

# Czym są leki biologiczne referencyjne i biopodobne?

ADM 2015

Magdalena Szymaniak  
EMA, Biologics Working Party

## Punkty prezentacji

- Biologiczne produkty lecznicze, w tym referencyjne i biopodobne
- Sposoby rejestracji leków biologicznych
- Wymagania rejestracyjne dla leków biopodobnych
- Ocena dokumentacji rejestracyjnej leków biopodobnych

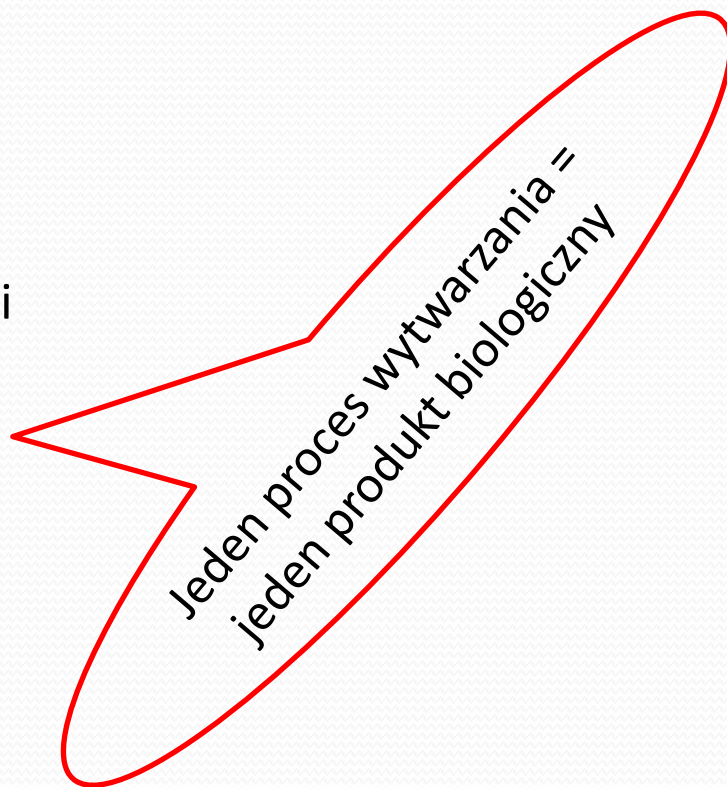
# Biologiczny produkt leczniczy

Produkt zawierający substancję biologiczną która jest produkowana bądź izolowana ze **źródła biologicznego**

a

w celu jej charakteryzacji i oznaczenia jakości wymagane są jednocześnie **testy fizykochemiczno-biologiczne** jak i **opis procesu wytwarzania**

