

Ο αναδυόμενος ρόλος των βιοομοειδών mAb : καινοτομία και ασφάλεια

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ

ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ

8^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΕΠΕΜΥ

ΧΑΝΙΑ ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2016

Conflict of interest

Honoraria for lectures and/or consultancy from Enorasis, MSD, Actelion, Abbvie, Genesis Pharma, Hospital line, Pfizer UK

Sponsorship Agreement
Chugai Pharma UK

ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- Γιατί αναπτύχθηκαν;
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα;
- Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών;
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν με τα βιολογικά προϊόντα;
- Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;



BIO-ΟΜΟΕΙΔΕΣ – SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCT (SBP)

Ένα βιολογικό προϊόν που είναι παρόμοιο όσον αφορά στην **ποιότητα**, στην **ασφάλεια** και στην **αποτελεσματικότητα** με το βιοθεραπευτικό προϊόν αναφοράς που έχει ήδη άδεια

Παγκόσμιος
Οργανισμός
Υγείας



Country/Organization	Terminology
WHO	Similar biotherapeutic product (SBP)
EU & South Korea	Similar biological medicinal product
Canada	Subsequent-entry biological (SEB)
US & Australia	Biosimilar
Japan	Follow-on biologic
India	Similar biologic
Brazil	Biologic product
Mexico	Biocomparable

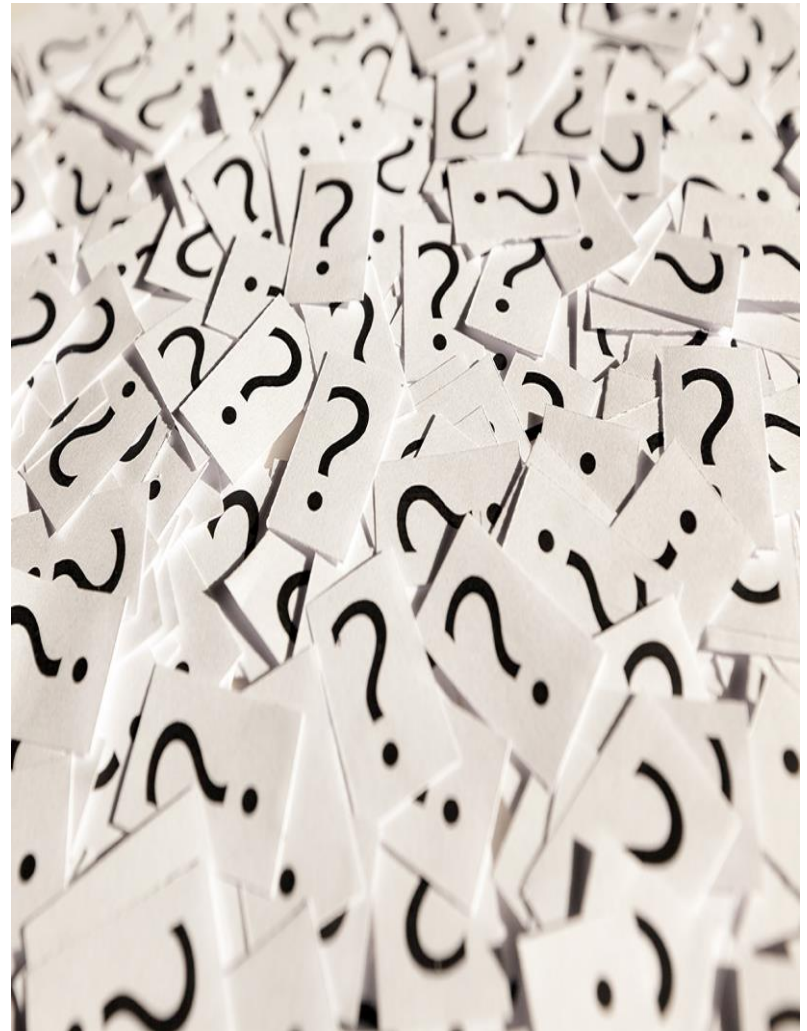
BIO-ΟΜΟΕΙΔΕΣ – SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCT

Το βιο-ομοειδές είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μια έκδοση της δραστικής ουσίας, του αρχικού βιολογικού φαρμάκου, που έχει εγκριθεί (φάρμακο αναφοράς). Το βιο-ομοειδές έχει αποδείξει ομοιότητα με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς όσον αφορά στα **ποιοτικά χαρακτηριστικά**, στη βιολογική δραστηριότητα, στην **ασφάλεια** και **αποτελεσματικότητα** του με βάση μια ολοκληρωμένη άσκηση συγκρισιμότητας



ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

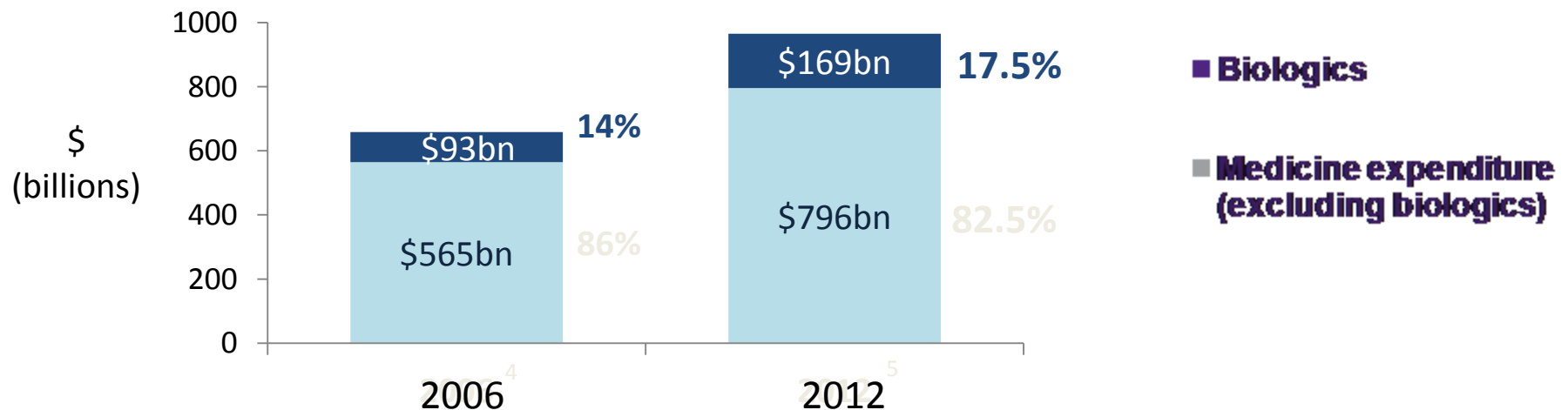
- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- **Γιατί αναπτύχθηκαν;**
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα?
- Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών;
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν με τα βιολογικά προϊόντα;
- Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;



Η πρόκληση των βιολογικών παραγόντων

- Η βιολογικοί παράγοντες έχουν αλλάξει τα δεδομένα τη θεραπεία πολλών σοβαρών ασθενειών
- Η παγκόσμια δαπάνη για χρήση βιολογικών θεραπειών διαρκώς αυξάνεται
- Η θεραπεία με βιο-ομοειδή θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων , με αποτέλεσμα περισσότεροι ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε αποτελεσματικές θεραπείες

Κόστος βιολογικών θεραπειών παγκοσμίως^{4,5}



1. Jones J and Panaccione R. Biologic therapy in Crohn's disease: state of the art. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008; **24**(4);475-81;
2. Curtis JR and Sing JA. The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clinical Therapeutics* 2011;**33**(6);679-707; 3. Sánchez-Carazo JL. Present and Future of Biologic Therapy in Dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2008;**99**:89-90; 4. Data from IMS Institute for Healthcare Informatics. July 2012; 5. Data from IMS Institute for Healthcare Informatics: The Global Use of Medicines: Outlook through 2017, November 2013; 6. Sinclair A and Monge M. Delivering Affordable Biologics from Gene to Vial. Economic Challenges for Manufacturing Biologics in the New Millennium. *BioProcess International* 2010;**8**(3):16-19 ; 7. Scheinberg MA and Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – "O Brave New World". *Nature Reviews Rheumatology* 2012;**8**:430-436.

TOP SELLING DRUGS 2012

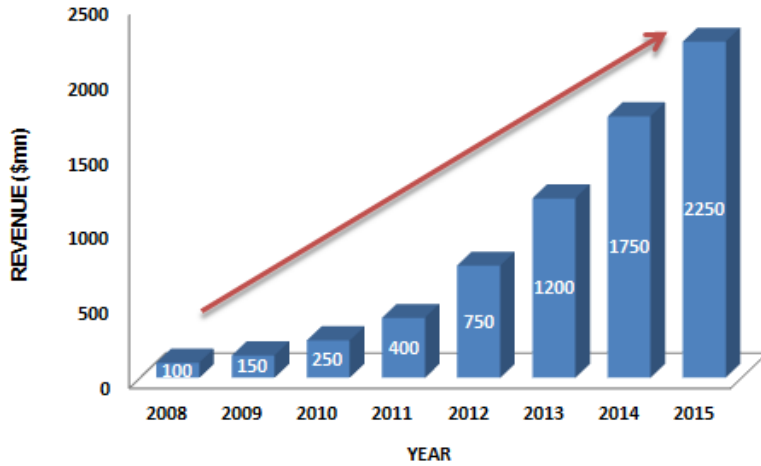
1. Humira
2. Enbrel
3. Advair/Seretide
4. Remicade
5. Rituxan
6. Crestor
7. Lantus
8. Herceptin
9. Avastin
10. Lipitor

FORECAST TOP 10 SELLING DRUGS IN 2018

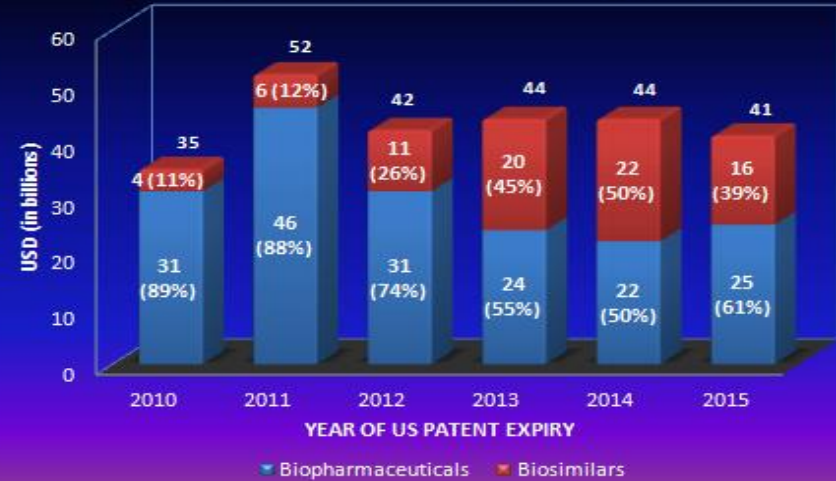
1. Januvia (diabetes) – \$9.7 billion
2. Humira (arthritis) – \$8.2 billion
3. Avastin (cancer) – \$7.5 billion
4. Enbrel (arthritis) - \$7.2 billion
5. Revlimid (myelodysplastic syndrome) – \$6.75 billion
6. Prevnar 13 (pneumococcal vaccine) – \$6.72 billion
7. Rituxan (cancer) – \$6.3 billion
8. Lantus (diabetes) – \$5.9 billion
9. Remicade (arthritis) – \$5.8 billion
10. Advair (COPD) - \$5.7 billion

BIOOMOEIDH - ANAΠTYΞH

Biosimilars Global Revenue forecasts



Projected Sales of Expiring Patents



Adalimumab (Humira)
Etanercept (Enbrel)
Infliximab (Remicade)
Insulin Glargine (Lantus)
Rituximab (Mabthera)
Bevacizumab (Avastin)
Insulin Aspart (Novomix, Novorapid)
Interferon Beta-1A (Avonex, Rebif)
Trastuzumab (Herceptin)
Glatiramer Acetate (Copaxone)
Pegfilgrastim (Neulasta)
Ranibizumab (Lucentis)

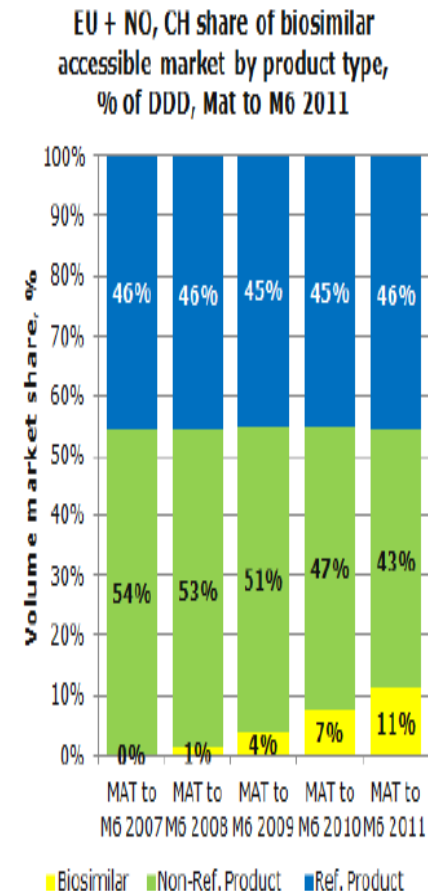
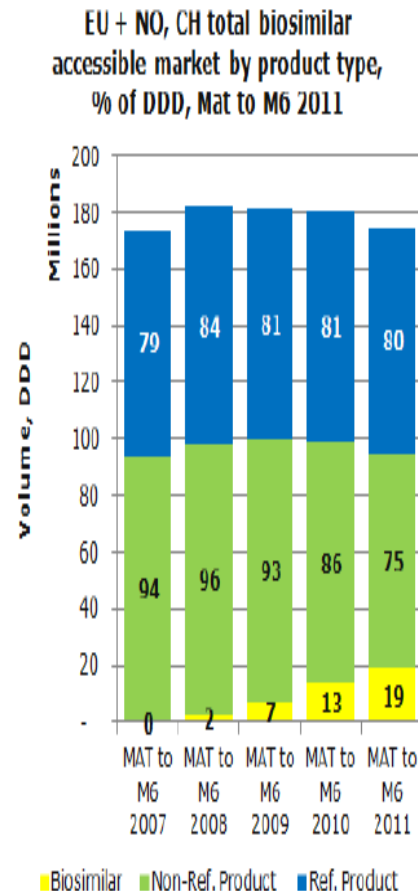
EU Expiry Date	US Expiry Date
2018	2016
2015	2028 (extended)
2015	2018
2014	2014
2013	2016
2019	2017
2015	2015
Expired	Expired
2014	2019
2015	2014
2015	2014
2016	2016

