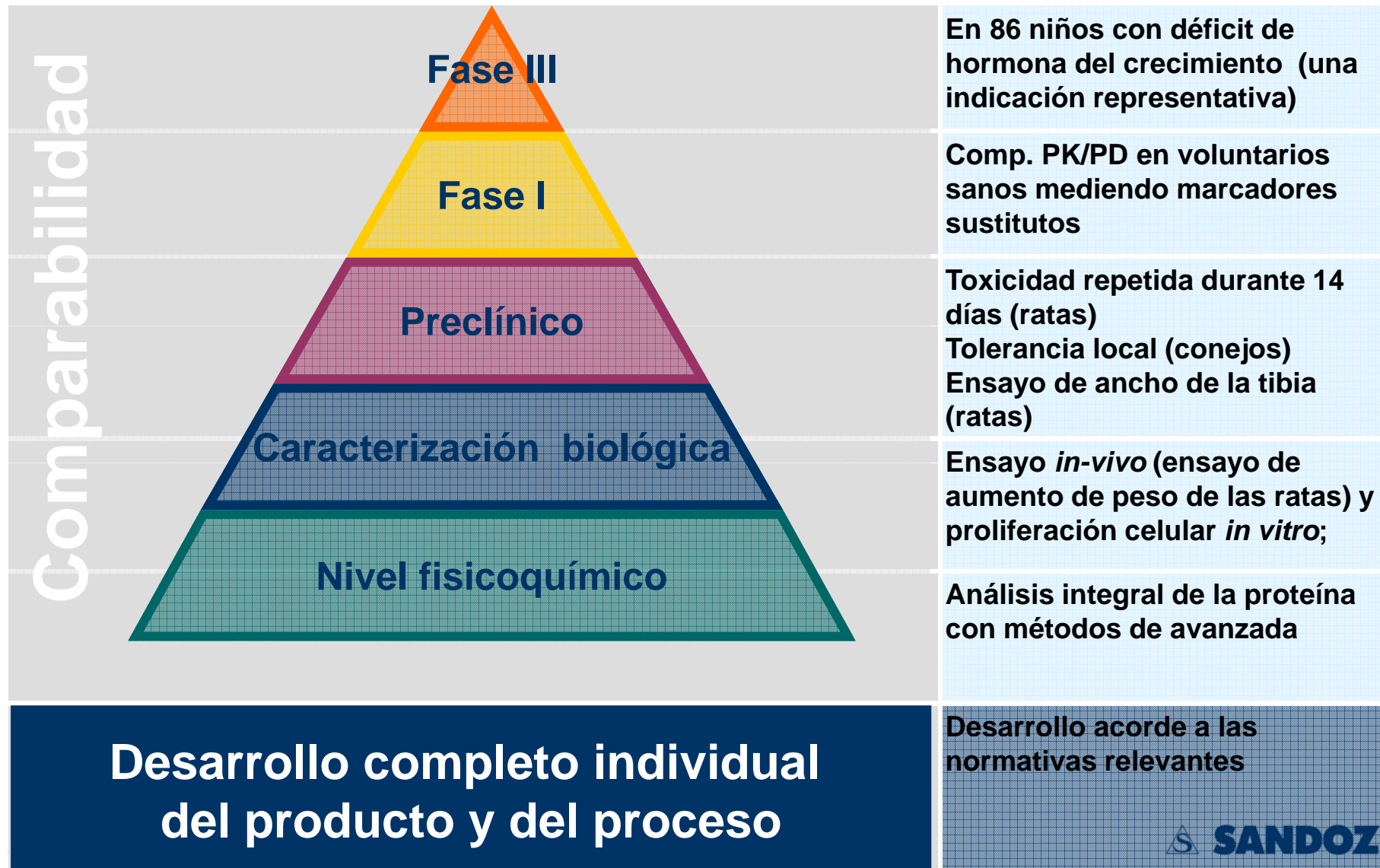
Comparar el desarrollo de un genérico tradicional y un biosimilar

	Desarrollo técnico	Desarrollo no clínico	Desarrollo clínico
Genéricos de molécula pequeña	<ul style="list-style-type: none"> • Síntesis química / fermentación microbiana simple • Conjunto estándar de métodos analíticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de bioequivalencia
		<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desarrollo: 4 – 6 años • Costo de desarrollo: 3 – 6 m 	
Biosimilares	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de la línea celular • Fermentación • Proceso de purificación para productos sumamente inestables • Formulación/dispositivo • Conjunto complejo de métodos analíticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Bioensayos <i>in vitro/ in vivo</i> • Estudios de toxicidad • Tolerancia local 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación PK-PD de fase I • Estudios de fase III • Estudios de fase IIIb/IV
		<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desarrollo: 7 – 9 años • Costo de desarrollo: 50 – 100 m 	



