

# Биоподобни лекарствени продукти – *Quo vadis*

проф. Георги Цв. Момеков, дф  
Фармацевтичен факултет, МУ-София  
Председател на Българското научно  
дружество по фармация

# Въведение

- Разработването на биологични продукти е един от най-бързо развиващите се сегменти на фармацевтичната индустрия
- Субстанции продуцирани от живи клетки с помощта на биотехнологии (рекомбинантни ДНК-технологии, антитела, контролирана генна експресия)
- Ключова роля за лечение на животозастрашаващи заболявания като онкологични болести, диабет, ревматоиден артрит, мултипленасклероза
- Рекомбинантни хормони, растежни фактори, моноклонални антитела, рекомбинантни ваксини, кръвни продукти, продукти за генна терапия
- Глобалното значение на биотехнологичния сегмент във ФАРМА-бизнеса е нараснало драстично от одобряването на Humulin от FDA (1982)
- **2014 ~ 161 056 500 000 USD**
- **Към 2020~ 287 139 700 000 USD**
- До 2014 се очаква да окупират 6 от 10-те топ продукта във Фармацевтичната индустрия

## Конвенционални лекарства

- Обикновено с малка молекулна маса и относително проста хим. структура
- Фармакологичните ефекти зависят от структурата
- Действието може да бъде модифицирано при промяна на пътя на въвеждане или лекарствената форма
- R&D – идентифициране на нови химични структури
- Производството е базирано на сравнително прости химични реакции и е възпроизводимо
- Разрешението за употреба е основано на клинична ефективност, фармакокинетични студии и проучвания на профила на безопасност

# Определение за генерично лекарство

- Производственият процес е обикновено идентичен с този на оригиналния продукт
- Производственият процес е високо стандартизиран
- Аналитичното охарактеризиране може напълно да демонстрира идентичността на състава
- Потенциалните замърсители са идентични или сходни и определими
- В редки случаи лекарствената форма и помощните вещества могат да повлияят биеквивалентността
- Вариациите в клиничните ефекти и безопасността са минимални

# Сравнение на етапите на пускане на лекарството на пазара



\*СП – Споразумение за поверителност

Източник: Barr Pharmaceuticals - <http://www.barrlabs.com/pages/induhist.html>



- Генеричните копия и асоциираната с тях ценова конкуренция намаляват разходите за здравеопазване
- Генерична замяна, диктувана от икономически фактори (ЕС, САЩ)
- Приложим ли е модела “генерик” при биологичните лекарствени продукти?

## Биологичните продукти се...

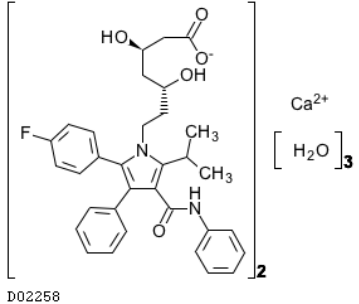
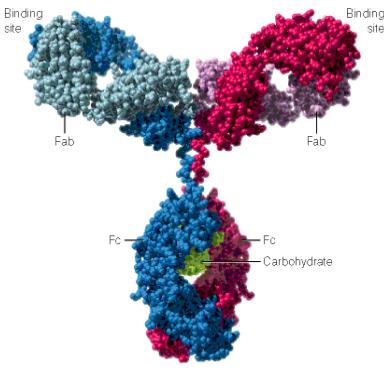
- Получават от живи клетъчни/тъканни култури (растителни, животински или микробиологични)
- Получават като нативни природни продукти или чрез генно инженерство
- Обикновено са пептиди/протеини или нуклеинови киселини
- Използват като терапевтични/диагностични/имунопрофилактични средства в хуманната медицина

# Биологичните продукти са коренно различни от нискомолекулните лекарства (т.нар. “малки молекули”)

- Състав, размери, структура
  - По-големи, със сложна структура, по-хетерогенни
- Производство
  - Генно инженерство vs. Органичен синтез
  - Продуцират се от живи клетки/организми
- Клинична безопасност
  - Видовата специфичност, особено при терапевтичните пептиди, лимитира приложимостта на стандартните модели за предклинична оценка
  - Парентерално приложение
  - Имуногенност



