

## DECLARAȚIE DE CONSENS

## CONSENSUS STATEMENT

ALIN NICOLESCU\*, CĂLIN GIURCĂNEANU\*\*, MIHAIL ALECU\*\*\*,  
LAURA GHEUCA SOLOVĂSTRU\*\*\*\*, GHEORGHE NICOLA\*\*\*\*,  
IRINEL ANGHELUȘ NEDELCU\*\*\*\*\*, RODICA OLTEANU\*\*\*\*\*, ANDRA OROȘAN\*\*\*\*\*,  
VIRGIL PĂTRAȘCU\*\*\*\*\*, CĂTĂLIN POPESCU\*\*\*\*\*, TATIANA ȚĂRANU\*\*\*\*\*,  
ANCA ZBRANCA-TOPORAȘ\*\*\*\*\*, MARIA MAGDALENA CONSTANTIN\*\*\*\*\*

### Rezumat

*Apariția medicamentelor generice, respectiv echivalente terapeutice ale medicamentelor inovative, în cazul medicamentelor biologice a dus la apariția a numeroase puncte de vedere privind utilizarea acestora în terapeutică a numeroase afecțiuni, inclusiv în psoriazis.*

*Plecând de la definiția dată de OMS și EMA a produselor biologice și a bioechivalentelor acestora, autorii își expun punctul de vedere privind conceptul de biosimilaritate, compatibilitate, imunogenitate a unui produs biosimilar cu produsul inovativ de referință. De asemenea este discutată posibilitatea de extrapolare a indicațiilor unui produs biosimilar când nu există studii clinice decât pentru preparatul de referință.*

### Summary

*The emergence of generic drugs, meaning pharmaceutical drugs that are equivalent to innovative drugs, resulted in numerous points of view in the case of biological drugs regarding their use in the therapy of many diseases, including psoriasis.*

*Considering the definition given by WHO and EMA for biological drugs and their bioequivalents, the authors express their views on the concept of biosimilarity, compatibility and immunogenicity of a biosimilar product. The possibility of extrapolating the indications for a biosimilar drug when there are no clinical studies for it, is also discussed by the authors.*

\* CMDT Roma, București / CMDT Rome, Bucharest.

\*\* UMF „Carol Davila” București, Facultatea de Medicină Generală, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias” București Clinica de Dermatologie / „Carol Davila” Bucharest, Faculty of Medicine, University Emergency Hospital „Elias”

\*\*\* Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București / „Dr. Victor Babeș” Infectious and Tropical Diseases Hospital, Bucharest. Bucharest Dermatology Clinic.

\*\*\*\* UMF „Gr. T. Popa”, Iași / UMF „Gr. T. Popa”, Iași.

\*\*\*\* Facultatea de Medicină Constanța / Faculty of Medicine Constanța.

\*\*\*\*\* Clinica Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina, București / Dermatology Clinic II Clinical Hospital, Bucharest.

\*\*\*\*\* Spitalul Clinic Colentina, Dermatologie II / Clinical Hospital Colentina, Dermatology II.

\*\*\*\*\* Centrul Medical al Serviciului de Telecomunicații Speciale / Medical Center of Special Telecommunications Service.

\*\*\*\*\* Clinica Dermatologie, UMF Craiova / Dermatology Clinic, UMF Craiova.

\*\*\*\*\* UMF „Carol Davila”, Clinica I Dermatologie, Spitalul Colentina, București / „Carol Davila”, Clinic of Dermatology, Hospital Colentina, Bucharest.

\*\*\*\*\* UMF „Gr. T. Popa”, Iași, Clinica Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic Universitar CF Iași / UMF „Gr. T. Popa”, Iași, Clinical Dermatology, University Hospital CF Iași

\*\*\*\*\* Clinica Roderma, Iași / Roderma Clinic, Iași.

\*\*\*\*\* U.M.F. “Carol Davila” București, Facultatea de Medicină, Disciplina Dermatologie / U.M.F. “Carol Davila” Bucharest, Faculty of Medicine, Subject: Dermatology.

