

1837  
2017  
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

# Γενόσημα και Βιο-ομοειδή φάρμακα

Γεωργία Βαλσαμή  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια



## Ενότητες της ομιλίας

### 1. Γενόσημα φάρμακα

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Έγκριση γενοσήμων φαρμάκων - Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

### 2. Βιολογικά φάρμακα - Βιο-ομοειδή

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Διαφορές βιολογικών και συμβατικών φαρμάκων
- Έγκριση βιο-ομοειδών φαρμάκων - τρέχοντα προβλήματα

## Ενότητες της ομιλίας

### 1. Γενόσημα φάρμακα

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Έγκριση γενοσήμων φαρμάκων - Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

### 2. Βιολογικά φάρμακα - Βιο-ομοειδή

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Διαφορές βιολογικών και συμβατικών φαρμάκων
- Έγκριση βιο-ομοειδών φαρμάκων - τρέχοντα προβλήματα

# Βιοδιαθεσιμότητα - Bioavailability

- ▶ The rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed and becomes available at the site of drug action

*(US CFR, Part 320.1, 1983)*

- ▶ Ο ρυθμός και η έκταση στην οποία απορροφάται το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό ή θεραπευτικός παράγοντας και γίνεται διαθέσιμο στη θέση δράσης του

# Βιοϊσοδύναμα προϊόντα

## Bioequivalent drug products

Δύο φαρμακευτικά προϊόντα ονομάζονται *Βιοϊσοδύναμα*, όταν τόσο ο ρυθμός όσο και η έκταση της απορρόφησης δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, όταν χορηγούνται με απλή ή με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικά ενεργής ουσίας.

# Ουσιωδώς όμοια - Γενόσημα

## Generics

Ουσιωδώς όμοια ονομάζονται τα φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι φαρμακευτικά ισοδύναμα (ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση) και βιοϊσοδύναμα.

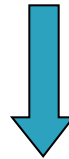
## Θεραπευτικά ισοδύναμα

### Therapeutic equivalents

Θεραπευτικά ισοδύναμα ονομάζονται τα σκευάσματα, που περιέχουν το ίδιο δραστικό συστατικό ή θεραπευτικό παράγοντα και σε κλινικό επίπεδο παρουσιάζουν την ίδια δραστηριότητα και είναι το ίδιο ασφαλή.

# Βιοϊσοδυναμία

Το γενόσημο προϊόν που είναι **βιοϊσοδύναμο** με το πρωτότυπο προϊόν



Θεωρείται ότι είναι και **θεραπευτικό ισοδύναμο**

## Ενότητες της ομιλίας

### 1. Γενόσημα φάρμακα

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Έγκριση γενοσήμων φαρμάκων - Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

### 2. Βιολογικά φάρμακα - Βιο-ομοειδή

- Ορισμοί - Βασικές έννοιες
- Διαφορές βιολογικών και συμβατικών φαρμάκων
- Έγκριση βιο-ομοειδών φαρμάκων - τρέχοντα προβλήματα

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

DISCUSSION IN THE JOINT EFFICACY AND QUALITY WORKING GROUP	December 1997 – October 1998
TRANSMISSION TO CPMP	July 1998
RELEASE FOR CONSULTATION	December 1998
DEADLINE FOR COMMENTS	June 1999
DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	February – May 2000
TRANSMISSION TO CPMP	July – December 2000
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2000
DEADLINE FOR COMMENTS	March 2001
DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	March - May 2001
TRANSMISSION TO CPMP	July 2001
ADOPTION BY CPMP	July 2001
DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 2002
DISCUSSION ON REV. 1 IN THE PK-GROUP OF THE EFFICACY WORKING PARTY	May 2007-July 2008
DISCUSSION ON REV. 1 BY THE QUALITY WORKING PARTY	June 2008
DRAFT REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	8 July 2008
ADOPTION REV. 1 BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	24 July 2008
END OF CONSULTATION REV. 1 (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 January 2009
REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2010
REV. 1 ADOPTION BY CHMP	20 January 2010
REV. 1 DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2010

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY .....	4
1. INTRODUCTION .....	4
1.1 BACKGROUND .....	4
1.2 GENERIC MEDICINAL PRODUCTS .....	4
1.3 OTHER TYPES OF APPLICATION .....	4
2. SCOPE .....	4
3. LEGAL BASIS .....	5
4. MAIN GUIDELINE TEXT .....	5
4.1 DESIGN, CONDUCT AND EVALUATION OF BIOEQUIVALENCE STUDIES .....	5
4.1.1 Study design .....	6
4.1.2 Reference and test product .....	6
4.1.3 Subjects .....	8
4.1.4 Study conduct .....	8
4.1.5 Characteristics to be investigated .....	10
4.1.6 Strength to be investigated .....	11
4.1.7 Bioanalytical methodology .....	13
4.1.8 Evaluation .....	13
4.1.9 Narrow therapeutic index drugs .....	16
4.1.10 Highly variable drugs or drug products .....	17
4.2 <i>IN VITRO</i> DISSOLUTION TESTS .....	17
4.2.1 <i>In vitro</i> dissolution tests complementary to bioequivalence studies .....	17
4.2.2 <i>In vitro</i> dissolution tests in support of biowaiver of strengths .....	17
4.3 STUDY REPORT .....	18
4.3.1 Bioequivalence study report .....	18
4.3.2 Other data to be included in an application .....	18
4.4 VARIATION APPLICATIONS .....	18
DEFINITIONS .....	19
APPENDIX I .....	20
DISSOLUTION TESTING AND SIMILARITY OF DISSOLUTION PROFILES .....	20
APPENDIX II .....	22
BIOEQUIVALENCE STUDY REQUIREMENTS FOR DIFFERENT DOSAGE FORMS .....	22
APPENDIX III .....	25
BCS-BASED BIOWAIVER .....	25

# Βασικός σχεδιασμός

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας σχεδιάζονται έτσι, ώστε να είναι δυνατή η κατά το δυνατό ασφαλέστερη εξαγωγή συμπεράσματος.

Ειδικός σχεδιασμός και  
πειραματικό πρωτόκολλο αυστηρά τηρούμενο

Μείωση της μεταβλητότητας των δεδομένων που οφείλεται σε παράγοντες εκτός της επίδρασης του σκευάσματος στην απορρόφηση

Σχεδόν πάντα οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιούνται με βάση ένα διασταυρωτό σχεδιασμό (crossover design) σε υγιείς εθελοντές

→ ελέγχεται η ενδοατομική μεταβλητότητα μειώνεται ο απαιτούμενος αριθμός εθελοντών