# Конвенционални vs. биологични лекарства

	“Малки молекули”	Биологични продукти
Размери (MW)	Малки (<1000)	Големи (>10,000)
Source	Химичен синтез при възпроизводими стандартизирани условия	Клетъчни култури
ЛФ	Най-често твърди дозирани ЛФ за перорално приложение	Обикновено за парентерално приложение
Пример	<p><b>Atorvastatin</b></p>  <p>D02258</p> <p>MW = 558.64</p>	<p><b>Trastuzumab (Рак на гърдата)</b></p>  <p>MW = 185,000</p>

# Гликозилирането може да повлияе на критични функции на биологичните продукти

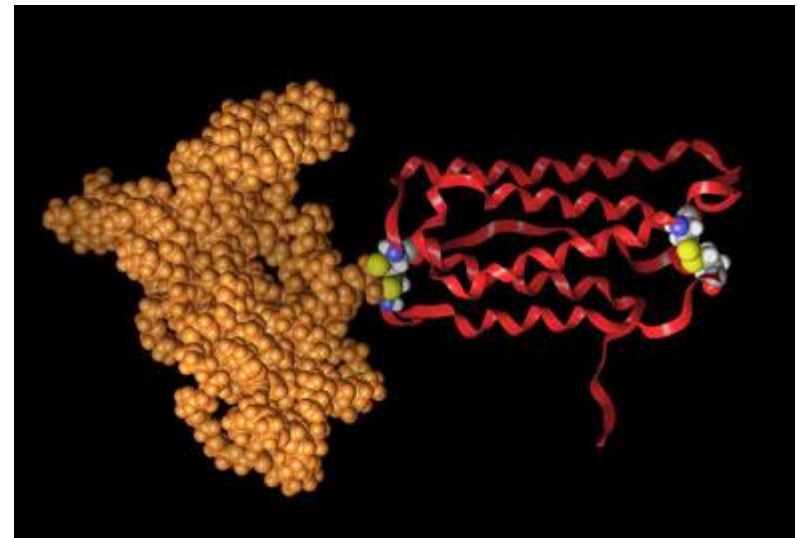
- Гликозилирането на много биологични продукти, т.е. добавянето на захари, е важна стъпка в производството на функциониращ протеин

- Гликозилирането на биологичните продукти се влияе от:

- Типа клетка, клетъчната линия
- Суровия материал
- Условиата на клетъчната култура
- Процеса на пречистване

- **Важни ефекти на гликозилирането :**

- **Механизъм на действие**
- **Механизъм на елиминиране**
- **Имуногенност**



# Малки молекули и БЛП

Малки молекули	Биологични ЛП
<ul style="list-style-type: none"><li>• Получават се синтетично</li><li>• Малка молекулна маса</li><li>• Добре дефинирани физикохимични свойства</li><li>• Стабилни</li><li>• <b>Стехиометричен състав</b> – дефинирано химично съединение, висока степен на чистота, установени аналитични стандарти</li><li>• <b>ФК:</b> Прилагат се ентерално, парентерално и др.; Бързо попадат в системната циркулация; Широко тъканно разпределение</li><li>• <b>Често имат специфична токсичност</b></li><li>• <b>Обикновено са неимуногенни</b></li><li>• <b>Напълно се охарактеризират аналитично</b></li><li>• <b>Лесно се пречистват;</b> Онечистванията лесно се избягват и отстраняват</li><li>• <b>Не се повлияват от малки модификации на производствения процес и мощности</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Биотехнологична продукция</b></li><li>• <b>Високомолекулни</b></li><li>• <b>Комплексни физикохимични свойства</b></li><li>• <b>Чувствителни към топлина и склонни да агрегират и преципитират</b></li><li>• <b>Хетерогенни смеси,</b> трудно се стандартизират</li><li>• <b>ФК:</b> Обикновено се прилагат парентерално; Достигат циркулацията през лимфната система; подлежат на протеолитични реакции <i>ин виво</i>; Разпределението е ограничено до плазмата и екстрацелуларната течност</li><li>• <b>Рецептор-медирана токсичност</b></li><li>• <b>Обикновено са имуногенни</b></li><li>• <b>Трудно се охарактеризират</b></li><li>• <b>Продължително/сложно пречистване;</b> Риск от контаминиране, като детекцията и отстраняването на примесите е трудна или невъзможна</li><li>• <b>Високо чувствителни към незначителни модификации на производствения процес и средата</b></li></ul>

# Дефиниция за биоподобен ЛП?

“Биологичен лекарствен продукт, аналогичен на референтен, съществуващ оригинален продукт, представен за разрешение за употреба пред регулаторните власти след изтичане на патентната защита на оригиналния продукт.”

