

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



Regulativa biofarmaceutikov in biološko primerljivih zdravil

Prof. dr. Borut Štrukelj,

Ekspert pri EMEA-i, London

Ekspert pri Evropski Farmakopeji, Strassbourg

Biološka zdravila (Biofarmaceutiki)

- Prva zdravila: 1982. (rekombinantni človeški rastni hormon, rekombinantni inzulini)
- Več kot 160 izdelkov, po celem svetu
- Okoli 400 izdelkov je v procesu razvoja
- Leta 2002 so se iztekle prve patentne zaščite za biološka zdravila



“KLASIČNA ZDRAVILA”

originalna zdravila

generična zdravila

• BIOFARMACEVTIKI

originalna zdravila

biosimilar

generična zdravila

BIOSIMILARs

- **Termini:**
 - Biogeneriki
 - Drugi prihod biološkega zdravila
 - Nepatentirana biološka zdravila
 - Sleditelj biološkega zdravila (FDA)
 - Biosimilar (EMEA 1)
 - Biološki medicinski podobni proizvodi (EMEA 2)

DEFINICIJE

- **SCE = small chemical entity = MAJHNA KEMIJSKA ENTITETA** = zdravilo z nizko molekulsko maso = kemijski farmacevtski izdelek
- **GENERIČNO ZDRAVILO** = kemijski in terapevtski ekvivalent zdravila nizke molekulske mase, ki mu je potekla patentna zaščita
- **BIOFARMACEVTIK** = medicinski izdelek razvit z uporabo rDNA tehnologije (genetski inženiring) ali metodo nastanka protiteles
- **BIOSIMILAR** = biofarmacevtik ki mu je potekla patentna zaščita

ISTJECANJE PATENTNE ZAŠTITE BIOFARMECEUTIKA

PODJETJE	PROIZVOD	INDIKACIJA	EU PATENT
Genentech	somatropin	Juvenilna pritlikavost	Potekel
Ely Lilly/Novo	inzulini	Diabetes	Potekel
Biogen/Roche	IFN-alfa	Hepatitis B,C	Potekel
J&J / Amgen	epoetin-alfa	Anemija	Potekel 2004
Roche	epoetin-beta	Anemija	Potekel 2005
Amgen	filgrastim	Neutropenija	2006

GLOBALNA VREDNOST PRODAJE BIOFARMACEVTIKOV (2002)

<u>Zdravilo</u>	<u>US\$ bilijonov</u>
• Epoetini	8,4
• Inzulini	4,4
• Interferon alfa	4,0
• Filgrastim	2,7
• Interferon beta	2,4
• Rastni hormoni	1,7
• Folikle stimulirajoči hormon	0,8

Povprečen strošek proizvodnje novega biofarmacevtika:

1400 milijonov US\$!

Povprečen strošek proizvodnje biosimilar-ja:

1-2 milijona US\$!



RAZISKOVANJE ZDRAVIL

- Potencialno globalno tržišče za biofarmacevtike je zelo veliko
- Zniževanje stroškov zdravstvene zaščite
(ALI JE TEMU VEDNO TAKO?)



- “GENERIČNI BIOFARMACEVTIKI”
prihajajo na tržišče

Kakšen je postopek odobritve generičnih zdravil?

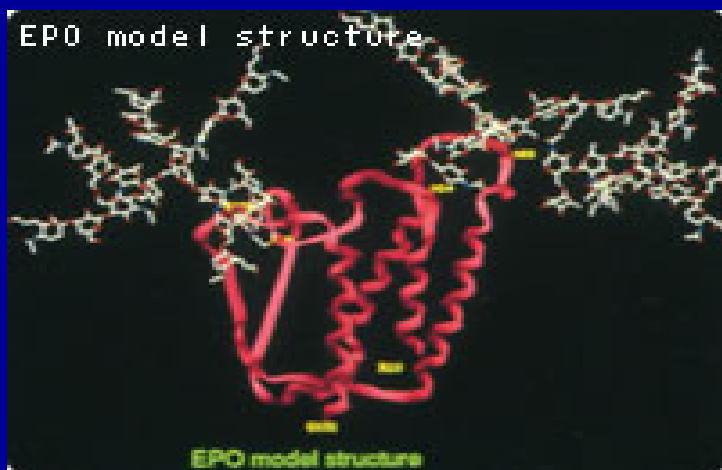
- Zdravila nizke molekulske mase: potrebno je dokazati 'bistveno podobnost':
 - - ista kvalitativna in kvantitativna vsebnost aktivne učinkovine
 - - ista farmacevtska oblika
 - - pozitiven test bioekvivalence na zdravih prostovoljcih (20-25)

Ali so te zahteve primerljive za biosimilarna zdravila?

Razlike med zdravili nizke molekulske mase in biofarmaceutiki:

Biofarmaceutiki

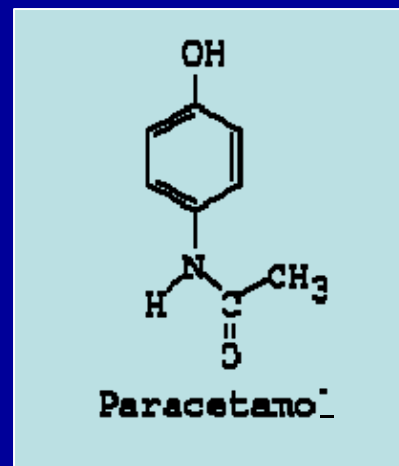
1. Visoka molekulska masa (epoetin=30.000 Da)