*Dyrektywa 2001/83/EC  
Annex I, Part I*



# Przykłady biologicznych produktów leczniczych

*Immunologiczny*

- Szczepionki



*Z osocza*

- Albumina



*Pochodzenia zwierzęcego*

- Heparyny drobnocząsteczkowe



*Terapia zaawansowana*

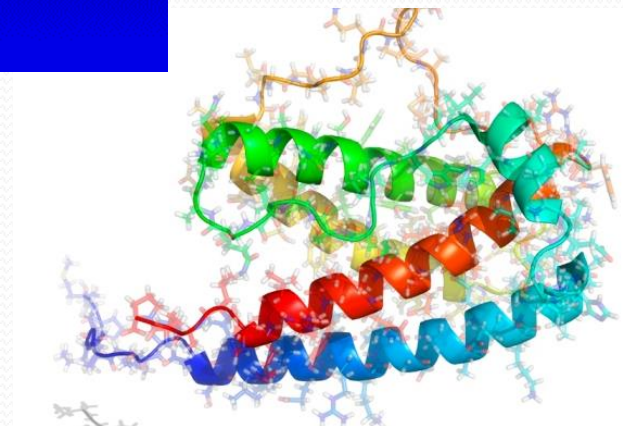
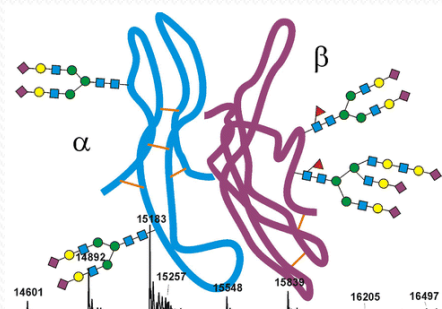
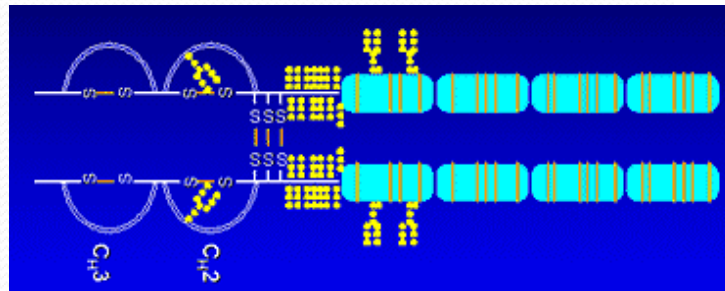
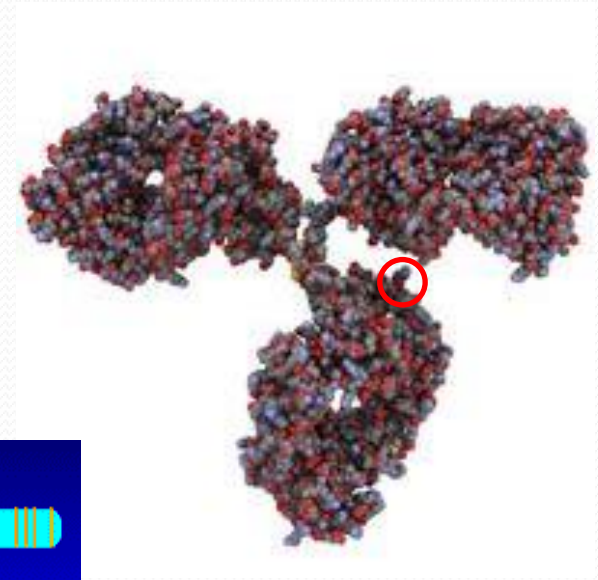
- Terapia genowa, np. Glybera®



# Przykłady biologicznych produktów leczniczych

*Białka uzyskane na drodze biotechnologii, z rekombinacji DNA*

- Przeciwciała monoklonalne
- Hormony
- Białka fuzyjne



# Gdzie się rejestruje leki biologiczne

Rozporządzenie 726/2004 EC



Procedura centralna **obowiązkowa dla tych produktów (ocena dokumentacji w EMA, decyzja wydana przez EC)**

Z nową substancją czynną:

