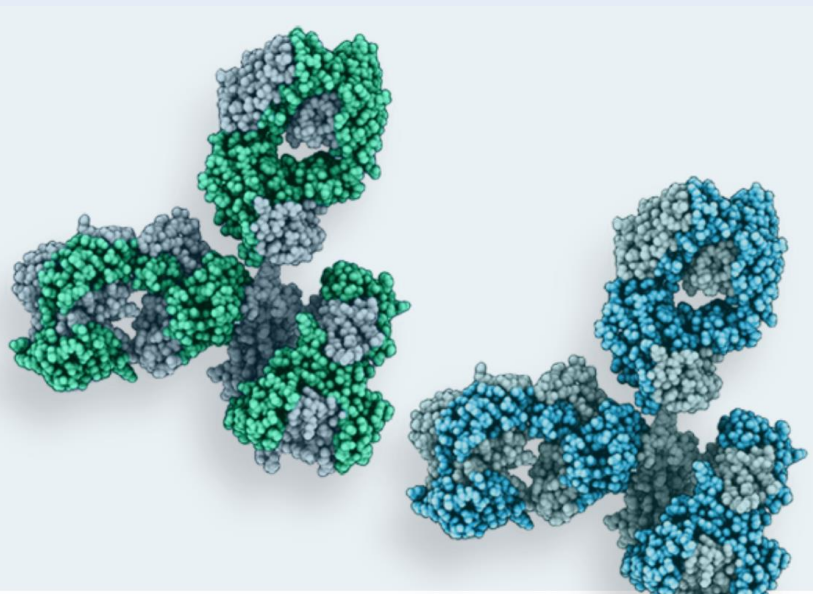


# BIOsim

Program školení školitelů pro zdravotní sestry

## Modul 1

(Podpořeno grantem od společnosti Pfizer)



# Základní informace o vývoji biosimilárních léků

- Cíle lekce
- Na konci této lekce budou sestry schopny
  - porozumět základům vývoje biosimilárních léků,
  - chápat důležitost procesu biologického růstu,
  - chápat souvislost termínů „extrapolace“ a „imunogenicita“ s biosimilárními léky,
  - porozumět přínosu pro pacienty a zdravotní systémy.

**Základní  
informace**

Zavedení ve  
zdravotnickém  
zařízení

Podávání

Informace  
pro pacienty

Vyhodnocení  
vašich služeb



# Otázka: Co myslíme pod pojmem biologické léky?



# Biologický lék je

- Přípravek vyprodukovaný z **živého organismu** nebo z jeho produktů a používaný při prevenci, diagnostice nebo léčbě onkologických a jiných nemocí. K biologickým lékům patří protilátky, interleukiny a vakcíny. Také se nazývají biologické přípravky nebo bioagens.

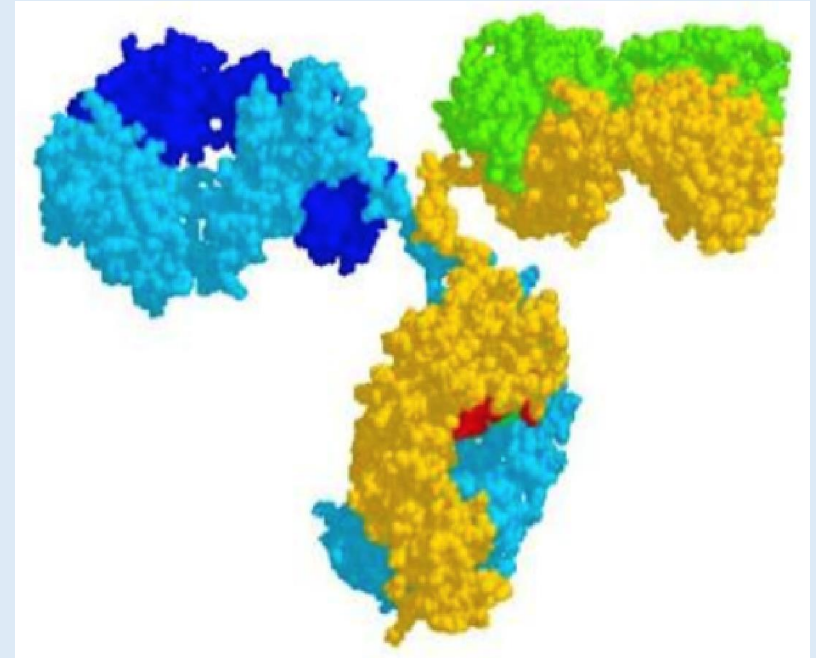
- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug> accessed Září 2018



