

Aproximación general a la determinación de biosimilitud

Jornada Informativa

Biosimilares: Extrapolación de Indicaciones

AEMPS 3 de mayo de 2017



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

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	March 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	25 April 2013
Start of public consultation	30 April 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2013
Revised draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	July 2014
Adoption by CHMP	23 October 2014
Date for coming into effect	30 April 2015*

* After adoption by CHMP applicants may apply some or all provisions of this guideline in advance of this date.



This guideline replaces the Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04).

Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev 1)

Enfoque Biosimilar (1)

- Enfoque genérico (bioequivalencia) no es suficiente para biológicos
- Principios científicos de la comparabilidad en estudios de biosimilitud ≈ evaluación de cambios en proceso de producción
- Principio activo biosimilar ≈ principio activo de referencia (misma secuencia aa en el caso de proteínas)
- Misma posología y ruta de administración
- Son posibles algunas desviaciones si están justificadas y siempre que la seguridad no esté comprometida (ej. forma farmacéutica, formulación, excipientes, presentación)
- No se aceptan cambios que pretendan mejorar la eficacia (sí la seguridad)

Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev 1)

Enfoque Biosimilar (2)

- Módulo 3 (Calidad) ha de ser aceptable
- Extrapolación de indicaciones aceptable, si está justificada
- Una vez aprobado, un biosimilar no estará obligado a demostrar biosimilitud
- El producto se identifica mediante nombre comercial y número de lote en caso de reacciones adversas (como cualquier otro biológico)

Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev 1)

Producto de Referencia

- Autorizado en EEE (UE + IS, LIE, NO) mediante un dossier completo
- Usar el mismo producto de referencia para los estudios de comparabilidad de calidad, seguridad y eficacia
- Se pueden usar lotes de países no EEE en estudios clínicos y no-clínicos (se requiere comparabilidad)

Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev 1)

Principios de biosimilitud

- Altamente similar en términos fisicoquímicos y biológicos
- Las diferencias en calidad han de justificarse y evaluarse según su impacto en la seguridad y eficacia
- Enfoque escalonado (Calidad seguida de estudios no-clínicos y clínicos relevantes)
- Diseño de los estudios ha de ser suficientemente sensible para detectar diferencias
- En circunstancias específicas, puede no ser necesario un ensayo clínico confirmatorio



European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 26 January 2006
Doc.Ref. EMEA/CHMP/204339/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
SUMMARY OF POSITIVE OPINION*
for
OMNITROPE

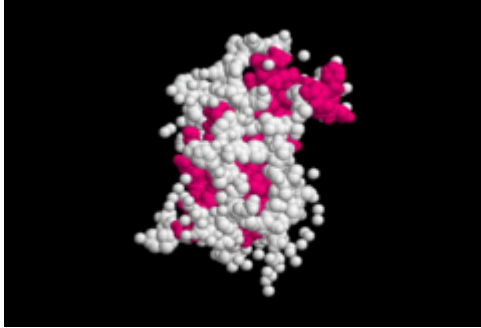
International Nonproprietary Name (INN): *somatropin*

On 26 January 2006 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion,** recommending to grant a marketing authorisation for the medicinal product Omnitrope, 1.3 mg/ml and 5 mg/ml, powder and solvent for solution for injection intended for treatment of growth disturbance and growth hormone deficiency. The applicant for this medicinal product is Sandoz GmbH.

The active substance of Omnitrope is somatropin, a growth hormone produced by recombinant DNA technology (ATC code: H01 AC01). Somatropin is a hormone of importance for growth and for the metabolism of lipids, carbohydrates and proteins.