Expired dates may vary country by country in the EU

Source: IMS MIDAS, 06/2013. IMS Patent focus: Copaxone may see a conventional generic comp. not a biosimilar

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΚΟΣΤΟΣ

- “Τα βιοομοειδή **μπορούν να βελτιώσουν την πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικές θεραπείες και να συνεισφέρουν στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας των ευρωπαϊκών κρατών.**
- “Έτσι, η διαθεσιμότητά τους προσφέρει δυνητικό όφελος για τα Συστήματα Υγείας της ΕΕ, **ενώ αποτελεί μία επιπλέον θεραπευτική επιλογή”.**



BIO-ΟΜΟΕΙΔΗ

 **INFLECTRA®**
INFLIXIMAB

 **Benepali®**
Etanercept

RENFLEXIS®
infliximab

Table 1 Biosimilars for rheumatic diseases for which data have been published in peer-reviewed journals or presented at international scientific meetings

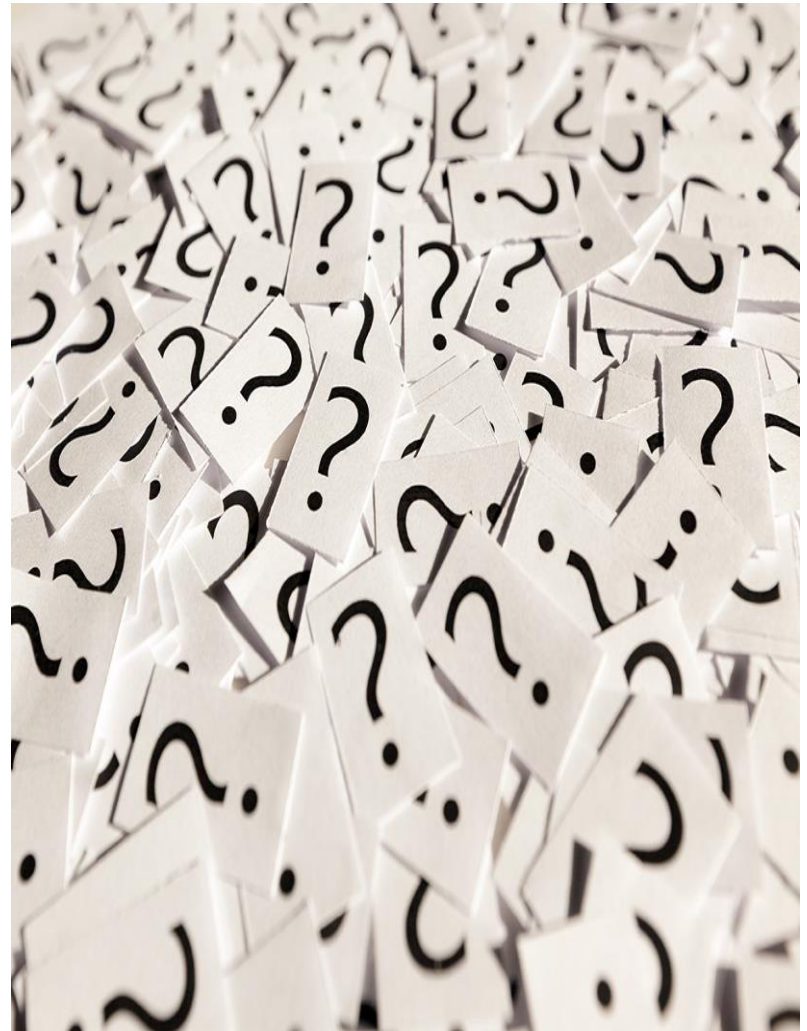
Reference product	Biosimilar molecules
Adalimumab	ABP501
	BI 695501
	CHS-1420
	GP-2017
	M923
	SB5
	ZRC-3197
Etanercept	CHS-0214
	GP2015
	HD203
	SB4*
Infliximab	BOW015†
	CT-P13*‡
	PF-06438179
	SB2
Rituximab	CT-P10
	GP2013
	PF-05280586

Table 1 Biosimilars in development for the treatment of inflammatory diseases ^{2,58-67}			
Reference drug	Biosimilar*	Manufacturer	Status as of July 2015
Adalimumab	ABP 501	Amgen Inc. (USA)	Clinical trials (phase III completed in RA and psoriasis)
	BI695501	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (Germany)	Clinical trials (phase III in RA)
	SB5	Samsung Bioepis (South Korea)	Clinical trials (phase III in RA)
	GP2017	Sandoz Pharmaceuticals AG (Switzerland)	Clinical trials (phase III in PsA)
	PF-06410293	Pfizer Inc. (USA)	Clinical trials (phase I completed; phase III planned in RA)
	CHS-1420	Coherus Biosciences Inc. (USA)	Clinical trials (phase III planned in psoriasis)
	ONS-3010	Oncobiologics Inc. (USA)/Viropro (USA)	Clinical trials (phase I completed)
	LBAL	LG Life Sciences Ltd (South Korea)/ Mochida Pharmaceutical Co., Ltd (Japan)	Clinical trials (phase I completed)
	BCD-057	Biocad (Russia)	Clinical trials (phase I)
	M923	Momenta Pharmaceuticals Inc. (USA)/ Baxter International Inc. (USA)	Clinical trial (phase I)
	BOW050	EPIRUS Biopharmaceuticals Inc. (USA)	Preclinical studies
	(N.D.)	AET BioTechnology Ltd (Germany)/ BioXpress Therapeutics SA (Switzerland)	Preclinical studies
Etanercept	SB4	Samsung Bioepis (South Korea)	Clinical trials (phase III in RA; completed)
	GP2015C	Sandoz Pharmaceuticals AG (Switzerland)	Clinical trials (phase III completed in psoriasis)
	CHS-0214	Coherus Biosciences Inc. (USA)/Baxter International Inc. (USA)/Daiichi Sankyo Co., Ltd (Japan)	Clinical trials (phase III in RA and psoriasis)
	TuNEX® (ENIA11)	TSH Biopharm Co., Ltd (Taiwan)	Clinical trials (phase III in RA)
	LBECO101	LG Life Sciences Ltd (South Korea)/ Mochida Pharmaceutical Co., Ltd (Japan)	Clinical trials (phase III in RA)
	DWP422	Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd (South Korea)	Clinical trials (phase I)
	PRX-106	Protalix Biotherapeutics Inc. (Israel)	Clinical trials (phase I)
	Avent™	Avesthagen Ltd (India)	Preclinical studies
	BX2922	BioXpress Therapeutics SA (Switzerland)	Preclinical studies
Infliximab	SB2	Samsung Bioepis (South Korea)	Clinical trials (phase III in RA)
	PF-06438179	Pfizer Inc. (USA)	Clinical trials (phase III in RA)
	NI-071	Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd (Japan)	Clinical trials (phase III in RA)
	BCD-055	Biocad (Russia)	Clinical trials (phase I in AS)
	ABP 710	Amgen Inc. (USA)	Preclinical studies
Tocilizumab	BOW070	EPIRUS Biopharmaceuticals Inc. (USA)	Preclinical studies
	(N.D.)	BioXpress Therapeutics SA (Switzerland)	Preclinical studies
Rituximab	BCD-020	Biocad (Russia)	Clinical trials (phase III in RA)
	CT-P10	Celltrion Inc. (South Korea)	Clinical trials (phase III in RA)
	SAIT101	Samsung Electronics Co. Ltd (South Korea)	Clinical trials (phase I/III in RA; prematurely ended)
	TL011	Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Israel)	Clinical trials (phase III in RA; prematurely ended)
	PF-05280586	Pfizer Inc. (USA)	Clinical trials (phase I/II completed in RA)
	GP2013	Sandoz Biopharmaceuticals AG (Switzerland)	Clinical trials (phase I/II in RA)
	MK-8808	Merck Sharp & Dohme Co. (USA)	Clinical trials (phase I completed in RA)
	ABP 798	Amgen Inc. (USA)	Preclinical studies
	(N.D.)	iBio Inc. (USA)/GE Healthcare (USA)	Preclinical studies

Abbreviations: AS, ankylosing spondylitis; N.D., name not yet defined; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis.

ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

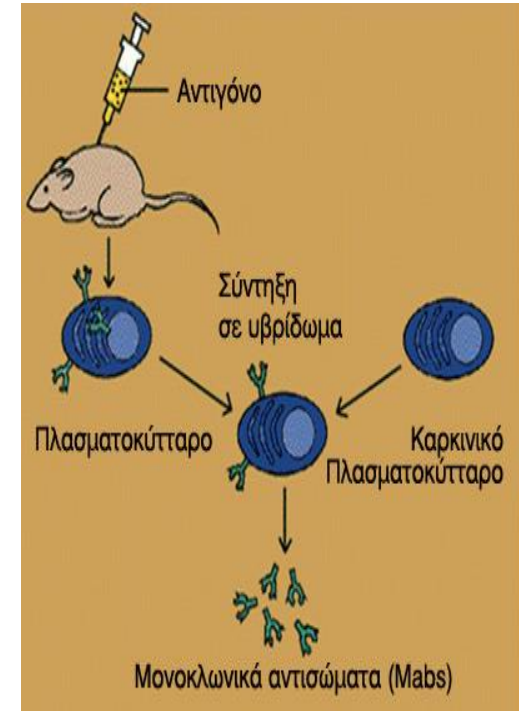
- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- Γιατί αναπτύχθηκαν;
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα?
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν με τα βιολογικά προϊόντα;
- Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών; Είναι δικαιολογημένες;
- Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;



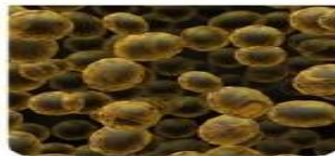
ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ – ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

4

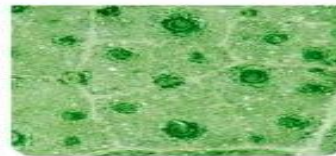
Καθαρά αντισώματα
Παραγωγή από γενετικά τροποποιημένα κύτταρα
Αέναη παραγωγή στο εργαστήριο
Με σύντηξη ή γενετική μέθοδο
Δράση φυσικών αντισωμάτων



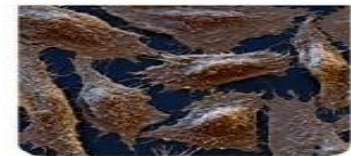
E. coli



Yeast



Plant Cells



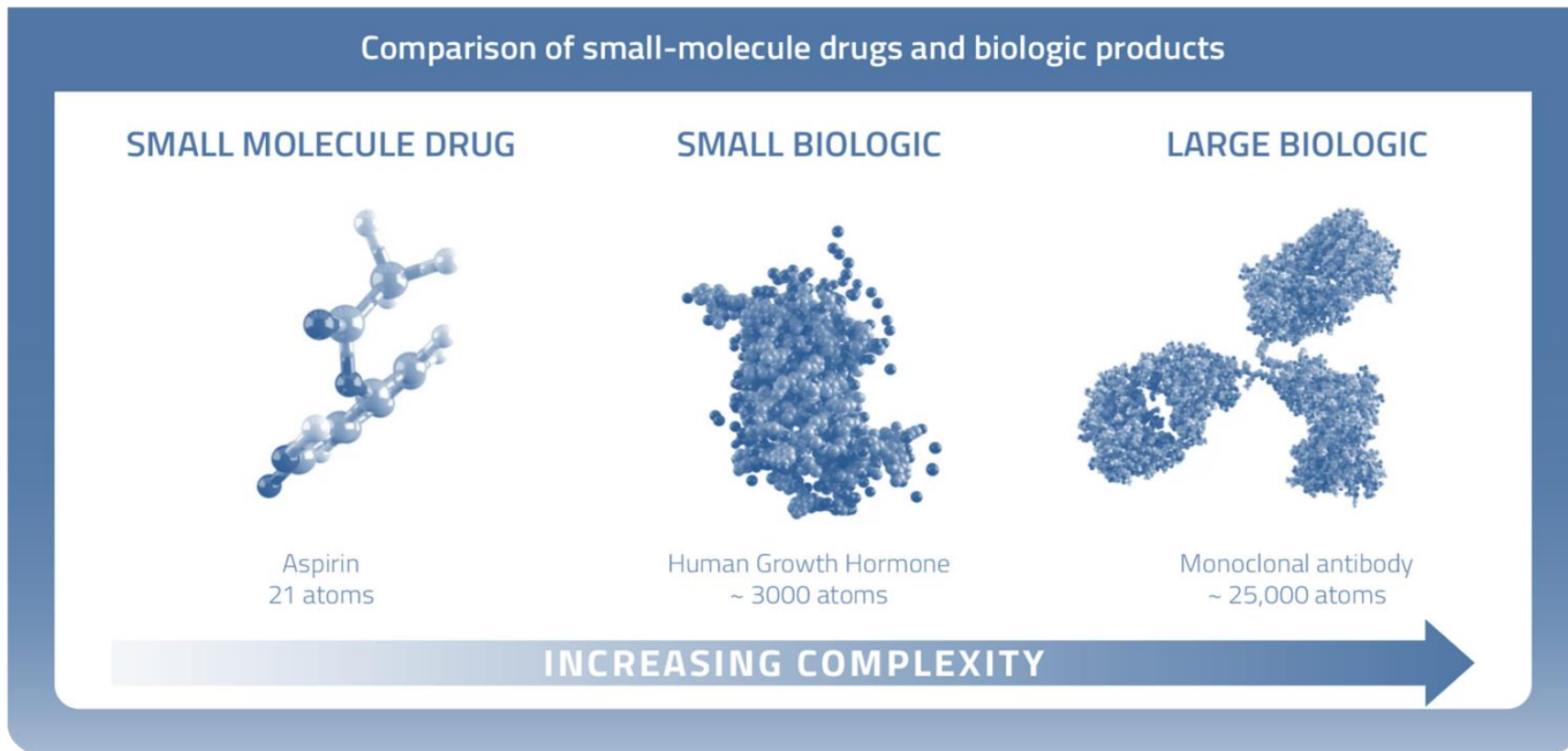
Chinese Hamster
Ovary (CHO) Cells

Microbial Fermentation

Plant Cell Culture

Mammalian Cell Culture

Τα βιολογικά φάρμακα είναι 100 με 1000 φορές μεγαλύτερα από αυτά χημικά φάρμακα



- Το μόριο της ασπιρίνης είναι πάνω από 1000 φορές μικρότερο από ένα μόριο μονοκλωνικού αντισώματος. Τα βιολογικά μόρια είναι σημαντικά μεγαλύτερα και πιο πολύπλοκα μόρια σε σύγκριση με τα φάρμακα με μικρά μόρια.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



