

## Vurdering av byttbarhet – Inhixa og Klexane

<p>Preparat (biotilsvarende og referanse)</p>	<p><b>Biotilsvarende:</b> <b>Inhixa</b> (Techdow Pharma Netherlands B.V.)</p> <p>Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte          - 2000 IE (20 mg)/0,2 ml          - 4000 IE (40 mg)/0,4 ml          - 6000 IE (60 mg)/0,6 ml          - 8000 IE (80 mg)/0,8 ml          -10 000 IE (100 mg)/1 ml          -12 000 IE (120 mg)/0,8 ml          -15 000 IE (150 mg)/1 ml</p> <p>Injeksjonsvæske, oppløsning i flerdose hetteglass          -30000 IE (300 mg)/3 ml</p>	<p><b>Referanse:</b> <b>Klexane</b> (Sanofi-aventis Norge AS)</p> <p><u>10 000 IU/ml (100 mg/ml)</u>          Injeksjonsvæske, oppløsning [i ferdigfylt sprøyte]          - 2000 IU (20 mg)/0,2 ml          - 4000 IU (40 mg)/0,4 ml          - 6000 IU (60 mg)/0,6 ml          - 8000 IU (80 mg)/0,8 ml          -10 000 IU (100 mg)/1 ml          Injeksjonsvæske, oppløsning i flerdose hetteglass          -30 000 IU (300 mg)/3 ml</p> <p><u>15 000 IU/ml (150 mg/ml)</u>          Injeksjonsvæske, oppløsning [i ferdigfylt sprøyte]          -12 000 IU (120 mg)/0,8 ml          -15 000 IU (150 mg)/1 ml</p>
<p>Virkestoff</p>	<p><b>Inhixa og Klexane:</b>          Enoksaparin natrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.</p>	
<p>ATC-kode</p>	<p>B01AB05 Enoksaparin (B01A Antitrombotiske midler)</p>	
<p>Søkegrunnlag biotilsvarende</p>	<p>Biotilsvarende søknad (Artikkel 10(4) i Direktiv No 2001/83/EC)</p>	
<p>Kvalitativ sammensetning</p>	<p><b>Inhixa</b></p> <p><b>6.1 Hjelpetoffer</b>  <u>Ferdigfylte sprøyter</u>          Vann til injeksjonsvæsker</p> <p><u>Flerdose hetteglass</u>          Benzylalkohol          Vann til injeksjonsvæsker.</p>	<p><b>Klexane</b></p> <p><b>6.1 Hjelpetoffer</b>  <u>Ferdigfylte sprøyter</u>          Vann til injeksjonsvæsker</p> <p><u>Flerdose hetteglass</u>          Benzylalkohol          Vann til injeksjonsvæsker.</p>
<p>'Biosimilarity' studier / Komparabilitetsstudier (vurdering, hentet fra EPAR):</p>	<p><b>Inhixa EPAR</b>  <u><b>Comparability exercise (Biosimilarity)</b></u>          ...The establishment of the formulation has been based on the listed product information of the reference product Clexane. <b>The active substance and water for injections make up the formulation.</b></p> <p>An <b>extensive comparison strategy</b> has been carried out in order to demonstrate the biosimilarity of the test Enoxaparin sodium injection and the reference product Clexane.</p>	

	<p>Biosimilarity comparisons have involved broad physico-chemical properties, oligosaccharide chain characterisation, and molecular weight determinations which show Enoxaparin Sodium to be within the reference range of Clexane. Assessment of various monosaccharide building blocks in the enoxaparin chain was also carried out with a range of orthogonal techniques.</p> <p><b>...Data from both manufacturing sites demonstrated the products to be comparable i.e. within the min-max range of the reference product.</b></p> <p><b>...A side-by-side comparison of results was presented and overall demonstrates good comparability of the manufactured batches including individual results for anti-factor IIa and Xa which appear to be consistent across all the batches.</b> [mer info under <b>Comparability exercise (Biosimilarity)</b>, side 20]</p> <p><b>...Results were in general comparable while any differences been adequately explained and justified by the Applicant.</b></p> <p>...It is clear that the Applicant has put considerable effort into the analytical testing of both products for the biosimilarity exercise. <b>Taken together, the Applicant has generated a significant amount of data, which supports the Applicant’s claim of biosimilarity.</b></p> <p><b>2.2.3. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects</b> Sufficient information regarding the starting material pooled porcine intestinal mucosa has been provided. An extensive biosimilarity study that encompasses comparison of heparin source material and mode of depolymerisation, physico-chemical properties, structural comparisons (similarity of oligosaccharides sequence, similarity of oligosaccharide fragments, similarity of disaccharide building blocks and similarity of affinity components) and in-vitro biological (clotting tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT) and HEPTEST)) and biochemical activity (inhibition of coagulation factors Xa (anti-FXa) and IIa (anti-FIIa)) has been carried out. Therefore <b>it can be concluded that biosimilarity has been demonstrated between Enoxaparin Sodium and Clexane.</b></p>	
Indikasjon / pasientgruppe	<p><b>4.1 Indikasjoner</b>  <b>Inhixa</b> er indisert til voksne ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.</li> <li>- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.</li> <li>- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.</li> </ul>	<p><b>4.1 Indikasjoner</b>  <b>Klexane</b> er indisert til voksne ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.</li> <li>- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.</li> <li>- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.</li> </ul> <p><b>- Utvidet behandling av dyp venetrombose</b></p>

