

BIOLOŠKI I SLIČNI BIOLOŠKI LIJEKOVI

REGULATORNA MJERA OD STRANE ALMBIH-a

Predavač: Biljana Tubić
Pozicija: Pomoćnik direktora za Sektor za lijekove
Banjaluka, 18.12.2017.

☞ Šta su biološki lijekovi



☞ **Biološki lijek** (eng. *biological medicinal product, biological*) je lijekoviti proizvod čiju aktivnu supstancu (biološku aktivnu supstancu) proizvodi biološki izvor, ili je ekstrahovana iz biološkog izvora i za koju je potrebno uraditi karakterizaciju, izvršiti kontrolu proizvodnog procesa i odrediti njen kvalitet primjenom fizičko-hemijsko-bioloških testova.

- Biološki lijekovi mogu biti ugljeni hidrati, proteini, nukleinske kiseline, kompleksne kombinacije navedenih supstanci, ili mogu biti živi entiteti (ćelije, ili tkiva).
- Koriste se za liječenje, prevenciju i dijagnozu bolesti.
- Biološke aktivne supstance i biološki lijekovi mogu biti definisani na osnovu razlika u odnosu na konvencionalne lijekove.



➤ KOJE SU TO RAZLIKE?

Konvencionalni lijekovi

Proizvodnja primjenom fizičke i fizičko-hemijske opreme sa visokim stepenom konzistencije u proizvodnom procesu

Bioški lijekovi

Volume 4, EU guidelines, Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human, Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC

- ✓ Proizvodnja uključuje biološke procese i materijale (uzgoj ćelijskih kultura, ili ekstrakcija iz živih organizama).
- ✓ Biološki procesi su podložni varijabilnosti tako da i količine dobijenog željenog proizvoda i neželjenih nečistoća variraju.
- ✓ Zbog navedenih razloga dokument upravljanje kvalitetom (eng. *quality risk management* - QRM) je neophodan i koristi se za razvoj i strategiju kontrole (eng. *control strategy*) svih faza proizvodnog procesa, kako bi se navedene varijabilnosti svele na minimum i time izbjegla mogućnost kontaminacije i *cross*-kontaminacije.

Konvencionalni lijekovi

Biološki lijekovi

Molekuli male molekulske mase

Molekuli velike molekulske mase

Dobijaju se organskom/hemijskom sintezom

Dobijaju se od/iz živih organizama (rizik od varijabilnosti i kontaminacije)

