

Regulační rámec pro biologické přípravky v EU

Dana Petříková

13.5.2022



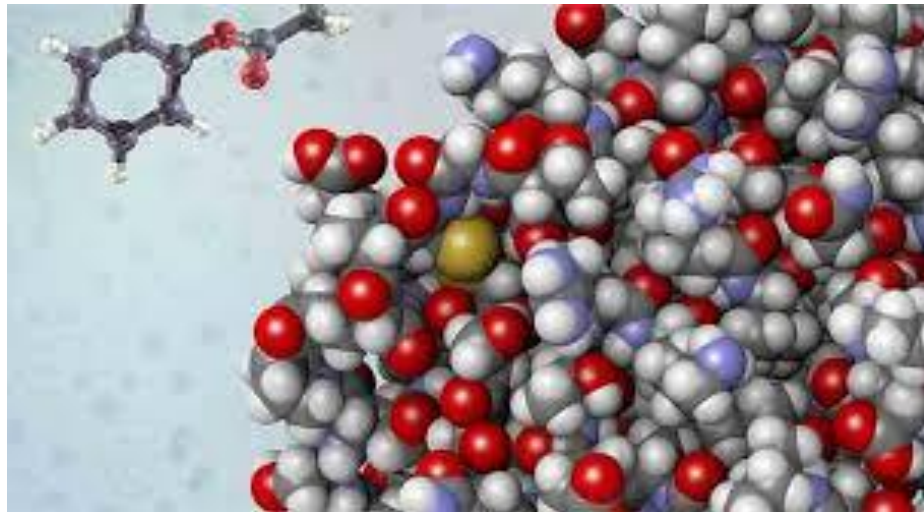
Biologické přípravky - Definice

- **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).

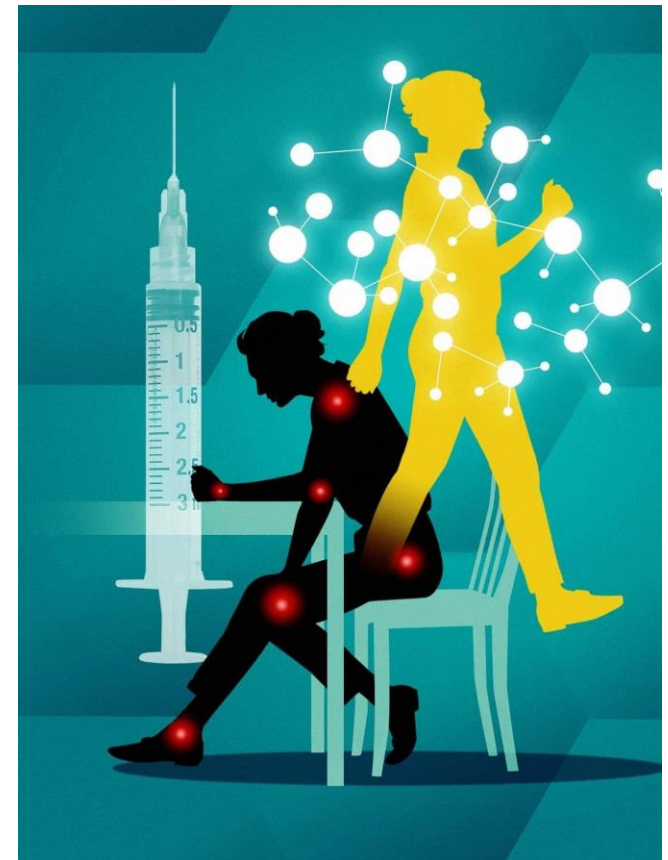
- **Typy biologických léčiv:**

- 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
 - oftalmologii
 - celé řady vzácně se vyskytujících onemocnění
- **Léková forma:**
 - injekční roztok
 - prášek pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok

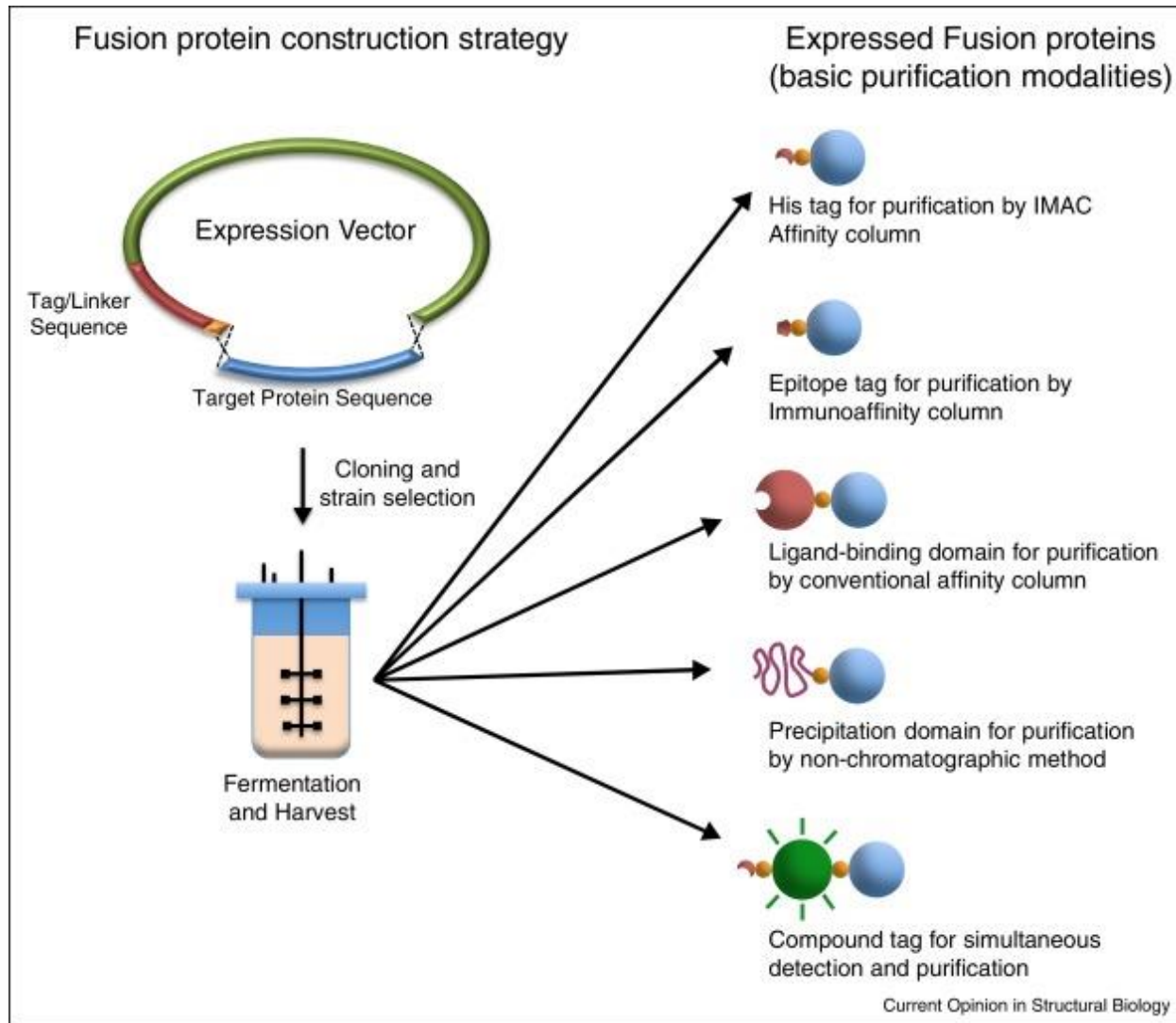


Biologické léčivé přípravky

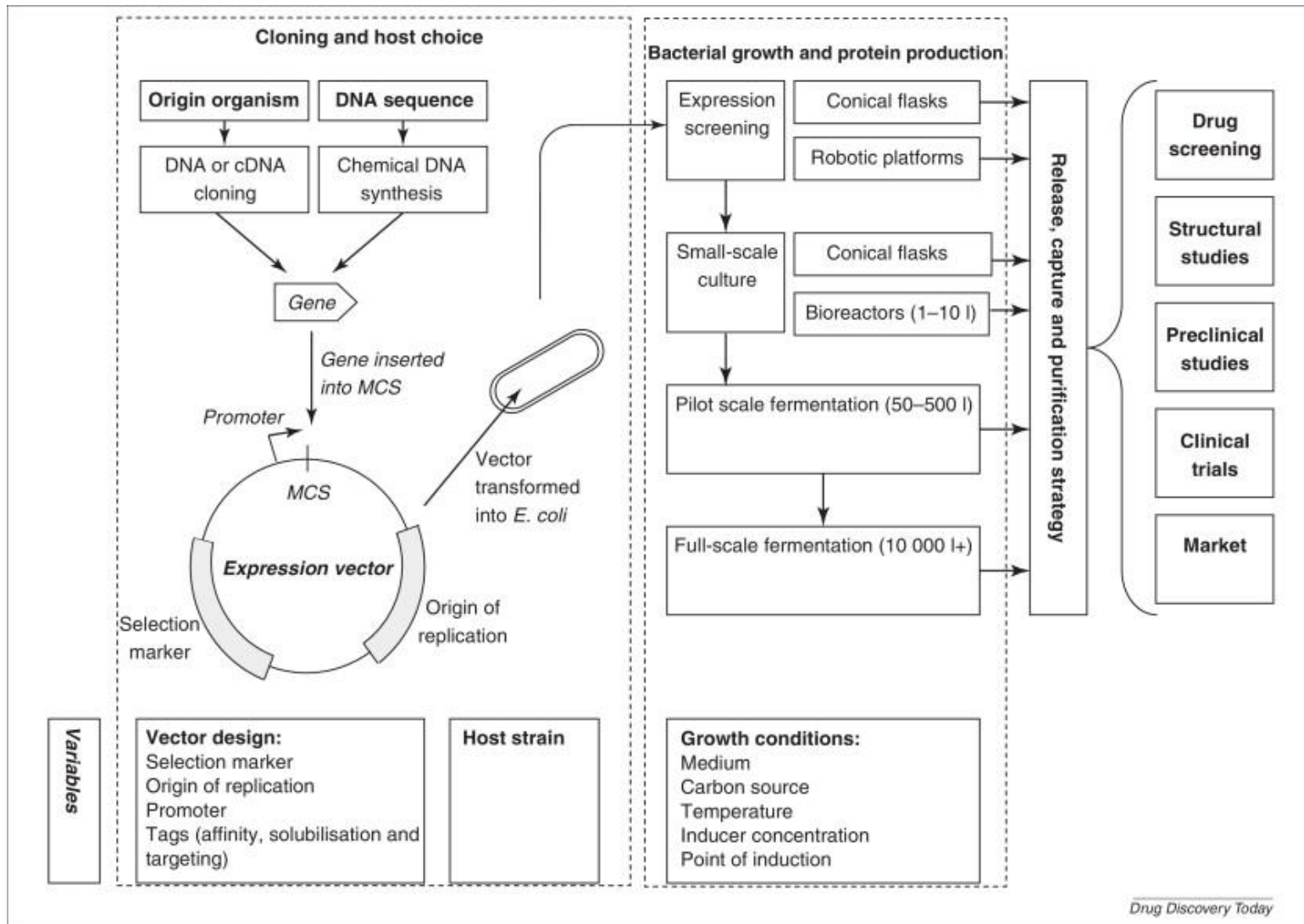
- Dokáží **přesně zasáhnout cíl onemocnění** → **účinnější léčba a větší eliminace nežádoucích vedlejších účinků.**
- Často jsou velmi podobné či shodné s molekulami lidského těla.
- **Polovina registrovaných biologik = tzv. 'orphan drugs'** = léčivé přípravky pro vzácně se vyskytující onemocnění
- **Vyrábí 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. rekombinací).
- **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



Biologické přípravky – Příklady výroby

Figure 1: Example of gene therapy mRNA ATMP manufacturing

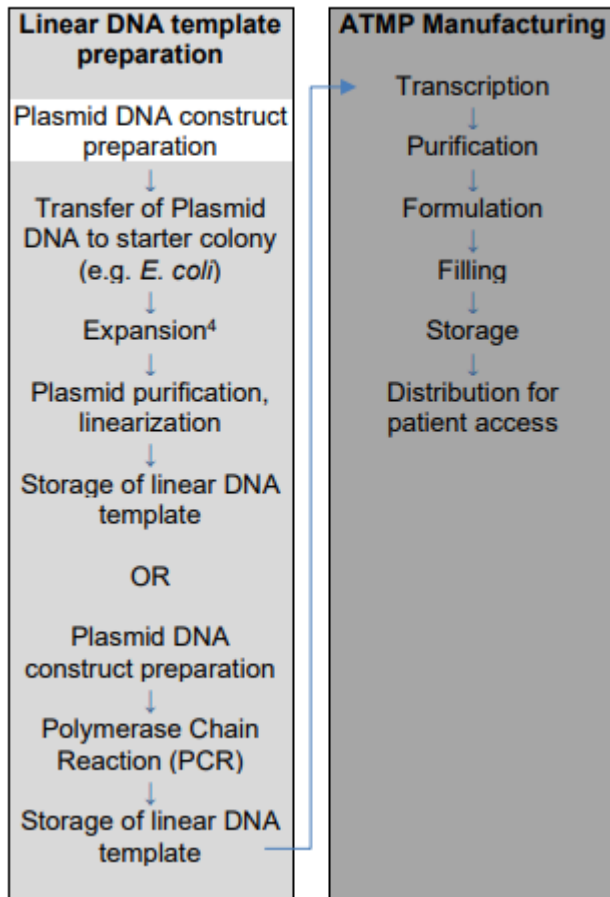
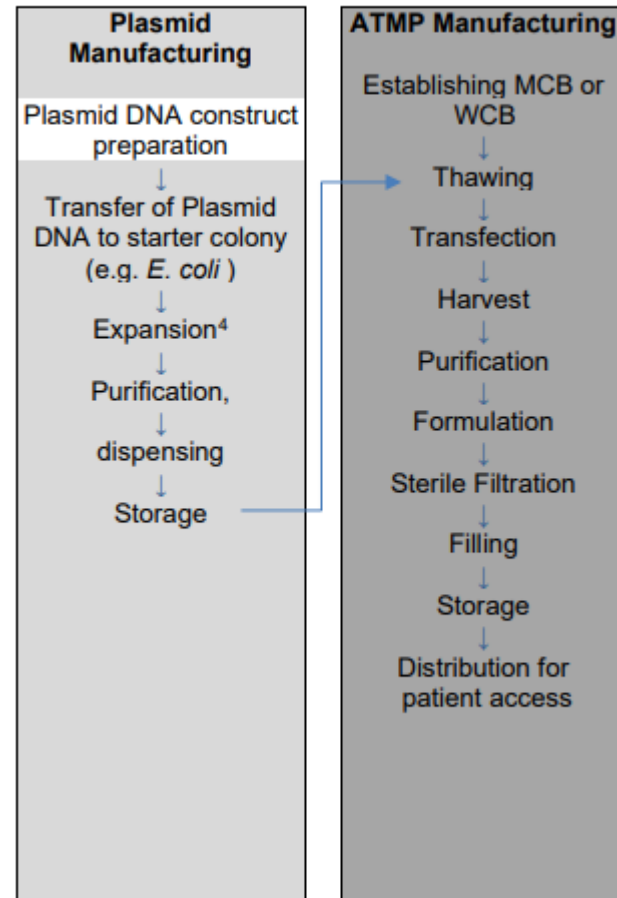


