



HALMED

Agencija za lijekove i
medicinske proizvode

PRINCIPI OCJENE KAKVOĆE BIOSLIČNIH LIJEKOVA U EU

Dijana Derganc, dr. vet. med.

Stručni ocjenitelj dokumentacije o biološkom lijeku
Odjel za odobravanje lijekova, HALMED

11. listopada 2019.

GOVORITI O BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA...



BIOLOŠKI LIJEKOVI

- Imunološki lijekovi
- Lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme

- Lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima
 - *gotovo svi bioslični lijekovi u EU (69)*
 - *monoklonska antitijela (28)*
 - *CP*

- Lijekovi za naprednu terapiju
- Ostali lijekovi dobiveni iz biološkog izvora
 - *bioslični heparini (2)*
 - *DCP*

BIOSLIČNI LIJEKOVI

- Adalimumab
- Bevacizumab
- Enoxaparin sodium
- Epoetin alpha
- Epoetin zeta
- Etanercept
- Filgrastim
- Follitropin alfa
- Infliximab, 2013
- Insulin glargine
- Insulin human
- Insulin lispro
- Pegfilgrastim
- Somatropin
- Recombinant human interferon alfa-2a
- Rituximab
- Tariparatide
- Trastuzumab

ZAŠTO BIOSLIČNI LIJEKOVI?

- Smanjenje troškova liječenja biološkim lijekovima
 - ✓ Herceptin®- 37 000 \$ god./bolesniku
 - ✓ Humira® - 50 000 \$ god./bolesniku
- Povećanje dostupnosti bioloških lijekova
- Stimuliranje tržišnog natjecanja i inovativnosti

...međutim, standardni skraćeni pristup razvoju i odobravanju generičkih kemijskih lijekova nije primjenjiv na biološke lijekove



Biogenerik vs. Bioslični lijek

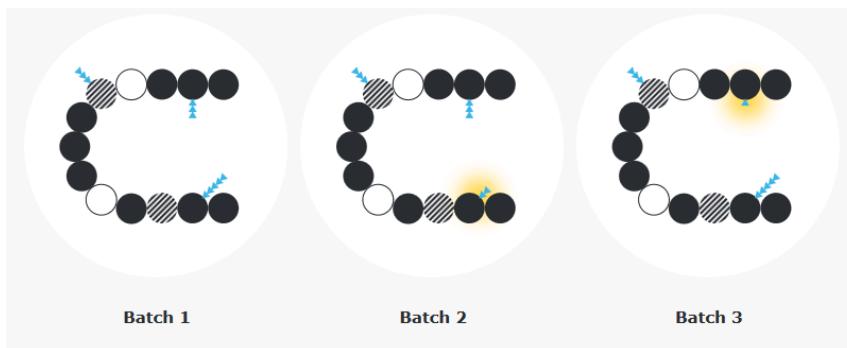
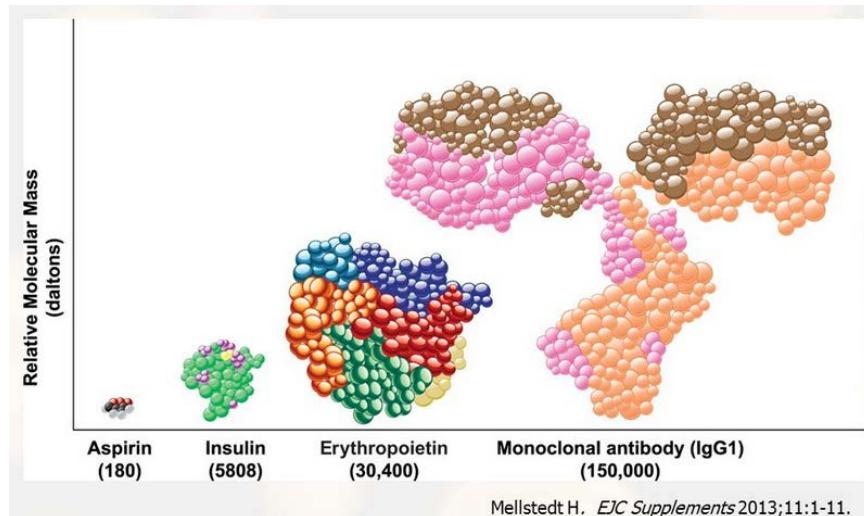


| Traditional generic | Biosimilar |
|---|--|
| Chemicals can be copied quickly and inexpensively | Complex biologics take longer and cost more to duplicate |
| Development time 2-3 years | Development time > 8-10 years |
| Development costs \$2-5 million | Development costs \$100 - \$200 million |
| Lower up-front investment means greater savings | Higher up-front investment means smaller margins |

ZAŠTO BIOSLIČAN?

