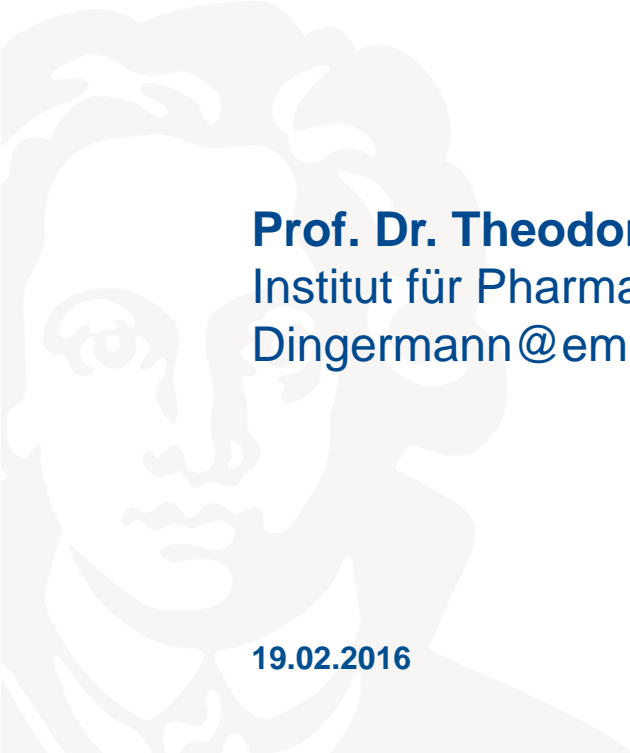


BIOSIMILARS – Sicher keine Biologicals 2. Klasse



Prof. Dr. Theodor Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

19.02.2016

Biosimilars gibt es seit 10 Jahren

Omnitrope®
(Valtropin®)

hGH

Binocrit®

Epoetin alfa

Epoetin alfa Hexal®

Abseamed®

Retacrit®

Silapo® Biograstim®

G-CSF

(Filgrastim Ratiopharm®)

Ratiograstim®

Tevagrastim®

Zarzio®

Filgrastim Hexal®

Grastofil®

Nivestim®

Inflectra®

Infliximab

Remsima®

Ovaleap®

Folitropin alfa

Bemfola®

Abasaglar®

Insulin glargin

Benepali®

Etanercept

2006 2007 2008-2010

2013

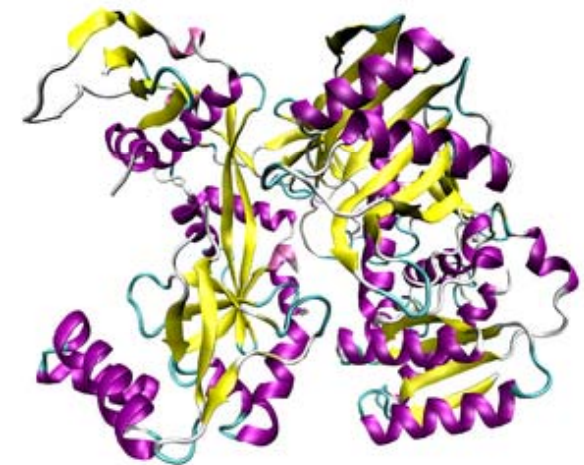
2013-2014

2014

2016

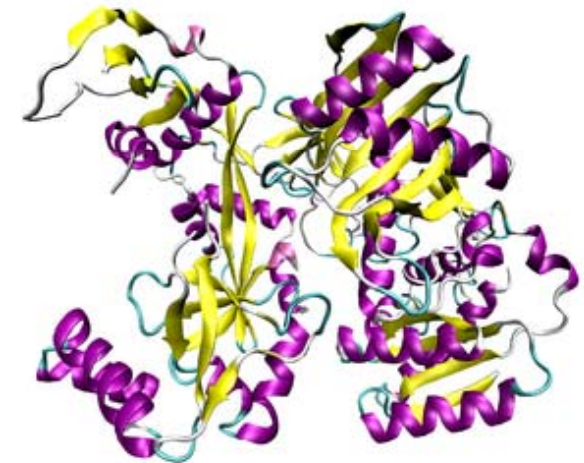
Was sind Biosimilars?

