

Regulační rámec pro biologické přípravky v EU

Dana Petříková

17.5.2020



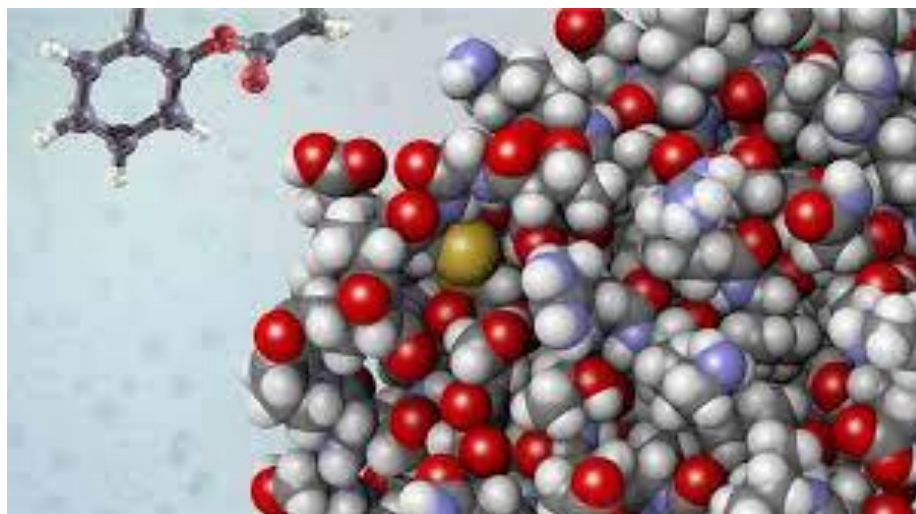
Biologické přípravky - Definice

- **Biologické léčivé přípravky (biologika):**

- jsou přípravky, které se vyrábí z živých organismů nebo obsahují složky živých organismů, tj. jejich účinná látka je tvořena živým organismem.
- zahrnují širokou škálu látek biologického původu, jako jsou mikroorganismy, buňky nebo tekutiny (včetně krve a plasmy) lidského nebo živočišného původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty rekombinantní či nikoli, včetně primárních buněk).
- často připravované tzv. 'high-tech' biotechnologickými postupy.
- jsou někdy označovány jako modifikátory biologické odpovědi, protože mění způsob působení přirozených biologických intracelulárních a buněčných účinků (mohou potlačovat nebo aktivovat složky imunitního systému).

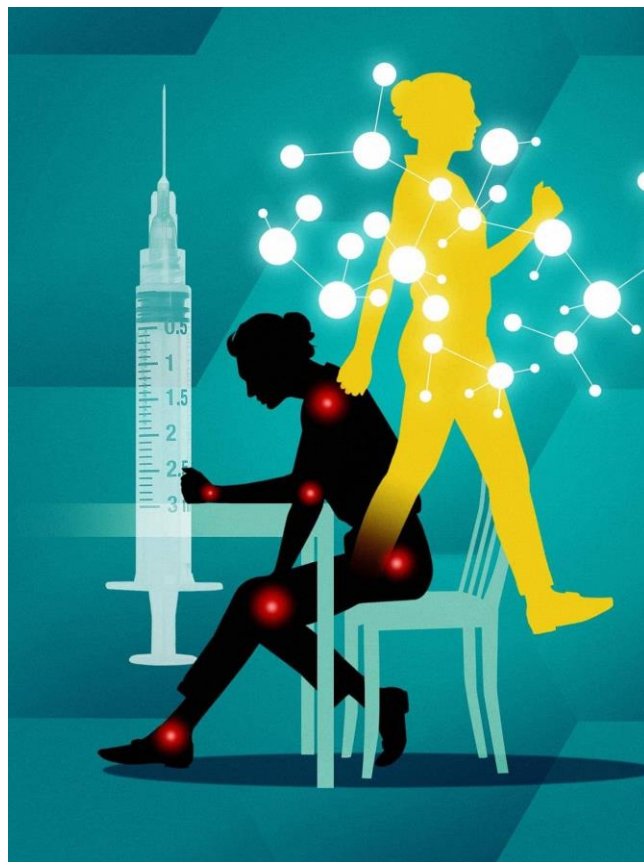
- **Typy biologických léčiv:**

- vakcíny,
- krev a krevní složky,
- buňky,
- alergeny,
- tkáně,
- geny a
- rekombinantní proteiny.



Biologické přípravky - Použití

- Biologické léčivé přípravky se používají **k léčbě řady nemocí a stavů** a představují vysoce pokročilá terapeutika. Představují pokrokovou terapii v léčbě např.:
 - různých typů rakoviny
 - revmatoidní artritidy
 - diabetu
 - Crohnovy choroby
 - psoriázy
 - roztroušené sklerózy
 - osteoporózy
 - cystické fibrózy
 - alergického astmatu
 - hepatitidy typu B
 - celé řady vzácně se vyskytujících onemocnění
- **Léková forma:**
 - injekční roztok
 - prášek pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok

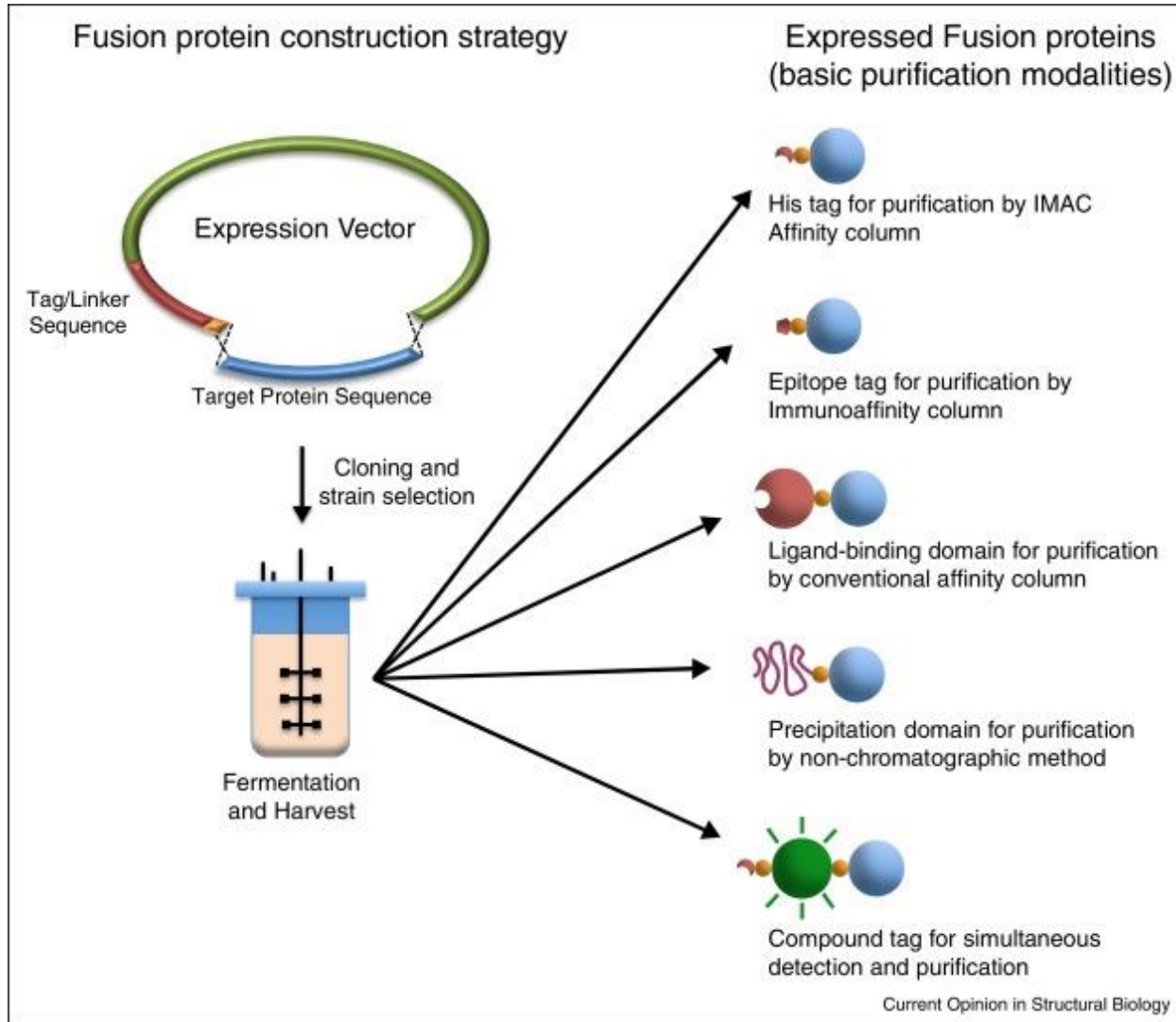


Biologické léčivé přípravky

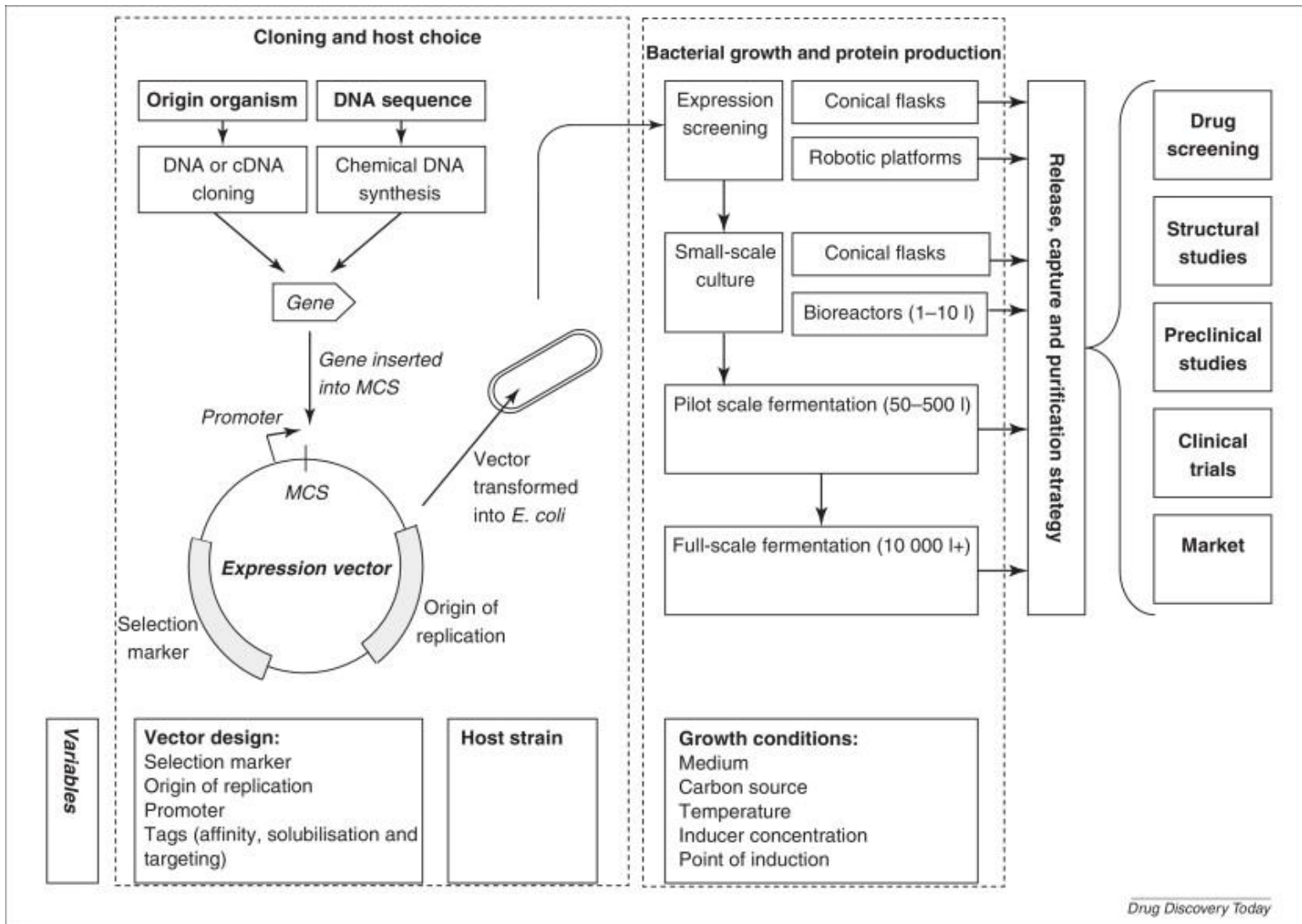
- Dokáží **přesně zasáhnout cíl onemocnění** → **účinnější léčba a větší eliminace nežádoucích vedlejších účinků.**
- Často jsou velmi podobné či shodné s molekulami lidského těla.
- **Polovina registrovaných biologik = tzv. 'orphan drugs'** = léčivé přípravky pro vzácně se vyskytující onemocnění
- **Vyrábí se tzv. biotechnologickými postupy** - molekulu vyrábí živé buňky (buněčná linie), kterým byla informace o tom, jaký lék má vzniknout, dodána v podobě sekvence DNA (tzv. rekombinancí).
- **Složitý proces - přesně kontrolovaný a řízený**; důležité:
 - Pořadí aminokyselin v DNA
 - Typ buňky
 - Prostorové uspořádání
 - Podmínky procesu
- **Víc než 30 let používání v klinické praxi**
- **První biotechnologicky připravený lék = inzulín**
 - 24. srpna 1978 získali Dennis Kleid a David Goeddel z bakteriální kultury oba řetězce inzulinu, úspěšně je spojili a vyrobili cca 20 ng **lidského inzulinu genovým inženýrstvím.**
 - Uveden na trh 1982 firmou Genentech
- **Dnes je na trhu > 300 biologických léčivých přípravků**
https://www.medicinenet.com/biologics_biologic_drug_class/article.htm



Biologické přípravky – Příklady vývoje



Biologické přípravky – Příklady výroby



Drug Discovery Today



Biologické přípravky – Příklady výroby

Figure 1: Example of gene therapy mRNA ATMP manufacturing

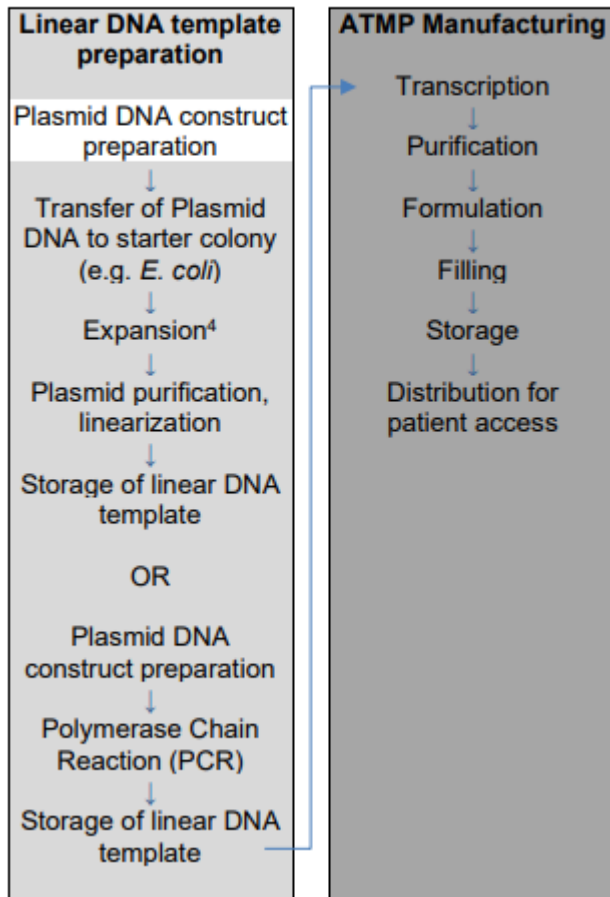
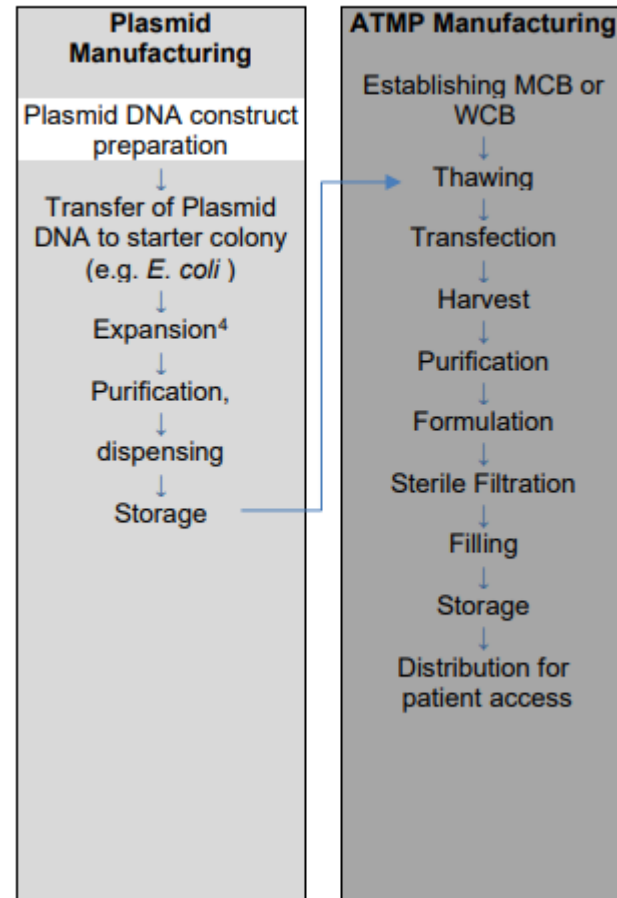


Figure 2: Example of in vivo viral vector gene therapy ATMP manufacturing

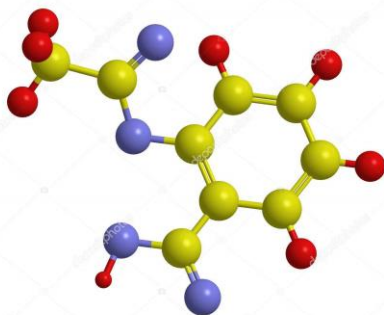


https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer_en.pdf

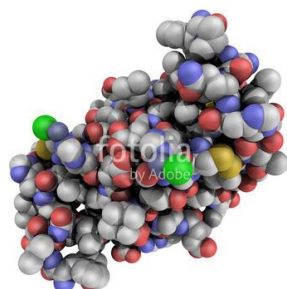


Biologické léčivé přípravky

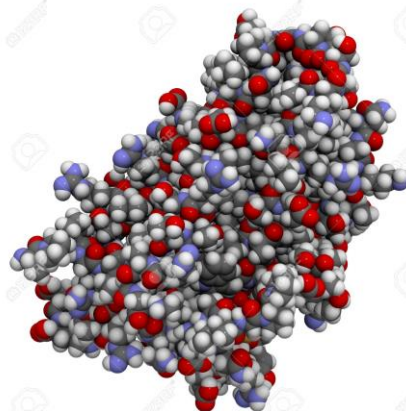
- Molekuly biologik jsou často mnohonásobně větší a složitější než klasické léky připravené chemickou syntézou.