# Генерични версии на биологичните продукти?

- Европа - “biosimilars”
- САЩ и Япония - “follow-on pharmaceuticals”
- Канада - “subsequent entry biologics”
- Мексико - “biocomparables”
- Интересът е породен от отпадането на патентната защита на много от иновативните продукти
- За разлика от класическите генерични копия. Процесът на разработване на биоподобен продукт и клиничното му апробиране е труден
- БЛП се характеризират със висока молекулна маса и сложна вторична и третична структура – Пост-транслационни модификации –гликозилиране, фосфорилиране, фарнезилиране и др.
- Продуцират се от живи клетки. Незначителни изменения в производствения процес или ферментационните условия могат да доведат до драстични промени в структурата, качествата на продукта и клиничните му свойства

# ПРОИЗВОДСТВЕНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ БЛП

## БИОТЕХНОЛОГИЧЕН ПРОИЗВОДСВЕН ПРОЦЕС



API получен  
от живи  
клетки

Културелни  
условия

Материали  
използвани  
за ЛФ

Пречистване  
/съхранение



ПРИМЕСИ



Уникални характеристики по отношение на:  
БЕЗОПАСНОСТ, ЕФИКАСНОСТ И КАЧЕСТВО

# Различните биотехнологични компании използват...



# Подобие

Подобието, спрямо оригиналния продукт, трябва да бъде установено, на всеки от следните етапи:

**1. Молекулна/аналитична подобност:** структурни, ултраструктурни, аналитични и химични сравнителни анализи за доказване на подобност. Дори малки молекулни характеристики могат да доведат до клинични последици.

**2. Клинична подобност:** Head-to-head сравнителни проучвания спрямо оригинала, могат и да не са приложими, тъй като са възможни клинични различия.

Следователно производителите на биоподобни продукти трябва да се демонстрират както чрез аналитични проучвания, така и с клинични проучвания, че биоподобният продукт има същите характеристики по отношение на качество, безопасност и ефикасност с продукта референт.



# Клинична безопасност

- Видовата специфичност на рецептор-медираните токсични ефекти и алергиите лимитира приложимостта на конвенционалните предклинични модели
- Парентерално приложение
- Имуногенност
- Специфична токсичност – “грипоподобен” синдром при цитокините, активиране на латентна туберкулоза при анти-TNF- $\alpha$  лекарствата; проблеми с неактивните компоненти – албумин, вещества екстрахирани от опаковката, напр. от каучуковите запушалки

# Необходимост от клинични изпитвания за имуногенност и безопасност

## Растежен хормон

### Omnitrope (somatropin)

Референт: *Genotropin (Pfizer)*

- До 60% от пациентите развиват антитела към Omnitrope при първото проучване от фаза III
- Проблемът е свързан с висока концентрация на протеини от клетките продуценти в ЛП, които засилват имунния отговор към растежния хормон
- Въведени са допълнителни етапи на пречистване
- Проведени са нови изпитвания от фаза III studies were
- Нивата на инактивиращи антитела са драстично намалени

Процедура на ЕМЕА

Source: EMEA's Omnitrope EPAR:  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/omnitrope/omnitrope.htm>

**ЛП Е РАЗРЕШЕН ЗА УПОТРЕБА**

# Няма хармонизирани международни стандарти и нормативни рамки за биоподобните ЛП

- Моделът “биоеквивалентност, генерични ЛП” възприет при малките молекули е неприложим
- В много региони има ограничена регулаторна рамка или отсъства специфично законодателство
- Отсъствието на минимални регулаторни стандарти представлява риск за пациентите, поради възможните проблеми асоциирани с качеството, ефикасността и безопасността на биоподобните продукти