- Biosimilars sind Folgeprodukte von rekombinanten Wirkstoffen, die unter genauer Kenntnis der molekularen und klinischen Eigenschaften entwickelt wurden und nach einem strengen Überprüfungs- und Zulassungsprozess von der EMA für den klinischen Einsatz zugelassen wurden.

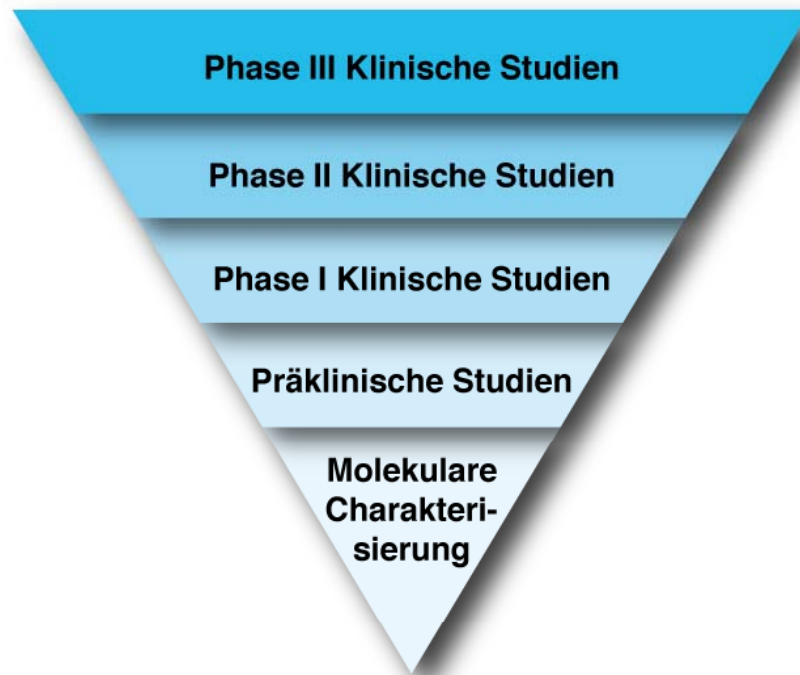


Worin besteht der Unterschied zwischen Originalprodukten und Biosimilars?

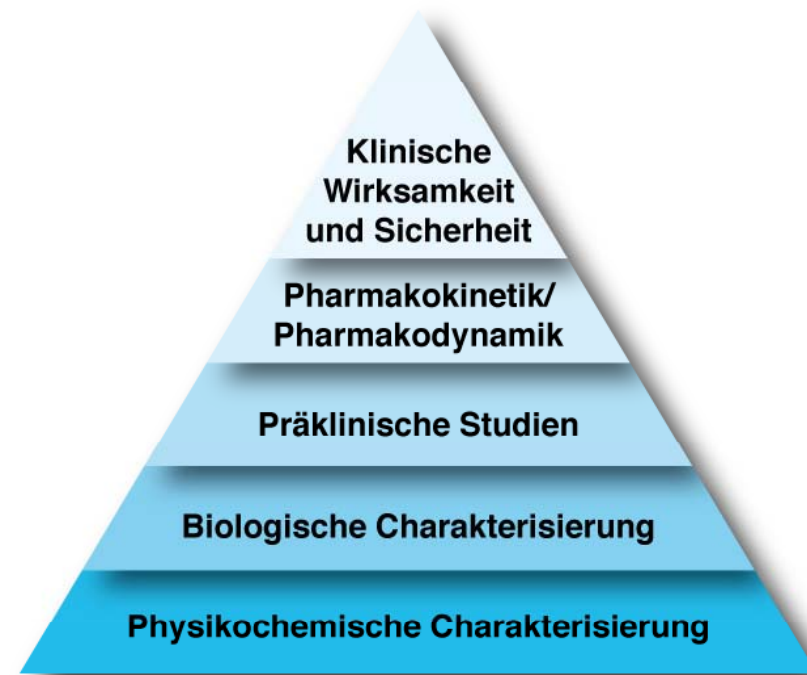
- Biosimilars sind so entwickelt, dass sie ein analoges Spezifikationspektrum aufweisen, wie die Referenzprodukte. Sie unterscheiden sich nicht klinisch relevant von den Originalprodukten.