BIOLOŠKI LIJEKOVI

- Djelatna tvar se proizvodi ili izlučuje iz **biološkog izvora** (ljudskog, životinjskog ili mikrobiološkog)
- Značajno su složenije **strukture** od djelatnih tvari kemijskog porijekla i podliježu **post-translacijskim modifikacijama**
- Za karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna su fizikalno-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o **postupku proizvodnje** i njegove **kontrole**
- Svim biološkim lijekovima svojstven je određeni stupanj **varijabilnosti** te se mogu pojaviti razlike među serijama istog biološkog lijeka
 - ✓ Dodatno nakon izmjena u proizvodnji



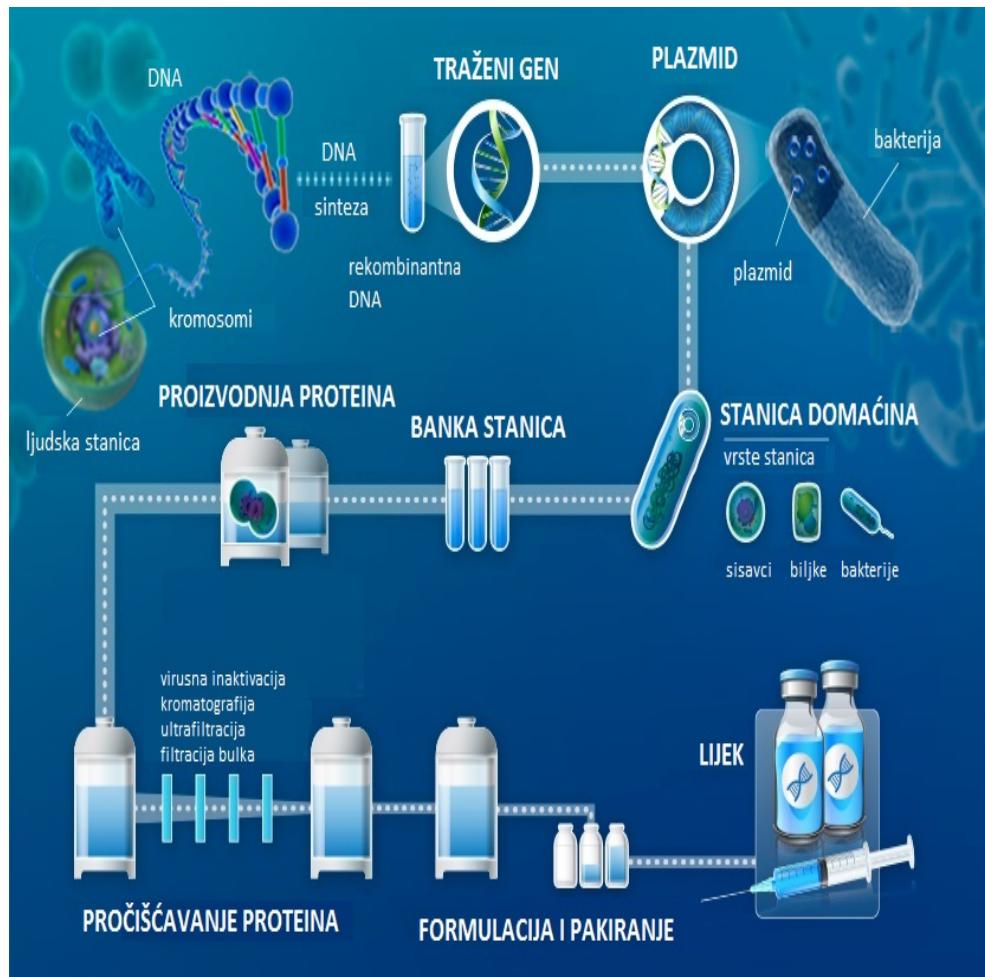
Source: EMA

ZAŠTO BIOSLIČAN?

„PRODUCT IS THE PROCESS”

- Proizvođač biosličnog lijeka nema uvid u proizvodni postupak referentnog lijeka
- Vektori, sustavi za ekspresiju, stanične linije, uvjeti uzgoja
- Razlike u proizvodnom postupku mogu rezultirati razlikama u kritičnim parametrima kakvoće „CQA Critical Quality Attribute”

EMA: "Critical quality attributes are physical, chemical, or biological properties or characteristics that must be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality, safety, and efficacy"



BIOSLIČNI LIJEKOVI

- Sadrže verziju djelatne tvari odobrenog referentnog biološkog lijeka
- Dokazan visok stupanj sličnosti u odnosu na referentni lijek

- ✓ kakvoća
- ✓ biološka aktivnost
- ✓ sigurnost primjene
- ✓ djelotvornost



| | |
|---|--|
| Jednako Slijed aminokiselina 3D struktura | Slično Molekularna svojstva djelatne tvari Biološka svojstva djelatne tvari |
| Različito Postupak proizvodnje Pomoćne tvari Farmaceutski oblik Jačina lijeka Pakiranje | Nedozvoljeno Promjene koje će dovesti do poboljšane djelotvornosti „biobetters” |



ZAKONSKA OSNOVA ZA BIOSLIČNI LIJEK

Članak 10 (4) Direktive 2004/27/EZ

„Podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja obvezan je uz zahtjev priložiti rezultate odgovarajućih nekliničkih ili kliničkih ispitivanja ako biološki lijek sličan referentnom biološkom lijeku ne odgovara definiciji generičkog lijeka zbog razlika s obzirom na sirovine ili razlika u proizvodnom postupku biološkog lijeka i referentnog biološkog lijeka. Referentni biološki lijek je odobren ili je bio odobren u državi članici EU na temelju potpune dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka.“



RAZVOJ BIOSLIČNOG LIJEKA

1. KARAKTERIZACIJA REFERENTNOG LIJEKA

- Prikupiti dovoljan broj serija različite starosti
- Ispitivanje karakteristika
- Raspon varijacija daje ciljni raspon za biosličan lijek „QTPP Quality Target Product Profile“