# Европейски съюз

- Европейското законодателство ясно разграничава Подобните биологични лекарствени продукти (Биоподобните ЛП) от категорията на генеричните лекарства
- ЕМЕА е публикувала специфични документи относно регулацията на БЛП (General Guidelines and Concept Papers on Similar Biological Medicinal Products)

# Преглед на регулаторната рамка по отношение на БПЛП на ЕМА (European Medicines Agency)

## Приложими към всички биоподобни продукти

- Общо ръководство по отношение на подобните биологични продукти
- Ръководство относно оценката на качеството на подобните биологични продукти, съдържащи биотехнологично продуцирани протеини като активни субстанции: качествени аспекти
- Предклинично и клинично ръководство по отношение на подобните биологични продукти, съдържащи биотехнологично продуцирани протеини като активни субстанции: предклинични и клинични аспекти
- Ръководство по отношение оценката на имуногенността на биотехнологично продуцираните протеини

## Продуктово специфични анекси – клинични и предклинични

- Ръководство по отношение на подобните лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантни еритропеотини
- Ръководство по отношение на подобните лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен растежен хормон
- Ръководство по отношение на подобните лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен гранулоцитен колония-стимулиращ фактор
- Ръководство по отношение на подобните лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен човешки инсулин
- Предклинична и клинична оценка на подобни ЛП, съдържащи рекомбинантен интерферон алфа
- Ръководство за предклинична и клинична оценка на подобните лекарствени продукти, съдържащи нискомолекулни хепарини

# Доказване на биоподобност

## Общи принципи

- Клиничната ефикасност и безопасност на БЛП са доказани от иновативния производител

Спонсорът на проучването на биоподобния продукт трябва да докаже, че:

- Кандидатът-биоподобен продукт не е значително различен от референтния продукт
- Не е необходимо да се провеждат излишни клинични тестове
- Провеждат се по-малки по мащаб директни сравнителни проучвания, спрямо оригинала

# Доказване на биоподобност

## Сравняване с референтния продукт по отношение на:

1. Структура (аминокиселинна секвенция, вторична и третична структура, гликозилиране, гама-карбоксилиране и др.)
2. Функции
3. Предклинични данни
4. Клинична фармакокинетика и фармакодинамика
5. Клинична имуногенност
6. Клинична безопасност и ефективност

# *Quo vadis biosimilaria?*

- САЩ – биологичните ЛП са най-бързо растящия разход за ЗО в САЩ
- Подобно на генериците, биоподобните ЛП ще доведат до намаляване на разходите за здравеопазване
- Според проучване на Express Scripts Inc. от 2007, за 10 годишен период се очаква редуцията на разходите от въвеждането на биоподобни интерферони, еритропоетини, растежни хормони и инсулин да достигнат 71 милиарда USD
- 2008 CBO (Congressional Budget Office) прогнозира, че биоподобните ЛП ще доведат до редукция на разходите за БЛП с 25 милиарда USD до 2018
- **Тези данни неизменно показват значимостта и очаквания натиск за улесняване и ускоряване на процедурите за одобрение и разрешаване за употреба на БПЛП!!!**



# Прогнозирано въвеждане на биоподобни при някои БЛП

INN	Търг. име	Година
•Infliximab	Remicade <sup>®</sup>	2014
•Rituxumab	Rituxan/Mab-Thera <sup>®</sup>	2016*
•Cetuximab	Erbitux <sup>®</sup>	2016*
•Adalimumab	Humira <sup>®</sup>	2016
•Trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>	2019*
•Bevacizumab	Avastin <sup>®</sup>	2019*
•Darbepoetin	Aranesp <sup>®</sup>	2024
•Etanercept	Enbrel <sup>®</sup>	2028

# Заклучение

- БЛП обременяват разходите за здравеопазване
- Биоподобните се очаква да са 25-40% по евтини
- Проблемите свързани с безопасността налагат стриктен фармаковиджилънс контрол – проспективно проследяване, уникални INN
- Необходимост от усъвършенстване и унифициране на регулаторната рамка за биоподобни продукти

Благодаря Ви за вниманието!