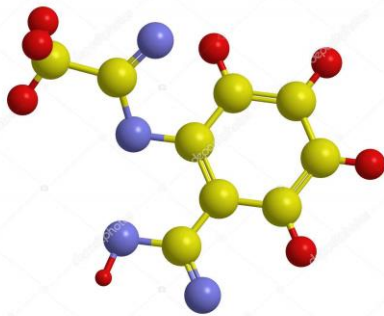
Figure 2: Example of in vivo viral vector gene therapy ATMP manufacturing



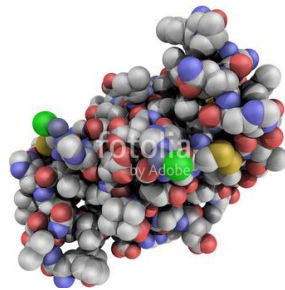
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer_en.pdf

Biologické léčivé přípravky

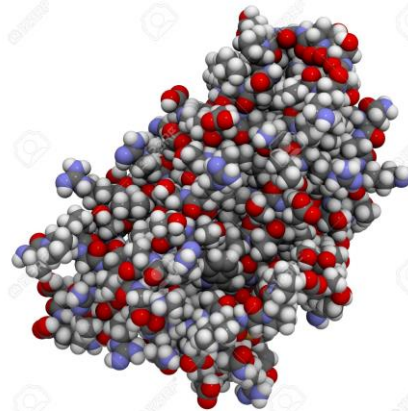
- Molekuly biologik jsou často mnohonásobně větší a složitější než klasické léky připravené chemickou syntézou.



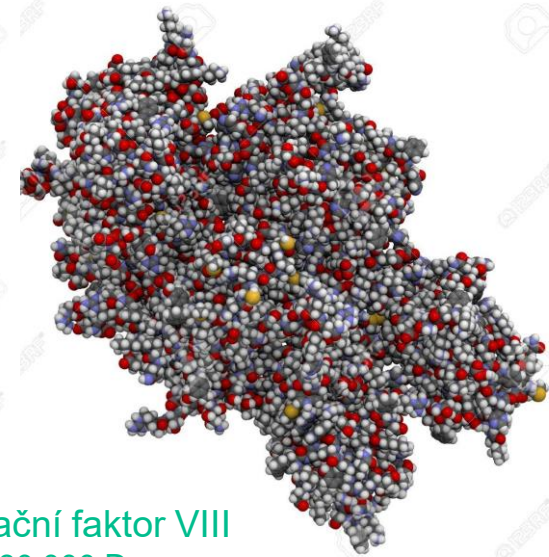
Aspirin
~ 180 Da



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, VEGF – Vascular endothelial 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.



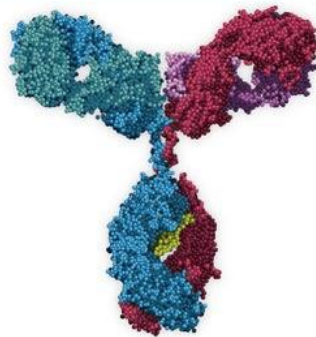
Biologické léčivé přípravky – Srovnání

	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

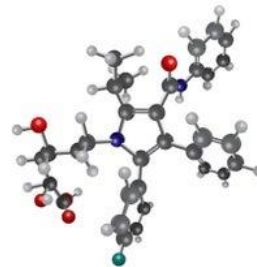
Biologíc

Traditional Drug

Zdroj – RNDr. Aleš Vrána



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



Lipitor (hypercholesterolemia)
molecular weight = 559 daltons

Biologický léčivý přípravek – Novinka roku 2022

příklad

KIMMTRAK (tebentafusp) – Immunocore – 29.4.2022

- Fúzní protein, produkovaný technologií rekombinantní DNA v buňkách *Escherichia coli*.
- Antineoplastická látka s dvojitou afinitou, zacílenou na CD3 T-buňky a gp100 peptid na povrchu buněk uveálního melanomu. Imunitní synapse přesměruje a aktivuje T-buňky a vede k přímé lýze nádorových buněk uveálního melanomu.
- Koncentrát pro infuzní roztok.
- Je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01.
- Orphan.



SAPHNELO (anifrolumab) – AstraZeneca – 14.2.2022

- Lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa (IgG1k) produkovaná v myelomových buňkách myši (NS0) technologií rekombinantní DNA.
- Koncentrát pro infuzní roztok.
- Je indikován jako přídatná terapie k léčbě dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivitou autoprotilátek i přes standardní terapii.

