

# Vrednotenje terapevtske ekvivalence podobnih bioloških zdravil

---



Iztok Grabnar

januar 2008

# Biološka zdravila

---

- ❑ Humalin® - prvi rekombinantni humani insulin (dovoljenje za promet leta 1982)
  - ❑ Trg bioloških zdravil raste zelo hitro (30 milijard \$ leta 2004)
  - ❑ 10% letna rast prodaje je bistveno večja kot rast klasičnih zdravil
  - ❑ Trenutno vrednost prodaje predstavlja 10% vse prodaje zdravil
  - ❑ Dovoljenje za promet ima že več 10 bioloških zdravil več 100 jih je v fazi kliničnega preskušanja
  - ❑ Leta 2010 bodo biološka zdravila predstavljala  $\frac{1}{2}$  novih vlog za pridobitev dovoljenja za promet
-

# Stroški za zdravila

---

## □ Evropska komisija

*“Biosimilar medicines offer new opportunities, both for the growth of our generic industry and for the control of national healthcare expenditure. Nevertheless, these complex products must comply with the same rigorous standards for quality, safety and efficacy as for any other medicine, for the benefit of European patients.”*

Günter Verheugen



# Generična zdravila

---

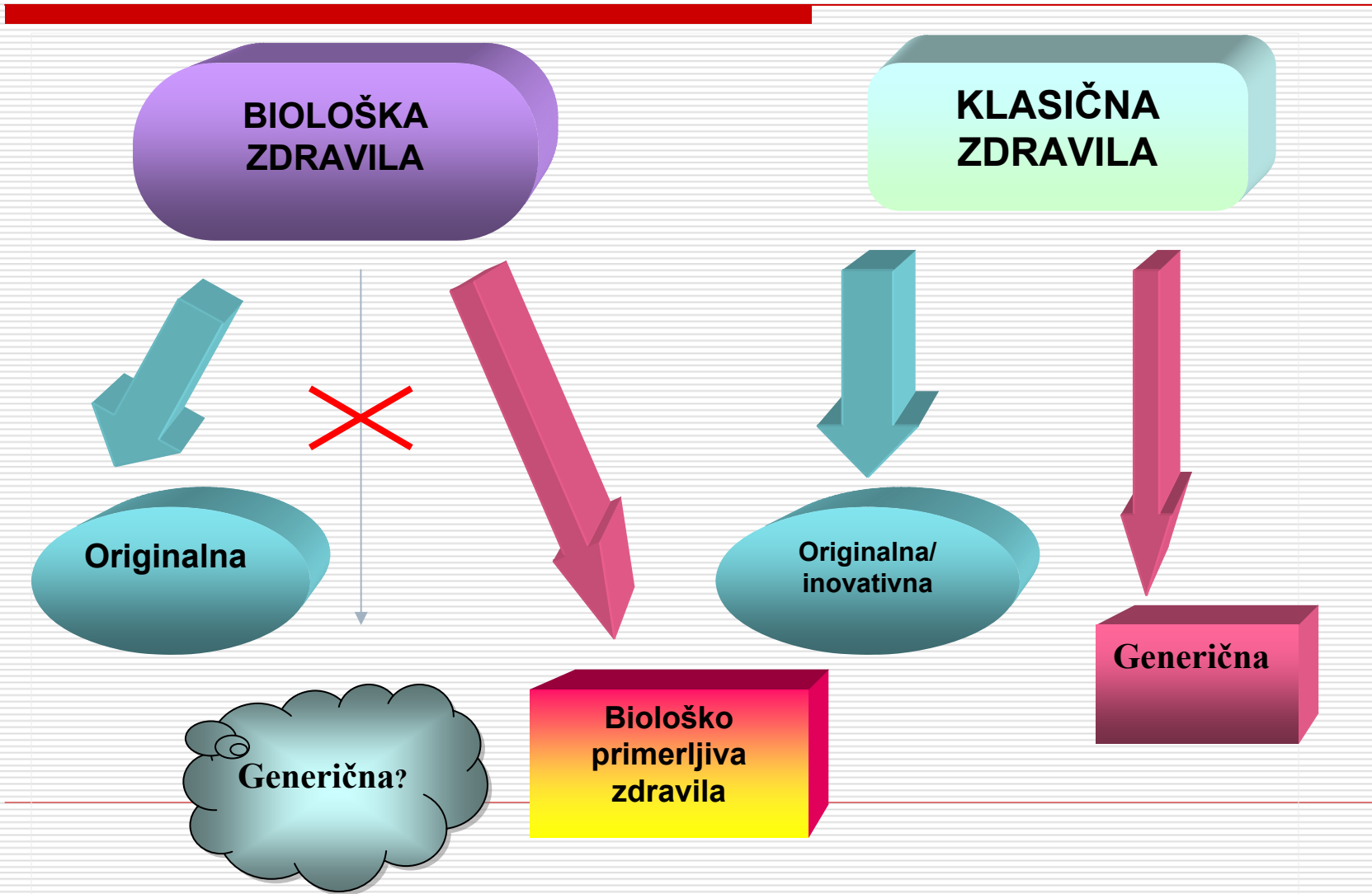
- Klasična zdravila: Pridobitev dovoljenja za promet na osnovi skrajšane vloge
    - Podobnost fizikalno-kemijskih lastnosti
    - Farmakološko-toksikološka in klinična testiranja nadomešča dokaz bioekvivalence (primerjava farmakokinetičnih profilov na razmeroma majhni skupini zdravih prostovoljcev)
    - Bistvena podobnost (*essential similarity*)
    - Skladnost FK profilov – podobna učinkovitost in varnost
    - Terapevtska ekvivalenca
    - Medsebojna zamenljivost
-