Unterschiede der Entwicklung eines Innovatorprodukts und eines Biosimilars



Originator-Entwicklung

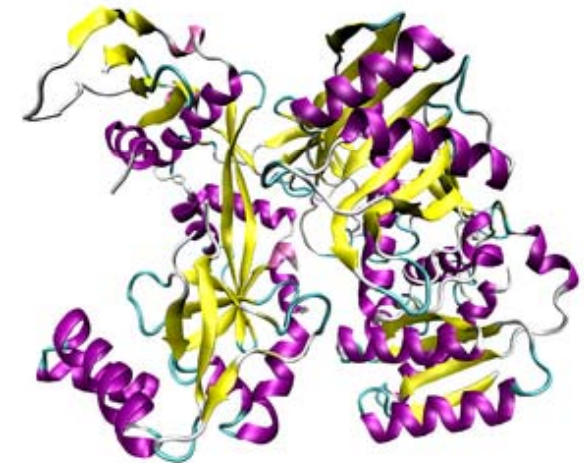


Biosimilar-Entwicklung

Basierend auf Vergleich zwischen Refernzarznei und Biosimilar

Worin besteht der Unterschied zwischen Originalprodukten und Biosimilars?

- Die Vergleichbarkeit ist durch die EMA-Zulassung verbrieft und man kann und sollte sich darauf verlassen!

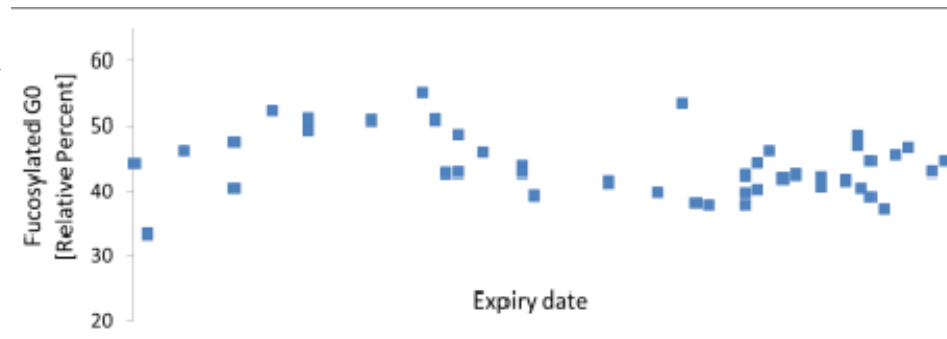


Bei Proteinen sind Strukturvariationen biologisch "typisch"

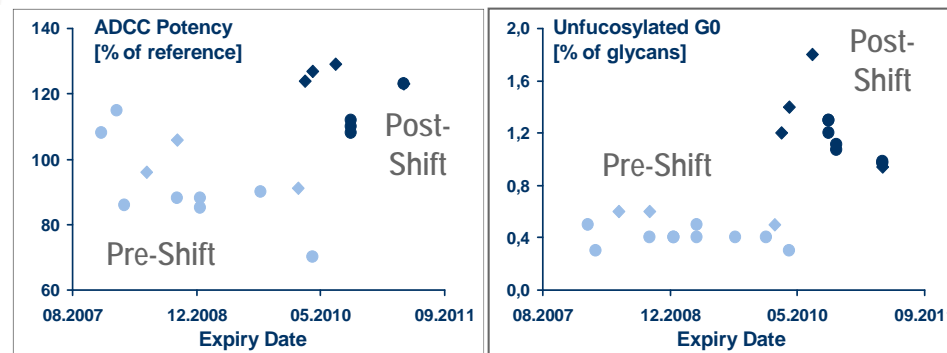
... das gilt auch für therapeutisch eingesetzte Originator-Proteine