AIDS

Nowotwory

Cukrzyca

Ch. wirusowe

Ch. neurodegeneracyjne

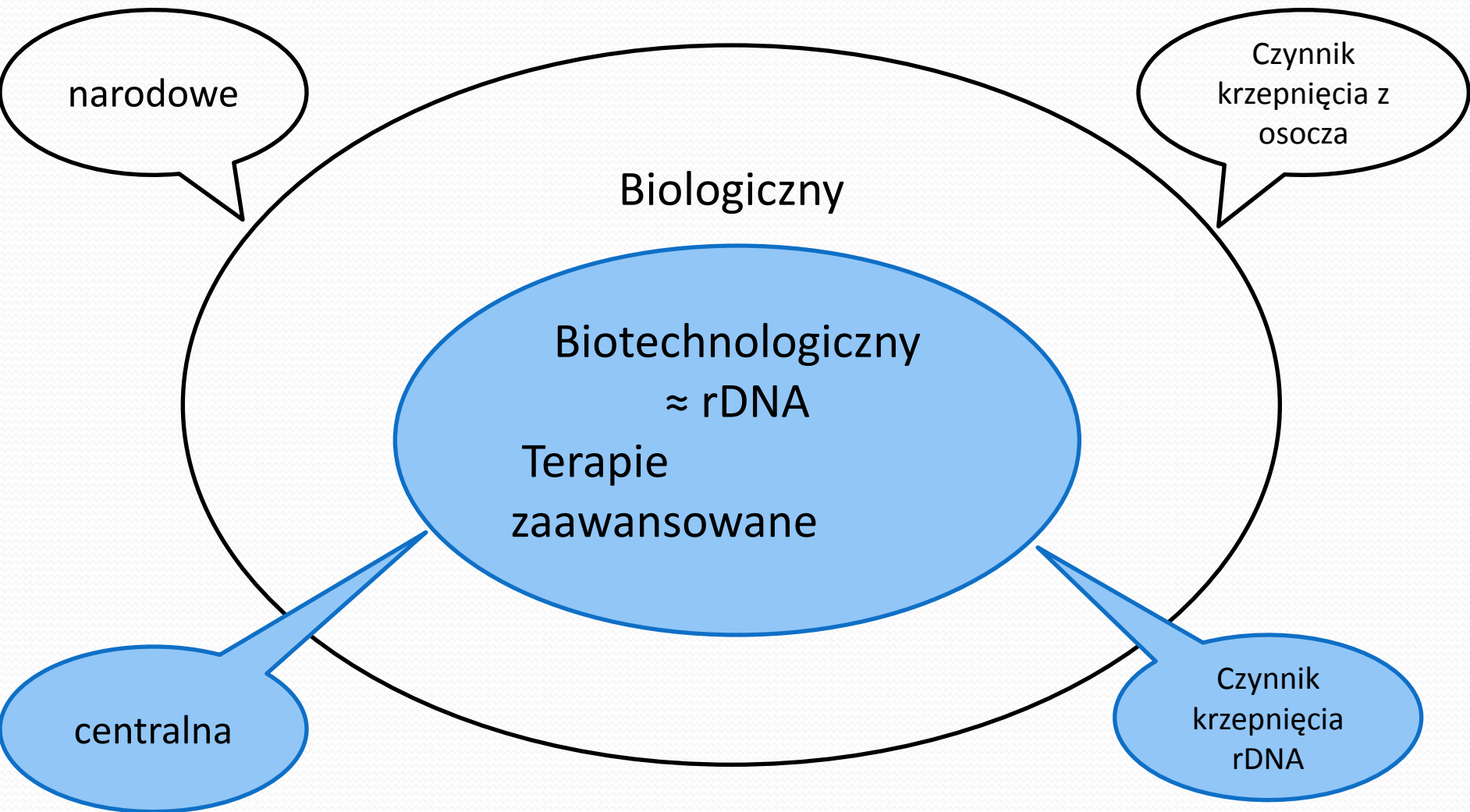
Ch. autoimmunologiczne

Produkty  
uzyskane na  
drodze  
biotechnologii

Produkty terapii  
zaawansowanej

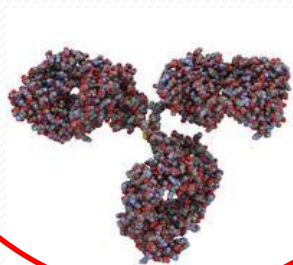
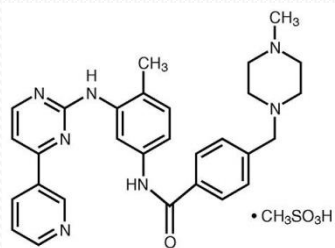
Produkty lecznicze  
sieroce

# Gdzie się rejestruje leki biologiczne



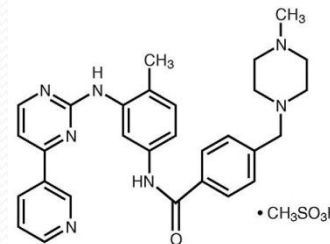
# Rodzaje wniosków o dopuszczenie do obrotu (wybrane typy)

