



**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, Erythropoietina 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**

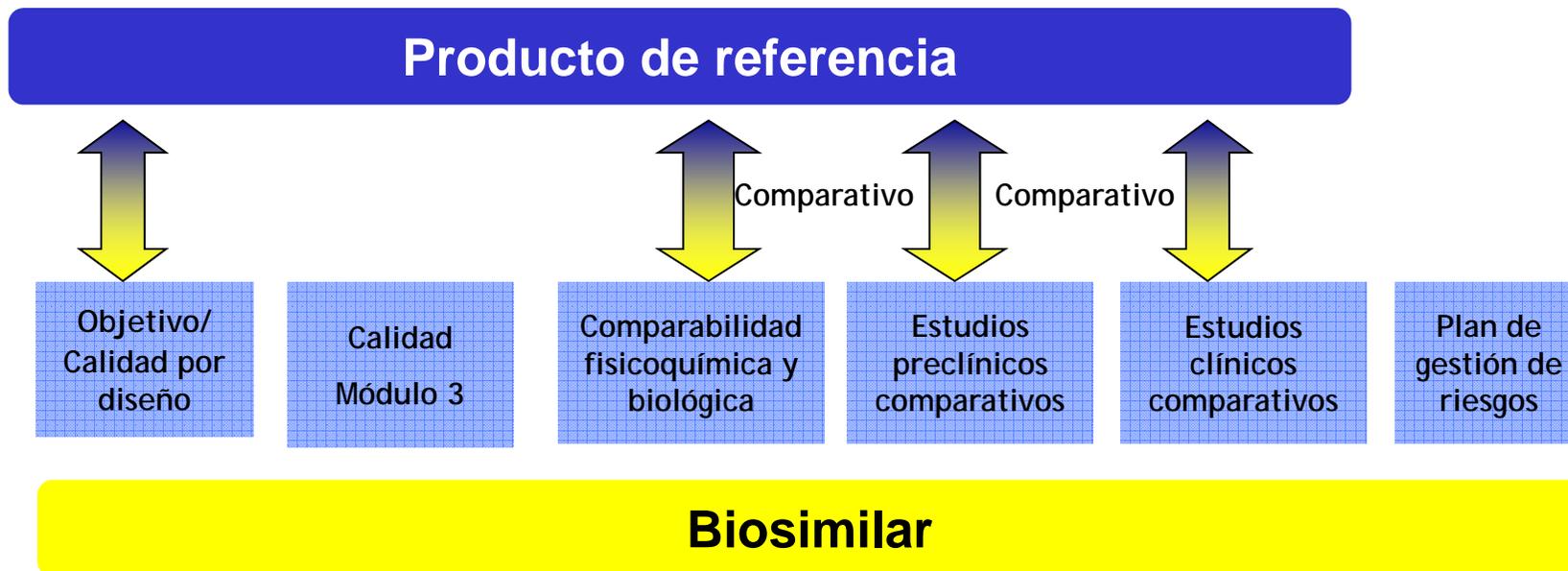
**Deben satisfacer los mismos estándares de calidad que todos los biofármacos**

- 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

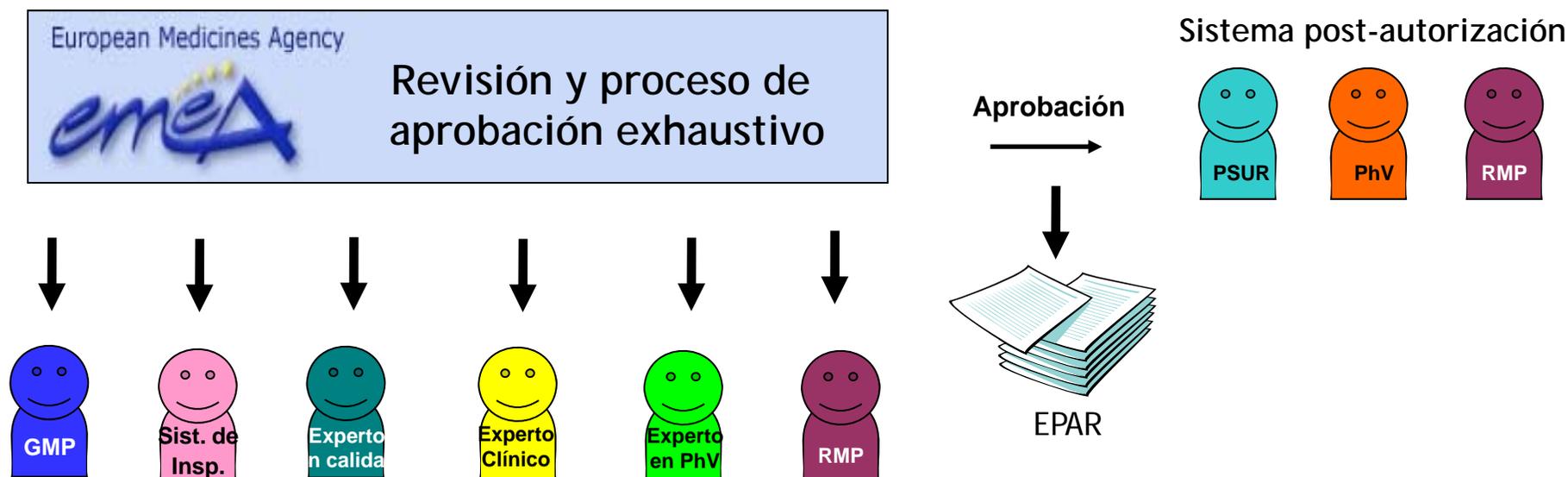
# Los biosimilares se comparan exhaustivamente