# Biološka zdravila

---

- ❑ Koncept generičnega zdravila, ki je uveljavljen za klasična zdravila ni direktno prenosljiv
  - ❑ Struktura je večinoma prekompleksna
  - ❑ Izraza "biogenerik" in "generično biološko zdravilo" sta zato zavajujoča
  - ❑ **BIOSIMILAR** – podobno biološko zdravilo EU
  - ❑ *Follow-on biologic* ZDA
  - ❑ Off-patent biologic, Me-too biologic, Multi-source biotechnology medicinal product, Second-generation biologic (pegiliranje)
-

# NA OSNOVI PRIKAZANEGA TRDIMO, DA GENERIKOV PRI BIOLOŠKIH ZDRAVILIH NI!



# Patentna zaščita "prvega vala" zdravil, ki so pridobljena z rekombinantno tehnologijo

<b>Protein</b>	<b>Originator</b>	<b>Potek patenta EU</b>	<b>Podobno zdravilo (neregulirani trgi)</b>	<b>Indikacija</b>
interferon alfa 2a	Roferon® (Roche)	<2005	Biopartners	levkemija
interferon alfa 2b	Intron A® (Schering)	<2005	Reaferon ® (Sicor Biotech)	hepatitis, levkemija, melanom, limfom
rh-HGH (somatotropin)	Genotropin® (Genzyme), Humatrope® (Lily)	<2005	Somategen-L® (Sicor Biotech)	pomanjkanje rastnega hormona
epoetin alfa	Epogen® (Amgen), Procrit® (J&J)	<2005	Pliva, Dragon, Riketsuhou® (Kirin), Chugai, Wockhardt	anemija
rh-GCSF (filgrastim)	Neupogen® (Amgen)	2006	Keijiketsu® (Kirin), Chugai, Teva, Genemedix	nevtropenija ob kemoterapiji
hr-Insulin	Humulin® (Lilly), Novolin® (Novo Nordisk)	<2005	LG Chemicals	sladkorna bolezen
pegilirani interferon	Pegasys® (Roche), Pegintron® (Schering)	?		
urokinaza	Abbokinase (Abbott)	?	Tromboclear® (Microbix)	

# Izziv za regulatorne organe in proizvajalce

---

- Pravna podlaga: uredba EU 2001/83/EC in 2004/27/EC
  - EMEA: smernice za podobna biološka zdravila
    - Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04)
    - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues (CHMP/BWP/49348/2005)
    - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (CHMP/42832/2005)
-





European Medicines Agency  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

CHMP/437/04  
London, 30 October 2005

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON  
SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS**

