Creative Clinical Research

10 Jahre Biosimilars – eine Übersicht

Dr. Julia Schüler, BioMedServices

Webinar CCR

17. November 2016

Agenda

1) Was sind Biosimilars?
2) Wettbewerb, Produkte am Markt & in der Pipeline
3) Marktprognosen & Aktueller Markt
4) 10 Jahre Biosimilars –
   Status Quo in Deutschland und Ausblick

Was sind Biosimilars?

- Abgrenzung zu Generika
- Definition
- Unterschiede zu Originator-Präparaten
- Abgrenzung zu Bioidenticals, Biomimics, Biobetter & Biosuperiors

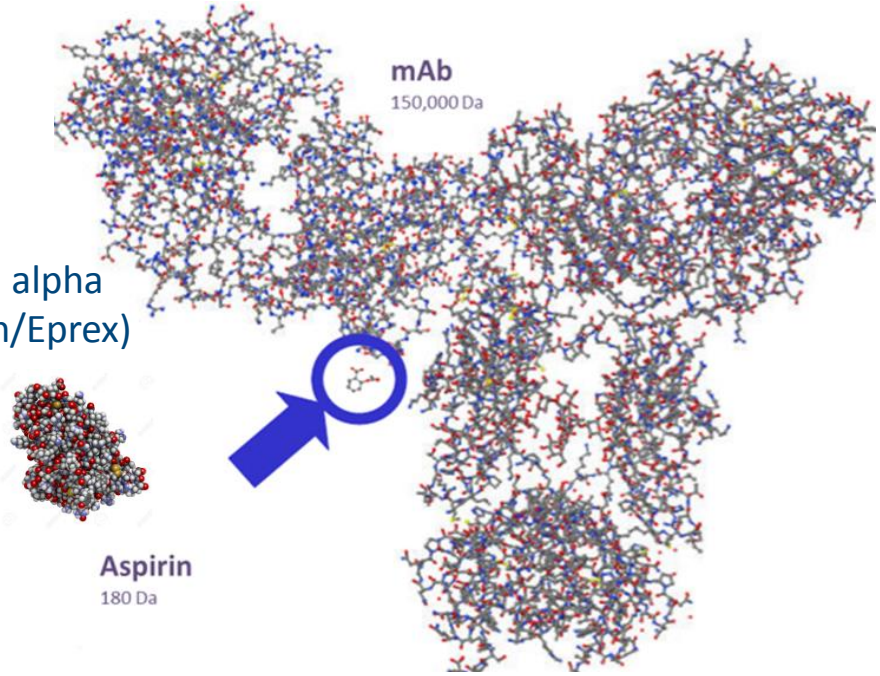
Biosimilar ≠ “Bio-Generika”

Creative Clinical Research

Acetylsalicylsäure
(Aspirin)

Acetaminophen
(Paracetamol)

Epoetin alpha
(Epogen/Eprex)



	Generika
Wirk-substanz	• Kleine, einfache Moleküle • Häufig orale Gabe
Struktur	• Atomgenau definiert • Analytisch einfach zu charakterisieren
Produktion	• Chemische Synthese • Stabile, einfache Prozesse

Definition Biosimilar

- Ein Biosimilar ist eine “Kopie/Nachahmung” eines zugelassenen Biologikums
- Nachweis in umfangreichen Vergleichbarkeitsstudien

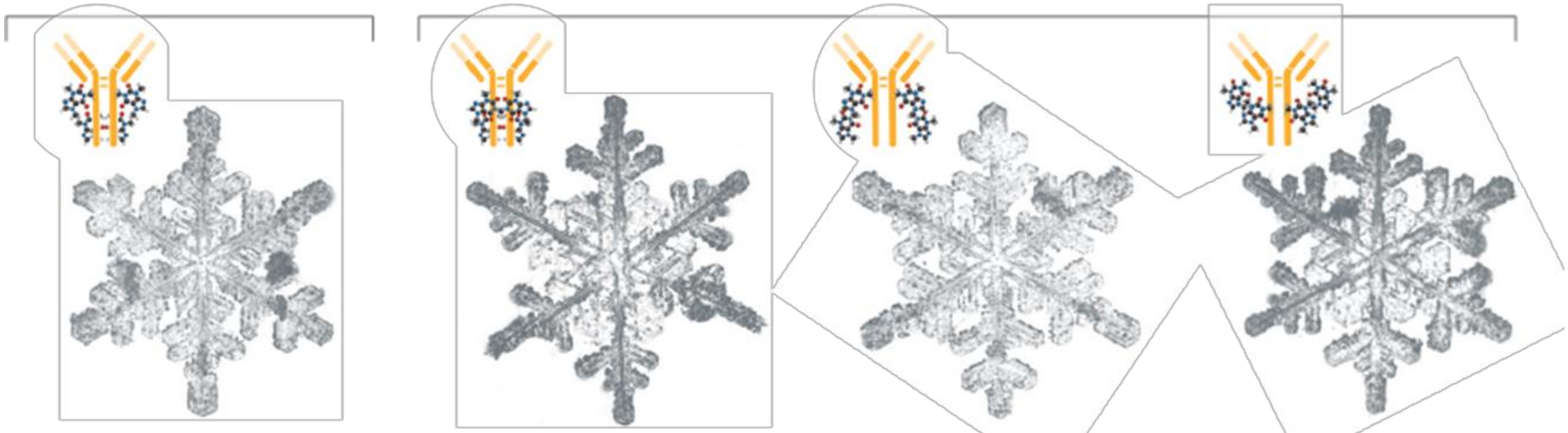
	Generika	Biosimilar
Klinische Entwicklung	• Nachweis der Bioäquivalenz • Keine weiteren Studien notwendig	• Nachweis dass biologische Aktivität, physikochemische & immunologische Eigenschaften, Sicherheit & Wirksamkeit ähnlich • Phase I + III vorgeschrieben
Austausch Apotheke	Möglich	In D nicht möglich

Biosimilars = Biologika ähnlich zum Originatorprodukt

Creative Clinical Research

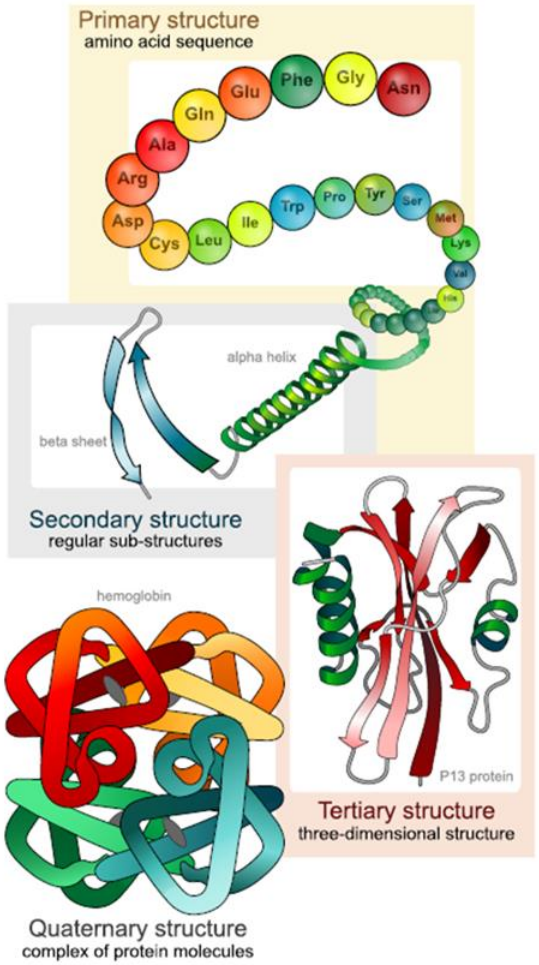
Just like these pictures slightly differ, so will a biosimilar to its reference product.

Original biologic *Biosimilars*



http://www.amgenbiosimilars.com/the-science/critical-quality-attributes/ http://www.amgenbiosimilars.com/the-basics/what-are-biosimilars/

