



SANDOZ

BIOPHARMACEUTICALS

**Innovadores en producto,
biosimilares por registro.**

Javier Garrido

Business Unit Manager

Barcelona, 29 de Junio de 2009

a Novartis company

Agenda

- **INTRODUCCIÓN**
- **PROCEDIMIENTO REGISTRO BIOSIMILAR**
- **MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- **COMERCIALIZACIÓN**
 - **BARRERAS DE ENTRADA**
- **CONCLUSIÓN**

INTRODUCCIÓN

- **SANDOZ es pionera en el registro y licencia de nuevas versiones de medicamentos biológicos existentes (EMA – “Biosimilars”, FDA – “Follow on proteins” (NDA), Health Canada: ‘Subsequent Entry Biologic’ (NDA), etc).**
- **Los medicamentos biosimilares son versiones autorizadas de medicamentos biológicos existentes cuya patente ha expirado.**
- **La EMA autoriza las nuevas versiones de medicamentos biológicos por procedimiento biosimilar, siguiendo indicaciones claramente definidas de seguridad, calidad y eficacia comparable al medicamento de referencia.**
- **La calidad de los todos los medicamentos biológicos (Biosimilares o No biosimilares) se evalúa utilizando las mismas normas.**

INTRODUCCIÓN

Biosimilar:

“Término de REGISTRO”

“NO es científico, ni médico, ni Farmacéutico”

PROCEDIMIENTO REGISTRO BIOSIMILAR

¿Qué es un medicamento biosimilar?

Un medicamento biosimilar es *un medicamento parecido* a otro medicamento biológico que ya ha sido autorizado (el “medicamento biológico de referencia”). *El principio activo de un medicamento biosimilar es parecido* al del medicamento de referencia.

Londres, 22 de junio de 2007

Doc. Ref. EMEA/540496/2007

“7 productos biológicos autorizados por procedimiento biosimilar en Europa (5 mismo principio activo, 2 son principio activo parecido)”.

PROCEDIMIENTO REGISTRO BIOSIMILAR

Biológicos Autorizados por la EMEA bajo Normativa Biosimilar, 2009

	Marca	Principio Activo	Producto Referencia	Año	Comercialización España
1	Omnitrope	Somatropina - GH	Genotropin (Somatropina - GH)	2006	2007
2	Valtropin	Somatropina - GH	Humatrope (Somatropina - GH)	2006	NO
3	Binocrit (Epoetin Alfa Hexal, Abseamed)	Epoetia Alfa	Eprex / Erypo (Epoetina Alfa)	2007	2009
4	Retacrit	Epoetin Zeta *	Eprex / Erypo (Epoetina Alfa)	2008	2008
5	Silapo	Epoetin Zeta *	Eprex / Erypo (Epoetina Alfa)	2008	NO
6	Ratiograstim	G-CSF filgrastim	Neupogen (G-CSF filgrastim)	2008	2009
7	Zarzio (Filgrastim Hexal)	G-CSF filgrastim	Neupogen (G-CSF filgrastim)	2009	2009

* Principio activo Parecido

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La naturaleza exacta de las proteínas derivadas biotecnológicamente depende del proceso de fabricación concreto que se utilice.

“EL PRODUCTO ES EL PROCESO”

Un medicamento biológico tiene diferencias después de un cambio del proceso productivo y puede provocar cambios en su eficacia y/o seguridad (ej. Diferencias inter-lotes)

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

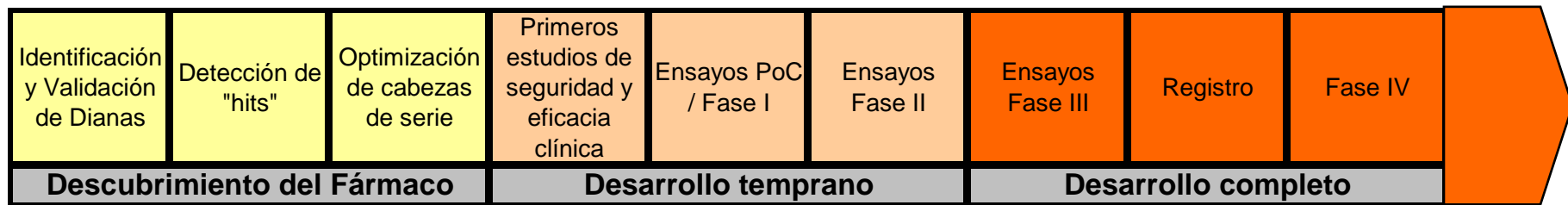
CLASIFICACIÓN:

- INNOVADORES CON PATENTE
- INNOVADORES PATENTE EXPIRADA (registro “biosimilar” , “follow on proteins” , “Subsequent Entry Biologic”).