# Co jsou biologické léky?

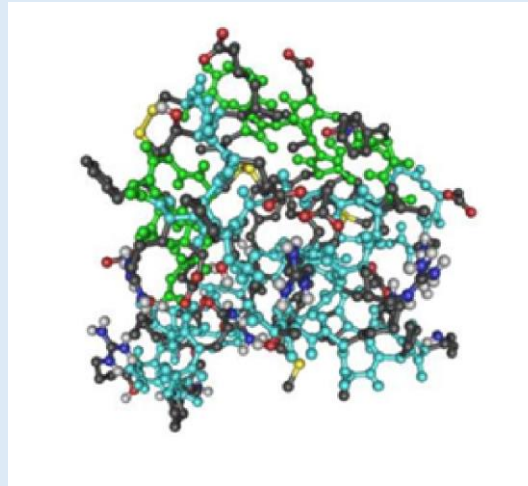
- Oproti většině léků, které jsou chemicky syntetizované a jejich struktura je známá, většina biologických léků jsou komplexní směsi, které není snadné identifikovat ani charakterizovat<sup>1</sup>. **mAb**

*150 000 daltonů*



**Inzulín**

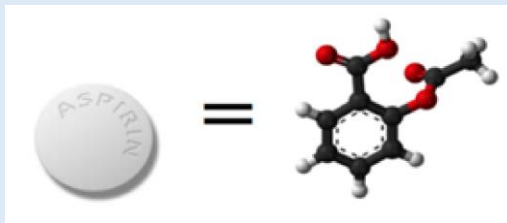
*5 700 daltonů*



**Aspirin**

**(kyselina acetylsalicylová)**

*180 daltonů*



Bez měřítka

<sup>1</sup> FDA. Co jsou „biologické léky“ - Otázky a odpovědi. [Navštíveno v září 2014]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm>



# Výroba biologických léků

- Biologické léky se produkují z živých organismů



**Modifikace  
hostitelských buněk**  
(např. bakterie, kvasinky,  
buňky savců) za účelem produkce  
rekombinantních proteinů

**Buněčný růst**  
za řízených podmínek  
(fermentace, upstream procesy)

**Extrakce, refolding,  
purifikace**  
Generování léčivého přípravku  
(downstream proces)

**Formulování stabilního  
finálního léčivého  
přípravku**  
(ve zkumavce, stříkačce, kazetě)

Převzato z EGA příručky o biosimilárních lécích, k dispozici na <http://www.egagenerics.com/index.php/publications>

[http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK\\_MKT\\_SDZ\\_17\\_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf](http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK_MKT_SDZ_17_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf) (Navštíveno v září 2018)



<https://www.pfizerbiosimilars.com/manufacturing-biosimilars>



# Definice

## Referenční přípravek

- Referenčním přípravkem je biologický produkt schválený regulační lékovou agenturou FDA podle Zákona o službách veřejného zdravotnictví na základě kompletních specifikačních údajů o produktu, včetně neklinických a klinických údajů.

## Biosimilární přípravek

- Biosimilárním přípravkem je biologický produkt, který je velice podobný referenčnímu přípravku bez ohledu na drobné odlišnosti v klinicky neaktivních složkách, a nemá žádné odlišnosti v klinickém smyslu ohledně bezpečnosti, čistoty a potenciálu (bezpečnosti a účinnosti) od referenčního přípravku.





# Co je to biosimilární lék?

## Biosimilární léky

Biosimilární lék je léčivo, které je velmi podobné biologickému léčivu, není však přesnou kopií.

Výrobci musí prokázat, že léčba biosimilárním lékem je účinná a bezpečná jako léčba referenčním přípravkem.



**Biologický lék  
(referenční přípravek)**

- ✓ Účinný
- ✓ Bezpečný
- ✓ Schválený orgánem FDA

Název  
referenčního  
přípravku



**Biosimilární lék**

- ✓ Účinný
- ✓ Bezpečný
- ✓ Schválený orgánem FDA
- ✓ Může stát méně

4písmenné označení  
biosimilárního léku



# Jaký je rozdíl mezi generickým lékem a biosimilárním lékem?



# Jak se biosimilární léky liší od generických?

Generické léky jsou **přesnou kopií** léků **značkových názvů**. Výrobci mohou zhotovit identické verze léčiv, když složkami jsou **prosté chemické sloučeniny**. Avšak v určitých léčích, jako vakcíny, růstové faktory nebo monoklonální protilátky používané v onkologii jsou složky z živých buněk a ty jsou příliš komplikované, aby se vyrobila jejich generická verze. O těchto komplexních léčích se mluví jako o biologických léčích. Biosimilární léky jsou takové, které jsou velmi podobné biologickým, ale nejde o přesné kopie. Biologický lék, na kterém je biosimilární lék založen, se nazývá *referenční přípravek*.



