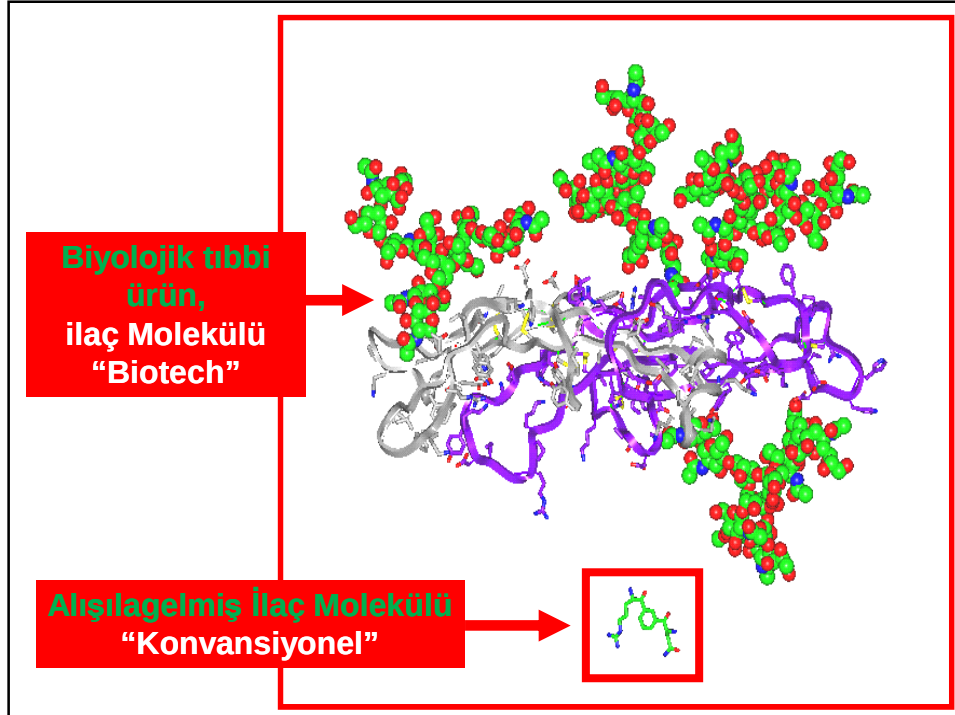




Biyobenzer ürünlere genel bakış ve kılavuzlar

Prof. Dr. Alper B. İskit
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: alperi@hacettepe.edu.tr
27 Şubat 2014, Ankara



Biyolojik Tıbbi Ürün (Biyofarmasötikler)

*Virüsler, aşılar, toksinler, hücresel ürünler,
canlı hücrelere yaptırılan moleküller,
rekombinant DNA teknolojisi ürünleri, vb*

- Biyolojik ilaçlar, kimyasal bileşimler yerine, biyolojik yöntemlerle organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir
- Biyoteknolojik metodlar ile üretilirler
 - Kontrollü gen ekspresyonu
 - DNA rekombinant teknoloji
 - Antikor üretim metodları

*Çeşitli immunolojik ürünler, bazı kan ürünleri,
monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,
ileri tıbbi tedavi ürünleri...*