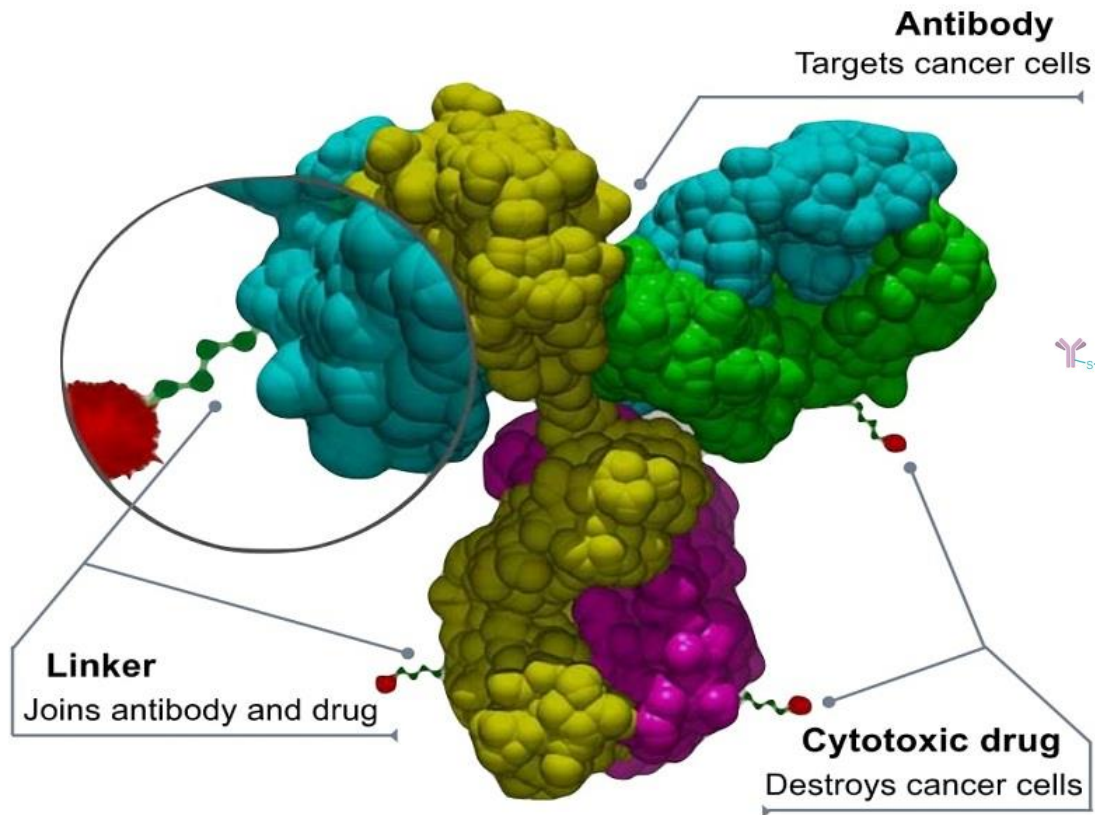


Biologický léčivý přípravek – Novinka roku 2021

příklad

TRODELVY (sacituzumab govitecan) – Gilead Sciences – 22.11.2021

- Humanizovaná monoklonální protilátka (hRS7 IgG1κ), která rozeznává Trop-2
- Konjugát protilátka-léčivo (ADC) cílený na Trop-2.
- Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
- Indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilé onemocnění.



Schválené COVID-19 vakcíny v EU



Currently under rolling review

- **Sputnik V, Gam-COVID-Vac**
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine HIPRA (PHH-1V)**
(HIPRA Human Health S.L.U.)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated**
(Sinovac)
- **VLA2001**
(Valneva)



Marketing authorisation application submitted

- **Vidprevtyn**
(Sanofi Pasteur)



Authorised for use in the European Union

- **Comirnaty**
(BioNTech and Pfizer)
- **Nuvaxovid**
(Novavax)
- **Spikevax**
(Moderna)
- **Vaxzevria**
(AstraZeneca)
- **Jcovden**
(Janssen)

COVID-19 vakcíny v hodnocení

Treatment ▾ ▲	Applicant	Start of marketing authorisation evaluation	More information
---------------	-----------	---	------------------

Vidprevtyn Sanofi Pasteur 30/03/2022 [Latest news](#)

Vaccine ▾ ▲	Vaccine developer	Start of rolling review	More information
-------------	-------------------	-------------------------	------------------

COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated Sinovac Life Sciences Co., Ltd 04/05/2021 [EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine \(Vero Cell\) Inactivated](#)

COVID-19 Vaccine HIPRA (PHH-1V) HIPRA Human Health S.L.U. 29/03/2022 [EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine HIPRA \(PHH-1V\)](#)

Sputnik V, Gam-COVID-Vac Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology 04/03/2021 [EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine](#)

VLA2001 Valneva 02/12/2021 [EMA starts rolling review of Valneva's COVID-19 vaccine \(VLA2001\)](#)



Nové léčivé přípravky – EU Novinky 2017 - 2021



New medicines
2017_EMA



New medicines
2018_EMA



New medicines
2019



New medicines
2020_EMA



New medicines
2021_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“)

+ kódování indikace:

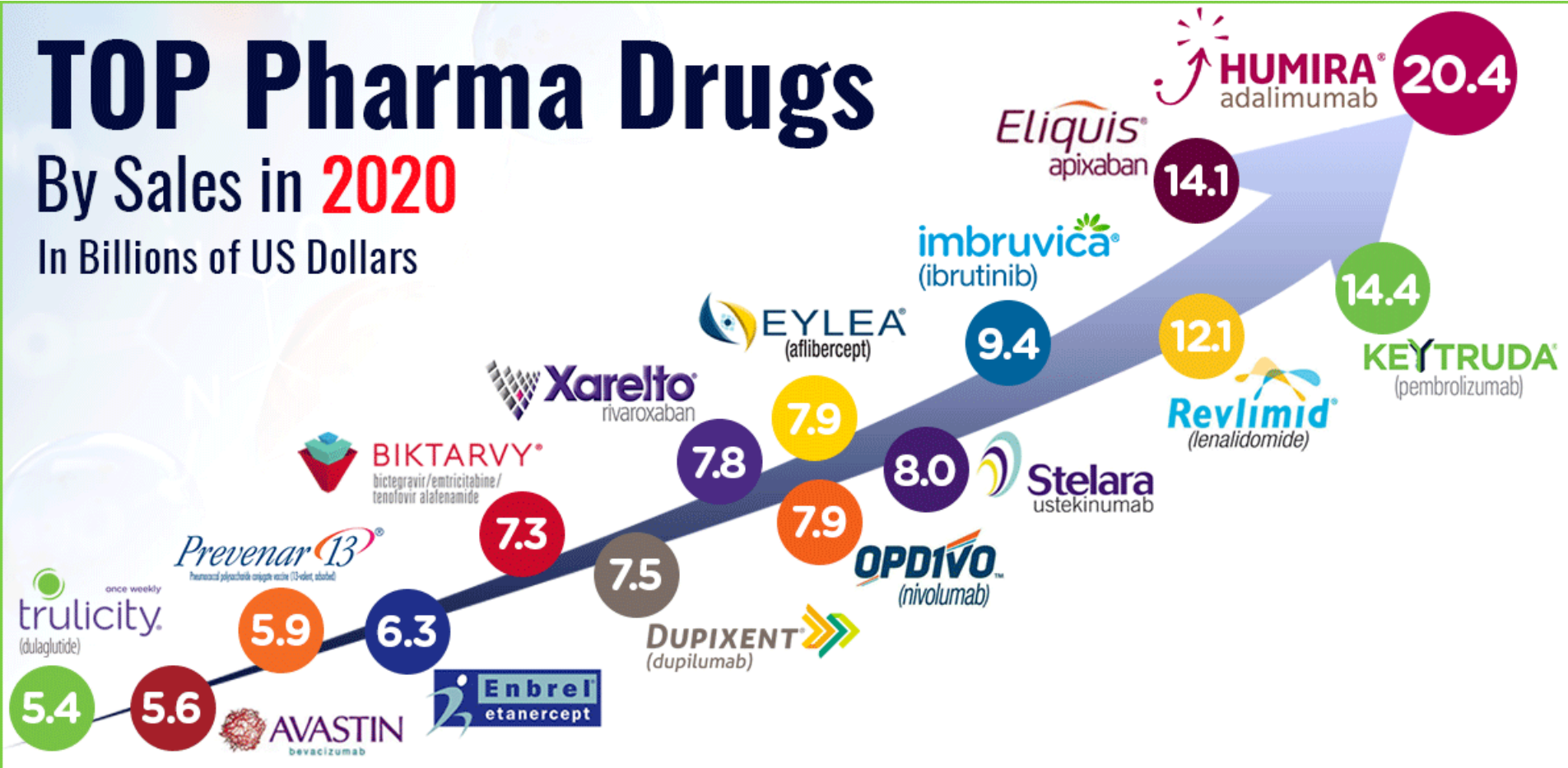
- **-lim** → imunita (tremelimumab)
- **-tu** → nádory (trastuzumab)