2. Kompleksna 3-D struktura (post-translacijska modifikacija)

Zdravila nizke molekulske mase

1. Nizka molekulska masa (paracetamol=151 Da)



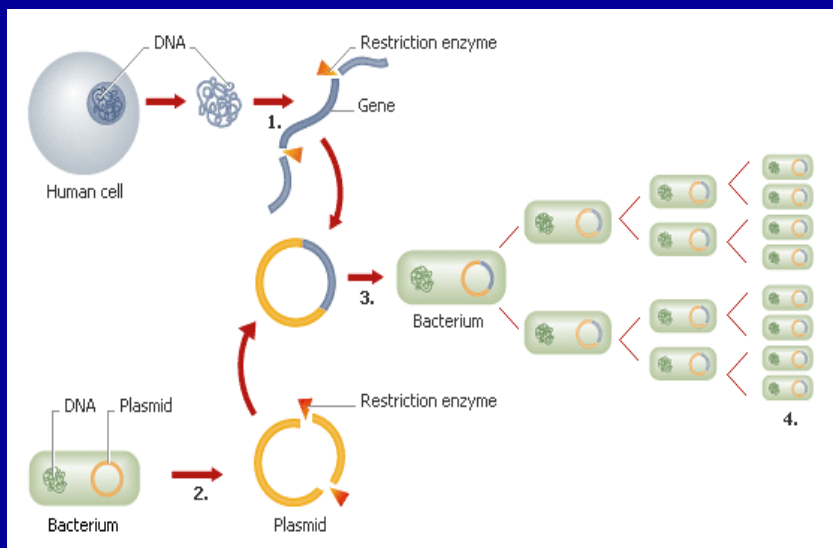
1. Relativno enostavna struktura

Razlike med zdravili nizke molekulske mase in biofarmaceutiki:

Biofarmaceutiki

Genetski inženiring

(živi organizmi, težko kontrolirati)



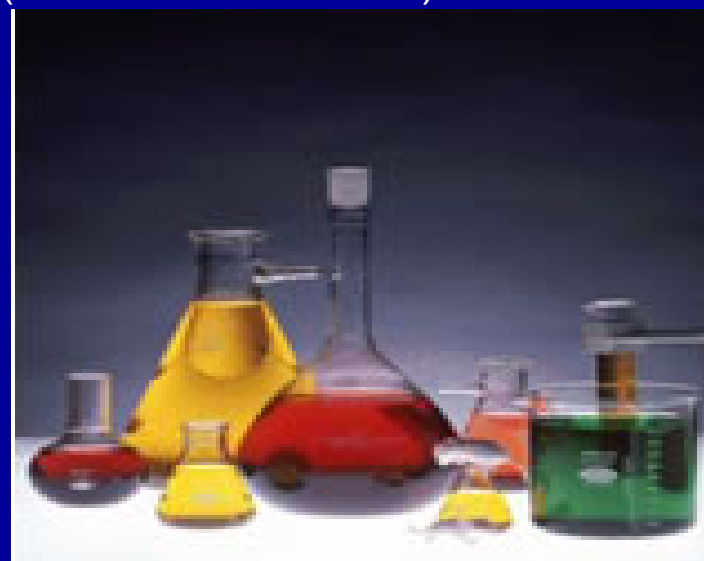
4. Kompleksna proizvodnja

5. Ekstremno težka karakterizacija

Zdravila nizke molekulske mase

Kemijska sinteza

(enostavno kontrolirati)



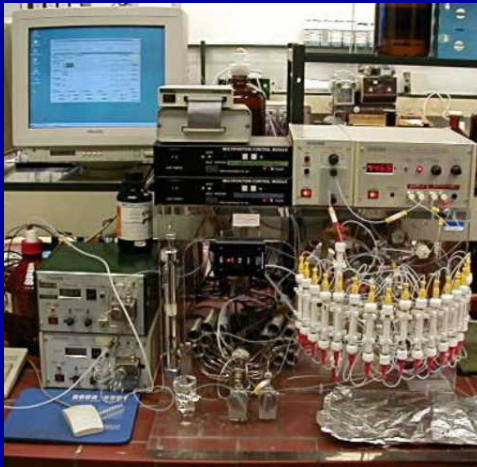
Enostavna proizvodnja

Enostavna karakterizacija

Razlike med zdravili nizke molekulske mase in biofarmacevtiki:

Biofarmacevtiki

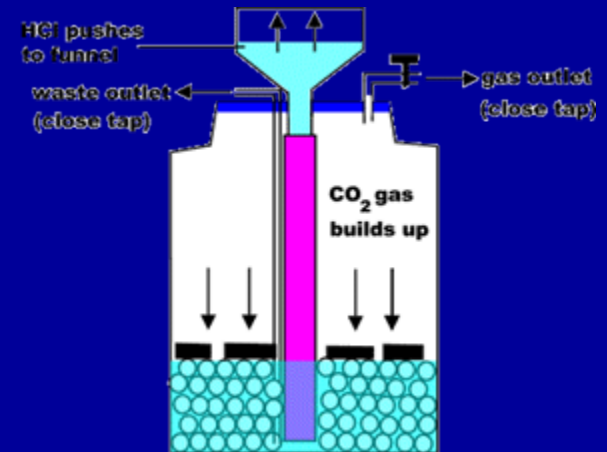
6. Biološka aktivnost ODVISNA od procesa proizvodnje



7. Lahko vpliva na imunološki odgovor

Zdravila nizke molekulske mase

Biološka aktivnost OBIČAJNO NEODVISNA od procesa proizvodnje



Običajno ne-imunogeni

Na osnovi podatkov, so se
REGULATORNI ORGANI (EMEA, FDA)
odločili da se postopek registracije za
generična zdravila **ne more primerjati za**
biosimilar-je!