Komplexe Moleküle & komplexer Produktionsprozess…



Komplexe 3-D Proteinstruktur
mit molekularer Variabilität

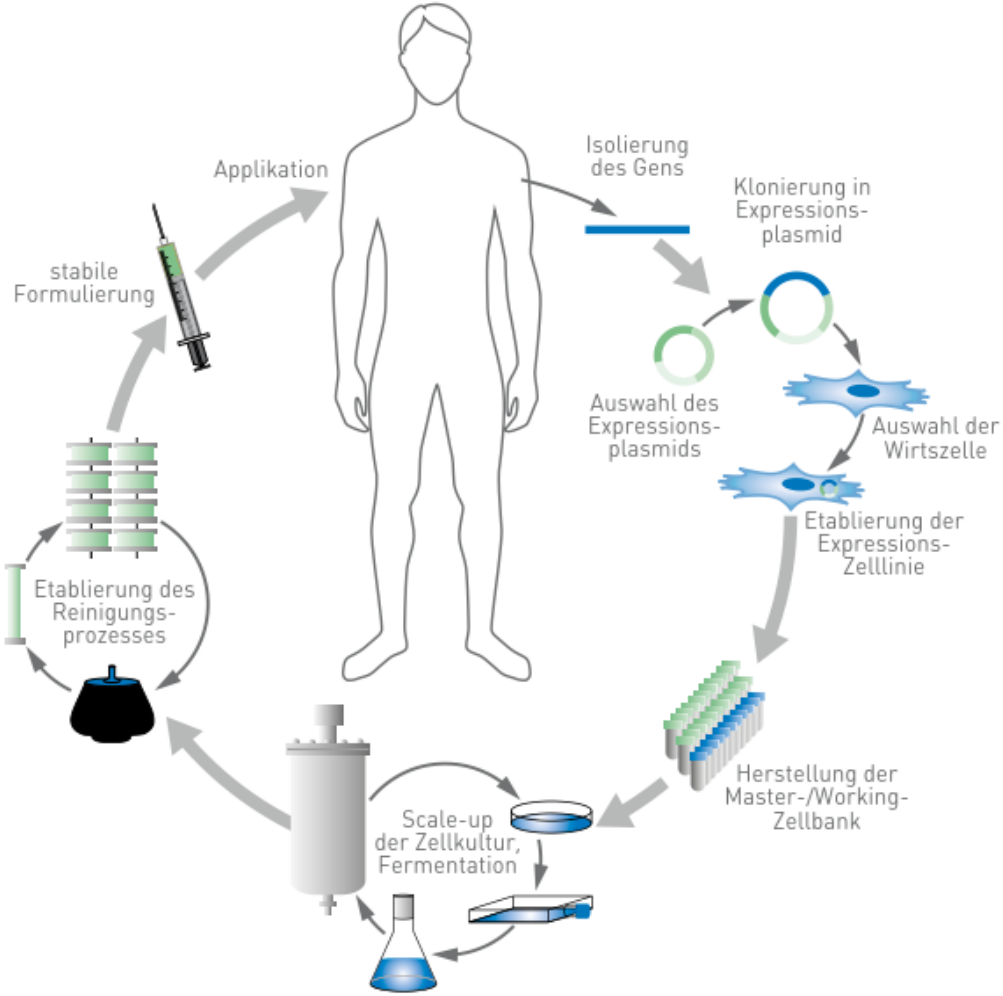
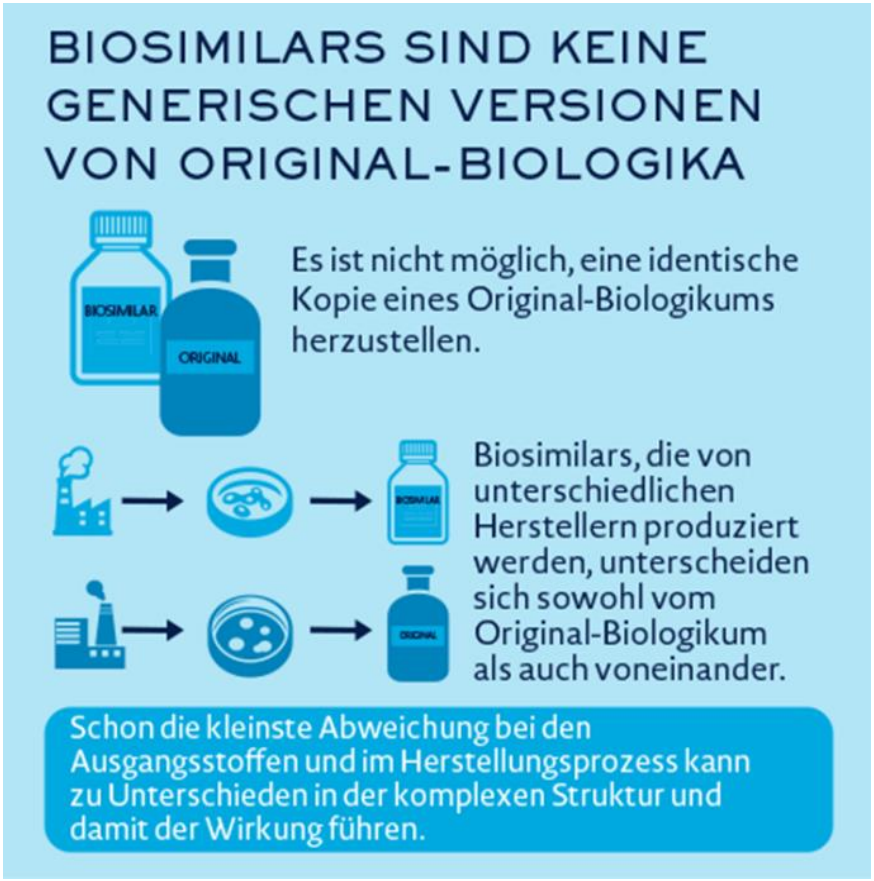


Abb. 5: **Herstellung eines rekombinanten Arzneimittels**

Quelle: Biosimilars Handbuch, Pro Generika e.V. 2014

… erzeugen Variabilitäten



https://www.psoriasis-gespraeche.de/biosimilars/

Produktionsschritt	Mögliche Variabilität
Klonierung DNA-Sequenz in Vektor	Gensequenz oder Vektor unterschiedlich
Transfer in Wirtszelle für Proteinexpression	Zelllinie oder Expressionssystem unterschiedlich
Zellexpansion	Zelllinie, Wachstumsmedium oder Expansionsmethode unterschiedlich
Zellproduktion in Bioreaktoren	Zelllinie, Wachstumsmedium oder Bedingungen im Bioreaktor unterschiedlich
Separation über Filtern oder Zentrifugieren	Bedingungen unterschiedlich
Aufreinigung über Chromatographie	Bindungs- oder Ablösebedingungen unterschiedlich
Charakterisierung und Stabilität der gereinigten Bulk-Substanz	Methoden, Reagenzien und Referenzierungs-Standards unterschiedlich

Quelle: American Pharmacists Association 2011, übersetzt aus http://gabi-journal.net/barriers-to-market-uptake-of-biosimilars-in-the-us.html

Auch beim Originator gibt es Abweichungen – gewollt & ungewollt

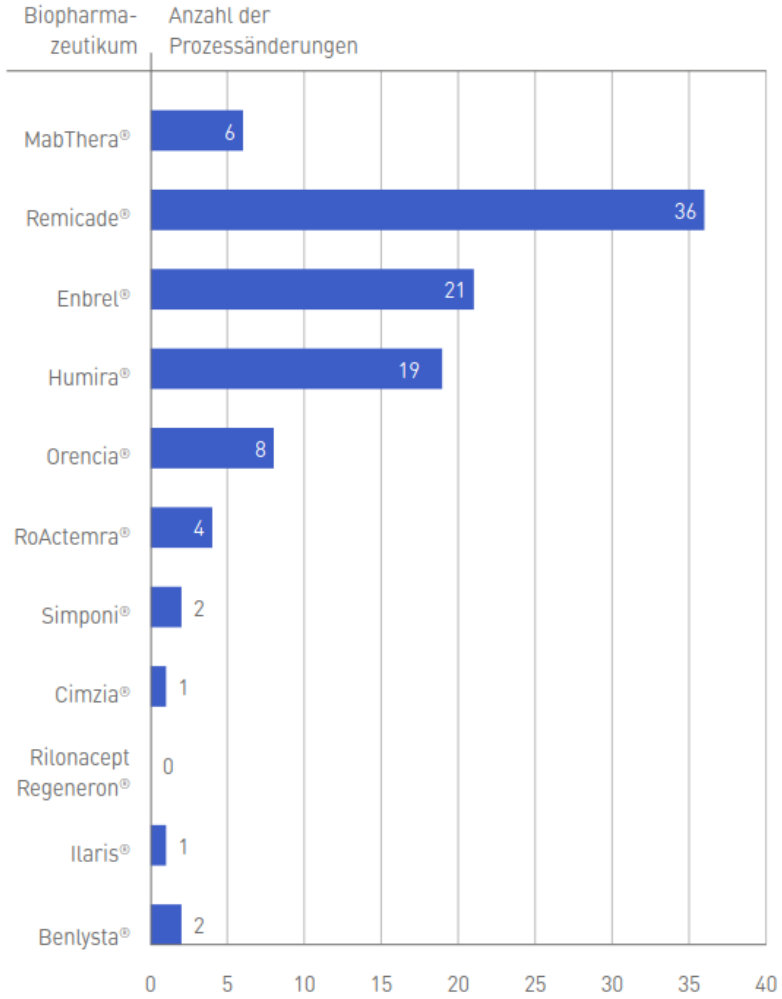
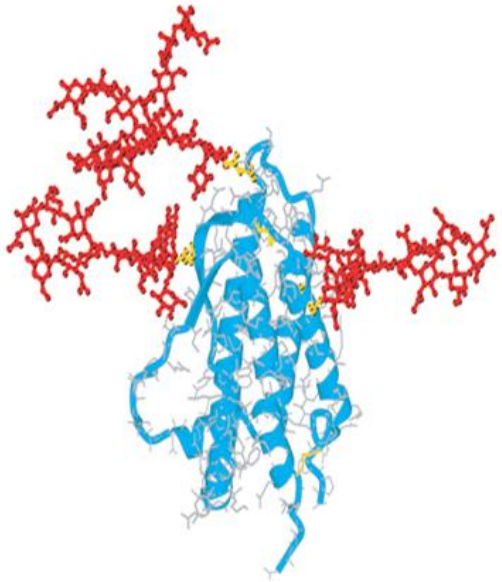


Abb. 7: Bei der EMA dokumentierte Prozessänderungen für zugelassene Biopharmazeutika[9]

Quelle: Biosimilars Handbuch, Pro Generika e.V. 2014



Beispiel Epoetin

2 Disulphid-Brücken
3 N-Glykosilierungen
2 O-Glykosilierungen
Verschiedene Typen an Zucker
C-terminale Trunkierung
Masse = 27948±285
nicht glykosiliert 18240±4

Sogar der kontrollierteste biotechnologische Produktionsprozess produziert ein Spektrum an 100.000den Molekülen
– alle mit unterschiedlichen Aktivitäten, Halbwertszeiten und potenzieller Immugenität

Biosimilars, Bioidenticals, Biomimics, Biobetter & Biosuperiors

Creative Clinical Research

Bio…	Erklärung
Biosimilar	**Nachahmer**produkte/Kopien von Biologika
Bioidenticals	Biologika & Biosimilars aus **derselben Produktion** und möglicherweise **unterschiedlichen Handelsnamen** z.B. Biosimilar für Infliximab (Remicade), Remsima (Mundipharma) und Inflektra (Hospira) stammen aus der Produktion von Celltrion in Süd Korea
Biomimics (=intended copies)	Kopien von Biologika, die **nicht den Zulassungsprozess** für Biosimilars durchlaufen haben, der den Regularien der **EMA** entspricht z.B. Zulassungen in Südamerika, China & Indien
Biobetter	**Optimierte** Biologika: Abänderung Proteinsequenz, Formulierung, Verkleinerung oder Vergrößerung von Molekülen, Glykosylierung => verbesserte Wirksamkeit und/oder längere Halbwertszeit, geringere Toxizität oder Immunogenität z.B. Lantus (vs. hGH) Aranesp (vs. Epogen), aber auch Perjeta (Pertuzumab, Bindung an anderer Stelle im Zielmolekül)
Biosuperiors	= Biobetter

Biosimilar Begriffe weltweit

- Similar Biotherapeutic Products (WHO)
- Similar Biological Medicinal Products (EU/TGA)
- “biological products shown to be biosimilar to, or interchangeable with, an FDA-licensed biological reference product” (US FDA)
- follow-on biologics (PMDA, Japan) and
- subsequent entry biologics (Health Canada)