Mali broj kritičnih tačaka u proizvodnom procesu

Veliki broj kritičnih tačaka u proizvodnom procesu

Dobro okarakterisane molekule

Teška i složena karakterizacija

Dobro poznata struktura

Struktura često nije u potpunosti poznata

Homogena aktivna supstanca

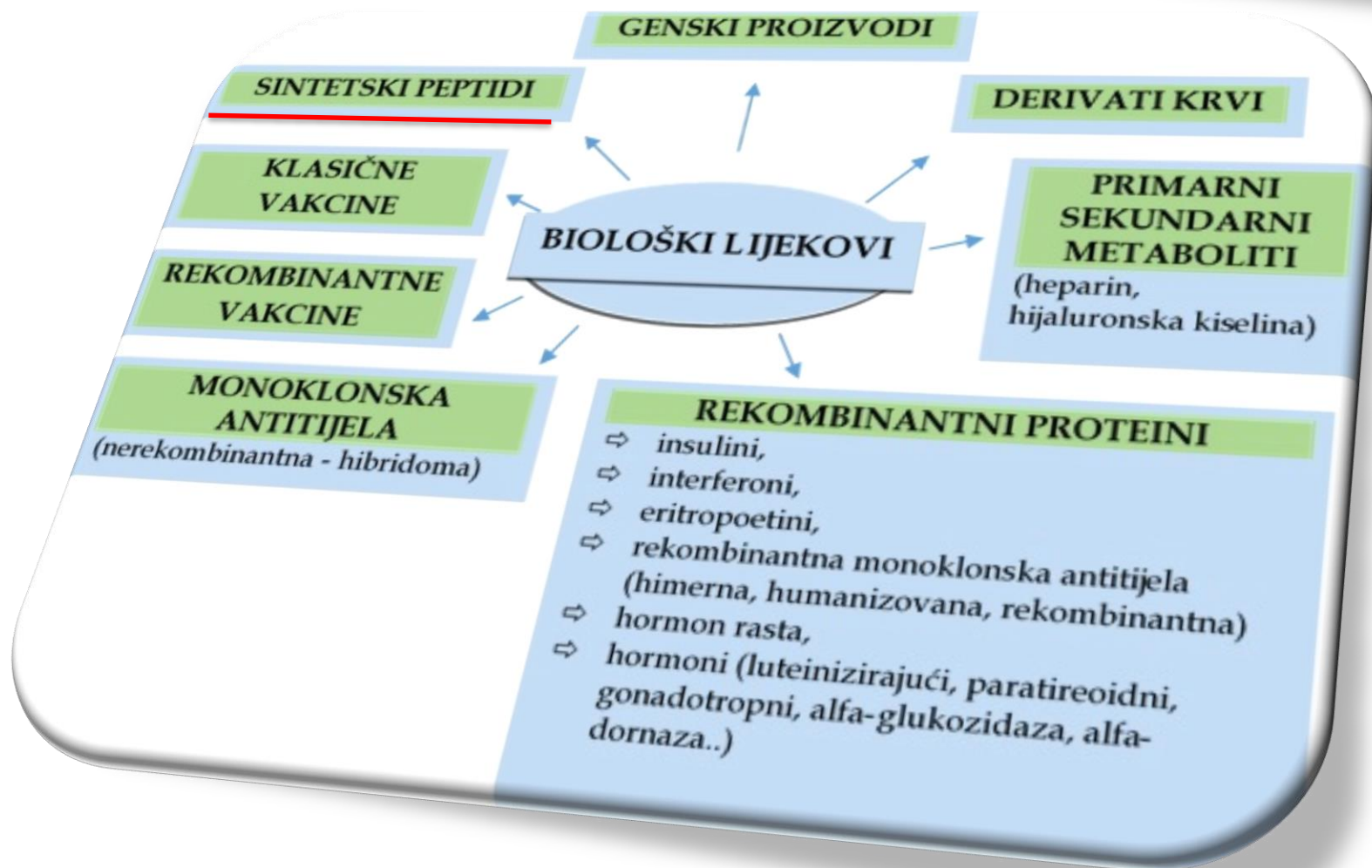
Heterogena smješa (može da sadrži strukturne varijante)

Često nisu imunogene

Često su imunogene

Velike proizvodne serije

Male proizvodne serije



Hormoni (hormon rasta, paratiroidni hormon, insulin): Peptidi ili steroidi, koje proizvodi tkivo, a putem krvotoka se prenose do organa gdje ostvaruju fiziološko dejstvo (fiziološku funkciju).

Interferoni: Proteini koje proizvode ćelije kao odgovor na virusnu infekciju, ili drugu vrstu stimulatora.

Interleukini: Velika grupa proteina – citokina. Mnogi su uključeni u usmjeravanje drugih ćelija imunog odgovora na djeljenje ili na diferenciranje.

Faktori rasta: Substance kao što su vitamin B12 ili interleukin, koje vrše promociju rasta, posebno ćelijskog rasta.

Monoklonska antitijela (MAbs) Napomena („mabovi“ versus „nibovi“)

Polipeptidi: Peptidi koji sadrže 10 i više aminokiselina. Tipično, peptidi su molekule koje sadrže do 50 aminokiselina, a proteini su ukoliko je prisutno više od 50 aminokiselina.

Proteini: prirodni ili sintetski polipeptidi čija je molekulaska masa veća od 10.000 (ova granična vrijednost nije precizna).

Vakcine.

- ➡ **Sličan biološki lijek** (eng. *biosimilar, biosimilar medicines, similar biological medicinal products*) je lijek biološkog porijekla sličan referentnom lijeku biološkog porijekla, koji ne ispunjava uslove za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i proizvodnji.

- ➡ Sličnost se priznaje samo ukoliko je pokazana i dokazana u odnosu na postavljene i definisane standarde od strane vodećih regulatornih tijela (EMA).

- ☞ preporučuje se u sistemu javnih nabavki primjena principa razdvojenih lotova za nabavku navedenih skupina lijekova.
- ☞ preporučuje se vođenje registra pacijenata koji su na terapiji biološkim/sličnim biološkim lijekovima sa ciljem obezbijeđivanja konzistentnosti u primjeni određenog lijeka (lijeka sa kojim se terapija uspješno provodi),
- ☞ preporučuje se da eventualni prelazak sa jednog biološkog lijeka na njemu sličan, ili drugi biološki lijek, bude pod budnim nadzorom ordinirajućeg ljekara, zbog rizika od pojave neželjenih dejstava koja potiču od imunogenosti karakteristične za biološke lijekove i slične biološke lijekove.

- ☞ Uvažavajući dosadašnja iskustva na tržištu BiH po pitanju terapijske primjene bioloških i sličnih bioloških lijekova, kao i stepen znanja zdravstvenih profesionalaca kada je u pitanju ova kategorija lijekova, ALMBIH se pored dosadašnjih uputstva i preporuka oglasila sa regulatornom mjerom.