Biyolojik tıbbi ürünler

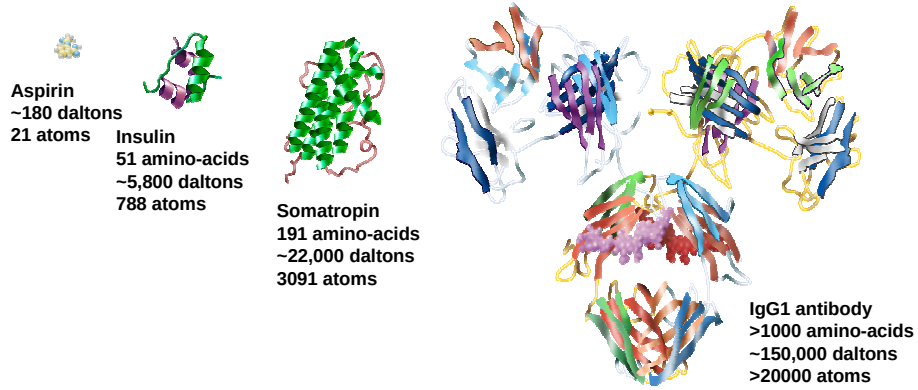


- İnsulin (1982)
- GH
- Eritropoietin
- Beta interferon (MS; immunomodulator)
- Trastuzumab (Meme kanseri; monoklonal antikorlar)
- Faktör VIII, IX
- Çeşitli enzimler (Gaucher hst)
- Aşılar
- Abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab (RA)
- Alefacept (Psoriasis)

Büyük bir ilaç pazarı...

Biyolojik ürünler neden farklı ?

1. Moleküler yapı



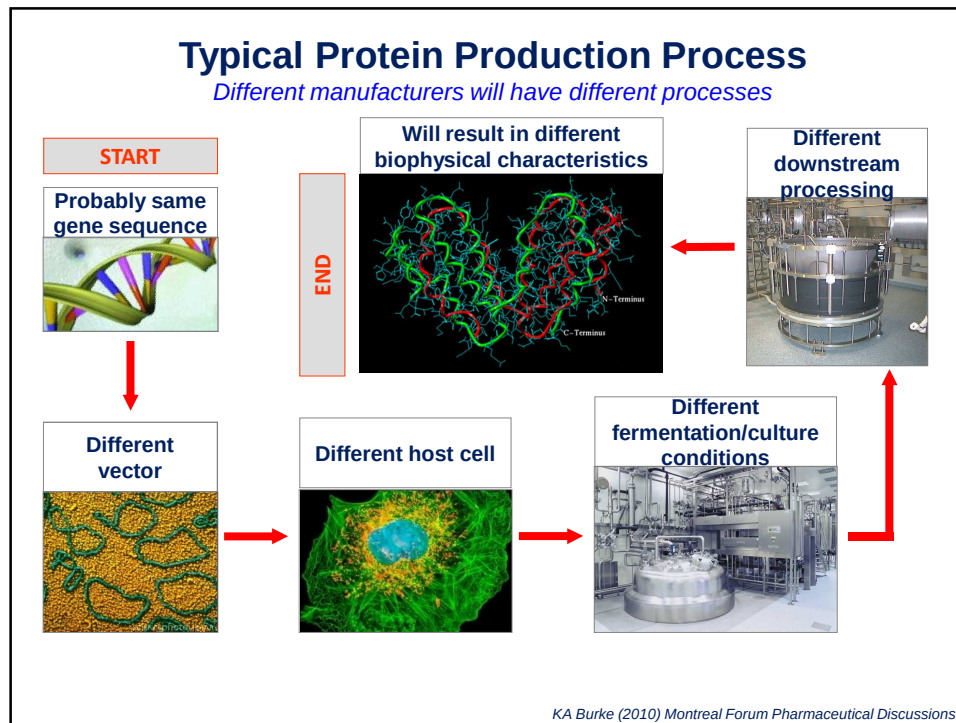
www.jtbaker.com,
 www.umass.edu/microbio/chime/antibody/abquests.htm
 Genazzazi, AA et. al. (2007) Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities.
 Biodrugs 2007; 21 (6) pp 351-356
 Amgen Policy Discussion. Gino Grampp 2/18/2011

Biyolojik ürünler neden farklı ?

2. Farklı üretim

1982 insulin

1. "Clone it" rekombinant DNA teknoloji ile biomolekül genetik kodu hücreye (host) sokmak
2. "Grow it" Bioreaktörde besleyici ortamda, biomoleküller oluşur
3. "Purify it" Kromatografi ile biomolekül ile safsızlıkların ortadan ayrıştırılması
4. "Formulate it" Farmasötik teknoloji ile sabit, güvenli, etkin ürün elde edilir
5. "Package it", "patient-friendly" sunum