Grupul de lucru își exprimă adeziunea la punctul de vedere al EMA privind utilizarea medicamentelor și a interschimbabilității acestora susținând că nu este permis switch între un medicament biosimilar și medicamentul de referință.

**Cuvinte cheie:** terapie, biosimulare, psoriazis, declarații de consens.

Intrat în redacție: 15.02.2017

Acceptat: 7.03.2017

The working group expresses its adherence to EMA's point of view on the use of drugs and their interchangeability, stating that a switch is not allowed between a biosimilar drug and its reference product.

**Key-words:** therapy, biosimilars, psoriasis, consensus statement.

Received: 15.02.2017

Accepted: 7.03.2017

## Introducere

### SCOPUL TRATAMENTULUI BIOLOGIC

Grupul de lucru consideră ca principal scop al tratamentului biologic în psoriazis creșterea calității vieții pacientului în condițiile menținerii eficacității și siguranței terapiei biologice. În consecință, orice schimbare a terapiei biologice trebuie făcută numai de medicul curant cu consimțământul informat al pacientului și respectarea normelor în vigoare.

În acest context, discuția despre terapiile biologice și biosimulare constituie un subiect de actualitate și de real interes în lumea medicală. Acest articol își propune să aducă în lumină și să clarifice diverse aspecte legate de terapia biologică, incluzând procesul de producție, aprobarea de către autoritățile competente, obținerea indicațiilor, stabilirea profilului de siguranță și procesul de farmacovigilență.

Documentul în cauză reprezintă opinia grupului de lucru menționat mai sus și este validat de comitetul executiv al Societății Române de Dermatologie.

#### 1. Terapiile biologice originale și biosimulare: definiții

Pentru a avea o înțelegere comună a termenilor folosiți în acest document, prezentăm în cele ce urmează principalele definiții utilizate de către organizațiile internaționale relevante.

##### *Definiții ale produselor biologice*

**WHO (World Health Organization)** - "Produsele biologice sunt definite ca substanțe de origine biologică, evaluate prin intermediul testelor biologice și utilizate în profilaxia, terapia sau diagnosticul afecțiunilor umane"<sup>1</sup>.

**EMA (European Medicines Agency)** - "Produsul biologic este o substanță care este produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și care

## Introduction

### PURPOSE OF BIOLOGICAL THERAPY

The Working Group considers that the main goal of the biological therapy in psoriasis is improving patient's quality of life while maintaining the efficacy and safety of the biological therapy.

Consequently, any change in the biological therapy should be made only by the attending physician with the patient's informed consent and in compliance with the applicable regulations.

In this context, the discussion on biological and biosimilar therapies is topical and of great interest in the medical world. This article aims to bring light on and clarify various aspects of the biological therapy, including production process, approval by competent authorities, getting directions, safety profiling and pharmacovigilance process.

This document contains the opinion of the working group mentioned above and is validated by the Executive Committee of the Romanian Society of Dermatology.

#### 1. Original and biosimilar biological therapies: definitions

To have a common understanding of the terms used in this document, please see below the main definitions used by the relevant international organizations.

##### *Definitions of biological products*

**WHO (World Health Organization)** - „Biological products are defined as substances of biological origin, evaluated through biological tests and used in the prophylaxis, therapy or diagnosis of human diseases.”<sup>1</sup>

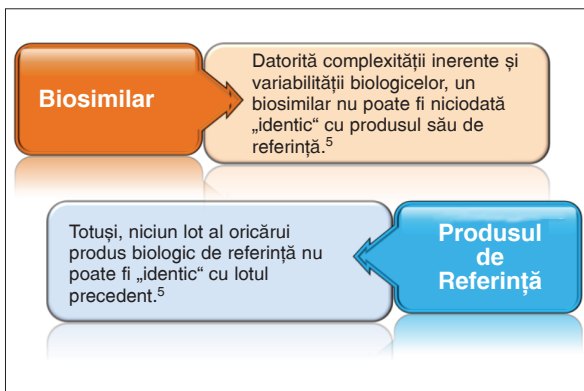
**EMA (European Medicines Agency)** - „Biological product is a substance that is

necesită o multitudine de testări fizico-chimico-biologice desfășurate în timpul procesului de producție pentru a asigura controlul permanent al calității”<sup>2</sup>.