Wniosek z pełnymi badaniami własnymi  
**Biologiczne i nie-biologiczne**

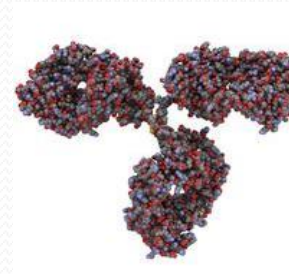


**Produkty lecznicze referencyjne**

Wniosek z badaniami porównawczymi z lekiem referencyjnym, po okresie wyłączności danych



Nie-biologiczne odpowiedniki



**Biologiczne produkty lecznicze „biopodobne”**

*Directive 2001/83/EC  
Article 10(4)*

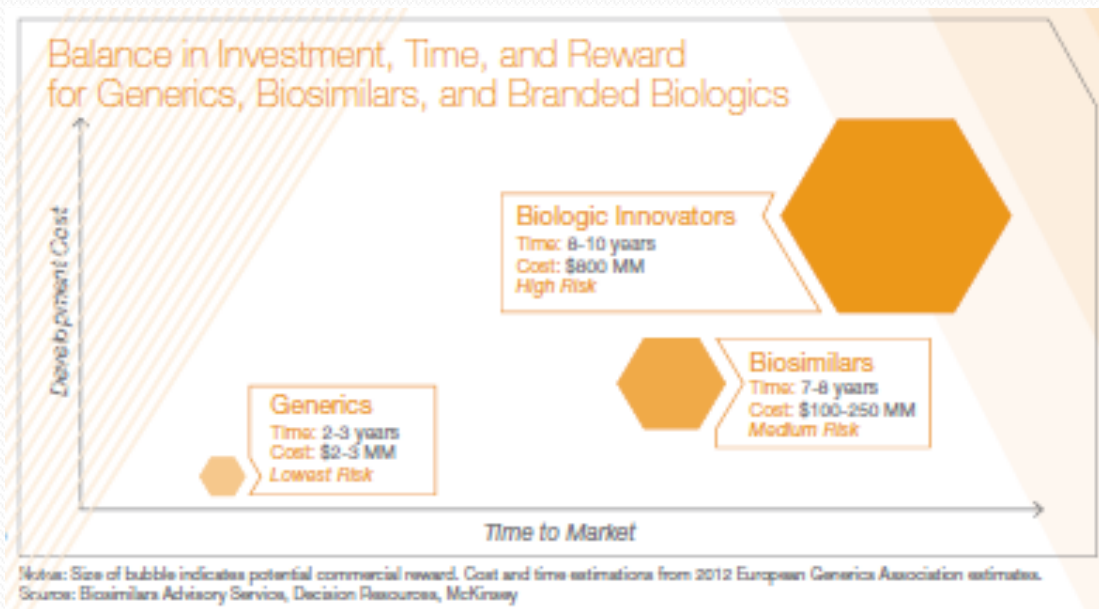
*Ustawa Pf art. 15 pkt. 7  
EMA Guideline on similar  
biological medicinal products*



# Porównawcze badania z lekiem referencyjnym wymagane dla leku biopodobnego

- ✓ Testy fizykochemiczno-biologiczne
- ✓ Niekliniczne badanie farmakodynamiczne in-vivo
- ✓ Badanie toksyczności przewlekłej
- ✓ Badanie kliniczne PK i/lub PD
- ✓ Badanie kliniczne skuteczności
- ✓ Badanie kliniczne immunogenności

plus  
rozwój i walidacja  
procesu wytwarzania  
jak dla wszystkich  
leków biologicznych



## Dokumentacja rejestracyjna dla leku biopodobnego

- ✓ Nie udowadnia ponownie korzyści ze stosowania substancji czynnej
- ✓ Zawiera wyniki badań klinicznych, w których stosowano lek biopodobny
- ✓ Wykazuje, iż niewielkie różnice pomiędzy produktami referencyjnym i biopodobnym nie powinny mieć wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność produktu biopodobnego w odległej klinicznej obserwacji