Χημικά φάρμακα

Μικρά, απλής δομής μόρια, παράγονται με χημική αντίδραση

Ολόιδια αντίγραφα μπορούν να παραχθούν χημικά

Απλή δομή, μπορεί να χαρακτηριστεί πλήρως

Σε γενικές γραμμές πιο **σταθερά**

Μικρή πιθανότητα ανοσογονικότητας, είναι τόσο μικρά που ξεφεύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα

Βιολογικά φάρμακα

Μεγάλα, πολύπλοκα μόρια, παράγονται σε ζωντανά κύτταρα

Παράγεται από μοναδική κυτταρική σειρά. **Ολόιδια αντίγραφα δεν μπορούν να παραχθούν**

Πολύ πολύπλοκη δομή, δεν μπορεί να χαρακτηριστεί πλήρως

Πρωτεΐνες, πολύ **ευαίσθητες στις αλλαγές** του περιβάλλοντος, απαιτούν ειδικές συνθήκες

Μεγάλη πιθανότητα, επειδή τα βιολογικά φάρμακα είναι μεγάλες πρωτεΐνες

ΓΕΝΟΣΗΜΑ και ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ

Γενόσημο

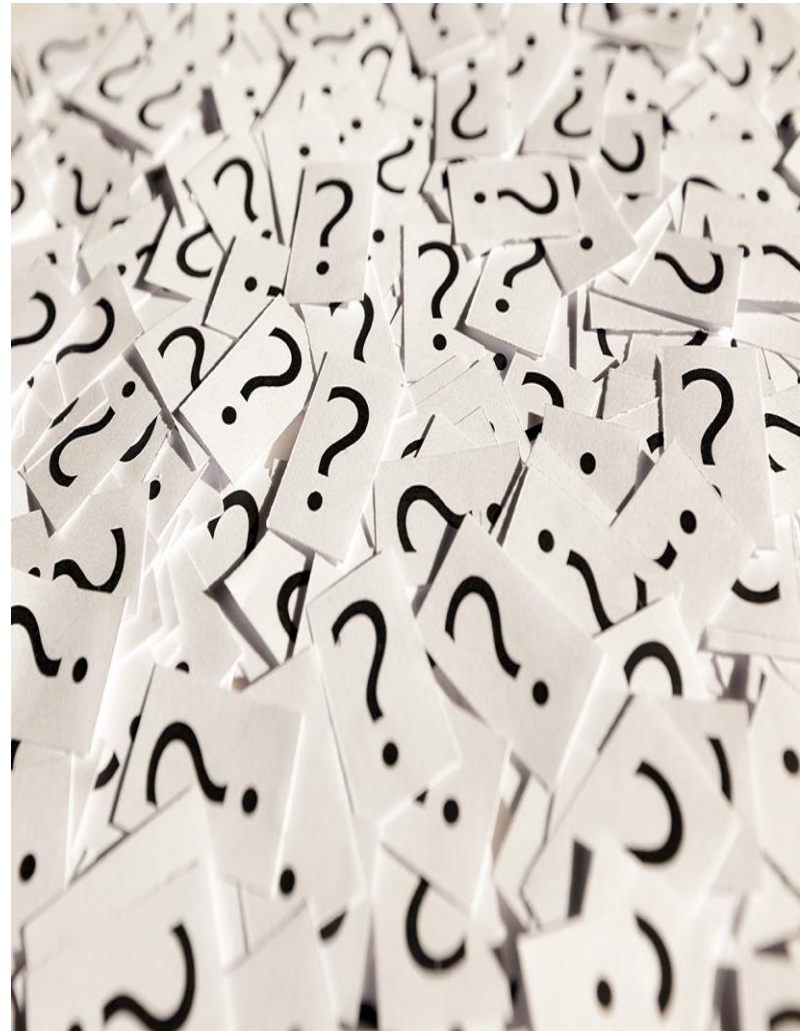
- Είναι το **ακριβές αντίγραφο** ενός φαρμάκου μικρού μοριακού βάρους, συντίθεται με χημική μέθοδο και είναι δομικά και λειτουργικά ίδιο με το πρωτότυπο
- Εύκολη αναπαραγωγή
- Απαιτείται απόδειξη βιοϊσοδυναμίας

Βιο-ομοειδές

- Το βιο-ομοειδές είναι **παρόμοιο** με κάποιο άλλο βιολογικό φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί για ανθρώπινη χρήση (φάρμακο αναφοράς) και αναμένεται να έχει παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με εκείνο
- Πολύπλοκη διαδικασία αναπαραγωγής
- Απαιτείται ολοκληρωμένη άσκηση συγκρισιμότητας (rigorous comparability exercise)

ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- Γιατί αναπτύχθηκαν;
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα?
- **Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών;**
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν με τα βιολογικά προϊόντα;
- Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;



Biosimilars in rheumatology: the wind of change

Christian K Schneider

The sentence 'biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical' (also used by Dörner *et al*) is perhaps one of the most frequently misunderstood sentences in the history of biosimilars and has almost become a mantra when raising concerns around biosimilars.

OPINION

The advent of biosimilar therapies in rheumatology—"O Brave New World"

Morton A. Scheinberg and Jonathan Kay

Nat. Rev. Rheumatol. 8, 430–436 (2012)

The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases

Thomas Dörner,^{1,2} Vibeke Strand,³ Gilberto Castañeda-Hernández,⁴ Gianfranco Ferraccioli,⁵ John D Isaacs,^{6,7} Tore K Kvien,⁸ Emilio Martin-Mola,⁹ Thomas Mittendorf,¹⁰ Josef S Smolen,¹¹ Gerd R Burmester¹

RHEUMATOLOGY

Editorial

Biosimilars in rheumatology: perspective and concerns

What all rheumatologists should know?

Rheumatology 2014;53:389–390
doi:10.1093/rheumatology/ket210
Advance Access publication 22 July 2013

The changing landscape of biosimilars in rheumatology

Thomas Dörner,^{1,2} Vibeke Strand,³ Paul Cornes,⁴ João Gonçalves,⁵ László Gulácsi,⁶ Jonathan Kay,⁷ Tore K Kvien,⁸ Josef Smolen,^{9,10} Yoshiya Tanaka,¹¹ Gerd R Burmester¹

Ann Rheum Dis 2016;**0**:1–9.

ΤΑ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΣΤΗ ΕΥΡΩΠΗ ΑΠΟ ΤΟ ΤΟ 2006

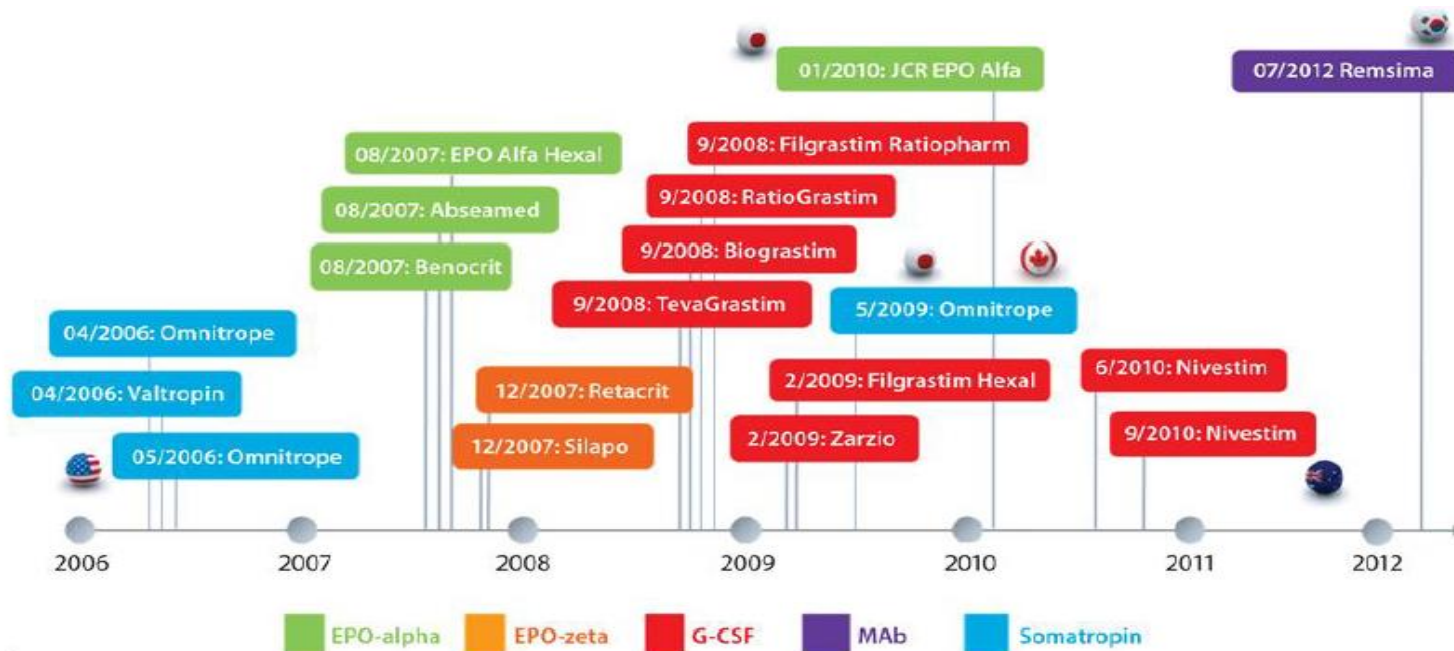
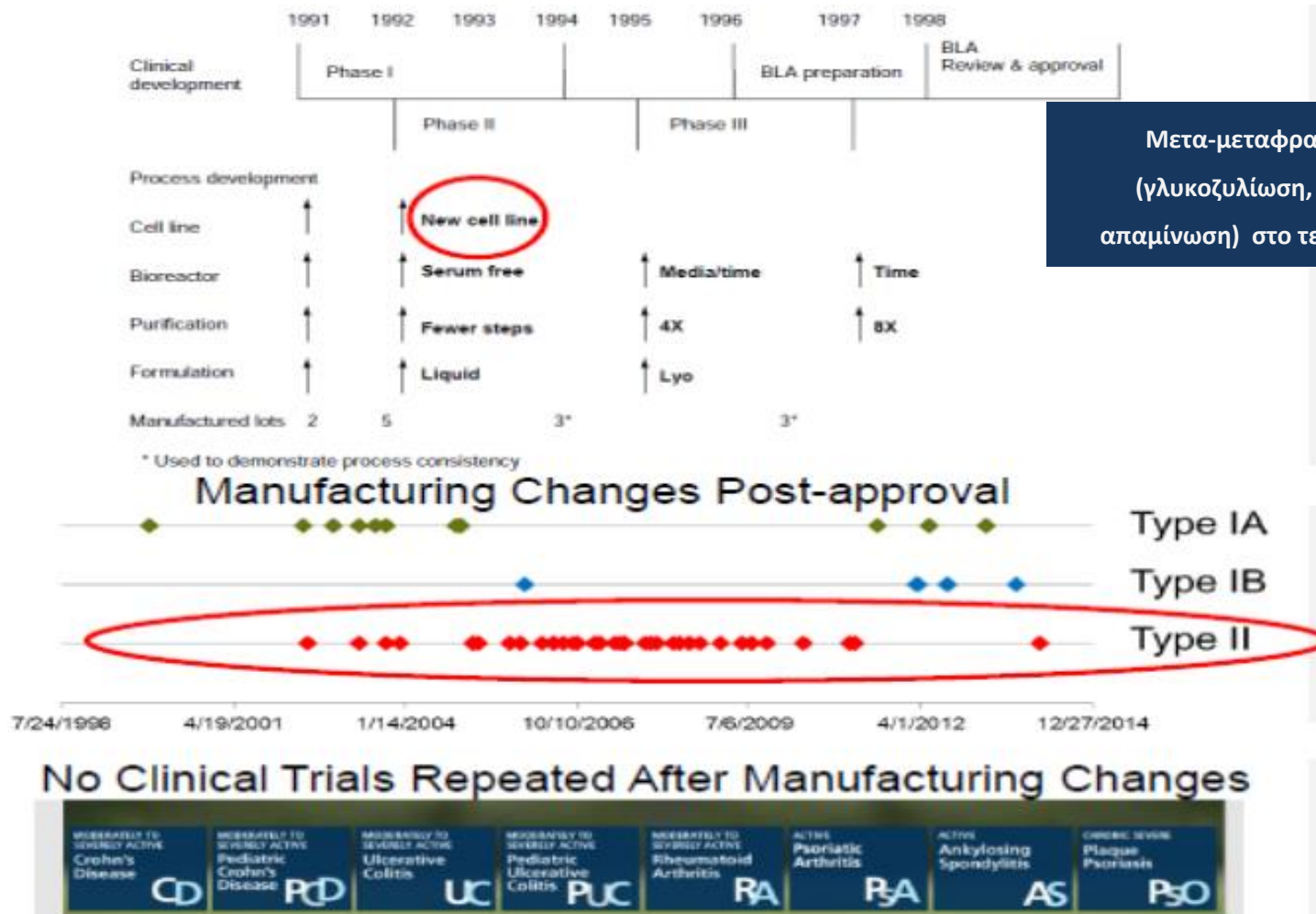


Table 1 Prior changes in manufacturing processes

Product	Manufacturing change	Result
Interferon α 2A	Biferonics biopartners had master cell bank but could not produce identical product. Inadequate validation, stability and impurities present formation of aggregates led to immunogenicity ⁶	No approval
Interferon β 1A: Avonex	Produced by biogen in new mammalian cell line. The resulting product, Avonex, had reduced immunogenicity compared with that produced in original CHO cell line ⁷	Initial production stopped Subsequent product improved
rHuEPO: Eprex	1998: ortho biotech switched protein stabiliser from human serum albumin to detergent polysorbate 80, with variations in storage and handling; 2003 introduced prefilled syringe w/ rubber plunger ⁷⁻¹⁰	Aggregate formation led to formation of anti-EPO Abs and 175 cases of pure red cell aplasia 1998–2004
p55TNF-R:Ig: lenercept	Manufacturing processes yielded product with differing glycosylation patterns, resulting in differences in pharmacokinetics and efficacy ⁹⁻¹¹	
Muromonab aritox: CD5 plus	Switch to manufacturing in dialysis tubing resulted in loss of efficacy ^{9 10}	
Primatised α CD4: clenoliximab	Working cell bank switched to facilitate manufacturing scale-up. Resulted in CD4 T cell depletion and loss of efficacy ^{9 10}	
Darbopoetin α : Aranesp	Batches produced between 11/2008 and 4/2011 show different sialylation rate, suggesting a manufacturing change ¹²	Iterative manufacturing change
Rituximab: Mabthera	Variation in batches with expiration dates between 9/2007 and 10/2011 suggests a manufacturing change ¹²	Iterative manufacturing change
p75TNF-R:Ig: etanercept: Enbrel	Major differences in glycosylation pattern after 2009 suggest a manufacturing change ¹²	Iterative manufacturing change

CHO, Chinese hamster ovary; EPO, erythropoietin.

