

Sammendrag av bytte – Bemfola og Gonal-f

<p>Preparat (biotilsvarende og referanse)</p>	<p>Biotilsvarende: Bemfola</p> <ul style="list-style-type: none"> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn <p>Enkel dose</p> <p>Styrker som er aktuelle for byttelisten: - 300 IE/0,5 ml - 450 IE/0,75 ml</p> <p>MT innehaver: Gedeon Richter Plc.</p> <p>Referanse: GONAL-f</p> <ul style="list-style-type: none"> Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn <p>Multidose</p> <p>Styrker som er aktuelle for byttelisten: - 300 IE/0,5 ml - 450 IE/0,75 ml</p> <p>MT innehaver: Merck Europe B.V.</p>	
<p>Kommentar</p>	<p>Både referanse og biotilsvarende er ferdigfylte penner med tilsvarende styrke. Referanse er multidosepenn og biotilsvarende er éndosepenn.</p>	
<p>Virkestoff</p>	<p>Follitropin alfa*</p> <p>* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.</p>	
<p>Kommentar produksjon</p>	<p>Både Bemfola og referanselegemidlet er produsert i CHO-celler.</p>	
<p>ATC-kode</p>	<p>G03GA05</p>	
<p>Søkergrunnlag</p>	<p>Artikkel 10(4), biotilsvarende</p>	
<p>Kvalitativ sammensetning (fra SPC)</p>	<p>Biotilsvarende: Bemfola</p> <p>Poloxamer 188 Sukrose Metionin Dinatriumfosfatdihydrat Natriumdihydrogenfosfatdihydrat Konsentrert fosforsyre Natriumhydroksid Vann til injeksjonsvæsker</p>	<p>Referanse: GONAL-f</p> <p>Poloksamer 188 Sakkarose Metionin Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat Dinatriumfosfatdihydrat m-kresol Fosforsyre, konsentrert Natriumhydroksid Vann til injeksjonsvæsker</p>
<p>Kommentar sammensetning</p>	<p>Eneste forskjell er konserveringsmiddelet m-kresol som er tilsatt Gonal-f (multidose).</p>	

<p>Indikasjoner (fra SPC referanseprodukt)</p>	<p>Hos voksne kvinner</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat. • Stimulering av multipel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel in vitro-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer. • GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er anbefalt for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel. I kliniske prøvninger er disse pasientene definert ved et endogent serumnivå LH <1,2 IE/l. <p>Hos voksne menn</p> <ul style="list-style-type: none"> • GONAL-f kan gis sammen med humant koriogonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.
<p>Biotilsvarende vurdering av kvalitet og biologisk funksjon (fra EPAR – European Public Assessment Report):</p>	<p><u>Quality:</u> “Bemfola is a biosimilar product with Gonal-f as a reference medicinal product throughout the entire development program. Since the disposable Bemfola injector-pen is designed for administration of a single-dose of rhFSH, compared to the multiple-use injector pen presentations of Gonal-f, Bemfola finished product does not contain m-cresol. The applicant has clearly presented their analytical comparability exercises of Bemfola with Gonal-f. In general, the choice of the samples and design of the analytical comparability studies are considered adequate.</p> <p>No qualitative differences in rhFSH were observed between Bemfola and Gonal-f and evidence for a highly similar physicochemical quality profile was obtained. Some minor differences are in line with the similarity principle. A major impact on the efficacy and safety profile is not expected.</p> <p><u>Biological activity:</u> Bemfola and Gonal-f have been shown to have similar receptor binding, and was shown to exhibit comparable in vivo biological activity to Gonal-f. Non-clinical data support the view that the active substance of Bemfola is the same or highly similar to the active substance of Gonal-f.</p> <p>In summary, it is concluded that Bemfola and Gonal-f show a highly similar physico-chemical and biological quality profile.”</p>
<p>Biotilsvarende vurdering av klinikk (PK (farmakokinetikk), PD (farmakodynamikk), effekt og sikkerhet) (fra EPAR):</p>	<p>“The relative pharmacokinetic properties of the Bemfola and Gonal-F were determined in a single dose cross-over study, FIN1001. Based on study FIN1001, bioequivalence may be concluded.</p> <p>Therapeutic equivalence for the primary efficacy endpoint ‘number of oocytes retrieved’ has been established for Bemfola and the reference product Gonal-F.</p>