# Produkty biosimilar w EMA - przykłady

Badanie porównawcze  
zgodnie z wytycznymi UE

Biopodobny

Produkt referencyjny

**Remicade**®

*Infliximab*, 1999

6 wskazań

**Remicade vs. badany  
infliximab**

Badanie skuteczności u  
pacjentów z RZS

**Inflectra**

*Infliximab*, 2013

6 wskazań

**Gonal-f**®

*rhFSH*, 1995

Brak jajeczkowania i  
stymulacja  
spermatogenezy

**Gonal-f vs. badany  
rhFSH**

Skuteczność  
porównana w badaniu  
klinicznym z punktem  
końcowym „liczba  
pobranych komórek  
jajowych”

**Ovaleap**

*rhFSH*, 2013

Brak jajeczkowania i  
stymulacja  
spermatogenezy

**Neupogen**®

*rG-CSF*

Nowotwory, przeszczep  
PBPC, neutropenia

**Neupogen vs. badany  
rG-CSF**

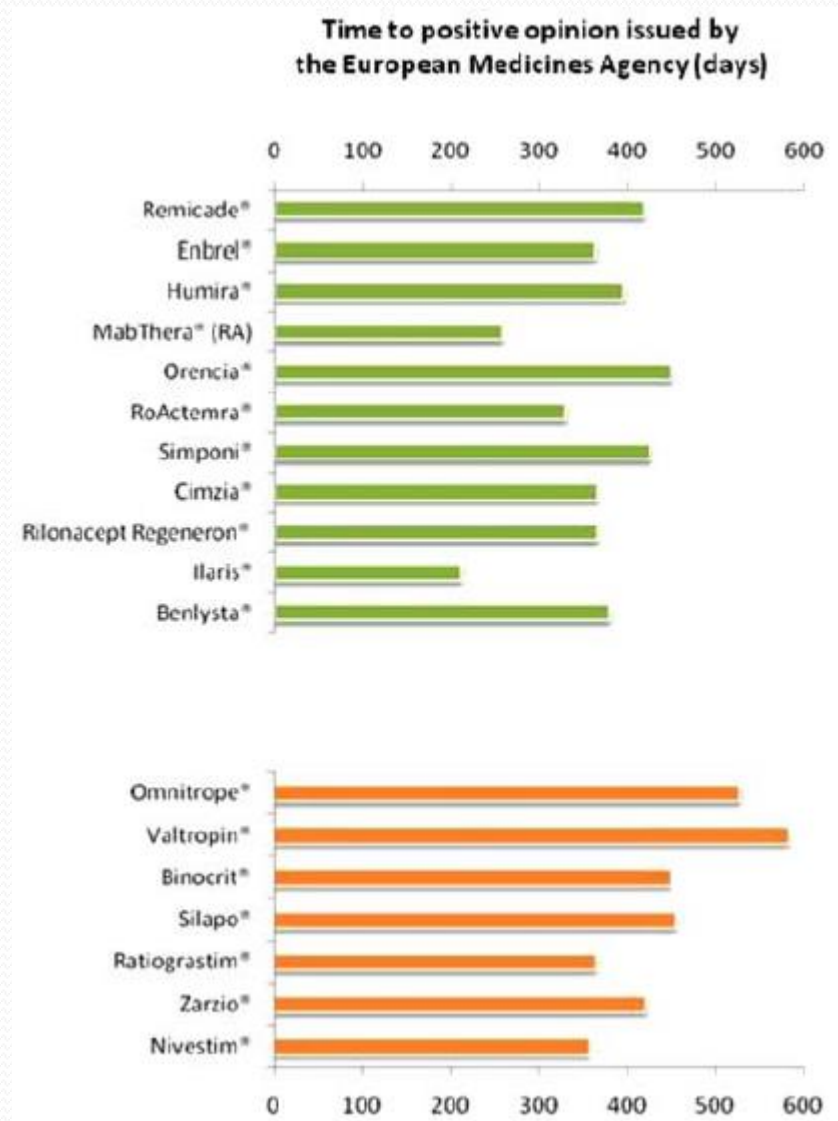
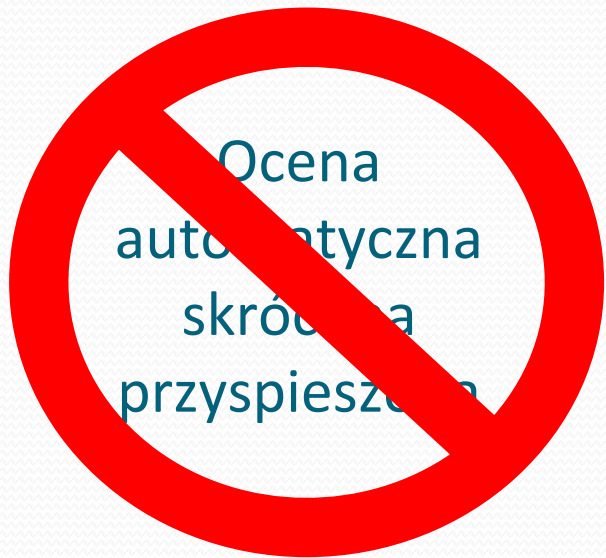
Skuteczność oceniono w  
badaniach klinicznych u  
pacjentów z rakiem piersi