- ☞ Cilj date regulatorne mjere:
 - ☞ bolje prepoznavanje bioloških lijekova u sistemu zdravstvenog osiguranja,
 - ☞ podizanje svijesti o biološkim lijekovima kod pacijenata i zdravstvenih profesionalaca,
 - ☞ bolje praćenje primjene bioloških lijekova u cilju povećanja bezbjedonosnog profila i povećanja efikasnosti istih („*anti-drug*“ antitijela).

ALMBiH

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

Prístup informacijama | Linkovi | Ostalo

Naslovna O nama **Vesti** Dokumenti Oglasańje Vigilansa Saradnja Javni pozivi i nabavke Inspektorat Linkovi Kontakt

Regulativa Nacrti regulative Obrasci Uputstva i vodiči Publikacije

Kalendar

Maj 2017

Ned Pon Uto Sri Cet Pet Sub

30 1 2 3 4 5 6

7 8 9 10 11 12 13

14 15 16 17 18 19 20

21 22 23 24 25 26 27

28 29 30 31 1 2 3

4 5 6 7 8 9 10

Uputstva i vodiči

Uputstvo za plaćanje naknada i administrativnih taksa Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH

Lijekovi

Registracija

Uputstvo za dostavljanje zahtjeva za dobijanje dozvole/obnovu dozvole i izmjenu dozvole/dokumentacije za stavljanje lijeka u promet u Bosni i Hercegovini

Spisak i priprema dokumentacije koja se dostavlja članovima Komisije za lijekove po Pravilniku 75/11

Uputstvo za dostavljanje zahtjeva za prijavu izmjene već odobrene dokumentacije

Uputstvo za pisanje sažetka karakteristika lijeka (SmPC) i uputstva za pacijente (PIL)

Uputstvo za pisanje tačke 4.8 (Neželjena dejstva) Rezimea glavnih karakteristika lijeka i tačke 4. (Moguća neželjena dejstva) i uputstva za ubacivanje dodatnog teksta na početak PIL-a/SmPC-a kod lijekova pod posebnim praćenjem/nadzorom

Vodič Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine za odabir naziva lijeka

Uputstvo Agencije o sadržaju tačke 5.3.1 Modula 5 (Ispitivanje bioekvivalencije) kod zahtjeva za generički lijek

Uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika bioloških lijekova i biološki sličnih lijekova

Uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika bioloških lijekova i biološki sličnih lijekova Evropske Agencije za lijekove (EMA)

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA

Bioški lijekovi i biološki slični lijekovi – uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika

Šta je biološki lijek?

Bioški lijek je lijek koji sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene, ili su izvedene iz biološkog materijala.

Aktivne supstance bioloških lijekova su biološki aktivne supstance. One su veće i kompleksnije u odnosu na aktivne supstance u konvencionalnim (ne-biološkim) lijekovima.

Bioški aktivne supstance mogu biti ugljeni hidrati, proteini, nukleinske kiseline, kompleksne kombinacije navedenih supstanci ili živi entiteti (ćelije ili tkiva), a mogu se dobiti:

- ekstrakcijom iz biološkog izvora,
- primjenom rekombinantne tehnologije, ili
- sintetiškim putem.

U biološke lijekove spadaju:

Kompleksnost bioloških aktivnih supstanci koje ulaze u sastav bioloških lijekova, kao i način na koji se ove aktivne supstance proizvode, može da dovede do različitosti (varijabilnosti) u različitim proizvodnim serijama lijeka.

Što je biološki lijek BiH.pdf

Slovensko farmaceutsko društvo, 2007.

Zbog kompleksnosti i specifičnosti, biološki lijekovi imaju potencijalnu imunogenost, a kritične tačke u njihovoj proizvodnji su izbor ekspresijskog sistema, proces izolacije, prečišćavanje formulacije (što je sve u vezi sa dobrom proizvođačkom praksom), način i uslovi transporta i čuvanja (što je u vezi sa dobrom distributivnom praksom).

Razvoj bioloških lijekova započinje početkom 20. vijeka, a razvoj biotehnoških lijekova započinje u periodu 1982-1986 kada se krenulo sa primjenom rekombinantne DNK. Prvi biološki lijekovi koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet bili su faktor rasta (rHGH), insulin, eritropoetin. Od 1995. godine počinje doba rekombinantnih monoklonskih antitijela.

Šta je sličan biološki lijek?

Biološki sličan lijek – eng. *biosimilar medicines* (*similar biological medicinal products*) je lijek biološkog porijekla sličan referentnom lijeku biološkog porijekla, koji ne ispunjava uslove za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla.