**EMA (European Medicines Agency)** - „Biosimilarele sunt versiuni structurale foarte similare ale unui medicament biologic deja autorizat (medicament de referință), similaritatea fiind demonstrată în caracteristicile fizico-chimice, eficacitate și siguranță, pe baza unei comparații cuprinzătoare”<sup>3,4</sup>.

*Definițiile de mai sus subliniază complexitatea produselor biologice*

Există o diferență majoră, care trebuie subliniată, între medicamentele convenționale obținute prin sinteză chimică și medicamentele biologice originale sau biosimilare (în principal proteine) care sunt produse în organisme vii (linii celulare). Odată cu expirarea patentului pentru un medicament convențional există posibilitatea replicării cu exactitate a structurii sale chimice, ceea ce duce la apariția medicamentului generic. În cazul produselor biologice, replicarea structurii acestora nu se poate realiza cu exactitate, dată fiind complexitatea structurii, a procesului tehnologic și a exclusivității liniei celulare primordiale (din care se extrage în final proteina biologică).



De aceea, produsul rezultat va fi „foarte similar” din punct de vedere structural, dar nu complet identic cu produsul biologic de referință.

Prin urmare, planul de dezvoltare a medicamentelor biosimilare pune accentul pe stabilirea similarității de structură, nu a beneficiului clinic.

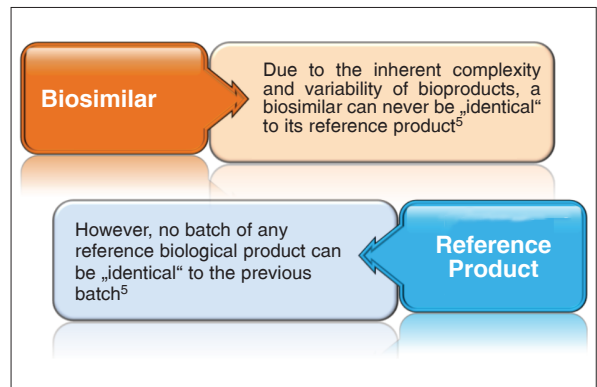
produced or extracted from a biological source and requires a lot of physical-chemical-biological testing undertaken during the production process to ensure a permanent quality control”<sup>2</sup>

**EMA (European Medicines Agency)** - „Biosimilars are very similar structural versions of a biological medicine already authorized (reference drug), this similarity being proved by their physico-chemical characteristics, efficacy and safety, based on a comprehensive comparison”<sup>3,4</sup>

*The above definitions stress the complexity of biological products*

There is a major difference, which needs to be highlighted, between conventional drugs obtained by chemical synthesis and bioproducts or biosimilars (mainly proteins) which are produced in living organisms (cell lines). Upon expiry of the patent for one conventional drug, it is possible to exactly replicate its chemical structure, which leads to a generic drug. For biological products, replicating their structure cannot be done accurately, given the complexity of the structure, technological process and exclusivity of the primordial cell line (wherfrom the biological protein is finally extracted).

Therefore, the resulting product will be „highly similar” from a structural point of view, but not identical to the reference biological product.



Therefore, the development plan of biosimilar medicines emphasizes the establishment of structural similarity, not of clinical benefit.

## 2. Variability of biological products

Comparability and bio-similarity are two distinct concepts.

## 2. Variabilitatea produselor biologice

Comparabilitatea și biosimilaritatea reprezintă două concepte distincte.