Biologické léčivé přípravky – TOP 2020

TOP Pharma Drugs

By Sales in **2020**

In Billions of US Dollars



www.pharmacompass.com

Biologické léčivé přípravky – Patentová exspirace

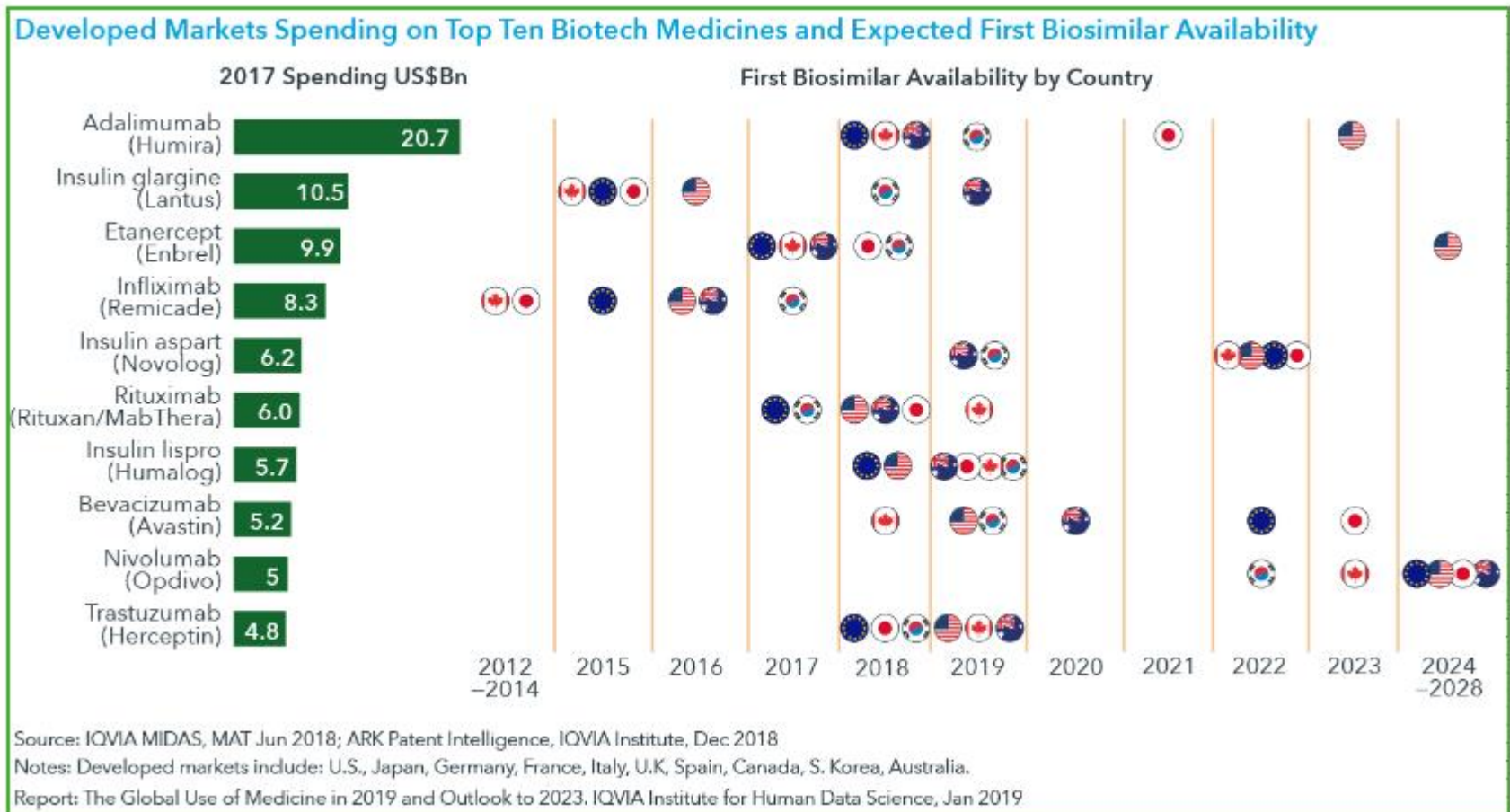
Future Patent Expirations of Major Biologics



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

Biologické léčivé přípravky, 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 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**

- <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/2019-07-26>

- 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.

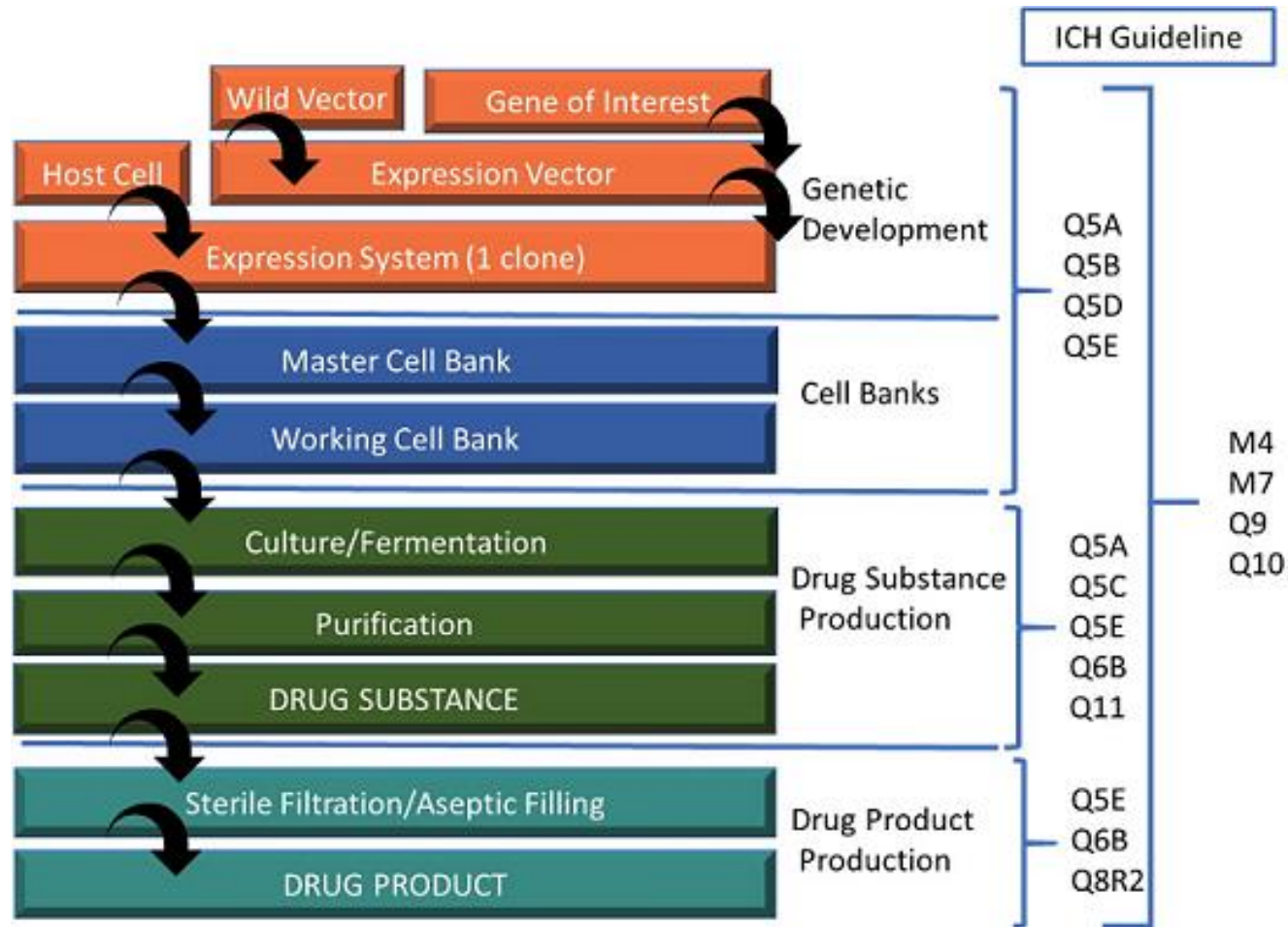
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies-research-development>