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 m<sup>3</sup>
- 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

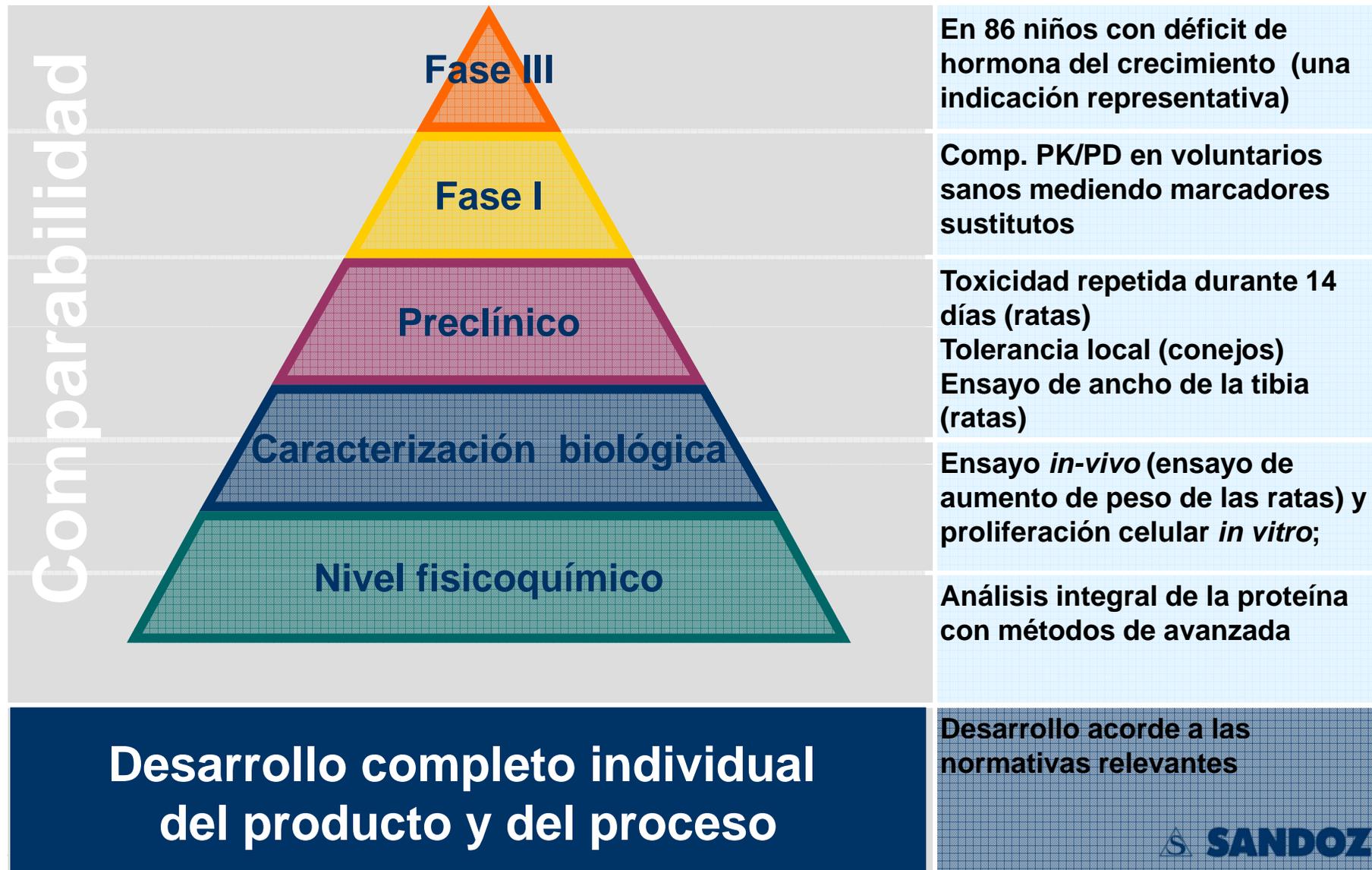
Comparar el desarrollo de un genérico tradicional y un biosimilar