*Definirea termenilor privind VARIABILITATEA PRODUSELOR BIOLOGICE.*

- În cadrul aceleiași Denumiri Comerciale (DC) – COMPARABILITATE

Conceptul de **comparabilitate** se referă la demonstrarea similarității între **loturi distincte ale aceleiași medicament** în contextul diverselor schimbări apărute în procesul de producție post-autorizare.

- În cadrul aceleiași Denumiri Comune Internaționale (DCI) – BIOSIMILARITATE

Conceptul de **biosimilaritate** reprezintă termenul utilizat de către autoritățile din domeniul medicamentului din Uniunea Europeană pentru a desemna gradul de **similaritate** dintre un **medicament biosimilar** și **medicamentul biologic de referință**.

Autorizația de punere pe piață a unui medicament biosimilar are la bază o evaluare prin care se arată că solicitantul a demonstrat similaritatea cu medicamentul de referință pe căile stabilite de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) sau de către ghidurile științifice ale EMA referitoare la medicamentele biosimilare.

Post-autorizare și un producător de biosimilare poate face modificări în procesul de producție și în această situație va urma o evaluare de comparabilitate (a propriului produs), conform ICHQ5E (Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)).

### 3. Extrapolarea indicațiilor unui produs biosimilar

Extrapolarea permite aprobarea unui biosimilar pentru o indicație terapeutică în care nu a fost evaluat prin propriile studii clinice, dar pentru care produsul de referință este aprobat<sup>6</sup>.

Extrapolarea indicațiilor unui Biosimilar în conformitate cu reglementările autorităților competente (EMA<sup>7</sup> și FDA<sup>8</sup>) necesită obligatoriu evidențe per ansamblu de biosimilaritate și o justificare adecvată, ținând cont de comorbidițiile diferite și implicit de medicația concomitentă diferită.

*Defining the terms regarding the VARIABILITY OF BIOLOGICAL PRODUCTS.*

- Within the same TRADE NAME (TN) –COMPARABILITY

The concept of **comparability** relates to demonstrating the similarity between different **batches of the same medicine** in the context of the various changes occurring in the post-authorization production process.

- Within the same INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAME (INN) - BIOSIMILARITY

The concept of bio-similarity is the term used by authorities in the field of medicines in the European Union to designate the degree of **similarity** between a **biosimilar** and the **biological reference medicine**. The marketing authorization of a biosimilar medicine is based on an assessment showing that the applicant has demonstrated similarity to the reference product in the ways established by the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) or by EMA scientific guidelines on biosimilar medicines.

Post-authorization, a manufacturer of biosimilars can also make changes in the manufacturing process and in this case an assessment of comparability (of his own product) will follow, in accordance with ICHQ5E (Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)).

### 3. Extrapolation of indications of a biosimilar product

Extrapolation allows for approval of a biosimilar for a therapeutic indication in which it has not been evaluated by own clinical trials but for which the reference product is approved.<sup>6</sup> Extrapolation of indications of a Biosimilar in accordance with the competent authorities (EMA<sup>7</sup> and FDA<sup>8</sup>) requires mandatory biosimilar overall records and an adequate justification, considering the different comorbidities and implicitly the different concomitant medication. Differences between certain features of the biosimilar product (glycosylation, purification, preparation form and storage conditions) and the reference product can impact the effectiveness and safety profile.<sup>9</sup> Potentially, these changes may have a different impact depending on the condition for which the drug is used.

Diferențele între anumite caracteristici ale produsului biosimilar (glicozilare, purificare, formă de condiționare și condiții de păstrare) și cele ale produsului de referință pot impacta eficacitatea și profilul de siguranță<sup>9</sup>. Potențial, aceste modificări pot avea un impact diferit în funcție de boala pentru care este folosit medicamentul.

În prezent, există un număr limitat de studii clinice pentru produsele biosimilare în psoriazis. De aici și preocuparea dermatologilor privind extrapolarea indicațiilor pentru biosimilare având în vedere diferențele existente, atât în ceea ce privește patogenia, cât și în ceea ce privește comorbiditățile.