Biološki slični lijekovi donose uštede zdravstvenim sistemima i omogućavaju liječenje većeg broja pacijenata, jer su cijene istih niže od cijena referentnih bioloških lijekova.

Kako se biološki slični lijekovi odobravaju?

Davanje dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka u promet radi se po principu "step by step, case by case". Potrebno je da za biološki sličan lijek bude dostavljena potpuna dokumentacija o kvalitetu, dokumentacija sa skraćenim komparativnim nekliničkim podacima i plan upravljanja rizikom, odnosno da bude pokazana i dokazana komparabilnost sa referentnim biološkim lijekom. Proizvođač je u svrhu davanja dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka dužan provesti opsežna ispitivanja kojima dokazuje da je biološki sličan lijek sličan referentnom biološkom lijeku u pogledu kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti.

Do danas, svi biološki slični lijekovi koji su stigli na tržište Evropske Unije (EU) prošli su centralizovani postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, što znači da je za iste Komisija za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) i Komisija za ocjenu rizika na području farmakovigilanse (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) dala pozitivnu ocjenu o kvalitetu/efikasnosti/bezbjednosti, odnosno pozitivnu ocjenu za odnos korist/rizik.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac05800445&l1 (primljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.



U okviru svojeg rada, CHMP se dodatno savjetuje s radnim grupama stručnjaka usko specijalizovanih za područje bioloških lijekova (engl. *Biologics Working Party, BWP*) i biološki sličnih lijekova (engl. *Biosimilar Medicines Working Party, BMWP*).

Razvoj biološki sličnog lijeka započinje opsežnom karakterizacijom fizičko-hemijskih i bioloških svojstava aktivne supstance te nekliničkim *in vitro* ispitivanjima, a podaci dobijeni u ovim ispitivanjima određuju opseg i vrstu nekliničkih *in vivo* ispitivanja i kliničkih ispitivanja na ljudima koja će se morati provesti u svrhu dokazivanja sličnosti. S obzirom na to da je referentni biološki lijek odobren u Evropskoj uniji niz godina te je njegova klinička korist dokazana, određena ispitivanja provedena na referentnom lijeku nije potrebno ponavljati u svrhu odobravanja biološki sličnog lijeka. Iz navedenih razloga, razvoj, opseg ispitivanja i podaci na osnovu kojih se biološki sličan lijek odobrava, moraju se pojedinačno razmotriti.

Evropska agencija za lijekove izdala je brojne naučne smjernice kojima se osiguravaju standardi kvaliteta, efikasnosti i bezbjednosti primjene biološki sličnih lijekova koje su dostupne pod poveznicom *European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicines*.

Biološki slični lijekovi proizvode se prema jednako strogim standardima kao i svi drugi lijekovi, što se potvrđuje inspeksijskim nadzorima proizvođača od strane regulatornih tijela.

Podaci o svim centralizovano odobrenim biološki sličnim lijekovima, uključujući sažetak naučne ocjene dokumentacije o lijeku, mogu se pronaći pod poveznicom *Human Medicines - Biosimilars*.

Može li se biološki sličnim lijekom direktno zamjenjivati referentni biološki lijek u liječenju pacijenata?

Za razliku od odnosa konvencionalni lijek/generički lijek, kod odnosa biološki lijek/biološki sličan lijek nije moguće postići taj stepen "identičnosti".

Direktna zamjenjivost (poznata i pod pojmovima *izravna, automatska* ili *generička supstitucija*) je pojam koji uključuje zamjenu propisanog lijeka njegovom paralelom, koja ne zahtijeva savjetovanje i posebno praćenje od strane ordinirajućeg ljekara. Direktna zamjenjivost lijekova moguća je samo za generičke lijekove.

Iako biološki sličan lijek u osnovi ima isto kliničko dejstvo kao referentni biološki lijek, ovi se lijekovi ne mogu direktno međusobno zamjenjivati.