**Nivestim**

*rG-CSF*, 2010

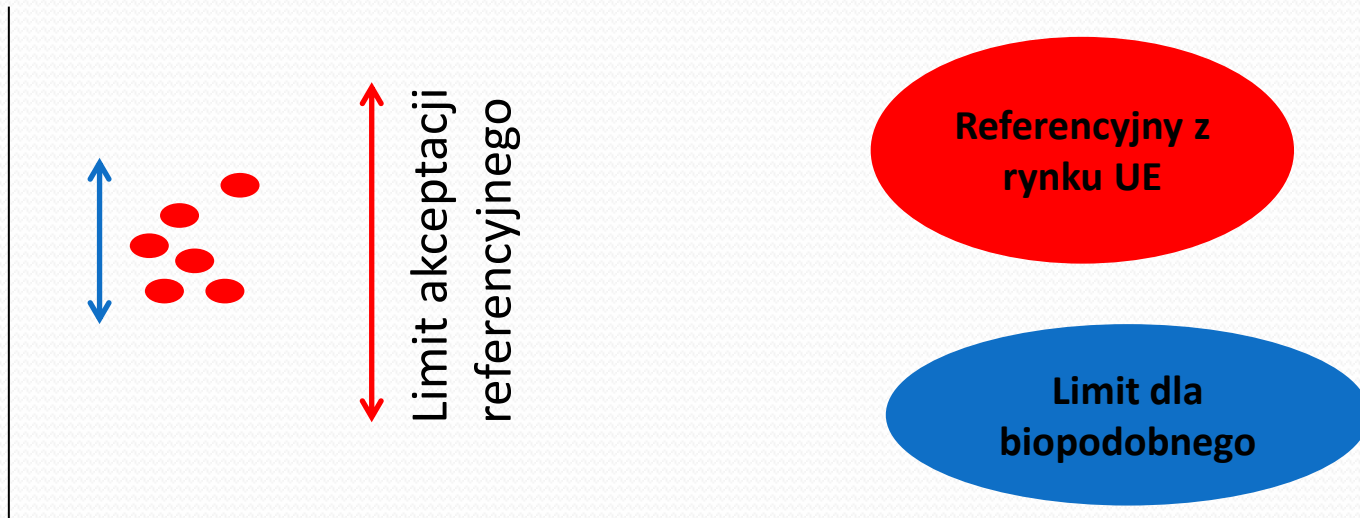
Nowotwory, przeszczep  
PBPC, neutropenia