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

Doc Ref: EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

London, 16 May 2005
EMEA/CHMP/42832/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

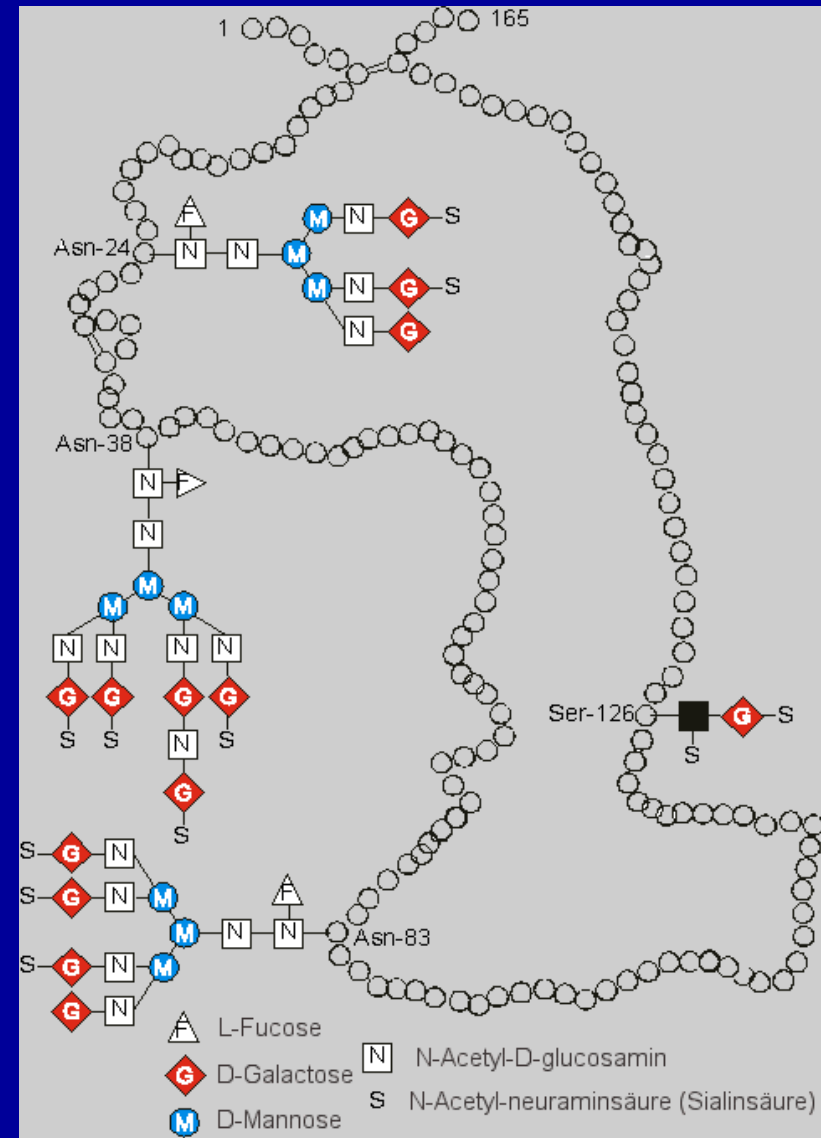
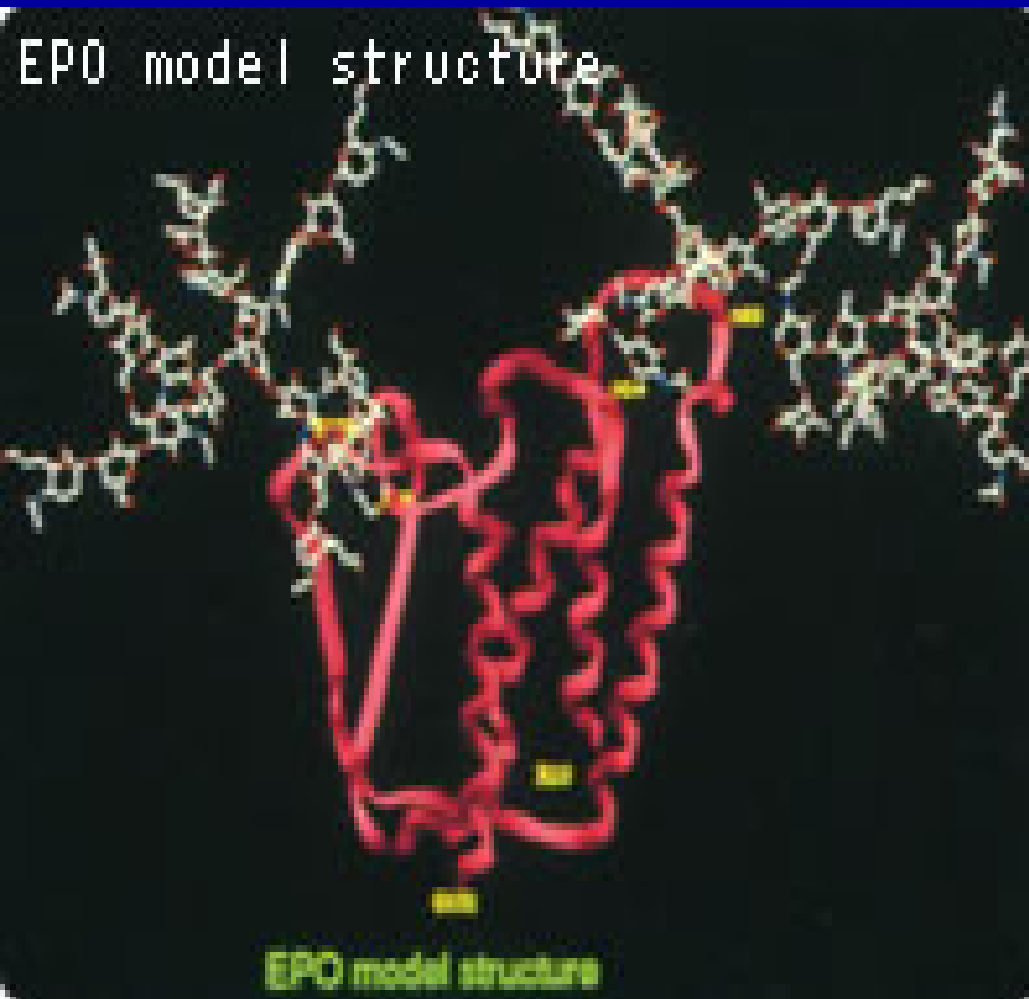
GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE
SUBSTANCE: QUALITY ISSUES

GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES

KARAKTERIZACIJA BIOFARMACEVTSKIH ZDRAVIL

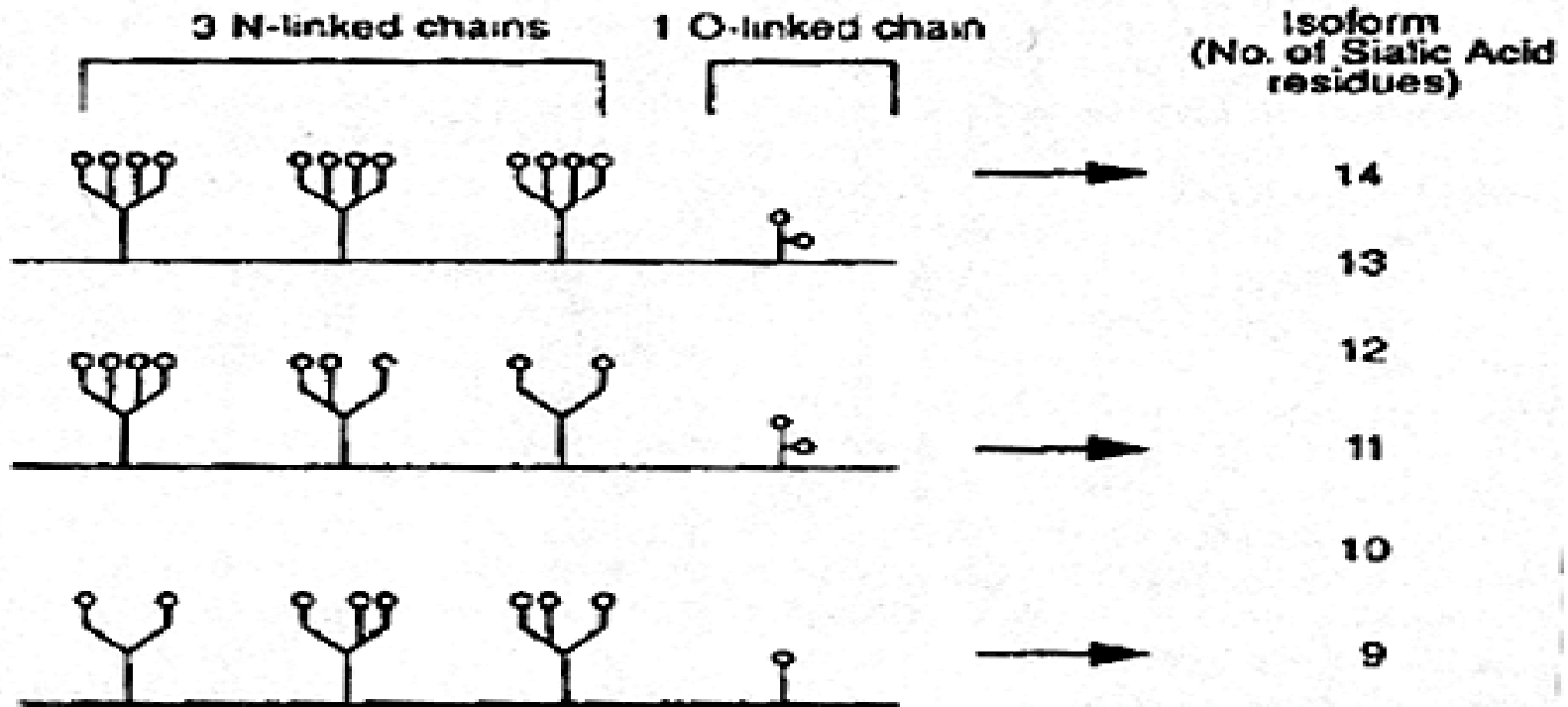
- A) Struktura (3-D struktura, mesta glikozilacije, izoformni profil) in fizikalno-kemijske karakteristike (UV, CD, IR, NMR, HPLC, peptidno mapiranje, mapiranje sladkorjev, SDS-PAGE, IEF, X-slikanje, spektrometrija)
- B) Proizvodnja in čiščenje (proizvodnja iz živih celičnih kultur, odstranjevanje nečistoč vezanih na proizvod, celične kulture in proces proizvodnje)

