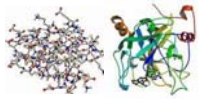
KU LEUVEN

Biologicals en Biosimilars

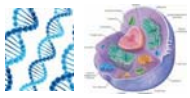
What 's in a name?

Professor Paul Declerck
Laboratory for Therapeutic and Diagnostic Antibodies

Biologisch geneesmiddel

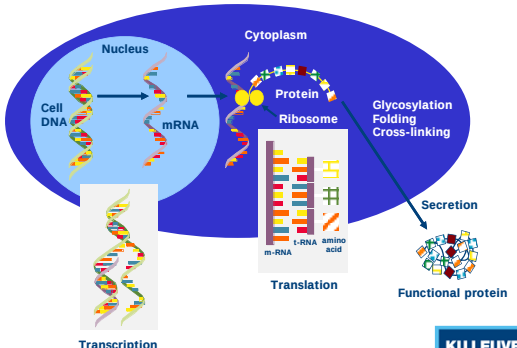


Een wel-gedefinieerd biologisch product
aangemaakt door middel van levende systemen



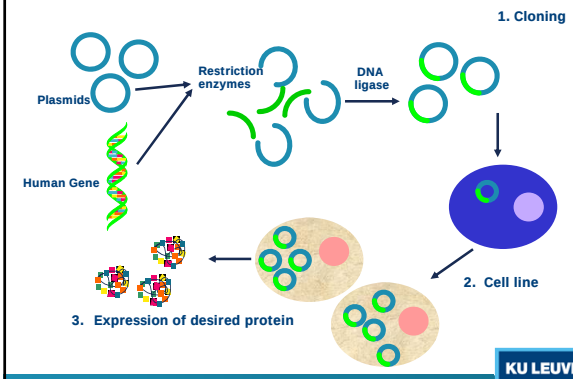
KU LEUVEN

Van gen tot eiwit



KU LEUVEN

Recombinante eiwit produktie



KU LEUVEN

Recombinante eiwit produktie

Diverse stappen
Opschaling aantal cellen
Produktie in bioreactor
Collecteren van biomassa
Opzuivering van specifiek eiwit
Gedetailleerde karakterisering

KU LEUVEN

Bioreactor

Bioreactor

Eiwit zuivering

KU LEUVEN

Kwaliteitscontrole: produkt en proces

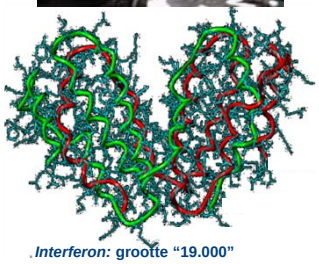



10+ tests	20+ tests	20+ tests	30+ tests
eg, •Karyotype •Infectious/ oncogenic screen •Gene stability	eg, •Endotoxin spiking •Protein challenges •Protein yield •Adventitious agents	eg, •Amino acid sequence •Peptide maps •IEF •HPLC •SDS-PAGE •RIA •Receptor binding •Bioassays	eg, •Peptide maps •IEF •HPLC •SDS-PAGE •Purity •ELISA •Potency •Stability tests

KU LEUVEN

Chemisch versus Biologisch



Aspirin: grootte “180”

Interferon: grootte “19.000”

KU LEUVEN


Aspirin Interferon Monoklonaal Antilichaam

KU LEUVEN

Chemisch versus Biologisch

Klein chemisch molekule	Groot , complex biomolecule
Chemische synthese	Levende produktiesystemen
Homogeen	Heterogeen
Weinig impact van proces wijzigingen	Heel gevoelig aan proces-wijzigingen
Stabiel	Gevoelig voor externe factoren
Niet immunogeen	Immunogeen

KU LEUVEN

Heterogeniteit is proces-afhankelijk

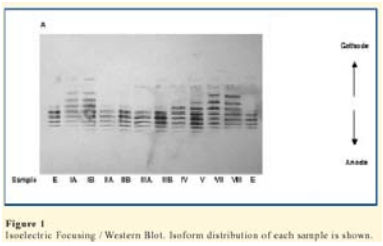


Figure 1
Isoelectric Focusing / Western Blot. Isoform distribution of each sample is shown.