# Proč „biosimilární“ není „bioidentický“?

- **Mikroheterogenita**

- Účinek přirozené variability biologického systému využitý k produkci
- Výsledný přípravek je směsí různých forem stejného proteinu

- **Post-translační modifikace**

Glykosylace, metylace, oxidace, deaminace

- Může nastat po změnách v buněčné linii nebo ve výrobním procesu
- Výsledný produkt je vysoce podobný originálu, není s ním ale identický
- Vytvořené složité molekuly, jako mAbs a fúzní proteiny, je zvláště obtížné

replikovat

**Ale... i u originálních přípravků dochází k variabilitě**



# Stejné ingredience, stejný recept



## Obojí jsou dorty, obojí jsou jedlé





# Identifikace monoklonálních protilátek: Analytické/biologické metody vyhodnocení strukturně-funkčních vztahů

## Primární struktura, např.:

LC-MS původní hmoty  
LC-MS podjednotky  
Peptidové mapování

## Nečistoty, např.:

CEX, cIEF kyselé a zásadité varianty  
LC glykace  
Peptidové mapování deaminace, oxidace, mutace, glykace SEC/FFF/AUC agregace

## Biologická aktivita, např.:

Stanovení vazby  
ADCC test  
CDC test



## Struktura vyššího řádu, např.:

NMR  
CD spektroskopie  
FT-IR

## PTM, např.:

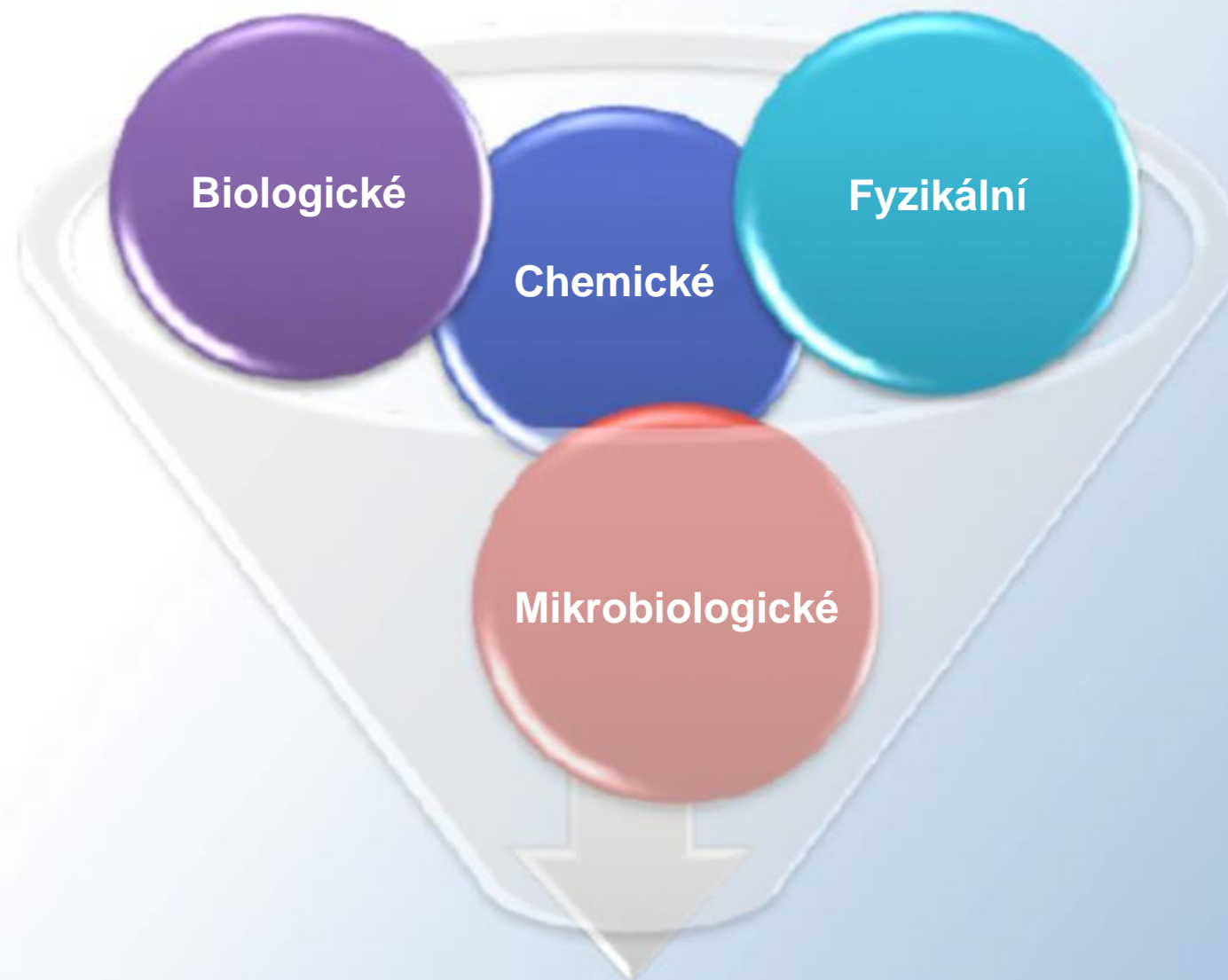
NP-HPLC-(MS) N-glykany  
AEX N-glykany  
MALDI-TOF N-glykany  
HPAEC-PAD N-glykany  
MALDI-TOF O-glykany  
HPAEC-PAD sialové kyseliny  
RP-HPLC sialové kyseliny

