

Conclusies RSNN Expert Meeting - Regulatoire uitdagingen voor non- biological complex drugs (NBCDs) (8 December 2020)

In de RSNN expertmeeting op 8 december 2020 zijn mogelijke onderzoeksvragen rondom het thema ‘Regulatoire uitdagingen voor complexe generieke producten’ besproken en verdiept. Een 14-tal inhoudsdeskundigen werd op persoonlijke titel uitgenodigd om over dit thema in een informele setting te discussiëren. De gevarieerde deelnemerslijst bestond uit regulatory experts, clinical experts, academische professionals en vertegenwoordigers van de innovatieve en generieke industrie.

Nieuwe therapeutische modaliteiten worden steeds complexer, waarbij er steeds meer gebruik wordt gemaakt van zogenaamde nanotechnologie. Van enkele van deze synthetische, complexe nano-geneesmiddelen zien we inmiddels generieke versies op de markt verschijnen. Veel van deze complexe producten zijn ‘non-biological complex drugs’ (NBCDs), die qua complexiteit vergelijkbaar zijn met biologics. Vanwege hun complexiteit en de daarmee gepaard gaande uitdagingen voor geneesmiddelontwikkelaars, regulators en klinisch practici werden in deze RSNN expert meeting deelnemers uitgenodigd om over dit onderwerp te discussiëren. De bijeenkomst vond plaats onder Chatham House Rule. Dit rapport geeft een korte samenvatting van de discussie. Tevens zijn de regulatory science vragen die door de organisatoren van deze expertmeeting zijn geïdentificeerd hieronder weergegeven.

1. DE ROL EN HET BELANG VAN WETENSCHAPPELIJK ADVIES

NBCD producten zijn, evenals biologische therapeutische producten (‘biologics’), complexe geneesmiddelen met soms heterogene mengsels van verwante componenten die niet

kunnen worden geïsoleerd, volledig gekwantificeerd of gekarakteriseerd door huidige analysemethoden. En net als bij de biologics is het fabricageproces de bepalende factor voor de exacte samenstelling en kwaliteit van het product. Vanwege de complexiteit van NBCDs zijn er veel uitdagingen bij het ontwikkelen van NBCD ‘follow on’ producten.

Wetenschappelijk advies speelt daarom een belangrijke rol bij aanvragen van complexe generieke producten zoals NBCD follow-ons. Dit gaat om zowel nationale wetenschappelijke adviezen als ook Europese adviezen, bijvoorbeeld om te bekijken welke (pre-) klinische gegevens vereist zijn voor een succesvolle aanvraag. Nationale adviezen vinden doorgaans ‘live’ plaats en bieden een snelle en makkelijke manier van interactie met regulators, om zo spoedig antwoorden te krijgen en het proces niet te vertragen. Echter, de benodigde kennis over complexe generieke producten is niet altijd direct beschikbaar op nationaal niveau en daarom worden in zulke gevallen de adviezen via de Scientific Advice Working Party (SAWP) van het EMA verkregen. Dit kan vertragingen opleveren.

NBCD follow-on producten vormen een uitdaging omdat het om zeer complexe producten gaat die complexere studies vereisen vergeleken met ‘simpele’ small-molecule generics. Met deze toenemende complexiteit neemt ook de kans toe dat wetenschappelijke adviezen uiteenlopen. Een wetenschappelijk advies dat via het EMA wordt opgevraagd daarentegen levert wel altijd een Europees breed gedragen advies op. In de expertmeeting werd daarom ook duidelijk dat dit een andere reden kan zijn voor generieke aanvragers om voor advies direct naar het EMA te gaan. Hier hangen echter ook nadelen aan vast, namelijk dat een wetenschappelijk advies via het EMA vindt doorgaans schriftelijk plaats, is duurder en neemt meer tijd in beslag.

Binnen de expertmeeting kwam de vraag op of het gewenst zou zijn om meer gebruik te maken van de gebundelde expertise in de lidstaten die het EMA tot zijn beschikking heeft. Dit zou bijvoorbeeld gebruikt kunnen worden voor breed gedragen en meer gerichte wetenschappelijke adviezen over complexe generieken gegeven door de SAWP van het EMA. Mogelijk zouden ook EU richtlijnen over de juiste toelatingsprocedure hierin kunnen

faciliteren. De centralere rol die het EMA daarmee zou krijgen, zou ook kunnen bijdragen aan meer harmonisatie rondom het wetenschappelijk advies binnen Europese lidstaten. Tijdens de expertmeeting werd wel aangegeven dat beoordelaars van verschillende lidstaten via Europese werkgroepen al met elkaar in contact staan en op deze manier ervaringen en 'best practices' met elkaar delen. Een centraal, Europees breed gedragen advies zou wel tijdwinst kunnen opleveren voor generieke aanvragers die om een wetenschappelijk advies vragen. Tevens zou een centrale rol van het EMA kunnen bijdragen aan meer harmonisatie op globaal niveau. Andere regulatoire instanties (bijvoorbeeld de U.S. Food and Drug Administration [FDA]) kunnen dan direct in nauw contact staan met het EMA om het wetenschappelijk advies voor specifieke producten/productklassen met elkaar af te stemmen. Men zou hiervoor kunnen voortbouwen op reeds bestaande initiatieven, zoals interne discussies binnen de Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure (CMDh) waar nu al pro-actief gekeken wordt van welke geneesmiddelen (waaronder 'complexe') binnen afzienbare tijd de marktexclusiviteit verloopt, waarvoor mogelijke uitdagingen bestaan voor generieke ontwikkelaars. Voor deze producten worden in sommige gevallen vervolgens product-specific guidances ontwikkeld door de Pharmacokinetic Working Party van het EMA.

