

Vurdering av byttbarhet – Enbrel, Benepali og Erelzi

<p>Preparat (biotilsvarende og referanse)</p>	<p>Biotilsvarende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benepali injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 25 mg og 50 mg • Benepali injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn 50 mg <p>MT-innehaver: Samsung Bioepis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erelzi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 25 mg og 50 mg • Erelzi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn 50 mg <p>MT-innehaver: Sandoz</p> <p>Referanse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enbrel injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 25 mg og 50 mg • Enbrel injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn 50 mg <p>MT-innehaver: Pfizer</p>		
<p>Virkestoff</p>	<p>Etanercept</p>		
<p>Kommentar</p>	<p>Etanercept er et humant tumornekrosefaktor-reseptor p75 Fc fusjonsprotein som produseres ved rekombinant DNA-teknologi i en fremstillingsmodell med mammalske ovarieceller fra kinesiske hamstre.</p> <p>Etanercept i både biotilsvarende- og referansepreparatet er fremstilt i CHO-celler.</p>		
<p>ATC-kode</p>	<p>L04A B01</p>		
<p>Søkergrunnlag</p>	<p>Artikkel 10(4) biotilsvarende søknad</p>		
<p>Kvalitativ sammensetning (fra SPC)</p>	<p>Benepali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sukrose • Natriumklorid • Natriumdihydrogenfosfat monohydrat • Dinatriumhydrogenfosfat heptahydrat • Vann til injeksjonsvæsker 	<p>Erelzi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitronsyre, vannfri • Natriumsitratdihydrat • Natriumklorid • Sakkarose • L-lysinhydroklorid • Natriumhydroksid (for pH-justering) • Saltsyre (for pH-justering) • Vann til injeksjonsvæsker 	<p>Enbrel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sakkarose • Natriumklorid • L-argininhydroklorid • Natriumdihydrogenfosfatdihydrat • Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat • Vann til injeksjonsvæsker
<p>Indikasjon (fra SPC referanseprodukt) <i>Identisk for referanse og biotilsvarende</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Revmatoid artritt - Juvenil idiopatisk artritt - Psoriasisartritt - Bekhterevs sykdom - Ikke-radiografisk aksial spondylartritt - Plakkpsoriasis - Pediatrisk plakkpsoriasis 		

<p>Farmakologiske egenskaper (fra SPC)</p>	<p>Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF-a)-hemmere</p> <p>Farmakodynamiske egenskaper: Mye av leddpatologien ved revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og hudpatologien ved plakkpsoriasis er mediert av pro-inflammatoriske molekyler som er sammenkoblet i et nettverk kontrollert av TNF. Virkningsmekanismen til etanercept er antatt å være dens kompetitive inhibering av TNF sin binding til TNF reseptorer på celleoverflaten, noe som hemmer TNF-mediert cellulær respons ved å gjøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også påvirke biologiske responser kontrollert av ytterligere molekulære undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er indusert eller regulert av TNF.</p> <p>Farmakokinetiske egenskaper: Etanercept absorberes sakte fra SC injeksjonsstedet, og maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. 48 timer etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er 76 %. Det sentrale distribusjonsvolumet av etanercept er 7,6 l, mens distribusjonsvolumet ved steady-state er 10,4 l. Etanercept elimineres sakte fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos pasienter med revmatoid artritt, noe lavere enn 0,11 l/t observert hos friske frivillige.</p>
<p>Biotilsvarende vurdering</p> <p><i>Kvalitet</i> <i>Biologisk funksjon</i> <i>Farmakokinetikk</i> <i>Farmakodynamikk</i> <i>Effekt og sikkerhet</i> <i>Immunogenisitet</i></p> <p>(fra EPAR)</p>	<p>Benepali</p> <p>Biosimilarity at the quality level was demonstrated on the basis of a very comprehensive comparability exercise; detected differences in the charged variants and glycan structure have been appropriately justified to have no impact on biological activity by in-depth characterisation. Considering the mode of action for etanercept and the justifications provided by the applicant, the CHMP considered that these differences do not have any impact on the efficacy/safety profile of Benepali.</p> <p>From a preclinical perspective comparative PD, PK and toxicology data between Benepali and the reference product Enbrel demonstrated biosimilarity. The evaluation of primary pharmacology by in vitro ligand binding studies and bioassays was regarded as appropriate. In addition, PK was similar in the most sensitive model (PK study in healthy volunteers).</p> <p>The efficacy of Benepali was shown to be similar to that of Enbrel in the primary endpoint (ACR20, week 24) and the other secondary endpoints in a model of acceptable sensitivity (moderate to severe RA in combination with MTX in Study SB4-G31-RA). Therefore these results are sufficient to demonstrate equivalence in efficacy between the proposed biosimilar Benepali and the reference product Enbrel.</p> <p>With regards to safety, the adverse event profiles, clinical laboratory data, and other safety parameters did not show any significant safety issues which are not expected with etanercept treatment. There were no obvious relevant differences in the safety profile of Benepali as compared to Enbrel with no obvious no indication of any safety imbalance in disadvantage of Benepali. The safety outcomes obtained with Benepali in RA patients can be reasonably extrapolated to the other approved therapeutic indications of EU Enbrel.</p> <p>An extensive analysis of the immunogenicity profile of Benepali has been conducted in the clinical trials, which demonstrated that the immune response to etanercept and its impact on safety and efficacy is comparable between Benepali and Enbrel.</p>