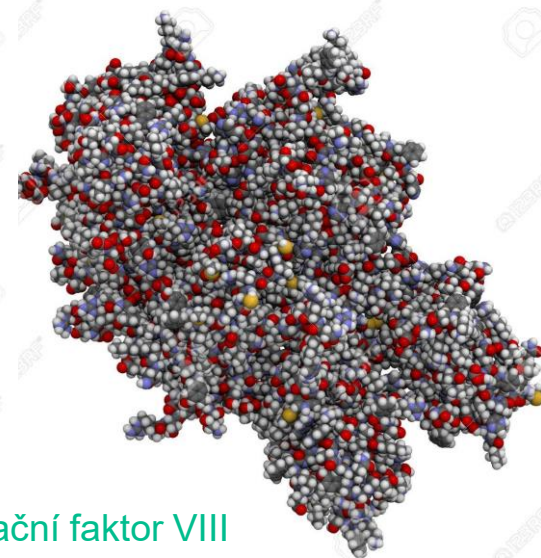
Aspirin
~ 180 Da



Insulin
~ 5 700 Da



Erythropoetin
~30 400 Da



Koagulační faktor VIII
~280 000 Da

- Biologická léčba - příklady:

- Genová exprese: rekombinantní proteiny a peptidy:** růstové faktory (*PDGF – Platelet-derived growth factor, G-CSF -Granulocyte-colony stimulating growth factor*), monoklonální protilátky (interleukiny, infliximab/Remicade, adalimumab/Humira), cytokiny (TNF – Tumor necrosis factor), antagonisté cytokinových receptorů, růstový hormon (somatotropin, erythropoetin) etc.
- rekombinantní alergeny** (pylu trav, břízy)
- DNA: rekombinantní faktor VIII +IX:** efmoroctocog alfa/Elocta, moroctocog alfa/ReFacto AF, octocog alfa/Kogenate Bayer, simoctocog alfa/Nuwiq a turoctocog alfa/NovoEight.



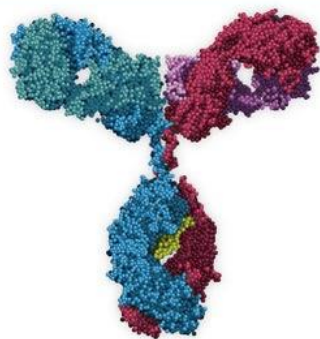
Biologické léčivé přípravky – Srovnání

	FARMACEUTIKA	BIOLOGIKA
Molekulová hmotnost	10 - 1000 Da	5 000 - 200 000 Da
Molekulární struktura	jednoduchá struktura, určitelná analytickými technikami	složitá prostorová struktura sekundární a terciární
Klinické chování	zpravidla popsáný mechanismus účinku	mechanismus účinku složitý
Zdroj	chemická syntéza	živé buňky pěstované v kultuře
Změny šarže od šarže	minimální	žádné 2 šarže nejsou zcela identické
Léková forma	perorální	injekční
Imunogenecita	obvykle není imunogenní	často imunogenní

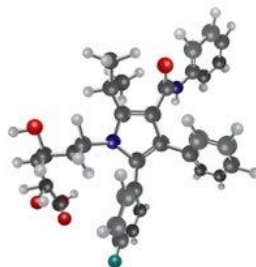
Biologic

Traditional Drug

Zdroj - Ing. Aleš Vrána



Herceptin (breast cancer)
molecular weight = 185,000 daltons



Lipitor (hypercholesterolemia)
molecular weight = 559 daltons

Biologický léčivý přípravek – Novinka roku 2021

příklad

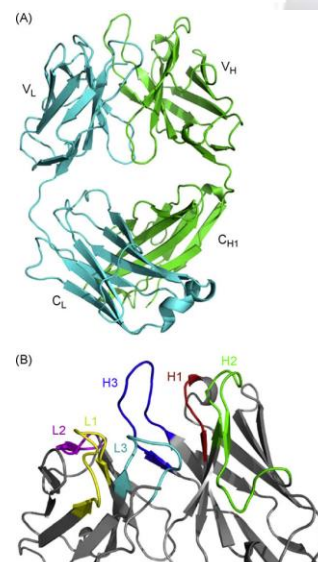
JEMPERLI (dostarlimab) – GlaxoSmithKline – 21.4.2021

- Humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) IgG4 (imunoglobulin G4) proti proteinu programované buněčné smrti (PD-1) vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO).
- Koncentrát pro infuzní roztok - musí být aplikován intravenózní infuzí podávanou intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut.



KESIMPTA (ofatumumab) – Novartis – 26.3.2021

- Plně humánní monoklonální protilátka produkovaná pomocí rekombinantní DNA technologie na myší buněčné linii (NSO).
- Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (pero SensoReady) - je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí.

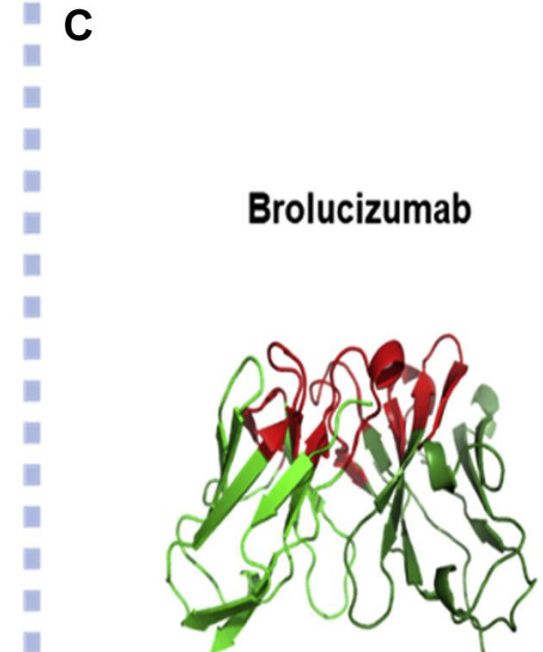
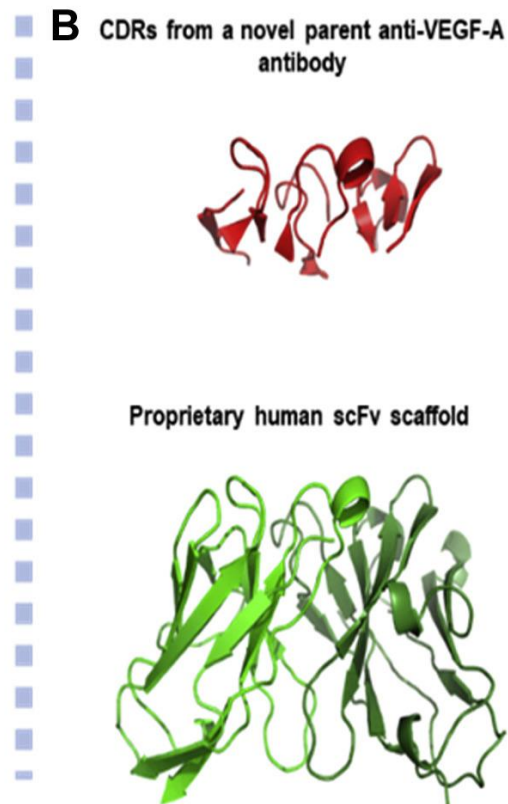
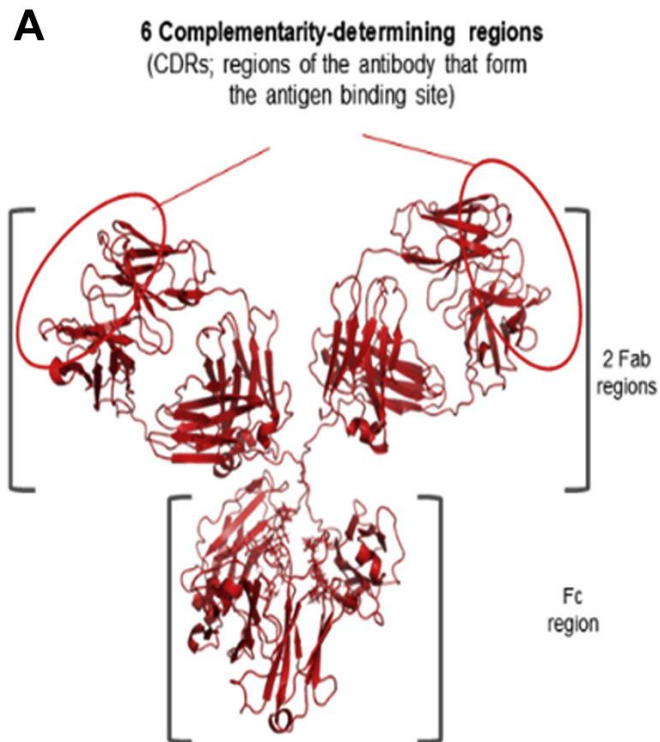


Biologický léčivý přípravek – Novinka roku 2020

příklad

BEOVU (brolucizumab) – Novartis – 17.2.2020

- Anti-VEGF inhibitor k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD).
- injekční roztok v předplněné injekční stříkačce – aplikace intravitreálně injekcí.