Wirksamkeit/Sicherheit demonstriert

Variabilität eines Haupt-Glykans in einem kommerziellen mAb



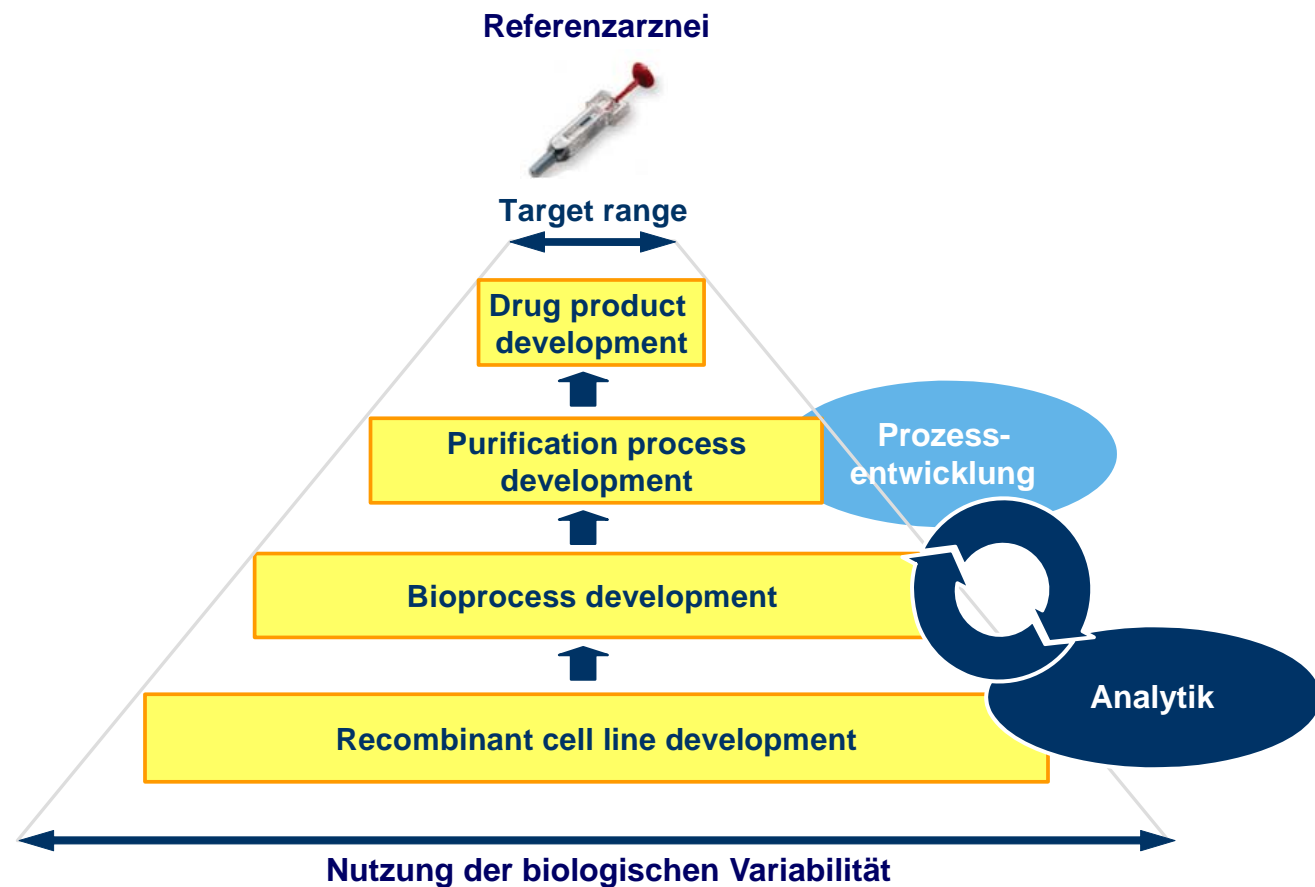
Schneider CK. Ann Rheum Dis 2013;72(3):315-8