Wettbewerb , Produkte am Markt & in der Pipeline

Europäische Firmen führend

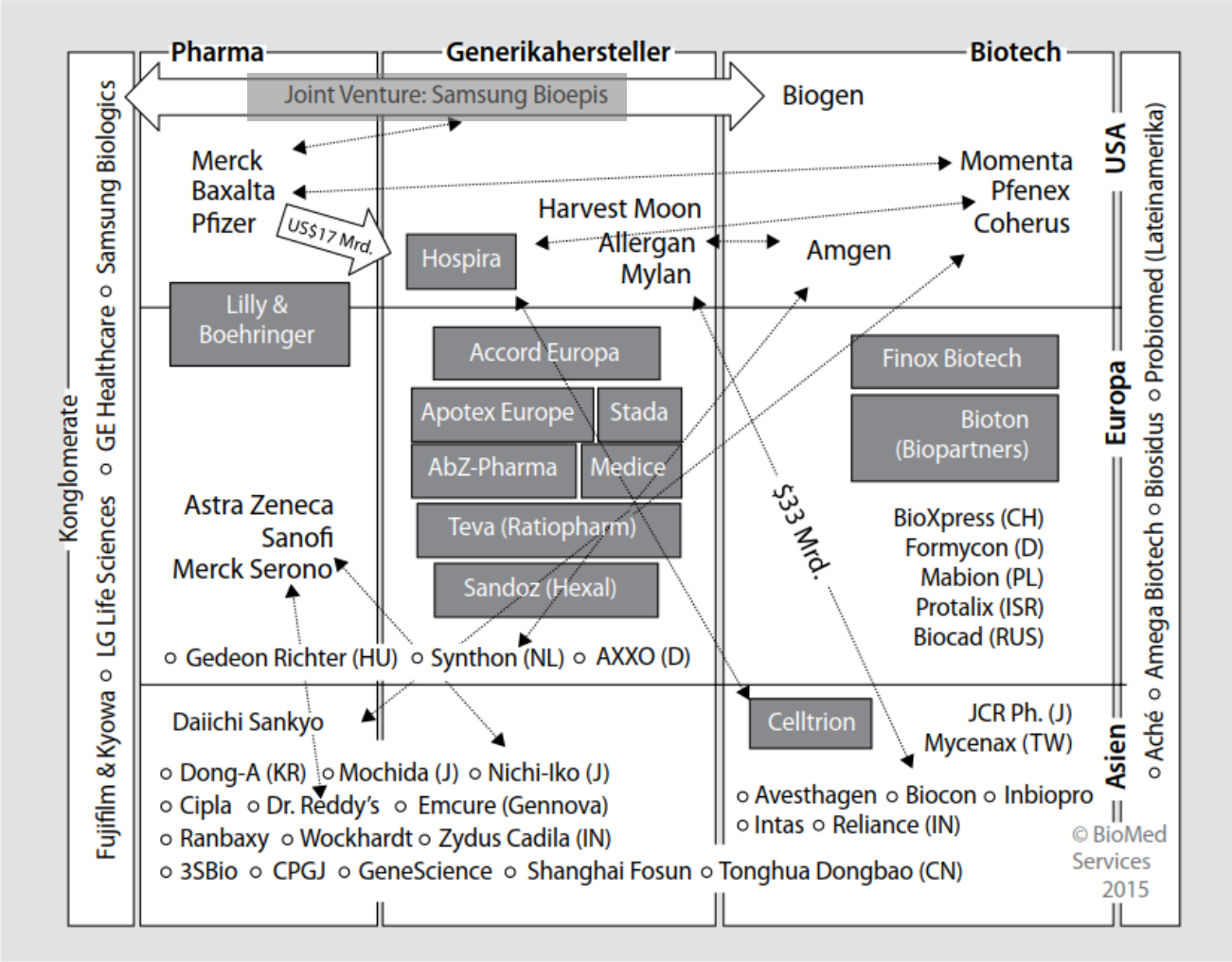


Abb. 3.22 Ausgewählte Firmen mit Biosimilar-Aktivitäten. Mit grauem Kasten hinterlegt: mit EMA-Zulassung; Pfeile symbolisieren Partnerschaften

Quelle: Schüler, Julia, Die Biotechnologie-Industrie, Springer 2016

Europa ist Vorreiter mit 22 Biosimilars zu 8 Originalprodukten

Creative Clinical Research

Tab. 3.20 Biologika mit bereits erfolgtem Patentablauf und ihre in Europa zugelassenen Biosimilars. (Quelle: BioMedServices (2015) nach EMA (2015) und biosimilarz (2015))

Handelsname	Wirkstoff	Zul. (EU oder US) Innovator/Anmelder	Patentablauf	Biosimilar (von)	Zul. (EMA)
Genotropin	Somatropin	02/1991 (EU) 08/1995 (US) Genentech (< Roche)/ Pharmacia (< Pfizer)	2003 (EU)	Omnitrope (Sandoz)	04/2006
Humatrope	Somatropin	03/1987 (US) 06/1988 (EU) Genentech (< Roche)/ Lilly	2003 (EU)	Valtropin[a]/Somatropin BP (BioPartners < Bioton)	04/2006 08/2013
Eprex (≙ Epogen)	Epoetin alfa	11/88 (EU): Amgen/Janssen (zu J&J) 06/1989 (US): Amgen	12/2004 (EU)	Abseamed (Medice) Binocrit (Sandoz) Epoetin alfa (Hexal < Sandoz)	08/2007
	Epoetin zeta			Retacrit (Hospira < Pfizer) Silapo (Stada)	12/2007
Neupogen	Filgrastim	02/1991 (US) 07/1991 (EU) Amgen	08/2006 (EU)	Biograstim (AbZ-Pharma) Filgrastim Ratiopharm[a] Ratiograstim (Ratiopharm < Teva) TevaGrastim (Teva)	09/2008
				Filgrastim Hexal (Hexal < Sandoz) Zarzio (Sandoz)	02/2009
				Nivestim (Hospira < Pfizer)	06/2010
				Grastofil (Apotex/Stada)	10/2013
				Accofil (Accord Healthcare)	09/2014
Gonal-f	Follitropin alfa	10/1995 (EU) 09/1997 (US) Serono (< Merck KGaA)	2009 (EU)	Ovaleap (Merckle Biotech < Teva)	09/2013
				Bemfola (Finox Biotech)	03/2014
Remicade	Infliximab	08/1998 (US) 08/1999 (EU) Centocor (< J&J)	02/2015 (EU)	Inflectra (Hospira < Pfizer) Remsima (Celltrion/Mundipharma)	09/2013
Lantus	Insulin glargin	04/06/2000 (US/EU) Aventis (< Sanofi)	08/2014 (EU)	Abasaglar (Lilly und Boehringer Ingelheim)	09/2014

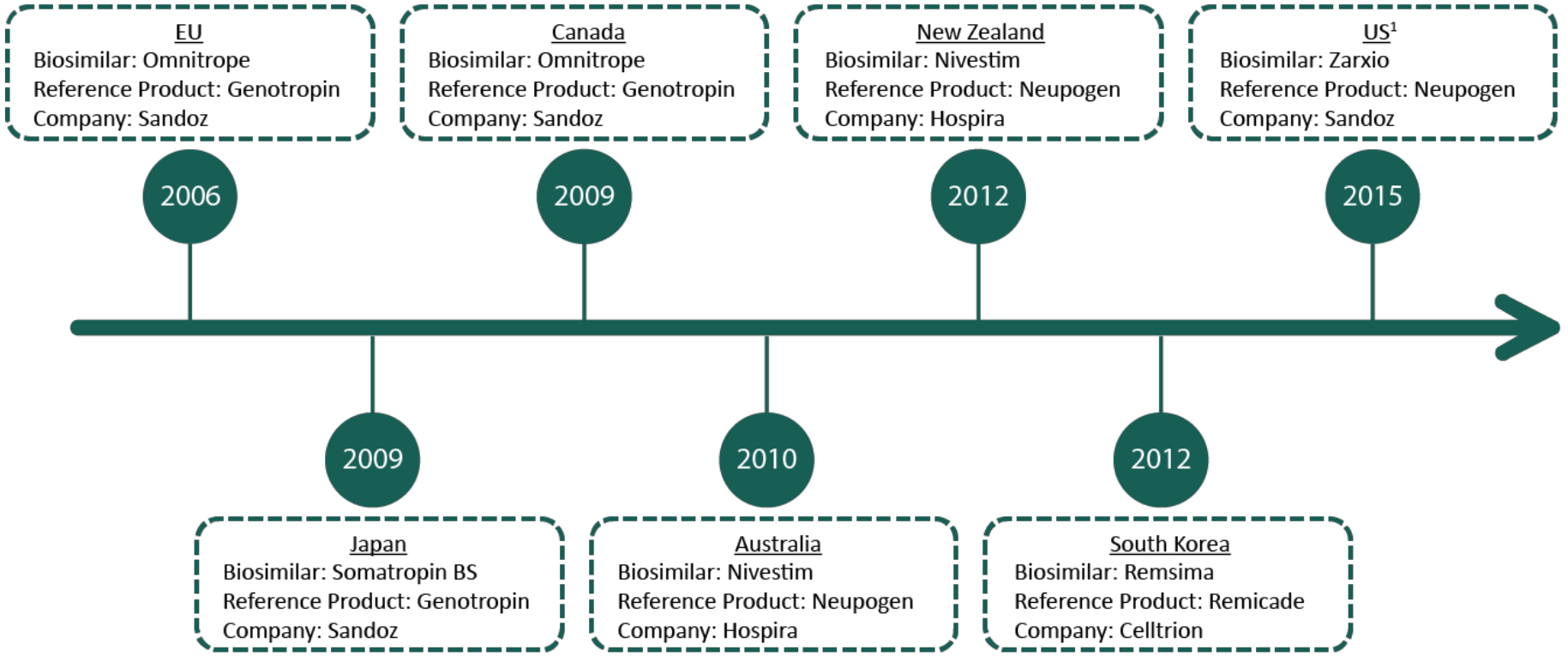
Zulassungen bis Ende 2014, [a]vom Markt genommen, < mittlerweile gehörend zu, *Zul.* Zulassung

Handelsname	Wirkstoff	Zul. (EU oder US) Innovator/Anmelder	Patentablauf	Biosimilar (von)	Zul. (EMA)
Enbrel	Etanercept	11/1998 (US): Immunex (<Amgen) 02/2000 (EU): Pfizer	2015 (EU)	Benepati (Samsung Bioepis, JV Samsung Biologicals und Biogen)	01/16
Remicade	Infliximab	08/1998 (US): Centocor (<J&J) 08/1999 (EU)	2015 (EU) 2018 (US)	Flixabi (Samsung Bioepis, JV Samsung Biologicals und Biogen)	05/16

Quelle: Schüler, Julia, Die Biotechnologie-Industrie, Springer 2016

Erste Biosimilars nach Land

Figure 2 - First Biosimilars Approved in Key Regions – By Date of Approval and Country