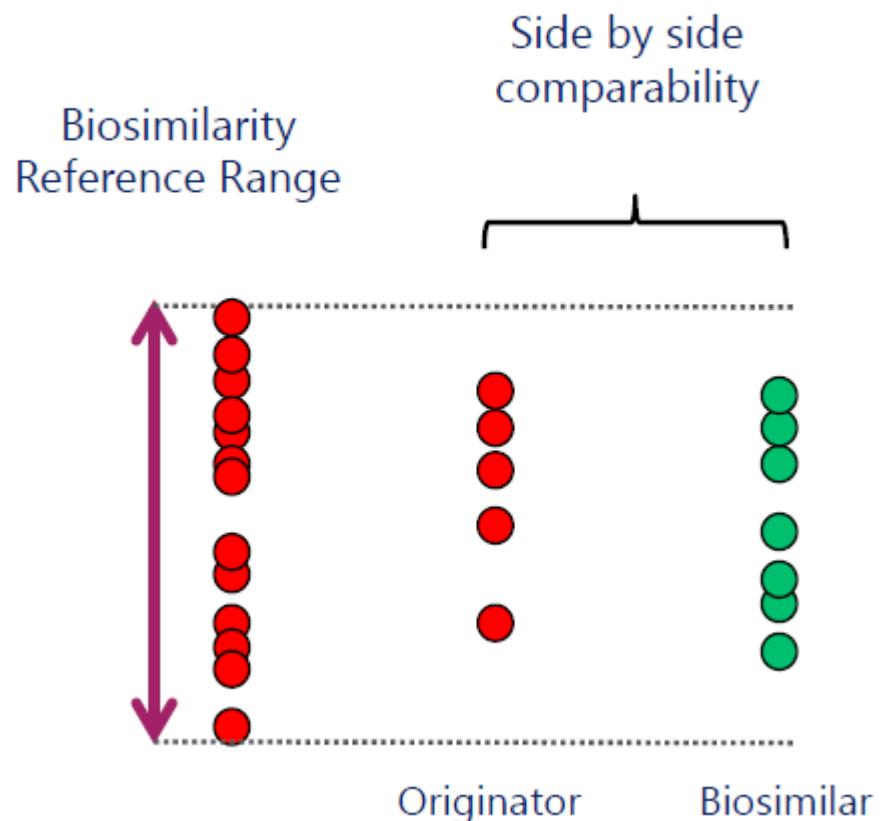
2. RAZVOJ PROIZVODNOG POSTUPKA

- Proizvodnja biosličnog lijeka koji odgovara definiranom QTPP-u

3. USPOREDNA ISPITIVANJA „COMPARABILITY EXERCISE“

- Usporedba na razini kakvoće
- Potvrda na razini sigurnosti i djelotvornosti
 - ✓ Sigurnost i djelotvornost djelatne tvari dokazane su za referentni lijek

USPOREDBA NA RAZINI KAKVOĆE



Usporedna analitička ispitivanja

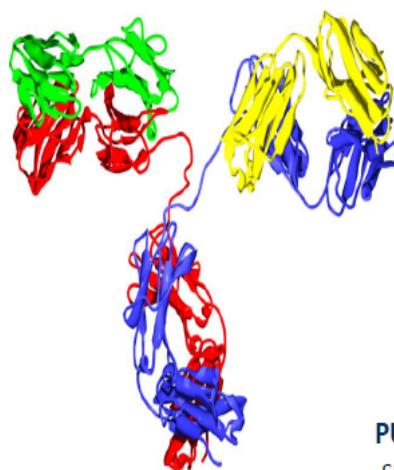
- „Side by side” / „Head to head”
- ✓ isti dan
- ✓ isti tehničari
- ✓ ista oprema
- ✓ reduciranje varijabilnosti metoda

USPOREDBA NA RAZINI KAKVOĆE

TIPIČNA SVOJSTVA MONOKLONSKOG ANTITIJELA KOJA JE POTREBNO UZETI U OBZIR

PRIMARY STRUCTURE

- Amino acid analysis
- Peptide map
- Intact mass
- Disulfide map
- Free sulfhydryl



PROTEIN MODIFICATIONS

- Deamidation
- Oxidation
- Glycation
- N-term Pyro-Glu
- C-term Lys

CHARGE

- CEX-HPLC
- IE-HPLC
- IEF
- cIEF

GLYCOSYLATION

- N-linked glycans
- Oligosaccharide profile
- Monosaccharides
- Sialic acid analysis

