

Ghemaxan - sammendrag av bytte

Preparat (biotilsvarende og referanse)	Biotilsvarende: Ghemaxan (Chemi S.p.A) <u>10 000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:</u> - 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 <u>15 000 IE/ml (150 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning [i ferdigfylt sprøyte]:</u> - 12 000 IE (120 mg)/0,8 ml - 15 000 IE (150 mg)/1 ml	Referanse: Klexane (Sanofi-aventis Norge AS) <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 <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 Klexane finnes også i injeksjonsvæske, oppløsning i flerdose hetteglass -30 000 IU (300 mg)/3 ml
Virkestoff	Ghemaxan og Klexane: Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.	
ATC-kode	B01AB05 Enoksaparin (B01A Antitrombotiske midler)	
Søkegrunnlag biotilsvarende	Biotilsvarende søknad (Artikkel 10(4) i Direktiv No 2001/83/EC)	
Kvalitativ sammensetning	Ghemaxan 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer Vann til injeksjonsvæsker	Klexane 6.1 Hjelpestoffer <u>Ferdigfylte sprøyter</u> Vann til injeksjonsvæsker <u>Flerdose hetteglass</u> Benzylalkohol Vann til injeksjonsvæsker.
‘Biosimilarity’ studier / Komparabilitetsstudier (hentet fra Ghemaxan Decentralised Procedure RMS Final Assessment Report)	Pharmacodynamic Equivalence study The applicant has submitted a single study, preceded by a pilot study. The products compared in the pivotal study were as follows: Test: A single-dose of 80mg/0.8 mL Chemi Enoxaparin, via s.c. injection Reference: A single-dose of 80mg/0.8 mL Clexane. via s.c. injection The primary endpoints were Cmax and AUC0-t for anti-FXa and anti-FIIa activity Bioequivalence was demonstrated on the predefined criteria, i.e. the 95 % CI for geometric mean Cmax and AUC0-t lay between 80.00 % and 125.00 %, for both Anti-FXa and anti-thrombin/factor IIa (anti-FIIa)	

	The results in the primary endpoint were supported by results in the ratio of Anti-FXa/Anti-FIIa Activity, and in the thrombin/FIIa generation assay. Given that the baseline levels of anti-FIIa activity were as high as 18% of Cmax in some subjects, the repeated the analyses correcting for these baseline levels. In this analysis, bioequivalence was maintained in the pre-defined criteria. The results in the primary endpoint were supported by results in the ratio of Anti-FXa/Anti-FIIa Activity, and in the thrombin/FIIa generation assay. Biosimilarity <u>Scientific Advice</u> Scientific advice for the application was given by MHRA on 15/8/15; this guidance has generally been followed, although the BWP guidance on LMWH biosimilars has since been revised. Additional Scientific advice in relation to the assessment of biosimilarity was given following a meeting on 14/09/2017. Again, this advice was generally followed. The biosimilarity assessment has been significantly revised during the procedure and additional drug product and reference product batches analysed. The data have been reassessed as requested in the Day 120 and Day 180 assessment reports. The studies undertaken and their assessment are considered appropriate for the demonstration of biosimilarity. Taken in their entirety, it is concluded the biosimilarity assessment studies have sufficiently demonstrated that the proposed product could be considered similar to the reference product.	
Indikasjon / pasientgruppe	4.1 Indikasjoner Ghemaxan er indisert til voksne ved: - Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi. - 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. - Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd. - Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse. - Akutt koronarsyndrom: - o Behandling av ustabil angina og	4.1 Indikasjoner Klexane er indisert til voksne ved: - Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi. - 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. - Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd. - Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos pasienter med aktiv kreft. - Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse. - Akutt koronarsyndrom: - o Behandling av ustabil angina og

	hjerterinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre. o Behandling av akutt hjerterinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).	hjerterinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre. o Behandling av akutt hjerterinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).
Farmakologiske egenskaper (fra SPC til Klexane)	5.1 Farmakodynamiske egenskaper Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen, ATC-kode: B01A B05 <u>Farmakodynamiske effekter</u> Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet. ... 5.2 Farmakokinetiske egenskaper <u>Generelle karakteristikker</u> De farmakokinetiske 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. <u>Absorpsjon</u> Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %. 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). En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan 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. 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 0,52 IU/ml. Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametre 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. 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. <u>Distribusjon</u> Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet. <u>Biotransformasjon</u> Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning. <u>Eliminasjon</u> 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.
Vurdering i Assessment Report: Ghemaxan Decentralised Procedure RMS Final Assessment Report	<u>Quality Aspects</u> <u>Drug substance</u> The active substance is enoxaparin sodium, which is manufactured by Chemi SpA, Italy, from porcine heparin supplied by Shenzen Hepalink, China. As requested, the starting material for the manufacture of the drug substance has now been correctly redefined as pooled porcine intestinal mucosae (in accordance with EMA/CHMP/BWP/429241/2013). The manufacture of the drug substance is acceptably described and controlled. The active substance specification has been finalised and ensures compliance with the Ph. Eur. monograph. The active substance is mainly controlled in line with the Ph. Eur. monograph but the limits for some parameters are tighter than in the monograph and have been set in line with the ranges/variability observed for the reference product in the comparability exercise as is required for a biosimilar submission. Additional test parameters (molecular weight > 8000 Da, heavy metals, residual benzethonium, residual solvents and microbiological tests) are included in the specification as required. The analytical methods and their validation are satisfactory. The stability data provided support a drug substance shelf life of five years. <u>Drug Product</u> The finished product is a solution for injection in two strengths: 100 mg/mL and 150 mg/mL in pre-filled syringes (preservative-free; various fill volumes). They are biosimilars of the reference product Clexane and are manufactured by Italfarmaco SpA, Italy in a relatively simple process consisting of dissolving the API, sterile filtration and filling into the primary closures. The information provided regarding the manufacture of the drug product is satisfactory. The finished product is mainly controlled in line with the B.P. specification / Ph. Eur. 0520 – Parenteral preparations. As for the drug substance, the limits for some parameters are tighter than in the monograph and have been set in line with the ranges/variability observed for the reference product in the comparability exercise. The analytical methods are acceptably described and have been appropriately validated. The revised stability data and stability data assessment are considered to support the proposed drug product shelf life of three years.

	Pharmacokinetics Due to the heterogeneity of LMWHs, the pharmacokinetic assessments were determined indirectly with the pharmacodynamic evaluations (see Pharmacology section above). Conventional non-clinical absorption, distribution, metabolism and excretion data are not requested for biosimilar applications and were not provided by the applicant. Pharmacology A range of in vitro and in vivo studies were conducted by the applicant. In vitro studies were conducted to compare the anti-FXa activity, anti-FIIa activity and ratio of anti-Xa to anti-IIa obtained with the proposed Enoxaparin Chemi product and Clexane UK reference product. In this study, 6 lots of Clexane and 10 lots of Enoxaparin Chemi Sodium Solution for Injection were tested using validated analytical methods in compliance with current BP and Ph. Eur. monographs. All lots of Clexane or Enoxaparin Chemi used were comparable and compliant with the BP and EU monographs and therefore considered to be similar. Overview Enoxaparin binds to antithrombin III and accelerates antithrombin III activity, preferentially inhibiting the coagulation activity of factors Xa and IIa. The anticoagulant effect of enoxaparin is directly correlated with its inhibition of factor Xa activity. Factor Xa catalyses the conversion of prothrombin to thrombin; inhibition of this process by enoxaparin results in decreased thrombin concentration and the prevention of fibrin clot formation. Anti-Xa activity is used to monitor response to treatment with, and in vitro potency of, the LMWHs, including enoxaparin. The accurate determination of enoxaparin in blood or target tissues is difficult to achieve as LMWHs are mainly composed of glycosaminoglycans, which are normally present in biological tissues. AntiXa and anti-IIa activities are accepted pharmacodynamic surrogates to determine the pharmacokinetic properties and bioavailability of the LMWHs. The toxicology, and pharmacodynamic properties, efficacy and safety profile of enoxaparin are well established. The clinical overview is acceptable. The applicant has not performed any patient trials, the efficacy and safety discussion is restricted to published data with the innovator. As such it is an adequate review of the literature. BENEFIT RISK ASSESSMENT The efficacy and safety profile of enoxaparin is well known, the originator was first authorised in the EU in 1987, and has been widely used. Pharmacodynamic equivalence in man between the Chemi and Clexane products was shown. Whether a dedicated clinical efficacy/safety trial in patients may be waived in this case takes into account the comparison to the reference product in terms of physicochemical characteristics and pharmacological activity, impurity profile, nature of excipients and immunogenicity evaluations. Taking into account the latest CHMP guidance on low molecular-weight-heparins, and following satisfactory responses to all non-clinical and quality questions, it is agreed that a clinical efficacy/safety trial is not required. The benefit risk is therefore considered to be positive and the applications are approvable.
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	Inhixa og Ghemaxan er vurdert til å være biotilsvarende med Klexane. Analyser viser at enoksaparin fra Inhixa, Ghemaxan 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.