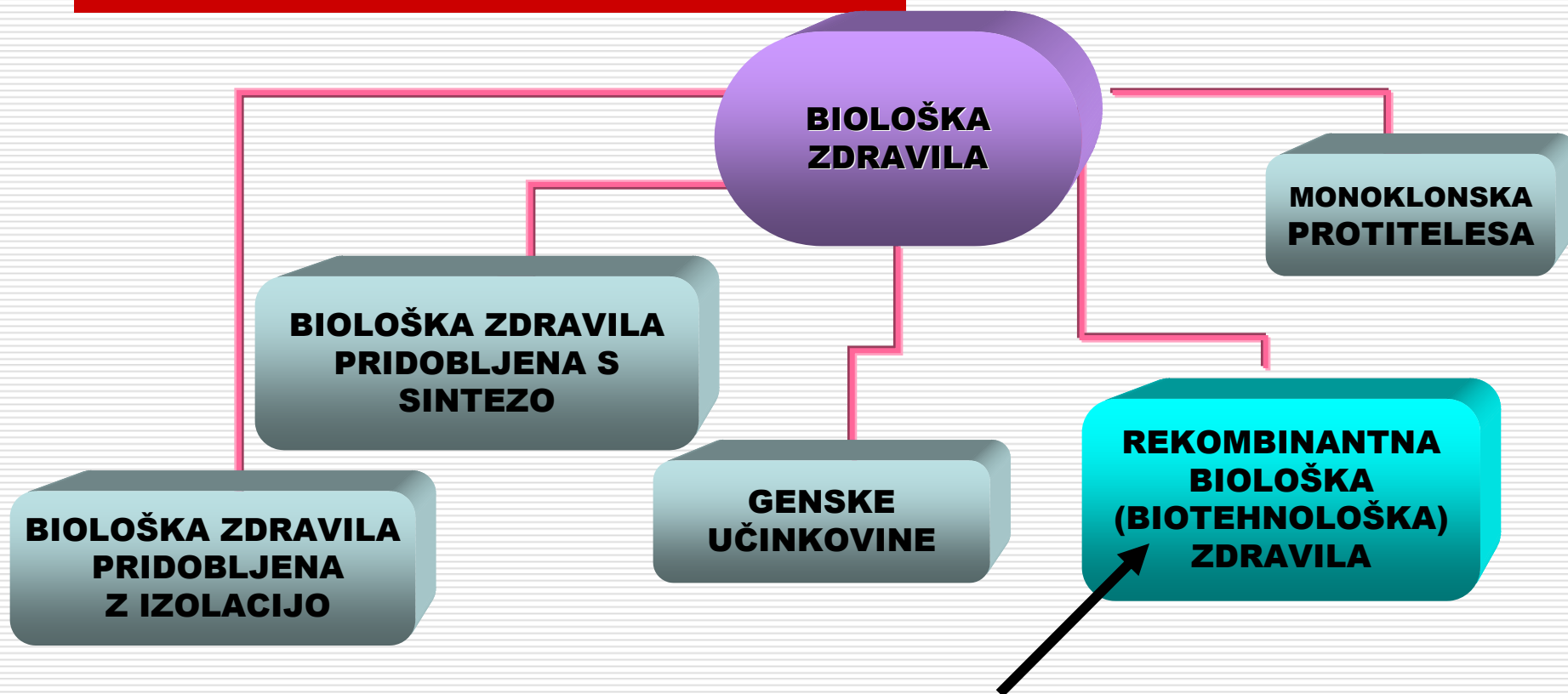
# Klasična in biološka zdravila

---

- Učinkovina je delno ali v celoti pridobljena s kemijsko sintezo
  - Enostavna struktura
  - Mol. masa 300 Da
  - Fiz.-kem. lastnosti lahko dobro opredelimo z obstoječimi metodami
  - Rekombinantni proteini, imunološka zdravila (cepiva, alergeni, monoklonska protitelesa), zdravila pridobljena iz krvi in krvne plazme, genska in celična terapija.
  - Pridobivanje z genetsko modificiranimi organizmi, ki so v osnovi spremenljivi, istočasno proizvajajo še številne druge proteine.
  - Kompleksna struktura (biološka aktivnost, imunogenost, varnost, učinkovitost)
  - Mol. masa tudi več 100.000 Da
  - Biološki in fiz.-kem. testi ne omogočajo napovedi kliničnih učinkov
-

# Razdelitev bioloških zdravil

---



Večino sodobnih bioloških zdravil uvrščamo med rekombinantna biološka zdravila, ki jim pravimo tudi biotehnološka zdravila. To so rekombinantni proteini, rekombinantna monklonska protitelesa in rekombinantna cepiva