SECONDARY/TERRIARY STRUCTURE

- FTIR
- Near/Far UV CD
- DSC
- NMR
- Fluorescence spectroscopy

PURITY

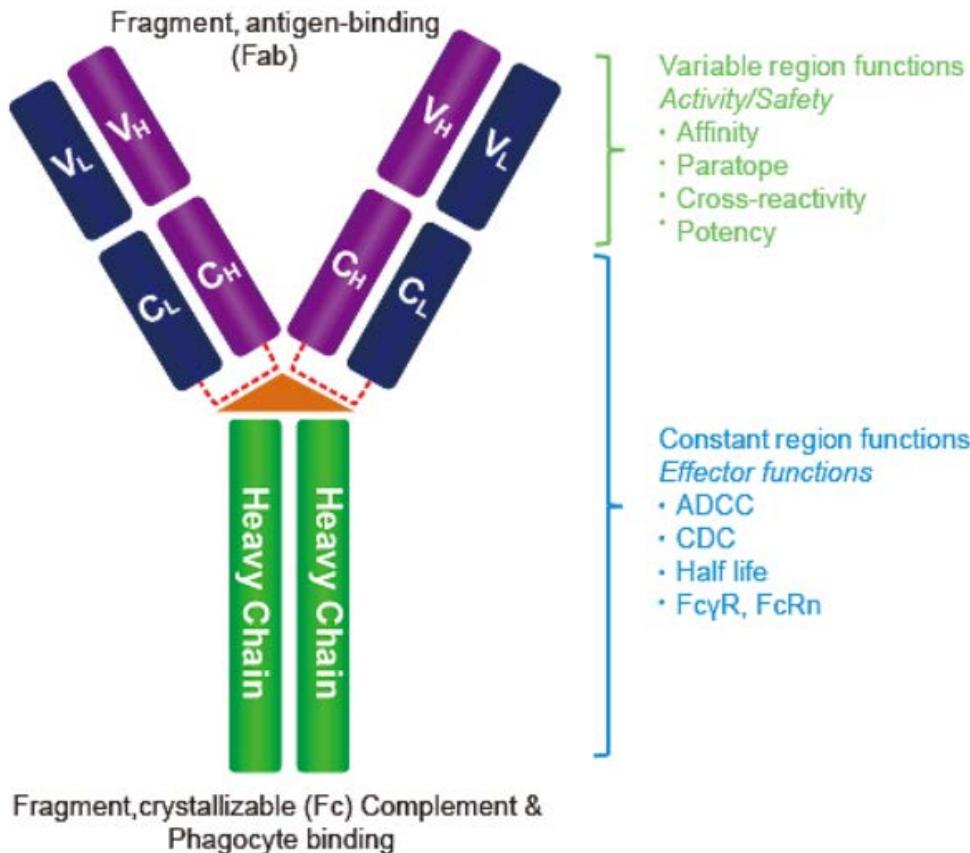
- SE-HPLC
- CE-SDS
- SDS-PAGE
- AUC
- MALS
- FFF

BIOLOGICAL ACTIVITY

- Cell-based assay
- Target binding (e.g. SPR, FRET)
- Fc_YR binding
- FcRn binding
- ADCC
- CDC

- Upotreba „state of the art“ ortogonalnih metoda
- Fizikalno kemijska i funkcionalna ispitivanja su najosjetljivija u otkrivanju suptilnih razlika

BIOLOŠKA AKTIVNOST MONOKLONSKOG ANTITIJELA

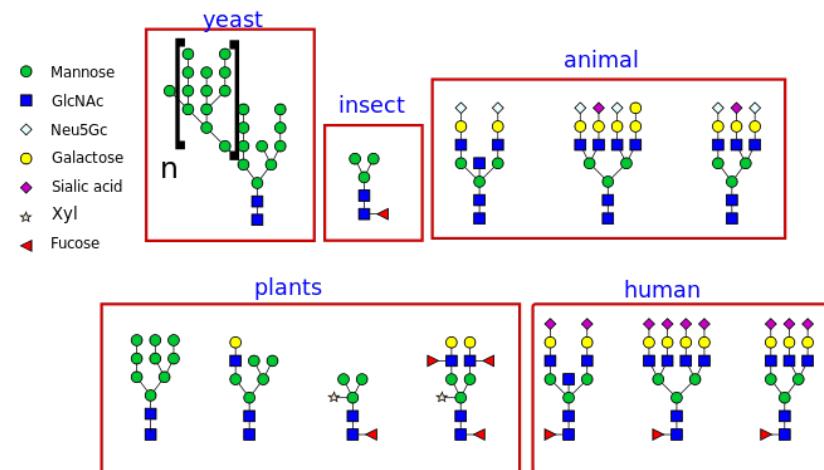


- Kada mehanizam djelovanja uključuje Fab posredovano vezanje, potrebno je mjeriti vezanje za ciljnu molekulu
- Kada mehanizam djelovanja uključuje i efektorsku funkciju, potrebno je mjeriti vezanje:
 - ✓ za sve relevantne Fc receptore (stanice imunog sustava)
 - ✓ za komponente komplementa
- **Fc_YRIIIA** je najznačajniji receptor za efektorsku funkciju (2 alotipa različitog afiniteta za IgG1)
- Različiti glikozilacijski uzorak na Fc regiji antitijela može utjecati na vezanje za FcR i posljednici funkciju (klirens, ADCC, CDC)