Schellekens H. Nephrol Dial Transplant 2005

KU LEUVEN

Molekulaire bron van heterogeniteit

- Glycosylering
- Phosphorylering
- Sulfatering
- Methylering
- N-acylation
- S-Nitrosylation
- ….
- cel type en omstandigheden

- Deamidation (e.g. Asn to Asp)
- Racemization (L to D)
- Oxidation (Met, Tyr, His, Trp)
- Disulfide exchange
- …..
- omstandigheden

> 10^8 varianten van eenzelfde molekule

KU LEUVEN

Produkt varianten

- Steeds aanwezig
- Groot aantal mogelijke varianten
- Onmogelijk om ze ondubbelzinnig te identificeren
- Afhankelijk van het volledige proces
- Reproduceerbaarheid wordt verzekerd door de consistentheid van het produktieproces

KU LEUVEN

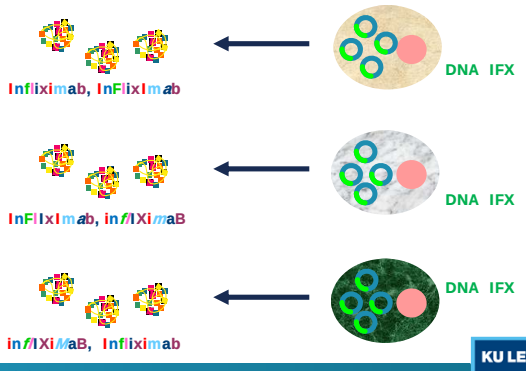
Biologisch geneesmiddel

- Groot; complexe struktuur
- Levend produktiesysteem
- Heterogene verzameling
- Heel gevoelig aan proceswijzigingen
- Onstabiel
- Immunogeen

The process determines the product

KU LEUVEN

Het proces bepaalt het produkt



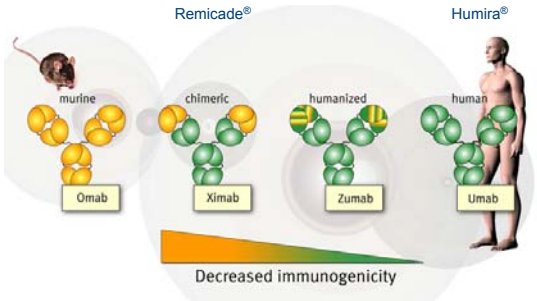
European Medicines Agency (EMA) (Europees geneesmiddelenagentschap)

- Ontwikkeling van een nieuw concept: "biosimilar"
- Similar biological medicinal product:
  '*… biological medicinal product claimed to be "similar" to an approved reference biological medicinal product…*'
- Kwaliteit, veiligheid en efficaciteit
- Vergelijkende studies
- Richtlijnen
- Goedgekeurd referentiegeneesmiddel

EMA richtlijnen voor biosimilars

TOPIC	TITLE	APPLICATION
Overarching	Guideline on Similar Biological Medicinal Products	General: Applies to all Biosimilars
Quality	Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues	
Nonclinical & Clinical	Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Nonclinical & Clinical Issues	
Annexes Nonclinical & Clinical	Recombinant Human Erythropoietin; Recombinant Human G-CSF; Recombinant Human Insulin; Recombinant Human Growth Hormone	Specific: Product data requirements
	LMWH; Interferon alfa; Monoclonal antibodies; Interferon beta; Follicle-stimulating hormone	

Monoklonale antilichamen



Biologische geneesmiddelen voor auto-immuun en auto-inflammatoire ziekten

Actief bestanddeel	Merknaam	Type	Doelwit	Eerste EU registratie
Rituximab	MabThera®	Chimeric IgG1	CD20	1998
Infliximab	Remicade®	Chimeric IgG1	TNFa	1999
Adalimumab	Humira®	Human IgG1	TNFa	2003
Certolizumab pegol	Cimzia®	Humanized Fab, pegylated	TNFa	2009
Golimumab	Simponi®	Human IgG1	TNFa	2009
Tocilizumab	RoActemra®	Humanized IgG1	IL6R	2009
Infliximab	Inflectra®	Chimeric IgG1	TNFa	2013
Infliximab	Remsima®	Chimeric IgG1	TNFa	2013
Etanercept	Enbrel®	Fusie-proteine	TNFa	2000
Abatacept	Orencia®	Fusie-proteine	CD80 en CD 86	2007
Anakinra	Kineret®	IL-1RA	IL-1R	2002

(Europa, 2013)

KU LEUVEN

Biosimilar monoklonale antilichamen

- Binding aan het doelwit
- Binding aan receptoren
  - FcγRI, FcγRII, FcγRIII
  - FcRn
  - C1q
- *Fab*-geassocieerde functies (*neutralization, activation, ...*)
- *Fc*-geassocieerde functies (*ADCC, CDC, complement activation, ...*)

KU LEUVEN

Registratie vereisten (Origineel)

Quality	Nonclinical	Clinical

• Drug substance
  • Manufacture
  • Characterisation
  • Control
  • Reference standard
  • Container
  • Stability
• Drug product
  • Description
  • Development
  • Manufacture
  • Control
  • Reference standard
  • Container
  • Stability
	• Pharmacology
	  • Primary pharm.
	  • Secondary pharm.
	  • Safety pharm.
	  • Interactions
	• Pharmacokinetics
	  • ADME
	  • Interactions
	• Toxicology
	  • Single dose
	  • Repeat dose
	  • Genotoxicity
	  • Carcinogenicity
	  • Reproduction
	  • Local tolerance
		• Pharmacology
		• Pharmacokinetics
		  • Single dose
		  • Repeat dose
		  • Special populations
		• Efficacy and safety
		  • Dose finding
		  • Schedule finding
		  • Pivotal
		  • Indication 1
		  • Indication 2
		  • Indication 3
		  • Indication 4
		• Post-marketing studies

