



Leki biopodobne - definicja

- Lek biopodobny (biofarmaceutyk naśladowczy) to lek zbliżony lecz nie identyczny w odniesieniu do leku biologicznego, który został dopuszczony do obrotu. Termin „leki biopodobne” odnosi się do leków starających się naśladować leki biologiczne, w odróżnieniu od terminu leki generyczne, który odnosi się do leków chemicznych.
- Taka koncepcja leku biologicznego stosowana jest przez wiele instytucji, np. EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*)



Leki biopodobne

- Leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi rozszerzyły możliwości terapii wielu chorób, w tym uważanych dotychczas za nieuleczalne
- Są to np. wrodzone defekty enzymatyczne czy też niedokrwistość wynikająca z niedoboru erytropoetyny lub niewystarczającej odpowiedzi komórek szpiku na ten czynnik krwiotwórczy



Leki biopodobne

- ok. 500 mln pacjentów było, lub obecnie jest leczonych biolekami
- ocenia się, że do 2010 r. leki biotechnologiczne będą stanowić ok. 50% wartości rynku leków (w 2004 r. – 20%)
- pod koniec 2006 r. w USA zarejestrowano 125 leków biotechnologicznych (największe grupy to: cytokiny, hormony, czynniki krzepnięcia, przeciwciała monoklonalne, szczepionki)



- W 2004 roku zaczął się proces wygasania ochrony patentowej na leki biologiczne I generacji:
 - czynniki stymulujące wzrost granulocytów G-CSF: filgrastim, lenograstim
 - interferony $\alpha 2a$ i $\alpha 2b$
 - erytropoetyny α i β



Ochrona patentowa

Preparat	Wskazania kliniczne	Patent w USA	Patent w UE
Nutropin	zaburzenia wzrostu	wygasł	wygasł
Abbokinase	niedokrwienie	wygasł	wygasł
Humulin	cukrzyca	wygasł	wygasł
Ceredase	choroba Gauchera	wygasł	wygasł
Streptase	niedokrwienie	wygasł	wygasł
Intron A	zapalenie wątroby typu B i C	wygasł	wygasł
Serostim	zespół wyniszczenia w AIDS	wygasł	nie dotyczy
Humatrope	zaburzenia wzrostu	wygasł	nie dotyczy
Epogen, Procrit, Eprex	niedokrwistość	2013 (przedłużony)	wygasł (2004)
Neorecormon	niedokrwistość	nie dotyczy	wygasł (2006)
TNKase	zawał serca	wygasł (2005)	wygasł (2005)
Actimmune	choroby ziarniniakowe	2012	wygasł (2004)
Activase	zawał serca	2010	wygasł (2005)
Proleukin	HIV	2012	wygasł (2005)
Neupogen	hipoplazja szpiku	2015	wygasł (2006)

Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007; 3(3): 120-127



- Pierwsze regulacje dotyczące kwestii leków biopodobnych w kontekście ich rejestracji zawarto w dyrektywie Parlamentu Europejskiego z 2004 r. (*European Directive 2004/27/EC*)
- EMA (obecnie EMA) wydała zalecenia dotyczące leków biopodobnych w 2005 r.



Zalecenia dotyczą procedur dopuszczenia do obrotu na terenie UE jakichkolwiek biologicznych wyrobów medycznych, np.:

wyrobów medycznych zawierających, jako substancje aktywne, białka wytworzone w procesach biotechnologicznych

preparatów immunologicznych takich jak szczepionki,

produktów krwłopochodnych

przeciwciał monoklonalnych



Dossier rejestracyjne

- Podmiot ubiegający się o dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej leku biopodobnego zobowiązany jest do wskazania leku referencyjnego (leku biologicznego, którego struktura i działanie są naśladowane przez lek biopodobny, który został już dopuszczony do obrotu na terenie UE).
- Ten sam lek referencyjny musi być punktem odniesienia we wszystkich częściach dossier rejestracyjnego:
 - jakość leku
 - bezpieczeństwo
 - skuteczność