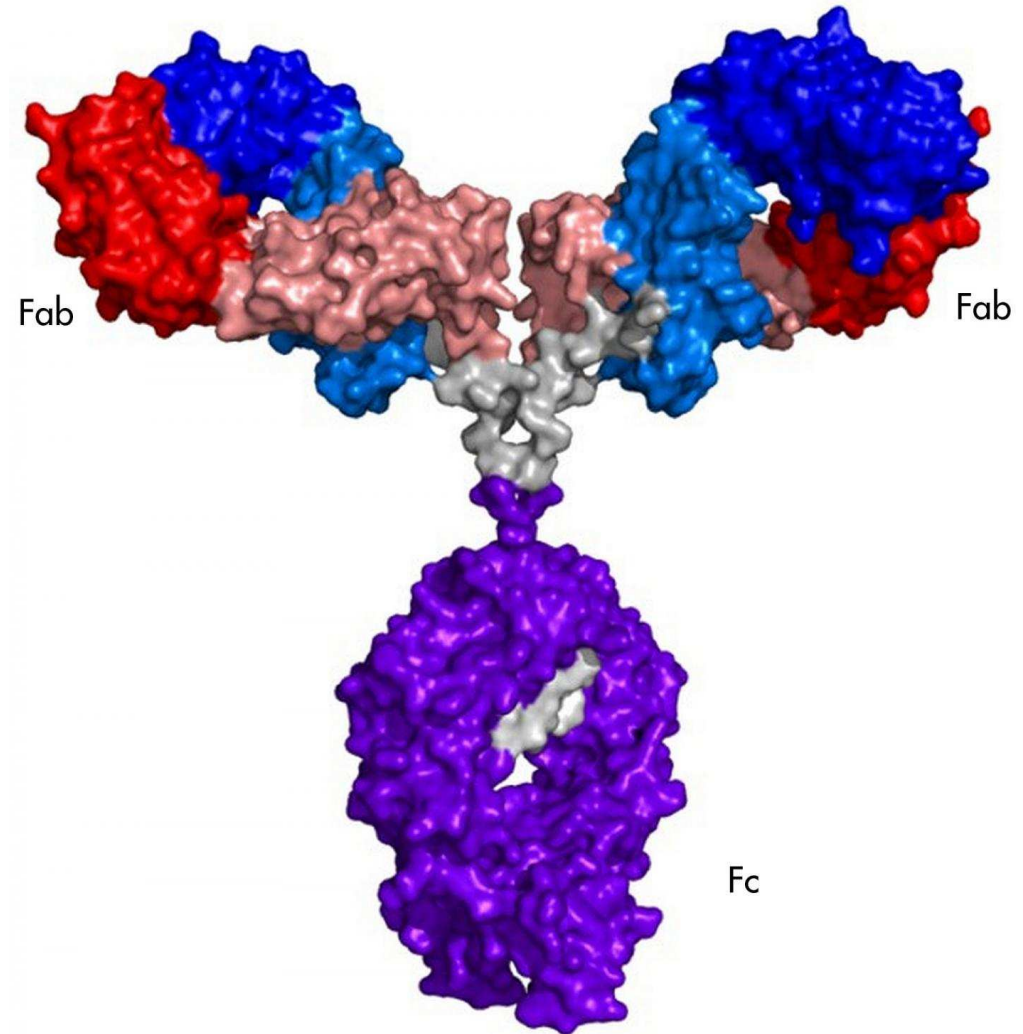
Omnitrope is a biological medicinal product similar to the reference medicinal product Genotropin authorised in the EU. Studies have shown Omnitrope to have a comparable quality, safety and efficacy profile to Genotropin.

Hormona del crecimiento



- 191 aa
- Una única cadena
- 22 Kda
- No glicosilada

Anticuerpo Monoclonal



- > 1300 aa
- Cuatro cadenas polipeptídicas
- 150 Kda
- Glicosilación y otras modificaciones post-transcripcionales

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS

VARIABLE REGION

- Deamidation
- Oxidation
- N-term Pyro-Glu
- Glycosylation
- Glycation
- Conformation

...

CONSTANT REGION

- Deamidation
- Oxidation
- Acetylation
- Glycation
- Glycosylation (fucosylation, sialylation, galactosylation, mannosylation...)
- C-term Lys
- Di-sulfide bond shuffling/ cleavage
- Fragmentation/clipping
- Conformation

...

BIOLOGICAL CHARACTERISTICS

BINDING

- Affinity
- Avidity
- Immunoreactivity / crossreactivity
- Unintentional reactivity

...

EFFECTOR FUNCTION

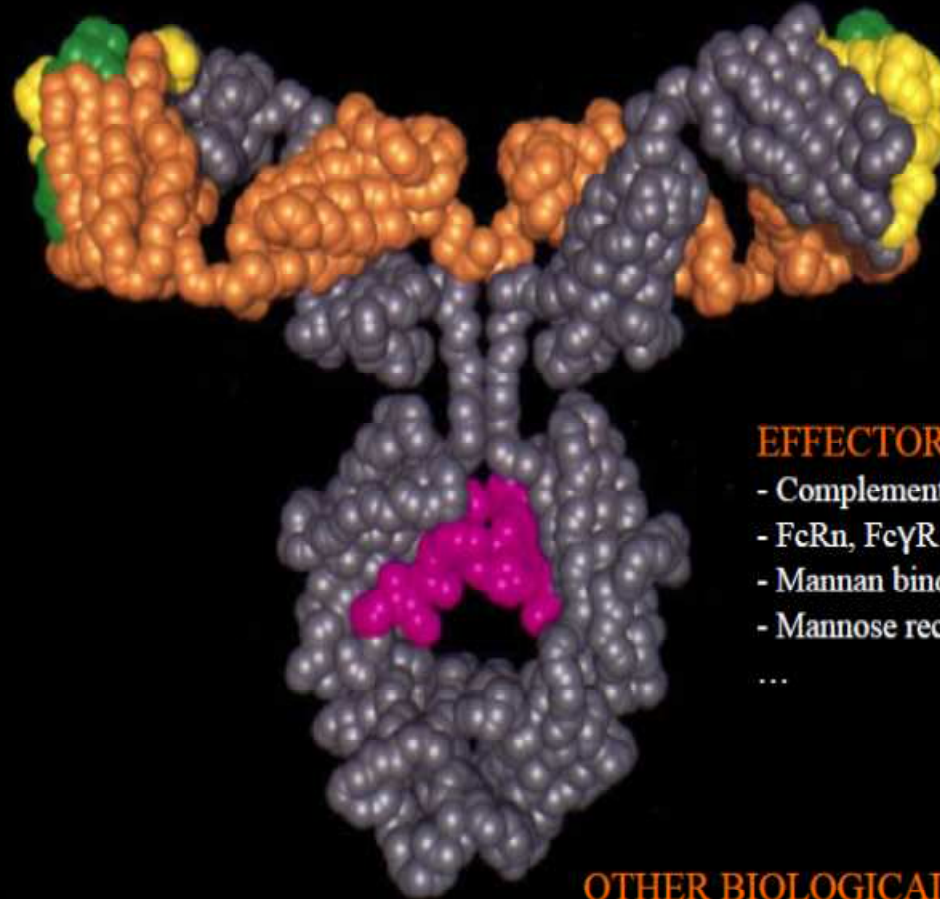
- Complement interaction
- FcRn, FcγR interaction
- Mannan binding ligand interaction
- Mannose receptor interaction