Bioreaktör



Purifikasyon-Kromotografi



Purifikasyon-Kromotografi

**Mikrofiltrasyon
ve Ultrafiltrasyon**



Biyofarmasötiklerin Üstünlükleri

- **Biyolojik kökenli**
- **Çok düşük dozda yüksek biyoaktivite**
- **Selektif/spesifik etki**
- **Hedeflendirilebilme**
- **Suda çözünürlük**

Biyofarmasötiklerin Problemleri

- **Çoğu kez büyük ve karmaşık yapı**
- **Stabilite ?**
- **Safsızlaştırma (üretim)**
- **İmmünojenik etki**
- **Formülasyon zorluğu**
- **Sınırlı uygulama yolu**

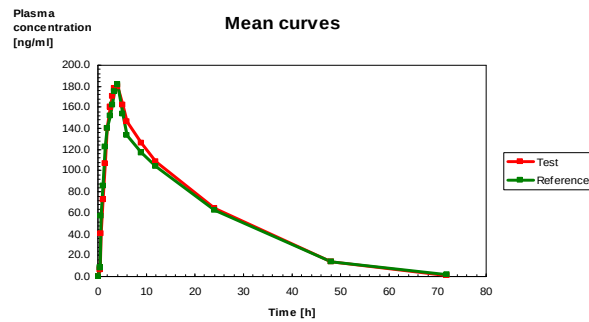
Biyobenzer Tıbbi Ürün

- Biyobenzer ürünler orijinal (referans) ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır
- Biyolojiklerde “*Biyojenerik*” kavramı yoktur

“Biosimilar”, biyobenzer

Biyobenzerler neden jenerik değildir ?

Kimyasal olarak üretilen ilaçlarda “Standart jenerik yaklaşım” (referans tıbbi ürünle biyoeşdeğerliğin kanıtlanması) uygulanır



Biyobenzerlik nasıl test edilir ?

Bu durumda kalite güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırabilirlik çalışmaların yapılması gerekmektedir

Farklı ilaç otoritelerinin biyolojik ürünlerinin **kıyaslanabilirlik**lerinin irdelenmesi ve **benzerlik**lerinin kabul şartlarına ilişkin prensipler vardır

1. Avrupa-EMA

Avrupa'da orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmasından sonra ilk beş biyobenzer ilaç, 2006 ve 2007 yıllarında ruhsat almıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gerekli yasal düzenlemeleri, yayımladığı ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk ruhsatlarını vermeye başlamıştır

Biyotek Ürünleri ve İmmünojenisite

İstenmeyen/advers olaylar

Ateş, döküntü, kaşıntı, aşırı duyarlık, anafilaksi
böbrek yetmezliği, astma, immün aşırı yanıt..

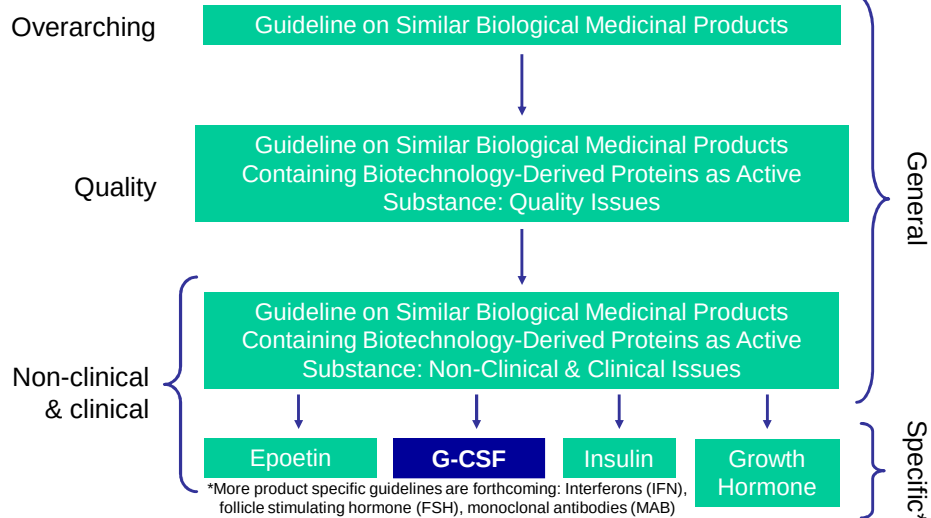
Etkinin azalması

Yabancı proteine karşı blokör antikor oluşumu,
safsızlık, uygunsuz üretim metodu, depolama..