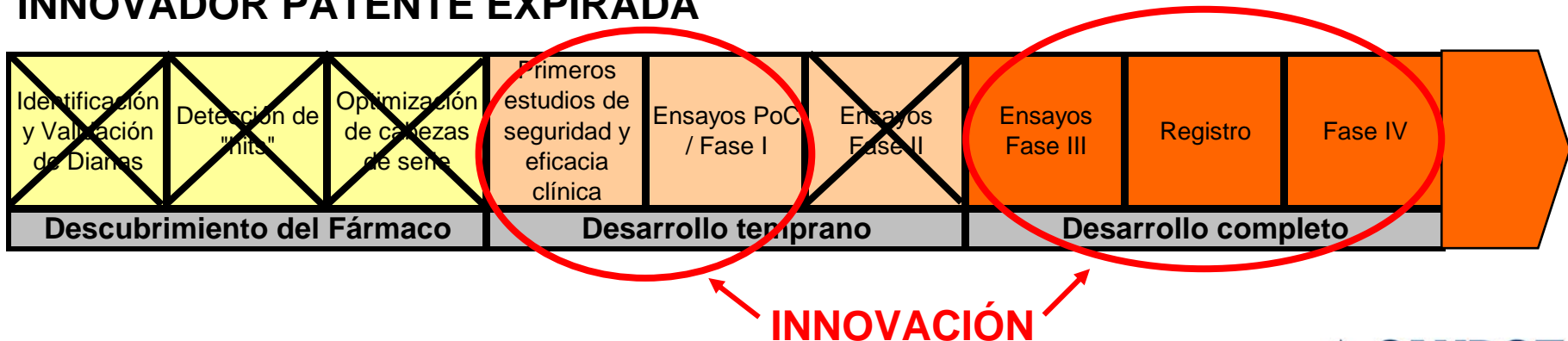
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1) DESARROLLO CLÍNICO Y PRE-CLÍNICO

INNOVADOR CON PATENTE



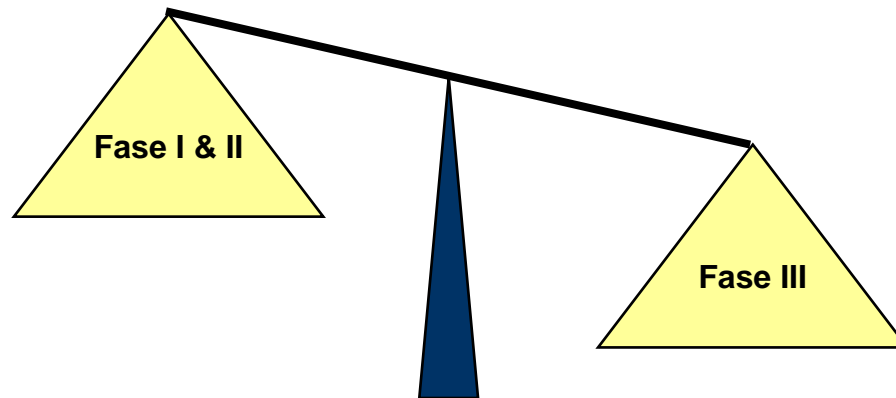
INNOVADOR PATENTE EXPIRADA



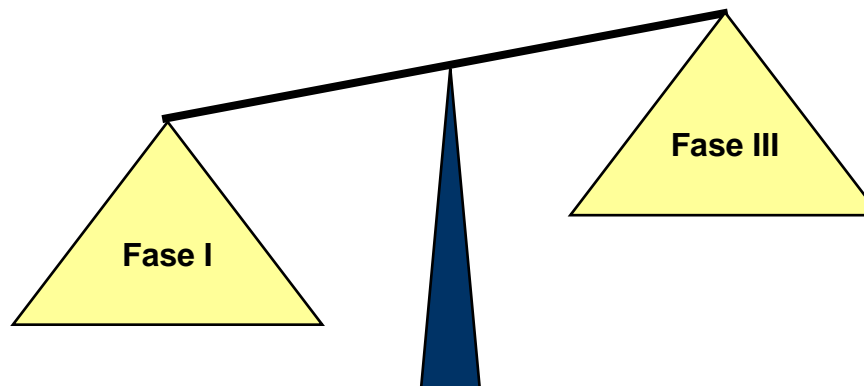
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