Struktura eritropoetina-3-D



Struktura eritropoetina - shematska predstavitev

Medscape® www.medscape.com



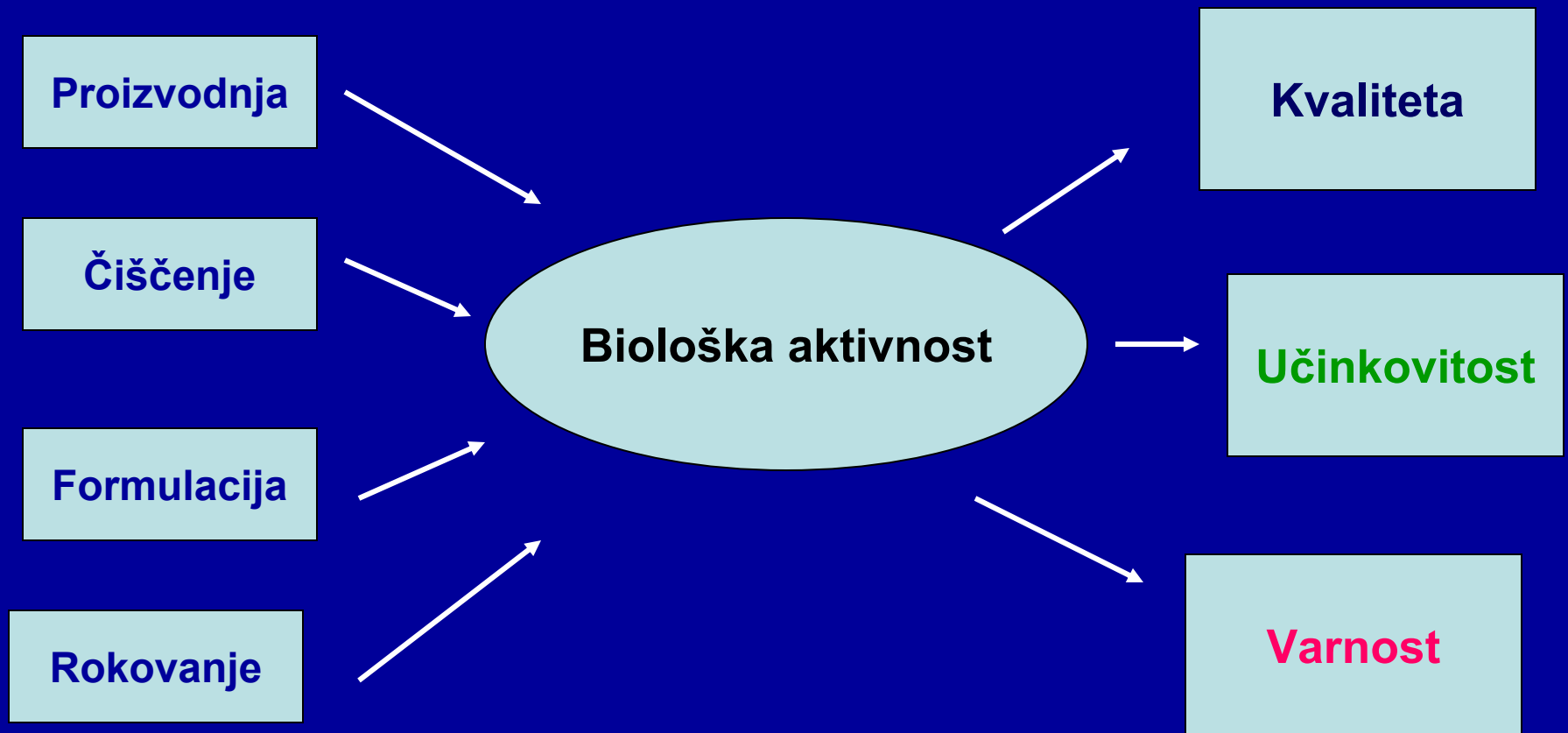
o = Sialic Acid

The structure of the carbohydrate chains is variable



Isolate molecules based on sialic acid content
Test the isolated EPC isoforms for biological activity

- **C) Stabilnost** (oksidacija, razpad, hidroliza, dimerizacija, agregacija)
- **D) Imunogenost** (narava proteina, nečistoče, formulacija, način vnosa, doza in režim)



Zaključki

- Zaradi kompleksne strukture, postopka proizvodnje i karakterizacije, je malo verjetno da je biosimilarno zdravilo identično originalnem biofarmaceutiku!

ZATO:

- a) Ni “generičnih biofarmaceutikov”
- b) **kvaliteta, učinkovitost in varnost** prihajajočih biosimilar-jev mora biti natančno dokazana!

Prikaz primera: Epoetin alfa biosimilar

- Biosimilarna verzija epoetina alfa še ni na tržišču v EU in USA, vendar je že prisoten v nekaterih drugih predelih sveta.
- Kako so ti obstoječi proizvodi primerljivi z originalnimi zdravili?