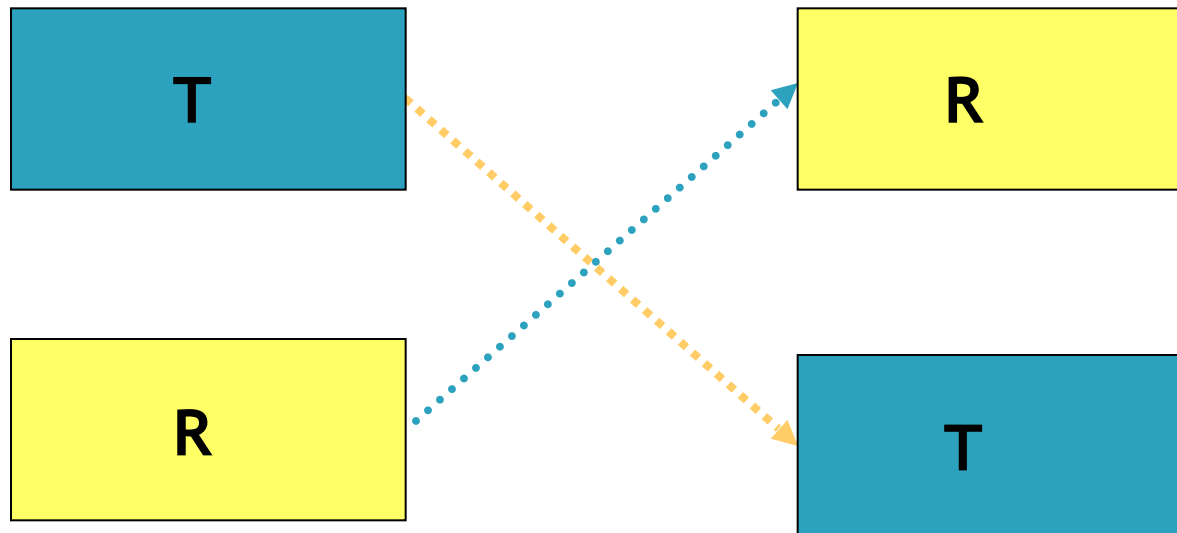
# Μελέτες Βιοϊσοδυναμίας

## 2x2 διασταυρωτός σχεδιασμός

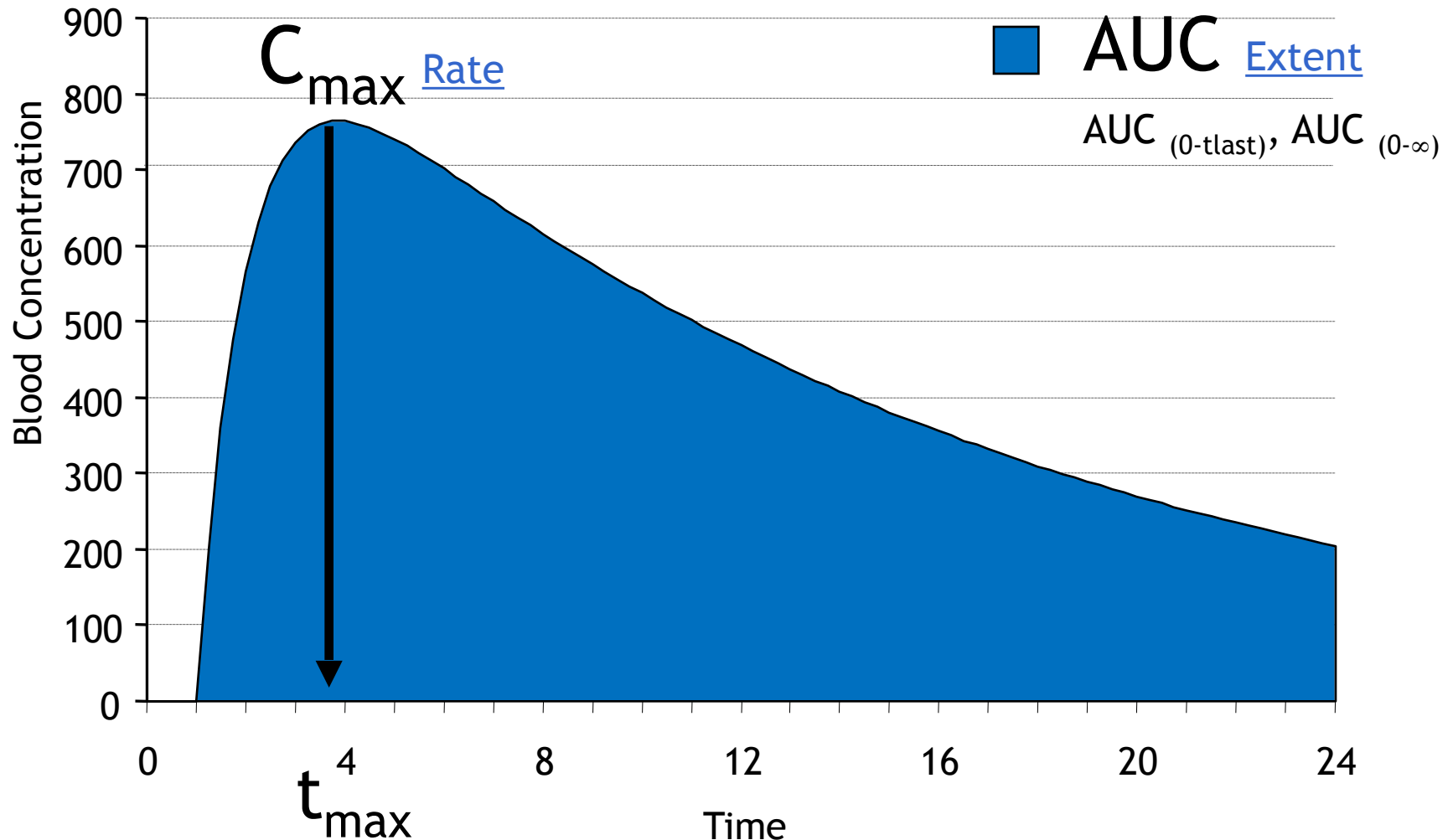
1<sup>η</sup> Περίοδος

2<sup>η</sup> Περίοδος

Περίοδος έκπλυσης  $\Rightarrow 7 t_{1/2}$



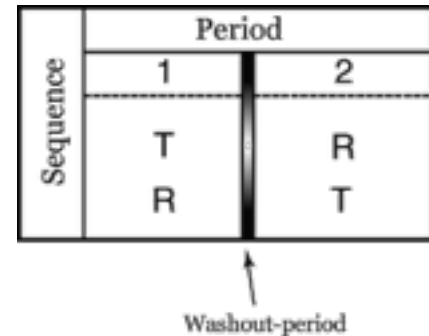
# Φαρμακοκινητικές παράμετροι (μέτρα) Βιοϊσοδυναμίας



# Στατιστική ανάλυση ΒΙ

Διασταυρωτός σχεδιασμός δυο περιόδων, δυο χορηγήσεων

N: αριθμός εθελοντών



## Κριτήριο Βιοϊσοδυναμίας:

$$-\theta_A \leq (\mu_T - \mu_R) \leq \theta_A$$

όπου:

$\mu_T$  : πληθυσμιακή μέση τιμή του λογαριθμικά τροποποιημένου μέτρου ΒΙ για το ελεγχόμενο σκεύασμα (Test formulation)

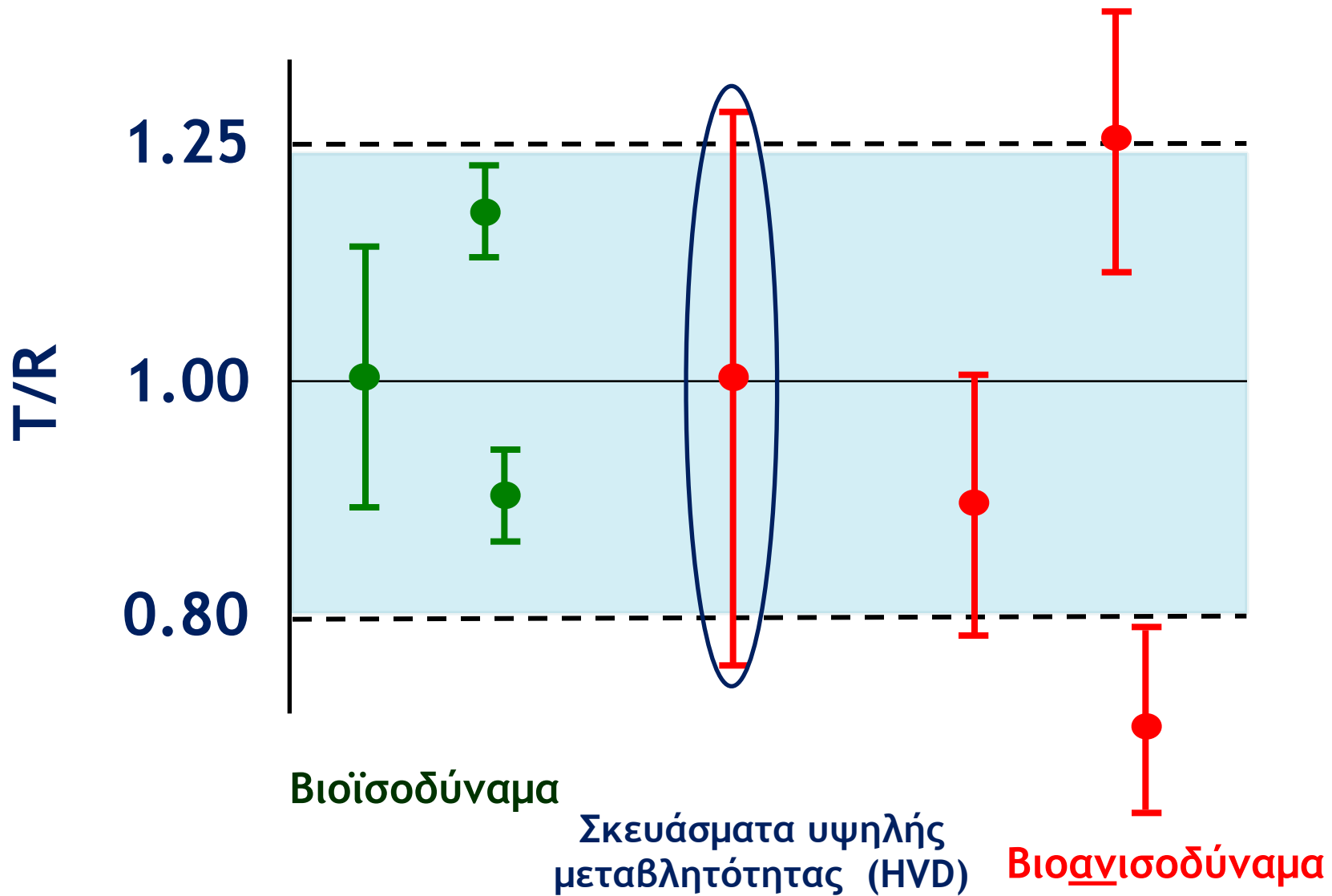
$\mu_R$  : πληθυσμιακή μέση τιμή του λογαριθμικά τροποποιημένου μέτρου ΒΙ για το σκεύασμα αναφοράς (Reference formulation)

$\theta_A$  :  $\ln(1.25)$  ⇒ **προκαθορισμένα όρια ΒΙ**

ή ισοδύναμα:  $0.80 \leq T/R \leq 1.25$

T/ R : Λόγος γεωμετρικών μέσων test/reference (GMR)

# 90% διάστημα εμπιστοσύνης και όρια Βιοϊσοδυναμίας



Βιοϊσοδύναμα

Σκευάσματα υψηλής μεταβλητότητας (HVD)

Βιοα<u>ν</u>ισοδύναμα

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο  
Εφαρμοσμένης Φαρμακευτικής  
Θεσσαλονίκη 6-7 Μαΐου 2017

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CPMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

DISCUSSION IN THE JOINT EFFICACY AND QUALITY WORKING GROUP	December 1997 – October 1998
TRANSMISSION TO CPMP	July 1998
RELEASE FOR CONSULTATION	December 1998
DEADLINE FOR COMMENTS	June 1999
DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	February – May 2000
TRANSMISSION TO CPMP	July – December 2000
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2000
DEADLINE FOR COMMENTS	March 2001
DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	March – May 2001
TRANSMISSION TO CPMP	July 2001
ADOPTION BY CPMP	July 2001
DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 2002
DISCUSSION ON REV. 1 IN THE PK-GROUP OF THE EFFICACY WORKING PARTY	May 2007-July 2008
DISCUSSION ON REV. 1 BY THE QUALITY WORKING PARTY	June 2008
DRAFT REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	8 July 2008
ADOPTION REV. 1 BY CPMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	24 July 2008
END OF CONSULTATION REV. 1 (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 January 2009

#### 4.1.10 Highly variable drugs or drug products

Highly variable drug products (HVDP) are those whose intra-subject variability for a parameter is larger than 30%. If an applicant suspects that a drug product can be considered as highly variable in its rate and/or extent of absorption, a replicate cross-over design study can be carried out.

Those HVDP for which a wider difference in  $C_{max}$  is considered clinically irrelevant based on a sound clinical justification can be assessed with a widened acceptance range. If this is the case the acceptance criteria for  $C_{max}$  can be widened to a maximum of 69.84 – 143.19%. For the acceptance interval to be widened the bioequivalence study must be of a replicate design where it has been demonstrated that the within-subject variability for  $C_{max}$  of the reference compound in the study is >30%. The applicant should justify that the calculated intra-subject variability is a reliable estimate and that it is not the result of outliers. The request for widened interval must be prospectively specified in the protocol.

The extent of the widening is defined based upon the within-subject variability seen in the bioequivalence study using scaled-average-bioequivalence according to  $[U, L] = \exp[\pm k \cdot s_{WR}]$ , where U is the upper limit of the acceptance range, L is the lower limit of the acceptance range, k is the regulatory constant set to 0.760 and  $s_{WR}$  is the within-subject standard deviation of the log-transformed values of  $C_{max}$  of the reference product. The table below gives examples of how different levels of variability lead to different acceptance limits using this methodology.