2) DESARROLLO CLÍNICO

INNOVADOR CON PATENTE

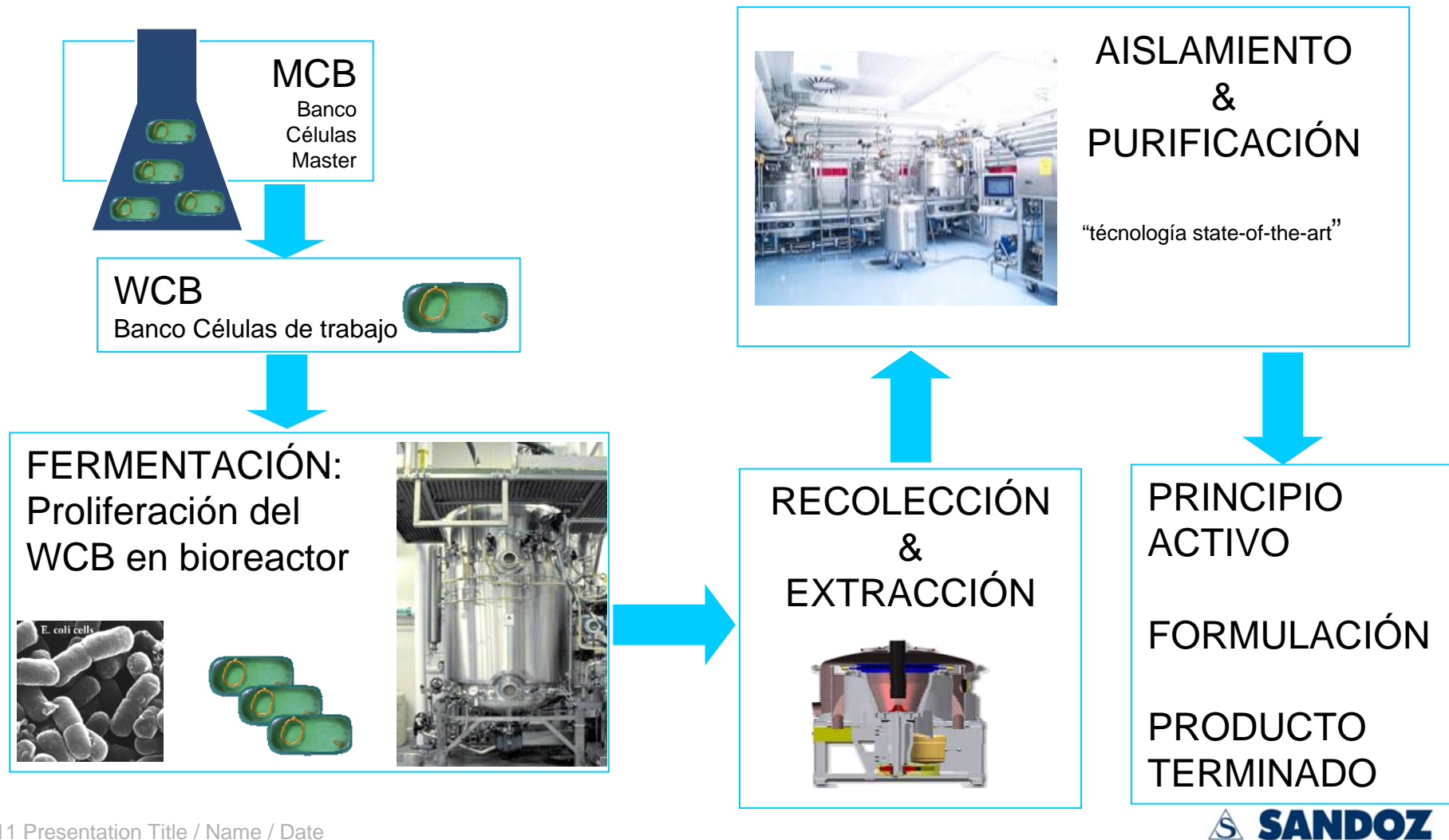


INNOVADOR PATENTE EXPIRADA



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3) PROCESO DE FABRICACIÓN



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Ejemplo Medicamento Biofarmacéutico (Somatropina – GH):

1. NUTROPIN (Genetech / Ipsen) 1985 – ORIGINAL INNOVADOR

- Patentes {
- 2. GENOTONORM / GENOTROPIN (Pfizer)
 - 3. HUMATROPE (Lilly)
 - 4. NORDITROPIN (Novo Nordisk)
 - 5. SAIZEN (Merck Serono)
 - 6. ZOMACTON (Ferring)
- Biosimilar {
- 7. OMNITROPE (Sandoz)

¿Son Innovadores / diferentes?

SI

¿En qué?

**Proceso, administración,
formulación, desarrollo clínico
indicaciones, presentaciones, etc.**

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Ejemplo HIPOTÉTICO Medicamento biológico:

“MARCA 1” ANTICUERPO MONOCLONAL (INNOVADOR CON PATENTE)

- “Principio activo X”
- Indicaciones en Artritis Reumatoide
- Registrado en 1989
- Administración Intramuscular

“MARCA 2” ANTICUERPO MONOCLONAL (INNOVADOR PATENTE EXPIRADA)

- “Principio activo X”
- Indicaciones Oncológicas
- Registro en 2010
- Administración Subcutánea

¿El producto con “MARCA 2” sería registrado y autorizado por procedimiento biosimilar?

SI

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

¿Por qué los Medicamentos Biológicos con el mismo principio activo son diferentes?

