

# What Canadians Need to Know about Subsequent-Entry Biologics

by Cate McCready and Dr. Philip Schwab, BIOTECCanada

**Biotechnology research has opened up promising new worlds of opportunity in the treatment of human disease.**

Biological therapies offer new hope to Canadian patients to treat diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis, anaemia, multiple sclerosis and cancer that were once beyond the scope of medical science and traditional chemical medicines. In addition to the 150 biotech drugs and vaccines already available, more than 350 new therapies are currently undergoing tests with the goal of offering patients new treatment options.

As patents expire on some of the earliest biological medicines, copies of these medicines known as Subsequent-Entry Biologics (SEBs) or “biosimilars” are being developed. Canadian authorities are beginning to consider how to regulate these products, and Canadians need to understand the complexities behind the development of innovative biologics and SEBs.

Unlike traditional chemical medicines or “drugs,” biological medicines are complex proteins produced using living cells or organisms under carefully developed proprietary manufacturing processes.

The protein molecules of a biological medicine are much larger, have more complicated structures, and are much more diverse than the small molecules that make up drugs derived from traditional chemistry.

Sometimes, very small process changes, such as slight variations in temperature, cell culture conditions or transport and storage conditions, can result in significant differences in the efficacy and safety of a biological medicine. Even long-established biotech companies making slight changes to the manufacture of their own medicines have experienced challenges in reproducing the exact manufacturing processes.

Recreating the same biological medicine is an even greater challenge and risk for a subsequent-entry manufacturer. Biological therapies cannot be exactly replicated; therefore, scientists and regulatory bodies have concluded that

## Ce que les Canadiens doivent savoir au sujet des produits biologiques ultérieurs

par Cate McCready et Philip Schwab, Ph. D., BIOTECCanada

**La recherche en biotechnologie a créé une armada de nouvelles possibilités dans le traitement des maladies humaines.** Les traitements biologiques constituent de nouveaux espoirs pour les Canadiens qui souffrent de diabète, de polyarthrite rhumatoïde, d'anémie, de sclérose en plaques ou de cancer, autrefois hors de portée de la médecine et de ses médicaments chimiques traditionnels. En plus des 150 médicaments et vaccins biotechnologiques déjà offerts, plus de 350 nouveaux traitements sont actuellement à l'essai, dans le but de fournir aux

patients de nouvelles possibilités de traitement.

Tandis que les brevets de certains des premiers médicaments biologiques arrivent à échéance, des copies de ces médicaments, connues sous le nom de produits biologiques ultérieurs (PBU) ou produits biosimilaires, sont en cours de développement. Les autorités canadiennes commencent à évaluer comment elles régleront ces produits, et les Canadiens doivent comprendre la complexité de la mise au point des produits biologiques innovants et des PBU.

Les médicaments biologiques sont des protéines complexes qu'on produit à partir de cellules ou d'organismes vivants, à la différence des médicaments chimiques traditionnels, en vertu de procédés de fabrication brevetés développés avec soin. Les molécules — protéines — qui constituent les médicaments biologiques sont beaucoup plus grosses, ont une structure beaucoup plus complexe et sont beaucoup plus variées que les petites molécules qui constituent les médicaments obtenus par la chimie traditionnelle.

Parfois, de toutes petites modifications de procédés, telles qu'une légère variation de la température, des conditions de culture cellulaire ou des conditions de transport ou d'entreposage, auront pour résultat des différences considérables en matière d'efficacité ou d'innocuité du médicament biologique. Même des entreprises de biotechnologie très expérimentées ayant apporté de légers changements à leur procédé de fabrication ont eu du mal à le reproduire ensuite fidèlement.

SEBs can only be called “similar” to the original product.

Because of the complexity of these products and their manufacturers’ commitment to the safety of patients, biological medicines undergo numerous tests before receiving market approval—many more, in fact, than chemical drugs. Consider that a typical manufacturing process for a chemical medicine consists of 40 to 50 clinical tests, while a biological medicine typically undergoes 250 tests or more to ensure a new biologic medicine is effective in treating disease and safe for patients to use. An SEB product must also meet the same level of efficacy and safety as the original product through substantial pre-clinical and clinical trials.

#### THE GLOBAL CONTEXT

Countries around the world are grappling with the development of regulatory systems for the approval of SEBs,

*continued on page 72*

« En raison de la complexité de ces produits et de l’engagement des fabricants envers la sécurité des patients, les produits biologiques subissent de nombreux essais avant qu’ils ne soient approuvés pour commercialisation. »

Recréer le même médicament biologique constitue un défi et un risque encore plus grands pour un fabricant subséquent. On ne peut pas reproduire un traitement biologique de manière tout à fait exacte. Par conséquent, les scientifiques et les organismes de réglementation ont conclu que les PBU ne pouvaient être qualifiés que de « similaires » au produit original.