Zbog njihove specifičnosti, biološki lijek se u terapiji pacijenta može zamjenjivati drugim biološkim lijekom jedino u medicinski opravdanim slučajevima na osnovu preporuke ljekara koji propisuje lijek i koji će pratiti prelaz na drugi lijek.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac05800445&l1 (primljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

Nije preporučljivo učestalo mijenjati lijekove s istom biološkom aktivnom supstancom u terapiji pacijenta, jer još uvijek ne raspoložemo dostatnim podacima o bezbjednosti i/ili efikasnosti bioloških lijekova. Kod primjene bioloških lijekova moguće je razvoj antitijela na lijek ("anti-drug" antitijela) što je posljedica imunogenosti lijeka sa biološkom aktivnom supstancom. Za biološke lijekove je karakteristična odgođena pojava neželjenih dejstava. Ukoliko se u kliničkoj praksi vrši neadekvatna zamjena bioloških lijekova tada se ispoljena neželjena dejstva teško mogu povezati sa lijekom koji ih je uzrokovao. Takođe, imajući u vidu moguće razlike u primjeni i pripremi različitih bioloških lijekova, veća je verovatnoća pojave medicinske greške, kao i smanjene komplijanse pacijenta ukoliko se na neadekvatan način vrši zamjena bioloških lijekova. Navedeno se odnosi na zamjenu:

- jednog biološkog lijeka s drugim biološkim lijekom,
- referentnog biološkog lijeka s biološki sličnim lijekom,
- biološki sličnog lijeka s referentnim biološkim lijekom,
- jednog biološki sličnog lijeka s drugim biološki sličnim lijekom.

Zaključno, biološkim lijekom mogu se liječiti bolesti i stanja za koje je lijek odobren, nezavisno od toga da li je lijek referentni biološki ili biološki sličan lijek, ali zamjena mora biti opravdana, preporučena i praćena od strane ordinirajućeg ljekara uzimajući u obzir gore navedene činjenice.

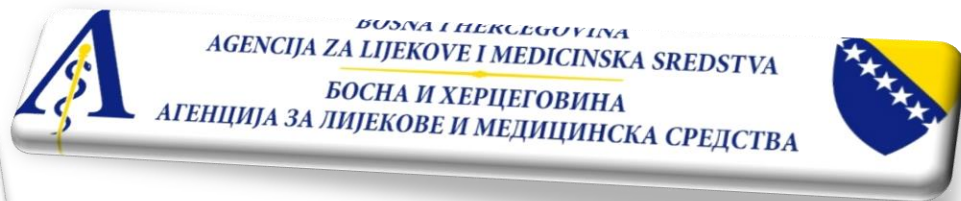
Aktivno praćenje bezbjednosti lijekova nakon davanja dozvole za stavljanje u promet obavezno je za sve lijekove, ali je u slučaju bioloških lijekova potrebno dodatno pratiti neželjene reakcije, prijavljivati i obrađivati ih na nivou zaštićenog (komercijalnog) naziva lijeka i broja serije kako bi se omogućila preciznost i sljedivosti, s obzirom na specifične karakteristike bioloških lijekova. Iz navedenih razloga i sa ciljem zaštite javnog zdravlja stanovništva, ALMBIH je u tekst rezimea karakteristika lijeka (SmPC) i u uputstvo za pacijente (PIL) uvrstila sljedeće informacije kada su u pitanju biološki lijekovi i slični biološki lijekovi:

▼ „Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjednosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.“

Napomena: Dodatno praćenje lijeka (▼) ne znači da je lijek manje bezbjedan. To je poziv upućen zdravstvenim profesionalcima da za predmetne lijekove prijavljuju revnosnije sumnje na neželjena dejstva, kako bi u što kraćem vremenu moglo da se dobije što više informacija o bezbjedonosnom profilu istih.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WTC0b01ac05800445_c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.



Navođenje posebne oznake (▼) nije obavezujuće za:

- a) Biološke lijekove koji su dozvolu za stavljanje u promet u EU dobili od strane Evropske Komisije (centralizovani postupak registracije - CP) i ujedno se ne nalaze na posljednjem važećem spisku lijekova koji su pod posebnim praćanjem, a koji je objavljen na internet prezentaciji Evropske Agencije za lijekove (EMA) i na internet prezentaciji ove agencije (ALMBIH).
- b) Biološke lijekove koji su na tržištu BiH (primjenjuju se u kliničkoj praksi u BiH) 10 godina i duže.

Poglavlje 4.4. SmPC-a. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi:

“Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartoni bolesnika.”

Poglavlje 4.8 SmPC-a. Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prjava se može dostaviti:

- a) putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- b) putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Poglavlje 5.1 SmPC-a. Farmakodinamička svojstva,

„XY je sličan biološki lijek“ (u slučaju da je sličan biološki lijek u pitanju), odnosno “XY je biološki lijek“ (u slučaju da je referentni biološki lijek u pitanju).

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WTC0b01ac05800445_c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

- ☺ Nauka i tehnologija idu ispred regulative.
- ☹ Definicija biološkog lijeka je stara 10-tak godina.
- ☺ U međuvremenu je tehnološki napredak učinio da molekule koje su dobijane iz živih organizama danas mogu da se dobiju i sintetskim putem.
- ? Da li su takvi lijekovi biološki lijekovi ili ne?