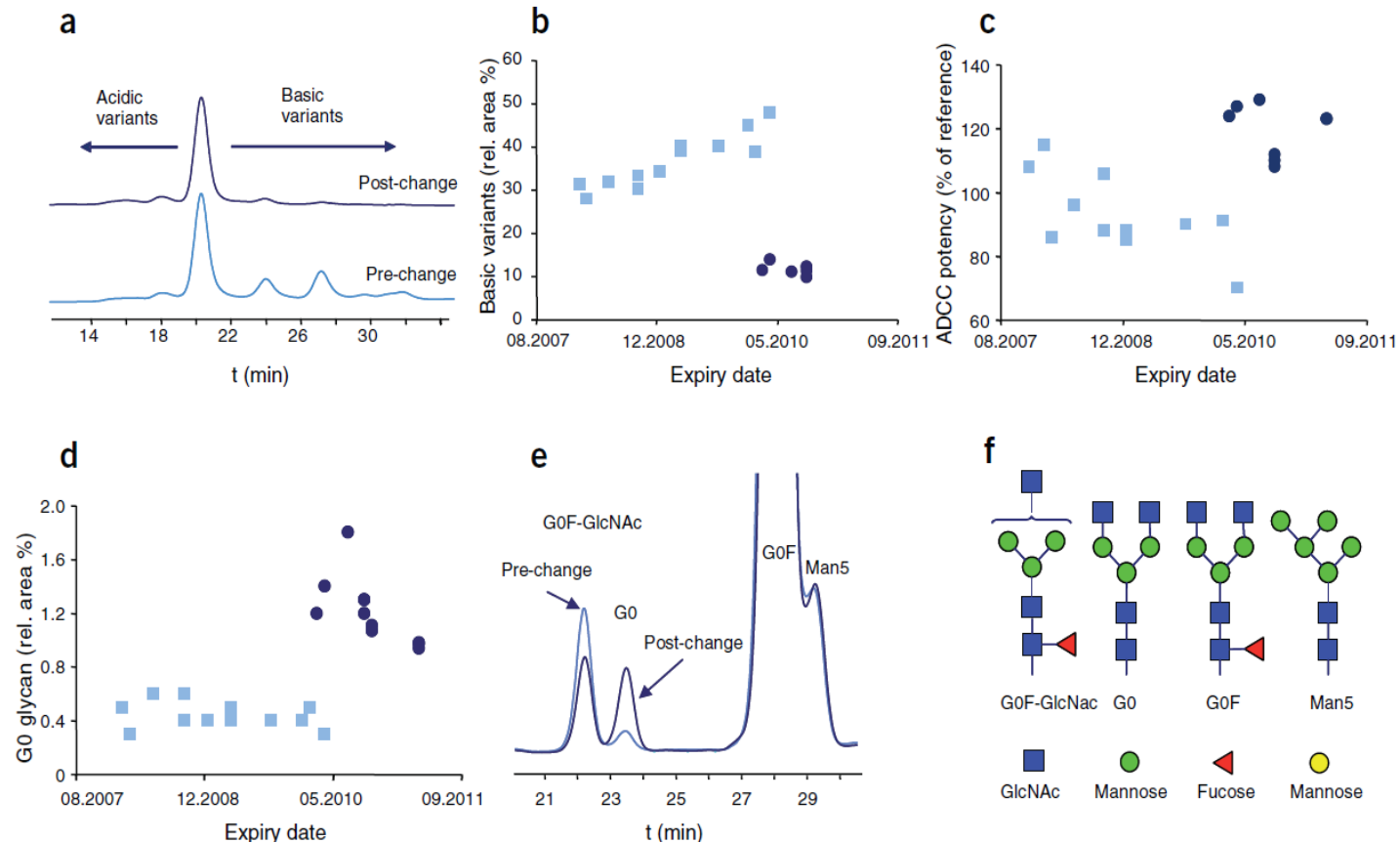
REMICADE: ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ



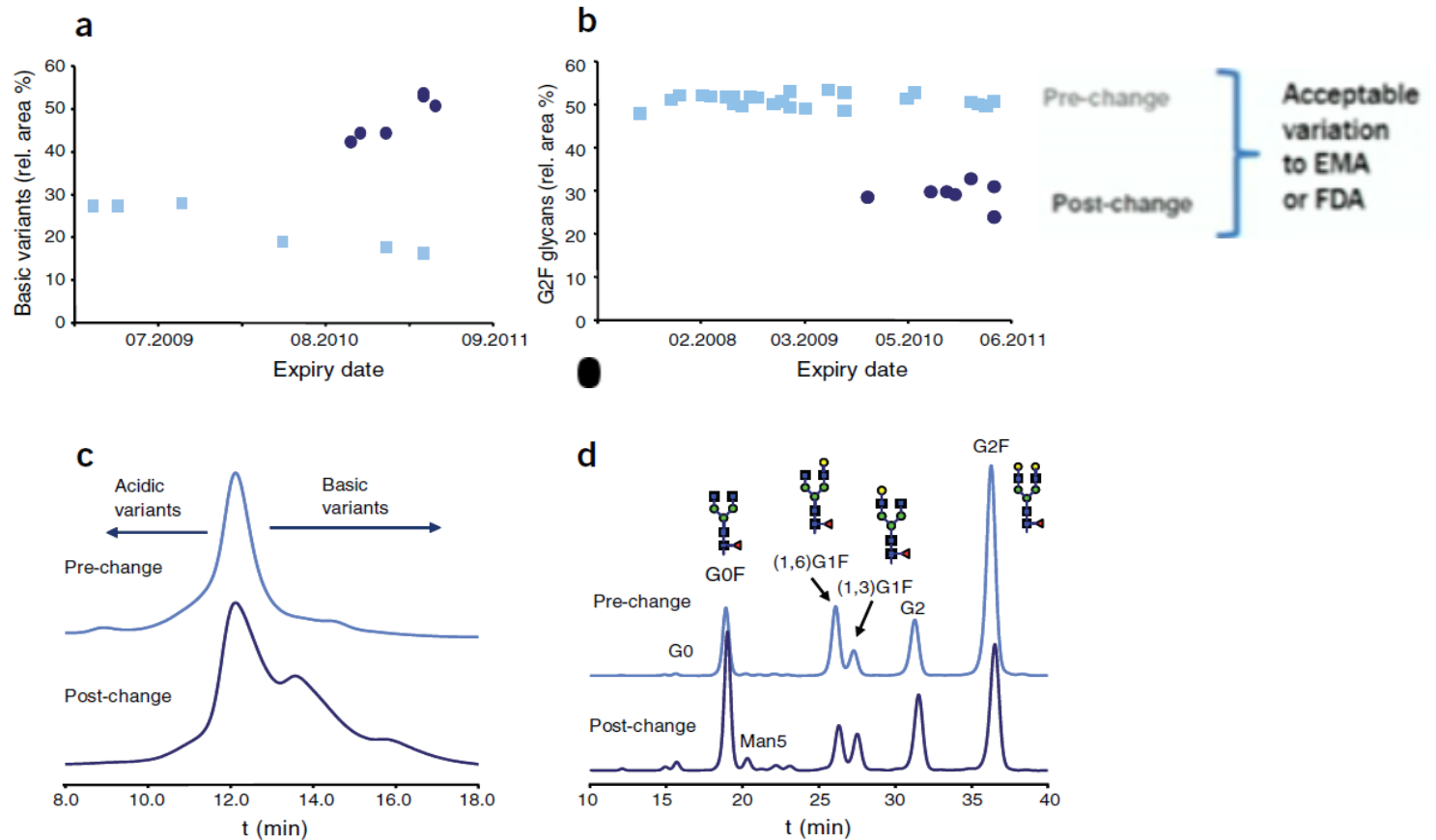
Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (γλυκοζυλίωση, μεθυλίωση, οξείδωση, απαμίνωση) στο τελικό άκρο των αμινοξέων

1. Wojciechowski et al. In: *Process Scale Bioseparations for the Biopharmaceutical Industry*. 2007:508.
2. European Medicines Agency. REMICADE™ procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Accessed October 12, 2014.

ΜΑΒTHERA: ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ

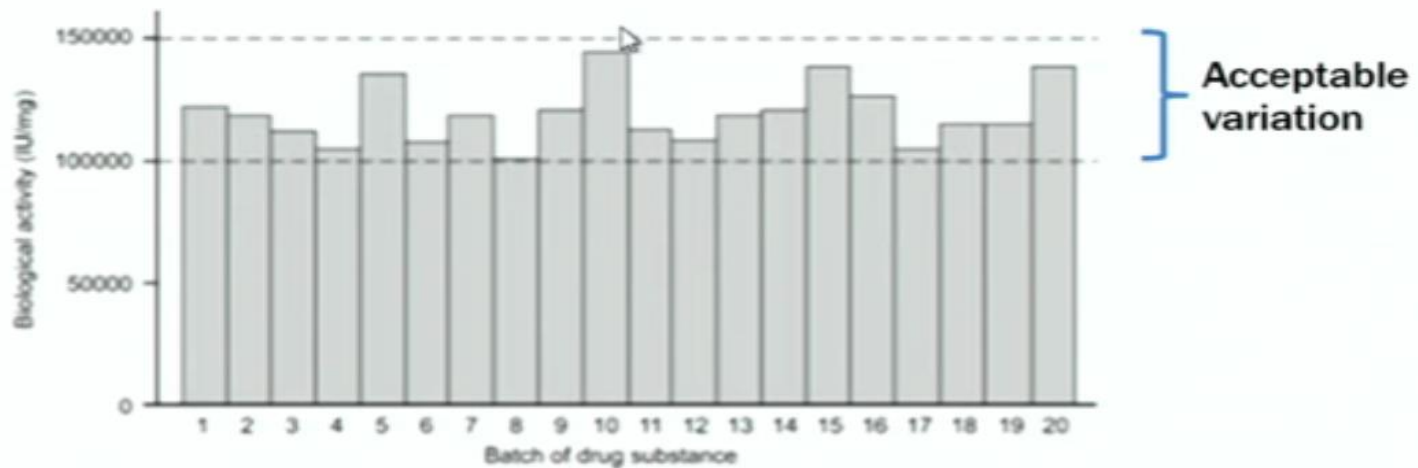


ENBREL: ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ



ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΟΥΝ ΕΓΓΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ (INHERENT VARIABILITY)

- „Non-identity“ is a normal principle in biotechnology.
- No batch of any biological is „identical“ to the others



Passive drifting (not intended!)

ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΕΙΝΑΙ ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Current situation summary

- Originators often make changes to their manufacturing processes after launch
- Originators do no or limited clinical testing to confirm impact of process change on product efficacy/safety
- Regulators well equipped to manage manufacturing changes

Aranesp
darbepoetin alfa

Totally new fermentation process **AMGEN**

Different Master Cell Bank¹ and only similar results to previous approach

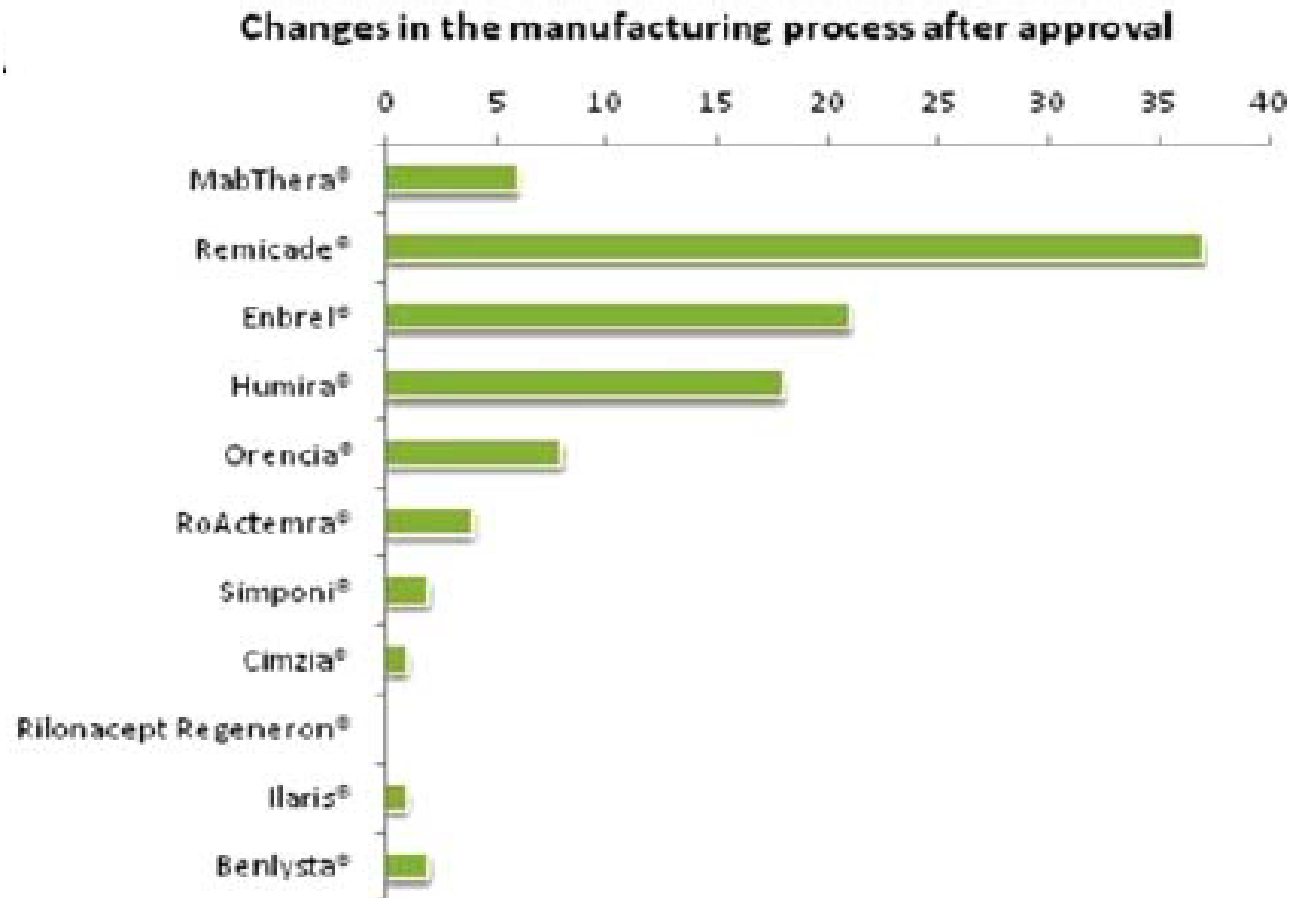
- Pharmacokinetics: 25% higher AUC in single-dose study in dogs
- Antigenicity: higher antibody response in dogs
- Quality attributes: comparable (not identical)
- Pharmacodynamics: comparable (not identical) hemodynamic parameters
- Human safety, efficacy, and immunogenicity were all comparable (not identical)