#### 4. Imunogenicitatea

Imunogenicitatea reprezintă procesul de formare de anticorpi împotriva unui agent străin sau a unui medicament<sup>10</sup> și reflectă un răspuns imun fiziologic. Toți agenții biologici pot induce un răspuns imun nedorit<sup>11</sup>. Intensitatea formării de anticorpi împotriva agenților biologici depinde în principal de proprietățile structurale ale medicamentului<sup>12</sup>. O consecință importantă a imunogenității poate fi modificarea farmacocineticii agenților biologici, conducând astfel la niveluri serice subterapeutice de medicament<sup>13</sup>.

Populații diferite de pacienți pot avea un potențial diferit privind răspunsul imunogenic<sup>14</sup>, de aceea alegerea populației de studiu reprezintă o preocupare cheie în evaluarea corectă a imunogenității.

Conform recomandărilor EMA<sup>15</sup> (**European Medicines Agency**) :

- "Populația inclusă în studiu trebuie să fie reprezentativă pentru indicațiile terapeutice aprobate ale produsului de referință și să fie suficient de sensibilă pentru a detecta potențialele diferențe între biosimilar și medicamentul biologic de referință."
- "Pentru medicamentele biologice cu indicații multiple, imunogenicitatea poate prezenta diferențe între indicații, iar absența evaluării într-o anumită indicație a biosimilarului ar trebui justificată."

Grupul de lucru consideră că NU trebuie permis SWITCH-ul între un medicament biologic de referință și medicamentul biosimilar SAU între un medicament biosimilar și medicamentul biologic de referință SAU între medicamentele

There are currently a limited number of clinical trials for biosimilar products in psoriasis. Hence the dermatologists' concern regarding extrapolation of indications for biosimilars given the existing differences in both the pathogenesis and the comorbidities.

#### 4. Immunogenicity

Immunogenicity is the process of formation of antibodies against a foreign agent or a drug<sup>10</sup> and reflects a physiological immune response. All biological agents can induce an undesired immune response.<sup>11</sup> The intensity of the formation of antibodies against biological agents mainly depends on the structural properties of the drug.<sup>12</sup> An important consequence of immunogenicity can be the altered pharmacokinetics of biological agents, leading to sub-therapeutic drug serum levels<sup>13</sup>. Different populations of patients may have a different potential concerning the immunogenetic response<sup>14</sup>, therefore the choice of the study population is a key concern in the proper assessment of immunogenicity.

According to EMA<sup>15</sup> (**European Medicines Agency**) **recommendations**:

- "The population included in the study should be representative for the approved therapeutic indications of the reference product and sufficiently sensitive to detect potential differences between the biosimilar and the biological reference medicine."
- "For biological medicinal products with multiple indications, immunogenicity may differ depending on the indication and the absence of evaluation in a particular indication of the biosimilar should be justified."

The Working Group considers that a SWITCH between a reference biological medicine and the biosimilar medicine or between a biosimilar medicine and the biological reference medicine OR between biosimilar medicines with the same INN (International Non-Proprietary Name) should NOT be allowed. The main argument is the increased risk of development of anti-drug antibodies by highlighting different epitopes. The opinion of the Working Group is that further studies on immunogenicity of biosimilars are needed for a clear position on this subject.

biosimilare în cadrul aceleiași DCI (Denumire Comună Internațională). Principalul argument este riscul crescut de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament prin evidențierea unor epitopi diferiți.

Opinia grupului de lucru este că sunt necesare studii suplimentare privind imunogenicitatea biosimilarelor, pentru a stabili o poziție clară asupra acestui subiect.

#### **5. Interschimbabilitate, Schimbare (switch), Substituție automată**

Conceptele de Interschimbabilitate, Schimbare (switch) și Substituție automată sunt înrulate și au fost importate de la medicamentele generice cu moleculă mică.