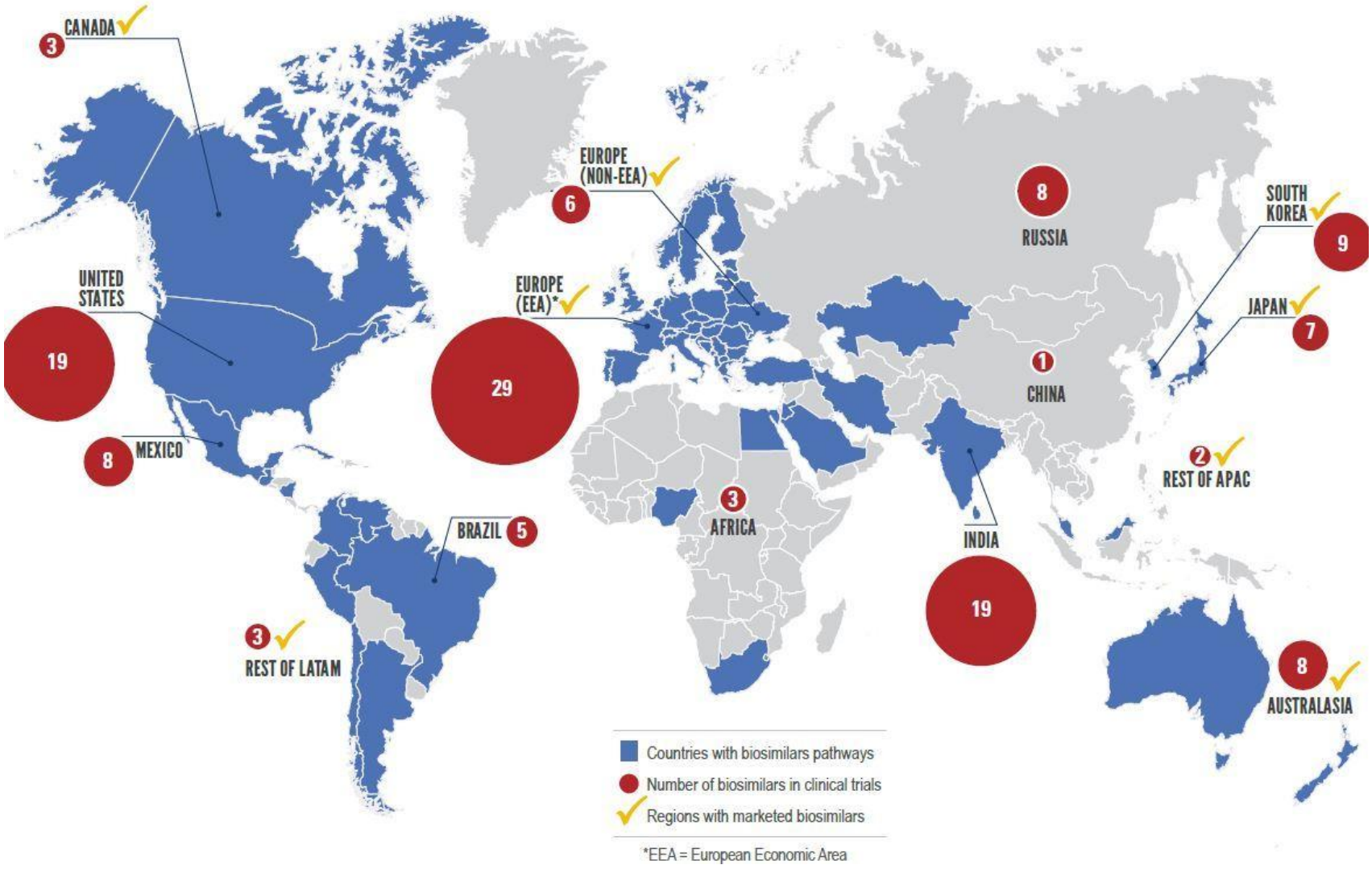
Note: 1) Amgen has successfully filed an injunction pending appeal with the US Federal Circuit court to prevent Sandoz from marketing Zarxio; the appeal asserts patent and procedural violations by Sandoz, and is still pending at the court as of June 4, 2015

Launched 09/2015

Source: Biosimilarz; Express Scripts; Generics and Biosimilars Initiative

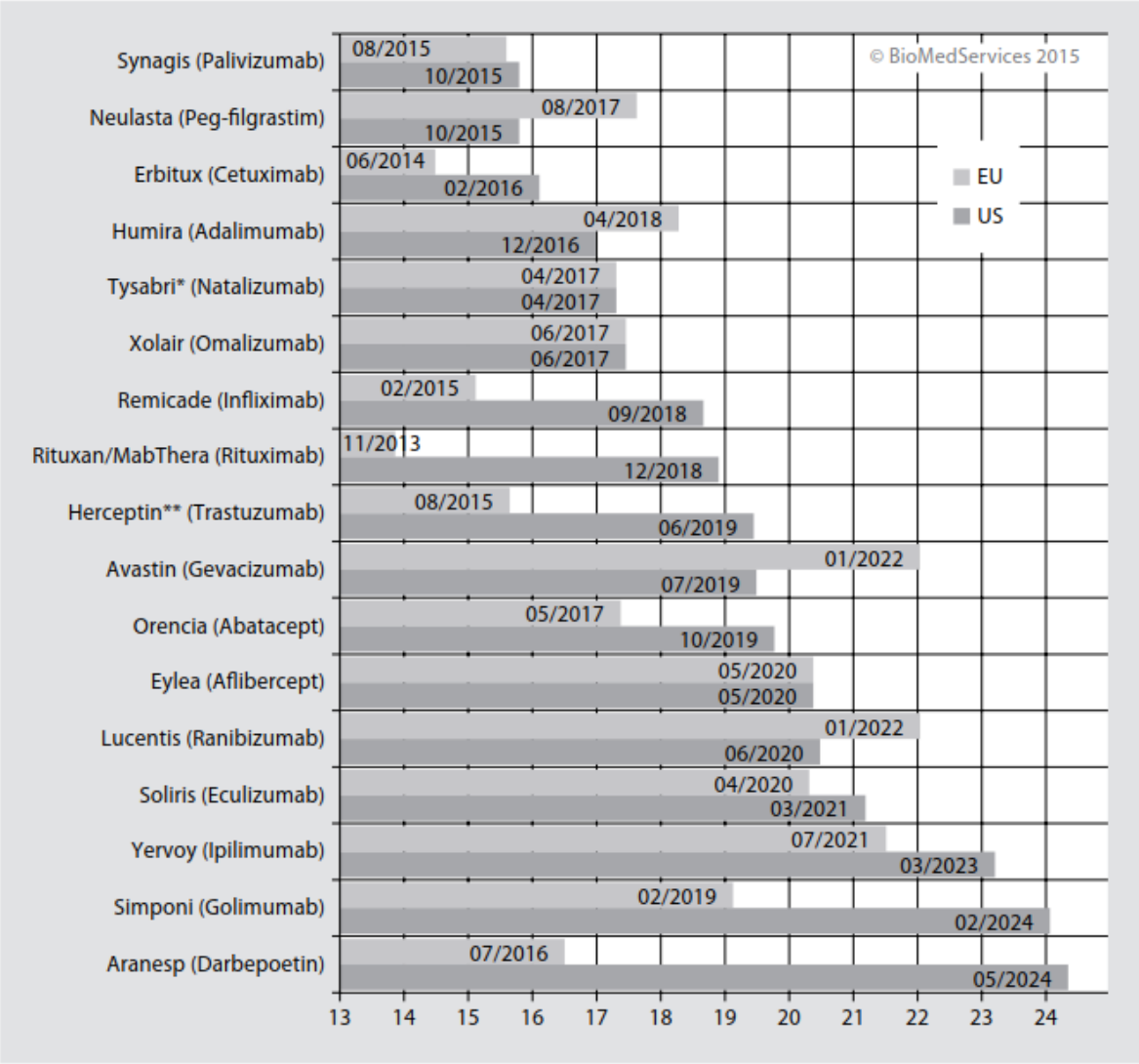
http://www.thesmartcube.com/images/default-source/default-album/graphic1_biosimilar_2015-06-05.png?sfvrsn=0

In der Pipeline nach Land



http://www.hcrnetwork.com/biosimilars-market-in-the-us-2015/

Bevorstehende Patentabläufe



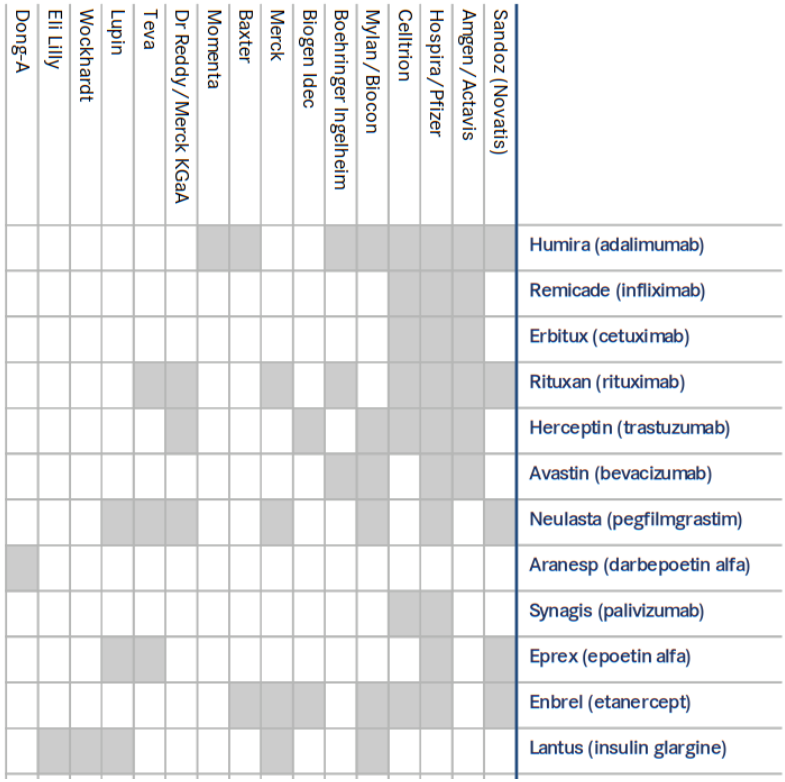


Abb. 3.23 Ausgewählte Biologika und ihr Zeitpunkt ablaufender Exklusivität. Erstellt nach GaBI online (2011) unter Aktualisierung der Daten. *vermutlich verlängert bis 2020, **in Großbritannien bereits Juli 2014