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

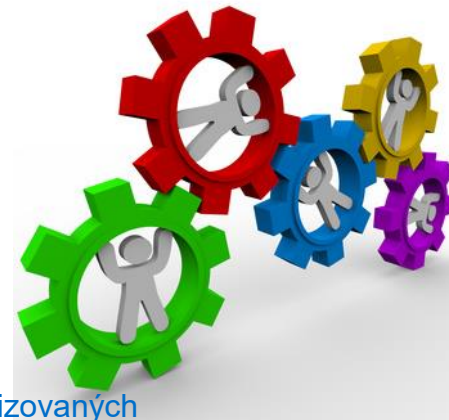
- **Speciální požadavky na charakterizaci původu a historie výchozích materiálů** (např. BSE/TSE, průkaz vlastností buněk z buněčné banky, průkaz nepřítomnosti cizích agens v inokulu pro výrobu vakcín/směsi séra či plazmy, uvolnění GMO do životního prostředí ...dáno *Směrnicí 2001/83/ES, Příloha I*)

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

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

Biologické přípravky – Registrace v EU

Applications for new human ATMP under evaluation by the CHMP

EMA 4.4.2022



International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	Accelerated Assessment (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Revert to standard Time Table (MM/YY)	Orphan Product	Generic, hybrid or Biosimilar	Start of evaluation
Etranacogene dezaparovec	ATMP	Other hematological	Y		Y	N	24.03.2022
Tabelecleucel	ATMP	Other therapeutic medicines	Y		Y	N	25.11.2021
Valoctocogene roxaparovec	ATMP	Antihemorrhagics	N	3/22	Y	N	15.07.2021
Lenadogene nolparovec	ATMP	Ophthalmologicals	N		Y	N	29.10.2020
Autologous glioma tumor cells,	ATMP	Antineoplastic medicines	N		Y	N	01.10.2020
Eladocogene exuparovec	ATMP	Other nervous system	N		Y	N	28.01.2020

[Applications for new human medicines under evaluation by the CHMP: April 2022](#)

3 hlavní typy ATMP:

- **Léčivé přípravky pro genovou terapii:** obsahují geny, které vedou k terapeutickému, profylaktickému nebo diagnostickému účinku. Fungují tak, že do těla vkládají „rekombinantní“ geny, obvykle k léčbě různých onemocnění, včetně genetických poruch, rakoviny nebo dlouhodobých onemocnění.
- **Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii:** obsahují buňky nebo tkáně, které byly upraveny tak, aby změnily jejich biologické vlastnosti, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejné základní funkce v těle. Mohou být použity k léčbě, diagnostice nebo prevenci nemocí;
- **Léčivé přípravky tkáňového inženýrství:** obsahují buňky nebo tkáně, které byly upraveny tak, aby mohly být použity k opravě, regeneraci nebo náhradě lidské tkáně

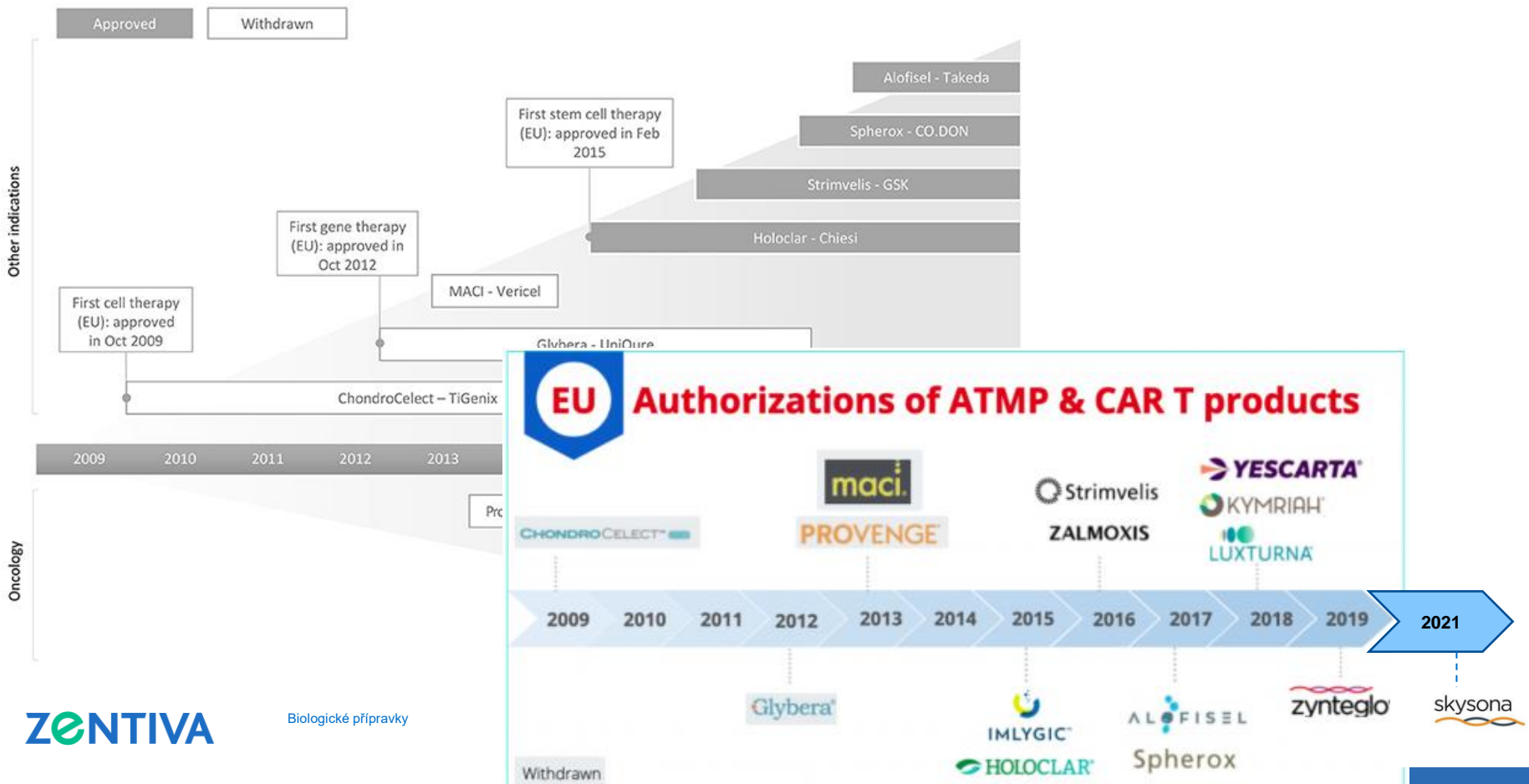
ATMP – Registrace v EU

Do konce roku 2022 získalo povolení v EU 12 produktů, přičemž **ChondroCelect** (TiGenix), **Glybera** (UniQure) a **Holoclar** (Chiesi) jsou prvními schválenými léčivými přípravky pro buněčnou a genovou terapii a pro léčbu kmenovými buňkami.