	<p>Erelzi</p> <p>Comprehensive physicochemical and biological comparability studies using state-of-the art analytical methods have been carried out in order to demonstrate biosimilarity on the quality level between Erelzi and the reference medicinal product, Enbrel. The comparability studies address the primary, secondary and tertiary structures, post-translational modifications, purity/impurity profile, biological activity, as well as the degradation profile.</p> <p>From a non-clinical perspective, it is considered that similarity between Erelzi and the reference product Enbrel was shown with regard to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the binding affinity to relevant receptors/ligands like TNF-alfa and Fc-receptors • neutralisation of TNF-alfa and LT-alfa in reporter gene assays (RGA) and in an apoptosis assay • Similar in vivo functionality in a rabbit arthritis model • Similar pharmacokinetic behaviour • Similar toxicity profile <p>From a clinical pharmacokinetics perspective, comparable PK has been adequately demonstrated in the repeat BE study. The primary PK parameters C_{max}, AUC_{0-tlast} and AUC_{0-∞} of etanercept between the two products are within the pre-specified criteria of 90% CI range of 0.80 -1.25 for bioequivalence. In the Phase III trial GP15-302, equivalence regarding efficacy between the biosimilar etanercept product Erelzi and the reference product Enbrel, was shown for the primary endpoint PASI75 responder rates at Week 12, which was well within the predefined margins of equivalence of -18% to +18% in the per protocol analysis.</p> <p>Immunogenicity is low and transient for Enbrel and Erelzi in the Phase I studies. No ADAs were found for GP2015 in the Phase III trial, whereas a few transient ADAs were reported for comparator Enbrel (EU source). This difference regarding immunogenicity in the Phase III trial is not considered clinically meaningful.</p>
<p>Totalvurdering (fra EPAR; benefit/risk)</p>	<p>Benepali</p> <p>Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Benepali in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis and plaque psoriasis in adult patients is favourable</p> <hr/> <p>Erelzi</p> <p>The B-R balance is considered positive. Similarity has been adequately shown based on the totality of data from Quality, non-clinical and clinical perspective.</p>
<p>Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene</p>	<p>Benepali og Erelzi er vurdert av EMA til å være biotilsvarende med Enbrel. Komparabilitets- og funksjonelle analyser viser at etanercept fra Benepali, Erelzi og Enbrel er meget like både mht. kvalitet, biologisk funksjon og klinikk, og de små forskjellene som er påvist, er vurdert til ikke å ha noen betydning for verken effekt, sikkerhet eller immunogenisitet.</p> <p>Kommentarer om administrasjonsutstyret: Enbrel, Benepali og Erelzi ferdigfylte penner er vurdert medisinsk likeverdige av Byttegruppen. Det samme er Enbrel, Benepali og Erelzi ferdigfylte sprøyter. Prinsippene for klargjøring og administrering av en dose er likt for hhv. ferdigfylte penner og ferdigfylte sprøyter, og det er ingenting ved pasientgruppen eller andre øvrige forhold som taler mot et trygt bytte i apotek.</p> <p>Konklusjon: Legemiddelverket anbefaler opptak på byttelisten.</p>