However... no clinical studies concluded with the commercial scale product (only 2,000L scale tested, not 15,000L)

Source: 2008 EPAR Variations Report

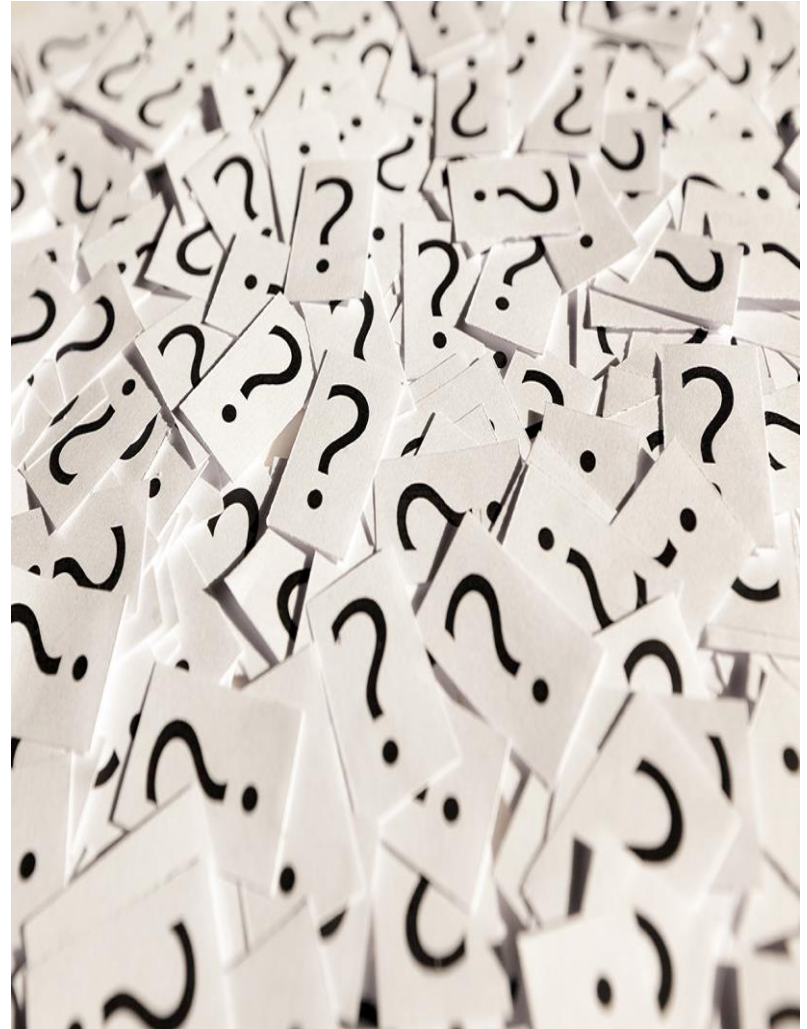
¹Creating Master Cell Bank for bioreactors instead of roller bottles

ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΟΥΝ ΕΓΓΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ (INHERENT VARIABILITY)

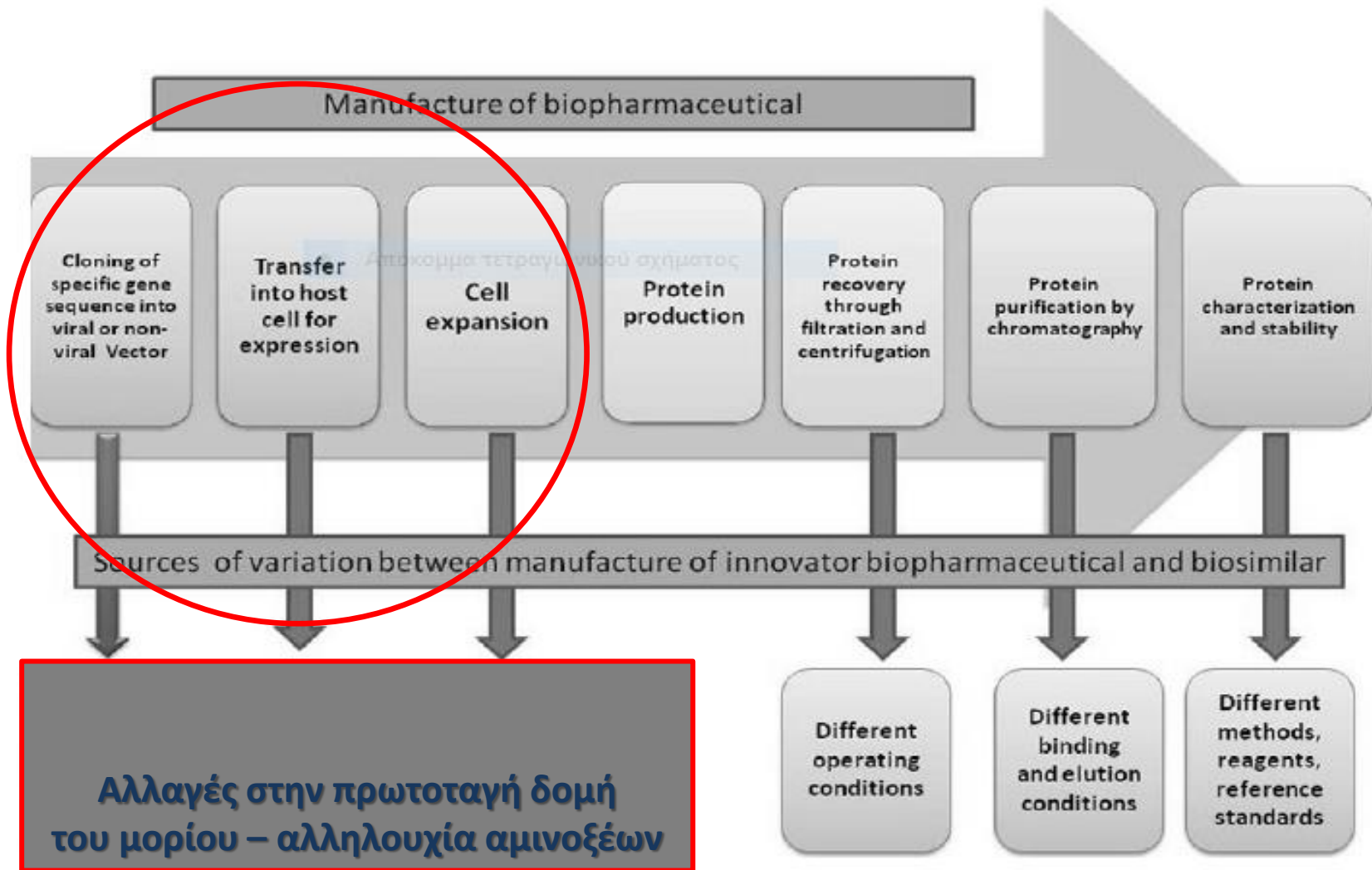


ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- Γιατί αναπτύχθηκαν;
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα?
- Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών;
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν τα βιο-ομοειδή με τα βιολογικά προϊόντα;
- Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;

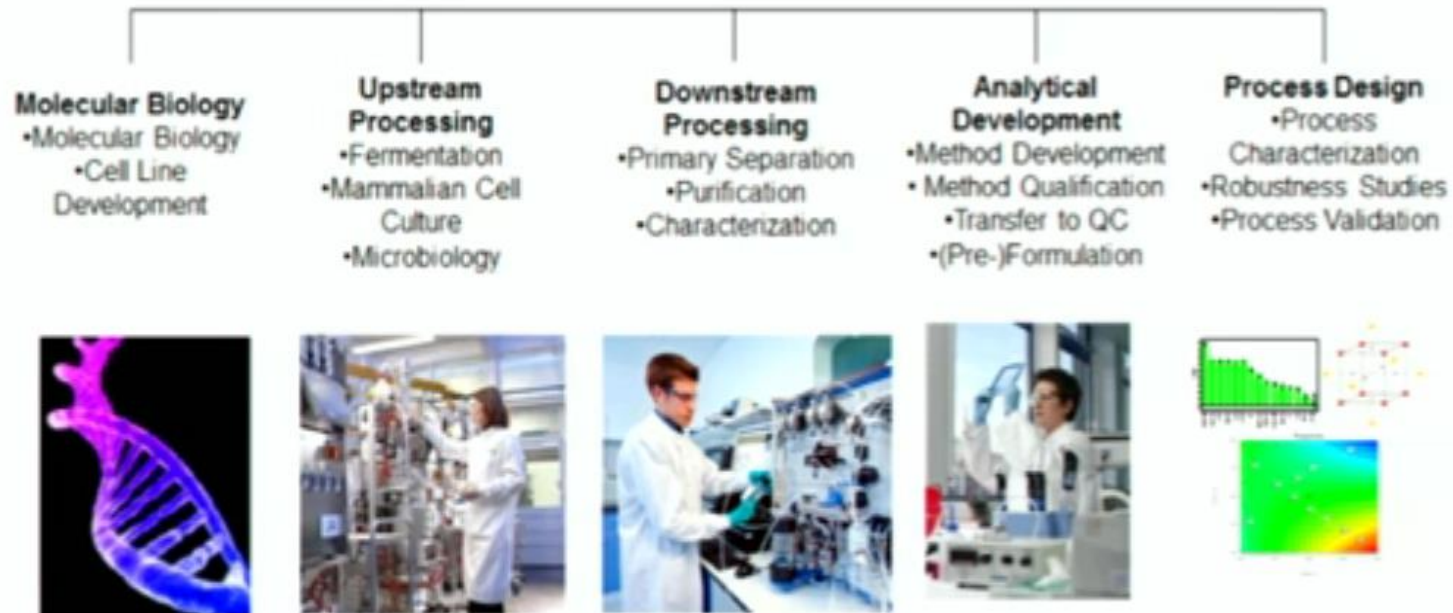


ΣΤΑΔΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

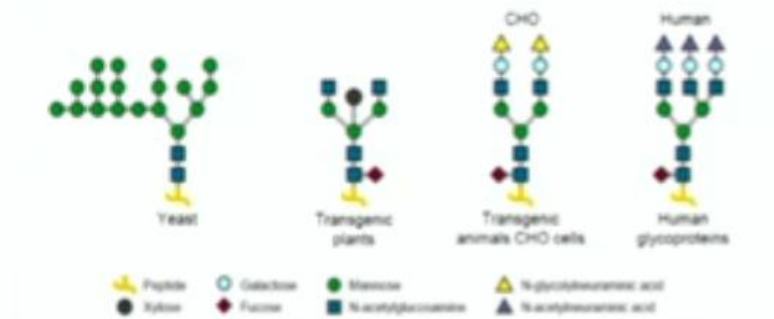


Manufacture of biopharmaceuticals and sources of variation between manufacture of innovator biopharmaceutical

Η ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΩΝ ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ

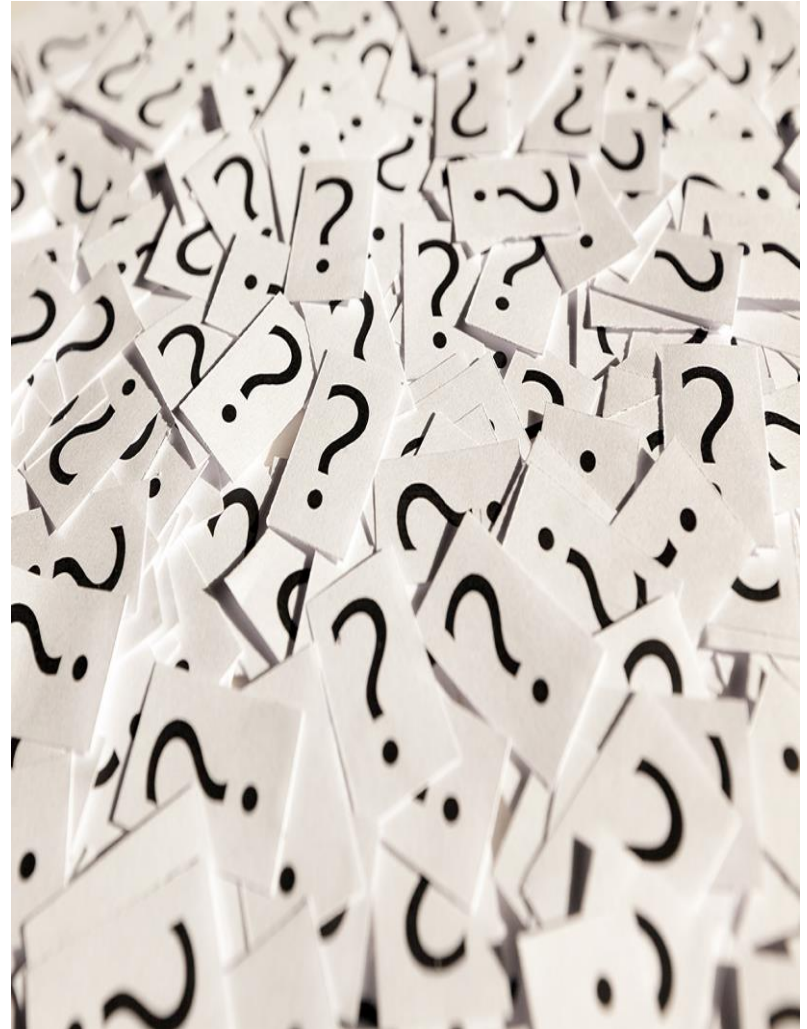


Glycosylation Patterns Between Expression Systems



ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

- Τι είναι τα βιο-ομοειδή;
- Γιατί αναπτύχθηκαν;
- Είναι τα βιο-ομοειδή γενόσημα φάρμακα?
- Γιατί υπάρχουν επιφυλάξεις για τη χρήση των βιο-ομοειδών;
- Τι διαφορές/ομοιότητες έχουν τα βιο-ομοειδή με τα βιολογικά προϊόντα;
- **Μπορεί ένα βιο-ομοειδές να έχει την ίδια ασφάλεια/αποτελεσματικότητα με το προϊόν αναφοράς;**



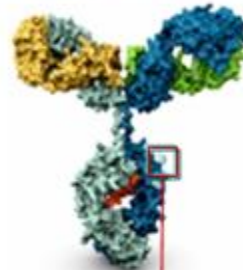
ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΟΥΝ ΕΓΓΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ (INHERENT VARIABILITY)

Original reference
product



Biosimilar

YES



Despite minor
physicochemical
differences



Principle of
“comparability”^[b]

- a. Personal slide. Courtesy of Dr Fernando de Mora.
b. European Medicines Agency.