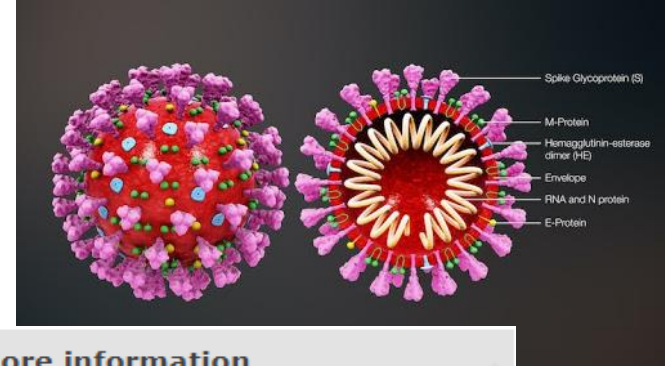


Schválené COVID-19 vakcíny v EU

Vaccine ▾	Status	More information
Comirnaty	<u>Conditional marketing authorisation granted</u>	<p>Clarification of Comirnaty dosage interval</p> <p>Extra dose from vials of Comirnaty COVID-19 vaccine</p> <p>EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU</p> <p>Clinical data (login required)</p> <p>Paediatric investigation plan</p>
COVID-19 Vaccine Janssen	<u>Conditional marketing authorisation granted</u>	<p>EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU</p> <p>Paediatric investigation plan</p>
COVID-19 Vaccine Moderna	<u>Conditional marketing authorisation granted</u>	<p>EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU</p> <p>Clinical data (login required)</p> <p>Paediatric investigation plan</p>
Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	<u>Conditional marketing authorisation granted</u>	<p>EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU</p> <p>Paediatric investigation plan</p>



COVID-19 vakcíny v hodnocení



Treatment ▾	Treatment developer	Key milestones	More information
Monoclonal antibodies bamlanivimab and etesevimab	Eli Lilly	Start of rolling review: 11/03/2021	EMA starts rolling review of Eli Lilly antibodies bamlanivimab and etesevimab for COVID-19
Monoclonal antibody regdanvimab	Celltrion	Start of rolling review: 24/02/2021	EMA starts rolling review of Celltrion antibody regdanvimab for COVID-19
Monoclonal antibody sotrovimab	GlaxoSmithKline and Vir Biotechnology, Inc.	Start of rolling review: 07/05/2021	EMA starts rolling review of sotrovimab (VIR-7831) for COVID-19
REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche)	Start of rolling review: 01/02/2021	EMA starts rolling review of REGN- COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)
Treatment ▾	Treatment developer	Key milestones	More information

Olumiant	Eli Lilly Nederland B.V.	Start of <u>marketing authorisation evaluation</u> : 29/04/2021	EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen
----------	--------------------------	--	---



Nové léčivé přípravky – EU Novinky 2015 - 2020



New medicines
2015_EMA



New medicines
2016_EMA



New medicines
2017_EMA



New medicines
2018_EMA



New medicines
2019



New medicines
2020_EMA

• Monoklonální protilátky

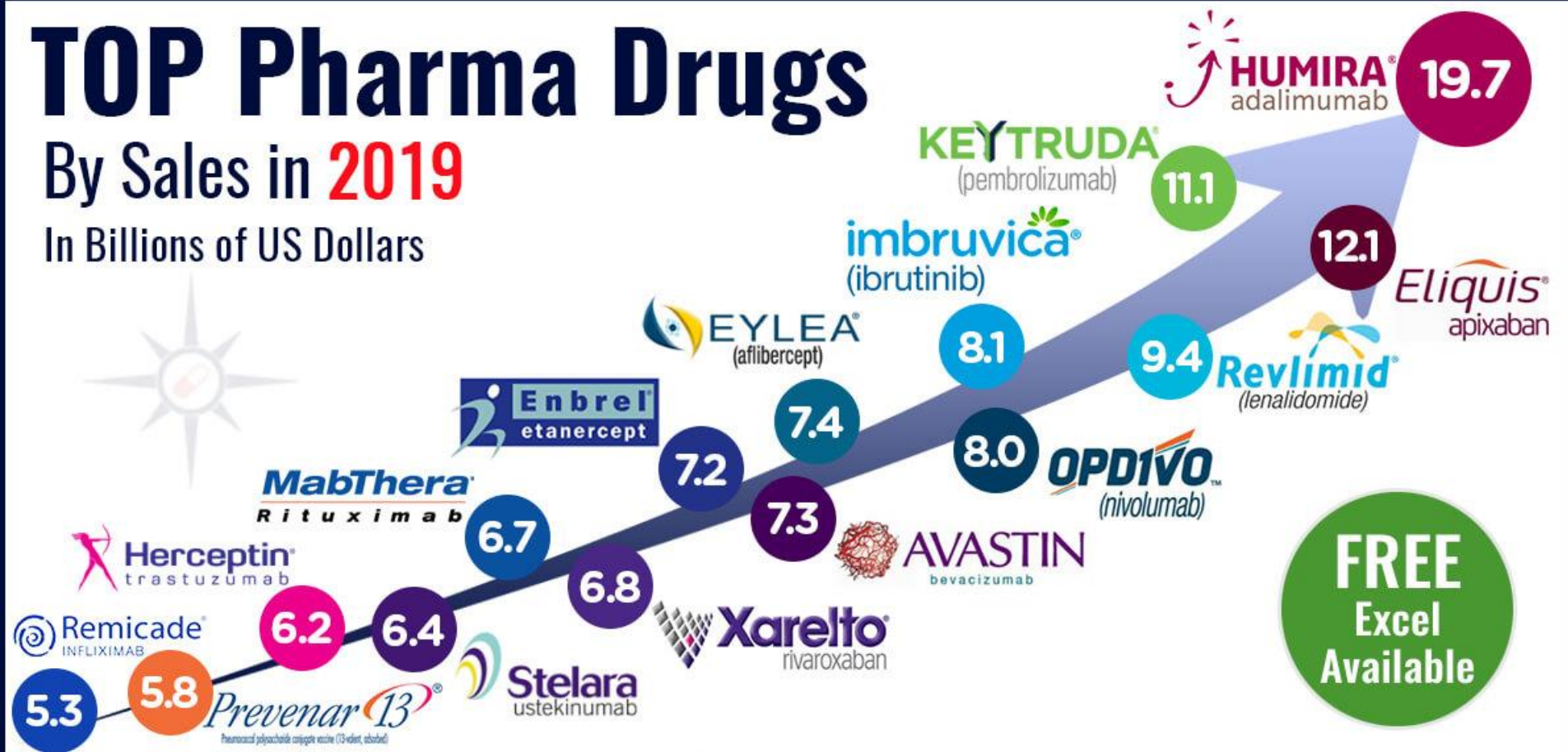
- nejrozvinutější oblast moderních biologických léčiv
- používané k léčbě chorob spojených s poruchou imunitního systému, především rakovinných a zánětlivých onemocnění.
- Druhy:
 - *Chimérické* = jsou tvořeny zčásti živočišným proteinem (mají v názvu příponu „-ximab“),
 - *Humanizované* = je v nich přítomen převážně lidský protein (s příponou „-zumab“),
 - *Humánní* = jsou tvořeny pouze lidským proteinem (přípona „-umab) případně dnes již méně používané myší protilátky (s příponou „-omab“)

Biologické léčivé přípravky – TOP 2019

TOP Pharma Drugs

By Sales in 2019

In Billions of US Dollars



www.pharmacompass.com

Biologické léčivé přípravky – Patentová exspirace

Future Patent Expirations of Major Biologics



Sources: [EvaluatePharma](#), [Cortellis](#)