Within-subject CV (%)*	Lower Limit	Upper Limit
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.50
≥50	69.84	143.19

$$* CV (%) = 100 \sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$$

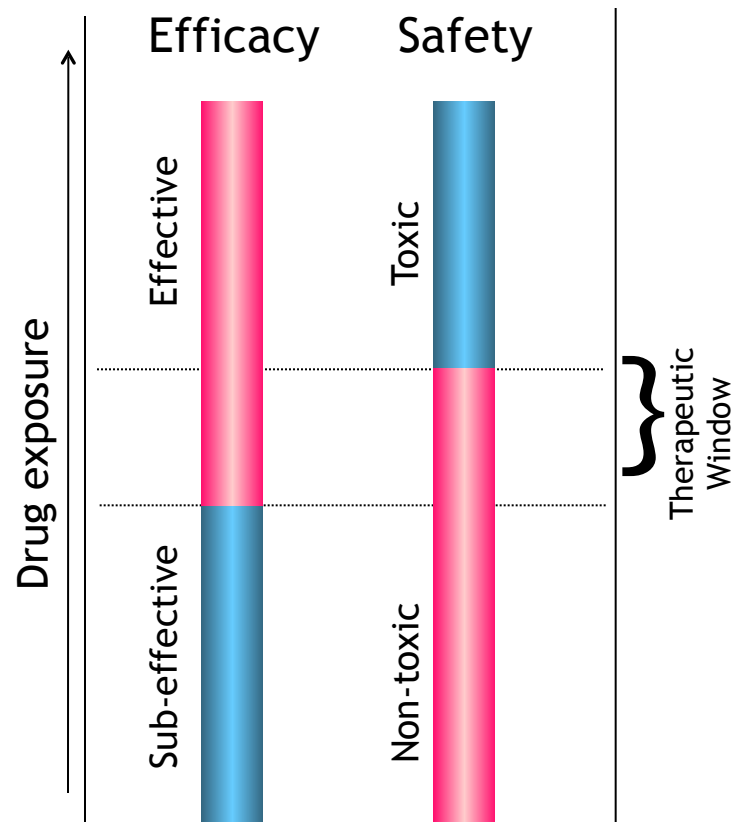
The geometric mean ratio (GMR) should lie within the conventional acceptance range 80.00-125.00%.

The possibility to widen the acceptance criteria based on high intra-subject variability does not apply to AUC where the acceptance range should remain at 80.00 – 125.00% regardless of variability.

It is acceptable to apply either a 3-period or a 4-period crossover scheme in the replicate design study.

# Είναι επαρκής η χρήση ενός μόνο κριτηρίου αποδοχής με συγκεκριμένο εύρος;

- ▶ Για φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη) μικρές αλλαγές της συγκέντρωσης στο αίμα είναι πιθανό να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοδυναμική απόκριση.
- ▶ Αντίθετα, όταν το θεραπευτικό εύρος είναι ευρύ, οι μεταβολές στη φαρμακοδυναμική απόκριση μπορεί να μην είναι κρίσιμες για το κλινικό αποτέλεσμα.
- ▶ Η επάρκεια της χρήσης ενός μόνο κριτηρίου αποδοχής βιοϊσοδυναμίας για όλα τα φάρμακα έχει αμφισβητηθεί.





COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

**4.1.9 Narrow therapeutic index drugs**

In specific cases of products with a narrow therapeutic index, the acceptance interval for **AUC** should be tightened to **90.00-111.11%**. Where **C<sub>max</sub>** is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00-111.11% acceptance interval should also be applied for this parameter. It is not possible to define a set of criteria to categorise drugs as narrow therapeutic index drugs (NTIDs) and it must be decided case by case if an active substance is an NTID based on clinical considerations.

# Συμπεράσματα

- ▶ Για τα συμβατικά φάρμακα η ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας εξασφαλίζει την θεραπευτική βιοϊσοδυναμία
- ▶ Τα γενικά όρια βιοϊσοδυναμίας (0.80-1.25) είναι αυστηρά για τα φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας ενώ για τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος απαιτείται προσοχή δεδομένου ότι μικρές μεταβολές στα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα πιθανό να προκαλέσουν τοξικές αντιδράσεις
- ▶ Η τελευταία κατευθυντήρια οδηγία του EMA περιλαμβάνει συγκεκριμένα κριτήρια για τη βιοϊσοδυναμία τόσο των φαρμάκων με υψηλή μεταβλητότητα όσο και εκείνων με στενό θεραπευτικό εύρος

## Ενότητες της ομιλίας

1. Γενόσημα φάρμακα
  - Ορισμοί - Βασικές έννοιες
  - Έγκριση γενοσήμων φαρμάκων - Μελέτες βιοϊσοδυναμίας
2. Βιολογικά φάρμακα - Βιο-ομοειδή
  - Ορισμοί - Βασικές έννοιες
  - Διαφορές βιολογικών και συμβατικών φαρμάκων
  - Έγκριση βιο-ομοειδών φαρμάκων - τρέχοντα προβλήματα

# Ορισμοί

---

## Βιοτεχνολογία

Κάθε τεχνολογική εφαρμογή που χρησιμοποιεί βιολογικά συστήματα, ζωντανούς οργανισμούς ή παράγωγά τους, για την ανάπτυξη ή τροποποίηση προϊόντων ή διαδικασιών προοριζόμενων για ~~εφαρμογές~~<sup>1</sup>

---

## Βιολογικό φάρμακο

(Biologic, Biotech-derived drug, Biopharmaceutical)

Ένα φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η δραστική ουσία παράγεται ή προέρχεται από ένα ζωντανό οργανισμό<sup>2</sup>

Τα βιολογικά φάρμακα αποτελούν μία από τις ~~κατηγορίες των βιοφαρμάκων που περιλαμβάνονται~~

---

## Βιο-ομοειδές

(Biosimilar, similar biological medicinal product)

Ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι «πολύ παρόμοιο» με ένα βιολογικό φάρμακο που έχει άδεια κυκλοφορίας.

Η δραστική ουσία του βιο-ομοειδούς προϊόντος είναι «πολύ παρόμοια» με εκείνη του βιολογικού προϊόντος αναφοράς.

Το βιο-ομοειδές και το βιολογικό προϊόν αναφοράς χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην ίδια δόση και για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου<sup>2</sup>

---

1: "The Convention on Biological Diversity (Article 2. Use of Terms)." *United Nations*. 1992

<sup>2</sup> Ορισμός EMA

# Βιολογικά φάρμακα

- ▶ Εμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980
- ▶ Κυκλοφορούν περισσότερα από 200 προϊόντα σε όλο τον κόσμο
- ▶ Περισσότερα από 500 εκατ. άνθρωποι έχουν χρησιμοποιήσει βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα
- ▶ Περισσότερα από 400 προϊόντα βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης, για την αντιμετώπιση πληθώρας σοβαρών καταστάσεων



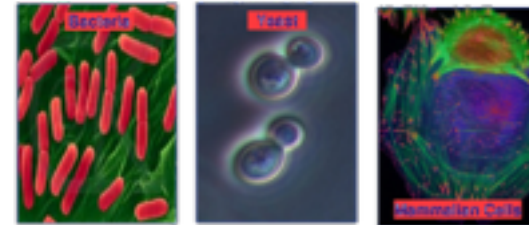
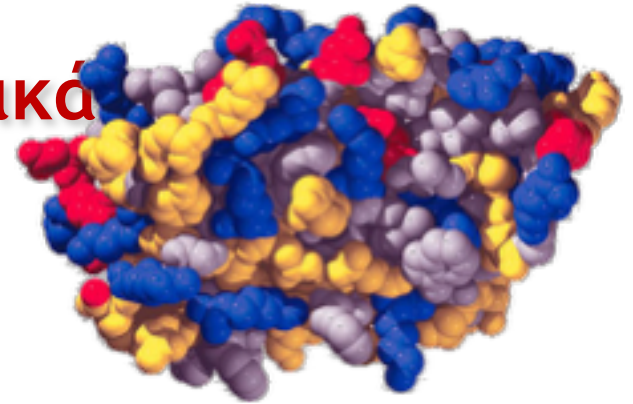
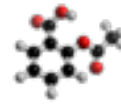
Τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μια ταχύτατα αναπτυσσόμενη και ιδιαίτερα σημαντική ομάδα φαρμάκων για την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών

# Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων

- ▶ Πρωτεΐνες/πεπτίδια
- ▶ Μονοκλωνικά αντισώματα
- ▶ Νουκλεϊκά οξέα (DNA ή RNA)
- ▶ Ιστοί και κύτταρα
- ▶ Εμβόλια

# Γιατί τα βιολογικά φάρμακα είναι διαφορετικά από τα συμβατικά

- Μεγάλο μοριακό βάρος
- Σύνθετη τρισδιάστατη δομή
- Δυσκολία στον πλήρη χαρακτηρισμό τους με φυσικοχημικές και βιοαναλυτικές μεθόδους
- Πολύπλοκη διαδικασία παραγωγής
- Παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς (συχνή ετερογένεια)
- Η βιολογική δραστικότητα εξαρτάται από:
  - την επαναληψιμότητα της παραγωγικής διαδικασίας,
  - τη διατήρηση της «ψυχρής αλυσίδας» (cold-chain)
- Ανοσογονικότητα (immunogenicity)



# Η ποιότητα του τελικού προϊόντος επηρεάζεται από τη διαδικασία παραγωγής

- Παράγονται από ζωντανούς οργανισμούς
- Μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των παρτίδων
- Μικρές μεταβολές κατά τη διάρκεια παραγωγής οδηγούν σε σημαντικές μεταβολές στις κλινικές ιδιότητες του παραγόμενου βιολογικού φαρμάκου
- 250 *in-process* έλεγχοι (50 έλεγχοι για τα συμβατικά φάρμακα)

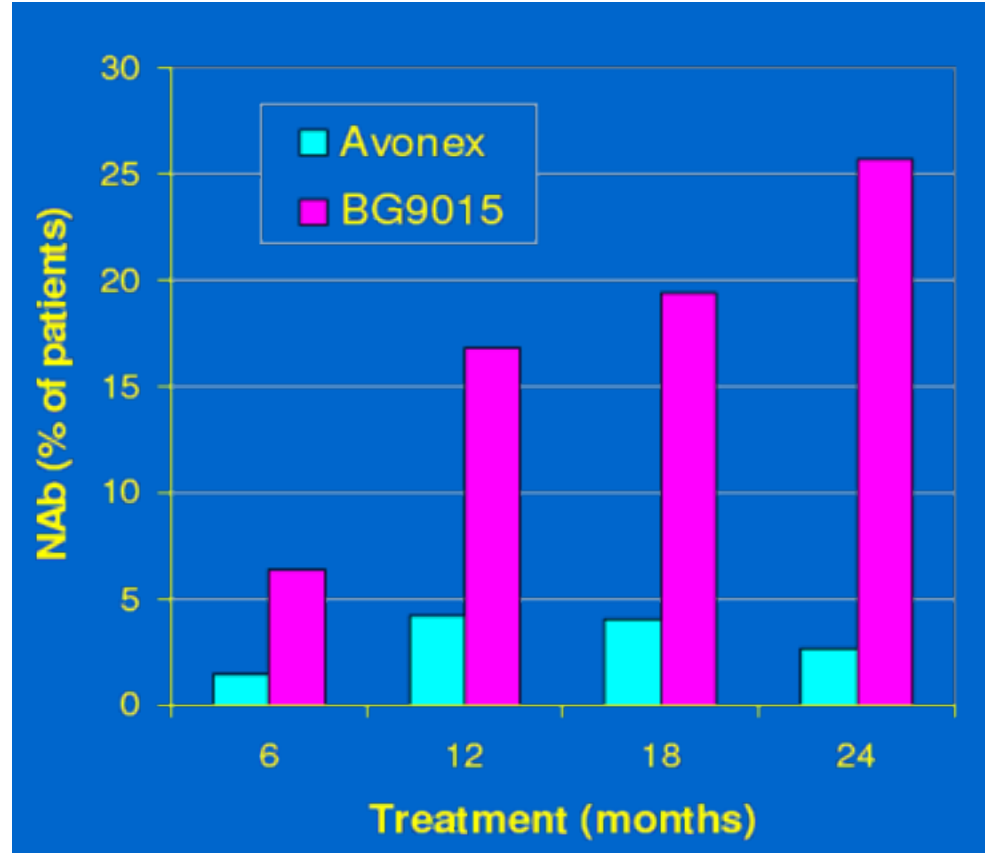
Δεν είναι δυνατή η ακριβής αναπαραγωγή ενός βιολογικού προϊόντος όπως συμβαίνει με ένα απλό φαρμακευτικό προϊόν