Schiestl M, et al. Nat Biotechnol 2011;29(4):310-2

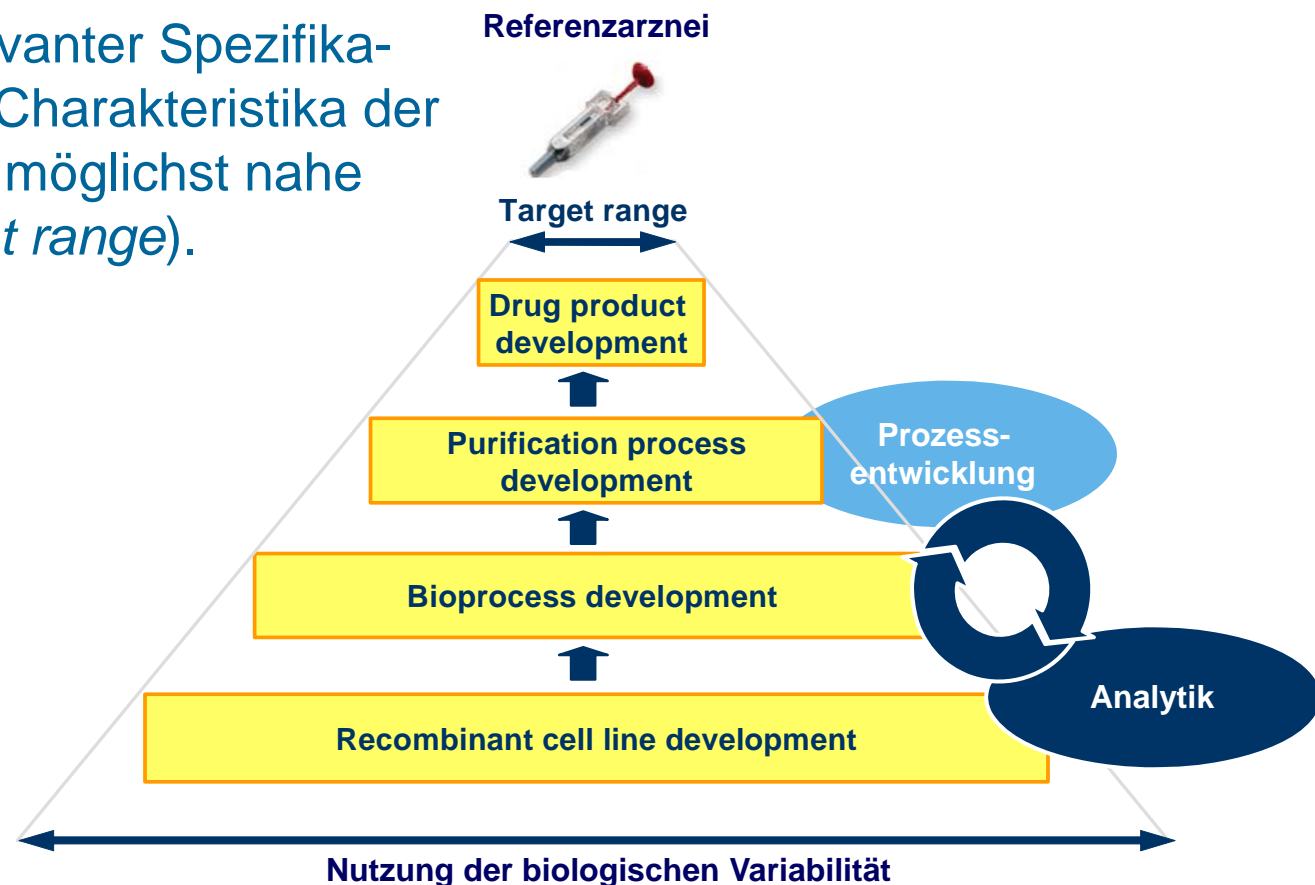
Die Herausforderungen für den Hersteller eines Biosimilars

1. Charakterisierung verschiedener Chargen der Referenzarznei.



Die Herausforderungen für den Hersteller eines Biosimilars

1. Charakterisierung verschiedener Chargen der Referenzarznei.
2. Festlegung relevanter Spezifikationen, die den Charakteristika der Referenzarznei möglichst nahe kommen (*Target range*).