Biologické léčivé přípravky – TOP 2020

prognóza

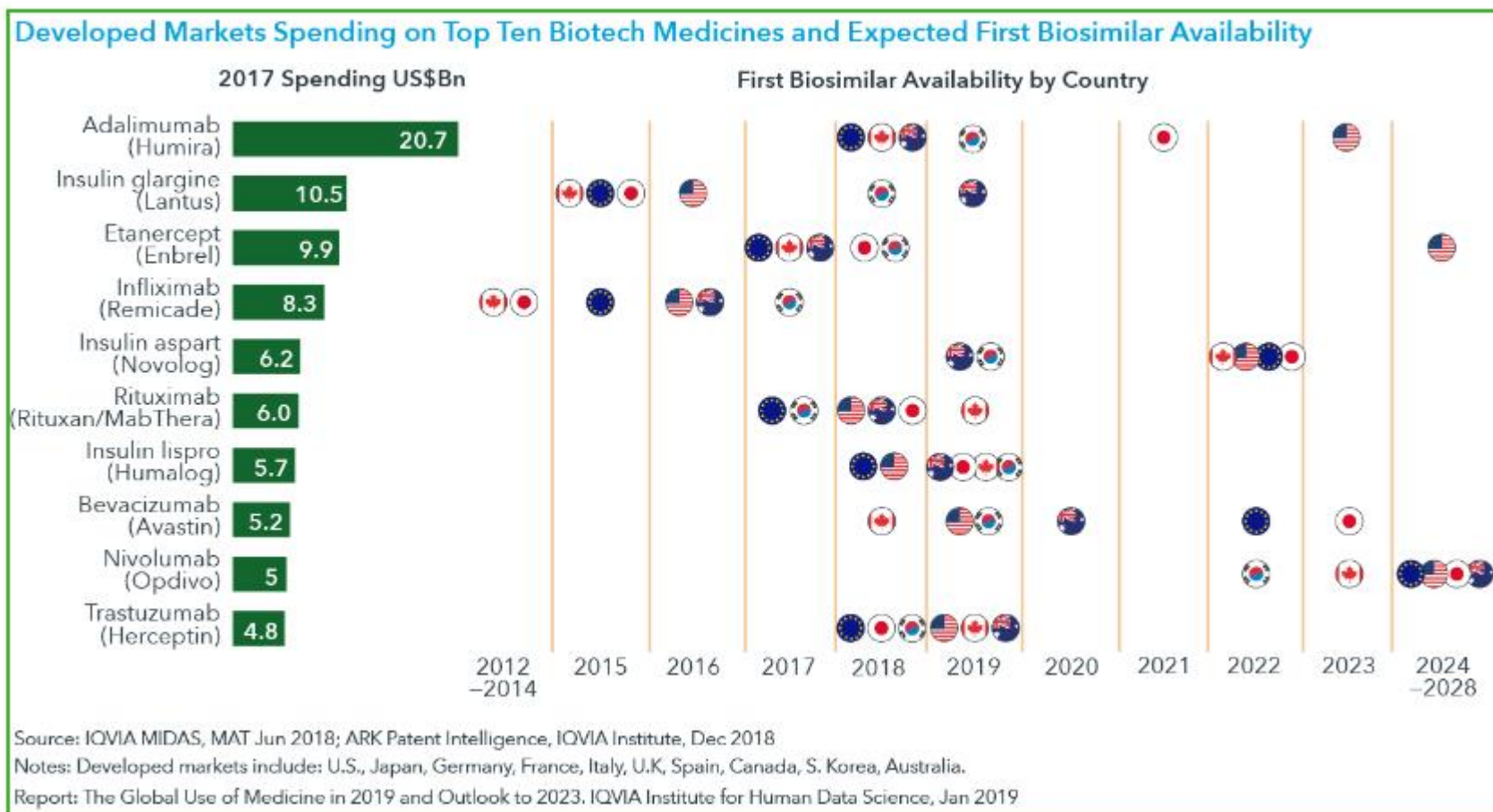
5 z 10!

Rank	Product	Active substance	Company	Pharmacological class	2020 worldwide sales (US\$ millions)
1	Humira	adalimumab	Abbvie/Eisai	Anti-TNF mAb	19,848
2	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co/Otsuka	Anti-PD1 mAb	14,367
3	Revlimid	lenalidomide	BMS/Beigene	Immunomodulator	12,318
4	Eliquis	apixaban	BMS/Pfizer	Factor Xa inhibitor	8,966
5	Opdivo	nivolumab	BMS/Ono Pharmaceutical	Anti-PD1 mAb	7,946
6	Eylea	aflibercept	Regeneron/Bayer/Santen Pharmaceutical	Anti-VEGF mAb	7,916
7	Stelara	ustekinumab	Johnson&Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	Anti-IL-12/IL/23 mAb	7,241
8	Imbruvica	ibrutinib	Abbvie/Johnson&Johnson	BTK inhibitor	6,818
9	Xarelto	rivaroxaban	Bayer/Johnson&Johnson	Factor Xa inhibitor	6,663
10	Biktarvy	bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide	Gilead Science	HIV INSTI/NRTI/NtRTI	6,306

<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00011-5>

Biologické léčivé přípravky, včetně ‘biosimilars’

- **Biologika by měla představovat 52% z Top 100 prodejů léčivých přípravků do roku 2022**
(EvaluatePharma: World Preview 2017, Outlook to 2022 – June 2017)



Biologické léčivé přípravky - příklad

- **Název:** **HUMIRA** (Adalimumab), AbbVie Deutschland
- **1. registrace v EU:** 08/09/2003
- **ATC:** Imunosupresivum
- **Indikace:**

- Revmatoidní artritida
- Juvenilní revmatoidní artritida
- Crohnova choroba
- Ankylozující spondylitida
- Psoriáza
- Psoriatická artritida
- Ulcerózní kolitida
- Uveitida



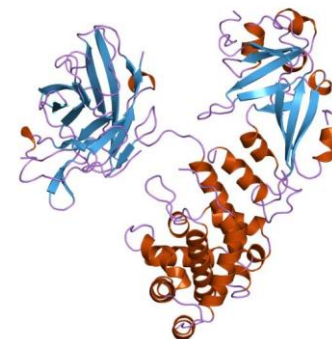
Humira_EPAR



- Adalimumab, a recombinant monoclonal antibody directed to human TNF- α . Adalimumab is an IgG antibody composed of two kappa light chains each with a molecular weight of approximately 24 kDa and two IgG1z, a heavy chains each with a molecular weight of approximately 49 kDa. The total molecular weight of adalimumab is 148 kDa. Each light chain consists of 214 amino acid residues and each heavy chain consists of 451 amino acid residues.
- **Léková forma:** injekční roztok (v předplněných injekčních stříkačkách či předplněném peru)
- **Orientační prodejní cena:** 26 353 Kč za Humira 80 mg INJ SOL 1x 0.8 ml
- **Orientační doplatek:** 5 155 Kč

Biologické léčivé přípravky - příklad

- **Název:** **ELZONRIS (tagraxofusp)** od **Stemline Therapeutics**
- **1. registrace:** **EU: 7.1.2021**
- **Popis:** Elzonris je léčivý přípravek používaný k léčbě dospělých s blastickým plazmacytoidním dendritickým buněčným novotvarem (BPDCN), což je typ rakoviny krve, který může ovlivnit mnoho orgánů, včetně kůže, kostní dřeně (houbovitá tkáň uvnitř velkých kostí) a lymfatických uzlin.
- Tagraxofusp je fúzní protein toxinu záškrtu a interleukinu-3 (IL-3) produkovaný technologií rekombinantní DNA v *Escherichia coli*.
- Tagraxofusp ireverzibilně inhibuje proteinovou syntézu cílových buněk inaktivací elongačního faktoru 2 (EF2), což vede k apoptóze (buněčné smrti).
- Koncentrát pro infuzní roztok
- ORPHAN
- Tagraxofusp se proto skládá z lidského interleukinu-3 (IL-3) a zkráceného toxinu záškrtu, který inhibuje syntézu proteinů a indukuje apoptózu v buňkách exprimujících receptor interleukinu-3 (IL-3R). Protein tagraxofusp se skládá z N-terminálního methioninu, následovaného prvními 388 aminokyselinami DT obsahujícími katalytické a translokační domény. Fragment DT (varianta Q388R) je geneticky fúzován na C-konci přes His-Met dipeptidový linker na N-konec úplné 133-aminokyselinové sekvence lidského IL-3. Jsou přítomny dvě disulfidové vazby a nejsou pozorovány žádné volné cysteiny.
- Molekulová hmotnost tagraxofuspu na základě aminokyselinové sekvence je 57 695,1 Dalton.
- Molekulární vzorec tagraxofuspu je C2553H4026N692O798S16.