- Wytyczne zwracają uwagę na wysoką złożoność leków biologicznych oraz potencjalnie istotny wpływ nawet niewielkich zmian w procesie produkcyjnym na skuteczność i profil bezpieczeństwa leków biologicznych
- Podmiot ubiegający się o dopuszczenie do obrotu zobowiązany jest do przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych oraz do przedstawienia odpowiednich danych przedklinicznych
- Wymagane jest przeprowadzenie badania skuteczności leku w odpowiednim wskazaniu lub wskazaniach rejestracyjnych



- Jeśli lek referencyjny ma kilka wskazań, podmiot odpowiedzialny musi wykazać skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego we wszystkich wskazaniach
- W pewnych przypadkach dane wykazujące biopodobność w jednym wskazaniu mogą być ekstrapolowane na inne
- Zależy to od:
 - praktyki klinicznej
 - dostępnej literatury naukowej
 - dowodów wskazujących na taki sam mechanizm działania i zaangażowanie tych samych receptorów we wszystkich wskazaniach



Wymagania rejestracyjne

- substancja aktywna zastosowana w leku biopodobnym musi być podobna wg kryteriów molekularnych i biologicznych, do substancji aktywnej z leku referencyjnego
- postać farmaceutyczna, siła i droga podania leku biopodobnego powinny być identyczne w stosunku do leku referencyjnego
- w przypadku jakichkolwiek różnic niezbędne jest dostarczenie dodatkowych dowodów na porównywalność obu leków



Lek generyczny a biopodobny

- w stosunku do leków biopodobnych nie można zastosować pojęcia analogicznego do terminu „generyk” bądź „biogeneryk”
- wytyczne EMA jednoznacznie stwierdzają, że, w przeciwieństwie do leków chemicznych, leków biotechnologicznych nie można w prosty sposób kopiować

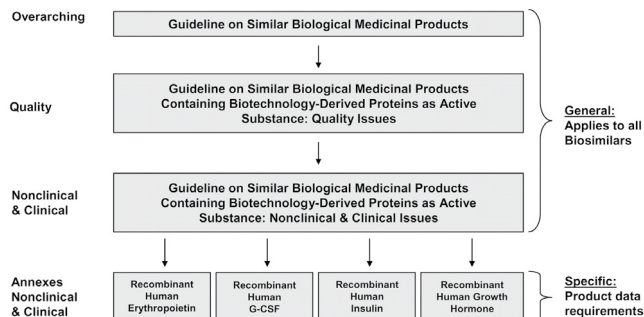


Wytyczne EMA

- wytyczne EMA składają się z:
 - części ogólnej - regulacje dotyczą wszystkich leków biopodobnych
 - części szczegółowej - zbiór regulacji dla poszczególnych rodzajów preparatów:
 - ludzkie rekombinowane erytropoetyny
 - ludzki G-CSF
 - ludzka insulina
 - ludzki hormon wzrostu



Hierarchia regulacji EMA dot. leków biopodobnych



Mellstedt, H. et al. Ann Oncol 2008; 19: 411



Europejskie wytyczne dot. leków biopodobnych

Table 1. European biological guidelines of relevance for biosimilars^a

Guideline reference number	Guideline title	Date ^b
Overarching guideline		
CHMP/437/04	Similar Biological Medicinal Product	PD: Sep 2005 ED: Oct 2005
Quality issues guidelines		
CPMP/BWP/3207/00	(Rev.1) Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues	PD: Dec 2003 ED: Dec 2003
CHMP/49348/05	Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues	PD: Feb 2006 ED: Jun 2006
Non-clinical and clinical issues guidelines		
CPMP/ICH/571/03	(ICH Topic Q5E) Step 4. Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process	PD: Dec 2004 ED: Jun 2005
CHMP/42832/05	Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues	PD: Feb 2006 ED: Jun 2006
CHMP/BMW/P/101695/06	Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products after a Change in the Manufacturing Process: Non-Clinical and Clinical Issues	PD: Jul 2007 ED: Nov 2007
CHMP/BMW/P/14327/06	Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins	PD: Jan 2008 ED: Apr 2008
Product-specific guidelines		
CHMP/31329/05	Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Biosimilar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor	PD: Feb 2006 ED: Jun 2006
CHMP/94528/05	Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin	PD: Feb 2006 ED: Jun 2006
CHMP/32775/05	Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Human Insulin	PD: Feb 2006 ED: Jun 2006
CHMP/94526/05	Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues – Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins	PD: Mar 2006 ED: Jul 2006
CHMP/BMW/P/118264/07	Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins	PD: Apr 2009 ED: Oct 2009