Τα Βιο-ομοειδή δεν είναι γενόσημα βιοφαρμακευτικά προϊόντα

# Ποιότητα βιολογικών προϊόντων:

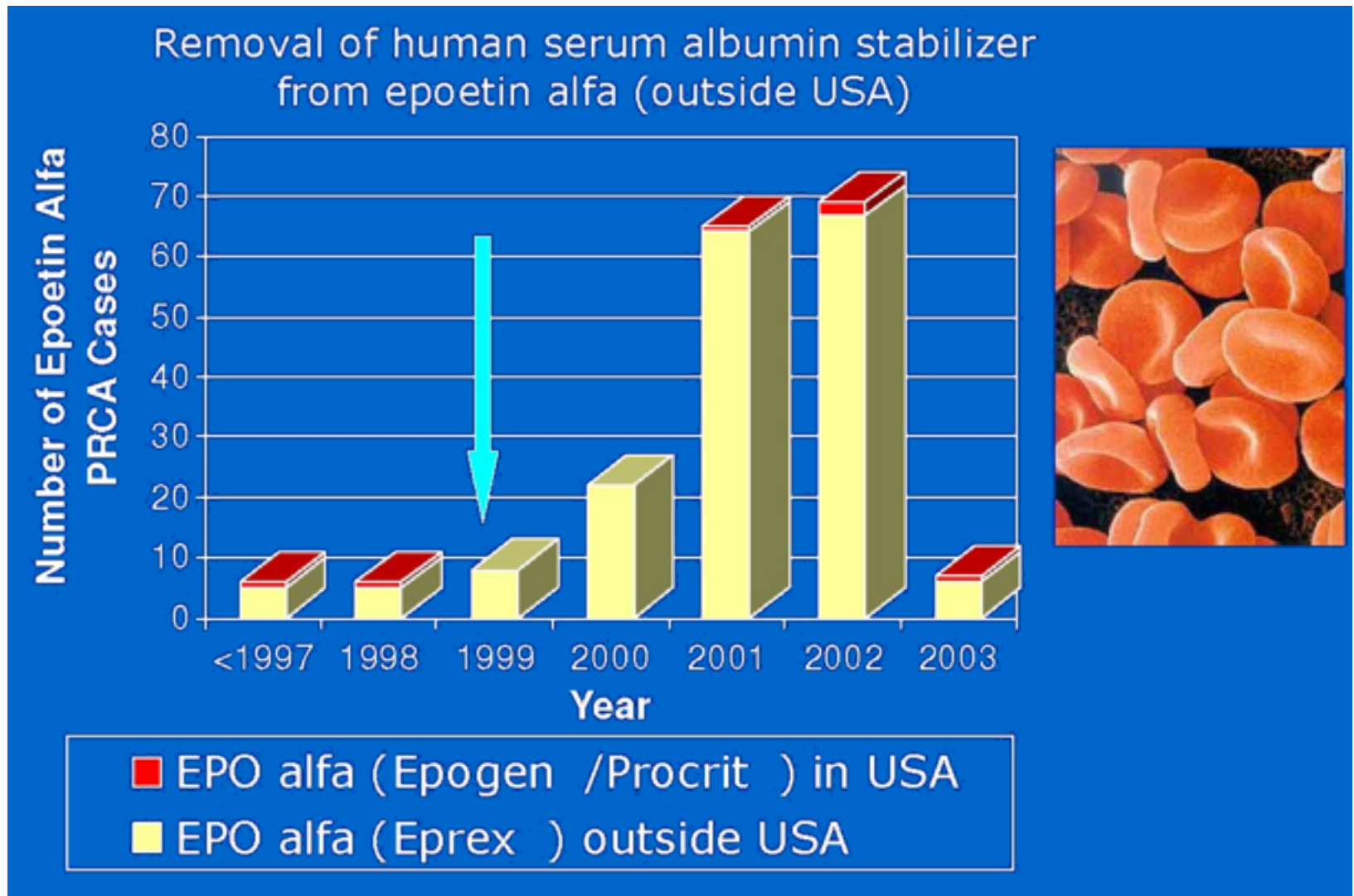
- Διαδικασία παραγωγής
- Σταθερότητα τελικού προϊόντος
- *Περιβαλλοντικοί παράγοντες:*
  - Θερμοκρασία
  - Ιοντική ισχύς
  - pH
  - Φως
  - Αέρας
  - Οξειδωτικοί παράγοντες
  - ...

## Ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της IFN-β



- Ποσοστό ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα μετά την έναρξη χορήγησης δυο διαφορετικών παρτίδων ανθρώπινης IFN-β-1A
- **BG9015** η παρτίδα του προϊόντος στις κλινικές δοκιμές, **Avonex** το προϊόν που κυκλοφορεί
- Ίδια διαδικασία παρασκευής, διαφορετικός τόπος

# Απλασία ερυθρών αιμοσφαιρίων (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) σχετιζόμενη με ανάπτυξη αντι-ερο αντισωμάτων



# Αναγκαιότητα για την παραγωγή βιο-ομοειδών

- ▶ Η «πατέντα» πολλών βιολογικών φαρμάκων έχει λήξει ή πρόκειται να λήξει άμεσα
- ▶ Μικρότερο κόστος παραγωγής
- ▶ Μείωση του κόστους περίθαλψης

# Βιο-ομοειδή φάρμακα - δυσκολίες έγκρισης

- ▶ Μεταβλητότητα (variability)
- ▶ Ανοσογονικότητα (immunogenicity)
- ▶ Εναλλαγή (interchangeability)

# Κανονιστικές διατάξεις

- ▶ EMA, FDA: ... τα βιο-ομοειδή φάρμακα διαφέρουν από τα συμβατικά γενόσημα φάρμακα
- ▶ «Δεν είναι δυνατόν, επί του παρόντος, 2 διαφορετικοί παραγωγοί να παρασκευάσουν 2 πανομοιότυπα βιολογικά φάρμακα»

Οι νομικές/κανονιστικές διατάξεις που αφορούν στην συμβατική “βιοϊσοδυναμία” δεν μπορούν να εφαρμοστούν στα βιο-ομοειδή φάρμακα

# Κανονιστικές διατάξεις για τα βιο-ομοειδή στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ)

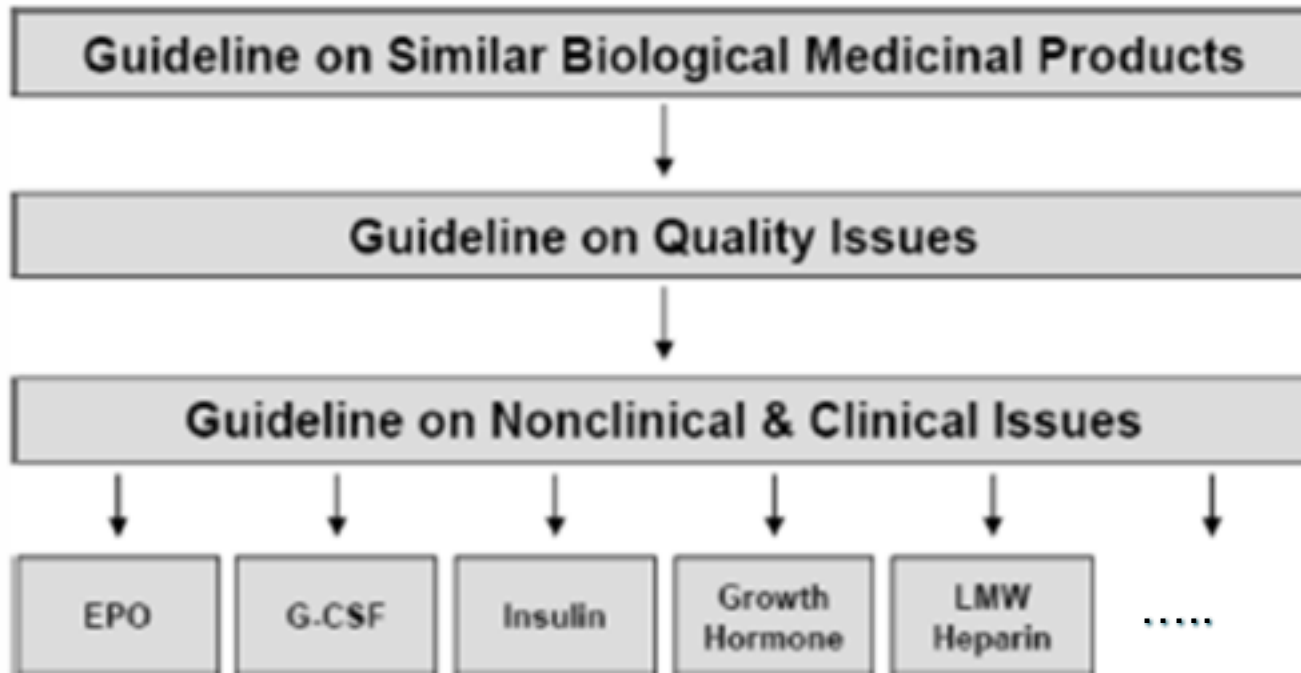
- ▶ Από το 2001 γίνεται αναθεώρηση της φαρμακευτικής νομοθεσίας
- ▶ Μέρος της νομοθεσίας για τα νέα φάρμακα
  - Εφαρμόζεται από τον Οκτώβριο του 2005

Υπάρχει ένα νομικό/κανονιστικό πλαίσιο για τα βιο-ομοειδή στην ΕΕ

# Σημαντικά στοιχεία στη νέα νομοθεσία της ΕΕ για τα βιο-ομοειδή φάρμακα

- ▶ Υποχρεωτική *κεντρική έγκριση*
- ▶ Σαφή δεδομένα σχετικά με την *ποιότητα*, την *ασφάλεια* και την *αποτελεσματικότητα* του προϊόντος
- ▶ Το προϊόν αναφοράς πρέπει να έχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ
- ▶ Δίνεται μεγάλη *έμφαση στην ασφάλεια*
- ▶ Υπάρχει γενικό πλαίσιο οδηγιών και εξειδικευμένες ανά κατηγορία προϊόντος (product-specific) οδηγίες για την κατά περίπτωση προσέγγιση.