Biologické přípravky – Registrace v EU



- **Centralizovaná procedura** u EMA požadována pro:

- Léčivé přípravky připravené biotechnologickými procesy:

- rekombinantní DNA technologií
 - kontrolovanou expresí genů
 - metodami hybridomu a monoklonálních protilátek



- Léčivé přípravky pro moderní terapii ('Advanced Therapy Medicinal Product' - ATMP)
(Nařízení (ES) č. 1394/2007)

- Léčivé přípravky pro genovou terapii ('Gene Therapy Medicinal Products' - GTMP)
 - Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii ('Cell Therapy Medicinal Products' - CTMP)
 - Léčivé přípravky připravené postupy tkáňového inženýrství ('Tissue Engineered Products' - TEP)
 - kombinované ATMP

- podobné biologické léčivé přípravky ('biosimilars')
 - přípravky pro vzácně se vyskytující onemocnění ('orphan drugs')

- **Národní/Decentralizovaná procedura** – pro např. přirozeně odvozené biologické látky

- **Právní základ žádosti:**

- **čl. 8 (3)** Směrnice 2001/83 / ES - úplná a nezávislá žádost; nová účinná látka.
 - **čl. 10 (4)** Směrnice 2001/83 / ES – žádost pro podobný biologický přípravek

Biologické přípravky – Registrace v EU



- **Biologické pokyny pro přípravu**

- Účinné látky
- Finálního přípravku

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/biological-guidelines>

- **Léčivé přípravky pro moderní terapii – ATMP**

- Nařízení (ES) č.1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii
- EMA podporuje inovace, poskytuje konzultace a podporu společnostem, které zkoumají, vyvíjejí a vyrábějí ATMP tj. vědecké a regulační pokyny, normy pro dodržování předpisů a pobídky.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies-research-development>

- představují novou kategorii léčiv se širokým terapeutickým potenciálem pro léčbu různých typů onemocnění, jako je rakovina, neurodegenerativní a kardiovaskulární onemocnění.

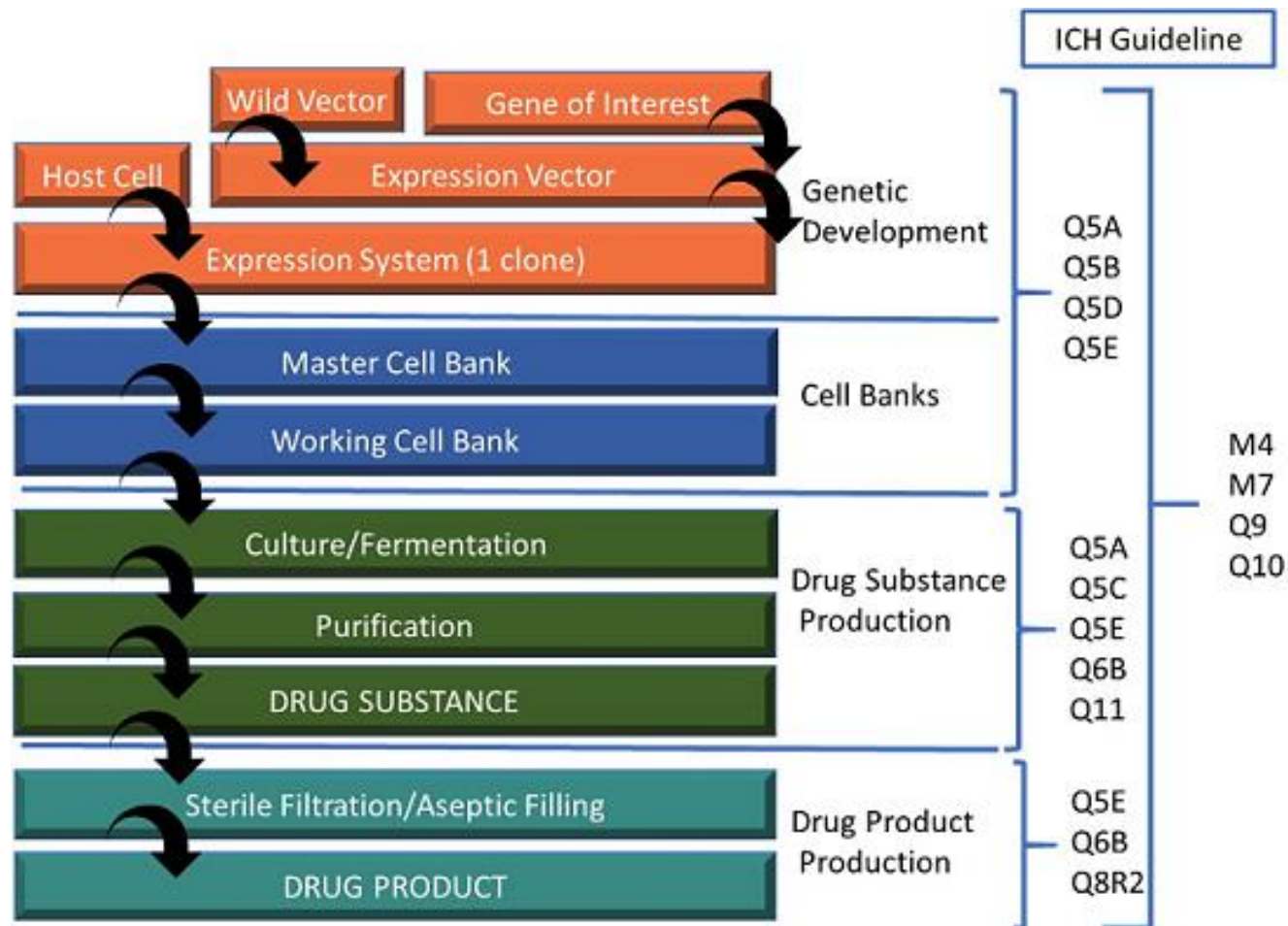
- **Speciální požadavky na charakterizaci původu a historie výchozích materiálů** (např. BSE/TSE, průkaz vlastností buněk z buněčné banky, průkaz nepřítomnosti cizích agens v inokulu pro výrobu vakcín/směsi séra či plazmy, uvolnění GMO do životního prostředí ...dáno *Směrnici 2001/83/ES, Příloha I*)

- **Doporučení EMA** – před podáním žádosti konzultovat s CHMP, případně požádat o vědeckou konzultaci = **Scientific Advice**.