# Proizvodnja biotehnološkega zdravila

---

- Priprava genetsko spremenjenega organizma
  - Izbor optimalnega klona
  - Priprava delovne celične linije
  - Fermentacija
  - Izolacija in čiščenje produkta
  - Vrednotenje produkta
-

# Struktura proteinov

---

- Primarna
- Sekundarna
- Terciarna
- Kvartarna
- Glikozilacija

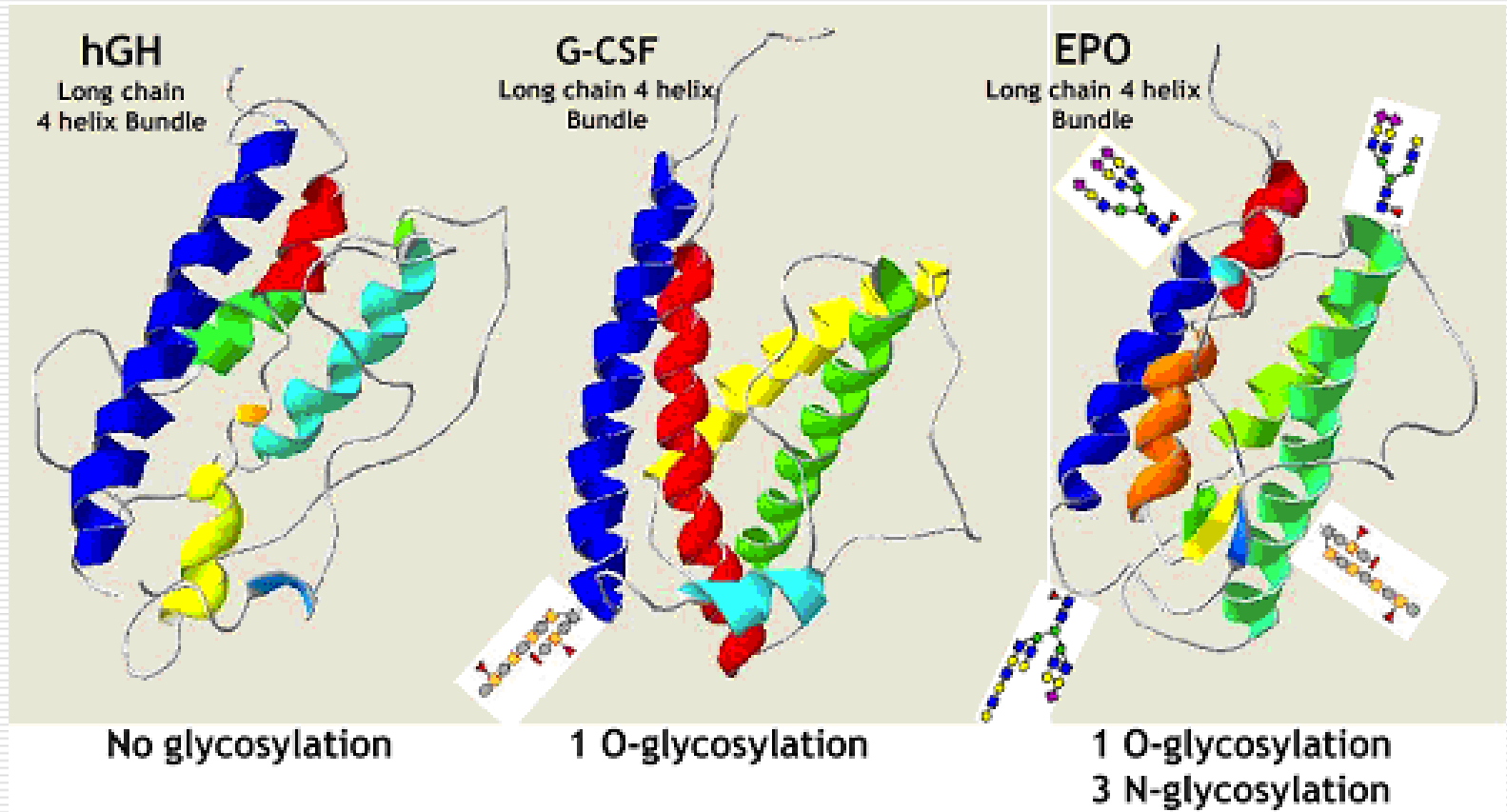
**Aktivnost bioloških zdravil določa njihova konformacija**