Protecting Ingenuity Everywhere

**SIM & MCBURNEY**  
**SIM LOWMAN ASHTON & MCKAY LLP**  
Sim & McBurney Patent & Trade-mark Agents, Sim Lowman Ashton & McKay LLP Barristers & Solicitors

## The Advanced Sciences Group

Michael I. Stewart  
Patricia A. Rae, Ph.D.  
Lola A. Bartoszewicz, Ph.D.

Kimberly A. McManus, Ph.D.  
Jaidip Chatterjee, Ph.D.  
Erica L. Lowthers, Ph.D.

We protect all innovations in biochemistry, proteomics, pharmaceuticals and chemistry on a global basis.

---

Please contact us at:  
Sim & McBurney / Sim, Lowman, Ashton & McKay LLP  
330 University Avenue, Sixth Floor, Toronto, Ontario M5G 1R7  
Telephone: 416-595-1155 Fax: 416-595-1163  
E-mail: mailsim@sim-mcburney.com or mailsim@sim-lowman.com  
Web: www.sim-mcburney.com or www.sim-lowman.com

En raison de la complexité de ces produits et de l’engagement des fabricants envers la sécurité des patients, les produits biologiques subissent de nombreux essais avant qu’ils ne soient approuvés pour commercialisation — beaucoup plus, en fait, que ceux auxquels sont soumis les médicaments chimiques. Il faut considérer 40-50 essais cliniques pour le procédé de fabrication type d’un médicament chimique, alors qu’il faut habituellement 250 essais ou plus pour s’assurer qu’un nouveau médicament biologique est efficace dans le traitement

d’une maladie et sûr pour les patients qui l’utilisent. Dans le cas du PBU, il doit, en plus, avoir la même efficacité et la même innocuité que le produit original par des essais précliniques et cliniques importants.

#### LE CONTEXTE MONDIAL

Des pays de partout au monde s’efforcent de mettre sur pied des systèmes réglementaires d’approbation des PBU qui assurent la sécurité des patients et incitent à l’innovation.

*suite à la page 72*

*continued from page 71*

while ensuring both patient safety and incentives for innovation.

Following substantial public consultation, the European Union established a policy framework for the approval of biosimilar therapies. The European Medicines Evaluation Agency (EMA) considers applications for biosimilar approvals based on the similarity to an existing marketed biological medicine and carefully developed clinical trial requirements for specific product classes. The European Union also ensures incentives for continued innovation in biotechnology through a policy of 10 years of data protection for innovative medicines.

The United States has begun a legislative process aimed at achieving a comprehensive policy to set the rules for biosimilar products entering the U.S. health system. Throughout this process, legislators in Congress and officials at the Food and Drug Administration have recognized the need to protect and

ensure patient safety while respecting the need for continued innovation.

“Health Canada recently released a draft guidance for the regulation of Subsequent Entry Biologics in Canada.”

#### **THE CANADIAN CONTEXT: PUTTING PATIENT SAFETY FIRST**

At present, Canadian policy on SEB medicines remains undefined. Health Canada recently released a draft guidance for the regulation of SEBs in Canada, and consultation with industry and patient stakeholders has begun. As in the European Union and the United States, Health Canada must ensure patient safety drives the regulatory framework for SEBs.

The Canadian biotechnology industry proposed a set of principles as a framework for Health Canada’s decision-making. These can be found on our website at [www.biotech.ca](http://www.biotech.ca). Our principles include ensuring SEB products are subject to the same rigorous quality, safety and efficacy tests as innovative biologics; enforcing stringent post-market surveillance requirements for SEBs; and ensuring SEBs are approved only after all appropriate intellectual property protections for innovators are exhausted. We expect the federal government to consult the Canadian public fully before proceeding with SEB approvals. By following these globally accepted principles, Health Canada can create an SEB regulatory framework that secures the future of biotech innovation for Canadians. ❶

*suite de la page 71*

À la suite d’une importante consultation publique, l’Union européenne a adopté un cadre de politique pour l’approbation des traitements biosimilaires. L’Agence européenne des médicaments (EMA) évalue les demandes d’approbation des produits biosimilaires en fonction de leur ressemblance avec un médicament biologique déjà commercialisé et d’exigences soigneusement établies en matière d’essais cliniques selon des classes de produits précises. L’Union européenne a de plus adopté comme incitation à l’innovation en biotechnologie une politique de protection des données d’une durée de 10 ans pour les médicaments innovants.

Les États-Unis ont entamé un processus législatif qui vise l’obtention d’une politique générale qui définira les règles d’entrée des produits biosimilaires dans le système de santé états-unien. Jusqu’à maintenant au cours de ce processus, les législateurs du Congrès et les autorités

de la Food and Drug Administration ont reconnu la nécessité de protéger la sécurité des patients tout en respectant l’impératif d’une innovation continue.