**Interschimbabilitatea** reprezintă practica alternării între medicamente fără ca aceasta să inducă un risc semnificativ de apariție a unor rezultate clinice neprevăzute pentru sănătatea pacienților.<sup>1,2</sup>

**Schimbare (switch)** reprezintă decizia medicului de a trece de pe un medicament pe altul, de obicei pentru a optimiza tratamentul sau pentru a reduce la minimum reacțiile adverse.<sup>2,3</sup>

Conform recomandărilor EMA<sup>15</sup> (**European Medicines Agency**):

- "Populația inclusă în studiu trebuie să fie reprezentativă pentru indicațiile terapeutice aprobate ale produsului de referință și să fie suficient de sensibilă pentru a detecta potențialele diferențe între biosimilar și medicamentul biologic de referință."
- "Pentru medicamentele biologice cu indicații multiple, imunogenicitatea poate prezenta diferențe între indicații, iar absența evaluării într-o anumită indicație a biosimilarului ar trebui justificată."

Grupul de lucru consideră că NU trebuie permis SWITCH-ul între un medicament biologic de referință și medicamentul biosimilar SAU între un medicament biosimilar și medicamentul biologic de referință SAU între medicamentele biosimilare în cadrul aceleiași DCI (Denumire Comună Internațională). Principalul argument este riscul crescut de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament prin evidențierea unor epitopi diferiți.

Opinia grupului de lucru este că sunt necesare studii suplimentare privind imunogenicitatea biosimilarelor, pentru a stabili o poziție clară asupra acestui subiect.

#### **5. Interchangeability, Change (Switch), Automatic Substitution**

The concepts of Interchangeability, Change (Switch) and Automatic Substitution are related and have been imported from small-molecule generics. **Interchangeability** is the practice of alternating between drugs without inducing a significant risk of occurrence of unforeseen clinical results for patients' health.<sup>1,2</sup>

**Change (Switch)** is the doctor's decision to pass from a drug to another, usually to optimize treatment or to minimize side adverse.<sup>2,3</sup>

According to EMA<sup>15</sup> (**European Medicines Agency**) recommendations:

- "The population included in the study should be representative for the approved therapeutic indications of the reference product and sufficiently sensitive to detect potential differences between the biosimilar and the biological reference medicine."
- "For biological medicinal products with multiple indications, immunogenicity may differ depending on the indication and the absence of evaluation in a particular indication of the biosimilar should be justified."

The Working Group considers that a SWITCH between a reference biological medicine and the biosimilar medicine or between a biosimilar medicine and the biological reference medicine OR between biosimilar medicines with the same INN (International Non-Proprietary Name) should NOT be allowed. The main argument is the increased risk of development of anti-drug antibodies by highlighting different epitopes. The opinion of the Working Group is that further studies on immunogenicity of biosimilars are needed for a clear position on this subject.

## Bibliografie / Bibliography

1. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization*. 2011.
2. EMA. *Q&A: Similar biological products: Definition of biological medicinal products*. 2001.
3. EMA Website. *Glossary*. . Accessed October 17, 2013.
4. Weise M et al. *Nat Biotechnol*. 2011;29(8):690-693.
5. Schneider CK. *Ann Rheum Dis* 2013;72:315–318.
6. Dörner et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322–328.
7. European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues*. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 30 May 2012.
8. US Food and Drug Administration. *Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Draft]*. February 2012.
9. Schellekens et al. *NDT Pls* 2009;2:i27-i36.
10. Schellekens H. *Clin Ther*. 2002;24:1720-1740.
11. Wolbink GJ, et al. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:211-215.
12. Emi Aikawa N, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:82-89.
13. NechanskyA, KircheisR. *Expert OpinDrug Discov* .2010;5:1067–1079.
14. FDA guidance. *FDA Scientific Considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Draft]*. February 2012.
15. EMA. *CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1 [Draft]* 03 June 2013.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