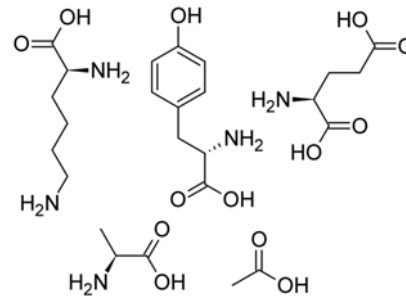
Químico

Co-polímeros

Biológicos

Insulina

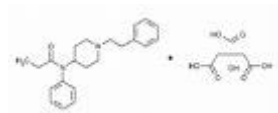
Acetato Glatiramero



Acetil Salicílico



Fentanilo

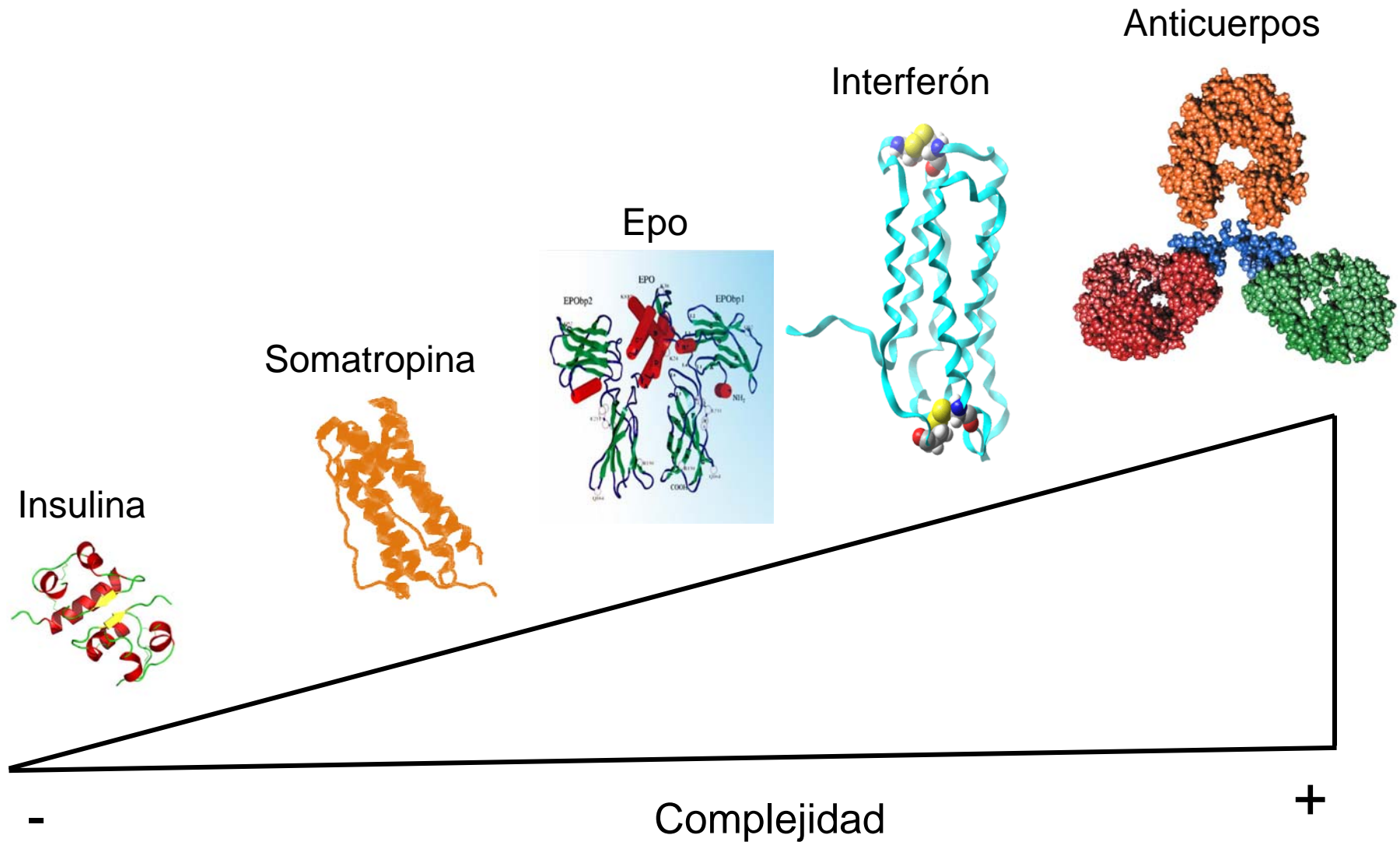


Complejidad

+

 SANDOZ

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



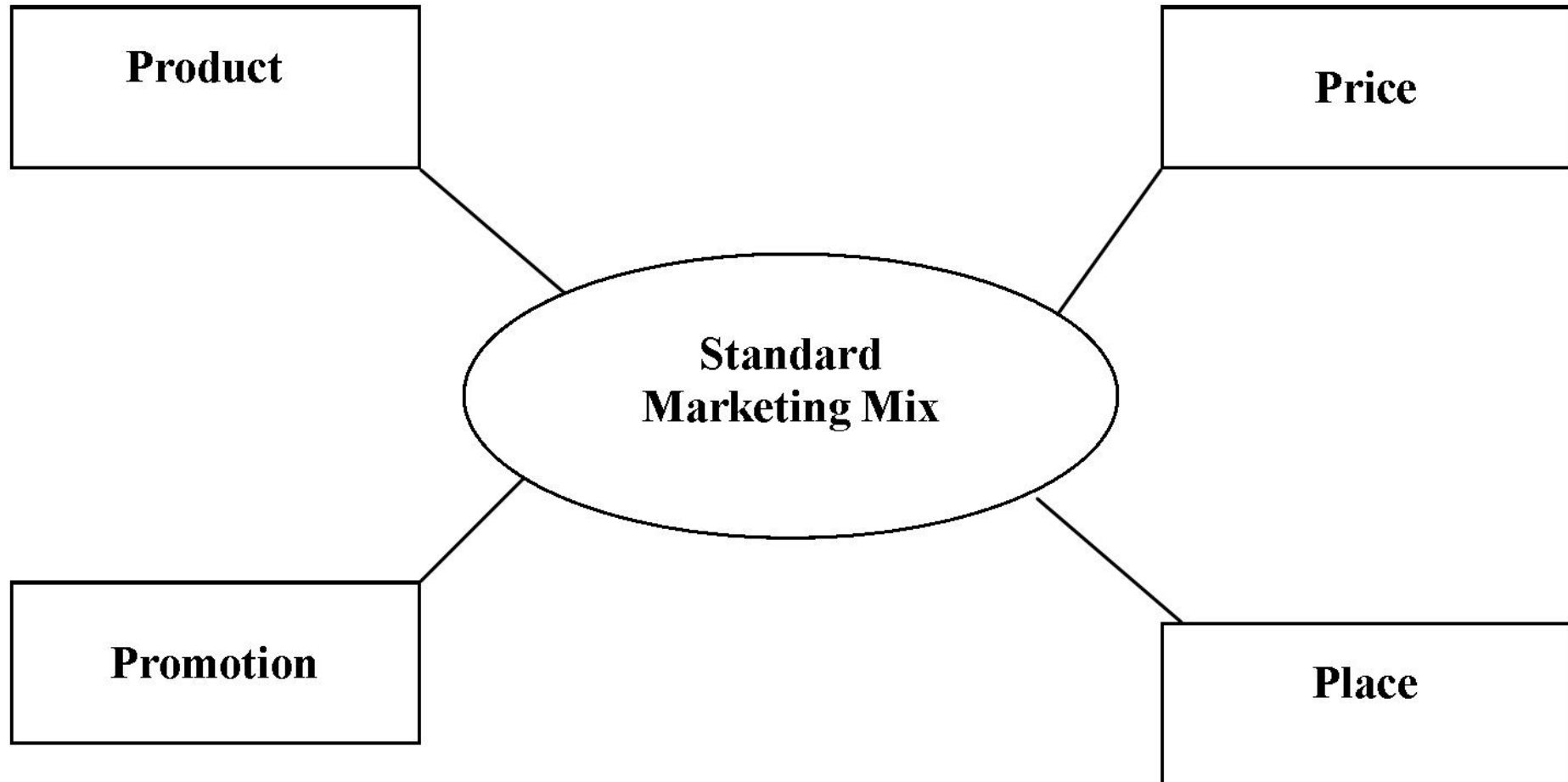
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

“Incluso la mismas proteínas endógenas no son exactamente iguales de un individuo a otro”

COMERCIALIZACIÓN



COMERCIALIZACIÓN



COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

ADMINISTRACIÓN PÚBLICA:

- 1) Política de precios
- 2) Requisitos de Seguridad y Eficacia
- 4) Intercambio terapéutico
- 5) Concursos Públicos y contratación pública

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

- No hay suficiente experiencia en ensayos clínicos:

Binocrit[®] (Epoetina Alfa)

3 fase I (240 pacientes)

5 fase III & IIIb (2.042 pacientes)

1 fase IV (1500 pacientes)

Table 5: Ongoing and future studies for Binocrit

Study	Status	Phase	Profile	n	Publication
Study INJ-5	Completed	I	Healthy volunteers (IV)	80	Under review by journal
Study INJ-6	Completed	I	Healthy volunteers (SC)	80	Accepted for publication
Study INJ-12	Completed	I	Healthy volunteers (SC)	80	Under review by journal
Study INJ-9	Completed	III	Anaemia due to renal failure (IV)	478	Accepted for publication
Study INJ-11	Completed	III	Anaemia due to chemotherapy (SC)	114	Accepted for publication
PASS Study	In progress	IV	Anaemia due to renal failure (IV)	1500	N/A
Study INJ-17	In progress	III	Anaemia due to renal failure (SC)	300	N/A
Study INJ-304	In progress	III	Anaemia due to renal failure (SC)	500	N/A
Study INJ-305	To start	IIIb	Anaemia due to renal failure (SC, IV)	650	N/A
Potential total				3018	

Profile refers to the population recruited; n refers to the number of patients, intended to be treated. Study INJ 305 does not include new patients (these transfer from other studies) but does accrue more patient year data.