- Naravni EPOETIN ki ga tvori človeški mehur je glikoprotein z nekaj velikimi karbohidratnimi stranskimi verigami
- Rekombinantni rEPOETIN je heterogen in ga sestavlja nekaj različnih izoform. Primarna struktura EPOETINA je vedno enaka, različne izoforme so posledica različnih sladkornih stranskih verig
- Različne izoforme EPOETINA imajo različne biološke lastnosti

1. Študija

Schellekens H. Eur J Hosp Pharm 2004, 3: 43-47

Cilj:

- - Oceniti Različne proizvode epoetina alfa glede na fizikalne karakteristike, izoformno distribucijo in vsebnost ter jakost vsebovanega epoetina

Vzorec:

- 11 vzorcev biosimilarnega epoetina alfa, pridobljenih od 8 proizvajalcev (iz Argentine, Kine, Indije, Koreje) leta 2002
- Epoetin alfa standard (EPREX ili Eur. Pharm. Standard)

- Aktivnost:
- - RIA test
- In vitro biotest (proliferacijski test z neodvisno celično linijo epoetina)
- In vivo biotest (metoda ekshipoksičnih policitemičnih miši ali štetje retikulocitov)

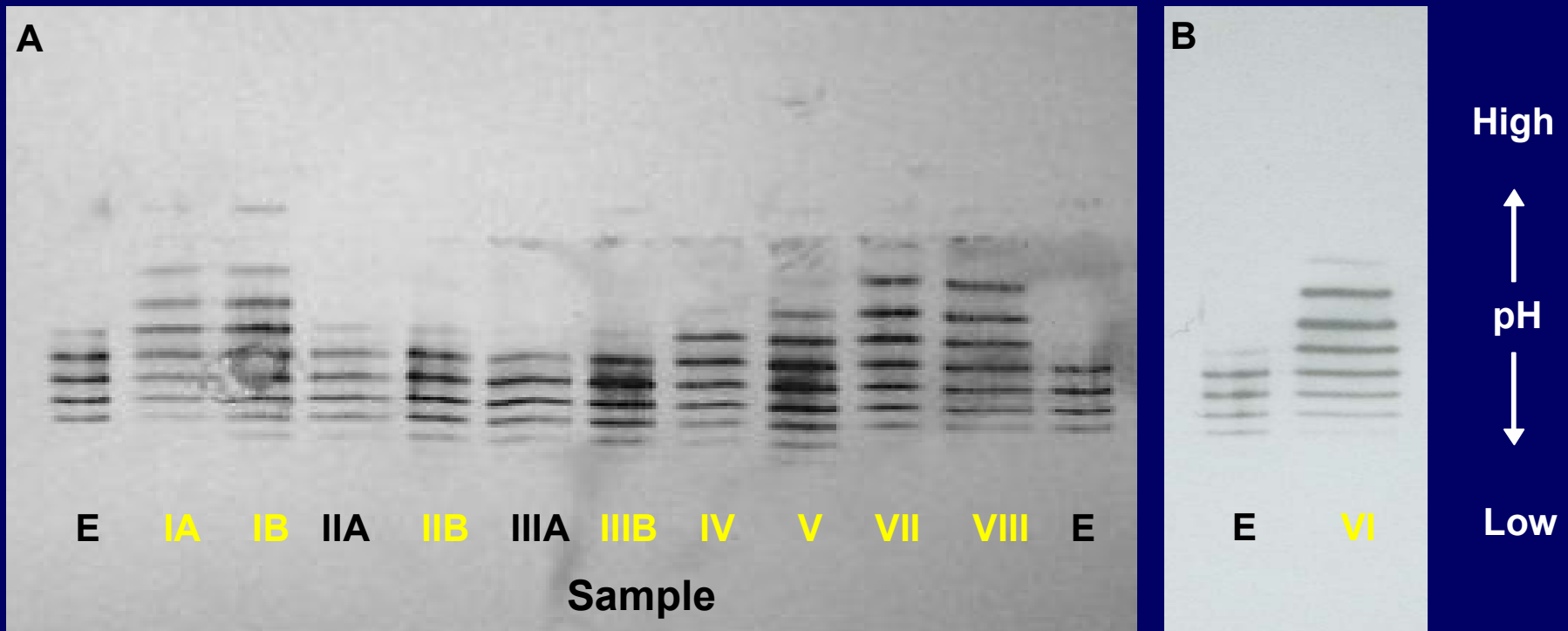
1.Študija: vsebnost in jakost EPOETINA

Biosimilar (IU/ml)	Vsebnost (IU/ml)	In vitro biotest	In vitro/in vivo indeks
1 (4000)	6430	7870	1,8
2 (10000)	10145	9080	1,37
3 (10000)	12145	9900	2,26
4 (2000)	2045	2130	0,99
5 (10000)	11605	11430	1,15
6 (4000)	5936	11580	0,98
7 (10000)	9720	13690	0,71
8 (6000)	5986	6240	0.98

1. Študija: fizikalne karakteristike (Ph. Eur)

- Vzorci 1-3 in 6: enaki
- Vzorci 4,5,7: detektirane nečistoče
- Vsebnost proteina : variabilen, HSA: variabilen

1.Študija: izoformna distribucija (izoelektrično fokusiranje)



Izoformne oblike: razlike prisotne pri 9 od 11 vzorcih (vključno z dodatnimi bazičnimi in kislimi izoformami in povečano jakostjo) v primerjavi s EU standardom (E)

1. Študija: Zaključki

- Opažene so značilne razlike v primerjavi s specifikacijo standarda
- Biološka aktivnost in vivo variira od 71%-226% v primerjavi s standardom - EPREX
- Izoformne oblike so bili variabilne, tudi med posameznimi proizvodnimi serijami istega proizvajalca
- Variacije med posameznimi proizvodnimi serijami istega proizvajalca kažejo na to, da nekateri proizvajalci nimajo ustrezne kontrole proizvodnega postopka
- **Vpliv na klinični učinek:**
 1. **VELIKA NEVARNOST SUB- ALI PREDOZIRANJA BOLNIKA!**
 2. **POVEČANA IMUNOGENOST!!**

2. Študija

Schmidt CA et al: Arg Bras Endocrinol
Metab 2003: 183-189

- Cilj:
- - isti kot pri študiji 1.