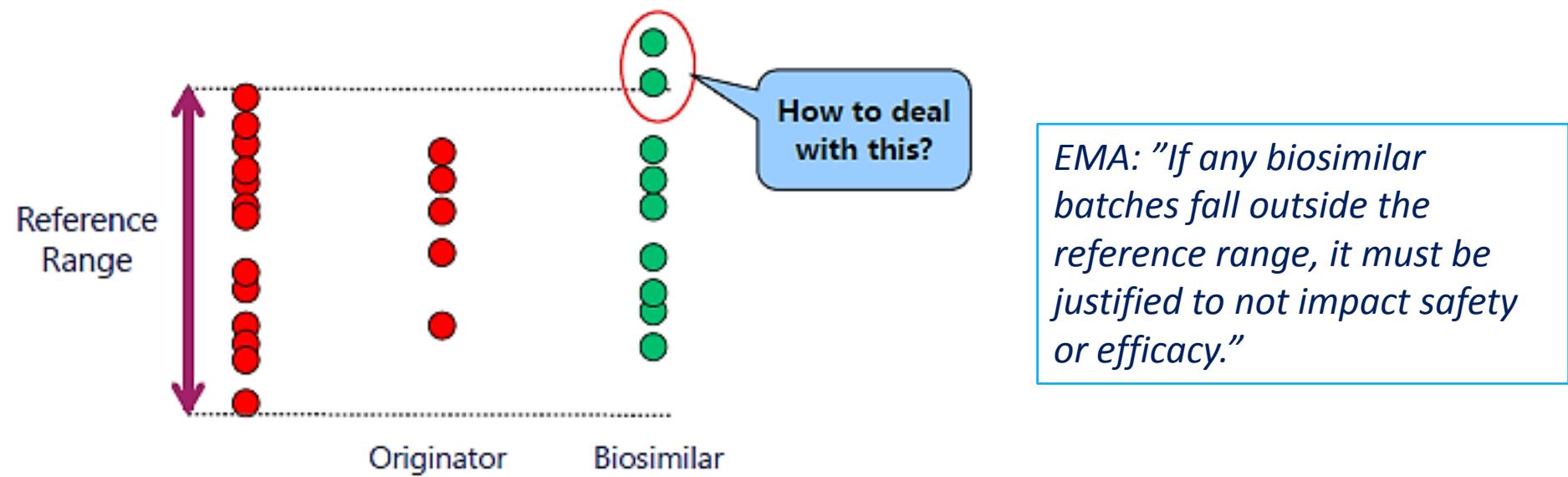
UOBIČAJENE RAZLIKE U PROFILU GLIKOZILACIJE

- Dodavanje glikana na protein nakon translacije
- ✓ nije kodirano u genomu
- ✓ utjecaj raznih čimbenika (proizvodnja)
- Utječe na strukturu i funkciju proteina
- Mogućnost više tisuća varijanti

| Glikan | Vrsta glikolzilacije |
|-----------------------|------------------------------------|
| Oligosaharidi | % afukoze (G0, G1, G2), G0, G1, G2 |
| Visokomanozni glikani | % Man5, Man6, Man7, Man8 |
| Monosaharidi | % Fuc, GlcN, Gal, Man |
| Sijalinske kiseline | % Neu5Ac (NANA), NeuGc (NGNA) |
| Ostalo | 0-glikozilacija, α -gal |



ŠTO AKO....

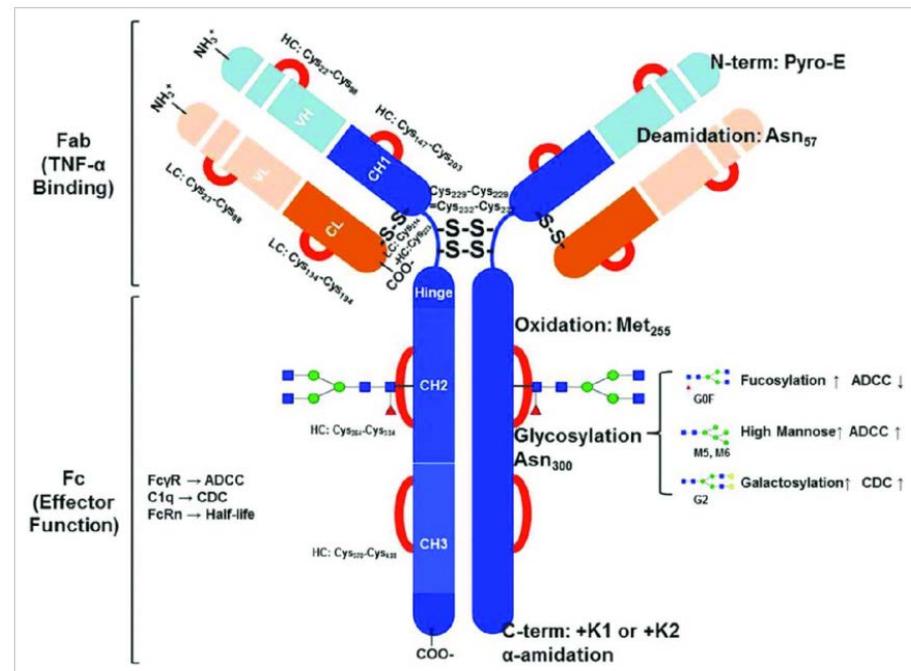


Razlike u kakvoći = Preostala nesigurnost (Residual uncertainty)

PRIMJER INFILXIMAB

Infliximab je inhibitor TNF α

- **Referentni lijek**
✓ Remicade, Sp2/0
- **Bioslični lijekovi**
✓ Remsima / Inflectra, Sp2/0
✓ Flixabi / Renflexis, CHO
✓ Zessly, CHO
klinička ispitivanja u reumatološkim indikacijama
- **Indikacije**
✓ Reumatoидни artritis
✓ Chronova bolest
✓ Ulerozni kolitis
✓ Ankilozantni spondilitis
✓ Psorijatični artiritis