EJHPPractice – 2009; 15(2):34-40

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

Omnitrope® (Somatropina): 4 Fase I (133 pacientes)

Study	Design	Objective	N	Duration	Dose
EP2K99Phi SUSA	Double-blind, randomised, 2-way cross-over, placebo-controlled study	Phase I safety study in healthy volunteers to assess the safety, tolerance and pharmacokinetics of Omnitrope lyophilised formulation. Feasibility study to demonstrate that continuous i.v infusion of octreotide is effective to suppress endogenous GH secretion in healthy subjects	12	2 weeks	5 mg single dose s.c.
EP2K99Phi USA	Double-blind, randomised, 2-way cross-over, controlled study	Phase I study in healthy volunteers to compare the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety between Omnitrope lyophilised formulation and reference product*	25	2 weeks	5 mg single dose s.c.
EP2K00Phi AQ	Double-blind, randomised, 2-way cross-over, controlled study	Phase I study in healthy volunteers to compare the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety between Omnitrope lyophilised formulation and Omnitrope 3.3 mg/ml liquid formulation	24	2 weeks	5 mg single dose s.c.
EP00-104	Double-blind, randomised, 3-way cross-over, controlled study	Phase I study in healthy volunteers to compare the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety between Omnitrope 5mg/ml lyophilised formulation, Omnitrope 3.3 mg/ml liquid formulation and the reference product*	36	5 weeks	5 mg single dose s.c.
EP00-105	Double-blind, randomised, 3-way cross-over, controlled study	Phase I study in healthy volunteers to compare the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety between Omnitrope 5mg/ml lyophilised formulation, Omnitrope 6.7 mg/ml liquid formulation and the reference product*	36	5 weeks	5 mg single dose s.c.

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

**Omnitrope® (Somatropina): 3 Fase III (431 pacientes)
4 Fase IV (600 pacientes)**

Study	Status	Phase	n	Months
"AQ Study" (3 Parts)	Ongoing	III	260	96
"LYO Study" EP2K-02-Phill-Lyo	Completed	III	101	24
EP2K-00-PhIIIb-E	Completed	IIIb	70	24
EP00401	Ongoing	IV (Pharmacovigilance)		Treatment period
EP00402	Ongoing	IV (Pharmacovigilance)		120
EP00502 (PATRO)	Ongoing	IV (Pharmacovigilance)		120
EP00503 (PATRO)	Ongoing	IV (Pharmacovigilance)		120

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

- No son el mismo producto, son similares:

Table 2: Methods applied for comparison of protein structure, binding and biological activity

Molecular attributes	Methods	Binocrit	Reference product	International standard
Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing	✓	✓	✓
Higher-order structure, conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA	✓	✓	✓
Post-translational modifications, glycan structure conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD	✓	✓	✓
Polarity, charge, isoforms	RP-HPLC, CZE	✓	✓	✓
Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC	✓	✓	✓
Binding	Cell assays, SPR, ELISA	✓	✓	✓
Biological activity	Cell assays, <i>In vivo</i> assay	✓	✓	✓

LC-MS: liquid chromatography-mass spectroscopy; MALDI: matrix assisted laser desorption/ionisation; MS: mass spectroscopy; TOF: time of flight; UV CD: ultraviolet circular dichroism, NMR: nuclear magnetic resonance; SPR: surface plasmon resonance spectroscopy, ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay; GC-MS: gas chromatography-mass spectroscopy; HPAEC-PAD: high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection; RP-HPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography; CZE: Capillary zone electrophoresis; SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis; SEC: size exclusion chromatography; AF4: asymmetrical flow field-flow fractionation; AUC: analytical ultracentrifugation

Figure 2: Comparison of peptide mapping profiles

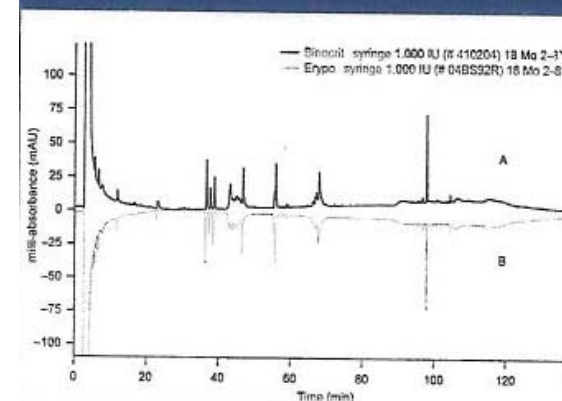
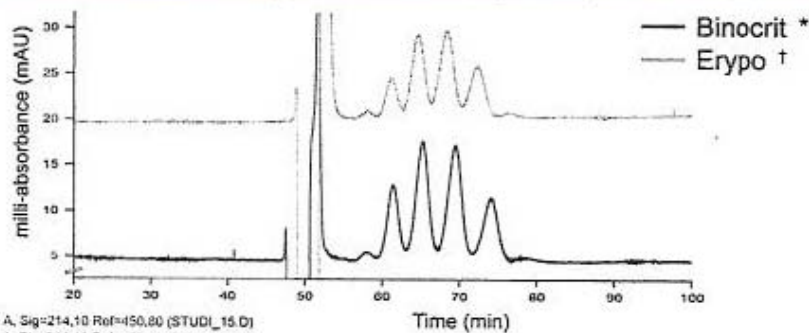


Table 2. Results of Binocrit (A) and Erypo (B) peptide mapping profiles.
 CADI A. Erypo 1000 IU (# 04BS22R) 18 Mo 2-8°C

The comparison of peptide mapping profiles of one batch each of Binocrit (A) and epoetin alfa (B) which were stored for 18 months at the intended storage conditions of 2-8°C. The intact glycoproteins were digested with the protease trypsin and the resulting peptides separated by RP-HPLC using a C18-column. The applied method is one of the routinely applied methods for release of Binocrit drug product. The results demonstrate that both proteins have an identical amino acid sequence.