Europejskie wytyczne dot. leków biopodobnych

Draft guidelines CHMP/BMW/P/102046/06	Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon α	ED: Oct 2009 PD: Release for consultation Oct 2007
Concept papers CPMP/BWP/1113/98 CHMP/BMW/P/7241/2006 CHMP/BMW/P/496286/06	Development of a CPMP Guideline on Comparability of Biotechnology-Derived Products Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant α-Interferon – Annex to the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance – (Non) Clinical Issues Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins: Non-Clinical Issues	PD: Jun 1998 PD: Release for consultation Apr 2006 PD: Release for consultation Jan 2007
EMEA/CHMP/BMW/P/170734/08	Revision of the Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins	PD: Release for consultation Jul 2008
EMEA/CHMP/114720/2009	Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use	PD: Release for consultation Mar 2009

*<http://www.emea.europa.eu/humans/humanguidelines/multidiscipline.htm>.
PD = publication date; ED = effective date.



Aspekty kliniczne i „pozakliniczne”

- wymagania dotyczące części „pozaklinicznej” odnoszą się do oceny farmako – toksykologicznej
- wymagania odnośnie części klinicznej – farmakokinetyka, farmakodynamika, skuteczność, bezpieczeństwo (*pharmacovigilance*, ocena ryzyka ukierunkowana szczególnie na immunogenność leku biopodobnego)



Aspekty kliniczne – farmakokinetyka (FK)

- uzasadnienie przyjętego modelu badania (jedna dawka, ustalenie *plateau* odpowiedzi FK, wielokrotne badania ustalające parametry FK)
- standardowe badania typu „*cross-over*” nie są zalecane dla białek o długim czasie półtrwania (np. przeciwciała, białka pegylowane) oraz białek, dla których prawdopodobne jest tworzenie przeciwciał



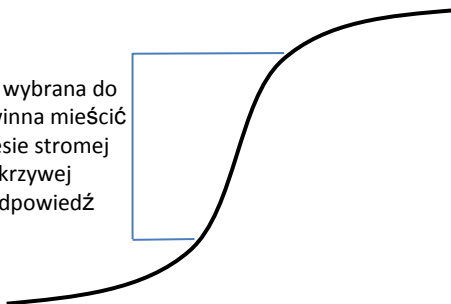
Aspekty kliniczne – farmakodynamika (FD)

- wybór parametrów weryfikujących biopodobność w aspekcie farmakodynamiki powinien być oparty na ich zdolności do wykazania skuteczności terapeutycznej
- farmakodynamiczne badania porównawcze leku referencyjnego i biopodobnego powinny być przeprowadzone w ramach populacji umożliwiającej obserwację możliwych różnic w FD
- konstrukcja i czas trwania badania musi być uzasadniona przez podmiot odpowiedzialny
- wytyczne zalecają badania FK/FD dla ustalenia zależności efektu terapeutycznego od dawki
- zalecana jest analiza FD z zastosowaniem więcej niż jednej dawki leku



Aspekty kliniczne - farmakodynamika

Dawka leku wybrana do badania powinna mieścić się w zakresie stromej części krzywej dawka-odpowieź



Aspekty kliniczne - bezpieczeństwo

- nawet w przypadku dowodów na porównywalną skuteczność terapeutyczną leku biopodobnego i referencyjnego, mogą występować różnice w profilu bezpieczeństwa (rodzaj, stopień ciężkości i częstość występowania działań niepożądanych)
- bezpieczeństwo interwencji (w tym również ocena stosunku *benefit – risk*) musi być monitorowane również po rejestracji leku
- część dossier dotycząca bezpieczeństwa powinna uwzględniać potencjalne działania niepożądane wynikające z odmiennego procesu produkcji leku biopodobnego w stosunku do referencyjnego



Aspekty kliniczne - bezpieczeństwo

- w procesie rejestracji produktu biopodobnego podmiot odpowiedzialny musi przedstawić plan długofalowego monitorowania skuteczności i działań niepożądanych, w tym immunogenności (*pharmacovigilance*)
- system zarządzania ryzykiem/*pharmacovigilance* powinny być wdrożone już w momencie rejestracji
- stosowanie się podmiotu odpowiedzialnego do zobowiązań dotyczących bezpieczeństwa podlega ścisłemu monitoringowi