...

OTHER BIOLOGICAL PROPERTIES

- PK properties
- Epitope / Immunogenicity
- Modulatory region (Tregitope ...)

...



Estudio de Comparabilidad

Test	Acceptance Criteria	Lot Number					
		Process C			Process D		
		508233	508259	508267	508425	508429	508444
Visual Appearance	Clear or slightly opalescent and colorless or slightly yellow liquid, free from visible evidence of contamination	MR	MR	MR	MR	MR	MR
Osmolality	250 to 320 mmol/kg	281	285	285	285	278	296
pH	5.8 to 6.2	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Protein Concentration (A ₂₈₀)	≥ 20.0 mg/mL	28.8	29.8	29.2	27.1	24.7	24.9
Isoelectric Focusing Analysis (IEF)	3 to 7 bands, (relative concentration ≥ 1.0%) pI 8.2 - 9.0	5 bands pI 8.4 - 8.8	5 bands pI 8.4 - 8.8	5 bands pI 8.4 - 8.8	5 bands pI 8.4 - 8.8	5 bands pI 8.4 - 8.8	5 bands pI 8.4 - 8.8
Ion Exchange Chromatography (IEC)	Perform and report % APG	19.0	18.9	20.9	15.2	16.8	16.5
	Perform and report % NPG	65.7	65.0	62.9	64.9	64.4	64.5
	Perform and report % BPG	15.3	16.1	16.2	19.1	18.8	19.1
Size Exclusion HPLC	≥ 95.0 % Monomeric IgG	98.7	98.8	99.1	99.2	99.1	99.2
	≤ 2.0 % HMWS	0.7	0.7	0.4	0.5	0.5	0.4
	≤ 3.0 % LMWS	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4	0.4
SDS-PAGE - Reduced	≥ 94 % Heavy and Light Chains	99	99	99	100	100	100
SDS-PAGE - Non-Reduced	≥ 86 %	95	96	97	97	97	97
binding by Biacore	60 - 140 %	103	102	101	102	98	101
Cell based potency assay for	50 - 150 %	105	103	100	97	102	106



Test	Acceptance Criteria	Lot Number					
		Process C			Process D		
		508233	508259	508267	508425	508429	508444
Residual Hydrocortisone	≤ 50.00 ng/mg protein	< 5.00	< 5.00	< 5.00	< 5.00	< 5.00	< 5.00
Residual BSA	≤ 10.00 ng/mg protein	< 0.35	< 0.34	< 0.34	< 0.37	< 0.40	< 0.40
Residual DNA	≤ 1.00 pg/mg protein	< 0.13	< 0.13	< 0.13	< 0.13	< 0.13	< 0.13
Residual rProtein A	≤ 15 ng/mg protein	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Residual Host Cell Protein	≤ 100 ng/mg protein	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Endotoxin	< 0.25 EU/mg	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Bioburden	0 cfu/100 mL	0	0	0	0	0	0

Ejercicio de comparabilidad

- Usar métodos sensibles y ortogonales
- Determinar similitudes y diferencias
- Los análisis deben incluir estudios side-by-side
- Se debe justificar el impacto de cualquier diferencia de calidad en la eficacia y la seguridad
- Si hay diferencias relevantes de calidad, será difícil reclamar biosimilitud
- Prestar especial atención a los atributos que afecten a la potencia a la inmunogenicidad
- Impurezas:
 - relacionadas con el producto han de ser similares
 - relacionadas con el proceso pueden ser diferentes, pero han de ser mínimas
 - diferencias que mejoren la seguridad no impedirán biosimilitud



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Gracias