☞ **Biološki lijek** (eng. *biological medicinal product, biological*) je lijekoviti proizvod čiju aktivnu supstancu (biološku aktivnu supstancu) **proizvodi biološki izvor, ili je ekstrahovana iz biološkog izvora** i za koju je potrebno uraditi karakterizaciju, izvršiti kontrolu proizvodnog procesa i odrediti njen kvalitet primjenom fizičko-hemijsko-bioloških testova.

Konvencionalni lijekovi

(male polusintetske i sintetske molekule)

Biološki lijekovi

(**sintetskim putem dobijeni**)

Molekuli male molekulske mase

Velika molekulska masa

Organska ili hemijska sinteza

~~Dobijaju se od/iz živih organizama
(rizik od varijabilnosti i kontaminacije)~~

Mali broj kritičnih tačaka u proizvodnom procesu

~~Veliki broj kritičnih tačaka u proizvodnom procesu~~

Dobro okarakterisane molekule

~~Teška i složena karakterizacija~~

Dobro poznata struktura

~~Struktura često nije u potpunosti poznata~~

Homogena aktivna supstanca

~~Heterogena smješa (može da sadrži
strukturne varijante)~~

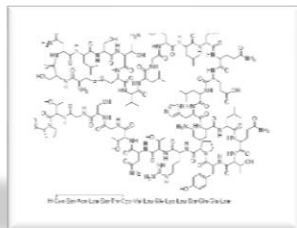
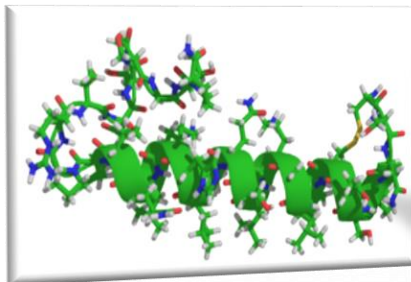
Često nisu imunogene

Često su imunogene

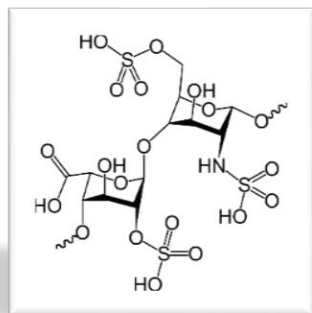
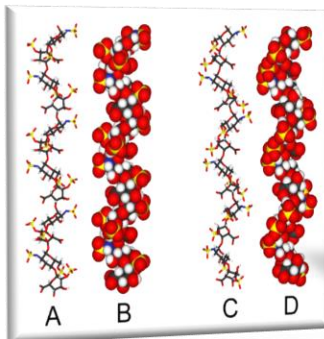
Velike proizvodne serije

Male proizvodne serije

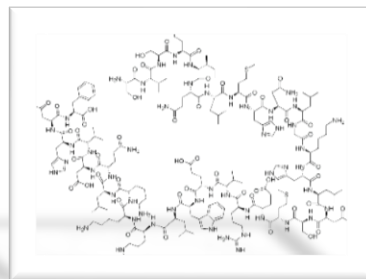
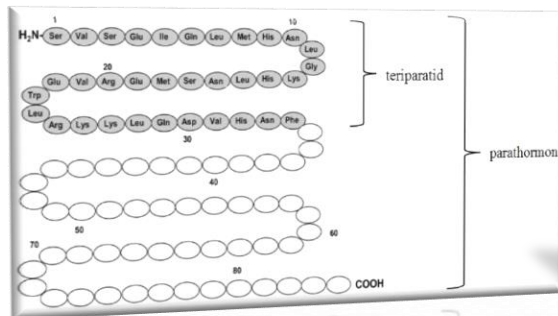
KALCITONIN



NISKOMOLEKULARNI HEPARINI



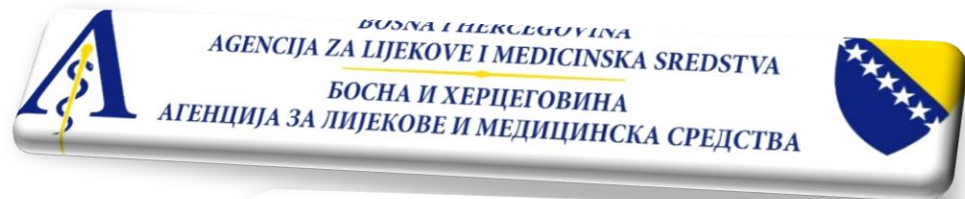
TERIPARATID





FDA

SINTETSKIM PUTEM DOBIJENI
BIOLOŠKI LIJEKOVI IMAJU
STATUS SINTETSKIH LIJEKOVA I
MOGUĆA JE GENERIČKA
APLIKACIJA



HEPARIN I KALCITONIN PREDMET SU
SMJERNICA ZA BIOLOŠKE LIJEKOVE
TERIPARATID

- BIOSIMILAR (CP);
- SINTETSKI – HIBRIDNI LIJEK (DCP)