Evropský trh s přípravky pro buněčnou a genovou terapii dosáhne do roku 2026 tržeb 2,9 miliardy USD (+23% vs 2020).

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

<https://ehaweb.org/organization/newsroom/news-and-updates/atmps-and-car-t-the-uptake-challenge/>



Biologické přípravky – Registrace v EU

Applications for new human biologics under evaluation by the CHMP

EMA 4.4.2022

International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	Accelerated Assessment (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Revert to standard Time Table (MM/YY)	Orphan Product	Generic, hybrid or Biosimilar	Start of evaluation
COVID-19 Vaccine	Biologicals	Vaccines	N		N	N	30.03.2022
Eculizumab	Biologicals	Immunosuppressants	N		N	Y	24.03.2022
Tislelizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	N	24.03.2022
Tislelizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		Y	N	24.03.2022
Tremelimumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		Y	N	24.03.2022
Filgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	24.02.2022
Pegunigalsidase alfa	Biologicals	Other alimentary tract and metabolism products	N		Y	N	24.02.2022
Nirsevimab	Biologicals	Vaccines	Y		N	N	17.02.2022
Teclistamab	Biologicals	Antineoplastic medicines	Y		Y	N	17.02.2022
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	20.01.2022
Tremelimumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	N	24.12.2021
Ublituximab	Biologicals	Immunosuppressants	N		N	N	24.12.2021
Cipaglucosidase alfa	Biologicals	Other alimentary tract and metabolism products	N		Y	N	25.11.2021
Olipudase alfa	Biologicals	Other alimentary tract and metabolism products	Y		Y	N	25.11.2021
Bevacizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	28.10.2021
Loncastuximab tesirine	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		Y	N	28.10.2021
Mosunetuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	Y		Y	N	28.10.2021
Pegfilgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	28.10.2021
Spesolimab	Biologicals	Immunosuppressants	N		N	N	28.10.2021
Sutimlimab	Biologicals	Immunosuppressants	N		Y	N	28.10.2021
Efbemalenograstim alfa	Biologicals	Immunostimulants	N		N	N	30.09.2021
Pegfilgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	30.09.2021
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	Y	30.09.2021
Relatlimab / nivolumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	N	30.09.2021
Efgartigimod alfa	Biologicals	Immunosuppressants	N		Y	N	19.08.2021
Eptacog alfa (activated)	Biologicals	Antihemorrhagics	N		N	Y	15.07.2021
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	Y	15.07.2021
Faricimab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	N	17.06.2021
Tezepelumab	Biologicals	Medicines for obstructive airway diseases	N		N	N	17.06.2021
Omburtamab I-131	Biologicals	Therapeutic	N		Y	N	20.05.2021
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	N	20.05.2021
Birch bark extract	Biologicals	Medicines for wounds and ulcers	N		Y	N	25.03.2021
Dengue tetravalent vaccine	Biologicals	Vaccines	N	6/21	N	N	25.03.2021
Eptacog beta (activated)	Biologicals	Antihemorrhagics	N		N	N	25.02.2021
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	25.02.2021

Biologicals: 35

- Biosimilars: 10

- Orphans: 12



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 biologický 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 2022

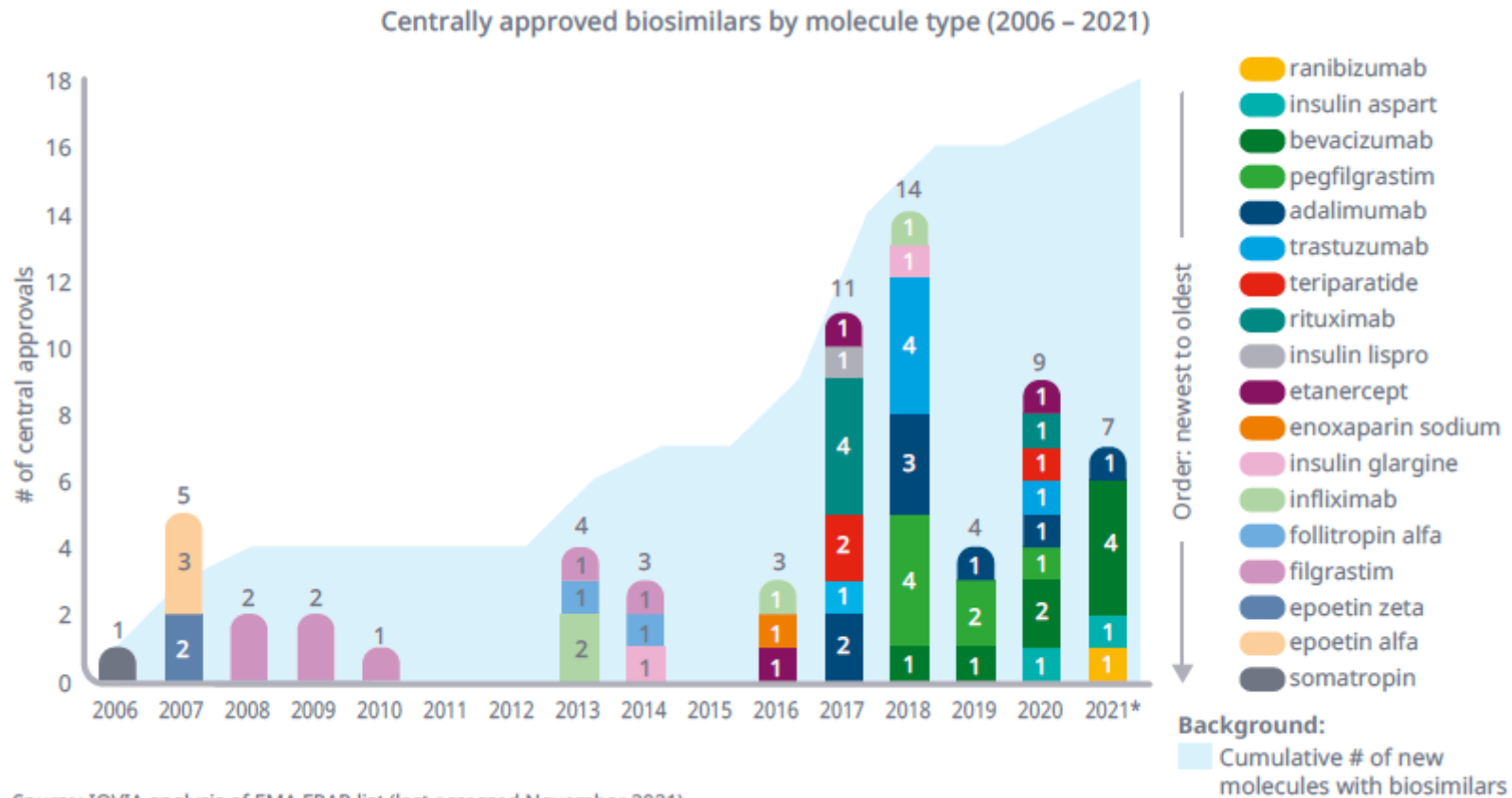
Omnitrope (somatropin) byl prvním biologicky podobným přípravkem schváleným v EU v roce 2006.