## Kombinace vlastností, např.:

MVDA, matematické algoritmy

**Kompletní sestava a kombinace ortogonálních analytických metod zjišťující strukturně-funkční vztahy, hloubkové informace v oblasti srovnání a extrapolace směrem k neměřeným vlastnostem**





**KRITICKÉ KVALITATIVNÍ VLASTNOSTI**



# Musí být vyhodnocována a kontrolována variabilita každé šarže, aby bylo dosaženo konzistentní kvality produktu

## Přijatelné variace

- Variace jsou v určité míře přijatelné, pokud neovlivní určené použití

## Kontrola variability

- Proces produkce se přísně kontroluje a validuje s hodnocením každé šarže

## Definované specifikace

- Definovány jako seznam referenčních testů analytického procesu a vhodný referenční rámec, tj. rozsahy a limity

## Specifikační kritéria

- Seznam kritérií, která musí lék splnit pro každou fázi produkčního procesu

## Specifikace šarže

- Standardy kvality navržené a zdůvodněné orgánem FDA, aby se zajistila bezpečnost a účinnost po dobu skladovatelnosti





# Změny v procesu

- Většina výrobců biologických přípravků potřebuje ve svém produkčním systému v určité míře provádět určité změny – jako např. měnit dodavatele surovin nebo vyměnit některé zařízení.
- Opatření jako specifikace šarže a srovnávací analýza před změnou v produkci a po ní jsou nezbytné kontroly, aby se zajistilo, zda je variabilita biologického přípravku v rámci mezí přijatelnosti.
- Proto, ačkoli u biologických přípravků existuje přirozená variabilita mezi šaržemi, lze rozdíly účinně hodnotit a řídit.



Regulativní postupy u biosimilárních léků  
jsou sice odlišné, ale neméně rigorózní