Vzorci:

- 12 vzorcev biosimilarnega epoetina trženih izven USA in Evrope, pridobljenih od 5 proizvajalcev
- Ph. Eur. Standard služi kot kontrola

2. Študija: Analiza

- Izoforme:
 - - Izoelektrično fokusiranje in imunobloting
- Jakost:
 - - biotest in vivo (miši)
- Toksičnost (bakterijski endotoksini):
 - - Limulus test

2. Študija: Deklarirana in detektirana jakost epoetina

Vzorec	Jakost (IU/ml)		v %
	Deklarirana	Detektirana	
1	4000	4524	113,2
2	4000	4372	109,3
3	4000	4429	110,7
4	10000	11510	115,2
5	4000	3823	95,6
6	4000	3483	87,1
7	4000	4772	119,4
8	4000	3817	95,5
9	10000	10984	109,8
10	4000	2703	67,6
11	4000	4168	104,2
12	2000	2106	105,3

2. Študija: Bakterijski endotoksini

Vzorec	Deklarirano	Detektirano	Preide /Nepreide
1	5,0	o.k.	P
2	5,0	o.k.	P
3	5,0	122,9	N
4	12,5	o.k.	P
5	5,0	o.k.	P
6	5,0	o.k.	P
7	5,0	15,4	N
8	5,0	o.k.	P
9	12,5	o.k.	P
10	5,0	o.k.	P
11	2,5	490 !	N

2. Študija : Zaključki

- Jakost je variirala od 68%-119% v primerjavi z deklarirano vrednostjo
- Izoformne oblike so variirale med različnimi proizvajalci
- Raven endotoksinov je bila nesprejemljiva pri 3 vzorcih

IMUNOGENOST

PRIMERJAVA VARNOSTI:

SCE (npr. paracetamol): podobnost v smislu čistoče, toksičnosti

BIOFARMACEVTIKI: novi profil varnosti: **IMUNOGENOST!**

- Čeprav so biofarmaceutiki zelo podobni naravnemu proteinu, se lahko imunogenost izrazi kot:
 - - generalizirana imunološka reakcija
 - - nevtralizacija eksogenega proteina
 - - nevtralizacija endogenega proteina (bistvena nepodobost)

ELEMENTI KI VPLIVAJO NA IMUNOGENOST

- - variabilnost sekvence
- - glikozilacija
- - celične kulture
- - kontaminanti in nečistoče zaradi proizvodnega postopka
- - formulacija
- Rokovanje in shranjevanje

- **Pojavnost in klinične posledice imunogenosti ostajajo nepredvidljive pri ljudeh**
- **Imunološki profil biofarmaceutikov in biosimilarjev se lahko strukturira edino **z** natančno izvedenimi kliničnimi testiranjem ter obsežnimi post-marketinškimi programi sledenja**

Vprašanja za oceno biosimilarnih zdravil

Referenca: Crommelin D, Bermejo T et al.: Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. EJHP-S, Vol 11, 2005

Kvaliteta izdelka

Vprašanje	Možni izvori
<p data-bbox="65 429 181 465">Splošno</p> <ul data-bbox="65 472 1340 625" style="list-style-type: none"><li data-bbox="65 472 1340 539">• Kakšne izkušnje ima proizvajalec s proizvodnjo biosimiarninih zdravil in ali je proizvodnja v skladu z Dobro Proizvodnjo Prakso (ang. GMP)?<li data-bbox="65 586 877 625">• Kateri regulatorni organ nadzoruje proizvajalca?	<ul data-bbox="1479 472 1779 646" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1479 472 1779 539">• Ocena kvalitete proizvajalca<li data-bbox="1479 546 1779 646">• Javno poročilo regulatornega organa
<p data-bbox="65 701 326 736">Biološka aktivnost</p> <ul data-bbox="65 743 1445 851" style="list-style-type: none"><li data-bbox="65 743 1445 811">• Kako se biološka aktivnost biosimilarne zdravila primerja z originalnim zdravilom in katera testiranja so opravljena?<li data-bbox="65 818 1325 851">• Na osnovi kojih parametrov je izveden zaključek da su ti lijekovi usporedivi?	<ul data-bbox="1479 701 1850 843" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1479 701 1721 736">• Publikacije*<li data-bbox="1479 743 1850 843">• Poročilo evropskega regulatornega organa (EPAR)
<p data-bbox="65 869 542 905">Vsebnost proteinov in formulacija</p> <ul data-bbox="65 912 1441 1136" style="list-style-type: none"><li data-bbox="65 912 1441 979">• Katere so razlike v molekularni masi in izoformni obliki med biosimilarnim zdravilom in originalnim zdravilom?<li data-bbox="65 986 784 1022">• Kakšna je čistoča biosimilarne proteina?<li data-bbox="65 1029 1441 1096">• Ali so prisotne razlike v formulaciji (pomožne snovi, stabilizator, itd) v primerjavi z originalnim zdravilom?<li data-bbox="65 1103 1112 1136">• Kakšni dokazi obstajajo da te razlike nimajo kliničnih posledic?	<ul data-bbox="1479 869 1837 1243" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1479 869 1721 905">• Publikacije*<li data-bbox="1479 912 1837 948">• Navodilo o zdravilu<li data-bbox="1479 998 1827 1098">• Certifikat analize vsake proizvedene serije<li data-bbox="1479 1105 1756 1169">• Specifikacijski dokument<li data-bbox="1479 1176 1721 1243">• Pisna izjava proizvajalca