# Κατευθυντήριες οδηγίες EMA



# Οδηγίες EMA



European Medicines Agency  
Evaluation of Medicines for Human Use

EMMP/437/04  
London, 30 October 2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON  
SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

DISCUSSION AT THE CHMP	JUNE 2004
ADOPTION BY CHMP	NOVEMBER 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	NOVEMBER 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	FEBRUARY 2005
DISCUSSION AT WORKING PARTIES	JUNE 2005
ADOPTION BY CHMP	SEPTEMBER 2005
DATE FOR COMING INTO EFFECT	30 OCTOBER 2005

## TABLE OF CONTENTS

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
1.1 Regulatory framework.....	3
1.2 Scope.....	3
1.3 Need to issue guidance on this emerging issue.....	3
1.4 Purpose.....	3
<b>2. BASIC PRINCIPLES</b> .....	<b>3</b>
2.1 Application of “similar biological medicinal products” approach.....	3
2.2 Choice of Reference Product.....	4
<b>3. RELEVANT GUIDELINES</b> .....	<b>5</b>
3.1 Guidelines applicable to all similar biological medicinal products.....	5
3.2 Biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance.....	5
3.3 immunologicals such as vaccines and allergens.....	6
3.4 Blood or plasma-derived products and their recombinant alternatives.....	7
3.5 Other Biological Medicinal Products.....	7

London, 22 February 2006  
EMA/CHMP/BWP/404/2006

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: QUALITY ISSUES

DRAFT AGREED BY BWP	February 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	16 March 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 June 2005
AGREED BY BWP	February 2006
ADOPTION BY CHMP	22 February 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 June 2006

London, 22 February 2009  
EMA/CHMP/BWP/1283/2009

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES

DRAFT AGREED BY BWP WORKING PARTY	April 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	May 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	October 2005
AGREED BY BWP WORKING PARTY	January 2006
ADOPTION BY CHMP	22 February 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 June 2006

London, 13 December 2007  
Doc. Ref: EMA/CDD/MT/007/14127/2006

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED THERAPEUTIC PROTEINS

DRAFT AGREED BY BWP	July 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	January 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	July 2007
AGREED BY BWP	October 2007
ADOPTION BY CHMP	December 2007
DATE FOR COMING INTO EFFECT	April 2008



## 2. Problem statement

The CHMP considers that, following the pre-consultation reviewed, the "overarching" guideline for similar biological medicinal products currently being developed by Applicants, is not clear and necessary, in a clearer way. More specifically, the following (non-exhaustive) considerations have been identified:

- The principles of biosimilarity may have been unclear.
- Numerous terms are in use for "biosimilar" and the term "biosimilar" has been used in a non-standard way.
- Discuss the feasibility to follow the guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.
- Some more specific aspects require clarification.

## 2. Problem statement

The current quality guideline was published in 2006, at a time where little experience was available on the registration of biological medicinal product claiming to be similar to another one already marketed. Significant experience has now been gained through Scientific Advice, Marketing Authorisation Applications and Worksp

several practical considerations of similar biological medicinal products.

## 4. Recommendation

The Biologics Working Party has published a guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins, based on the experience gained.

This revision should:

- Reflect on the evolution of the quality profile of the similar biological medicinal product and the reference product throughout their respective lifecycles;
- Clarify some expectations (e.g. structure, use of different expression system, formulation sample preparation).

## 2. Problem statement

An increasing number of biosimilar products are under development, especially biosimilar monoclonal antibodies. The development of more complex biosimilar medicinal products is challenging, and several issues in the development are under re-evaluation. These include the selection of relevant species for non-clinical studies, need for clinical equivalence studies and other issues of the design of the pivotal clinical studies, role of biomarkers, amount of immunogenicity data needed, and the possibility to extrapolate to other indications. The WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products with detailed recommendations on clinical development were published in October 2009. In addition, the EMA is emphasizing the need to follow the 3 R principles (replacement, reduction and refinement) with regard to the use of animal experiments. All these factors suggest revising the current guideline.

# Οδηγίες EMA



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  
Date for coming into effect  
\* After adoption by CHMP app

This guideline replaces the

Keywords	aim con
----------	------------

- The standard generic approach (demonstration of bioequivalence with a reference medicinal product by appropriate bioavailability studies) which is applicable to most chemically-derived medicinal products is in principle not sufficient to demonstrate similarity of biological/biotechnology-derived products due to their complexity. The biosimilar approach, based on a comprehensive comparability exercise, will then have to be followed.

## Guideline on similar biological medicinal products

### Table of contents

Executive summary .....	3
1. Introduction (background) and scope .....	3
1.1. Regulatory framework.....	3
1.2. Scope .....	3
2. Legal basis and relevant guidelines .....	4
3. General principles.....	4
3.1. Application of the biosimilar approach .....	4
3.2. Choice of Reference Product .....	5
3.3. Principles of establishing biosimilarity .....	6

# Οδηγίες EMA: Δεδομένα ποιότητας



22 May 2014  
EMA/CHMP/BWP/47713/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)

Draft Agreed by BWP	April 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	24 May 2012
Start of public consultation	31 May 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 November 2012
Revised draft agreed by BMWP and BWP	April 2014
Adoption by CHMP	22 May 2014
Date for coming into effect	1 December 2014

This guideline replaces 'Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)'

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο  
Εφαρμοσμένης Φαρμακευτικής  
Θεσσαλονίκη 6-7 Μαΐου 2017

## Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)

### Table of contents

Executive summary .....	3
1. Introduction .....	3
2. Scope.....	3
3. Legal basis and relevant guidelines .....	4
4. Manufacturing process of a similar biological medicinal product .....	4
5. Comparability exercise versus reference medicinal product; quality aspects .....	5
5.1. Reference medicinal product .....	5
5.2. Biosimilar comparability exercise.....	6
5.3. Analytical considerations .....	7
5.3.1. Physicochemical properties .....	7
5.3.2. Biological activity.....	8
5.3.3. Immunochemical properties.....	8
5.3.4. Purity and impurities.....	8
5.3.5. Quantity .....	9
6. Specifications .....	9

- Το βιο-ομοειδές προϊόν καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται: 1) με τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού μορίου (και προσμίξεις), 2) με τη διαδικασία παραγωγής (επίδραση στα χαρακτηριστικά του μορίου, προσμίξεις)
- Έλεγχος συγκρισιμότητας ποιότητας με το προϊόν αναφοράς (τελικό προϊόν και δραστική ουσία)
- Επικυρωμένες αναλυτικές μέθοδοι
  - Σύγκριση φυσικοχημικών χαρακτηριστικών
  - Σύγκριση βιολογικής δραστηριότητας
  - Έλεγχος καθαρότητας-προσμίξεων
  - Ποσοτικός προσδιορισμός

# Οδηγίες EMA: Μη-κλινικά & Κλινικά δεδομένα



18 December 2014  
EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)	April 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	30 May 2013
Start of public consultation	03 June 2013
End of consultation (deadline for comments)	30 November 2013
Agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP)	October 2014
Adopted by CHMP	18 December 2014
Date for coming into effect	01 July 2015

This guideline replaces 'Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues' (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο  
Εφαρμοσμένης Φαρμακευτικής  
Θεσσαλονίκη 6-7 Μαΐου 2017

## Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues

### Table of contents

Executive summary .....	3
1. Introduction .....	3
2. Scope.....	4
3. Legal basis and relevant guidelines .....	4
4. Non-clinical studies .....	5
4.1. Step 1: In vitro studies .....	5
4.2. Step 2: Determination of the need for in vivo studies.....	6
4.3. Step 3: In vivo studies.....	6
5. Clinical studies .....	7
5.1. Pharmacokinetic studies.....	8
5.2. Pharmacodynamic studies .....	9
5.3. Efficacy trials.....	9
5.3.1. Study designs .....	10
5.3.2. Efficacy endpoints.....	10
5.4. Clinical safety .....	11
<u>6. Extrapolation of efficacy and safety from one therapeutic indication to another.....</u>	<u>12</u>
7. Pharmacovigilance .....	12

- ▶ Συγκριτικές Μη-Κλινικές μελέτες
- ▶ *In vitro* (bioassays)
- ▶ *In vivo* (πειραματόζωα)
- ▶ Συγκριτικές Κλινικές μελέτες
- ▶ Φαρμακοκινητικές μελέτες (ΦΚ)
- ▶ Φαρμακοδυναμικές μελέτες (ΦΔ)
- ▶ Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας
- ▶ Μελέτες κλινικής ασφάλειας
- ▶ Επέκταση της αποτελεσματικότητας & ασφάλειας από μια σε άλλες ενδείξεις
- ▶ Φαρμακοεπαγρύπνηση

# Οδηγίες EMA: Μη-κλινικά & Κλινικά δεδομένα

## Κλινική ασφάλεια & Φαρμακοεπαγρύπνηση

- ▶ Ακόμη και όταν έχει αποδειχτεί ότι δύο βιολογικά φάρμακα έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, είναι πιθανό να παρουσιάζουν *διαφορές ως προς την ασφάλεια*.
- ▶ Δεδομένα κλινικών μελετών πριν την έγκριση του προϊόντος είναι συνήθως *ανεπαρκή* για τον χαρακτηρισμό όλων των πιθανών διαφορών.
- ▶ Η κλινική ασφάλεια των βιολογικών φαρμάκων πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς μετά την έγκριση κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένης της αποτίμησης της σχέσης “*όφελος/επικινδυνότητα*”.
- ▶ Ενεργοποίηση συστήματος και διαδικασιών *φαρμακοεπαγρύπνησης* μετά την έγκριση κυκλοφορίας.

# Οδηγίες EMA : Ανοσογονικότητα (Immunogenicity)



24 September 2015

EMA/CHMP/BMPWP/14327/2006 Rev. 1

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins

Draft

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMPWP)	August 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	24 September 2015
Start of public consultation	01 October 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2016

This guideline replaces 'Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins' (EMA/CHMP/BMPWP/14327/2006).