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

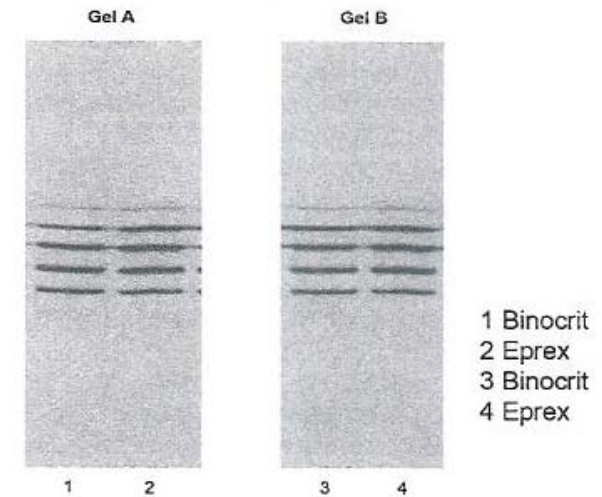
Figure 4a: Comparison of the isoform pattern of Binocrit and comparator epoetin alfa capillary zone electrophoresis



*DAD1 A, Sig=214,10 Ref=450,80 (STUDI_15.D)
†DAD1 A, Sig=214,10 Ref=450,80 (STUDI_04.D)

The method is used for release of drug substance as well as drug product. Both products show six isoforms.

Figure 4b: Comparison of the isoform pattern for Binocrit and comparator product epoetin alfa by isoelectric focusing gel electrophoresis