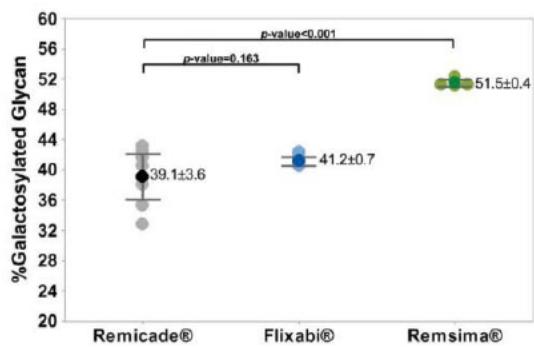


Juyong Hong et al; mAbs 2017: 9(2)

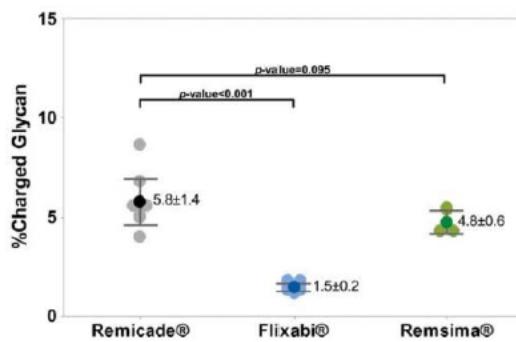
| Indikacija | Mehanizam djelovanja |
|-------------------------------------|---|
| Reumatološka | Inhibicija TNF aktivnosti vezanjem Fab fragmenta za TNF |
| Gastrointestinalna (ekstrapolirana) | Dodatno i Fc efektorska funkcija - ADCC |

PRIMJER INFliximab

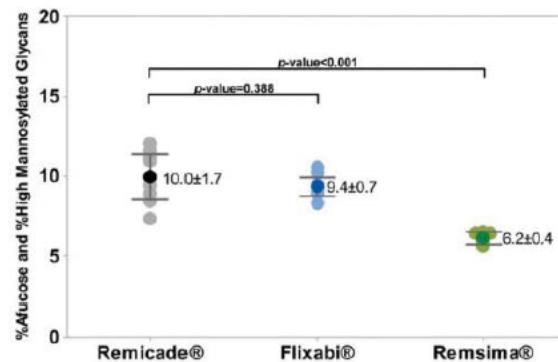
% Galactosylated glycans



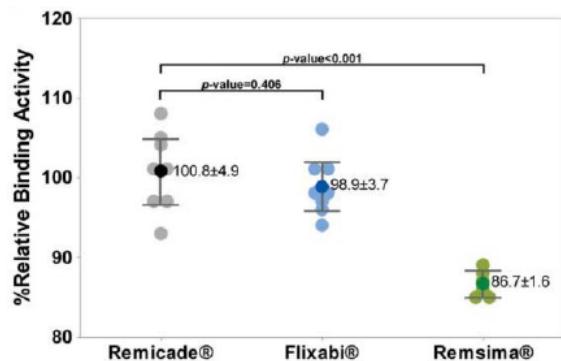
% Charged glycans



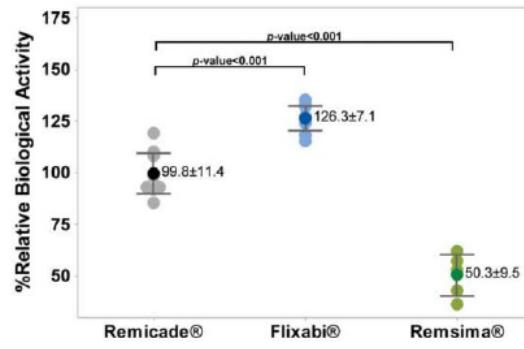
% Afucose/HM



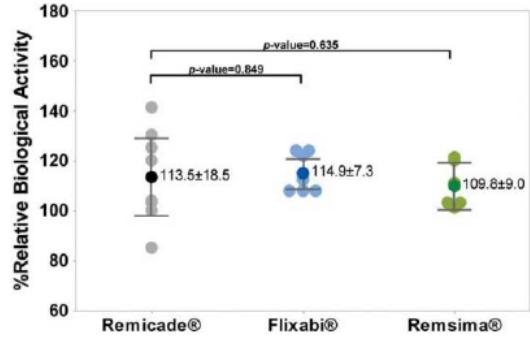
FcγRIIIa



ADCC – NK cells



ADCC – PBMCs



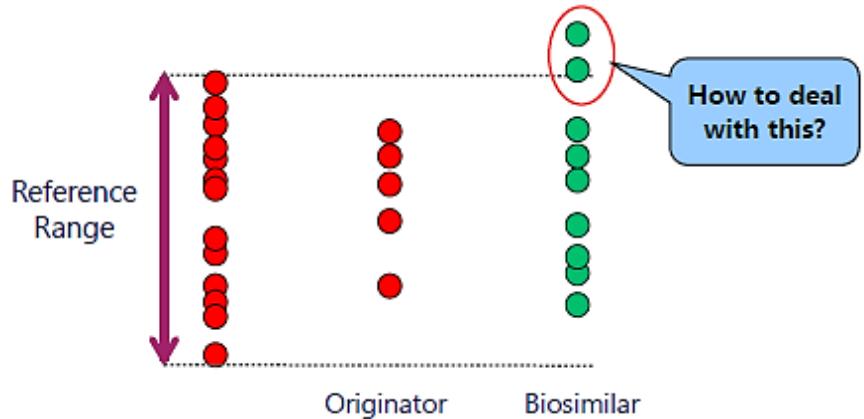
The results of Fab-related activity were similar for all products.