	<p>Thus, the results of the primary endpoint and the secondary endpoints are in accordance with the concept of biosimilarity (Article 10(4) of directive 2001/83/EC).</p> <p>Overall, the adverse event profile of Bemfola is comparable with Gonal-f.</p> <p>The higher proportion of AMH¹ levels ≥ 24 pmol/l in the baseline characteristics of the Bemfola group could have contributed to the higher OHSS² incidence in the Bemfola arm.</p> <p>Further, dissimilarities in dose reduction were observed between the Bemfola and Gonal-F arms, which also could have resulted in a higher incidence of OHSS for Bemfola.</p> <p>Overall, the AE (adverse events) profile of Bemfola is comparable with Gonal-F.”</p> <p>¹ anti-mullerian hormone ² ovarian hyperstimulation syndrome</p>
<p>Vurdering av immunogenisitet</p> <p>Fra Follitropin guideline (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH); 21 February 2013 EMA/CHMP/BMWP/671292/2010)</p> <p>Artikkel, PubMed</p>	<p>“Immunogenicity of r-hFSH appears to be low and so far, neutralising antibodies have not been reported. Generalised hypersensitivity reactions were observed in 0.2% and <1/10,000 patients treated with two different approved r-hFSH products. Local reactions were observed more frequently(3% and >1/10 of patients treated with two different rhFSH products).”</p> <p>Clinical Trial Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016 Jun; 41(3):259-65. Comparison of pharmacokinetic and safety profiles between Bemfola(®) and Gonal-F(®) after subcutaneous application; Michael Wolzt 1, Ghazeleh Gouya 1, Michael Sator 1, Thomas Hemetsberger 2, Charlotte Irps 3, Manfred Rettenbacher 4, Brigitta Vcelar:</p> <p>“No major safety issues were identified and no immunogenic reaction to r-hFSH was observed. The results of this study indicate that a single dose of Bemfola(®) exhibits pharmacokinetic and safety profiles comparable to Gonal-f(®) in healthy young women.”</p>
<p>Totalvurdering (fra EPAR, benefit/risk)</p>	<p>“A similar quality profile was obtained for Bemfola and Gonal-f. In addition, non-clinical data and clinical pharmacokinetics are in support of biosimilarity with Gonal-f. In the Phase III study equivalence was obtained for the primary endpoint, and for the secondary endpoints only a higher Ovarian Hyperstimulation Syndrome incidence was observed (Bemfola 21,1%, Gonal-f 13%) to which the imbalance in</p>

	<p>AMH levels (anti-mullerian hormone) and dissimilarities in dose reductions could have contributed. Taken all data into account, including the quality and non-clinical package, Bemfola can be considered biosimilar to Gonal-f.</p>
<p>Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene</p>	<p>Bemfola er vurdert av EMA til å være biotilsvarende med Gonal-f. Komparabilitets- og funksjonelle analyser viser at follitropin alfa fra Bemfola og Gonal-f 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: Administrasjonsutstyret for Gonal-F og Bemfola er vurdert å være medisinsk likeverdige. Det er ulikheter mhp. at Gonal-F er en flerdosepenn og Bemfola er en éndosepenn. Pennene er ellers like i klargjøring og bruk. Forskjell i administrasjonsutstyr er ikke til hinder for opptak på byttelisten. Lege kan reservere pasienten mot bytte dersom det er individuelle medisinske forhold knyttet til pasientens situasjon som taler mot bytte.</p> <p>Konklusjon: Legemiddelverket anbefaler opptak på byttelisten</p>