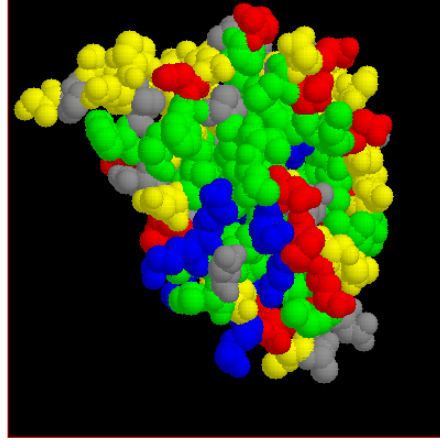
*'Immunogenicity is a particular concern with epoetin, since anti-erythropoietin antibodies are neutralising to the native protein, resulting in progressive and resistant anaemia.'*¹

¹Wadhwa M, et al. *Drug Information Journal*. 2007;41:1-10;
²Casadevall N, et al. *N Engl J Med*. 2002;346:469-475.

European Medicines Agency Regulatory Guidelines for Biosimilars

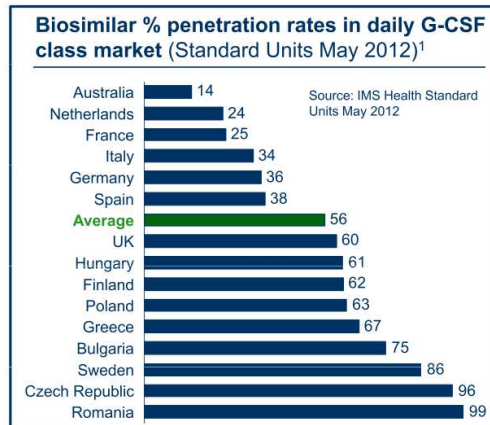


EMA Guideline CHMP/437/04; EMA Guideline EMA/CHMP/BWP/49348/2005; EMA Guideline EMA/CHMP/BMWP/42832/2005;
all available at: www.ema.europa.eu

Filgrastim**Neupogen®**

***E. coli* ürünü - 175 aminoasit
N-terminalinde metiyonin
Non-glikolize**

Avrupa'da biyobenzer G-CSF



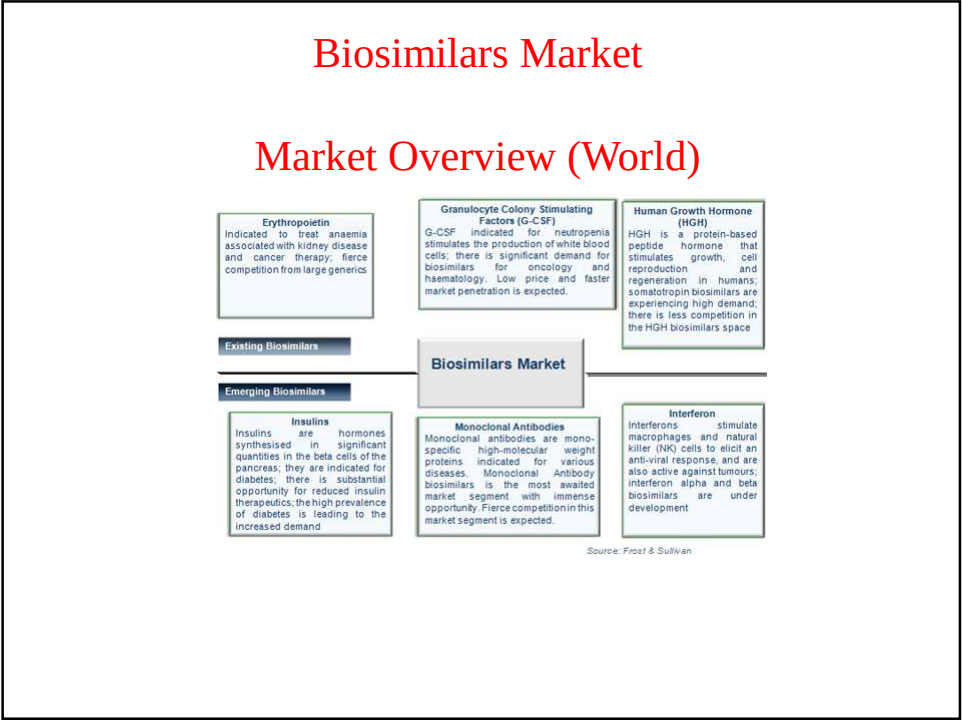
GCSF Biyobenzerlik Şartları (EMA)