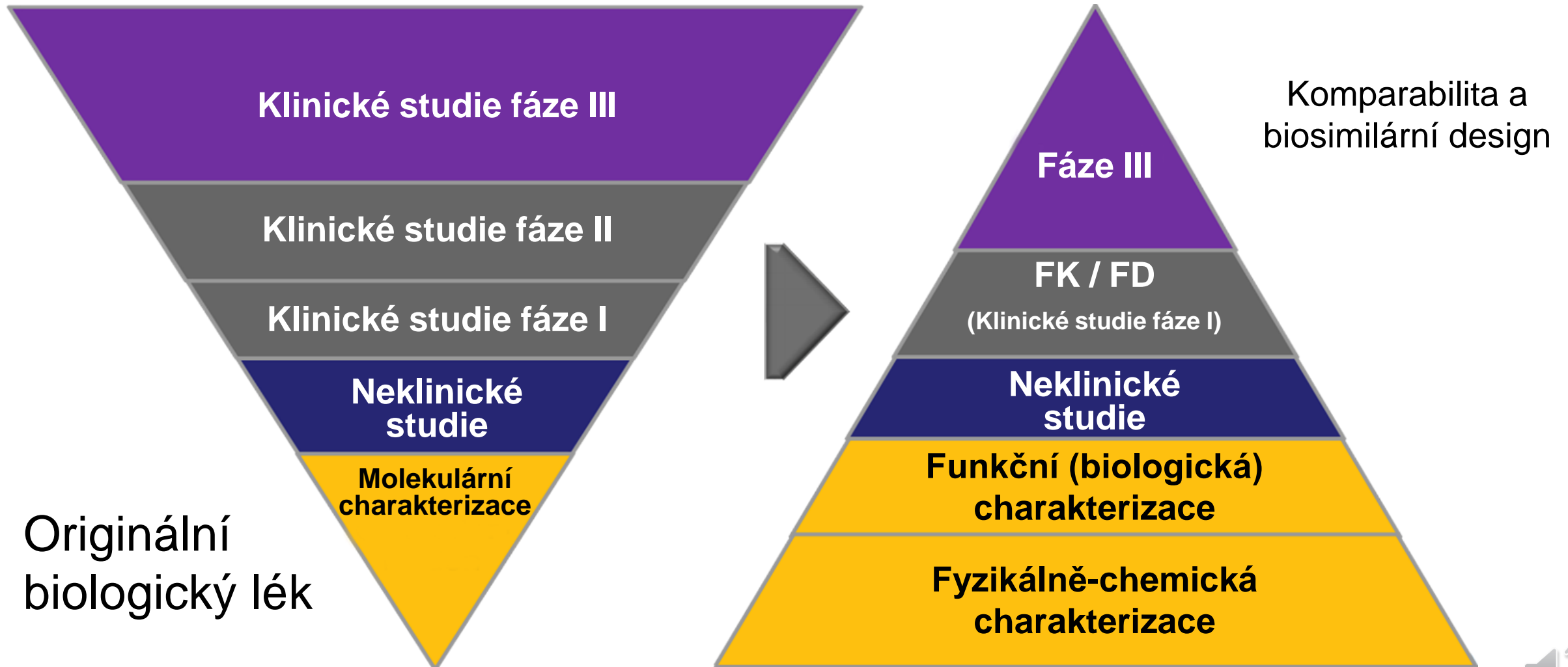


# Ale co důkazy?

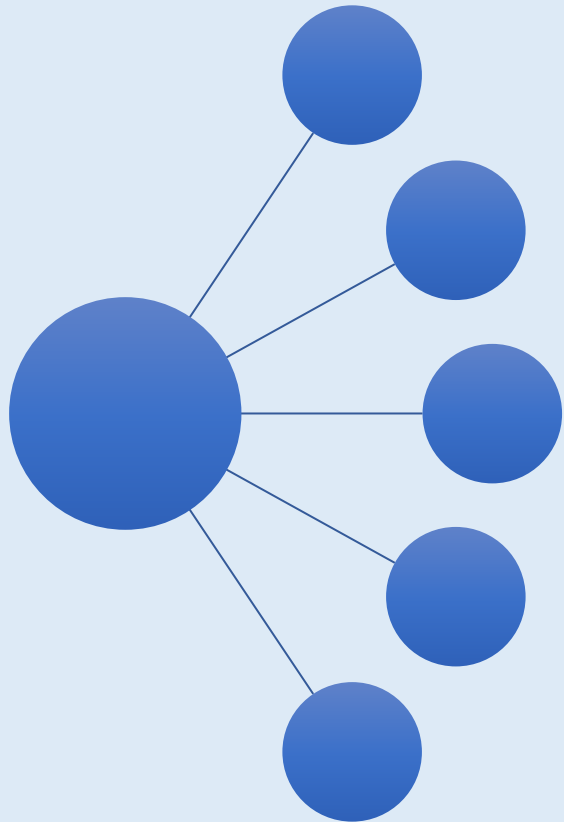
- Potřebujeme rozsáhlé klinické zkoušky, abychom doložili stejnou účinnost?



# Vědecké důkazy k charakterizaci biologické biosimilární protilátky



Tak... pokud se biosimilární lék otestuje jako bezpečný na vhodné malé populaci, potom lék lze **extrapolovat** na jiné (větší) populace



# Extrapolace

- Extrapolace je vědecký a regulační princip, který se týká schvalování biosimilárního léku k použití pro indikace stanovené u referenčního přípravku, ale nikoliv přímo studované v komparativních klinických studiích s biosimilárním lékem.
- O extrapolaci dat o účinnosti a bezpečnosti z jedné indikace na jinou se může uvažovat, pokud byla biosimilarita s referenčním přípravkem doložena v komplexním srovnávacím programu, včetně bezpečnosti, účinnosti a imunogenicity v klíčové indikaci, která je vhodná pro detekci potenciálně klinicky relevantních rozdílů, a pro extrapolaci existuje dostatečné vědecké zdůvodnění.
- Extrapolace dat je zavedený vědecký a regulační princip, který se uplatňuje už mnoho let.



- Pokud byl biosimilární lék otestován na jedné populaci a výrobce může doložit bezpečnost u menší populace a má rigorózní produkční proces, tak lze tento důkaz *uplatnit* i na jiné populace.
- Proto už není třeba dalších klinických studií 3. fáze



# Extrapolace indikací v praxi

Indikace ilFX	Indikace CT-P13
Ankylozující spondylitida (AS)	Fáze I, randomizované, dvojitě zaslepené studie na 250 pacientech. Veškeré farmakokinetické, bezpečnostní profily a profily účinnosti jsou srovnatelné s ilFX
Revmatoidní artritida (RA)	Fáze III, randomizované, dvojitě zaslepené studie na 606 pacientech. Neinferiorní účinnost, imunogenicitu a bezpečnost srovnatelná s ilFX
Psoriatická artritida	<div>Další indikace extrapolované na základě úspěšných dat z AS a RA, detailní průkaznost <b>molekulární podobnosti</b> a rozpoznání <b>zachované patofyziologie</b> ve všech aktuálních indikacích ilFX</div>
Psoriáza	
Crohnova choroba	
Ulcerativní kolitida	

Indikace získané pomocí tradičního programu klinických zkoušek - £££ a v průběhu mnoha let. Není proveditelné zopakovat pro biosimilární lék