---

Rastni hormon

Granulocitne kolonije  
stimulirajoči faktor

Eritropoetin



# Glikozilacija

---

- Izoforme – oblike istega proteina z različnim vzorcem glikozilacije
  - Velika heterogenost zdravila
    - Vpliv na imunogenost
    - Vpliv na FK (izločanje, porazdeljevanje)
    - Vpliv na FD (vezava na receptorje)
  - Biološko zdravilo je pogosto bolj ali manj definirana zmes različnih oblik
-

# Preskus primerljivosti pri spremembah v proizvodnji

---

- ❑ Spremembe v proizvodnji obstoječih zdravil
  - ❑ "*Comparability exercise*" International Conference on Harmonisation
  - ❑ Note for guidance on biotechnological /biological products subject to changes in their manufacturing process (CHMP/ICH/5721/03)
  - ❑ Opisana potrebna testiranja za posamezne vrste sprememb in situacije pri katerih je potrebno ponovno klinično preskušanje.
-

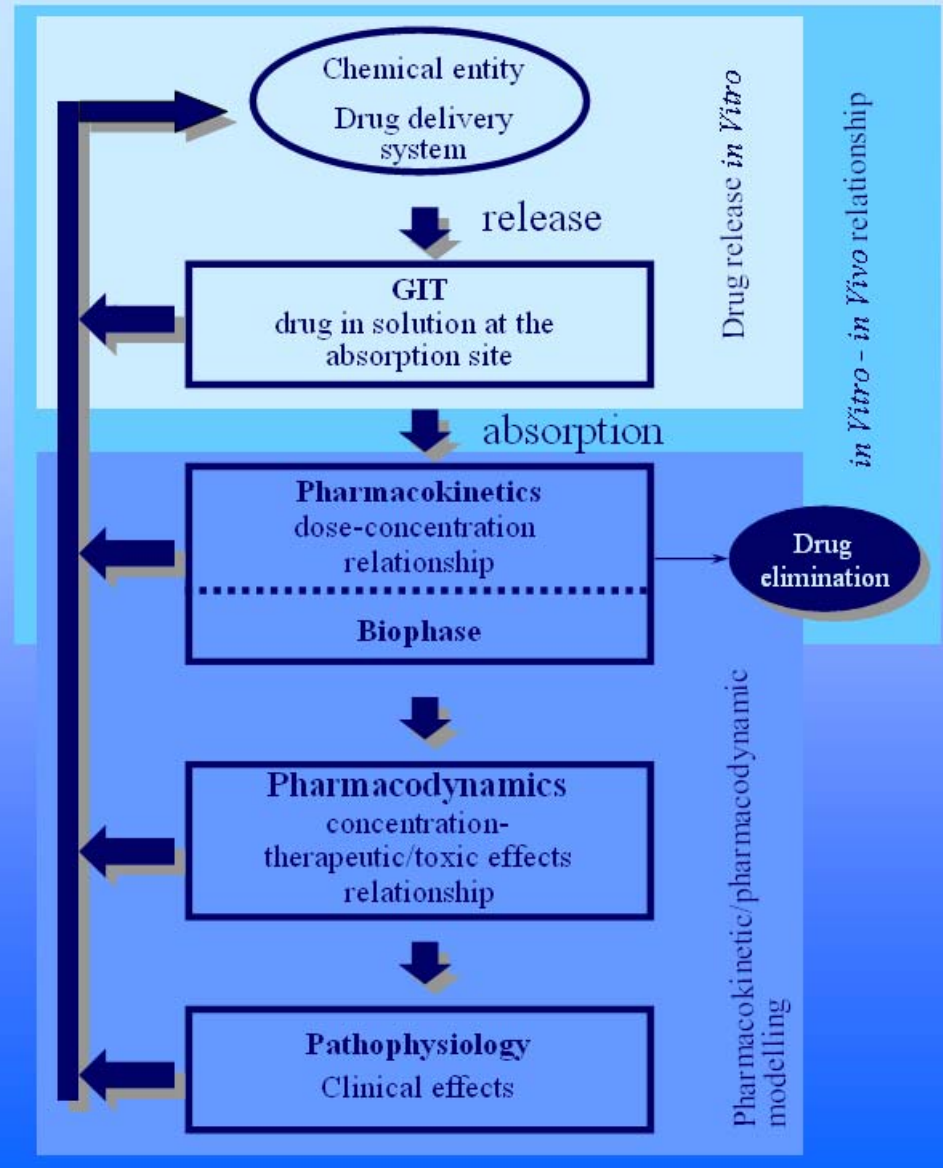


# Podobno biološko zdravilo

---

- ❑ Proizvajalec ne more uporabiti proizvodnega postopka inovativnega proizvajalca.
  - ❑ Razvoj lastnega postopka (vzgoja genetsko spremenjenega organizma, celična banka, postopek fermentacije, čiščenja in vrednotenja).
  - ❑ Razvoj lastnih SOP in kriterijev ustreznosti vmesnih produktov v posameznih fazah.
  - ❑ "*the process is the product*" - podobna so si samo zdravila, ki so proizvedena po identičnem postopku.
  - ❑ Za pridobitev dovoljenja za promet je potrebna praktično enaka vloga kot za novo zdravilo.
-

# Interrelationship between drug delivery system, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects



# Somatropin

---

Proizvajalec	Ekspresijski sistem	Produkt
Pharmacia/ Ferring	E. Coli	Somatropin (191 aminokislin) s podobno učinkovitostjo in varnostjo
Eli Lilly/ Novo Nordisk	Posebni sev E. coli	
Serono	Transformirane mišje celice	

---

# Regulativa

---

## □ ICH

- Q5A Viral safety evaluation
  - Q5B Genetic stability
  - Q5C Stability of products