K dubnu 2022 EMA doporučila ke schválení 84 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

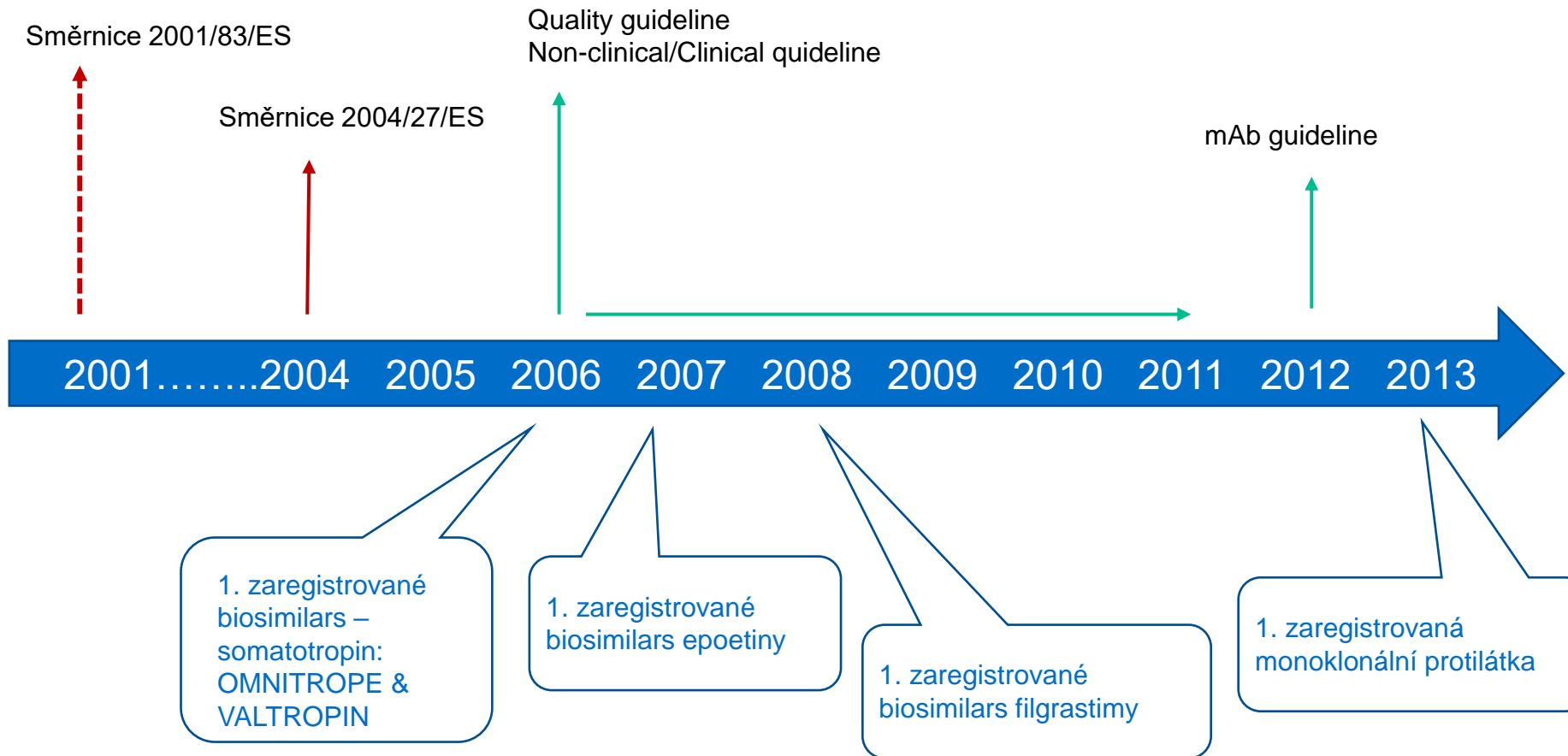


Podobné biologické přípravky 2006-2021 - přehled



Source: IQVIA analysis of EMA EPAR list (last accessed November 2021)

Podobné biologické přípravky – Evoluce



Biosimilars – Podobné biologické přípravky

Příklady

Classes of biological medicines for which a biosimilar is currently approved in the EU	
Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	Epoetin alfa/ zeta Filgrastim Pegfilgrastim
Hormones	Follitropin alfa Insulin glargine Somatropin (growth hormone) Teriparatide Insulin lispro Insulin aspart
Fusion proteins	Etanercept
Monoclonal antibodies	Adalimumab Infliximab Rituximab Bevacizumab Trastuzumab Ranibizumab

Biosimilars – Registrace v EU

Applications for new human biosimilars under evaluation by the CHMP

EMA 4.4.2022

International non-proprietary name (INN) (salt, ester, derivative, etc.) / Common Name	Substance type (classification)	Therapeutic area (ATC level 2)	Accelerated Assessment (Art. 14(9) Reg 726/2004)	Revert to standard Time Table (MM/YY)	Orphan Product	Generic, hybrid or Biosimilar	Start of evaluation
Eculizumab	Biologicals	Immunosuppressants	N		N	Y	24.03.2022
Filgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	24.02.2022
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	20.01.2022
Bevacizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	28.10.2021
Pegfilgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	28.10.2021
Pegfilgrastim	Biologicals	Immunostimulants	N		N	Y	30.09.2021
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	Y	30.09.2021
Eptacog alfa (activated)	Biologicals	Antihemorrhagics	N		N	Y	15.07.2021
Ranibizumab	Biologicals	Ophthalmologicals	N		N	Y	15.07.2021
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	25.02.2021
Bevacizumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	24.12.2020
Teriparatide	Biologicals	Calcium homeostasis	N		N	Y	01.10.2020
Trastuzumab	Biologicals	Antineoplastic medicines	N		N	Y	23.05.2019

Podobné biologické přípravky – Přínosy/Výzvy



• Přínosy

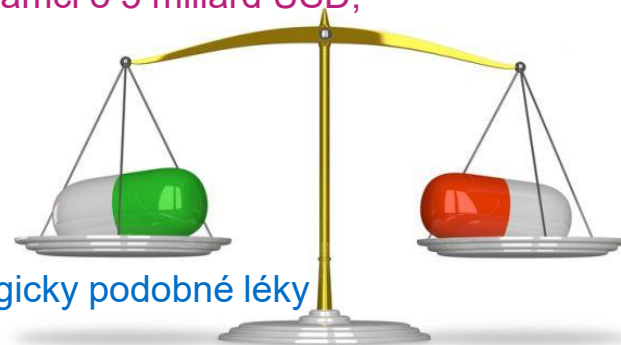
- Existence podobných biologických léčivých přípravků snižuje cenu originálních biologických přípravků o 20 %
- Snižují tlak na zdravotní výdaje států/pojišťoven
- Zvyšují přístup pacientů k biologické léčbě
- Zvyšují obecně přístup pacientů k novým léčivým přípravkům

• Očekává se, že:

- **globální trh biologických látek** zaznamená 12% růst a do roku 2025 dosáhne **420,6 miliard USD**;
- 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

<https://blog.marketresearch.com/top-3-biologics-market-trends-that-boost-industry-growth>



• 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