# Biologické léky: Regulační perspektiva

Charakteristika	351(a) Originální lék	351 (k) Biosimilární lék	351(k)(4) Zaměnitelnost Biosimilární lék	351(a) Neoriginální lék Biologický lék	351(a) „Biobetter“ lék nové generace
<b>Popis</b>	Biologická molekula „první na trhu“; bude pravděpodobně referenčním přípravkem	Vysoce podobný referenčnímu přípravku; schválený cestou pro biosimilární léky	Biosimilární lék, který lze substituovat za referenční, bez povolení předepisující osoby	Jedná se o jiný značkový název již schváleného biologického léku	Biologický lék, který byl změněn, aby dosáhl lepších klinických výsledků
<b>Úroveň dat předkládaných orgánu FDA</b>	„Standardní“ balík s daty: účinnost a bezpečnost	Zkrácený balík s daty pro srovnatelnost	Rozšířenější balík s daty pro srovnatelnost dokládající, že zaměnitelný biosimilární lék, u nějž se předpokládá, že bude poskytovat stejné klinické účinky pro všechny licencované podmínky referenčního přípravku	„Standardní“ balík s daty:: účinnost a bezpečnost	„Standardní“ balík s daty: účinnost a bezpečnost
<b>Srovnání s originálním lékem?</b>	Není k dispozici	Ano	Ano	Ano nebo Ne	Pravděpodobně (standard péče)

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. Leden 2017.



# Zaměnitelnost

- Lékaři a farmaceuti léky často z různých důvodů zaměňují
  - Je k dispozici levnější značka
  - Nepříjemný vedlejší účinek
  - Dodavatelská smlouva
- Tak je to běžné u generických léků
- Avšak zaměnitelnost u biologických léků **budí určité obavy**



# Zaměnitelnost

- „Zaměnitelnost“ je použití biosimilárního léku bez dopadu na bezpečnost nebo účinnost, je-li střídán nebo při přechodu mezi biosimilárním lékem a inovovaným lékem ve srovnání s použitím inovovaného léku bez střídání nebo přechodu
- Orgánem FDA byly vydány pokyny pro vyhodnocení zaměnitelnosti biosimilárního léku a referenčního přípravku
  - Neexistují žádné schválené zaměnitelné biosimilární léky
- Lék musí být označen jako zaměnitelný, aby byla povolena jeho substituce lékárníkem bez povolení předepisující osobou
  - Předpisy a regulace pro substituci léku jsou určovány na úrovni jednotlivých zemí
  - Označení biosimilárního léku jako zaměnitelného neumožňuje automaticky jeho substituci

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. Leden 2017.



# A jaké jsou imunitní reakce na biosimilární léky?

## Imunogenicitá

Schopnost látky vyvolat imunitní odpověď nebo reakci

Imunogenicitá komplexních proteinů, jako jsou monoklonální protilátky, je nepředvídatelná; dva podobné komplexní proteinové přípravky mohou být imunogenní u různých pacientů

### VÍME...

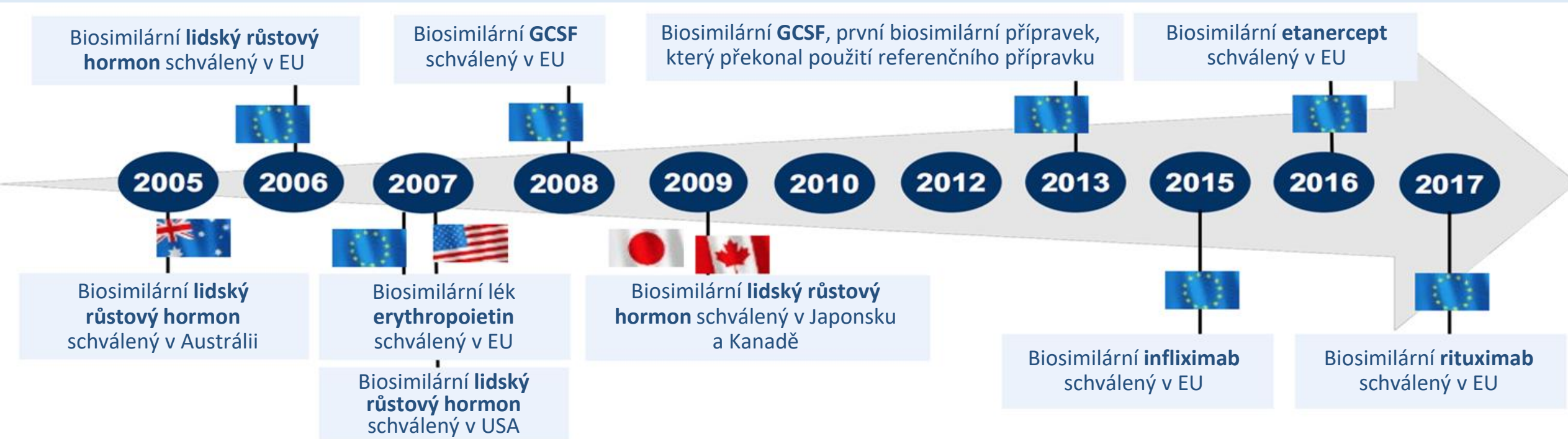
- Všechny terapie monoklonálními protilátkami (mAb), včetně biosimilárních léků, závisí na vývoji protilátek
- Na imunogenicitu mají vliv různé faktory (povaha léku, nečistoty, pomocné látky, stabilita, cesta podání, režim dávkování, charakteristika pacienta, lahvičky, zátky)
- Pacienti, kteří si vyvinuli protilátky, mají větší sklon k infúzním reakcím