	<p>- Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.</p> <p>- Akutt koronarsyndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.</li> <li>o Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).</li> </ul>	<p>(DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos pasienter med aktiv kreft.</p> <p>- Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.</p> <p>- Akutt koronarsyndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.</li> <li>o Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).</li> </ul>
<p>Farmakologiske egenskaper (fra SPC til <a href="#">Klexane</a>)</p>	<p><b>5.1 Farmakodynamiske egenskaper</b></p> <p>Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen, ATC-kode: B01A B05</p> <p><u>Farmakodynamiske effekter</u></p> <p>Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de <b>antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene</b> til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet. ...</p> <p><b>5.2 Farmakokinetiske egenskaper</b></p> <p><u>Generelle karakteristikker</u></p> <p>De farmkokineticke parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.</p> <p><u>Absorpsjon</u></p> <p>Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.</p> <p>Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes: Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).</p> <p>En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkuttant hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.</p> <p>Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og</p>	

	<p>0,52 IU/ml.</p> <p>Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige. Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.</p> <p>Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.</p> <p><u>Distribusjon</u></p> <p>Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.</p> <p><u>Biotransformasjon</u></p> <p>Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.</p> <p><u>Eliminasjon</u></p> <p>Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg). Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering. Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.</p>
<p>Vurdering i Assessment Report (EPAR)</p>	<p><a href="#">Inhixa EPAR</a></p> <p><b>2.2.4. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects</b> Information about the active substance and finished product was of acceptable quality. The manufacturing processes are well described and properly controlled both for active substance and finished product. Specification limits and analytical methods are suitable to control the quality of the active substance and the finished product. The stability program is considered satisfactory. The results generated during the stability studies support the proposed shelf-life and storage conditions as defined in the SmPC.</p> <p><b>2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology</b></p> <p>For LMWH conventional PK studies cannot be performed. The PD studies using surrogate markers such as anti FXa, anti-FIIa, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) activity, as well as the ratio of anti-FXa and anti-FIIa activity are recommended in the <a href="#">EMA Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins</a> (EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1, 17 January 2013). <b>The applicant submitted PK/PD study with the design and selection of the primary and secondary endpoints in accordance to this Guideline. The study demonstrated biosimilarity of tested product to Clexane, as the 95% CI of the primary parameters were well within the predefined boundaries, supported by the anti-Xa/anti-IIa activity ratio. Uncertainties regarding some secondary endpoints were sufficiently addressed by the applicant.</b> The CHMP concluded that the clinical</p>

	<p>pharmacology data submitted as part of the strategy to demonstrate biosimilarity support the applicant’s claim.</p> <p><b>2.5.2. Conclusions on clinical efficacy</b> There was <b>no clinical efficacy study performed to support the biosimilarity claim</b>. It was agreed that potential efficacy study would not be sensitive enough to reveal small differences between two similar enoxaparincontaining-products showing a similar PD profile. From this perspective, <b>a stringent comparative quality documentation supported by a reduced (non-)clinical program</b> was considered appropriate for showing equivalence of efficacy of LMWH. This was confirmed during the scientific advice (SA) procedure provided by the CHMP where it was outlined that “if appropriately carried out, the comparability exercise at the quality level, including analysis of relevant quality attributes with sufficiently sensitive analytical tools, may allow a reduction of non-clinical and clinical data requirements”. <b>The comparative quality program together with in vitro preclinical assays as well as the outcome of the primary endpoints of the clinical PD study provided comprehensive information for characterisation of the biosimilar candidate to conclude similarity regarding efficacy, however not, regarding safety</b> (please, see the Clinical safety section, below).</p> <p><b>2.6.2. Conclusions on the clinical safety</b> The presented <b>clinical safety data derived from a comparative PK/PD study were too scarce to conclude on a comparable safety profile of test and reference medicinal products</b>. In particular <b>immunogenicity has not been comparatively assessed and initially, the applicant did not present a strategy of in vitro and/or in vivo assays to allow for waiving of clinical safety data</b>. In light of a reduced clinical development program, out of which no relevant information on the comparability of safety between test and reference medicinal products could be derived, <b>the enhanced assay strategy provided by the applicant during the procedure gave reassurance that the most prominent safety concern associated with LMWHs, HP4 complex binding is most likely similar between both tested products</b>. <b>In light of established biosimilarity on quality level, the remaining uncertainty that the safety profile of Inhixa and Clexane differs significantly was considered low enough to conclude on similarity</b>.</p> <p><b>3. Benefit-Risk Balance</b>  <b>Conclusions</b>  The overall benefit-risk balance of Inhixa is positive.</p>
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	<p>Inhixa er vurdert til å være biotilsvarende med Klexane. Analyser viser at enoksaparin fra Inhixa og Klexane er like mht kvalitet, biologisk funksjon og klinikk, og de små forskjellene som er påvist, er vurdert til ikke å ha noen betydning for hverken effekt, sikkerhet eller immunogenisitet. Utstyr med sprøyter med og uten nålebeskyttelse er vurdert av Byttegruppen for å være likeverdige.</p>