**Omnitrope, el primer biológico
biosimilar del mundo**

Ejemplo de hormona del crecimiento humana: se estableció la comparabilidad en los 5 niveles



Estudios clínicos de fase III con Omnitrope

- 8 estudios de Fase III en niños con DHC (4 de los cuales aún están en curso)
- 5 países europeos (Francia, España, Reino Unido, Polonia, Hungría)
- Más de 250 pacientes tratados con Omnitrope
- Exposición superior a 600 pacientes-años

Los resultados combinados de los estudios de Fase III demuestran que Genotropin puede sustituirse por Omnitrope sin que se produzcan pérdida de la eficacia ni cambios en la relación riesgo-beneficio para el paciente.

Omnitrope y Genotropin cumplen con los criterios de equivalencia terapéutica.

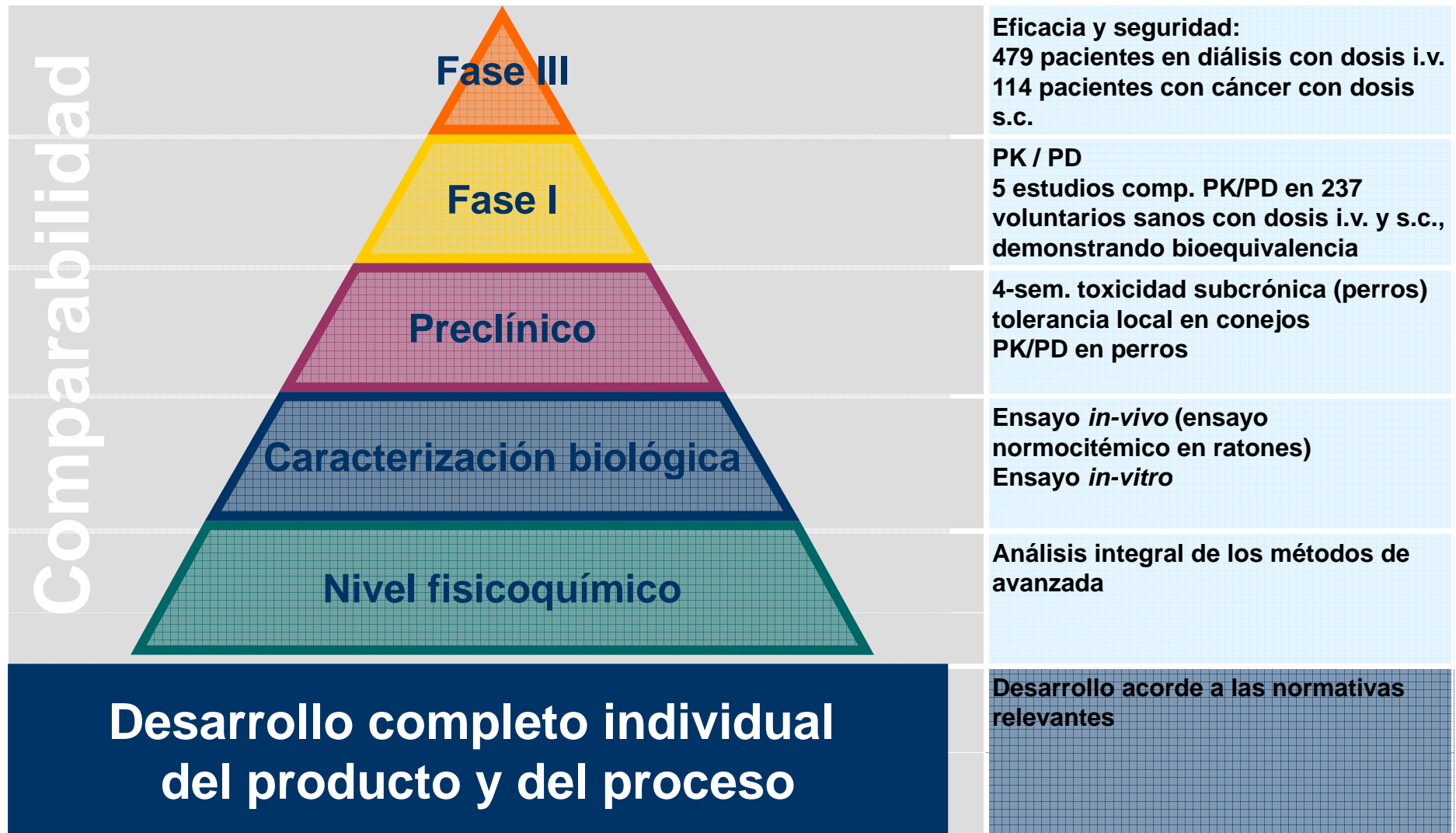


SANDOZ

**Binocrit® (Epoetina alfa), el
primer biosimilar complejo**

a Novartis company

Ejemplo de **eritropoyetina humana**: se estableció la comparabilidad en los 5 niveles