Wytyczne specyficzne

- odzwierciedlają:
 - różnice w trudności opracowania poszczególnych leków biologicznych
 - specyfikę leków (aspekty dotyczące efektywności i profilu bezpieczeństwa)
- stąd różne wymagania w procesie rejestracji



Wytyczne dla G-CSF vs erytropoetyna

	G-CSF	Epoetin
Predclinical studies	<ul style="list-style-type: none"> • Comparative non-clinical studies 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparative non-clinical studies
Human PK & PD studies	<ul style="list-style-type: none"> • 28-day toxicology • Single-dose s.c. and i.v. in healthy volunteers 	<ul style="list-style-type: none"> • 28-day toxicology • Single-dose s.c. and i.v. in healthy volunteers
Efficacy studies	<ul style="list-style-type: none"> • ANC and CD34⁺ in healthy volunteers • Two-arm (vs reference product) OR • Three-arm (vs reference product + placebo) equivalence trial in CIN OR • PD study in healthy volunteers (if justified) 	<ul style="list-style-type: none"> • Include PD evaluation (reticulocytes) in PK studies • Two randomized, double-blind studies in nephrology • Both routes of administration (s.c. and i.v.)
Extrapolation	<ul style="list-style-type: none"> • Yes—equivalence in CIN will allow extrapolation to other indications if mechanism of action is the same 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose and Hb levels to be collected • Yes—equivalence in renal anaemia may allow extension to other indications if justified by applicant
Safety	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate AE's and immunogenicity in CIN study • Six-month follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> • Safety from efficacy studies is adequate for approval • Twelve-month, comparative immunogenicity data
Post-approval commitments	<ul style="list-style-type: none"> • Specific monitoring for lack of efficacy in extrapolated indications 	<ul style="list-style-type: none"> • PRCA to be addressed Safety in cohort of patients from all indications (i.e. including extrapolated indications)

ANC, absolute neutrophil count; CIN, chemotherapy-induced neutropenia; Hb, hemoglobin; i.v., intravenous; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; PRCA, pure red cell aplasia; s.c., subcutaneous



European Public Assessment Report (EPAR)

- proces dopuszczenia leków biopodobnych do obrotu na terenie UE kończy się wydaniem raportu EPAR
- raport ma postać dostępnego publicznie podsumowania procesu dopuszczenia do obrotu, tworzony jest we współpracy z podmiotem odpowiedzialnym
- celem raportu jest zwiększenie transparentności procesu dopuszczenia leku biopodobnego do obrotu



European Medicines Agency

EMA/H/C/918

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR)

FILGRASTIM HEXAL

EPAR summary for the public

*This document is a summary of the European Public Assessment Report (EPAR). It explains how the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessed the studies performed, to reach their recommendations on how to use the medicine.
If you need more information about your medical condition or your treatment, read the Package Leaflet (also part of the EPAR) or contact your doctor or pharmacist. If you want more information on the basis of the CHMP recommendations, read the Scientific Discussion (also part of the EPAR).*



Leki biopodobne zatwierdzone przez EMA

- rekombinowana somatotropina (Sandoz, Biopartners)
- rekombinowana ludzka erytropoetyna (Sandoz, Hexal, Medice, Hospira)
- filgrastim (Ratiopharm, Teva, Sandoz)



Wątpliwości

- brak zharmonizowanych wytycznych światowych odnośnie wymagań dla rejestracji leków biopodobnych
- niejasne wymogi dotyczące przedłożenia szczegółowej dokumentacji niezbędnej w procesie rejestracji leku
- niesprecyzowane kryteria weryfikacji planu długotrwałego i pełnego monitorowania działań niepożądanych leku (w tym oceny jego immunogenności) oraz braku skuteczności
- brak zdefiniowanych wymagań dla danych z badań przedklinicznych i klinicznych, które mają na celu wykazanie biorównoważności



Materiały referencyjne

- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04), 2005
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005), 2006
- Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007; 3(3): 120-127
- Zuniga L., Calvo B. Regulatory aspects of biosimilars in Europe. Trends in Biotechnology 2007; 27(7): 385-387



Dziękuję za uwagę

rudz@htaaudit.eu