#### **LE CONTEXTE CANADIEN : LA SÉCURITÉ DES PATIENTS AVANT TOUT**

Actuellement, la politique canadienne en matière de PBU demeure vague. Santé Canada a récemment publié un guide provisoire pour la réglementation des PBU au Canada. Les consultations auprès de l’industrie et des groupes de patients touchés viennent de commencer. Santé Canada doit s’assurer que la sécurité des patients est au cœur du cadre réglementaire des PBU comme dans l’Union européenne et aux États-Unis.

L’industrie canadienne de la biotechnologie a proposé un cadre décisionnel à Santé Canada, formé d’un ensemble de principes. Ceux-ci se trouvent dans notre site Web à l’adresse [www.biotech.ca](http://www.biotech.ca). Ils visent à garantir la soumission des PBU aux mêmes rigoureux essais de

« Santé Canada a récemment publié un guide provisoire pour la réglementation des PBU au Canada. »

qualité, d’innocuité et d’efficacité que les produits biologiques innovants, l’application d’exigences élevées de surveillance post-commercialisation des PBU, et une approbation des PBU conditionnelle à l’épuisement de toutes les protections pertinentes de la propriété intellectuelle des organisations innovantes. Nous nous attendons du gouvernement fédéral qu’il consulte la population canadienne de manière approfondie avant d’approuver des PBU. En suivant ces principes généralement admis, Santé Canada créera un cadre réglementaire pour les PBU qui assurera aux Canadiens l’avenir de l’innovation en biotechnologie auquel ils sont en droit de s’attendre. ❷



Toronto • Montréal • Vancouver • Boca Raton

## Your partner in the protection of human research subjects.

**•International Scope, Local Perspective:**

REB/IRB's in Toronto (ON), Montréal (QC), Vancouver (BC), and Boca Raton (FL)

**•Rapid turnaround**

Three to four scheduled weekly meetings



**•Experienced**

Collectively, IRBS's IRB/REB members have 100's of years of research/research ethics experience and reviewed 1000's of protocols conducted in North American academic and private centers



CENTRAL/LOCAL

INDEPENDENT

RESEARCH

ETHICS

REVIEW



**•Bilingual**

Translation Service available  
Local Quebec and Florida  
bilingual Human Subject  
Protection contacts

**•Administratively flexible**

No complicated submission  
forms or templates to fill out  
Friendly and knowledge-  
able staff