  - Q5D Cell substrates
  - Q6B Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products
  - Q6S Safety studies for biotechnological products
-

# Direktiva EU

---

## □ 2004/27/EC člen 10(4)

*“where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, ..., the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. ...The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided”*

---

---

## □ 2003/63/EC

*»The type and amount of additional data (i.e. toxicological and other non-clinical and appropriate clinical data) shall be determined on a case by case basis in accordance with relevant scientific guidelines«*

---

# Smernice EMA-e

---

- ❑ Za podobna biološka zdravila ne zadošča klasični bioekvivalenčni pristop, potreben je dokaz biološke podobnosti (*biosimilarity*).
  - ❑ Kjer ne obstajajo specifične smernice, bodo zahteve o številu študij obravnavane od primera do primera (posvetovanje z regulatornim organom).
  - ❑ Smernica ločuje biotehnoško pridobljene proteine (možnost skrajšane vloge) od imunoloških bioloških zdravil (obravnavava od primera do primera) in zdravil pridobljenih iz krvi in krvne plazme (ni možnosti skrajšane vloge).
-

- 
- ❑ Pristop za dokazovanje biološke podobnosti
  - ❑ Majhne razlike v kakovosti oz. identiteti so sprejemljive, a morajo biti utemeljene.
  - ❑ Uporaba kombinacije modernih analiznih metod za ovrednotenje zdravila.
  - ❑ Možnost omejenega testiranja imunogenosti s klinično študijo, večji poudarek je dan farmakovigilanci.
  - ❑ Izvedba klinične študije za dokaz primerljive učinkovitosti v kateri se spremlja farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovine. Kriterij učinkovitosti je lahko nadomestni kazalnik učinka (surrogate marker).
-



# FK → FD → klinični izid

---

Učinkovina	Nadomestni kazalnik	Klinični izid
somatropin	IGF-1	rast
G-CSF	število nevtrofilcev	krvna slika
interferon	2'5' oligoadenilat sintaza	koncentracija HCV