Onderzoeksvragen:

- Hoe vaak wordt op dit moment gebruik gemaakt van wetenschappelijk advies op nationaal en Europees niveau voor aanvragen van generieke NBCD producten? Wanneer gebeurt dit niet en wat zijn hiervoor de redenen?
- Leidt een voorafgaand wetenschappelijk advies tot een grotere slagingskans voor een aanvraag van een generiek NBCD product?
- Hoeveel tijd en kosten zijn generieke aanvragers gemiddeld kwijt bij het aanvragen van een nationale wetenschappelijk advies vergeleken met een Europees wetenschappelijk advies? In hoeveel gevallen blijven vragen onbeantwoord?
- Welke algemene uitdagingen komen regulators en aanvragers van generieke NBCD producten tegen die via een wetenschappelijk advies geadresseerd kunnen worden?

Zouden guidance/reflection documents, zoals in het verleden bij de biosimilars, hierbij kunnen helpen?

2. WAT IS DE JUISTE TOELATINGSPROCEDURE: 10(1) OF 10(3)?

Duidelijkheid over de juiste toelatingsprocedure is essentieel voor een goede planning van het generieke productontwikkeltraject. Er zijn twee toelatingsprocedures in Europa die gevolgd kunnen worden om een (complex) generiek product goed te keuren: een generieke aanvraag via Artikel 10(1), oftewel de traditionele generieke procedure, of een hybride aanvraag via Artikel 10(3). Strategisch en economisch maakt het voor een ontwikkelaar van een generiek product uit of een aanvraag via de 10(1) of de 10(3) route moet worden ingediend. In sommige EU landen heeft de goedkeuring via de 10(1) of 10(3) route een invloed op het gebruik in de klinische praktijk; zo zijn bijvoorbeeld in sommige EU landen bepaalde substitutievoorwaarden gekoppeld aan een goedkeuring via 10(1) of 10(3) route.

Tevens is de grens tussen de 10(1) en 10(3) route niet altijd duidelijk en is er niet altijd overeenstemming over de juiste toelatingsprocedure tussen de lidstaten. In principe is het naast een of meerdere bioequivalentie-studies, niet mogelijk aanvullende klinische data aan te leveren via een 10(1) aanvraag. Een 10(3) aanvraag daarentegen kan variëren van redelijk kleine dossiers met een eenvoudige bioequivalentie-studie en referenties naar de literatuur, tot zeer uitgebreide dossiers met een volledige klinische studie. In sommige gevallen, bijvoorbeeld als een formulering iets verschilt maar toch volstaan kan worden met een of meerdere vergelijkende biobeschikbaarheids-studies, wordt een product wel eens via een 10(1) goedgekeurd, terwijl het formeel via een 10(3) aanvraag moet zijn. Dit kan soms leiden tot verschillende typen procedures in verschillende landen.

De gefragmenteerde expertise binnen Europese lidstaten, de diverse uitdagingen voor individuele complexe producten of complexe productklassen en in sommige gevallen een gebrek aan overeenstemming over een 10(1) en 10(3) route, verhogen de onzekerheid voor generieke ontwikkelaars van complexe generieken en kunnen bijdragen aan verschillende beslissingen en uitkomsten bij toelatingsprocedures. Voor generieke productontwikkelaars

is het daarom van belang om op tijd te weten welke toelatingsprocedure geschikt is voor hun product en duidelijkheid te krijgen over de verwachtingen van regulators om tot een goed besluit te komen. Naast een centraal en duidelijker wetenschappelijk advies over de eisen voor individuele producten of productklassen (zie vorige thema), zouden ook interacties tussen regulators en generieke productontwikkelaars vroeg in het aanvraagproces hierbij helpen. Een zogenaamd 'early dialogue' tussen beoordelaars en generieke productontwikkelaars, vergelijkbaar met een 'pre-ANDA meeting' van de FDA, kunnen namelijk helpen om een deel van de onzekerheid in het ontwikkelingstraject weg te nemen en het beoordelingsproces efficiënter maken. In de EU worden de product-specific guidances van het EMA voor dat doel gebruikt. Tevens kunnen in een vroeg stadium wetenschappelijk adviezen worden aangevraagd door generieke firma's. Dit kan ervoor zorgen dat generieke NBCD producten sneller beschikbaar komen voor de patiënt.