**•Reasonable fees**

US or Canadian currency  
Project quotes available

**For information contact:**

1-866-449-8591

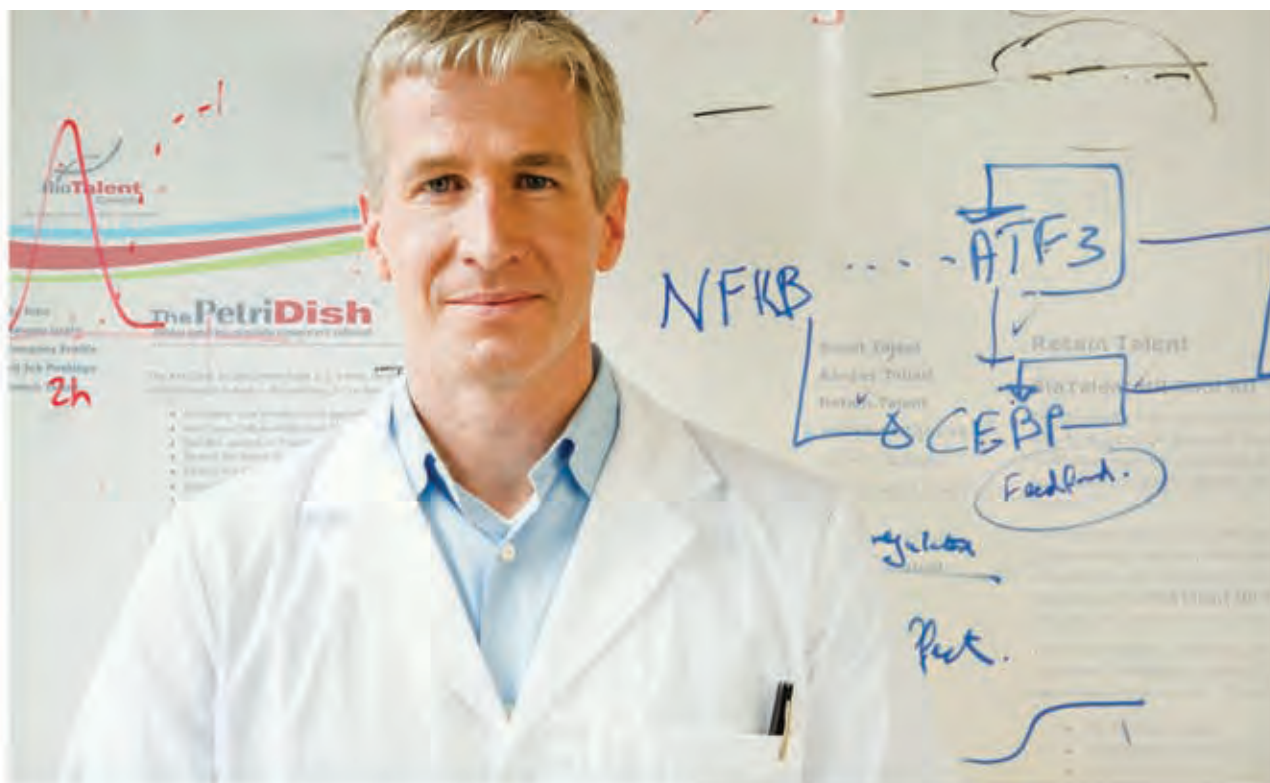
info@irbservices.com

or visit our website at

[www.irbservices.com](http://www.irbservices.com)



**REAL REVIEWS... IN REAL TIME.**



## More. Better. Free.

**We figure Canada's bio-economy sector deserves nothing less.** Especially when it comes to resources that support informed, strategic HR decision-making for today and the future.

**More information** on the full range of HR and skills development issues facing biotechnology companies.

**Better access** to resources that address key HR requirements—like our online PetriDish™ connecting employers to skilled biotalent.

**Free tools** such as our soon-to-be released, sector-specific online HR manual, as well as economical courses for skills and knowledge development.

If you haven't visited us online lately, prepare to be surprised. BioTalent Canada: [www.biotalent.ca](http://www.biotalent.ca).  
Find out what's here for you—and what's on the horizon.

# *Amgen – Serving Patients through the Transformative Power of Science*

With Canadian headquarters based in Mississauga's vibrant biomedical cluster and a research facility in Burnaby, British Columbia, Amgen has been an important contributor to Canada's biotechnology sector since 1991. Amgen Canada employs close to 400 people and serves patients throughout Canada with the following vital medicines: Aranesp<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup>, Kineret<sup>®</sup>, Neupogen<sup>®</sup>, Neulasta<sup>®</sup>, Sensipar<sup>®</sup>, STEMGEN<sup>®</sup> and Kepivance<sup>®</sup>.

Amgen believes in the transformative power of science to bring the benefits of biotechnology to more people than ever before. Biologic medicines, which are



derived from living cells, have the ability to change the practice of medicine by delivering innovative treatments for grievous illnesses. Amgen therefore welcomes the opportunity to work with patients, doctors, industry, healthcare practitioners and governments to find healthcare solutions that are in the best interests of all Canadian patients.

Amgen Canada conducts a significant number of clinical trials in conjunction with leading research institutions, hospitals and clinics throughout Canada. Amgen Canada also participates in all major Amgen global clinical programs spanning phases 1-4 in nephrology, oncology, neuroscience, inflammation, osteoporosis and metabolic disorders.

---

*“This ability to identify the best potential research candidates earlier on is due to Amgen’s cutting-edge XenoMouse™ technology.”*

Currently some 2,000 Canadian patients are active in more than 50 trials at about 500 sites across Canada.

## *Making breakthroughs faster and safer than ever before*

Amgen's research centre in Burnaby, British Columbia is a custom-built, state-of-the-art laboratory incorporating novel proprietary technologies to isolate, develop and produce potential medicines. This world-class biotechnology lab enables Amgen to produce superior research results that translate into better therapeutic treatments for patients.

The laboratory in Burnaby is part of Amgen's Discovery Research organization, which uses sound scientific data to identify the best therapeutic candidates earlier in the R&D process, allowing the company to accelerate investment in the most promising therapeutics. The idea is to understand the clinical value of therapeutic candidates before entering into time-consuming and expensive late-stage clinical trials.

This ability to identify the best potential research candidates earlier on is due to Amgen's cutting-edge XenoMouse™ technology, which is unique to the Burnaby research laboratory, as well as SLAM<sup>®</sup>, a unique, proprietary technology developed in British Columbia and used to find rare cells. These tools enable the creation of a fully human monoclonal antibody that contains no mouse protein. One example of this technology at work is in the development of panitumumab, an investigational antibody that targets the epidermal growth factor receptor (EGFr), a protein that plays an important role in cancer cell signalling.

Given that biologics are very complex medicines to produce, Amgen Canada is proud to have XenoMouse™ and other proprietary technologies that can leverage new scientific breakthroughs for patient care faster and safer than ever before. Amgen Canada further intends to maintain its leadership in biotherapeutic research by re-investing sales revenue back into research in Canada so we can continue to serve patients with the best medicines possible.