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to [BMPWP.secretariat@ema.europa.eu](mailto:BMPWP.secretariat@ema.europa.eu)

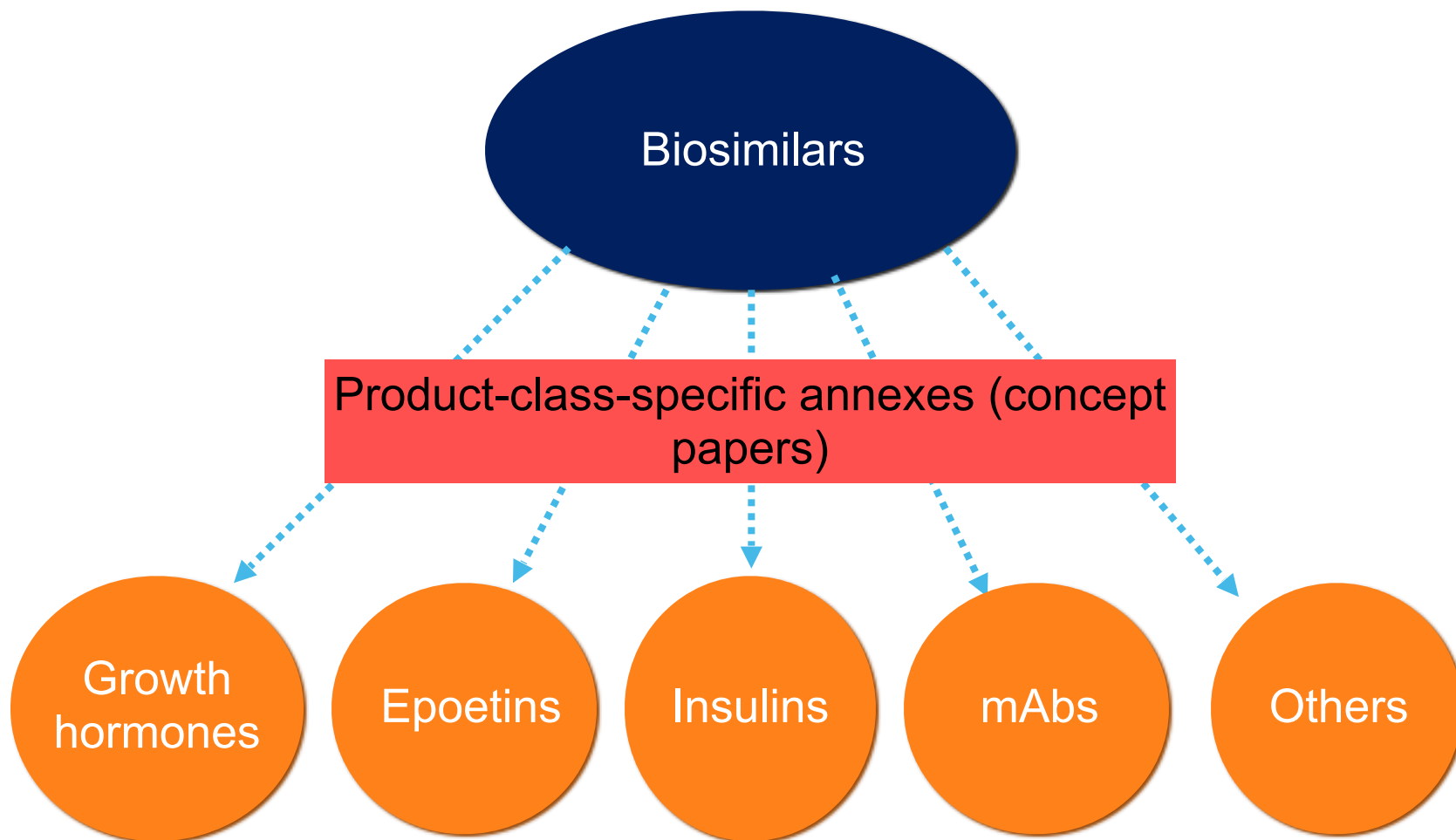
<b>Keywords</b>	Immunogenicity, therapeutic proteins, anti-drug antibodies (ADA), assays, assay strategy, binding antibodies, neutralising antibodies, risk factors, safety, efficacy, pharmacokinetics, risk management, integrated summary of immunogenicity
-----------------	--

17	Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	
19	Table of contents	
20	Executive summary .....	3
21	1. Introduction .....	3
22	2. Scope.....	4
23	3. Legal basis and relevant guidelines .....	4
24	4. Factors that may influence the development of an immune response against a therapeutic protein .....	5
26	4.1. Patient- and disease-related factors.....	5
27	4.2. Product related risk factors.....	6
28	5. Potential clinical consequences of immunogenicity .....	8
29	5.1. Consequences on Efficacy.....	8
30	5.2. Consequences on Safety .....	9
31	6. Non-clinical assessment of immunogenicity and its consequences.....	10
32	7. Development of assays for detecting and measuring immune responses in humans .....	11
34	7.1. Strategy and Antibody Assays.....	11
35	7.2. Assay Controls and Reagents.....	14
36	7.3. Assay validation and interpretation of results.....	15
37	7.4. Assays for comparative immunogenicity .....	15
38	7.5. Immunogenicity assessment of conjugated proteins and fusion proteins.....	16
39	7.6. Characterisation of antibodies to a therapeutic protein .....	16
40	8. Immunogenicity and Clinical Development.....	16
41	8.1. Rationale for sampling schedule and kinetics of the antibody response.....	16
42	8.2. Consequences on pharmacokinetics of the product .....	17
43	8.3. Impact of immunogenicity on safety and efficacy .....	17
44	8.4. Methodological aspects to assess comparability of immunogenicity potential as part of a comparability exercise .....	18
45	8.5. Management of immunogenicity .....	18
46	9. Pharmacovigilance .....	19
47	10. Summary of the immunogenicity program.....	20
48	Annex 1: An example of a strategy for immunogenicity assessment .....	23
49		
50		

## Οδηγίες για την εκτίμηση της ανοσογονικότητας:

- ✓ Η ανοσογονικότητα ενός βιο-ομοειδούς πρέπει *πάντα να ελέγχεται*.
- ✓ Δεν μπορεί να γίνει πρόβλεψη ανοσογονικής αντίδρασης στον άνθρωπο από *προκλινικές* μελέτες σε ζώα.
- ✓ Μόνο οι *κλινικές μελέτες* μπορούν αδιαμφισβήτητα να αποδείξουν ανοσογονικότητα.
- ✓ Η ταυτοποίηση της ανοσογονικότητας απαιτεί την εφαρμογή *εξειδικευμένου ελέγχου* ανάπτυξης αντισωμάτων.
- ✓ Στην περίπτωση χρόνιας χορήγησης απαιτείται η παρακολούθηση για τουλάχιστον *1 έτος πριν την έγκριση κυκλοφορίας*.
- ✓ *Μετά την έγκριση κυκλοφορίας* του προϊόντος *συνεχής έλεγχος* ανάπτυξης αντισωμάτων

# Εξειδικευμένες οδηγίες EMA ανά κατηγορία προϊόντος





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 February 2013  
EMA/CHMP/BMWP/671292/2010  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

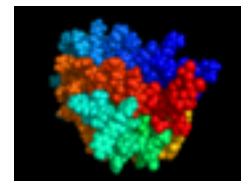


Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 March 2010  
EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.\*  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

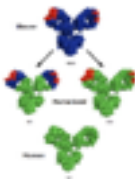


Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 May 2012  
EMA/CHMP/BMWP/403543/2010  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

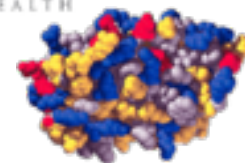


Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 February 2013  
EMA/CHMP/BMWP/652000/2010  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

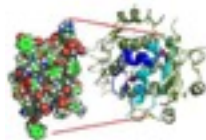


Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 February 2015  
EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1  
Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP)

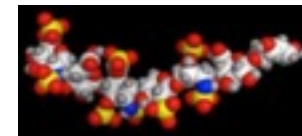


Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 November 2016  
EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1  
Committee for Medicinal products for Human (CHMP)



Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins



22/04/2017

Medicine Name	Product Number	Active Substance	Common name	Atc code	Marketing Authorisation Holder	Status	Authorisation	Indication	Biosimilar
Abasaglar (previously	EMEA/H/C/002835	insulin glargine	insulin glargine	A10AE04	Eli Lilly Regional Operations	Authorised	09/09/2014	Treatment of diab	yes
Abseamed	EMEA/H/C/000727	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Medice Arzneimittel Pütter G	Authorised	28/08/2007	Treatment of sym	yes
Accofil	EMEA/H/C/003956	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Accord Healthcare Ltd	Authorised	18/09/2014	Accofil is indicated	yes
Amgevita	EMEA/H/C/004212	adalimumab	adalimumab	L04AB04	Amgen Europe B.V.	Authorised	22/03/2017	Please refer to se	yes
Bemfola	EMEA/H/C/002615	folitropin alfa	folitropin alfa	G03GA05	Gedeon Richter Plc.	Authorised	27/03/2014	In adult women:a	yes
Benepali	EMEA/H/C/004007	etanercept	etanercept	L04AB01	Samsung Bioepis UK Limited	Authorised	14/01/2016	Rheumatoid arthr	yes
Binocrit	EMEA/H/C/000725	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Sandoz GmbH	Authorised	28/08/2007	Treatment of sym	yes
Epoetin Alfa Hexal	EMEA/H/C/000726	epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Hexal AG	Authorised	28/08/2007	Treatment of sym	yes
Filgrastim Hexal	EMEA/H/C/000918	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hexal AG	Authorised	06/02/2009	Reduction in the d	yes
Flixabi	EMEA/H/C/004020	infliximab	infliximab	L04AB02	Samsung Bioepis UK Limited	Authorised	26/05/2016	Rheumatoid arthr	yes
Grastofil	EMEA/H/C/002150	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Apotex Europe BV	Authorised	18/10/2013	Grastofil is indicat	yes
Inflixtra	EMEA/H/C/002778	infliximab	infliximab	L04AB02	Hospira UK Limited	Authorised	10/09/2013	Rheumatoid arthr	yes
Inhixa	EMEA/H/C/004264	enoxaparin sodium	enoxaparin sodium	B01AB05	Techdow Europe AB	Authorised	15/09/2016	Inhixa is indicated	yes
Lusduna	EMEA/H/C/004101	insulin glargine	insulin glargine	A10AE04	Merck Sharp & Dohme Limite	Authorised	04/01/2017	Treatment of diab	yes
Movymia	EMEA/H/C/004368	teriparatide	teriparatide	H05AA02	STADA Arzneimittel AG	Authorised	11/01/2017	Movymia is indicat	yes
Nivestim	EMEA/H/C/001142	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hospira UK Ltd	Authorised	08/06/2010	Filgrastim is indica	yes
Omnitrope	EMEA/H/C/000607	somatropin	somatropin	H01AC01	Sandoz GmbH	Authorised	12/04/2006	Infants, children a	yes
Ovaleap	EMEA/H/C/002608	folitropin alfa	folitropin alfa	G03GA05	Teva Pharma B.V.	Authorised	27/09/2013	In adult womenAr	yes
Ratiograstim	EMEA/H/C/000825	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm GmbH	Authorised	15/09/2008	Ratiograstim is inc	yes
Remsima	EMEA/H/C/002576	infliximab	infliximab	L04AB02	Celltrion Healthcare Hungary	Authorised	10/09/2013	Rheumatoid arthr	yes
Retacrit	EMEA/H/C/000872	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Hospira UK Limited	Authorised	18/12/2007	Treatment of sym	yes
Silapo	EMEA/H/C/000760	epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Stada Arzneimittel AG	Authorised	18/12/2007	Treatment of sym	yes
Solymbic	EMEA/H/C/004373	adalimumab	adalimumab	L04AB04	Amgen Europe B.V.	Authorised	22/03/2017	Please refer to se	yes
Terrosa	EMEA/H/C/003916	teriparatide	teriparatide	H05AA02	Gedeon Richter Plc.	Authorised	04/01/2017	Terrosa is indicate	yes
Tevagrastim	EMEA/H/C/000827	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Teva GmbH	Authorised	15/09/2008	Tevagrastim is ind	yes
Thorinane	EMEA/H/C/003795	enoxaparin sodium	enoxaparin sodium	B01AB05	Pharmathen S.A.	Authorised	15/09/2016	Thorinane is indici	yes
Truxima	EMEA/H/C/004112	rituximab	rituximab	L01XC02	Celltrion Healthcare Hungary	Authorised	17/02/2017	Truxima is indicat	yes
Zarzio	EMEA/H/C/000917	filgrastim	filgrastim	L03AA02	Sandoz GmbH	Authorised	06/02/2009	Reduction in the d	yes

# WHO: Κανονιστικές οδηγίες



ENGLISH ONLY  
FINAL

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION  
Geneva, 19 to 23 October 2009

## GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. The named authors [editors] alone are responsible for the views expressed in this publication.

