



## Leki chemiczne vs leki biotechnologiczne

### Leki chemiczne

- Uzyskiwane drogą syntezy chemicznej lub chemicznej modyfikacji substancji pochodzenia naturalnego

### Leki biotechnologiczne

- Wytwarzane na drodze procesów biotechnologicznych przy użyciu metod inżynierii genetycznej
  - białka rekombinowane,
  - przeciwciała monoklonalne,
  - produkty krwiopochodne,
  - immunologiczne produkty lecznicze,
  - insuliny,
  - interferony,
  - inhibitory TNF, hormon wzrostu



## Leki biopodobne

- Leki podobne do zarejestrowanego biologicznego produktu leczniczego – **leku referencyjnego**;
- Stosowane w tej samej dawce i do leczenia tej samej choroby co leki referencyjne, ale nie identyczne i zazwyczaj nie stosowane zamiennie;



## Terminologia

UE

- *Similar biological medicinal products*
- *Biosimilars*

USA

- *Follow-on protein products*
- *Follow-on biologics*



## Regulacje prawne w UE

### Dyrektywy KE

2001/83/EC  
2003/63/EC  
2004/27/EC

2004

### EMA Guidelines

Overarching Guideline  
Guideline on Quality Issues  
Guidelines on Pre-clinical and Clinical Issues  
Product-Class Specific Annexes



## Guideline on similar biological medicinal products

Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance

Guideline on Quality Issues

Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins  
EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

Guideline on Pre-clinical and Clinical Issues

Product-Class Specific Annexes - Rh Insulin, Somatropin, rG-CSF, Epoetin, Interferon  $\alpha$ , LMWH

General

Specific



## Biopodobność z produktem referencyjnym

Badania kliniczne  
skuteczność i bezpieczeństwo

PK/PD

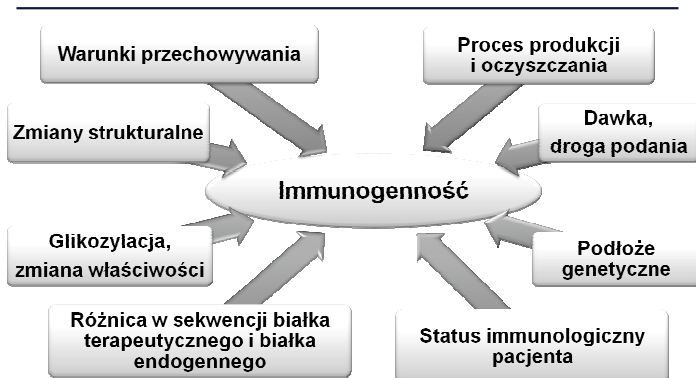
Testy przedkliniczne

Właściwości biologiczne

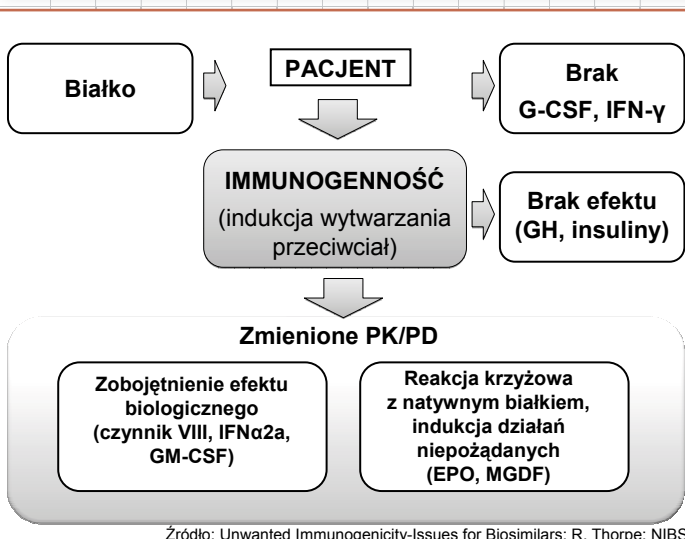
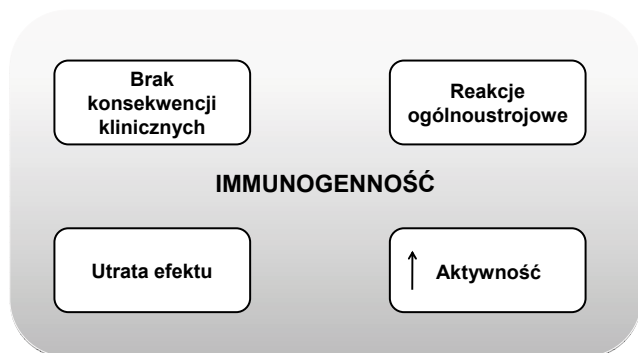
Właściwości fizykochemiczne



### Przyczyny immunogenności



### Wywoływanie reakcji immunologicznej

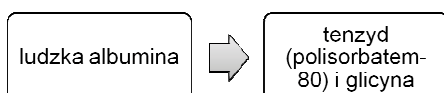


Źródło: Unwanted Immunogenicity-Issues for Biosimilars; R. Thorpe; NIBSC



## Problem immunogenności leków biologicznych

- Wykrycie zjawiska immunogenności może trwać wiele lat od wprowadzenia leku do lecznictwa;



Aplazja układu czerwonokrwinkowego (pure red cell aplasia, PRCA);

PRCA następstwem wytworzenia przeciwciał neutralizujących erytropoetynę, reagujących krzyżowo ze wszystkimi erytropoetynami także endogenną erytropoetyną