Quellen: Schüler, Julia - Die Biotechnologie-Industrie, Springer 2016; ApoBank 2015

In der Pipeline nach Firma & Original

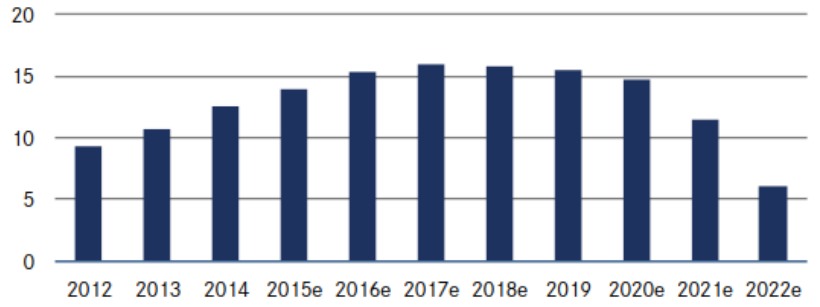
Creative Clinical Research

Ausgewählte Produkte (Umsatz 2015 in Mrd. $)	Pfizer (US) >Hospira	Celltrion (Korea)	Sandoz (CH)	Amgen (US)	Pfenex (US)	Mylan (US) & Biocon (IN)	BioXpress Therapeutics (CH)	Biogen (US) & Samsung	Andere
Zahl/Firma	8	6	6	6	6	6	5	5	
Humira (14)	Ph3	#	Ph3	**FDA! EMA**		Ph3	#	**EMA**	LG Life Sciences, Fujifilm, Momenta/Shire, BI, Oncobiologics/Viropro, Coherus, Biocad, Merck
Rituxan (7,3)	Ph3	**EMA**	**EMA**	Ph3			#		iBio & GE, Oncobiologics/Viropro, Stada/GedeonRichter, Biocad, Mabion, Merck, BI
Lantus (7,1)						#		**EMA/FDA**	Lilly/BI (**FDA** Jan 16, Launch Dez); US Merck (**FDA**)
Avastin (6,9)	Ph3	Ph3		Ph3		Ph3	#	Ph3	
Herceptin (6,8)	Ph3			Ph3		**EMA**	#	**EMA**	Oncobiologics/Viropro, Stada/GedeonRichter
Remicade (5,8) (2014: 9,2)	Ph3	**FDA!**		Ph1			#	**FDA**	Epirus, Nichiiko, Biocad, HarvestMoon
Enbrel (5,4)		Ph3	**FDA EMA**			Ph3			HarvestMoon, Avesthagen, LG LifeSciences, Coherus, Protalix
Neulasta (4,7)	Ph1		~~**FDA**~~ **EMA**		Ph1	Ph3			Coherus **(FDA),** Stada/GedeonRichter **(EMA)**
Lucentis (3,6)					Ph3		#		Bioeq/Formycon (Ph3)
Forteo (1,4)					Ph3				Stada/GedeonRichter (**EMA ,** Zul. Jan2017e)
Cimzia (1,2)					Ph1				

Quelle: BioMedServices 2016

Beispiel Humira (adalimumab)

Umsatzrückgänge von Humira (ab 2015 geschätzt) in Mrd. USD



Quelle: Bloomberg (Konsensusschätzungen)

	USA	EU
Zulassung	Dez 2002	Sep 2003
Patentablauf	Dez 2016	Apr 2018

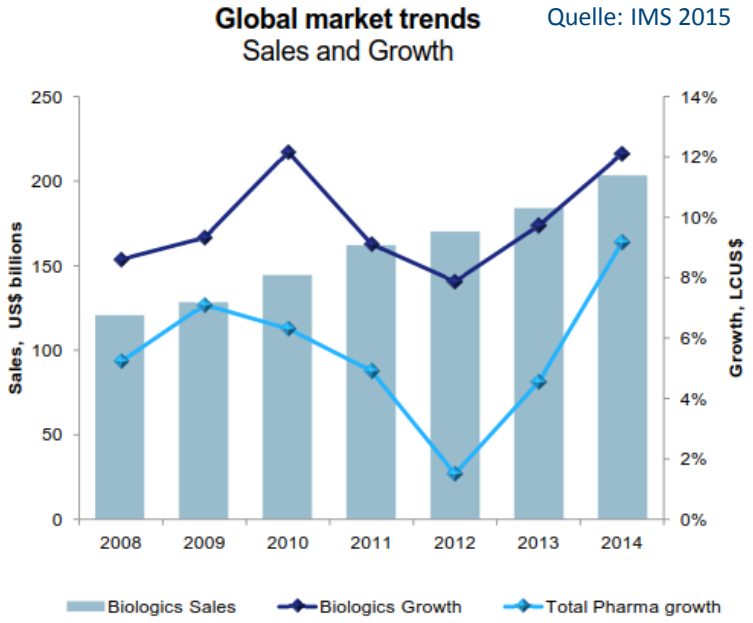
Table 1: Biosimilars and non-originator biologicals* of adalimumab approved or in development

Company name, Country	Product name	Stage of development
AET BioTech/BioXpress Therapeutics, Germany/Switzerland	-	Biosimilar in pipeline. Development partnership announced in November 2012 [2]
Amgen, USA	ABP 501	Phase III trials ongoing in the European Union and the US [3]. Positive results from phase III trial in arthritis announced in February 2015 [4]. Approved by US FDA in September 2016 [5] and submitted to EMA for approval in December 2015 [6]
Boehringer Ingelheim, Germany	BI695501	Phase I studies in Belgium and New Zealand completed in 2012 and 2015 [7,8]. Phase III study expected to be completed in December 2016 [8].
Coherus Biosciences, USA	CHS-1420	Pharmacokinetic study completed in August 2014 [9]
Fujifilm/Kyowa Hakko Kirin (Fujifilm Kyowa Kirin Biologics), Japan	FKB327	50:50 joint venture announced in March 2012. Phase III clinical trial ongoing [10]
LG Life Sciences/Mochida Pharmaceutical, South Korea/Japan	LBAL	Phase I trial expected to be completed in March 2015 [11]
Momenta Pharmaceuticals/Baxalta (Baxter spin-off), USA	M923	Phase III clinical trial started in October 2015 [12]. Collaborating with Baxter on six biosimilars [13]
Merck KGaA (Merck Group), Germany	MSB11022	Phase III clinical trial started in March 2016. Expected to be completed in September 2017 [14].
Oncobiologics/Viropro, USA	ONS-3010	Phase I PK study completed in February 2015 [15]. One of six monoclonal antibody biosimilars for which the companies are collaborating [16]. Phase III trial expected to start in 2016.
Pfizer, USA	PF-06410293	Phase I study expected to be completed in January 2014 [17]
PlantForm, Canada	-	Clinical trials in humans began in 2014. Launch, in partnership with a pharmaceutical company, in world markets expected in 2016 [18]
Samsung Bioepis, South Korea	SB5	Phase I study completed. Phase III study expected to be completed in May 2015 [19]. Submitted to EMA for approval in July 2016 [20]
Sandoz, Switzerland	GP2017	Started phase III clinical trial in December 2013 [21], expected to be completed in April 2016.

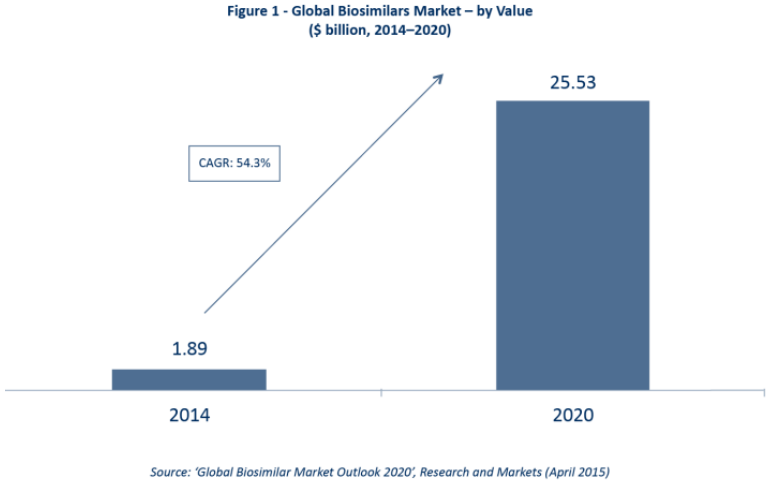
http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab

Marktprognosen & Aktueller Markt

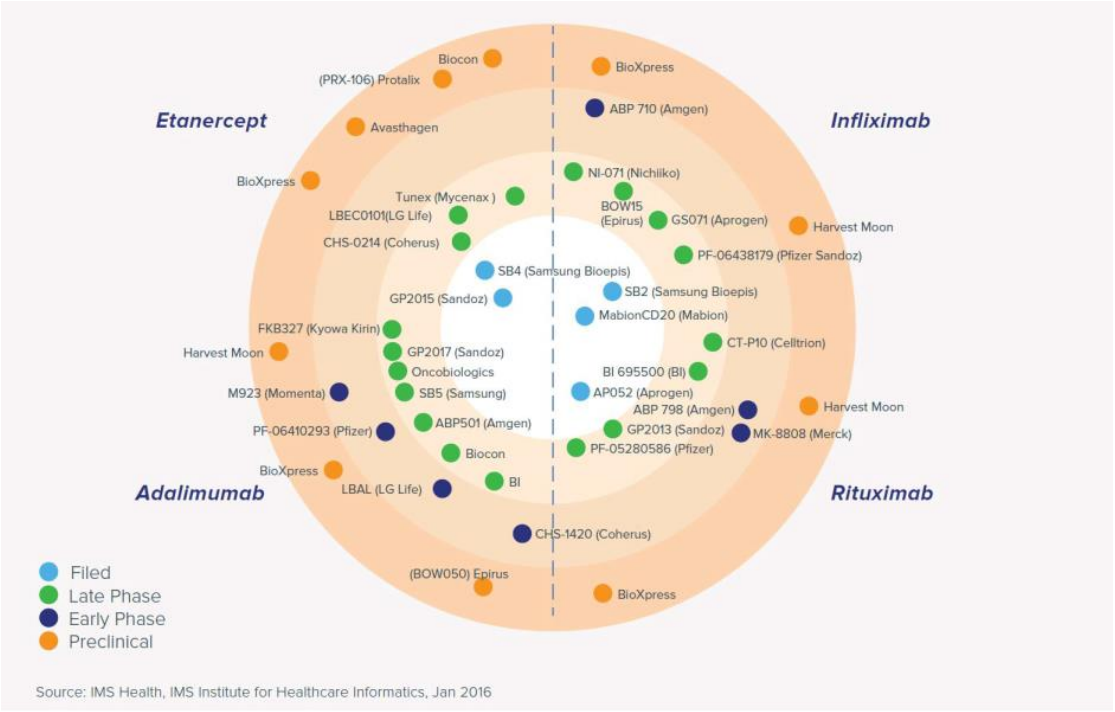
Markt für Biologika & Biosimilars wächst