European Medicines Agency

June 2005

ICH Topic Q 5 E
Comparability of Biotechnological/Biological Products

Step 5

**NOTE FOR GUIDANCE ON BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS**
(CPMP/ICH/5721/03)

ΑΣΚΗΣΗ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

- ✓ Ποιότητα (quality)
- ✓ Ασφάλεια (safety)
- ✓ Αποτελεσματικότητα (efficacy)

παραγωγή
προετοιμασία
επεξεργασία

QSE Assessment

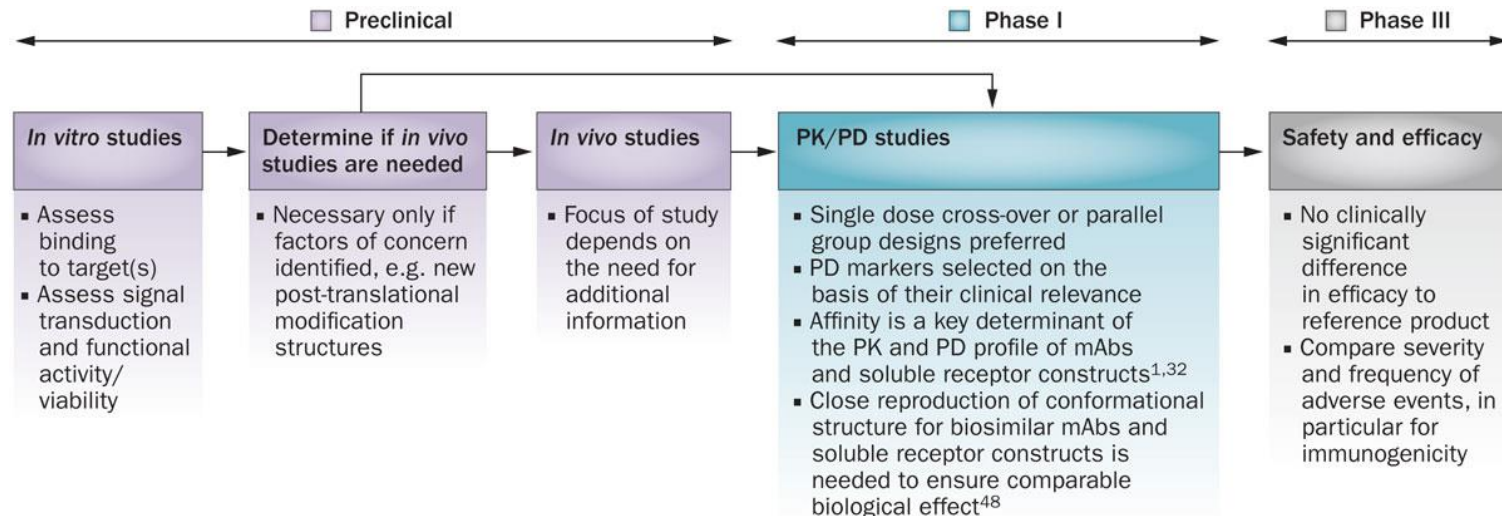


Table 4 Methods for QSE assessment of biosimilars

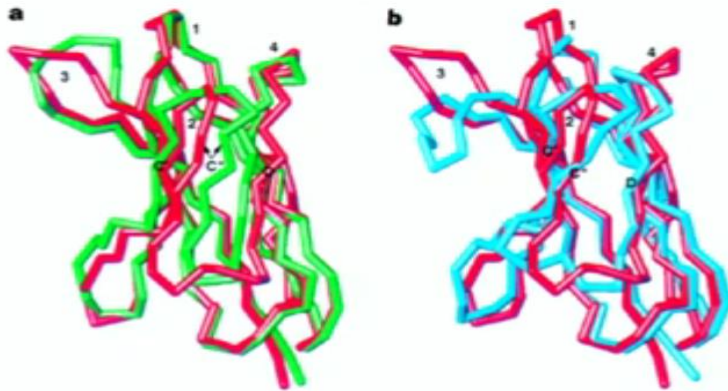
Attributes	Methods
Primary sequence (peptide map and amino acid sequence analysis), immunogenicity (immunoassay) other identity indicators	IE, HPLC, gel electrophoresis
Potency	Cell-based bioassay, gene expression bioassay, ADCC, CDC
Conformation	Near/far UV circular dichroism spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, X ray crystallography and differential scanning calorimetry
Glycosylation	Monosaccharide composition analysis, oligosaccharide profile, CE, LC-MS, MS/MS, ESI, MALDI-TOF
Phosphorylation	Peptide mapping with MS
Truncation	SE-HPLC, gel electrophoresis, AUC, peptide mapping with MS, RP HPLC
Glycation	Peptide mapping with (MS, HPLC), methylation, isomerization (RP HPLC)
Pegylation	HPLC, CE
Aggregation	SE-HPLC, gel electrophoresis, Light scattering and AUC
Oxidation	Peptide mapping with MS
Deamidation	Capillary IEF, peptide mapping with MS, and CEX-HPLC, C-terminal lysine (capillary IEF, peptide mapping with MS, and CEX-HPLC), misfolds (RP-HPLC)
Host cell proteins	ELISA, DNA, endotoxin (Limulus amoebocyte lysate assay)
Binding	Cell assays, spectroscopy, ELISA
Biological activity	Cell assays, animal models

Abbreviations: IE, ion exchange; HPLC, high performance liquid chromatography; ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; CE, capillary electrophoresis; LC-MS, liquid chromatography-mass spectroscopy; MS/MS, tandem mass spectrometry; ESI, electrospray ionization; MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight MS; AUC, analytical ultracentrifugation; CEX, cation exchange; IEF, isoelectric focusing; SE, size exclusion; RP-HPLC, reverse phase HPLC; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; QSE, quality safety and efficacy.

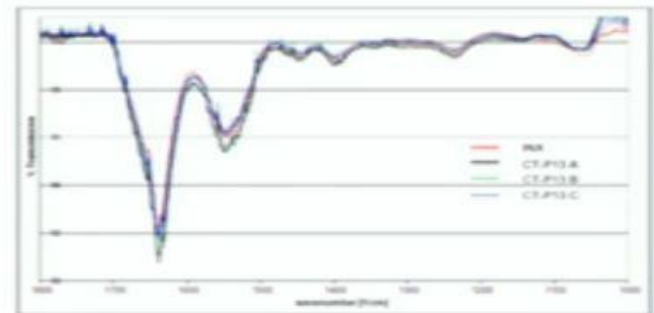
ΣΤΑΔΙΟ 1: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Εκτενές πρόγραμμα χαρακτηρισμού κατά τη διάρκεια του οποίου συγκρίνονται οι φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες που περιλαμβάνουν:

- Σύσταση, φυσικές ιδιότητες και πρωτογενής / ανώτερη τάξη δομής
- Υποβάθμιση και σταθερότητα (π.χ οξείδωση, διμερισμός)
- Καθαρότητα
- Μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις



Primary and secondary structure

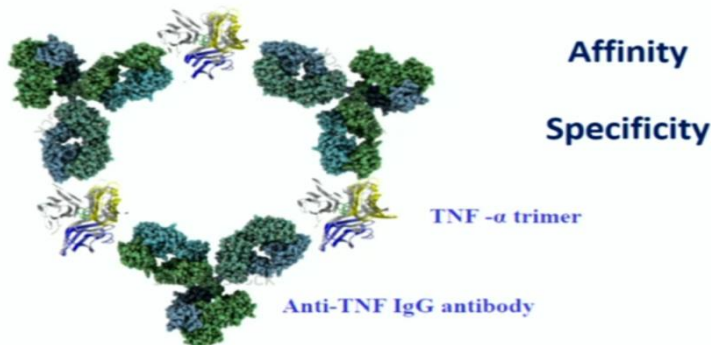


Won Park et al, ARD, 2013.
EPAR Inflectra (EMA), September 2013

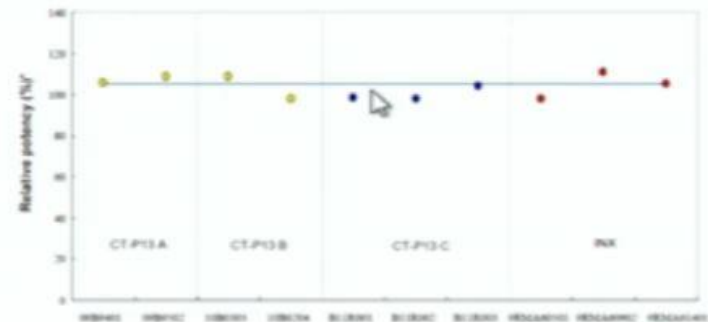
ΣΤΑΔΙΟ 2: ΜΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Όπως και με οποιοδήποτε βιολογικό, τα βιο-ομοειδή υποβάλλονται σε προ-κλινικές μελέτες πριν διεξαχθούν κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους
- Τα δεδομένα συνήθως συλλέγονται μέσα από ένα πρόγραμμα μελετών σε σχετικά ζωικά ή ανθρώπινα μοντέλα :
 - *In vitro* tests
 - Σύνδεση με το στόχο(ους) (π.χ. υποδοχείς, αντιγόνα, ένζυμα)
 - Η μεταγωγή σήματος και λειτουργική δραστηριότητα / βιωσιμότητα των σχετικών κυττάρων
 - Τότε παίρνεται η απόφαση ,ως προς ποια έκταση ,και αν χρειάζεται, επιπλέον, *in vivo* τεστ

Antibody critical attributes



Affinity to TNF- α



Won Park et al, ARD, 2013.
EPAR Inflectra (EMA), September 2013

ΣΤΑΔΙΟ 3: ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ

Συγκριτικές μελέτες φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής

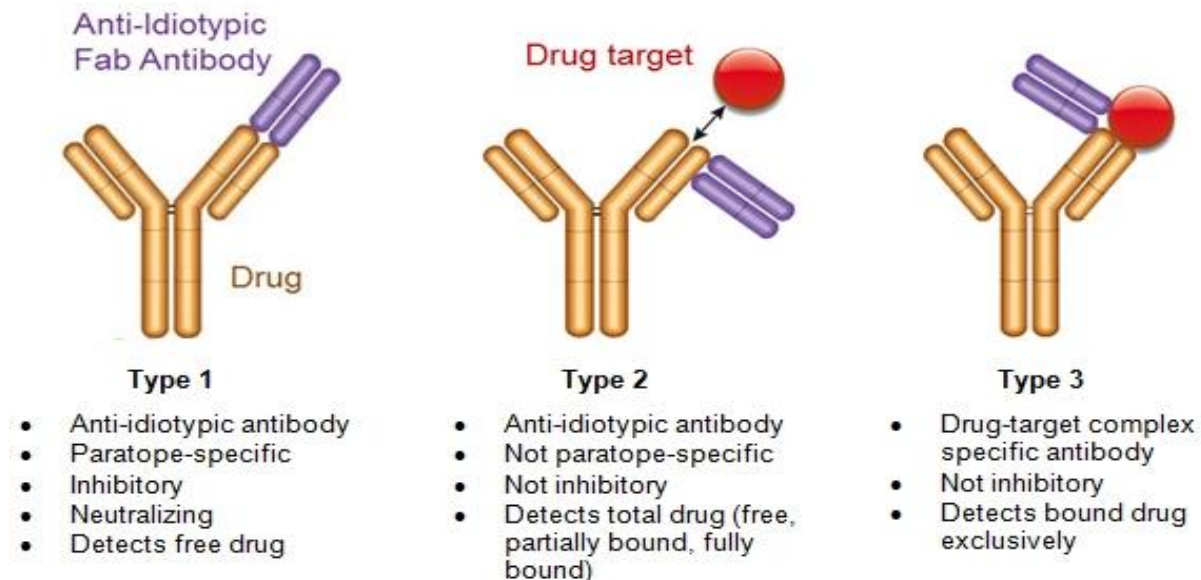
- ✓ Σε υγιείς ενήλικες
- ✓ Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Ο πληθυσμός της μελέτης θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικός για τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις του προϊόντος αναφοράς και να είναι ευαίσθητος για την ανίχνευση πιθανών διαφορών μεταξύ του βιο-ομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς.

Ίδιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες είναι **ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ** αλλά **ΟΧΙ ΑΡΚΕΤΕΣ** για να δείξουν την ισοδυναμία σε ότι αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ προϊόντος αναφοράς - βιο-ομοειδούς

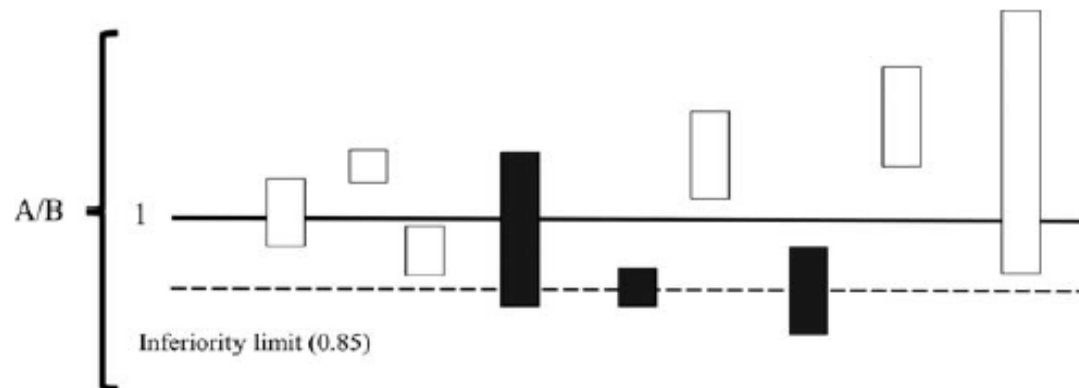
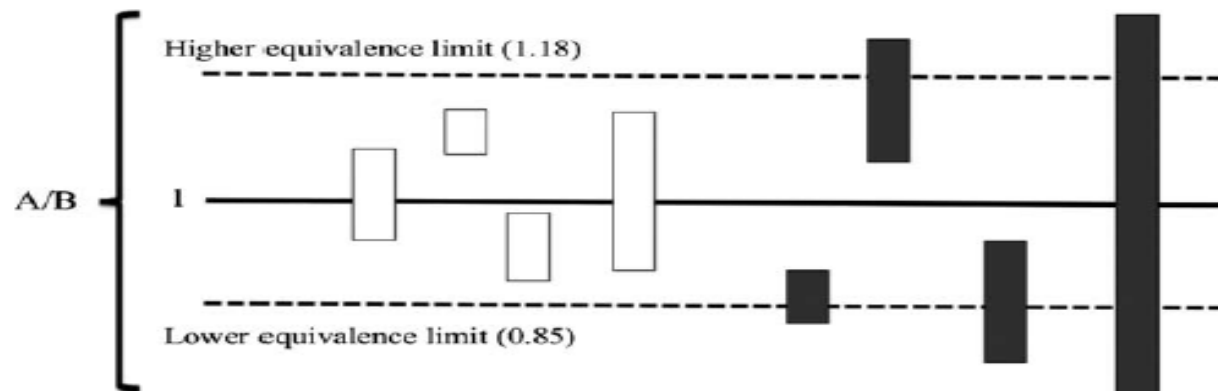
ΣΤΑΔΙΟ 3: ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Οι μικρές αλλαγές στο μόριο μπορεί να οδηγούν σε διαφορές σε ότι αφορά τις βιολογικές ιδιότητες
- Ανοσογονικότητα

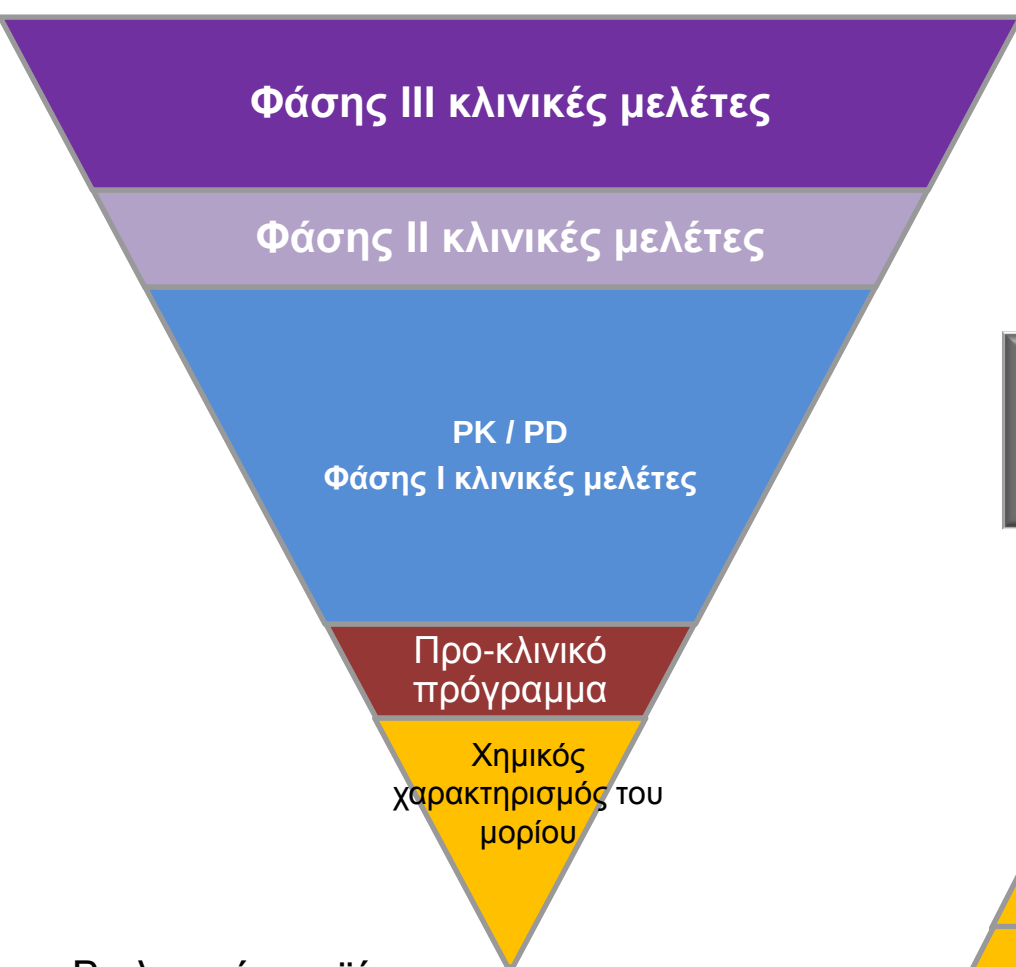


ΣΤΑΔΙΟ 3: ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Συγκριτικές κλινικές μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας
 - ✓ Διπλές τυφλές
 - ✓ Τυχαιοποιημένες
 - ✓ Ισοδυναμίας
 - ✓ Μη - κατωτερότητας



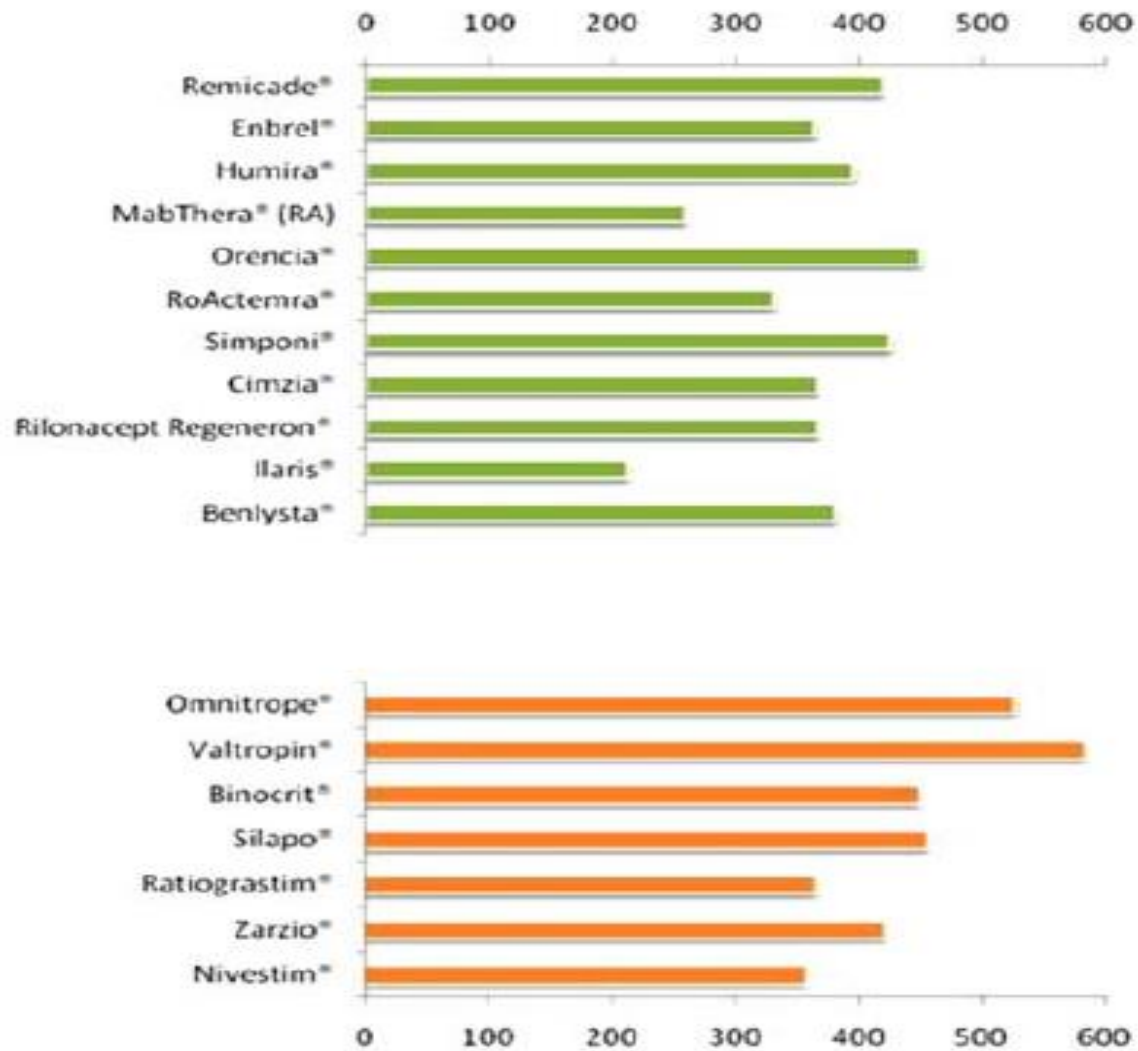
ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΟΥΣ



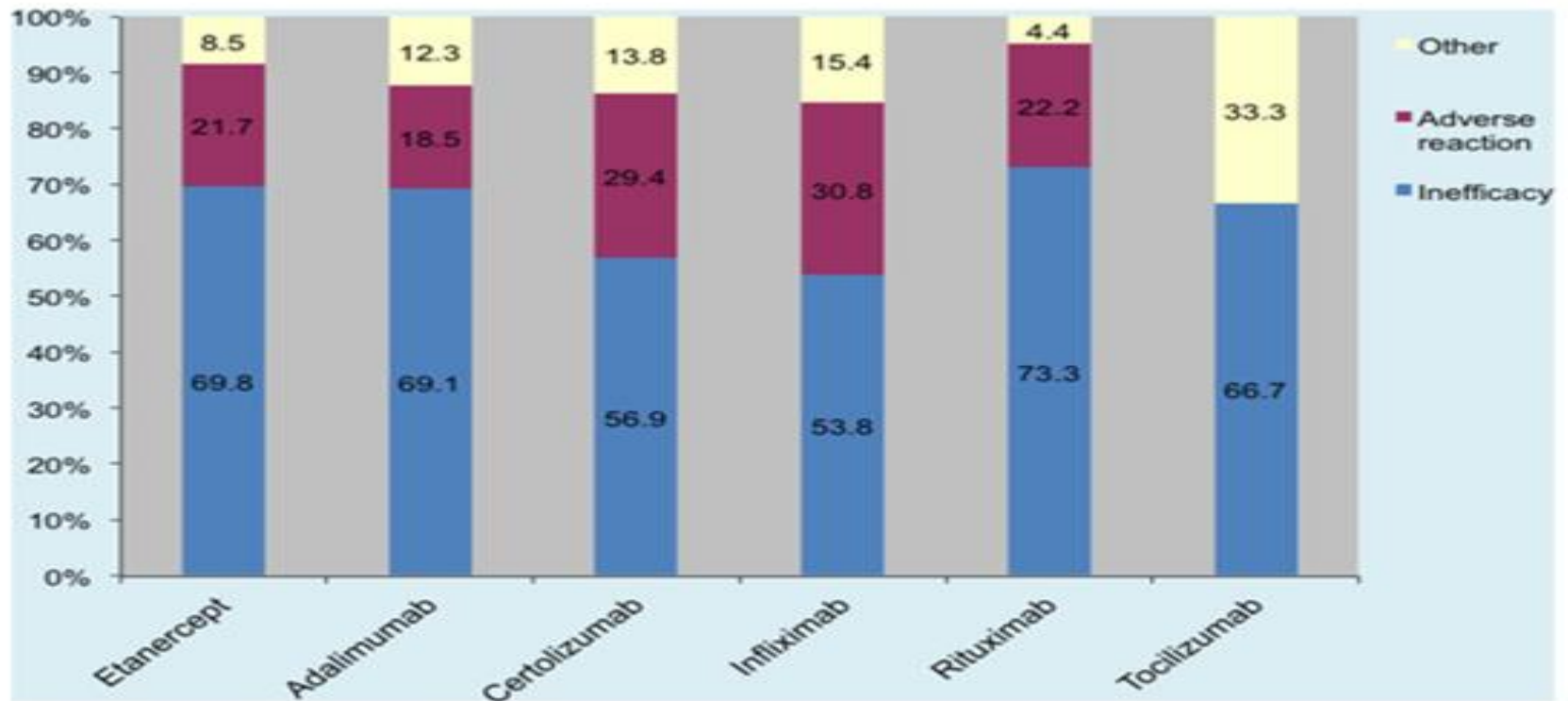
Βιολογικό προϊόν
αναφοράς



**Time to positive opinion issued by
the European Medicines Agency (days)**

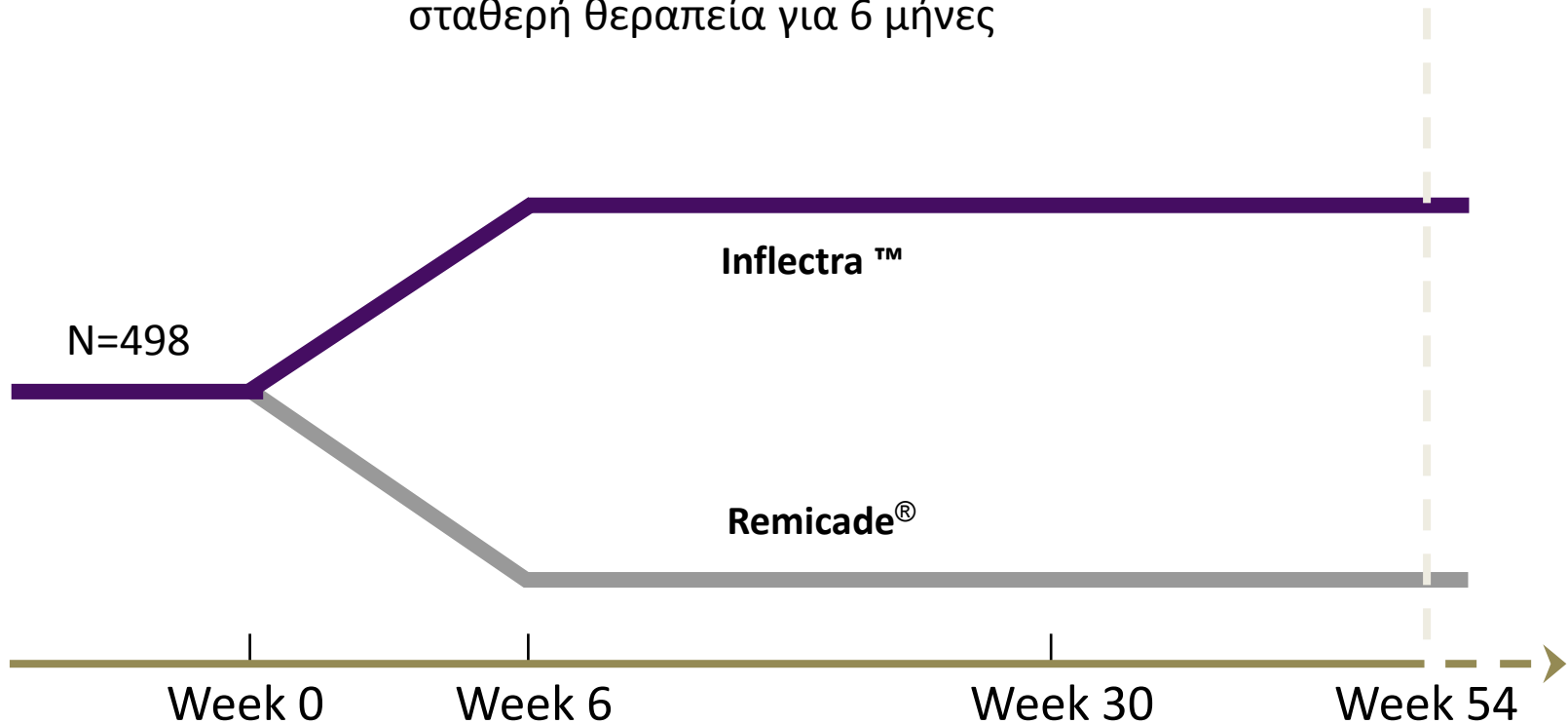


ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ – ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ- ΣΤΟ ΒΙΟΜΟΕΙΔΕΣ



NOR-SWITCH STUDY

Ασθενείς με ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ, ψωρίαση και ΙΦΝΕ με τη νόσο σε ύφεση και σταθερή θεραπεία για 6 μήνες



Τυχαιοποίηση ολοκληρώθηκε 6/15 και τα αποτελέσματα αναμένονται στο τέλος του 2016

ΑΝΑΓΩΓΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Table 3 Regulatory guidance on extrapolation

Agency	Requirements for extrapolation	Issues precluding extrapolation
Europe ¹	▶ In certain cases, it may be possible to extrapolate therapeutic similarity shown in one indication to other indications of the reference medicinal product. ▶ Case-by-case decision based on the 'totality of evidence'. ▶ Possible safety issues in different subpopulations should also be addressed.	Justification will depend on, for example, clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications.
Canada ^{4 58}	▶ Indication of a biosimilar must be the same as its reference product. ▶ Similarity must be demonstrated by comprehensive comparative characterisation. ▶ Type and design of trials using sensitive populations and end points must be capable of detecting changes in the end points chosen. ▶ Consider route of administration; posology and PK/PD profiles in each indication considered.	▶ Minor differences in active ingredients or mechanism of action. ▶ Differences in pathophysiology of the disease/s. ▶ Differences in clinical experience compared with reference drug.
Australia ⁵⁹	▶ In certain cases, it may be possible to extrapolate therapeutic similarity shown in one indication to other indications of the reference medicinal product. ▶ Possible safety issues in different subpopulations should also be addressed.	Justification will depend on, for example, clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications.
Japan ^{5 33}	Extrapolation to the Japanese population should be justified according to the ICH guidelines.	Japanese guideline describes that it may be possible to extrapolate from one indication to other indications of the reference product if the mechanism of action is the same.
USA ²⁸	▶ Use a study population and treatment regimen adequately sensitive. ▶ Sufficient scientific justification for each condition. ▶ Only for conditions of use previously licensed for the reference product. ▶ Demonstration requires detailed information regarding similar mechanism of action between biosimilar and reference product.	Extrapolation based on totality of the evidence.

PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic.

The changing landscape of biosimilars in rheumatology

Ann Rheum Dis 2016;**0**:1–9.

Thomas Dörner,^{1,2} Vibeke Strand,³ Paul Cornes,⁴ João Gonçalves,⁵ László Gulácsi,⁶ Jonathan Kay,⁷ Tore K Kvien,⁸ Josef Smolen,^{9,10} Yoshiya Tanaka,¹¹ Gerd R Burmester¹

International experts panel meeting – Frankfurt 2015

Αναλυτικός, λεπτομερής χαρακτηρισμός του βιο-ομοειδούς

Σχεδιασμός κλινικών μελετών

Οικονομική επίπτωση – θετική – στα συστήματα υγείας

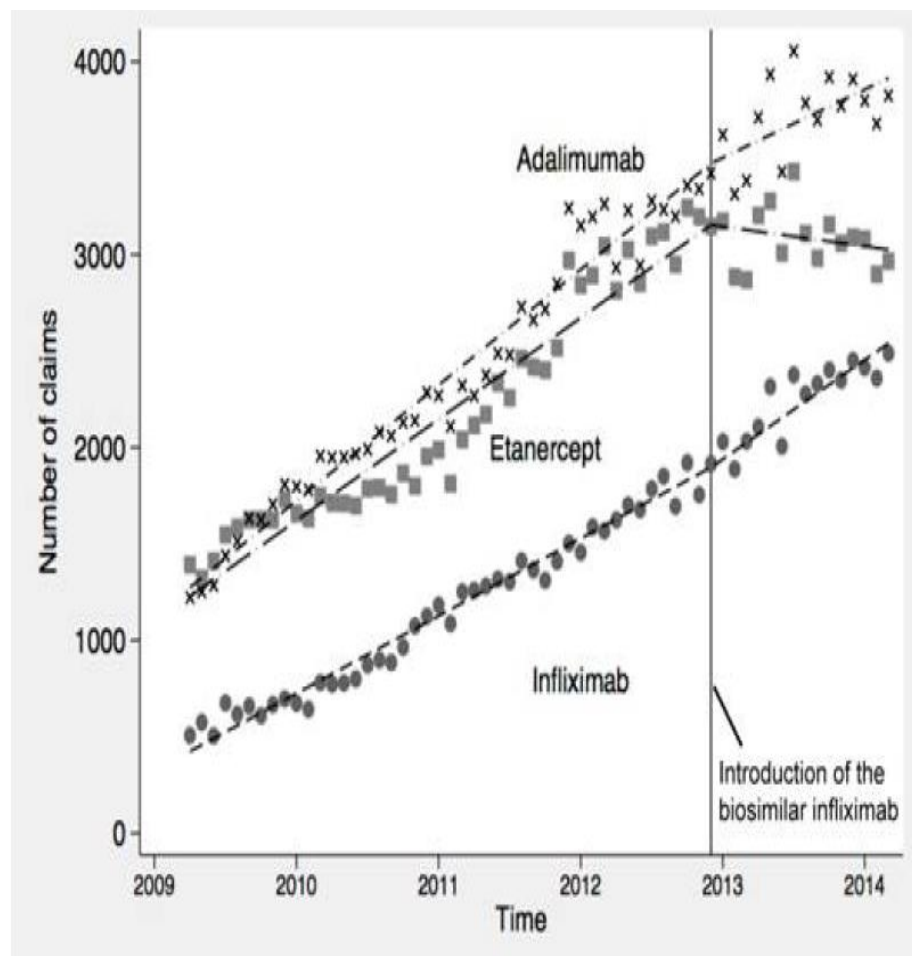
Ανάγκη για value – based medicine

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΙΣΗ

ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ (Ν. ΚΟΡΕΑ)

15 μήνες μετά την κυκλοφορία του βιο-ομοειδούς

- Αύξηση των πωλήσεων και του προϊόντος αναφοράς και του βιο-ομοειδούς
- Μείωση της ζήτησης για etanercept
- Μείωση της ζήτησης για adalimumab





nras
National Rheumatoid
Arthritis Society

NATIONAL
ANKYLOSING
SPONDYLITIS
SOCIETY

NASS
UK

psoriasis
Association

**crohn's and
colitis**
UK
Inform
Support
Research



safety
prescribing issues
traceability
pricing
education
extrapolation to other indications

conflict
confusion

monitoring
substitution
shared decision-making
interchangeability
price erosion
wider choice
broader access
unknown risk
national guidance
long-term efficacy
naming
GP knowledge

pharmacovigilance
cost

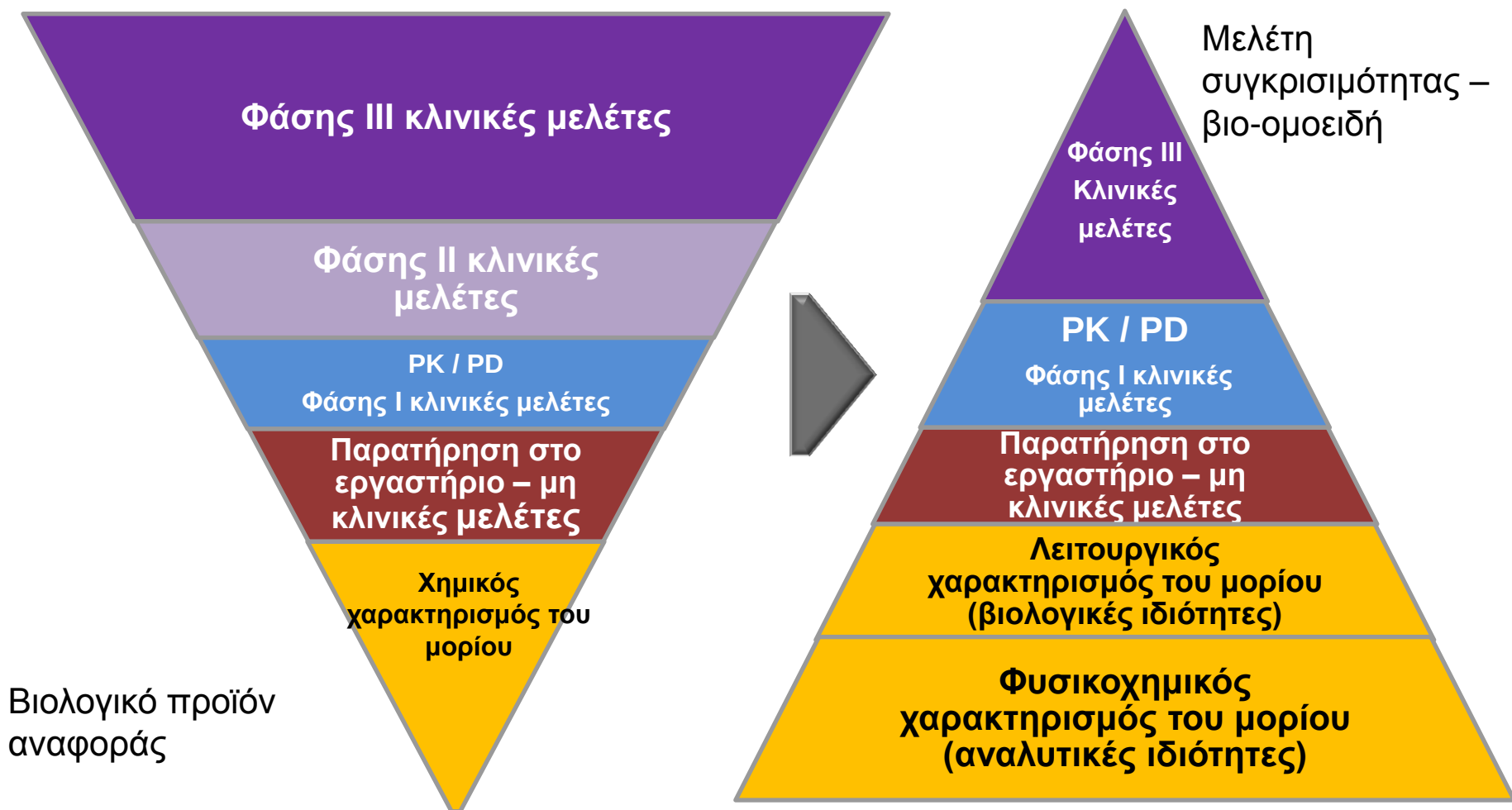
BIO-ΟΜΟΕΙΔΗ

Source: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, Vol 21, No. 3, March 2015.

The Coalition of State Rheumatology Organizations (CSRO)

- **More than 82 percent** of respondents believe that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) **approval standards for designating a biosimilar as "interchangeable" must be very rigorous** to ensure patient safety;
- **Over 75 percent** of rheumatologists surveyed say the **FDA should mandate that biosimilars have a different non-proprietary name** than the innovator biologic medicine;
- **Nearly 96 percent** of rheumatologists surveyed said the FDA should **require labeling to identify a medication as a biosimilar and distinguish any important differences** between it and the innovator biologic.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΟΥΣ



View Of US Pharmacists

Confidence In Biosimilar Substitution (% Of Respondents)