HX575: Programa general de estudios clínicos

Estudios Fase I

INJ-4: Estudio PK/PD piloto en voluntarios

- dosis i.v. o s.c. única, referencia Erypo[®], n =40
- ⇒ prueba de concepto, perfiles PK comparables con las vías i.v./s.c., igual respuesta de los reticulocitos

INJ-6: Estudio PK/PD de soporte en voluntarios

- administración s.c. durante 4 semanas, referencia NeoRecormon[®], n =40
- ⇒ comparable en cuanto a la PK y la respuesta de la Hb

INJ-5: Estudio PK/PD fundamental con dosis i.v. en voluntarios

- aplicación i.v. durante 4 semanas, referencia Erypo[®], n =40
- ⇒ bioequivalente después de múltiples aplicaciones en cuanto al AUC y la Cmax, respuesta equivalente de la Hb

INJ-12: Estudio PK/PD fundamental con dosis s.c. doble ciego, paralelo, randomizado

- administración s.c. durante 4 semanas, referencia Erypo[®], n =40
- ⇒ bioequivalente después de múltiples aplicaciones en cuanto al AUC y la Cmax, respuesta equivalente de la Hb

Estudios de fase III

INJ-9: Pacientes en hemodiálisis - administración i.v.

- doble ciego, en grupos paralelos, randomizado (2:1 - prueba : referencia), n = 462 pacientes randomizados
- ⇒ HX575 es terapéuticamente equivalente a Erypo[®] respecto de la respuesta de la hemoglobina / anemia asociada con la diálisis
- ⇒ El perfil de seguridad de los dos productos es comparable y no se observaron diferencias relevantes en la dosis de epoetina.

INJ-11: Pacientes con cáncer – por vía s.c.

- en pacientes tratados por vía s.c., n = 114
- ⇒ HX575 es eficaz y seguro para el tratamiento de la anemia asociada con la quimioterapia



SANDOZ

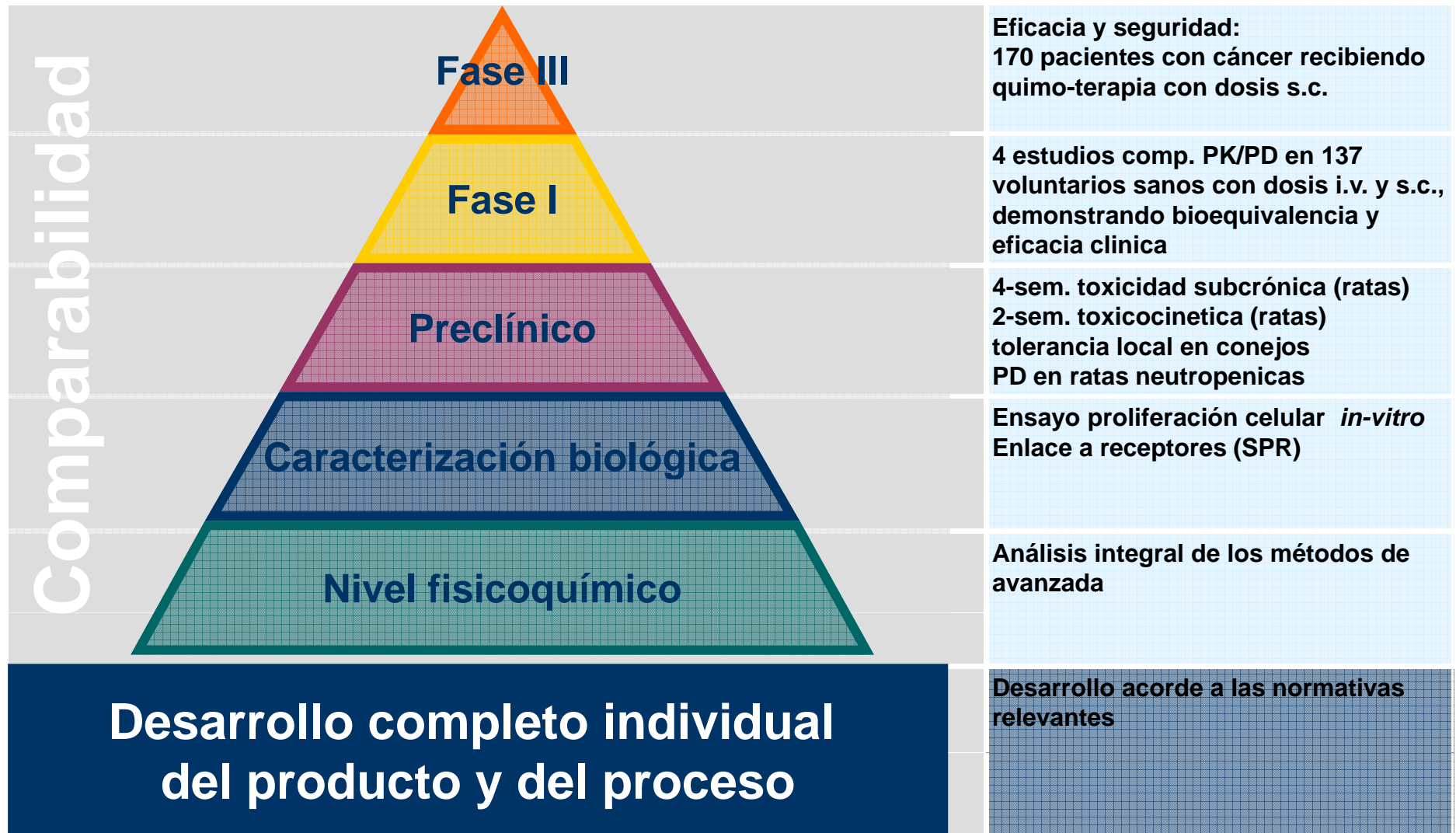
**Zarzio[®] (filgrastim / factor
estimulante de colonias de
granulocitos, G-CSF), el tercer
biosimilar aprobado para Sandoz**