Quelle: IMS 2015

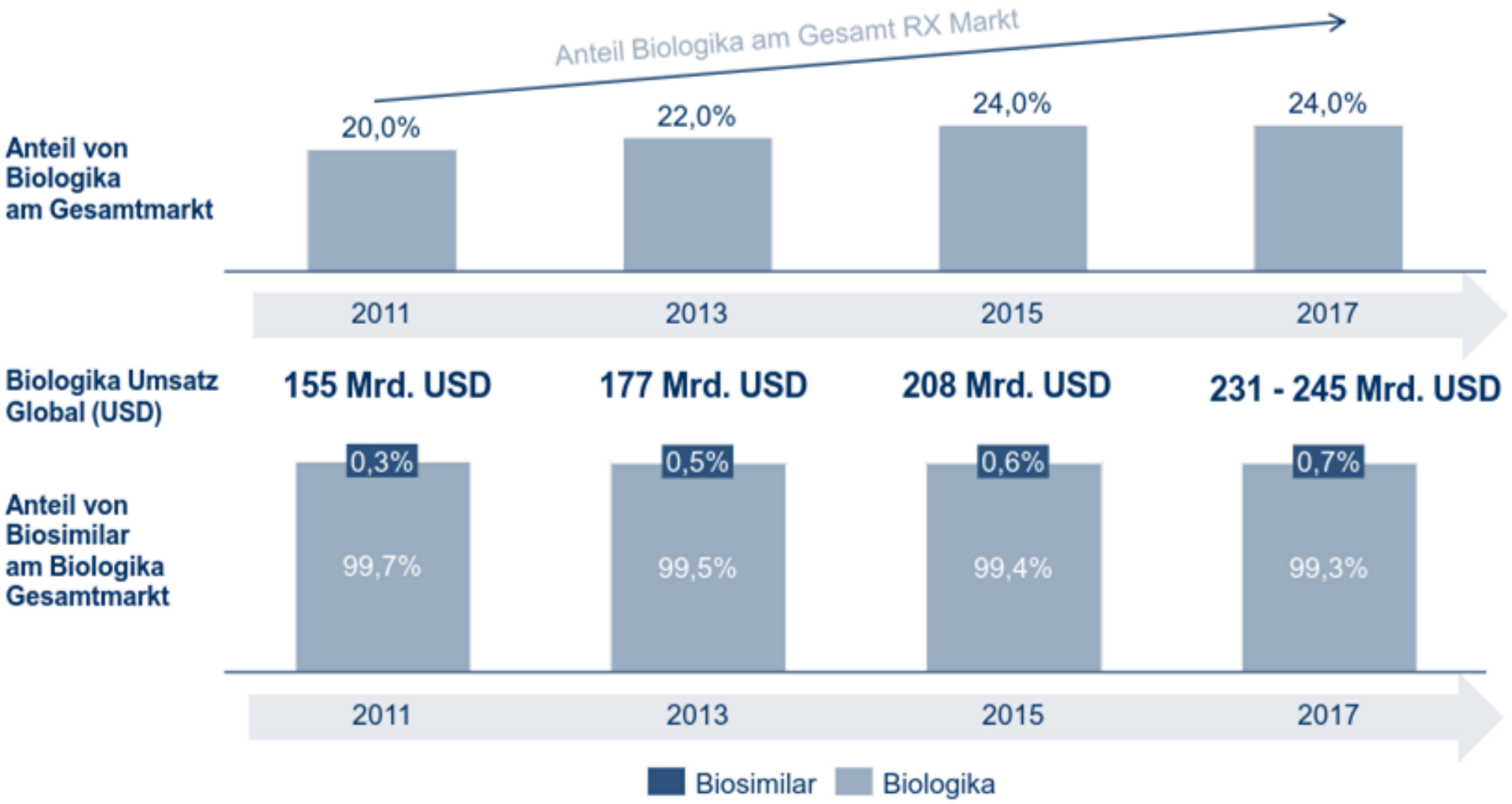


Source: 'Global Biosimilar Market Outlook 2020', Research and Markets (April 2015)



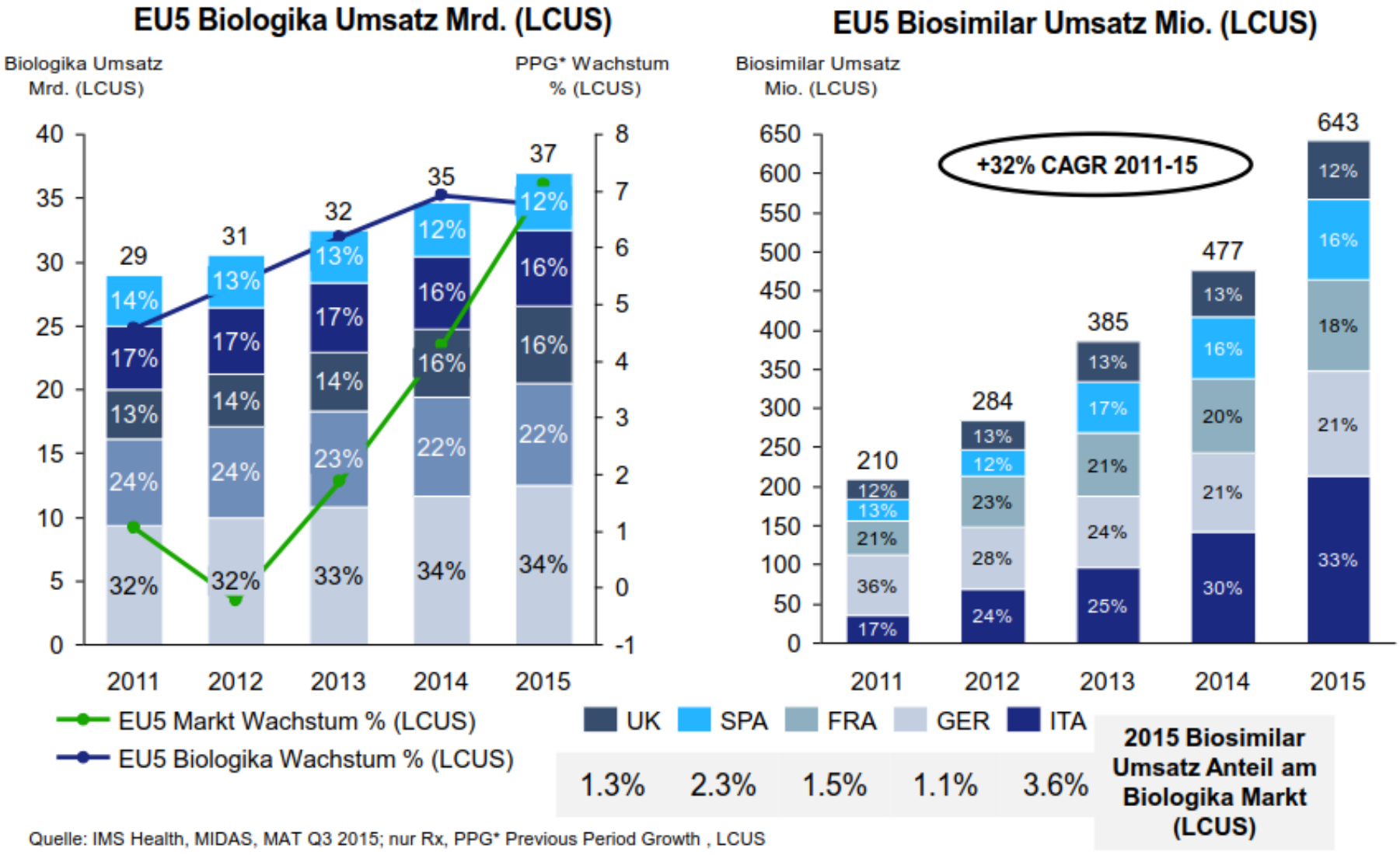
2015 bis 2020: Ablauf der Patente von 9 der 10 umsatzstärksten Biologika (Umsatz 2014: 75 Mrd. $)

Anteil am Gesamt-Markt noch eher gering



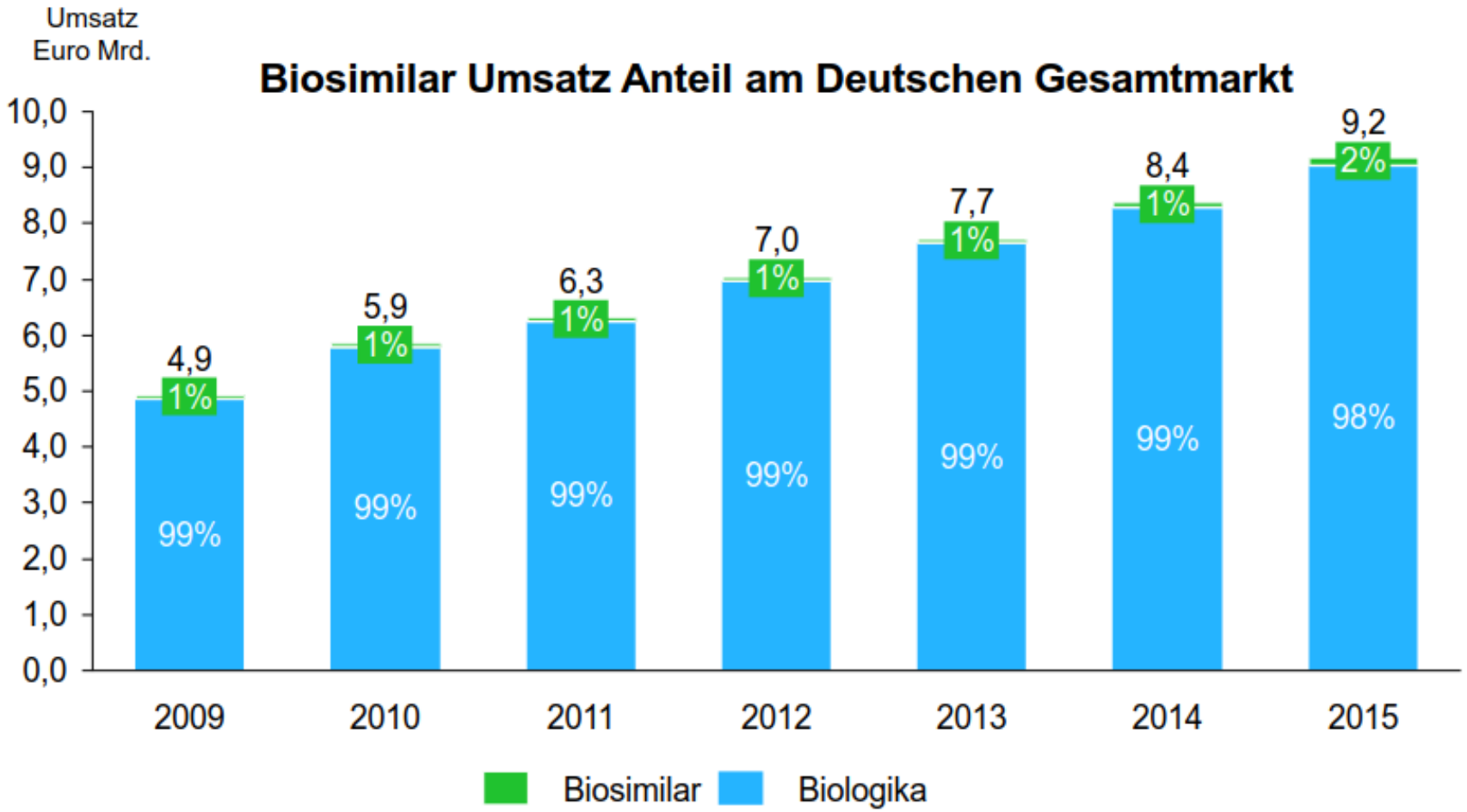
Quelle: IMS Health, MIDAS, MAT Q3 2015, Rx only