# Ocena leku biopodobnego w EMA



## Na co szczególnie zwraca się uwagę?

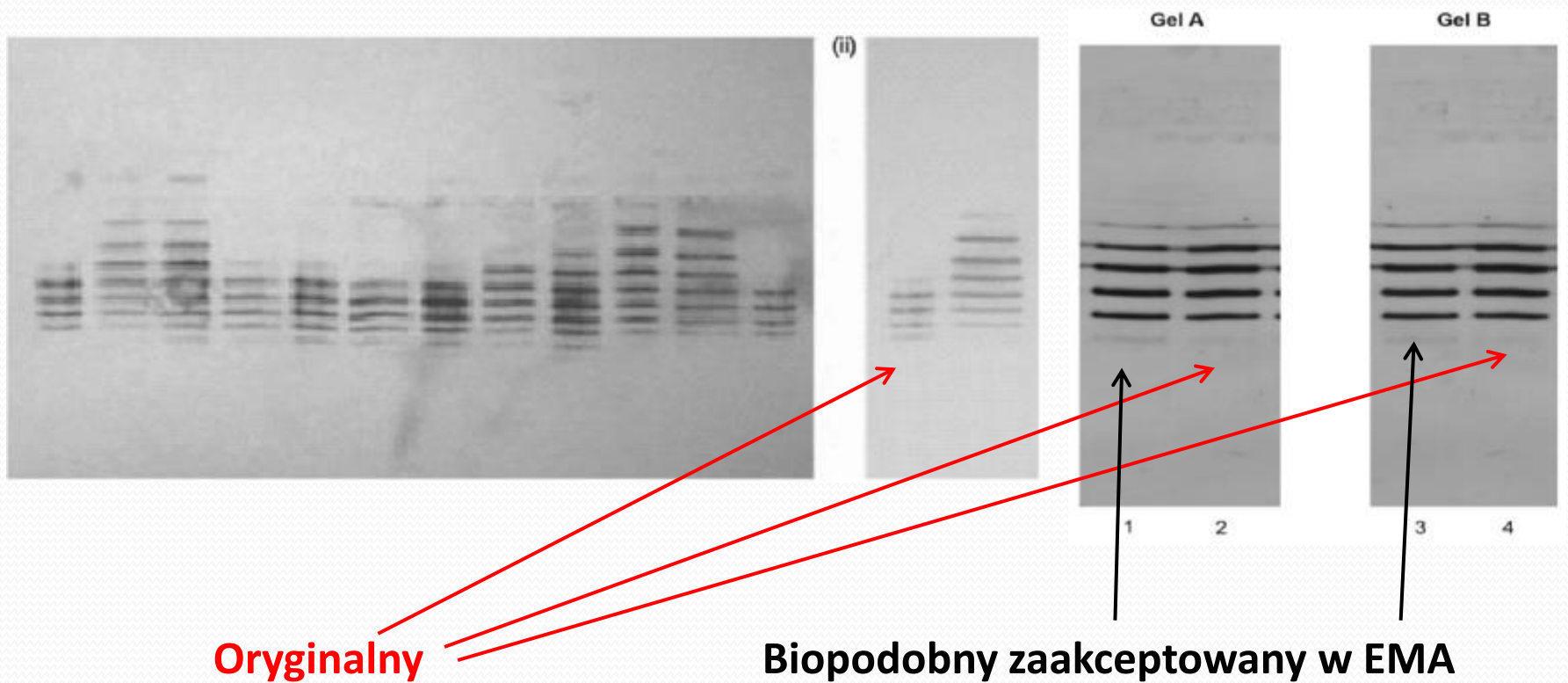
- Wybór serii leku referencyjnego służących do porównania