- Karşılaştırmalı non-klinik çalışmalar
- 28 günlük toksikoloji çalışması
- Tek doz s.c. ve i.v. sağlam gönüllü verisi
(**Nötrofil sayımı ve CD34⁺ ölçümleri**)
- İki kollu veya üç kollu (plasebolu) çalışma
- Farmakodinamik çalışma (**gerekirse**)
- 6 aylık advers olay takibi ve immünojenisite
- Pazarlama sonrası izlem

Mellstedt ve diğ. *Annal Oncol (Advanced Publication)* September 14, 2007

European biosimilar applications Six biosimilars approved; 1 rejected; 3 withdrawn

Trade Name	Generic/Common Name	Owner of Trade Name	Reference Product	Decision	Decision Date
Omnitrope®	somatropin	Sandoz	Genotropin®	Approved	April 12, 2006
Valtropin®	somatropin	BioPartners	Humatrope®	Approved	April 24, 2006
Alpheon®	interferon alfa-2a	BioPartners	Roferon-A®	Rejected	June 28, 2006
Binocrit® Epoetin alpha Hexal® Abseamed®	epoetin alfa	Sandoz Hexal Medice	Eprex®	Approved	Aug. 28, 2007
Retacrit® Silapo®	epoetin zeta	Hospira Stada	Eprex®	Approved	Dec. 18, 2007
Insulin Rapid Marvel	soluble insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Insulin Long Marvel	isophane insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Insulin 30/70 Mix Marvel	biphasic insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Tevagrastim® Ratiograstim® Filgrastim Ratiopharm® Biograstim®	filgrastim	Teva Ratiopharm Ratiopharm CT Arzneimittel	Neupogen®	Approved	Sep. 18, 2008
Zarzio® Filgrastim Hexal®	filgrastim	Sandoz Hexal	Neupogen®	Approved	Feb. 6, 2009




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 May 2012
EMA/CHMP/BMP/403543/2010
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

**Guideline on similar biological medicinal products
containing monoclonal antibodies – non-clinical and
clinical issues**

Draft Agreed by Similar Biological Medicinal Products Working Party	October 2010
Adoption by CHMP for release for consultation	18 November 2010
End of consultation (deadline for comments)	31 May 2011
Final agreed by BMWP	March 2012
Adoption by CHMP	30 May 2012
Date for coming into effect	1 December 2012

Güney Kore'de Celltrion firması tarafından üretilen infliksimab biyobenzeri molekül «Remsima» ticari ismiyle onay almıştır

Infliximab biosimilars get the EC approval

biosimilarsnews.com/infliximab-biosimilars-get-the-ec-approval



Following the EMA's CHMP recommendation in June, the European Commission has recently approved the first infliximab biosimilars, which are referenced to Remicade.

Remsima/Inflectra which was developed by Celltrion Inc. of South Korea, has already shown to be similar to the biosimilar medicine Remicade, a monoclonal antibody that has been authorized in the EU since 1999.

Following the recent approval of European Commission, EGA, The European Generic medicines Association issued a press release and welcomed these two approvals.