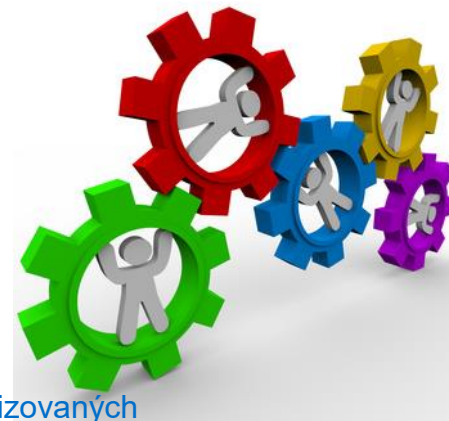


Nařízení č.
1394-2007

Biologické přípravky – Registrace v EU



Biologické přípravky – Registrace v EU



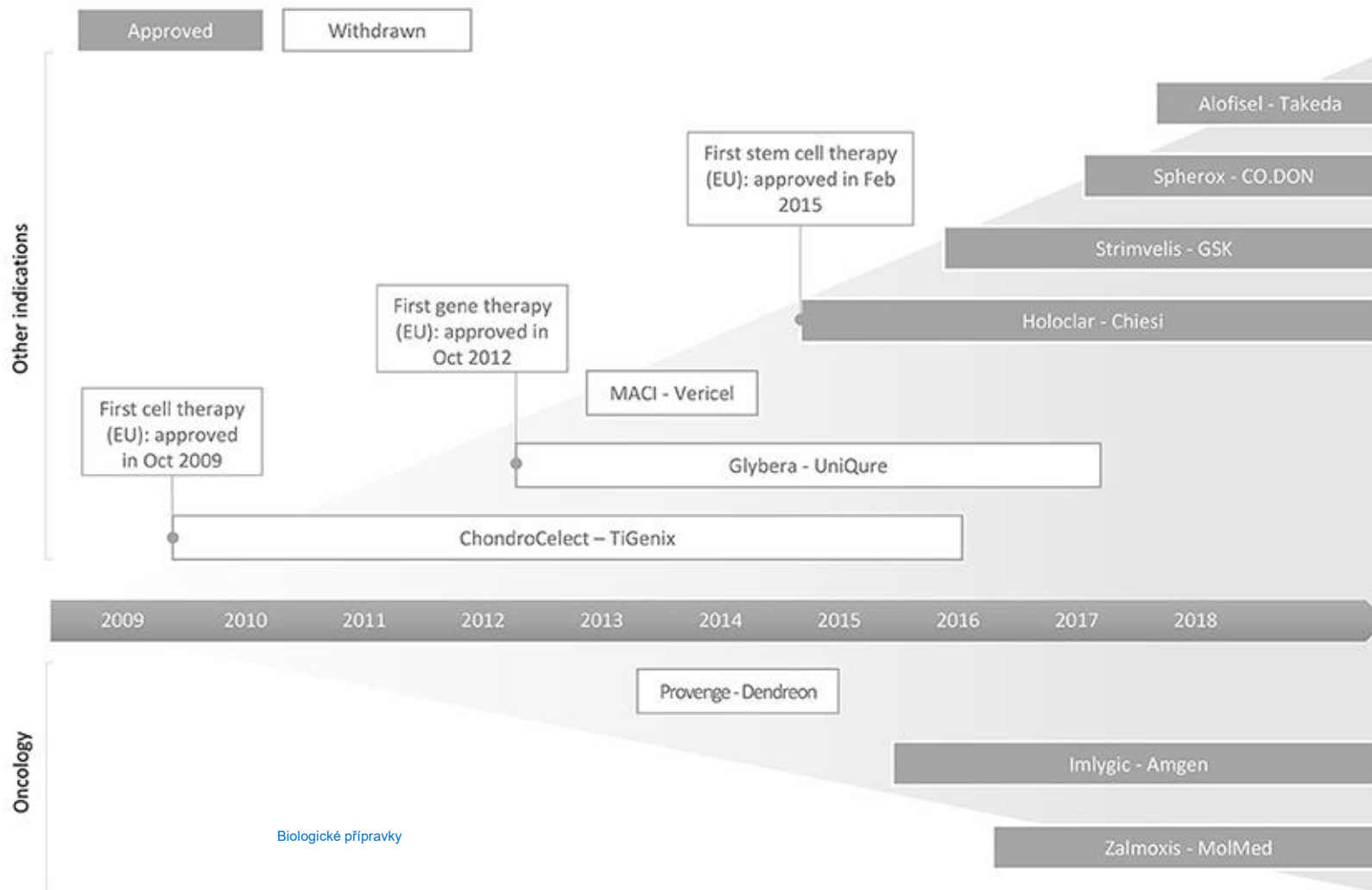
- **EMA:**

- Vzhledem k různorodosti biologických léčivých přípravků bylo zřízeno několik specializovaných skupin, které dohlížejí na činnosti související s těmito produkty a koordinují je:
- **Výbory a pracovní skupiny**, včetně odborníků z celé Evropy, kteří poskytují koordinační a vědeckou a administrativní podporu
 - **Vědecké výbory (Scientific committees)**
 - *Výbor pro humánní léčivé přípravky - The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* odpovídá za přípravu stanovisek agentury ke všem otázkám týkajícím se humánních léčivých přípravků. Spolupracuje s dalšími vědeckými výbory a pracovními skupinami agentury.
 - *Výbor pro moderní terapie - The Committee for Advanced Therapies (CAT)* je odpovědný za přípravu návrhů stanovisek k žádostem o ATMP předloženým agentuře, s konečným přijetím stanovisek výborem CHMP.
 - **Pracovní skupiny (Working parties)**
 - *Biologická pracovní skupina - Biologics Working Party (BWP)* dohlíží na kvalitu biologických léčivých přípravků, poskytuje vědecké konzultace, připravuje guideliny.
 - Další pracovní skupiny zapojené do biologických léčivých přípravků:
 - *Blood Products (BPWP), Vaccines (VWP), Pharmacogenomics (PgWP) a Biosimilars (BMWP)*.
 - Zaměřují se na bezpečnost, účinnost nebo metodologické aspekty.
- Mítinky s žadateli

ATMP – Registrace v EU

As of March 2018, 10 products have received MA in the EU with **ChondroCelect** (TiGenix,), **Glybera** (UniQure) and **Holoclar** (Chiesi) being the first approved cell, gene and stem cell therapies, respectively.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2018.00130/full>



Biologické přípravky – Registrace v EU

Applications for new human ATMP under evaluation by the CHMP

EMA 7.4.2021

International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	AA (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Orphan Product	Generic or Biosimilar	Start of evaluation
Autologous glioma tumor cells, inactivated / autologous glioma tumor cell lysates, inactivated / allogeneic glioma tumor cells, inactivated / allogenei	ATMP	Antineoplastic medicines	N	Y	N	01.10.2020
Eladocagene exuparvovec	ATMP	Other nervous system medicines	N	Y	N	28.01.2020
Elivaldogene autotemcel	ATMP	Other nervous system medicines	Y	Y	N	01.10.2020
Idecabtagene vicleucel	ATMP	Antineoplastic medicines	N	Y	N	21.05.2020
Lenadogene nolparvovec	ATMP	Ophthalmologicals	N	Y	N	29.10.2020
Lisocabtagene maraleucel	ATMP	Antineoplastic medicines	N	Y	N	16.07.2020

Biologické přípravky – Registrace v EU

Applications for new human biologics under evaluation by the CHMP

EMA 7.4.2021

International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	AA (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Orphan Product	Generic or Biosimilar	Start of evaluation
Aducanumab	Biologicals	Other nervous system medicines	N	N	N	29.10.2020
Amivantamab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	N	N	21.01.2021
Anifrolumab	Biologicals	Immunosuppressants	N	N	N	29.10.2020
Arachis hypogaea extract	Biologicals	Allergens	N	N	N	29.10.2020
Avalglucosidase alfa	Biologicals	Other alimentary tract and metabolism products	N	Y	N	01.10.2020
Bevacizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N	N	N	21.05.2020
Bimekizumab	Biologicals	Immunosuppressants	N	N	N	13.08.2020
Birch bark extract	Biologicals	Medicines for wounds and ulcers	N	N	N	25.03.2021
Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)	Biologicals	Vaccines	Y	N	N	25.03.2021
Enfortumab vedotin	Biologicals	Antineoplastic medicines	Y	N	N	25.03.2021
Eptacog beta (activated)	Biologicals	Antihemorrhagics	N	N	N	25.02.2021
Eptinezumab	Biologicals	Analgesics	N	N	N	24.12.2020
Evinacumab	Biologicals	Lipid modifying medicines	N	N	N	10.09.2020
Glucarpidase	Biologicals	Other therapeutic medicines	N	Y	N	13.08.2020
Hepatitis B surface antigen	Biologicals	Vaccines	N	N	N	24.12.2020
Inebilizumab	Biologicals	Immunosuppressants	N	Y	N	24.12.2020
Lonapegsomatropin	Biologicals	Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	N	Y	N	01.10.2020
Oportuzumab monatox	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	N	N	25.03.2021
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed)	Biologicals	Vaccines	N	N	N	25.02.2021
Retifanlimab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	Y	N	25.02.2021
Sacituzumab govitecan	Biologicals	Antineoplastic medicines	Y	N	N	25.03.2021
Satralizumab	Biologicals	Immunosuppressants	N	Y	N	12.09.2019
Semaglutide	Biologicals	Antiobesity medicines	N	N	N	21.01.2021
Somatrogon	Biologicals	Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	N	Y	N	25.02.2021
Tafasitamab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	Y	N	21.05.2020
Tanezumab	Biologicals	Analgesics	N	N	N	26.03.2020
Tralokinumab	Biologicals	Other dermatological medicines	N	N	N	21.05.2020
Vosoritide	Biologicals	Medicines for bone diseases	N	Y	N	13.08.2020



Podobné biologické přípravky – ‘Biosimilars’

- Podobný biologický přípravek („biolosimilar“) je přípravek velmi podobný (nikoli shodný) jinému biologickému přípravku, který je v EU již registrován - tzv. „referenční přípravek“.
- Je nemožné přesně definovat jejich strukturu – proto „podobné“ nikoli „shodné“.
- **Menší rozdíly** oproti referenčnímu léku **nejsou klinicky významné s ohledem na bezpečnost a účinnost.**
- Možno podávat k registraci až po skončení patentové ochrany originálních biologických léčivých přípravků.
- **Podobné biologické přípravky jsou schváleny podle stejných standardů farmaceutické kvality, bezpečnosti a účinnosti, které platí pro všechny biologické léky schválené v EU.**
- **Cílem vývoje podobného biologicky přípravku je prokázat biologickou podobnost** - vysokou podobnost z hlediska struktury, biologické aktivity a účinnosti, bezpečnosti a profilu imunogenicity.
 - klíčovým aspektem pro úspěšné schválení je jeho rozsah proměnlivosti v účinnosti a čistotě, který by se měl pohybovat v mezích originálního přípravku
- Na rozdíl od klasických generických přípravků se pro posouzení účinnosti a bezpečnosti biosimilars vyžaduje v rámci registračního řízení doložení předklinických a klinických studií porovnávajících biosimilars s originálním přípravkem se zvláštním zřetelem na charakterizaci imunogenního potenciálu produktu.
- Za **klíčové** z hlediska provedení dalších studií je považováno **posouzení**, zda byl podobný biologický přípravek během svého vývoje hodnocen ve stejné lékové formě, síle a zda se použila stejná cesta podání jako u referenčního přípravku a používal-li se ve všech studiích stejný referenční přípravek.



Podobné biologické přípravky – ‘Biosimilars’

- Existence variability vlastností určitého biologického přípravku - nejen mezi různými výrobci daného přípravku, ale také se změnou technologie a dokonce i mezi jednotlivými výrobními šaržemi → nutnost srovnání podobného biologického přípravku nejen v kvalitě, ale i v bezpečnosti a účinnosti s referenčním přípravkem, zejména s ohledem na charakterizaci imunogenního potenciálu produktu → často vyžadováno klinické hodnocení na několika stech pacientech.
- První podobný biologicky lék byl v EU schválen v roce 2006 – somatotropin/OMNITROP od firmy Sandoz (referenční přípravek: Genotropin of Pfizer)
- Bezpečnost podobných biologicky léčiv je sledována farmakovigilancí v postregistračním období, stejně jako u jiných léčiv. Neexistují žádné specifické požadavky na bezpečnost pro biologicky podobné látky z důvodu jejich odlišného vývoje.
- Z hlediska bezpečnosti během posledních deseti let nebyl zjištěn v EU žádný významný rozdíl v povaze, závažnosti nebo četnosti nepříznivých účinků mezi biologicky podobnými přípravky a jejich referenčními léčivy.
- Zaměnitelnost (*‘interchangeability’*), změnu (*‘switching’*) a nahrazení (*‘substitution’*) referenčního přípravku za podobný biologický přípravek je v kompetenci členských států EU.