KU LEUVEN

Registratie vereisten (Biosimilar)

Quality	Nonclinical	Clinical

• Drug substance
  • Manufacture
  • Characterisation
  • Control
  • Reference standard
  • Container
  • Stability
• Drug product
  • Description
  • Development
  • Manufacture
  • Control
  • Reference standard
  • Container
  • Stability
• Comparability data
  • Analytical comparison with reference product
	• Pharmacology
	  • Primary pharm.
	  • Secondary pharm.
	  • Safety pharm.
	  • Interactions
	• Pharmacokinetics
	  • ADME
	  • Interactions
	• Toxicology
	  • Single dose
	  • Repeat dose
	  • Genotoxicity
	  • Carcinogenicity
	  • Reproduction
	  • Local tolerance
		• Pharmacology
		• Pharmacokinetics
		  • Single dose (Study #1)
		  • Repeat dose
		  • Special populations
		• Efficacy and safety
		  • Dose finding
		  • Schedule finding (Study #2)
		  • Pivotal
		  • Indication 1
		  • Indication 2
		  • Indication 3
		  • Indication 4
		• Post-marketing studies
		  • Safety in larger population
		  • Efficacy in other indications
		  • Immunogenicity

KU LEUVEN

Registratie van biosimilars (Europe)

- 2 geweigerd
  - *Interferon alpha-2a* (2006)
  - *Interferon beta-1a* (2009)
- 6 teruggetrokken:
  - *Insulin* (2008)
    - Insulin Rapid
    - Insulin Long
    - Insulin 30/70 Mix
  - *Insulin* (2012)
    - Solumarv
    - Isomarv medium
    - Combimarv

KU LEUVEN

Registratie van biosimilars (Europe)

- 18 goedgekeurd in Europa
  - *2 Human growth hormone* (2006)
  - *3 Epoietin alfa* (2007)
  - *2 Epoietin zeta* (2007)
  - *4 Filgrastim* (2008)
  - *2 Filgrastim* (2009)
  - *1 Filgrastim* (2010)
  - *2 Infliximab* (2013)
  - *1 Filgrastim* (2013)
  - *1 Follitropin alfa* (2013)

KU LEUVEN

How similar is similar?

Biosimilar ESA [1]

- "Differences were observed at the glycosylation level"
- "Phosphorylated high mannose type structures were detected at higher levels than in Reference ESA"
- "Lower values on N-glycolyl-neuramic acid and diacetylated neuramic acids as compared to Reference ESA"
- "Peptide map showed differences … in O-linked glycan due to a higher sialylation and lower content of the oxidized variant"

Biosimilar hGH [2]

- "The results of this study … demonstrate that Biosimilar rhGH produced at full scale is comparable to Reference Product"
- "The impurity profile of Biosimilar hGH shares some similarity with Reference hGH; however the profiles are not identical"
- " … impurities, … , are present in the Biosimilar hGH batches and are not in any Reference hGH batches"
- "Additionally, there appears to be a higher level of deamidated variants in the Biosimilar hGH samples"

Similair, niet identiek – zoals verwacht worden er verschillen vastgesteld

[1] European Public Assessment Report on a particular biosimilar ESA.
[2] Summary Basis of Approval of a particular biosimilar hGH

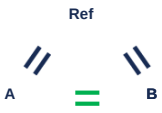
KU LEUVEN

Biosimilariteit ≠ uitwisselbaarheid

- Niet identiek aan referentie
- Uitwisselbaarheid vereist studies (in beide richtingen!) en is enkel geldig voor de twee bestudeerde produkten
- Divergentie na verloop van tijd
- Twee of meerdere biosimilars van eenzelfde referentie produkt zijn nooit vergeleken met elkaar

KU LEUVEN

Chemical drugs



Biological drugs

Biologische geneesmiddelen

- Substitutie/switching is contraindicated
- Behandelende geneesheer dient volledige controle over het voorschrift te behouden
- (Merk)naam is nog een discussiepunt
- Internationale pharmacovigilantie systemen moeten een ondubbelzinnige link kunnen leggen tussen nevenwerking en het verantwoordelijke produkt

Besluit

- Complexe molecules
- Eigenschappen zijn proces-afhankelijk
- Biosimilars zijn similair maar niet identiek aan het referentiegeneesmiddel
- Geregistreerd: farmaceutische kwaliteit aangetoond
- Geregistreerd: beperkte klinische ervaring
- Niet-substitueerbaar
- Follow-up