Markt für Biologika & Biosimilars in EU5



Quelle: IMS Health, MIDAS, MAT Q3 2015; nur Rx, PPG* Previous Period Growth , LCUS

Deutschland mit 2% Marktanteil für BS

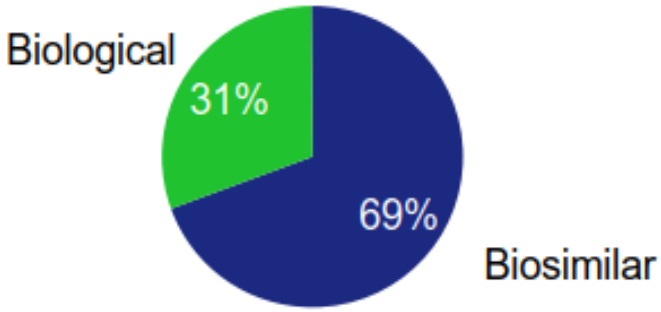


Quelle: IMS Data*view*®, IMS AMV®, Mio. Euro Kalenderjahr 2009 bis 2015

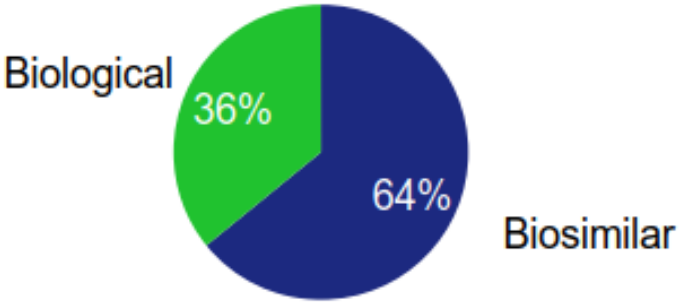
Bei Epoetin & Filgrastim allerdings >60%

Creative Clinical Research

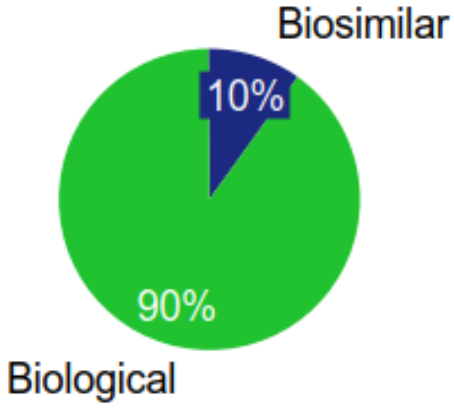
Epoetin Alpha



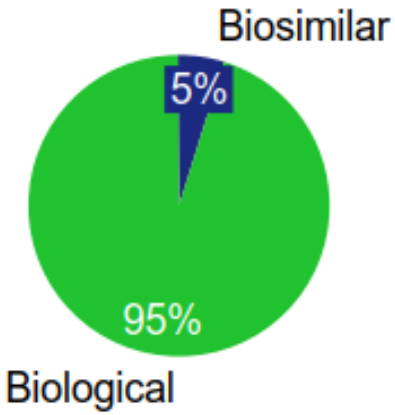
Filgrastim



Somatropin



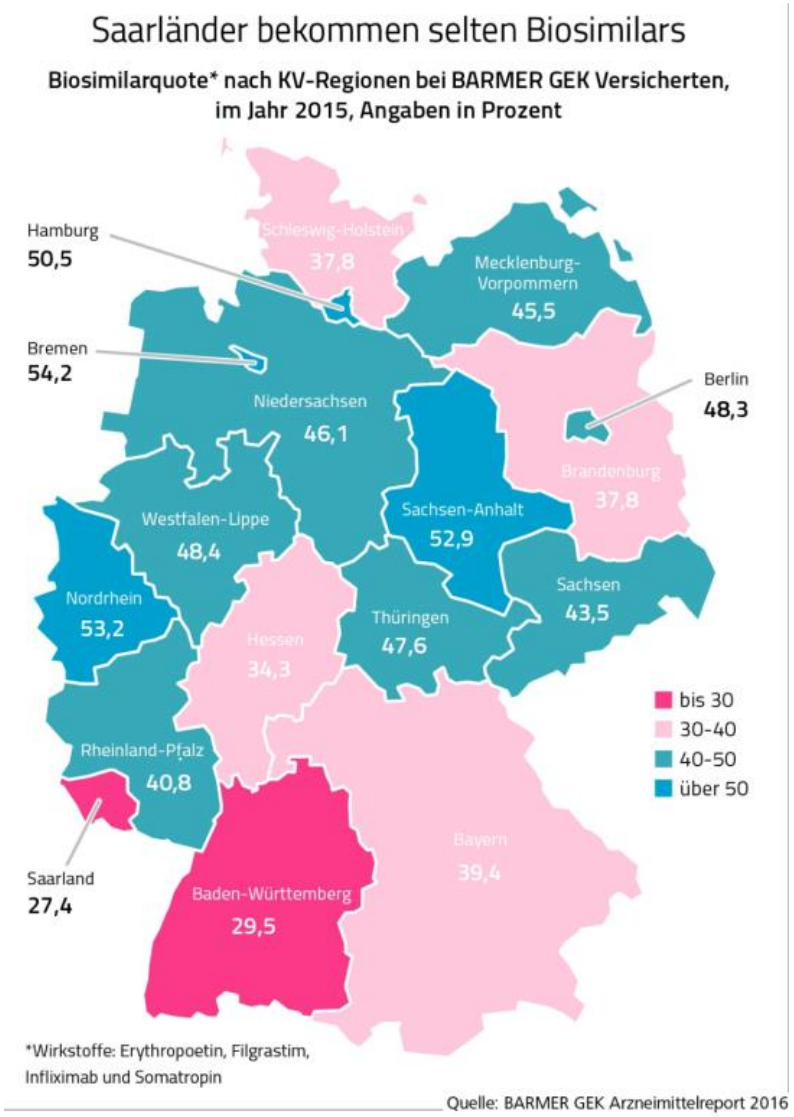
Infliximab



Quelle: IMS Data*view*® , IMS AMV®, Total Euro MAT 09/2015

10 Jahre Biosimilars

Status Quo in Deutschland und Ausblick



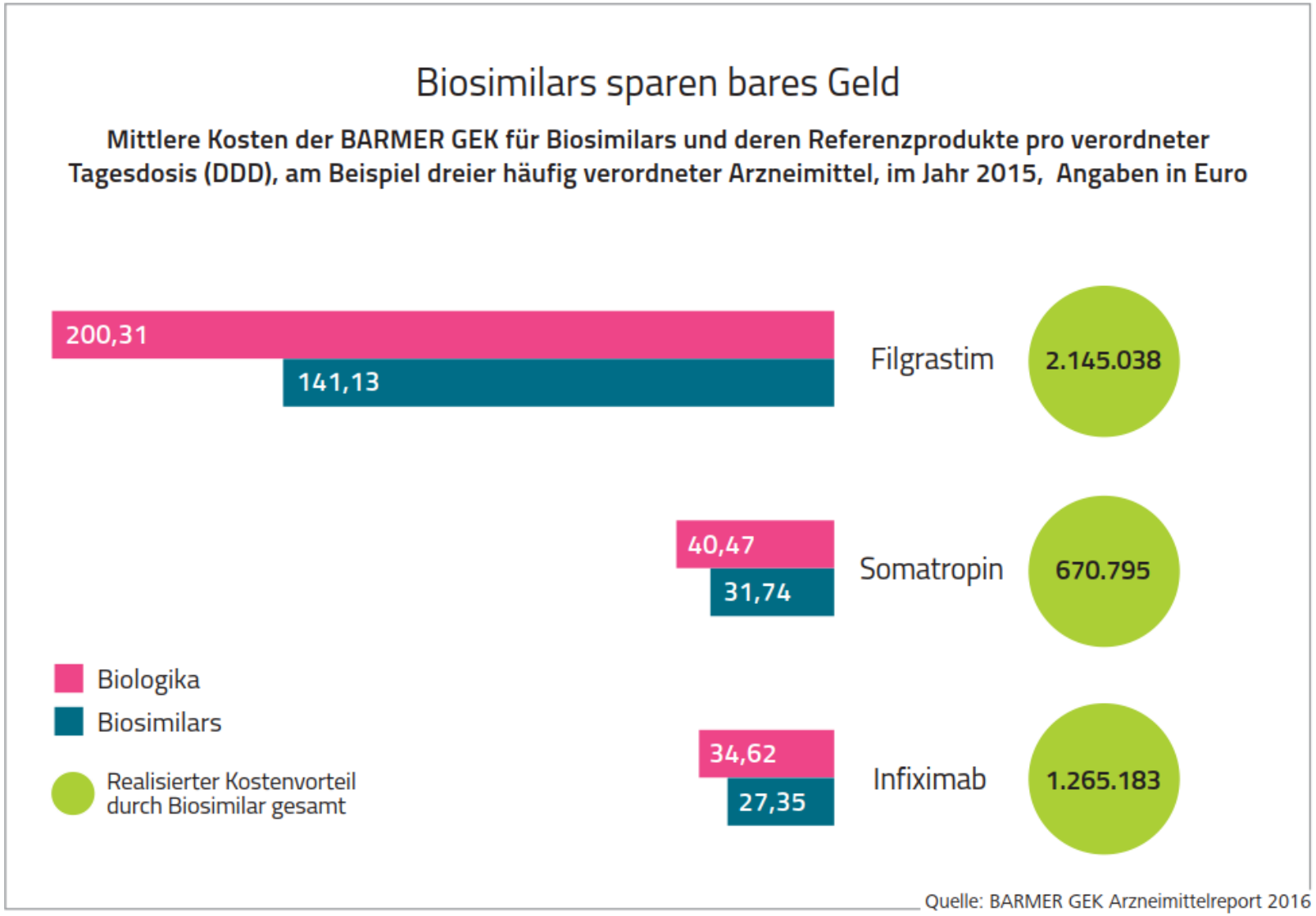
„Medizinisch lassen sich diese Differenzen nicht erklären.“