NEMA JASNIH SMJERNICA



The emergence of peptides in the pharmaceutical business: From exploration to exploitation

Thomas Uhlig^a, Themis Kyprianou^a, Filippo Giancarlo Martinelli^a, Carlo Alberto Oppici^a, Dave Heiligers^a, Diederik Hills^a, Xavier Ribes Calvo^a, Peter Verhaert^{a,b,*}

^a Laboratory for Analytical Biotechnology & Innovative Peptide Biology, Department of Biotechnology, Delft University of Technology, Delft, Netherlands

^b Biomedical Research Institute, University of Hasselt, Diepenbeek, Belgium

5. Peptide drug registration

Peptides represent a special case in regulatory affairs, since, depending on its properties and manufacturing, a peptide is sometimes regarded as a conventional chemical medicinal product, and in other cases as a biological entity.

The United States Food and Drug Administration (FDA) traditionally handles peptides as conventional drugs, not as biological products [20]. This goes along with the focus of examination on the drug composition and compound structure rather than the means of manufacturing. According to the FDA, the upper size boundary of chemically synthesised peptides is at 100 amino acid residues. Exceptions, however, are made where peptides otherwise meet the statutory definition of a biological product, such as in the case of peptide vaccines.



Biologics Are Not Chemical Drugs

As soon as you go into any biological process in any real detail, you discover it's open-ended in terms of what needs to be found out about it.

Joshua Lederberg, American molecular biologist,
Nobel Prize winner, 1925–2008

Abstract

It is shown that in the eyes of both the FDA and the EMA, biologics are definitely different from chemical drugs. This is not a perception, but a reality, and it is reflected by the statements on their websites and in the wording of the regulatory guidances that they issue. Also, as is shown in this chapter, the three major differences between biologics and chemical drugs are discussed: (1) use of living source materials to produce the biologic, (2) increased complexity of biologic manufacturing processes, and (3) increased complexity of the biologic molecules themselves. Finally, in this chapter, an explanation is presented of why biosimilar biological products are best viewed as similar biologics and not as true generics.

Keywords

Biosimilars • Generics • FDA • EMA • WHO • Health Canada • ICH • NDA • ANDA • BLA • Abbreviated BLA

to an individual, the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between the use of the biological product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation or switch

The CMC comparison showing molecular and biological functional similarity between the biosimilar biological product and the reference biological product is indispensable. But it is the totality of CMC and nonclinical and clinical comparability data that will determine if the biosimilar biological product can ultimately be approved [31]:

In evaluating a sponsor's demonstration of biosimilarity, FDA will consider the totality of the data and information submitted in the application, including structural and functional characterization, nonclinical evaluation, human PK and PD data, clinical immunogenicity data, and clinical safety and effectiveness data. FDA intends to use a risk-based, totality-of-the-evidence approach to evaluate all available data and information submitted in support of the biosimilarity of the proposed product.

2.4 Never Say Never

When I entered the biologic industry 35 years ago, the dogma of the regulatory authorities was as follows: "the biologic process defines the biologic product." Unlike chemical drugs which had a risk-based assessment for allowing manufacturing process changes, biologics at that

time had a fixed high risk which required regulatory authority preapproval for almost all manufacturing process changes. Then, between the 1980s and 1990s, the regulatory authorities had the opportunity to review numerous recombinant DNA-derived protein and monoclonal antibody biologics for market approval. This helped shape their current regulatory authority dogma which is as follows: "the biologic process may impact the biologic product." Today, a biologic manufacturing process change is now also based on a risk-based assessment review. And it is now the responsibility of the biologic manufacturer to demonstrate to the regulatory authority what impact, if any, a manufacturing process change might have on the biologic product.

Might the future dogma of the regulatory authorities be the following: "the biologic process can be separated from the produced biologic product?" Currently, no regulatory authority accepts biologics as generics (i.e., completely uncoupling the manufacturing process from the biologic produced). But who knows what changes in regulatory authority dogma the future holds. Already, EMA has raised this discussion point in a concept paper [32]:

Discussion is needed to clarify if in exceptional situations, e.g. where a very simple biological fully characterised on the quality level, a biological medicinal product could be authorised based on a bioequivalence study only combined with an extensive quality comparability exercise.