## Immunogenność: częstość i nasilenie objawów

Częstość	Białko terapeutyczne	Konsekwencje
>1/10	anty-TNF $\alpha$ (do 61%)	Utrata skuteczności Reakcja w miejscu wkłucia
	rh FVIII (20%-40%)	Utrata skuteczności
	rh Insulina (~44%)	Brak / utrata skuteczności
1/10-1/100	rh GH (3%-7%)	Brak / zmieniona / utrata skuteczności
	rh G-CSF (3%)	Brak
1/100-1/1000	anti-CD20 (< 1%)	Nieznane
1/1000 – 1/10 000	anti-HER2 (< 0,1%)	Nieznane
<1/10 000	rh EPO	PRCA

Berghout A. Immunogenicity: Impact on the Design of Clinical Trials for Biosimilars; EGA 2007

Produkt	Białko	Wskazanie	% Pacjentów z odp.immunol.
ReFacto	Czynnik VIII	Hemofilia A	30 %
Roferon A	Interferon-alfa	WZW-C	25 %
Pegasys			9 %
Pegintron			1 %
Bataseron	Interferon-beta	Stwardnienie rozsiane	10-45 %
Avonex			
Rebif			
Eprex	Erytropoetna	Anemia	Brak, PRCA - Eprex
Aranesp			
Epogen			
Procrit			
Leukine	GMCSF	Onkologia	2-3 % przeciwciała neutralizujące
Neupogen	GCSF	Onkologia	Brak
Neulasta			
Enbrel	IgFc dla receptora II TNF	RZS	16 %
Proleukin	Interleukina-2	Onkologia	74 %

Źródło: Unwanted Immunogenicity-Issues for Biosimilars; R. Thorpe; NIBSC



## Czynniki predysponujące do rozwoju immunogenności

Patient-related	Produkt-related
<ul style="list-style-type: none"><li>• Współistniejące choroby autoimmunologiczne w wywiadzie</li><li>• Przewlekłe infekcje</li><li>• Status odpornościowy, leczenie immunomodulacyjne w wywiadzie</li><li>• Uwarunkowania genetyczne</li><li>• Wiek</li><li>• Wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Źródło białka</li><li>• Postać leku, droga podania</li><li>• Czas trwania leczenia</li><li>• Produkcja</li><li>• Modyfikacje natywnego białka (np. glikozylacja)</li><li>• Homologiczność strukturalna</li><li>• Stabilność i produkty rozpadu</li><li>• Substancje pomocnicze</li><li>• Profil zanieczyszczeń</li></ul>

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007;



## Interakcje z innymi lekami - możliwość zmniejszenia ryzyka wystąpienia odpowiedzi immunologicznej na białko terapeutyczne

- Stosowanie leków immunosupresyjnych - zazwyczaj reakcje immunologiczne przeciwko białkom terapeutycznym są zmniejszone;
- Należy wziąć pod uwagę możliwość przedłużonego działania leków o charakterze immunomodulującym, odpowiedź organizmu na białko terapeutyczne zmieniona;
- Jeżeli badania kliniczne są wykonywane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi, konieczne jest przedłożenie danych klinicznych dotyczących profilu immunogenności danej biologicznej substancji czynnej w stosowanej monoterapii.

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006



## Ryzyko wystąpienia odpowiedzi immunologicznej; dawka, czas i droga podania

- SC ↑
- IM ↑
- IV ↓
- Lokalnie ↓
- Długotrwała ekspozycja ↑
- Glikozylowane białka ↑

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006



***Im większe jest potencjalne ryzyko wywołania immunogenności w odpowiedzi na dany lek biologiczny tym bardziej zastrzone wymagania związane z metodyką badań klinicznych***



### **Wybór odpowiedniej strategii analitycznej koniecznej do oceny immunogenności białek terapeutycznych**

- Metody *in-vitro* – pomiar stężenia przeciwciał:
  - *binding assays* - w celu wykrycia przeciwciał
  - *functional assays* – w celu określenia ewentualnego wpływu na aktywność produktu leczniczego (np. przeciwciała neutralizujące)

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006



### **Badanie immunogenności leków biopodobnych**

- Ocena immunogenności powinna być elementem badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii;
- Metodyka badań klinicznych - wykazanie biorównoważności w aspekcie immunogenności produktu referencyjnego i badanego;
- Badania należy przeprowadzić na wystarczająco licznych grupach pacjentów.

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006



## Dobór pacjentów do badań

- Kryteria włączenia powinny być spójne z charakterystyką populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia danym terapeutycznym w praktyce klinicznej;
- Ocena immunogenności w populacji pacjentów nie leczonych wcześniej daną substancją czynną;
- Ocena immunogenności u dzieci powinna być przeprowadzona oddzielnie;
- Należy zaplanować odpowiednio długi *washout period* w celu wyeliminowania wpływu wcześniejszego leczenia mogącego potencjalnie zmodyfikować odpowiedź immunologiczną organizmu

Źródło: Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins; CHMP; 2007; EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006



## Ocena immunogenności

Produkt	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa i immunogenności
EPO	3 mies. – badania porównawcze; 6 mies. - faza podtrzymania	≥ 300 pacjentów ≥ 12 mies.
HGH	6-12 mies.	≥ 12 mies.
GCSF	Nieokreślone	6 mies. + <i>follow-up</i>
Insulina	Brak jeżeli wykazana biopodobność PK i PD	12 mies.

Źródło: Recent Regulatory and Development Issues on Biosimilars; LG Life Sciences, 2007



## Immunogenność - wyzwania

- Odpowiedź immunologiczna w badaniach przedklinicznych nie koresponduje z wynikami uzyskanymi w ramach praktyki klinicznej;
- Wiele dostępnych metod analitycznych – żadna nie jest idealna;
- Wczesne przeciwciała często trudne do wykrycia;
- Kliniczny wpływ odpowiedzi immunologicznej może być różny: od braku efektu do całkowitej neutralizacji endogennego odpowiednika