Podobné biologické přípravky – aktualizace 2021

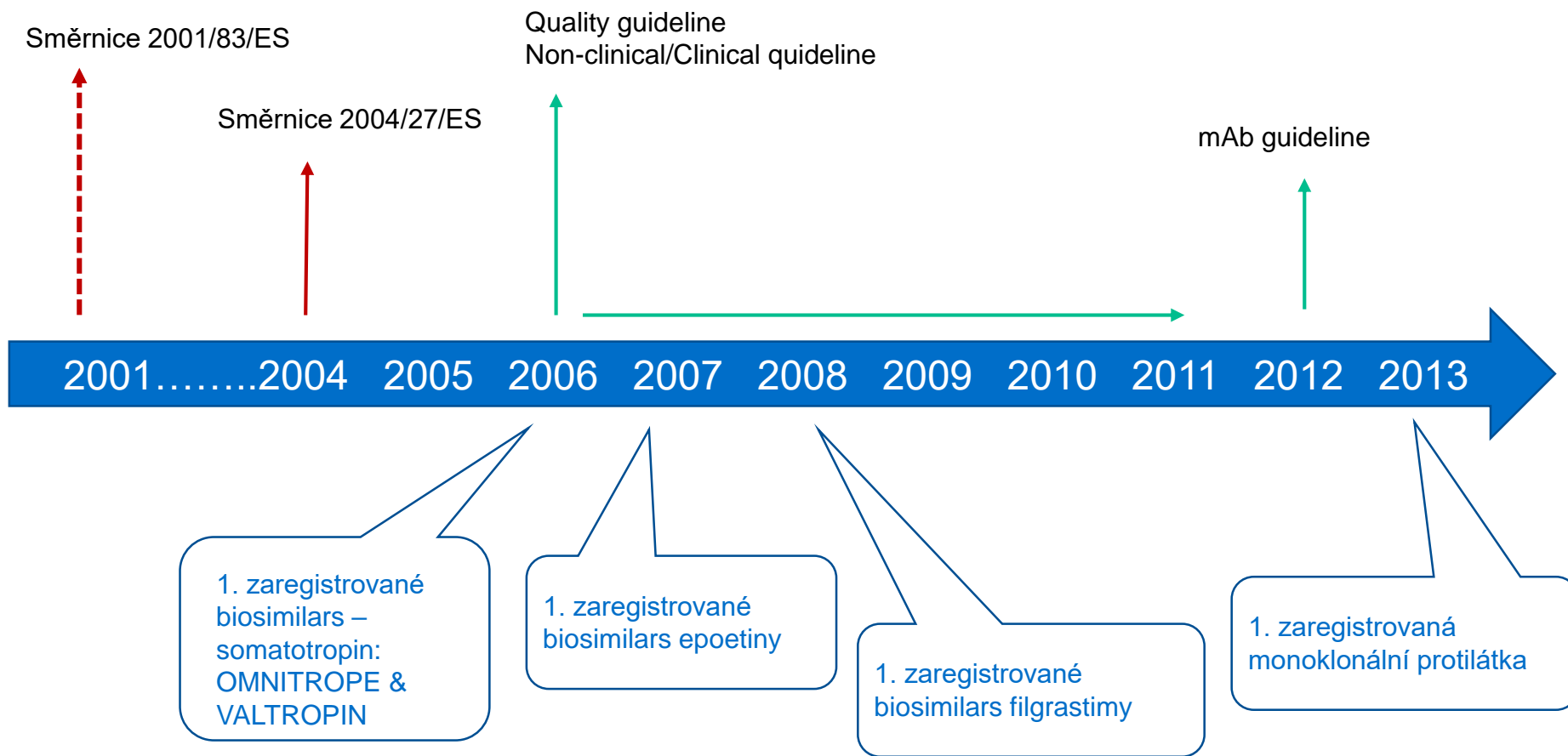
Omnitrope (somatropin) byl prvním biologicky podobným přípravkem schváleným v EU v roce 2006.

K dubnu 2021 EMA doporučila ke schválení 77 biologicky podobných přípravků pro použití v EU v rámci následujících produktových tříd:

- lidský růstový hormon
- faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF)
- látky stimulující erytropoézu (ESA)
- inzulín
- folikuly stimulující hormon (FSH)
- parathormon
- inhibitor faktoru nádorové nekrózy (TNF alfa) a
- monoklonální protilátky



Podobné biologické přípravky – Evoluce



Biosimilars – Podobné biologické přípravky

Classes of biological medicines for which a biosimilar is currently approved in the EU	
Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU (as at March 2017)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	Epoetin
	Filgrastim
Hormones	Follitropin alfa
	Insulin glargine
	Somatropin (growth hormone)
	Teriparatide
Fusion proteins	Etanercept
Monoclonal antibodies	Adalimumab
	Infl iximab
	Rituximab

Zdroj: *Biosimilars in the EU; EMA information guide*

Biologické přípravky – Registrace v EU

Applications for new human biosimilars under evaluation by the CHMP

EMA 7.4.2021

International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	AA (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Orphan Product	Generic or Biosimilar	Start of evaluation
Adalimumab	Biologicals	Immunosuppressants	N	N	Y	01.10.2020
Bevacizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	N	Y	24.12.2020
Insulin human (rDNA)	Biologicals	Medicines used in diabetes	N	N	Y	26.03.2020
Pegfilgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N	N	Y	21.05.2020
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N	N	Y	01.10.2020
Teriparatide	Biologicals	Calcium homeostasis	N	N	Y	01.10.2020
Teriparatide	Biologicals	Calcium homeostasis	N	N	Y	26.11.2020
Teriparatide	Biologicals	Calcium homeostasis	N	N	Y	25.03.2021
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	N	Y	23.05.2019
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N	N	Y	25.02.2021

Biosimilars – přehled schválení 2020/2021

Zdroj: EC - Newly adopted Marketing Authorisation Decisions

Medicine Name	Active substance	Marketing Authorisation Holder	Authorisation date
Abevmy & Lextemy	bevacizumab	Mylan	21/04/2021
Alymsys	bevacizumab	Mabxience Research SL	26/03/2021
Amsparity	adalimumab	Pfizer	13/02/2020
Aybintio	bevacizumab	Samsung Bioepsis	19/08/2020
Equidacent	bevacizumab	Centus Biotherapeutics Europe	24/09/2020
Insulin aspart Sanofi	insulin aspart	sanofi-aventis group	25/06/2020
Kixelle	insulin aspart	Mylan IRE	05/02/2021
Livogiva	teriparatide	Theramex Ireland Limited	27/08/2020
Nepexto	etanercept	Mylan	20/05/2020
Nyvepria	pegfilgrastim	Pfizer Europe	18/11/2020
Onbevzi	bevacizumab	Samsung Bioepsis	11/01/2021
Oyavas	bevacizumab	STADA	26/03/2021
Qutavina	teriparatide	EuroGenerics Holding	27/08/2020 – but withdrawn 24/11/2020
Ruxience	rituximab	Pfizer	06/04/2020
Yuflyma	adalimumab	Celltrion Healthcare Hungary	11/02/2021

Podobné biologické přípravky – Přínosy/Výzvy



• Přínosy

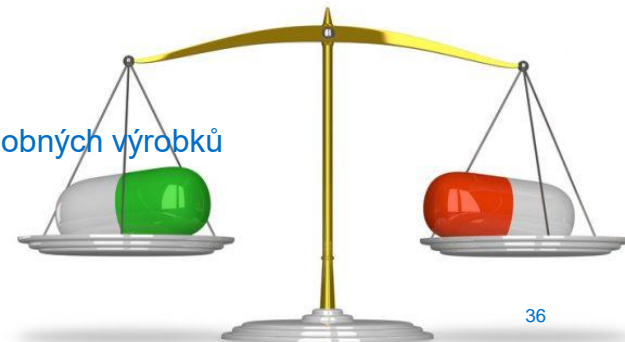
- Existence podobných biologických léčivých přípravků snižuje cenu originálních biologických přípravků o 20 %
 - Snižují tlak na zdravotní výdaje států/pojišťoven
 - Zvyšují přístup pacientů k biologické léčbě
 - Zvyšují obecně přístup pacientů k novým léčivým přípravkům
- Očekává se, že roční celosvětový **prodej 100 nejlepších biologických léčiv** vzroste z 88 miliard USD v roce 2010 na **178 miliard USD v roce 2024**. Naproti tomu se předpokládá, že **prodej 100 nejlepších malých molekul** vzroste ve stejném časovém rámci o 5 miliard USD, ze 174 miliard USD na **179 miliard USD**.
- http://www.pharmatimes.com/magazine/2021/may_2021/15_years_of_biosimilar_access_in_europe

• Výzvy

- Umožnit lékařům lépe porozumět výhodám, které nabízejí biologicky podobné léky



- Edukace o klinických přínosech biologicky podobných léků
- Edukace o výhodách zdravotního systému při používání biologicky podobných výrobků na trhu



Děkuji za pozornost.



dana.petrikova@zentiva.com