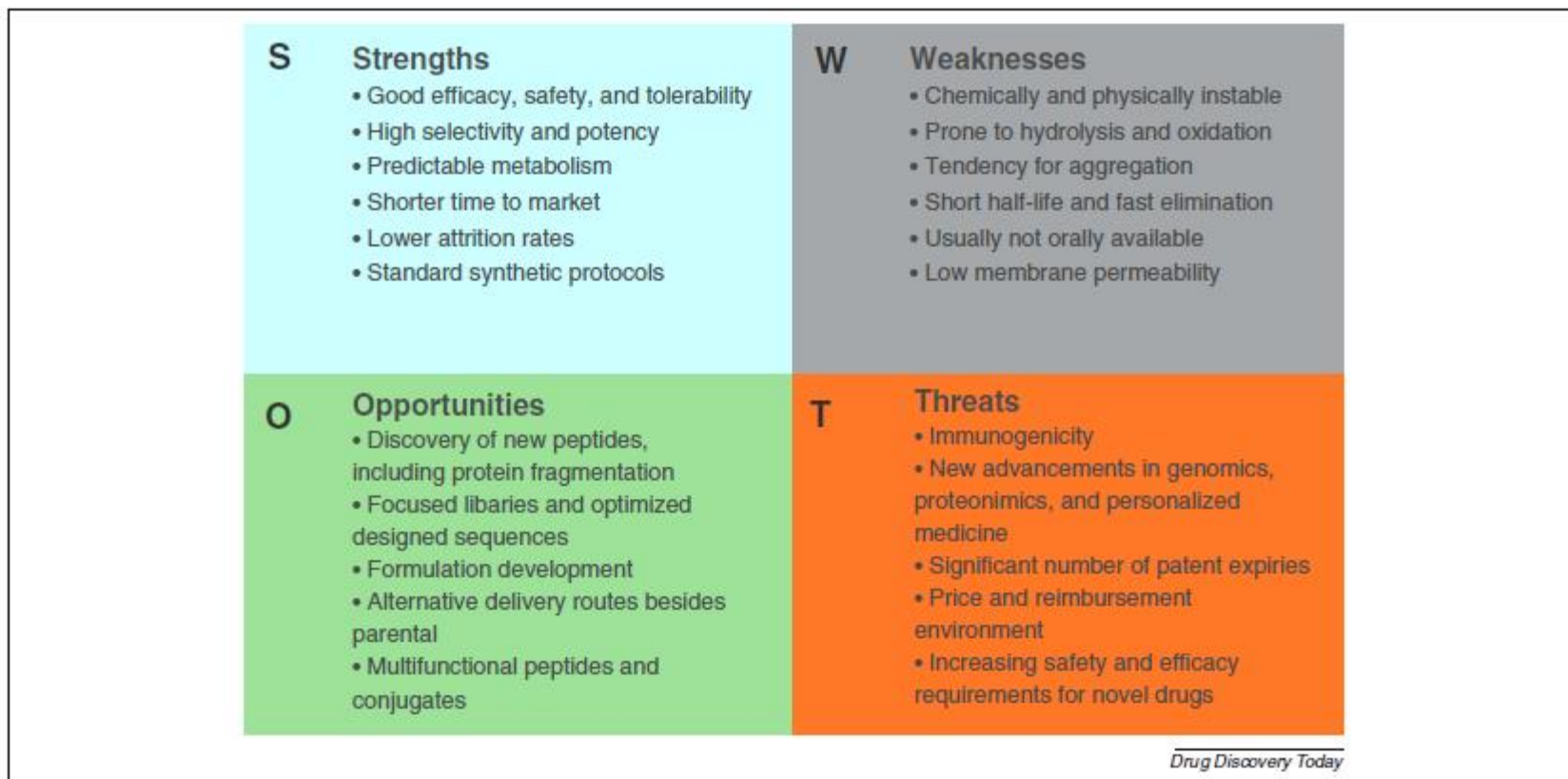


FIGURE 1

Analysis of the strengths, weaknesses, opportunities, and threats (SWOT) of naturally occurring peptides in their use as therapeutics as seen from our point of view.

STATUS SINTETSKIH PEPTIDA NA TRŽIŠTU BIH – ON GOING

- ↗ Fondaparinuks (polisaharid, antikoagulans)
- ↗ Terlipresin (analog vazopresina)
- ↗ Triptorelin (hormon)
- ↗ Oksitocin (hormon)
- ↗ Pasireotid (hormon)
- ↗ Oktreotid (hormon)

SINTETSKI BIOLOŠKI LIJEK??



BIOLOŠKI LIJEK/Biosimilar

SINTETSKI LIJEK – moguća generička aplikacija