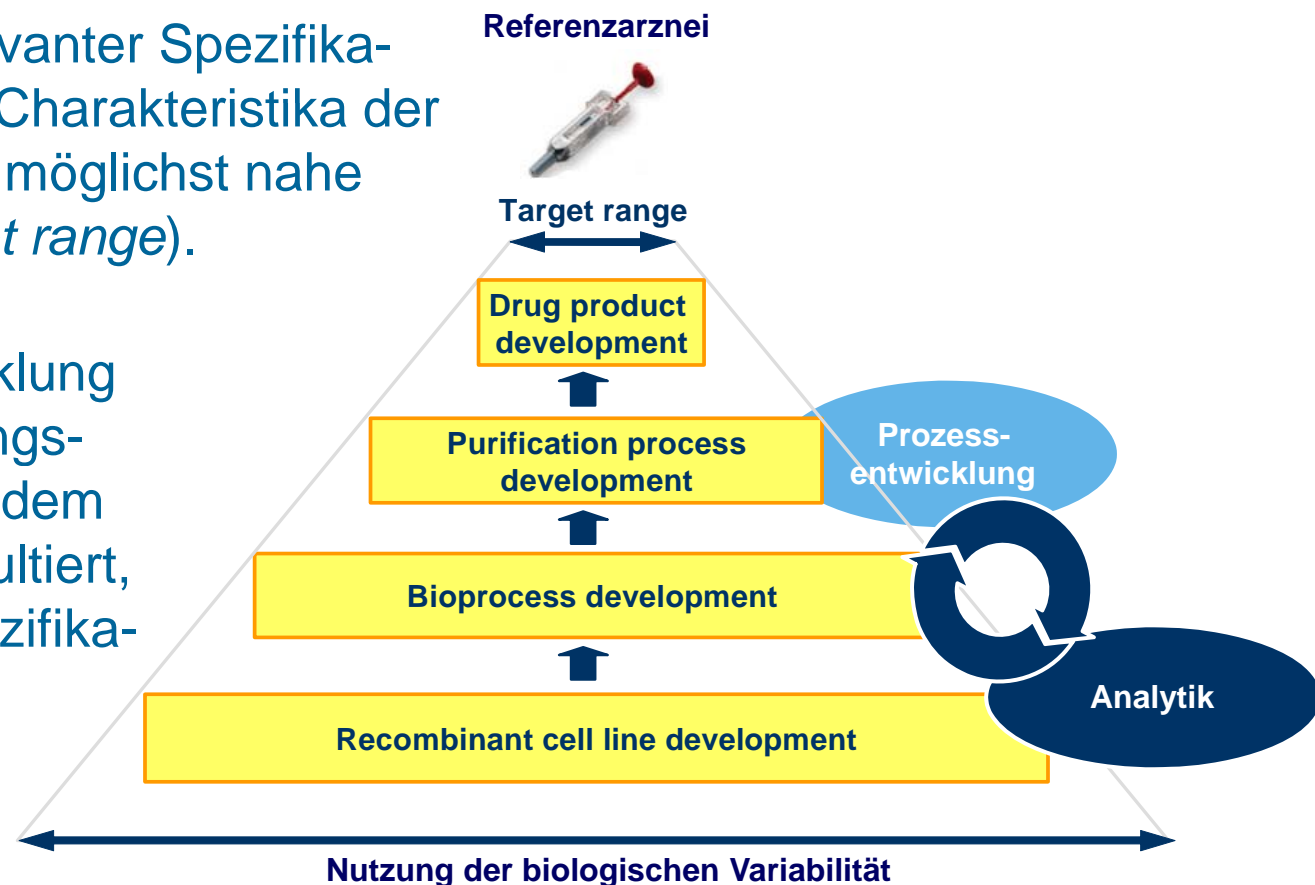


Die Herausforderungen für den Hersteller eines Biosimilars

1. Charakterisierung verschiedener Chargen der Referenzarznei.

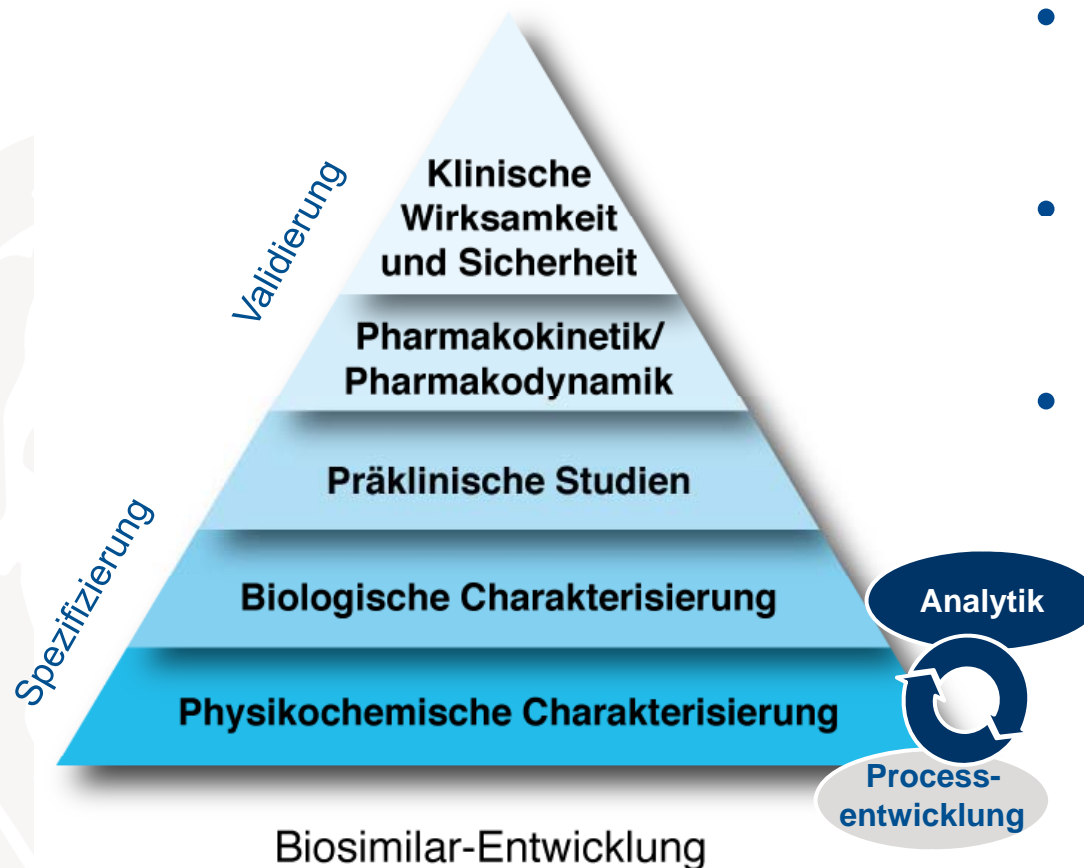
2. Festlegung relevanter Spezifikationen, die den Charakteristika der Referenzarznei möglichst nahe kommen (*Target range*).

3. Iterative Entwicklung eines Herstellungsprozesses, aus dem ein Produkt resultiert, das alle Zielspezifikationen trifft.



Das Biosimilar-Prinzip

Das Biosimilar-Prinzip beruht auf *reversed engineering* und einem *reversed body of evidence*



- *Similarity* wird analytisch belegt und in nur kleinen klinischen Studien bestätigt.
- Die Evidenz kommt aus dem Labor und nicht aus klinischen Studien.
- Klinische Studien sind immanent sehr insensitiv hinsichtlich kleiner Therapieunterschiede.

Extrapolation der Indikationen

Extrapolation der Indikationen muss eine wissenschaftliche Basis haben.

Gesamt-
Evidenz, die
sich aus dem
Prozess der
*comparability
exercise*
ableiten lässt