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



**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.**

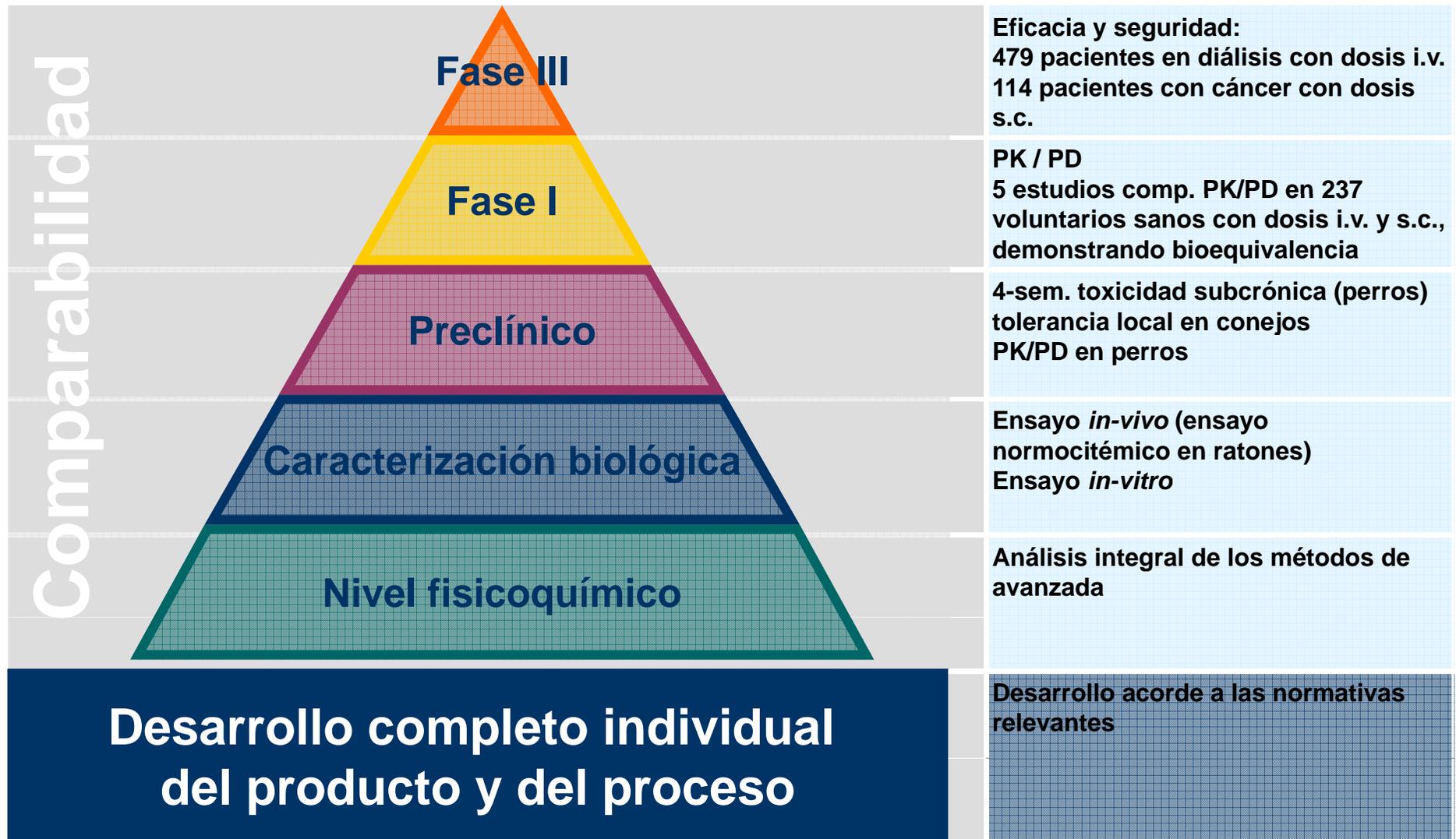


**SANDOZ**

**Binocrit<sup>®</sup> (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**

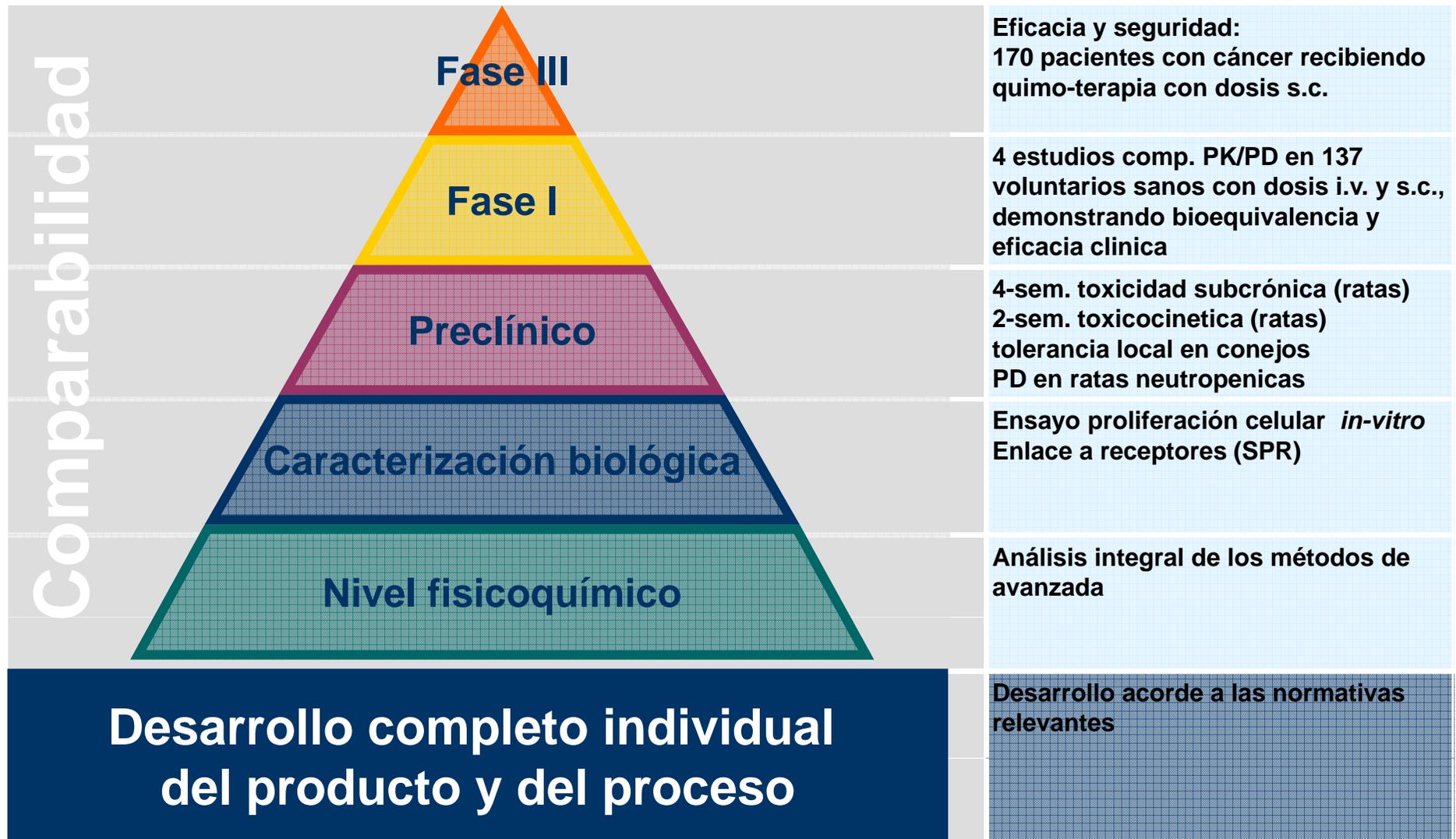
**Zarzio<sup>®</sup> (filgrastim / factor  
estimulante de colonias de  
granulocitos, G-CSF), el tercer  
biosimilar aprobado para Sandoz**

**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

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

## ESTUDIOS DE EFICACIA

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

## ESTUDIOS DE SEGURIDAD

|  |
|--|
| <b>EP06-301: Estudio fase III</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Estudio abierto, multi-centro.</li><li>• 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.</li></ul> <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**