Biosimilarquote nach KV	niedrigste Biosimilarquote	höchste Biosimilarquote
Erythropoetin	47,2	84,3
Filgrastim	54,5	91,7
Mittelwert	50,9	88,0
Somatropin	0,0	24,5
Infliximab	2,0	35,7
Mittelwert	1,0	30,1

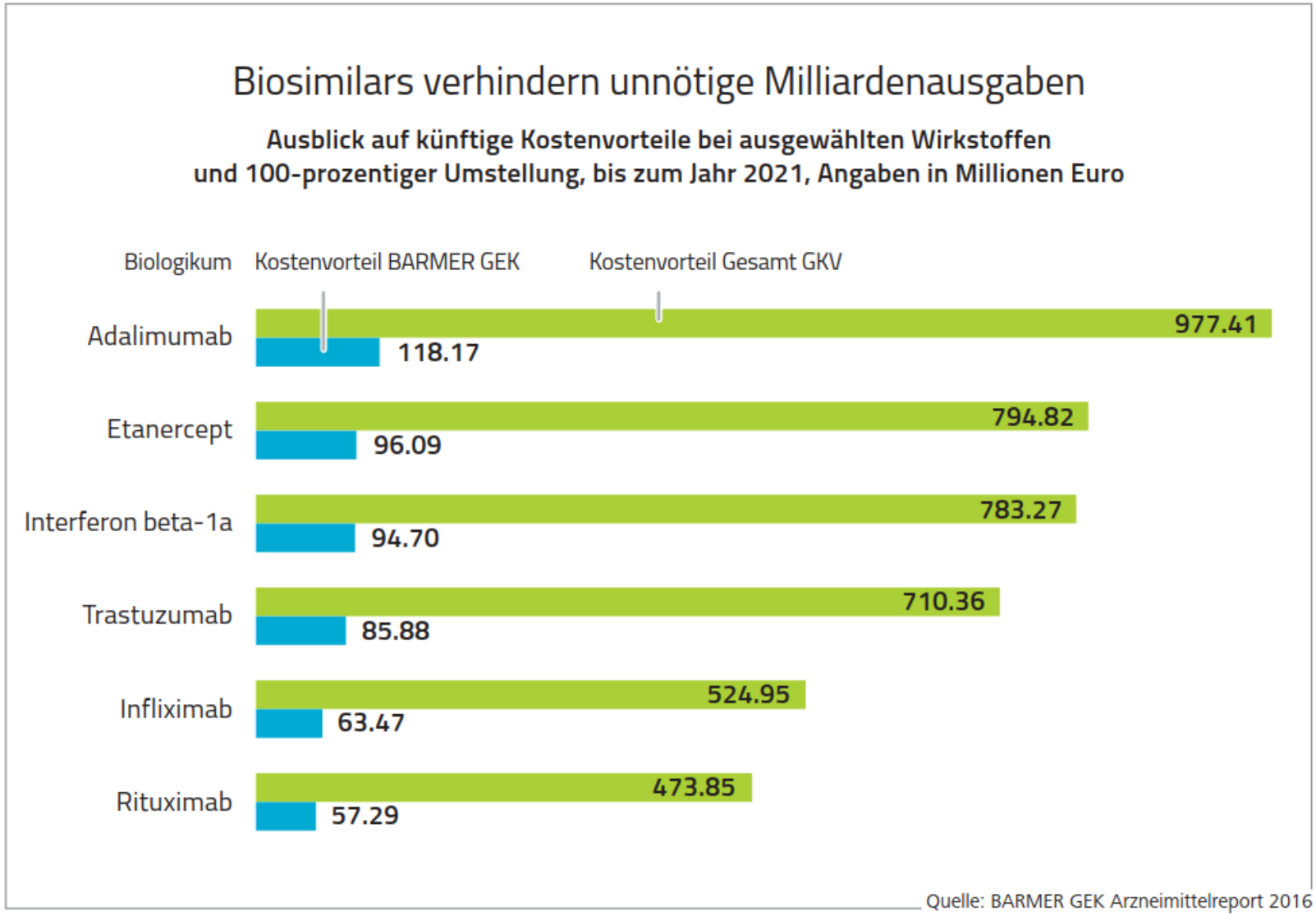
75% des Einsparpotentials ungenutzt

Quelle: https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Aktuelle-Pressemitteilungen/160614-Arzneimittelreport-2016/PM-Arzneimittelreport-2016.html

Krankenkassen profitieren bereits heute…



…und erwarten weitere Kostenvorteile



Ausblick:
Herausforderungen bei den Biosimilars

Quelle: IMS Health

© 2016, IMS HEALTH – Handelsblatt Pharma Februar 2016

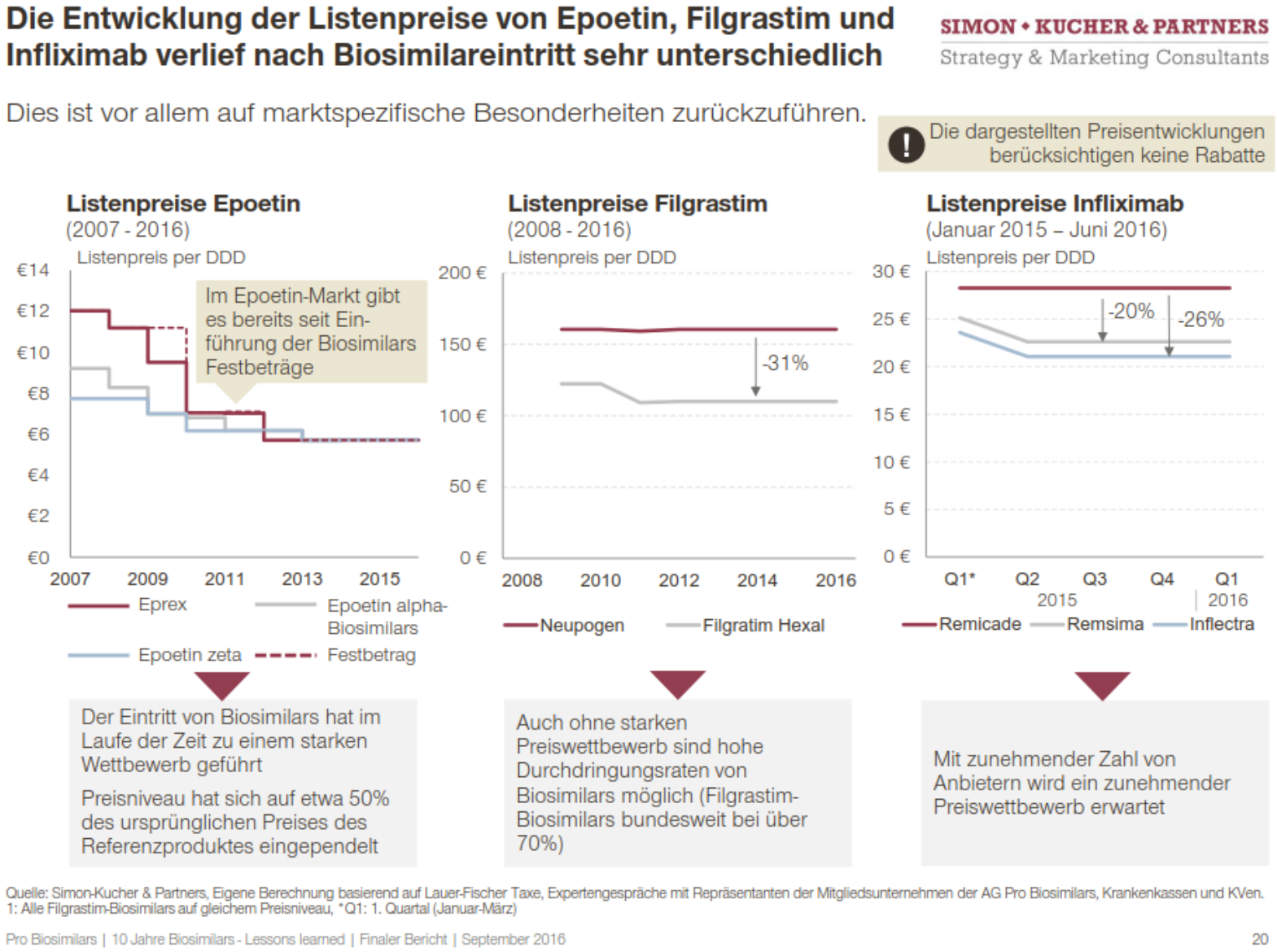
Q&A Session

Creative Clinical Research

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Upcoming events

Datum	Uhrzeit	Fachbereich	Thema	Gastredner
01.12.2016	15:00 - 16:00	Biosimilars	Wie wichtig ist der Zeitfaktor bei der Erstellung von AMNOG Dossiers (Tabellenerstellung?)	Dr. Maximilian Gabler
26.01.2017	15:00 - 16:00	Regulatory	Audit and inspection results - more than an open secret?	Doz. Dr. Thomas Baranek
02.02.2017	15:00 - 16:00		Medical Review Today – moderne Hilfsmittel	Doz. Dr. Thomas Baranek / Robert Liebner
TBD	15:00 - 16:00	Biosimilars	Biosimilars in der klinischen Praxis	Prof. Dr. Martin Kuhlmann

CCR – Creative Clinical Research
Geschäftsführung: Dr. Joachim Linke
Wallenroderstrasse 7-9
13435 Berlin
info@ccr-cro.com
www.ccr-cro.com

Preisabschläge bei Biosimilars