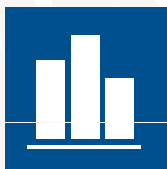
Größtmögliche Strukturübereinstimmung



Detaillierte Kenntnis zum Wirkmechanismus

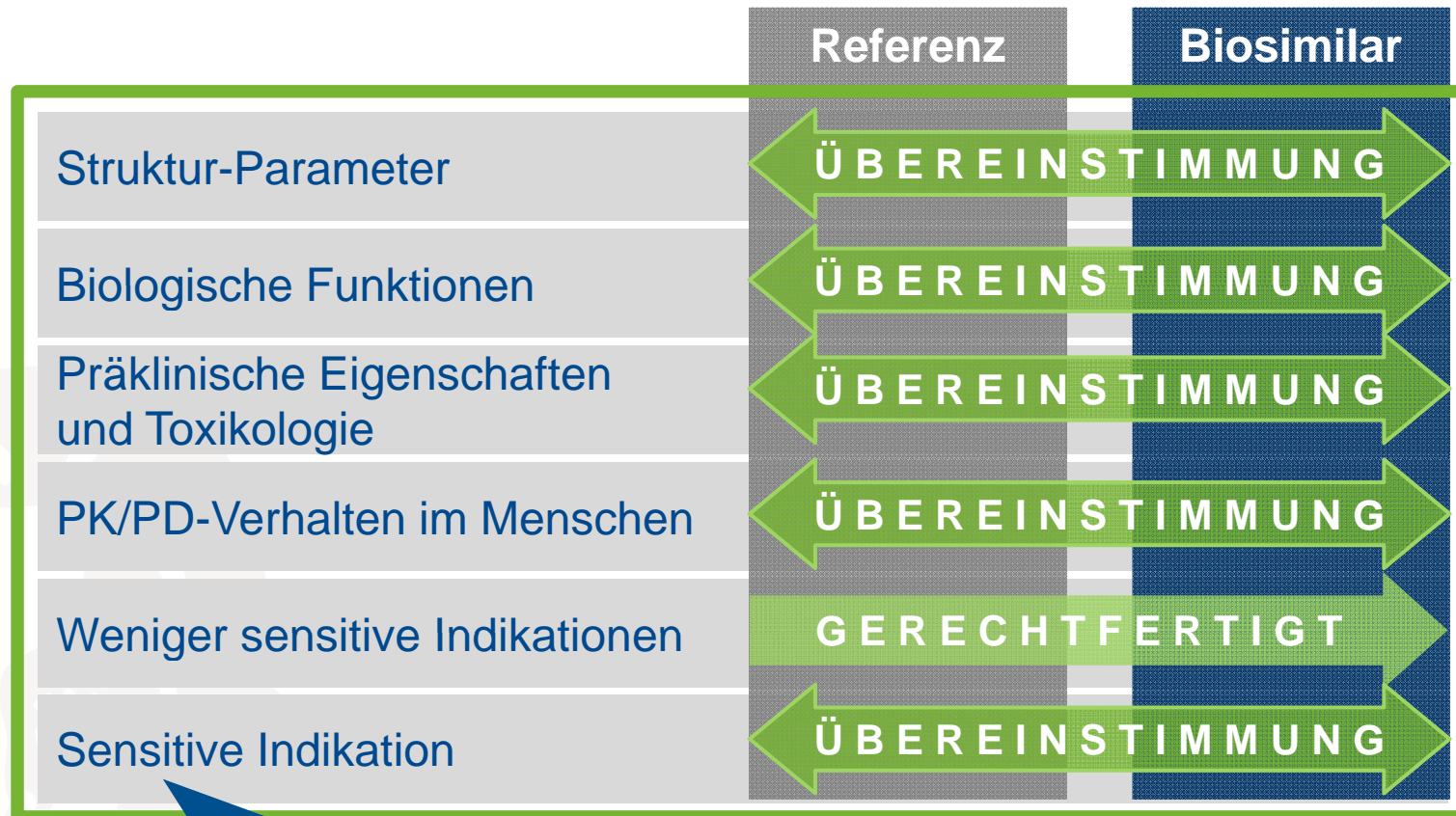


PK/PD-Ähnlichkeit



Nachgewiesene Sicherheit und Wirksamkeit in der
Indikation mit der höchsten Sensitivität

Extrapolation der Indikationen muss eine wissenschaftliche Basis haben



1. Immunkompetenz
2. Großer Therapieeffekt

“SIMILARITY SPACE”

Weise M, et al. Blood 2014 Oct 8. [Epub ahead of print]; Weise M, et al. Blood 2012;120(26):5111–17;
Kurki P, et al. J Crohns Colitis 2014;8(3):258; Ebberts HC. J Crohns Colitis 2014;8(5):431–5;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

Sind Biosimilars eine echte Alternative zu Originatorprodukten?

Aus pharmazeutischer Sicht sind Biosimilars echte Alternativen zu Originatorprodukten.

Sie bewegen sich in einem molekularen Variationskorridor, der von den Originatorprodukten vorgegeben ist **und der auch von den Originatorprodukten genutzt wird.**