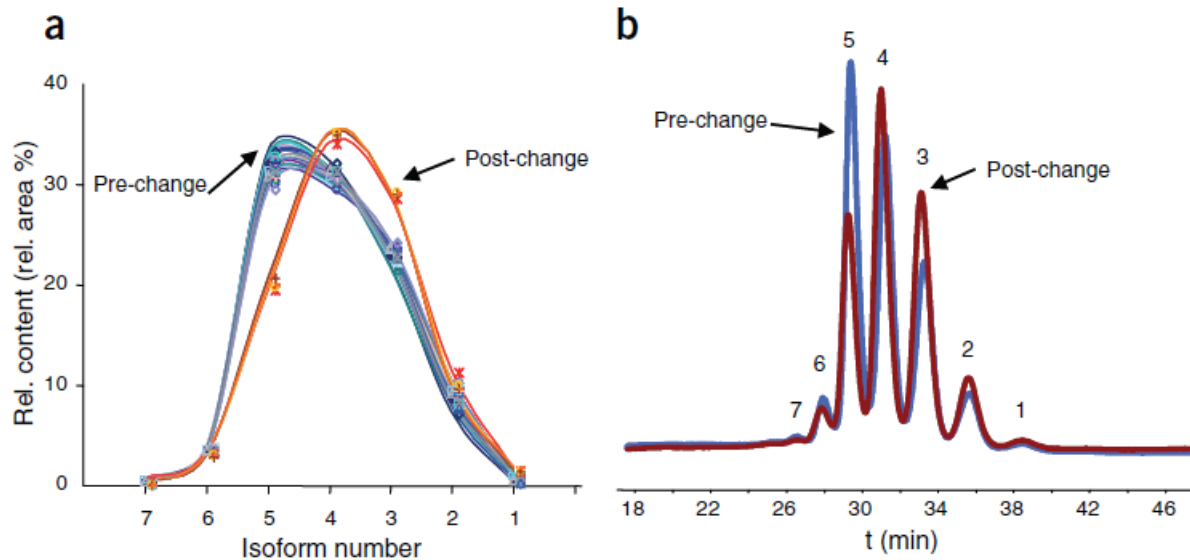
- Zastosowanie takich metod badawczych aby można było wykryć różnice pomiędzy badanymi seriami leku referencyjnego i biopodobnego

## Na co szczególnie zwraca się uwagę?

- Wyniki – akceptuje się tylko minimalne różnice nie mające wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność



# Gdy są różnice między badanymi produktami



**Figure 1** Comparison of the pre- and post-change Aranesp batches measured by capillary zone electrophoresis. (a) Relative content of the individual isoforms of the pre-change ( $n = 18$ ) and the post-change ( $n = 4$ ) batches. (b) Representative electropherograms; peaks are labeled with the isoform number.

Dotyczy leku referencyjnego  
przed i po zmianie procesu  
wytwarzania

Wymagane dodatkowe metody badań  
i ostateczna weryfikacja w badaniach klinicznych

## O czym warto pamiętać

- Biologiczny produkt leczniczy biopodobny jest oceniany bardziej restrykcyjnie niż typowy odpowiednik bo wymagania są wyższe (pod pewnymi względami nawet wyższe od wymagań dla leku referencyjnego)
- Tylko wysokie podobieństwo w wynikach wszystkich badań (przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi UE) daje podstawy do uznania leku za biopodobny do referencyjnego
- Aktualna wiedza i nauka są podstawą oceny leków biopodobnych w Europejskiej Agencji Leków



*Stanowisko przedstawione w niniejszej prezentacji nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu Europejskiej Agencji Oceny Leków, jej komitetów czy grup roboczych.*

1. M. Schiestl, Nat. Biotech. 29, 310–312 (2011)
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001)
3. European Medicines Agency (2014): Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1.
4. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1)
5. Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis March 2013 Vol 72 No 3.
6. Martina Weise, Pekka Kurki, Elena Wolff-Holz, Marie-Christine Bielsky and Christian K. Schneider: Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014 124: 3191-3196 doi:10.1182/blood-2014-06-583617 originally published online October 8, 2014
7. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, vanAerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK: Biosimilars: What clinicians should know. Blood. 2012 Dec 20;120(26):5111-7. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744. Epub 2012 Oct 23.
8. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
9. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000330.jsp&mid=WC0b01ac058002956b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000330.jsp&mid=WC0b01ac058002956b)
10. IMS.Biosimilar accessible market: Size and biosimilar penetration , prepared for EFPIA-EGA-EuropaBio, April 2012
11. TRENDS IN Biologic Medicine REPORT, Amgen, 2013