PRIMJER INFliximab

| Test Method | Key Findings |
|--|--|
| Binding to Fcy receptors: Ex vivo assay with NK cells | <ul style="list-style-type: none">Isolated NK cells - healthy donors & Crohn's disease (CD) - differencesPresence of diluted CD patient serum – no difference |
| Reverse signalling | <ul style="list-style-type: none">Reverse signalling induced apoptosis – comparableBlockade of pro-inflammatory cytokine production – comparable |
| Cytokine secretion | Suppression of pro-inflammatory cytokine secretion from co-stimulated epithelial cell line– comparable |
| Apoptosis | Suppression of epithelial cell line apoptosis – comparable |
| Suppression of T cell proliferation by regulatory macrophages in MLR assay | <ul style="list-style-type: none">Inhibition of T cell proliferation of PBMCs - comparableInduction of regulatory macrophages using PBMCs - comparable<i>In vitro</i> wound healing of colorectal epithelial cells - comparable |
| ADCC - tmTNF α transfected Jurkat target cells | <p style="text-align: center;"><u>Effector cells:</u></p> <ul style="list-style-type: none">NK cells from CD patients (V/V & V/F) – differencesHealthy PBMCs – no differencePBMCs from CD patients (V/F or F/F genotype) – no differenceWhole blood from (healthy donor & CD) – no difference |
| ADCC - LPS-stimulated monocytes target cells | No ADCC activity was seen with Remsima and Remicade when PBMCs from a healthy donor (V/F) or a CD patient (V/F) were used as effector cells |

ŠTO AKO....



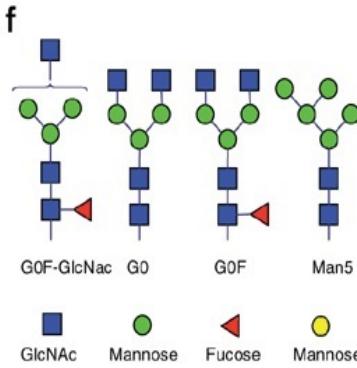
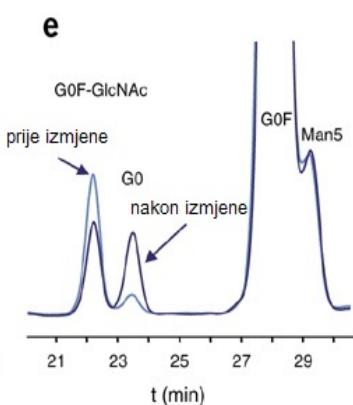
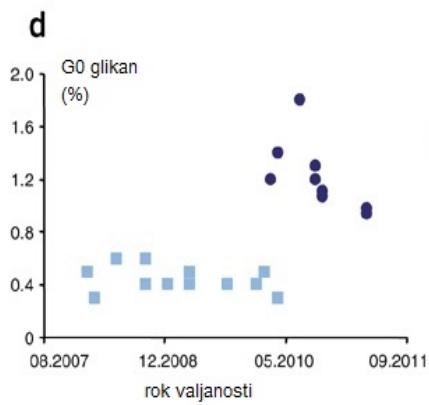
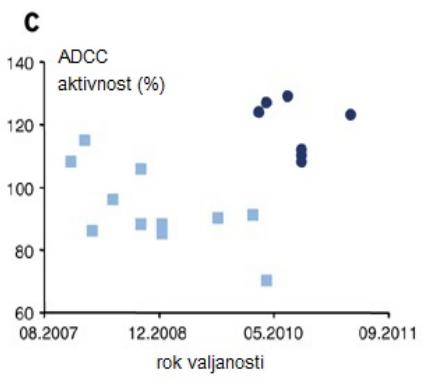
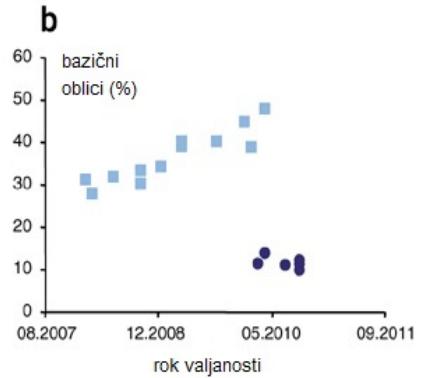
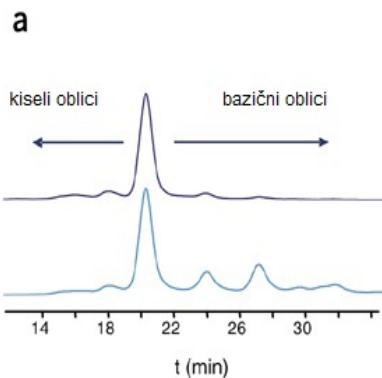
Ne očekuje se da je biosličan lijek analitički identičan referentnom lijeku već da se dokaže kako uočene razlike u parametrima kakvoće neće negativno utjecati na djelotvornost i sigurnost lijeka.