### NEVÍME...

- Jaký je dlouhodobý profil nežádoucích příhod u biosimilárních léků?
- Bude vývoj protilátek vůči biosimilárním lékům ovlivňovat účinnost a bezpečnost?



# Biosimilární léky nejsou nic nového



- Ve 2006 byl k dispozici první biosimilární lék ve Spojeném Království
- Od té doby je bezpečnostní profil biosimilárních léků konzistentní s referenčními přípravky a třídou přípravku<sup>1,2,3</sup>
- Biosimilární léky se v současnosti běžně používají ve zdravotnictví, především v revmatologii a gastroenterologii

1. Gascon P et al Support Care Cancer. 2013; 21(10): 2925—2932

2. Romer et al Horm Res 2009; 72(6): 359-369.

3. Úplné profily nežádoucích příhod viz souhrny údajů o přípravku pro Zarzio a Omnitrope k dispozici na: [www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc)



# Příklad ze Spojeného království

- Biosimilární rituximab

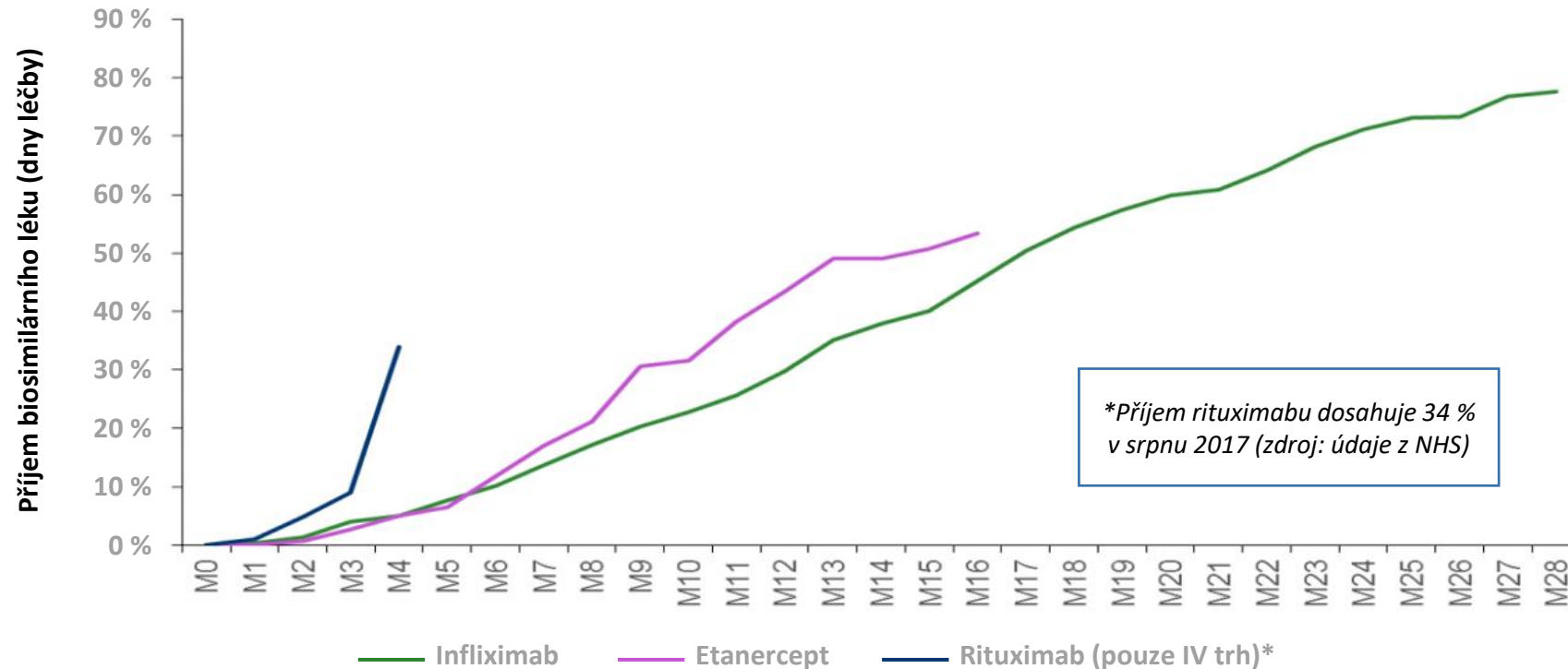


## Dřívější zkušenosti z RMH a UCLH

- 17. červenec - úplný přechod všech pacientů na biosimilární rituximab
- Konec září 2017 v RMH a UCLH:
  - 317 pacientů léčeno biosimilárním rituximabem
  - 796 infuzí
  - Především reakce 1. a 2. stupně v souladu s originálním lékem
- Nebyly pozorovány žádné zvláštní problémy