"The rigorous processes established to validate biosimilarity mean that member states can be truly confident in the data supporting these medicines," explained Victor Lino Mendonca, EGA's Head of Pharmaceutical Policy. "The regulatory criteria established by the European Medicines Agency resulted in both products being subject to extensive testing, including phase III trials, before marketing authorisation could be granted. The robust nature of this process, and the reassuring outcome of the trials, helps to remove potential clinical obstacles to market entry."

Tavsiye kararı (2007)...

Otomatik ikameyi yasaklamış veya hekimlerin ürün seçimine yönelik kararın korunmasını sağlamak için, markalı ilaç reçete edilmesi gibi düzenleyici makam tavsiyesi yayınlamıştır (molekül ismi değil)

The challenges of substitution with biologics have been recognised

- **No EU Member State currently allows inappropriate substitution for biologics**
- **Several Member States (including FR, ES, IT) have taken legislative measures to prevent inappropriate substitution**



What is a biosimilar medicine?

A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised (the 'biological reference medicine'). The active substance of a biosimilar medicine is similar to the one of the biological reference medicine. Biosimilar ~~and biological reference medicines~~ are used in general at the same dose to treat the same disease. Since biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical, the decision to treat a patient with a reference or a biosimilar medicine should be taken following the opinion of a qualified healthcare professional.

The name, appearance and packaging of a biosimilar medicine differ to those of the biological reference medicine.

Source: EMEA Q&A on biosimilars, London, 19 April 2007

2. FDA Onayı Almış Biyobenzer Ürünler

Hydase® (hyaluronidaz)

Amphadase® (hyalouronidaz)

Hylenex® (r-insan hyaluronidazı)

Fortical Nasal Sprey® (r-somon kalsitonini)

GlucaGen® (r-glukagon injeksiyon formu)

Omnitrope® (r-somatropin)

“Ürün dosyalarının kılavuzsuz değerlendirilmesi”

FDA

Guidance for Industry

Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Sandra Benson at 301-796-3500 or (CDER) Office of Communication, Outreach and Development at 1-800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

February 2012
Biosimilarity

Değiştirilebilirlik - ABD

ABD' de bir biyobenzer ürünün referans ürün ile değiştirilebilir olması için;

Herhangi bir hastaya uygulanan biyobenzer ürünün, referans ürünle aynı klinik sonuçları vermesi ve güvenilirlik açısından referans ürünün oluşturduğu riskten daha fazla risk oluşturmaması gerekmektedir.

Bu kriterleri sağlayan biyobenzer ürün **(interchangeable)** reçete eden hekimin onayı olmadan referans ürünün yerine verilebilir **(substitution)**

*The Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) of 2009"
"Patient Protection and Affordable Care Act on March 23, 2010"*

3. Türkiye...

Ülkemizde yaklaşık 60 adet biyolojik ilaç bulunmaktadır ve bunların tümü ithaldir. Önümüzdeki yıllarda dünyada biyoteknolojik ilaç pazarının her yıl %12–15 oranında büyüyeceği tahmin edilmektedir

BİYO BENZER TIBBİ ÜRÜNLERE İLİŞKİN KILAVUZ

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

	Klasik Eşdeğer Ürün	Biyobenzer Ürün	Yeni Ürün (Tam Dosya)
Kalite	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünle karşılaştırması	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırılması	Tam ve Bağımsız ürünün dosya bilgileri
Klinik Öncesi	-----	Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik)	Klinik Öncesi Tam çalışma
Klinik	Bioeşdeğerlik çalışması	Faz I PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması <u>gerekmemektedir</u> Gerektiğinde her bir endikasyonda faz III çalışması Risk Yönetim Planı	Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda faz III çalışması Risk Yönetim Planı

Production step	Conventional generics	Biosimilars
Manufacturing	Chemical synthesis Simple microbial fermentation Standard analytical methodology	Genetically modified cell lines Complex fermentation and purification processes Formulation Complex analytical characterization
Preclinic	Generally none	In vitro/in vivo bioassay Toxicity studies Local tolerance studies PK/PD studies
Clinic	<u>Generally BE study</u>	Phase I PK/PD Phase III studies Phase IIIb studies Phase IV studies (PMS)

P Saenger (2009) Int J Ped Endocrinol