Adopted by the 60<sup>th</sup> meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 October 2009. A definitive version of this document, which will differ from this version in editorial but not scientific details, will be published in the WHO Technical Report Series.

### Table of contents

1. Introduction.....	3
2. Aim.....	4
3. Scope.....	4
4. Glossary.....	5
5. Scientific considerations and concept for licensing SBPs.....	7
6. Key principles for the licensing of SBPs.....	8
7. Reference biotherapeutic product.....	9
8. Quality.....	10
9. Non-clinical evaluation.....	16
10. Clinical evaluation.....	19
11. Pharmacovigilance.....	28
12. Prescribing information and label.....	29
13. Roles and responsibilities of NRAs.....	29
Authors and Acknowledgements.....	31
References.....	33

30 Πανελληνιο Συνέριο  
Εφαρμοσμένης Φαρμακευτικής  
Θεσσαλονίκη 6-7 Μαΐου 2017

# Νομικό/Κανονιστικό πλαίσιο για τα βιο-ομοειδή στις ΗΠΑ

## TITLE VII—IMPROVING ACCESS TO INNOVATIVE MEDICAL THERAPIES

### Subtitle A—Biologics Price Competition and Innovation

#### SEC. 7001. SHORT TITLE.

(a) IN GENERAL.—This subtitle may be cited as the “Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009”.

(b) SENSE OF THE SENATE.—It is the sense of the Senate that a biosimilars pathway balancing innovation and consumer interests should be established.

#### SEC. 7002. APPROVAL PATHWAY FOR BIOSIMILAR BIOLOGICAL PRODUCTS.

(a) LICENSURE OF BIOLOGICAL PRODUCTS AS BIOSIMILAR OR INTERCHANGEABLE.—Section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262) is amended—

- ◉ Η BPCI υπογράφηκε ως μέρος του νόμου περί δημόσιας υγείας τον Μάρτιο του 2010 από τον Πρόεδρο Ομπάμα
- ◉ Ανοίγει το δρόμο για την έγκριση βιολογικών προϊόντων που αποδεικνύονται **βιο-ομοειδή (biosimilar)** ή **εναλλάξιμα (interchangeable)** με προϊόν αναφοράς εγκεκριμένο από το FDA

- ◉ Η BPCI 351 (k) αίτηση πρέπει να περιέχει πληροφορίες που να αποδεικνύουν ότι το βιολογικό προϊόν:
  - ◉ Είναι **βιο-ομοειδές** με το προϊόν αναφοράς
  - ◉ Έχει τον **ίδιο μηχανισμό(ούς) δράσης** για τις προτεινόμενες ενδείξεις με το προϊόν αναφοράς
  - ◉ Οι **προτεινόμενες ενδείξεις** είναι οι εγκεκριμένες για το προϊόν αναφοράς
  - ◉ Έχει την **ίδια οδό χορήγησης, δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα** με το προϊόν αναφοράς
- ◉ Τα δεδομένα βιο-ομοιότητας πρέπει να προέρχονται από:
  - ◉ **Αναλυτικές μελέτες** όπου αποδεικνύεται ότι το προϊόν είναι «πολύ όμοιο» «highly similar» με το προϊόν αναφοράς παρά την ύπαρξη μικρών διαφορών στα κλινικά αδρανή συστατικά
  - ◉ **Μελέτες σε πειραματόζωα** (και μελέτες τοξικότητας)
  - ◉ **Κλινικές μελέτες** (ανοσογονικότητας, φαρμακοκινητικές/φραμακοδυναμικές, επαρκείς να δείξουν την **ασφάλεια, καθαρότητα και δραστικότητα** σε μια ή περισσότερες από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του προϊόντος αναφοράς)

---

# Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

April 2015  
Biosimilarity

## TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	1
BACKGROUND.....	2
QUESTIONS AND ANSWERS.....	4
I. BIOSIMILARITY OR INTERCHANGEABILITY.....	4
II. PROVISIONS RELATED TO REQUIREMENT TO SUBMIT A BLA FOR A "BIOLOGICAL PRODUCT".....	12
III. EXCLUSIVITY.....	15

- ◉ **Βιο-ομοιότητα:** Το βιολογικό προϊόν είναι **ιδιαίτερα όμοιο (highly similar)** με το προϊόν αναφοράς, και **δεν εμφανίζει κλινικά σημαντικές διαφορές** ως προς την ασφάλεια, καθαρότητα και ισχύ, με το προϊόν αναφοράς
- ◉ **Εναλλαξιμότητα:** Το βιολογικό προϊόν είναι
  - ◉ **βιο-ομοειδές** με το προϊόν αναφοράς,
  - ◉ **έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα** σε κάθε ασθενή με το προϊόν αναφοράς
  - ◉ **μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση η ασφάλεια και ο κίνδυνος μειωμένης απόκρισης από την εναλλαγή** είναι ο ίδιος με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του προϊόντος αναφοράς
- ◉ Περίοδος **αποκλειστικότητας** στο πρώτο εναλλάξιμο προϊόν

---

# Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product

## Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

April 2015  
Biosimilarity

### TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	SCOPE .....	2
III.	BACKGROUND .....	3
IV.	COMPLEXITIES OF PROTEIN PRODUCTS.....	4
A.	Nature of Protein Products and Related Scientific Consideration.....	5
B.	Manufacturing Process Considerations.....	5
V.	U.S.-LICENSED REFERENCE PRODUCT AND OTHER COMPARATORS .....	6
VI.	APPROACHES TO DEVELOPING AND ASSESSING EVIDENCE TO DEMONSTRATE BIOSIMILARITY .....	7
A.	Using a Stepwise Approach to Demonstrate Biosimilarity .....	7
B.	Using a <i>Totality-of-the-Evidence</i> Approach to Assess a Demonstration of Biosimilarity .....	8
VII.	DEMONSTRATING BIOSIMILARITY .....	9
A.	Structural Analyses.....	9
B.	Functional Assays .....	10
C.	Animal Data.....	11
1.	<i>Animal Toxicity Studies</i> .....	11
2.	<i>Inclusion of Animal PK and PD Measures</i> .....	13
3.	<i>Interpreting Animal Immunogenicity Results</i> .....	13
D.	Clinical Studies – General Considerations .....	13
1.	<i>Human Pharmacology Data</i> .....	14
2.	<i>Clinical Immunogenicity Assessment</i> .....	16
3.	<i>Comparative Clinical Studies</i> .....	18
4.	<i>Extrapolation of Clinical Data Across Indications</i> .....	21
VIII.	POSTMARKETING SAFETY MONITORING CONSIDERATIONS.....	22
IX.	CONSULTATION WITH FDA.....	22
	GLOSSARY.....	24

- ⊙ Περιγράφονται οι δυνατές προσεγγίσεις για την απόδειξη της βιο-ομοιότητας
- ⊙ Δίνονται οδηγίες για τις απαραίτητες προκλινικές και κλινικές μελέτες

---

# Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product

## Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

April 2015  
Biosimilarity

### TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND.....	2
III.	SCOPE.....	4
IV.	DEFINITIONS.....	5
V.	GENERAL PRINCIPLES.....	6
VI.	FACTORS FOR CONSIDERATION IN ASSESSING WHETHER PRODUCTS ARE HIGHLY SIMILAR.....	9
A.	Expression System.....	9
B.	Manufacturing Process.....	10
C.	Assessment of Physicochemical Properties.....	10
D.	Functional Activities.....	11
E.	Receptor Binding and Immunochemical Properties.....	12
F.	Impurities.....	12
G.	Reference Product and Reference Standards.....	13
H.	Finished Drug Product.....	14
I.	Stability.....	15
VII.	CONCLUSION.....	15
VIII.	RELEVANT GUIDANCES.....	16

- ◉ Επικεντρώνει στις αναλυτικές μελέτες που είναι απαραίτητες για την απόδειξη της ομοιότητας του προτεινόμενου βιο-ομοειδούς με το προϊόν αναφοράς
- ◉ Τονίζει τη σημασία του πλήρους αναλυτικού φυσικοχημικού και βιολογικού χαρακτηρισμού
- ◉ της εφαρμογής των νέων μεθόδων παραγωγής και της προσέγγισης “quality by design”
- ◉ και της ταυτοποίησης των παρτίδων που χρησιμοποιούνται για την απόδειξη της βιο-ομοιότητας

# Biosimilars

Below is a sortable listing of Biosimilarity Guidances.

Category	Title	Type	Date
Biosimilarity; Procedural	<a href="#"><u>Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants (PDF - 306KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM345649.pdf)</u></a>	Final Guidance	11/17/15
Biosimilarity	<a href="#"><u>Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (PDF - 169KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf)</u></a>	Final Guidance	04/28/15
Biosimilarity	<a href="#"><u>Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product (PDF - 144KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf)</u></a>	Final Guidance	04/28/15
Biosimilarity	<a href="#"><u>Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (PDF - 150KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf)</u></a>	Final Guidance	12/28/16
Procedural; Biosimilarity	<a href="#"><u>Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under (PDF - 99KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf)</u></a>	Draft Guidance	08/04/14
Biosimilarity	<a href="#"><u>Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (PDF - 104KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf)</u></a>	Draft Guidance	05/12/15
Biosimilars	<a href="#"><u>Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry (PDF - 107KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf)</u></a>	Final Guidance	04/28/15
Biosimilars	<a href="#"><u>Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry (PDF - 229KB) (/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf)</u></a>	Draft Guidance	01/17/17

# Εναλλαξιμότητα (Interchangeability)

- ▶ *Δυνατότητα εναλλαγής των φαρμακευτικών προϊόντων*: όταν ένα προϊόν εναλλάσσεται με ένα άλλο ισοδύναμο προϊόν στην κλινική πράξη χωρίς κίνδυνο ανεπιθύμητων για την υγεία του ασθενούς ενεργειών.
- ▶ Τα γενόσημα προϊόντα που θεωρούνται «βιοϊσοδύναμα», θεωρούνται επίσης και «θεραπευτικά ισοδύναμα» και συνεπώς εναλλάξιμα.
- ▶ Ο EMA δεν αναφέρεται στην δυνατότητα εναλλαγής ή υποκατάστασης όταν χορηγεί άδεια κυκλοφορίας ενός βιομοειδούς προϊόντος.



## Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)

### What is a biological medicine?

A biological medicine is a medicine that contains one or more active substances made by or derived from a biological source. Some of them may be already present in the human body and examples include proteins such as insulin, growth hormone and erythropoietins. The active substances of biological medicines are larger and more complex than those of non-biolog organisms are able to reproduce such complexity. Their complexity as produced may result in a degree of variability in molecules of the same a different batches of the medicine.

### What is a biosimilar medicine?

A biosimilar medicine is a biological medicine that is developed to be similar to a reference medicine (the 'reference medicine'). Biosimilars are not the same as generic medicines as they have different chemical structures and are considered to be identical to their reference medicine.

The active substance of a biosimilar and its reference medicine is essentially the same biological substance, though there may be minor differences due to their complex nature and production methods. Like the reference medicine, the biosimilar has a degree of natural variability. When approved, its variability and any differences between it and its reference medicine will have been shown not to affect safety or effectiveness.

An authorised biosimilar is generally used at the same dose to treat the same conditions. If there are specific precautions to be considered when taking the reference medicine, the same will generally apply to the biosimilar.

Biosimilars are usually authorised several years after the approval of the reference medicine. This is because the reference medicine benefits from a period of exclusivity, during which biosimilars cannot be authorised.

A list of all biosimilar medicines authorised centrally in the EU can be found on the [EMA website](#). Information on whether a medicine is a biosimilar medicine can be found in the medicine's summary of product characteristics (SmPC).

### How are biosimilar medicines evaluated in the EU?

Because the reference medicine has been authorised in the EU for several years and its clinical benefit is established, some studies carried out with the reference medicine may not need to be reproduced. Since 2003, a new EU pathway for approving biosimilar medicines has been in place. The main part of the evaluation is a comparison of the biosimilar with its reference medicine to show that there are no significant differences between them.

The relevant regulatory authority applies stringent criteria in their evaluation of the studies comparing the quality, safety and effectiveness of the two medicines. The studies on quality include comprehensive comparisons of the structure and biological activity of their active substances, while the studies on safety and effectiveness should show that there are no significant differences in their benefits and risks, including the risk of immune reactions.

Biosimilar medicines are manufactured following the same standards as for other medicines, and regulatory authorities perform periodic inspections of the manufacturing sites.

### How is the safety of biosimilar medicines monitored?

As for all medicines, the safety of biosimilar medicines is continuously monitored after authorisation. Each company is required to set up a system to monitor side effects reported with its medicines. Patients can also report suspected side effects themselves. The regulatory authorities evaluate the

### Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably?

The EMA evaluates biosimilar medicines for authorisation purposes. The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. For questions related to switching from one biological medicine to another, patients should speak to their doctor and pharmacist.



---

# Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry

## ***DRAFT GUIDANCE***

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ebla Ali-Ibrahim, 301-796-3691, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2017  
Biosimilars

*Contains Nonbinding Recommendations*

*Draft — Not for Implementation*

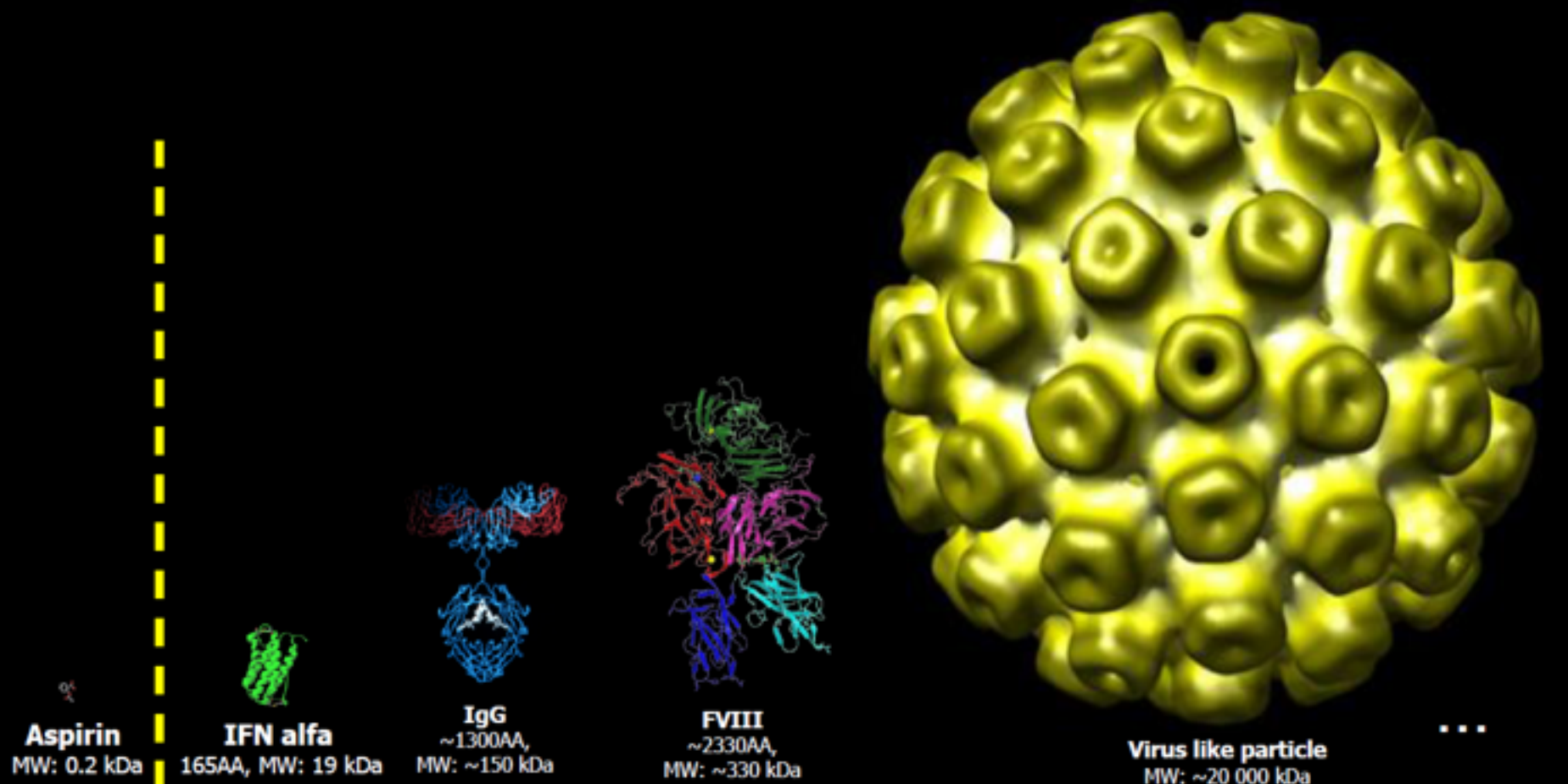
## TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND.....	2
III.	GENERAL PRINCIPLES.....	2
IV.	SCOPE.....	4
V.	FACTORS IMPACTING THE TYPE AND AMOUNT OF DATA AND INFORMATION NEEDED TO SUPPORT A DEMONSTRATION OF INTERCHANGEABILITY.....	5
A.	Product-Dependent Factors That May Impact the Data Needed to Support a Demonstration of Interchangeability.....	5
1.	Product Complexity and the Extent of Comparative and Functional Characterization.....	5
2.	Product-Specific Immunogenicity Risk.....	7
3.	Totality of Factors to Consider in Assessing the Data and Information Needed to Support a Demonstration of Interchangeability.....	7
B.	Biosimilar Product Postmarketing Data That May Impact the Data Needed to Support a Demonstration of Interchangeability.....	8
VI.	DATA AND INFORMATION NEEDED TO SUPPORT A DEMONSTRATION OF INTERCHANGEABILITY.....	9
A.	Considerations for the Design and Analysis of a Switching Study or Studies Needed to Support a Demonstration of Interchangeability.....	9
1.	Study Endpoints.....	10
2.	Study Design and Analysis.....	10
3.	Study Population.....	13
4.	Condition of Use To Be Studied.....	13
5.	Route of Administration.....	13
B.	Extrapolation of Data.....	14
VII.	USE OF A U.S.-LICENSED REFERENCE PRODUCT IN A SWITCHING STUDY OR STUDIES.....	15
VIII.	CONSIDERATIONS FOR DEVELOPING PRESENTATIONS FOR PROPOSED INTERCHANGEABLE PRODUCTS.....	16
A.	General Considerations.....	17
B.	Analysis of Proposed Presentations of Proposed Interchangeable Products.....	18
1.	Threshold Analyses.....	19
2.	Studies to Evaluate Differences That May Not Be Minor as Observed in Threshold Analyses.....	22
IX.	POSTMARKETING SAFETY MONITORING CONSIDERATIONS.....	23
APPENDIX A:	COMPARATIVE USE HUMAN FACTORS STUDIES.....	24
1.	Study Design Considerations.....	24
2.	Sample Size Considerations.....	26

# Συμπεράσματα

- ▶ Τα βιο-ομοειδή φάρμακα δεν μπορούν να θεωρηθούν «βιο-γενόσημα»
- ▶ Η έννοια της «βιοϊσοδυναμίας» δεν μπορεί να εφαρμοστεί στα βιολογικά φάρμακα
- ▶ Στην ΕΕ υπάρχει σε ισχύ νομικό/κανονιστικό πλαίσιο σχετικά με την έγκριση κυκλοφορίας βιο-ομοειδών που συνεχώς αναθεωρείται/συμπληρώνεται
- ▶ Γενικές και εξειδικευμένες οδηγίες για συγκεκριμένες κατηγορίες προϊόντων
- ▶ Σχέδιο αντιμετώπισης των κινδύνων/φαρμακοεπαγρύπνηση
- ▶ Οι αρχές έγκρισης δεν εγγυώνται την εναλλαγή των βιο-ομοειδών

# Spectrum of complexity



Chemicals

Recombinant DNA  
technology

Blood-  
derived

Immunologicals

Advanced  
therapy

1837  
2017  
ΧΡΟΝΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

**Ευχαριστώ πολύ  
για την προσοχή σας**