a Novartis company

Filgrastim 30 y 48 MU/0,5 ml solución inyectable o para perfusión en jeringa precargada



Ejemplo de filgrastim (G-CSF) humana: se estableció la comparabilidad en los 5 niveles



EP2006: Programa general de estudios clínicos

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

EP06-101: dosis multiple s.c. Fase I	EP06-102: dosis singular i.v. fase I	EP06-105: dosis singular s.c. fase I
<ul style="list-style-type: none">• estudio randomizado, doble ciego, 2-vias cruzado.• 10 µg/kg/dia administración de EP2006 y Neupogen® en voluntarios sanos. <p>⇒ Base para administración s.c. en todos indicaciones de Neupogen®</p>	<ul style="list-style-type: none">• estudio randomizado, doble ciego, 2-vias cruzado.• 5 µg/kg/dia administración de EP2006 y Neupogen® en voluntarios sanos. <p>⇒ Respalda la administración i.v. en todos indicaciones de Neupogen®</p>	<ul style="list-style-type: none">• estudio randomizado, doble ciego, 2-vias cruzado.• 1 µg/kg/dia administración de EP2006 y Neupogen® en voluntarios sanos. <p>⇒ Respalda administración s.c. en Neupogen® HIV indicacion</p>

ESTUDIOS DE EFICACIA

EP06-103: Estudio fundamental de dosis-respuesta PD equivalencia fase I
<ul style="list-style-type: none">• estudio randomizado, doble ciego, 2-vias cruzado con dos grupos de dosis.• 2.5 µg/kg/dia y 5 µg/kg/dia dosis multiple s.c. administración de EP2006 y Neupogen® en voluntarios sanos. <p>⇒ Base para extrapolación a concluir eficacia simila entre EP2006 y Neupogen®.</p>

ESTUDIOS DE SEGURIDAD

EP06-301: Estudio fase III
<ul style="list-style-type: none">• Estudio abierto, multi-centro.• 5 µg/kg/dia dosis multiple s.c. administración de EP2006 como profilaxis primaria contra neutropenia grave / incidencia de neutropenia febril en pacientes con cancer mamario recibiendo 4 ciclos de doxorubicin y docetaxel quimoterapia. <p>⇒ Respalda seguridad para todas indicaciones aprobadas para Neupogen®</p>

Gracias por su atención !



Manufacturing site Sandoz, Kundl, Austria

Lista de Normativas Biosimilares en UE

Overarching Guideline

CHMP/437/04 Guideline on Similar Biological Medicinal Products.

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>

General guidelines on quality and non-clinical/clinical issues

EMA/CHMP/49348/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues.

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>

EMA/CHMP/42832/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues.

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

EMA/CHMP/BMWP/101695/2006 Draft Guidance on Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products after a change in the Manufacturing Process - Non-Clinical and Clinical Issues-

EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Draft Guidance on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins

Product specific Annexes for non-clinical and clinical issues

EMA/CHMP/32775/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin.

EMA/CHMP/31329/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor.

EMA/CHMP/94528/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin.

EMA/CHMP/94526/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins.

Risk-Management Plan (EU-RMP)

EMA/CHMP/96268/2005 Guideline on risk management systems for medicinal products for human use