Onderzoeksvragen:

- Wat zijn de belangrijke verschillen tussen een aanvraag via de 10(1) en 10(3) route? Kunnen aanvragen via de 10(1) en 10(3) route naast elkaar gelegd worden om belangrijke verschillen of overeenkomsten in kaart te brengen?
- Hoe vertalen zich 10(1) en 10(3) aanvragen voor generieke NBCD producten naar succesvolle registraties en hun gebruik in de klinische praktijk?
- Wat zijn de grootste knelpunten van onsuccesvolle aanvragen voor generieke NBCD producten? Wat zijn vaak voorkomende redenen van een afwijzing?
- Kunnen we 'best practices' en onsuccesvolle aanvragen beter kaart brengen? Is het mogelijk om deze ervaringen te delen met de 'community' d.m.v. publicaties, om het proces transparanter en efficiënter te maken?
- Kan het Europese systeem leren van de ervaringen van andere regulatoire autoriteiten zoals FDA?

3. ANDERE BELANGRIJKE ASPECTEN

De deelnemers aan de expertmeeting bespraken nog een aantal andere belangrijke facetten van generieke NBCD producten. Ten eerste werden de zogenaamde critical quality attributes (CQAs) genoemd. CQAs kunnen een beter inzicht geven in het productieproces en daarmee de voorspelbaarheid om een kwalitatief, veilig en werkzaam generiek product te ontwikkelen. Ook spelen critical process parameters (CPPs), Q1/Q2 sameness en zogenaamde ‘proces signatures’ hier een belangrijke rol. Door dit beter in kaart te brengen voor NBCD producten, kunnen ontwikkelingsprocessen voor generieke NBCD producten efficiënter en voorspelbaarder worden.

Het opstellen van ‘product-specific guidances’, zoals in het verleden al werd gedaan voor de biosimilars, voor NBCD producten of productklassen, kan hierbij helpen. Op dit moment faciliteren de CMDh en het EMA dit proces vanuit zijn centrale posities. In samenspraak met de verschillende lidstaten kunnen de gewenste ‘guidances’ voor generieke producten opgesteld worden, zoals bijvoorbeeld bij liposomal doxorubicine. Hierbij zouden in voorkomende gevallen ook de hierboven genoemde identificatie van CQAs, CPPs etc. een belangrijke rol kunnen spelen. Er werd door de deelnemers ook gewezen op de bestaande reflection papers van het EMA over nanomedicines, die een redelijk holistisch beeld schetsen en daarmee ruimte laten voor verschillende interpretaties. Tevens kunnen zich voortdurend nieuwe problemen voordoen in het ontwikkelingsproces van generieke NBCD producten waardoor continue aanpassingen aan de guidance mogelijk zijn. Het is dus van belang om de actualiteit van product-specific guidances in de gaten te houden en tegelijkertijd wijzigingen hieraan op tijd en duidelijk te communiceren met generieke ontwikkelaars.

Een andere uitdaging die tijdens de expertmeeting ter sprake kwam was de rol van farmacovigilantie voor NBCD producten. Omdat de uitdagingen rond een aantal generieke NBCD producten vergelijkbaar zijn met die van biologics, zou een centraal farmacovigilantieproces wenselijk zijn. Net als bij biosimilars is het namelijk ook voor een aantal NBCD producten, zoals bij de glatiramers of ijzerproducten, belangrijk om mogelijke verschillen in het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van producten van verschillende

producenten in kaart te kunnen brengen. Omdat NBCD producten geen ‘biologische’ geneesmiddelen zijn vallen deze producten niet onder de Europese farmacovigilantie wetgeving voor biologics en is het dus op dit moment niet vereist dat deze producten in meldingen van bijwerkingen identificeerbaar zijn op merknaam en batch nummer. Hier zou naar gekeken moeten worden.

Tenslotte werd in deze expertmeeting aangeduid dat het belangrijk is om de uitdagingen van generieke NBCD producten vanuit een zogenaamd ‘patient-oriented view’ te bekijken. Met andere woorden, wat betekent dit voor de patiënt? Wanneer is een product voldoende ‘klinisch equivalent’? Wat zijn aanvaardbare risico’s voor de patiënt? Welke afweging moet men als generieke ontwikkelaar maken om klinische equivalentie aan te tonen? Welke eindpunten zijn belangrijk voor de patiënt? En welke studies kunnen het vertrouwen van de voorschrijver ondersteunen? En hoe kan educatie en een goede informatievoorziening het vertrouwen in, en het goed gebruik van generieke NBCD producten vergroten?

Onderzoeksvragen:

- In welke mate zijn op dit moment (generieke) NBCD producten zo nodig traceerbaar, en dus van elkaar te onderscheiden in meldingen van bijwerkingen?
- Zijn er klinische problemen met NBCD/NBCD follow-on producten die op dit moment mogelijk niet opgemerkt worden en beter in kaart gebracht kunnen worden?
- Tegen welke problemen loopt men in de praktijk aan met NBCD producten? Zijn er praktische hanteerbaarheidsproblemen?
- Hoe kan een ‘patient-oriented view’ worden meegenomen in het ontwikkelingsproces van generieke NBCD producten?

De uitkomsten van deze bijeenkomst zullen door het RSNN worden verwerkt in toekomstige onderzoeksagenda’s die een bijdrage moeten leveren aan het informeren van beleidsdiscussies.