Kvaliteta izdelka

Konzistentnost proizvodnih serij

- **Kako proizvajalec zagotavlja konzistentnost vsake proizvodne serije glede na:**
 - Izoformno distribuciju
 - vsebnost
 - Jakost

- **Certifikat analize vsake proizvedene serije**
- **Pisna izjava proizvajalca**

Oskrba

- **Ali lahko proizvajalec zagotovi oskrbo s biosimilarnim zdravilom v daljšem časovnem obdobju?**

- **Podatki o rednosti oskrbe trga s strani proizvajalca**
- **Planiranje proizvodnje (inšpekcija)**

Iskušnje pravilnega rokovanja z zdravilom ("Dobra Distribucijska Praksa")

- **Kako proizvajalec zagotavlja in dokumentira da je integriteta zdravila ohranjena od mesta proizvodnje do zaužitja zdravila (npr. shranjevanje in rokovanje)?**
- **Obstajajo razlike glede na zahteve shranjevanja in rokovanja z zdravilom med originalnim in biosimilarnim zdravilom?**

- **Publikacije***
- **Ocena proizvajalca sklada z lekarniško prakso**
- **Ocena dostave**
- **Podatki o umiku proizvoda proizvajalca s tržišča**

Klinična učinkovitost

Vprašanje	Možni izvori
<p>Visokega pomena</p> <ul style="list-style-type: none">• Katera klinična testiranja so bila izvedena in kje so objavljeni rezultati*?• Ali so klinična testiranja izvedena v skladu z ICH (eng. International Conference on Harmonization) smernicami in dobro klinično prakso?• Za vsako testiranje:<ul style="list-style-type: none">– Ali je bilo testiranje dobro kontrolirano (npr. randomizirano, dvostransko-slepo, primerjalno)?– Ali je dosežen primarni in sekundarni cilj testiranja za vsako indikacijo? Če ne, kakšen je razlog?– Ali je biosimilaro zdravilo pokazalo terapevtsko podobnost v primerjavi z originalnim zdravilom?• Ali obstaja razlika v receptorski afiniteti in življenjski dobi z originalnim zdravilom• Kakšna je učinkovitost posameznega proizvoda in indeks aktivnosti v primerjavi z originalnim zdravilom?	<ul style="list-style-type: none">• Publikacije*• EMEA/FDA objave• Navodilo za izpraševalce/ Zaključno poročilo o kliničnem testiranju• ICH smernice
<p>Nižjega pomena</p> <ul style="list-style-type: none">• Kateri so dodatno podatki dostopni za javnost?<ul style="list-style-type: none">– odprta klinična testiranja, prikaz primerov ali podatki o lastništvu proizvajalca	<ul style="list-style-type: none">• Publikacije*• EMEA/FDA objave• Navodilo za izpraševalce/ Zaključno poročilo o kliničnem testiranju• ICH smernice• Podatki o lastništvu proizvajalca
<p>Lastništvo proizvajalca</p> <ul style="list-style-type: none">• Ali obstaja razlika v klinični učinkovitosti med biosimilarjem in originalnim zdravilom?	<ul style="list-style-type: none">• Pisna izjava proizvajalca

Klinična varnost in toleranca

Vprašanje	Možni izvori
<p>Visokega pomena</p> <ul style="list-style-type: none">• Ali sta varnost in toleranca dokazani in objavljeni*?• Katere so prijavljene razlike?• Ali je opažena razlika v varnosti (npr. imunogenost) ali toleranci med biosimilarjem in originalnim zdravilom? <p><i>Program sledenja varnosti in kontrole rizičnosti po vpeljavi zdravila na trg</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Kateri so (kratkoročni in dolgoročni) programi kontrole rizičnosti?<ul style="list-style-type: none">– Sestava farmakovigilance (sledenje razlik)– Periodično obveščanje o o neškodljivosti– Klinična testiranja IV faze/ Registri bolnikov, ki so prejeli zdravilo• Kakšna je velikost baze podatkov proizvajalca biosimilarnega zdravila v primerjavi z originalnim zdravilom?• Ali je dokazovanje protiteles izvedeno pri vseh bolnikih?• Ali proizvajalec podpira dokazovanje protiteles pri bolnikih?	<ul style="list-style-type: none">• Publikacije*• EMEA/FDA objave• Navodilo za izpraševalce• Obvestilno pismo lekarnam• Bibliografija proizvajalca• Državna baza podatkov• Podatki o lastništvu podjetja• Državni informacijski sistem
<p>Nižjega pomena</p> <ul style="list-style-type: none">• Kateri podatki so dostopni javnosti?<ul style="list-style-type: none">– odprta klinična vprašanja, prikaz primerov ali podatki o lastništvu proizvajalca	

Ostali aspekti

Vprašanje	Možni izvori
<p data-bbox="67 518 262 561">Vrednost</p> <ul data-bbox="67 582 1267 886" style="list-style-type: none"><li data-bbox="67 582 1267 722">• Ali je razmerje cene in učinkovitosti biosimilarnega zdravila primerljivo z originalnim zdravilom?<li data-bbox="67 791 1267 886">• Ali je biosimilarno zdravilo popolnoma plačano (s strani ZZZS-ja)?	<ul data-bbox="1306 518 1831 715" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1306 518 1831 611">• Farmakoekonomske študije*<li data-bbox="1306 625 1831 715">• Nacionalna politika financiranja zdravil

Biofarmacevtik ali Biosimilar?

Odločitev je potrebno sprejeti glede na oceno seznama vprašanj o varnosti, učinkovitosti i kvaliteti!