- Ovisi o parametru kakvoće:
 - ✓ Za manje kritične parametre kakvoće (**low criticality attributes**) –postojeće znanje
 - ✓ Za kritične parametre kakvoće (**medium to high criticality attributes**) dodatna *in vitro* funkcionalna ispitivanja koja su osjetljivija od kliničkih ispitivanja
- Podaci iz kliničkih ispitivanja ne mogu premostiti značajne razlike u kakvoći
- Klinička ispitivanja za biosličan lijek dizajnirana su da potvrde sličnost već dokazanu na razini kakvoće

POMAK „SHIFT” REFERENTNOG LIJEKA

Mabthera® prije i nakon izmjene

Schiestl M, Stangler T, Torella C i sur. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nat Biotechnol 2011; 29 (4): 310-2.



- Razvoj biosličnog lijeka može se temeljiti na QTPP-u ranijeg procesa
- Biosličnost se mora dokazati usporedbom s referentnim lijekom prije ili poslije izmjene
- Oba referentna raspona smatraju se sigurnim za primjenu i djelotvornim te se smatraju reprezentativnim za referentni lijek
- Podaci o serijama prije i poslije izmjene moraju biti jasno naznačeni i odvojeni u dokumentaciji o lijeku
- Biosličan lijek nakon odobrenja „živi“ svoj regulatorni život”

(a) Kromatogram kationske kromatografije; (b) Sadržaj bazičnih oblika prije i nakon izmjene; (c) ADCC aktivnost prije i nakon izmjene; (d) Relativni sadržaj G0 glikana prije i nakon izmjene; (e) Kromatogram mapiranja glikana; (f) legenda strukture glikana;

ZAMJENJIVOST BIOLOŠKIH LIJEKOVA

EMA does not regulate **interchangeability, switching and substitution** of a reference medicine by its biosimilars. These fall within the remit of EU Member States.

Mogućnost zamjene jednog lijeka drugim lijekom istog kliničkog učinka.

Odluka ordinirajućeg liječnika o zamjeni jednog lijeka drugim lijekom istog terapijskog učinka u liječenju pojedinog pacijenta.

Izravna zamjena propisanog lijeka s njegovom paralelom na nivou ljekarne, bez savjetovanja s ordinirajućim liječnikom.

HALMED:

Do sada provedena znanstvena istraživanja nisu pokazala rizik kod zamjene izvornog biološkog lijeka s biosličnim lijekom.

Biosličan lijek i izvorni biološki lijek mogu se u liječenju pacijenata **međusobno zamjenjivati uz nadzor liječnika** i praćenje stanja pacijenta. O prikladnosti zamjene lijeka za pojedinog pacijenta **odlučuje ordinirajući liječnik**, koji pacijenta treba obavijestiti o promjenama i koji će pratiti stanje pacijenta i ishode liječenja.

Nije preporučljivo učestalo mijenjati lijekove s istom biološkom djelatnom tvari u terapiji pojedinog pacijenta jer trenutačno ne postoje dostatni podaci o sigurnosti i/ili djelotvornosti ovakve primjene bioloških lijekova.

Izravno se zamjenjivati mogu samo generički lijekovi, dok **za biološke lijekove izravna zamjenjivost nije primjenjiva**.

STAV HALMED-a PODUDARA SE SA STAVOVIMA VEĆINE VODEĆIH EU ZEMALJA!

KAKO SE U EU BIOSLIČNI LIJEKOVI ODOBRAVAJU?

- Svi biološki i bioslični lijekovi proizvedeni biotehnološkim postupcima odobreni su u EU **centraliziranim postupkom** davanja odobrenja:
 - ✓ znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku koordinira Europska agencija za lijekove (**EMA**) koristeći najbolje stručnjake nacionalnih agencija svih EU država (**CHMP, BWP, BMWP**)
 - ✓ u odluci o odobrenju sudjeluju sve države članice EU
 - ✓ odobrenje daje **Europska komisija**
- Odobrenja dana centraliziranim postupkom važeća su u svim zemljama članicama EU
- Ocjena dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti lijeka pri EMA-i:
 - ✓ na najvišoj znanstvenoj i stručnoj razini i u skladu sa strogim zahtjevima (propisi, smjernice, znanstvene spoznaje)
 - ✓ **jednaki standardi za proizvodnju, kontrolu i odobravanje bioloških izvornih lijekova primjenjuju se i za bioslične lijekove**
- **12 godina iskustva u primjeni biosličnih lijekova u EU**
 - ✓ pioniri u razvoju i uvođenju regulative o biosličnim lijekovima
 - ✓ prvi biosličan lijek odobren u EU 2006
 - ✓ do danas je najviše biosličnih lijekova odobreno u EU
 - ✓ dokazi iz više od 12 godina primjene u kliničkoj praksi u EU pokazuju da su bioslični lijekovi sigurni za primjenu i djelotvorni u indikacijama u kojima su odobreni, kao i svi drugi biološki lijekovi





HVALA NA POZORNOSTI!

PITANJA?



Dijana Derganc, dr. vet. med., Stručni ocjenitelj dokumentacije o biološkom lijeku
Agencija za lijekove i medicinske proizvode RH, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb

www.halmed.hr

Tel: +385 1 48 84 137

Fax: +385 1 48 84 110

E-mail: dijana.derganc@halmed.hr