---

# EMA

---

□ *“Product class specific guidelines”*

rh-GH, rh-EPO, rh-insulin, rh-GCSF

---

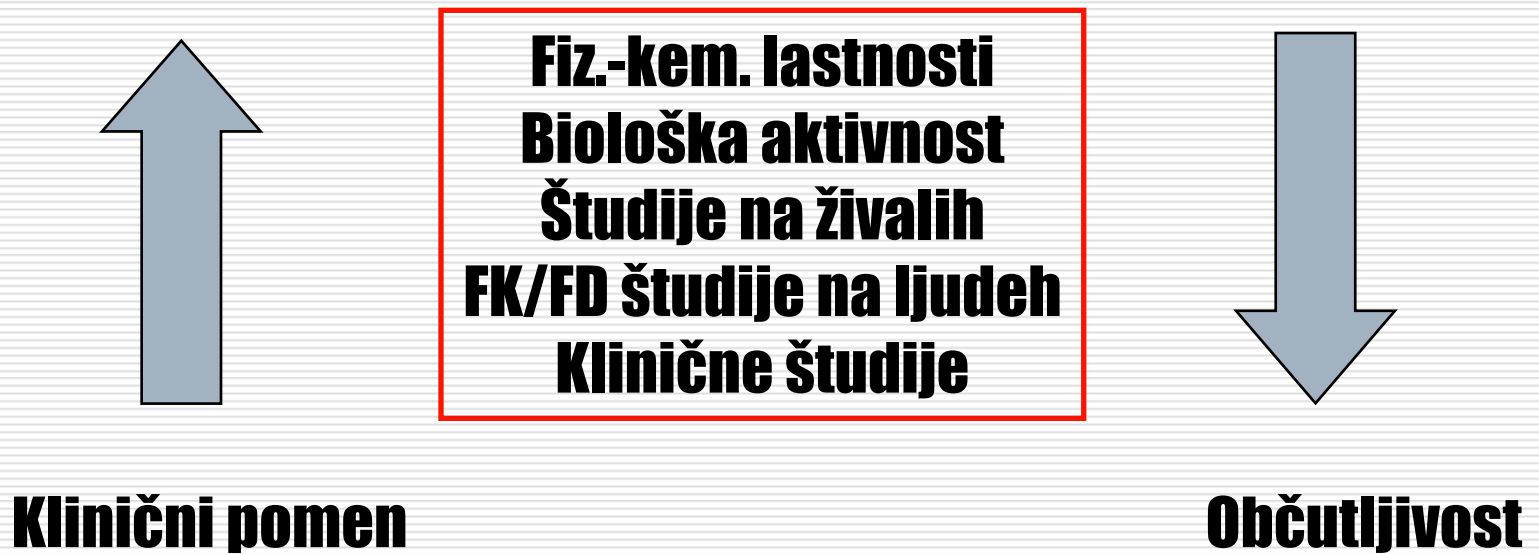
# Imunogenost

---

- ❑ Večina proteinskih učinkovin izzove tvorbo protiteles.
  - ❑ Različna jakost (specifično za posameznika, trajanje zdravljenja, velikost odmerka in način odmerjanja, genetski dejavniki, sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, sočasne bolezni)
  - ❑ Prisotnost nečistot in agregatov.
  - ❑ Anafilaktična reakcija je danes zelo redka, lahko pa pride do popolnega izostanka učinka.
  - ❑ Navzkrižna reakcija z endogenim proteinom (epoetin-  $\alpha$ )
-

# Nivoji vrednotenja podobnosti

---



# Fizikalno/kemijske lastnosti

---

- Struktura
  - Molekulska masa
  - Naboj
  - Velikost
  - Hidrofobnost
  - Imunološke lastnosti
  - Glikozilacija
  - Vsebnost
  - Nečistote
-

# Biološka aktivnost

---

- Vezava na receptorje *in vitro*
  - Celične kulture (KIRA: kinase receptor activation, PACE: proliferacija/nekroza celic)
  - *In vivo* biološka aktivnost
-

# Predklinični živalski modeli

---

- FK/FD in toksikološke lastnosti so pričakovane, potreben preizkus
  - Akutna/subkronična toksičnost
  - Lokalna toleranca
  - Imunogenost ?
-

# Klinične študije

---

## □ Faza 1

- FK/FD na omejenem številu ljudi (klasična biološka uporabnost, nadomestni kazalniki učinka)
- Varnostni profil

## □ Faza 3

- Potrditev enake klinične učinkovitosti
  - Potrditev varnosti
  - Imunogenost (postmarketinška farmakovigilanca)
-



# Biološka podobnost

---



# Sklep

---

Prihod podobnih bioloških zdravil ima več pozitivnih učinkov:

- Večja konkurenca na trgu
  - Zniževanje stroškov
  - Razvoj novih zdravil
-