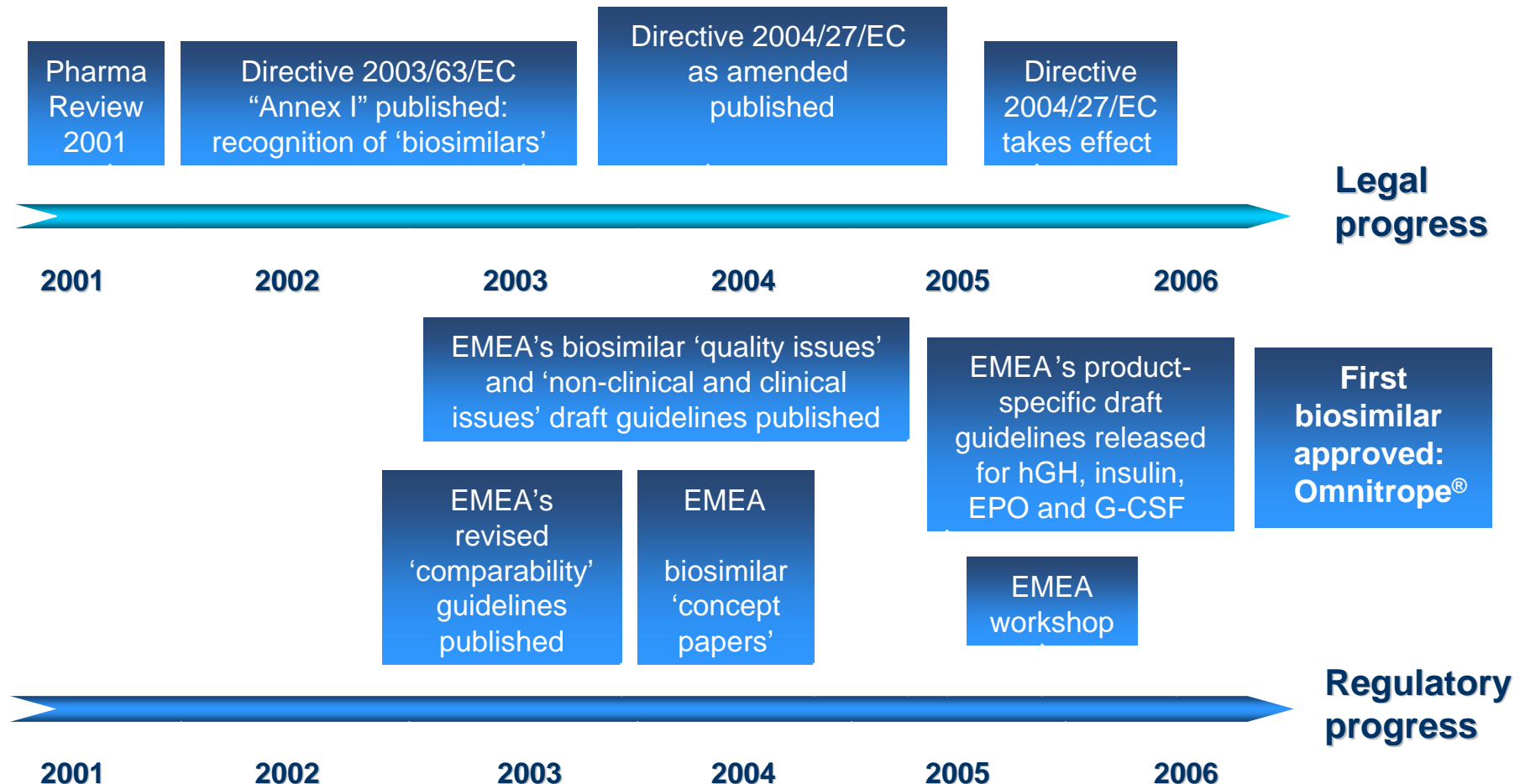


1 Binocrit
2 Eprex
3 Binocrit
4 Eprex

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

- Son peligrosos, ¿cómo los han autorizado??

Desarrollo del procedimiento de autorización biosimilar de la EMEA



COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

- Hay que proteger a la molécula original, que son los que innovan:

1) La inversión en I+D de un medicamento Biológico con patente expirada supone un 25% a un 30% de la inversión total de un biológico con patente.

2) El 85% de la inversión de ambos se produce antes de su autorización comercial, el 15% restante durante la gestión del ciclo del producto

3) Cálculo:

INVERSIÓN EN I+D (INNOVADOR CON PATENTE)

	% Inversión	AÑOS	Millones €
Descubrimiento, Preclínica, Clínica y Autorización	85%	10	85
Gestión del Ciclo de Producto	15%	??	15
TOTAL INVERSIÓN:			100

INVERSIÓN EN I+D (INNOVADOR PATENTE EXPIRADA)

	% Inversión	AÑOS	Millones €
Preclínica, Clínica y Autorización	85%	6	21
Gestión del Ciclo de Producto	15%	??	
TOTAL INVERSIÓN:			25

COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA

- Dudosa calidad de producción:

Sandoz/Novartis biopharmaceuticals: state-of-the-art facilities



COMERCIALIZACIÓN: BARRERAS DE ENTRADA



Microbial:
inside the fermentation
plant

Cell Culture:
mammalian cell culture
fermentation area



Cell Culture:
40 L and
160 L seed fermenters
of the 3,000 L line

Cell Culture:
purification area



CONCLUSIÓN

GENÉRICOS vs BIOLÓGICOS CON PATENTE vs BIOLÓGICOS PATENTE EXPIRADA

	Genéricos	Biológicos Patente Expirada	Biológicos con Patente
Mercado	Maduro ←	Maduro	Nuevo →
Patentes	NO	Parciales (tecnológicas & Nuevas Indicaciones)	SI
Inversión	1 año 500,000 € a 1 M €	6 años 25 - 30 M€	12 años 100 M €
Moléculas	Pequeñas Hasta 5000 daltons (=5 KDa) ej. Ac. Acetilsalicílico (108.2 daltons)	Macromoléculas Entre 5 kDa y 500 kDa ej. Somatropina 22 kDa	Macromoléculas Entre 5 kDa y 500 kDa ej. Herceptin® Roche (Trastuzumab) 146 kDa ←
Producción	Síntesis química Fermentaciones microbianas simples Analíticas simples	Líneas celulares genéticamente modificadas Procedimientos complejos de fermentación Procedimientos complejos de purificación Formulación Procedimientos complejos de análisis	Líneas celulares genéticamente modificadas Procedimientos complejos de fermentación Procedimientos complejos de purificación Formulación Procedimientos complejos de análisis ←
Pre-clínica	-	Ensayos in vitro e in vivo Estudios de Toxicidad Estudios de tolerancia local	Ensayos in vitro e in vivo Estudios de Toxicidad Estudios de tolerancia local ←
Clínica	Estudios de Bioequivalencia en absorción y eliminación 20 - 40 Pacientes	Estudios de Bioequivalencia en absorción y eliminación Estudios Fase III Estudios fase IIIb / IV Estudios Farmacovigilancia postautorización a largo plazo Plan de Gestión de riesgos 500 -1000 Pacientes	Estudios Fase I (absorción y eliminación) Fase II Estudios Fase III Estudios fase IIIb / IV Estudios Farmacovigilancia postautorización a largo plazo Plan de Gestión de riesgos 2000 - 5000 Pacientes ←
Autorización	"Medicamento Genérico" EFG Descentralizado o centralizado	"Medicamento Biosimilar" "Follow on" (USA) Centralizado	Centralizado →
Sustitución	SI - Automática (Farmacéutico o Médico)	NO	NO ←

CONCLUSIÓN

Los nuevos medicamentos biológicos con patente expirada deben hacer más competitivos los mercados maduros a los que se dirigen:

- Posibilitando el acceso a medicamentos biológicos a un mayor número de pacientes.
- Modulando el gasto de fármacos biológicos que ya supone casi la mitad del gasto en total en medicamentos.