## Dopad této změny ve srovnání s infliximabem a etanerceptem



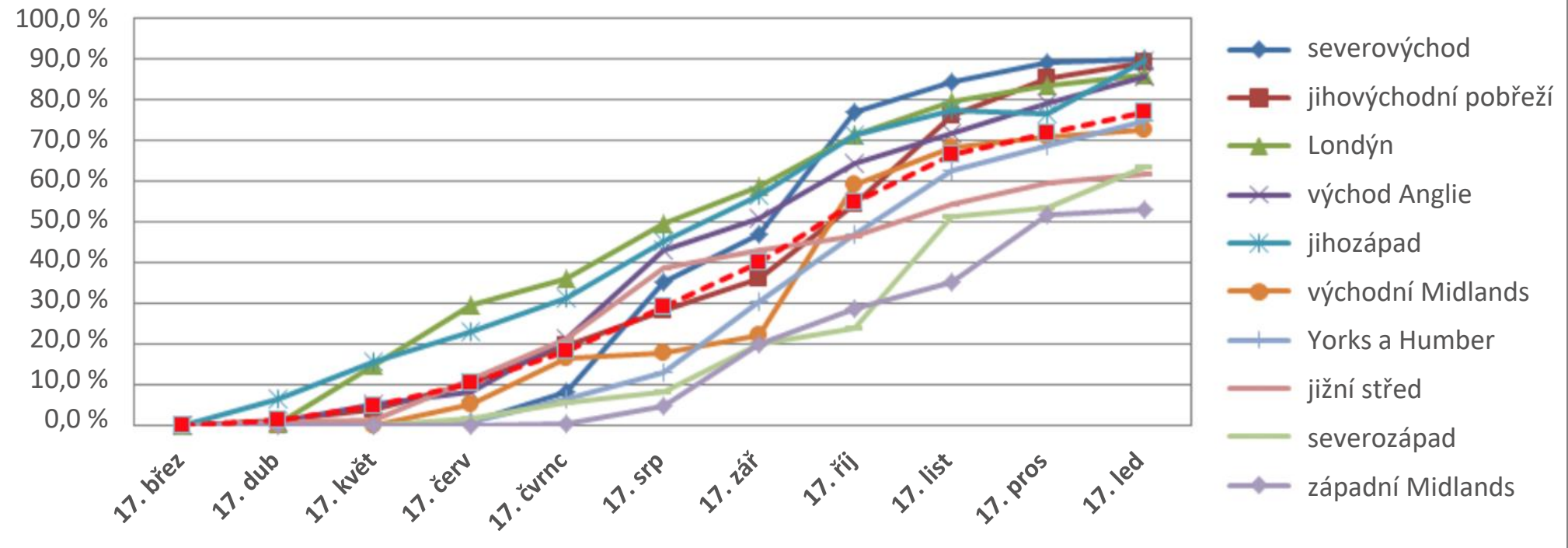
Zdroj: QI MIDAS s omezením MTH červen 2017; každý den léčby přípravkem vypočten pro individuální osobu, relevantní přístupný trh

Cancer Vanguard je partnerství mezi Greater Manchester Cancer Vanguard Innovation, RM Partners a UCLH Cancer Collaborative





## Příjem biosimilárního rituximabu - leden 2018



Celoroční úspory 80 % = 80 mil GBP



# BIOSIMILÁRNÍ LÉKY MOHOU NABÍDNOUT ŘADU POTENCIÁLNÍCH VÝHOD PRO MNOHO ZÚČASTNĚNÝCH STRAN

## Potenciál biosimilárních léků pro pacienty, poplatníky a poskytovatele

### Zvyšující se užívání biologických léků

Další možnosti léčby za  
nižší náklady pro zdravotnický  
systém

### Lepší dostupnost a výsledky

Vyšší přístup k biologickým  
lékům, který může vést  
k celkově lepším zdravotním  
výsledkům

### Efektivita pro zdravotnický systém

Možné úspory a vyšší účinnost  
pro zdravotnický systém

### Rozšířené možnosti pro pacienty

Nabídka různých  
možností léčby



# BIOsim

Máte otázky?

