

Ondřej Slanař
Farmakologický ústav
1. LF UK a VFN



REGULAČNÍ ASPEKTY FARMAKOKINETIKY

Farmakokinetika ve vývoji léku

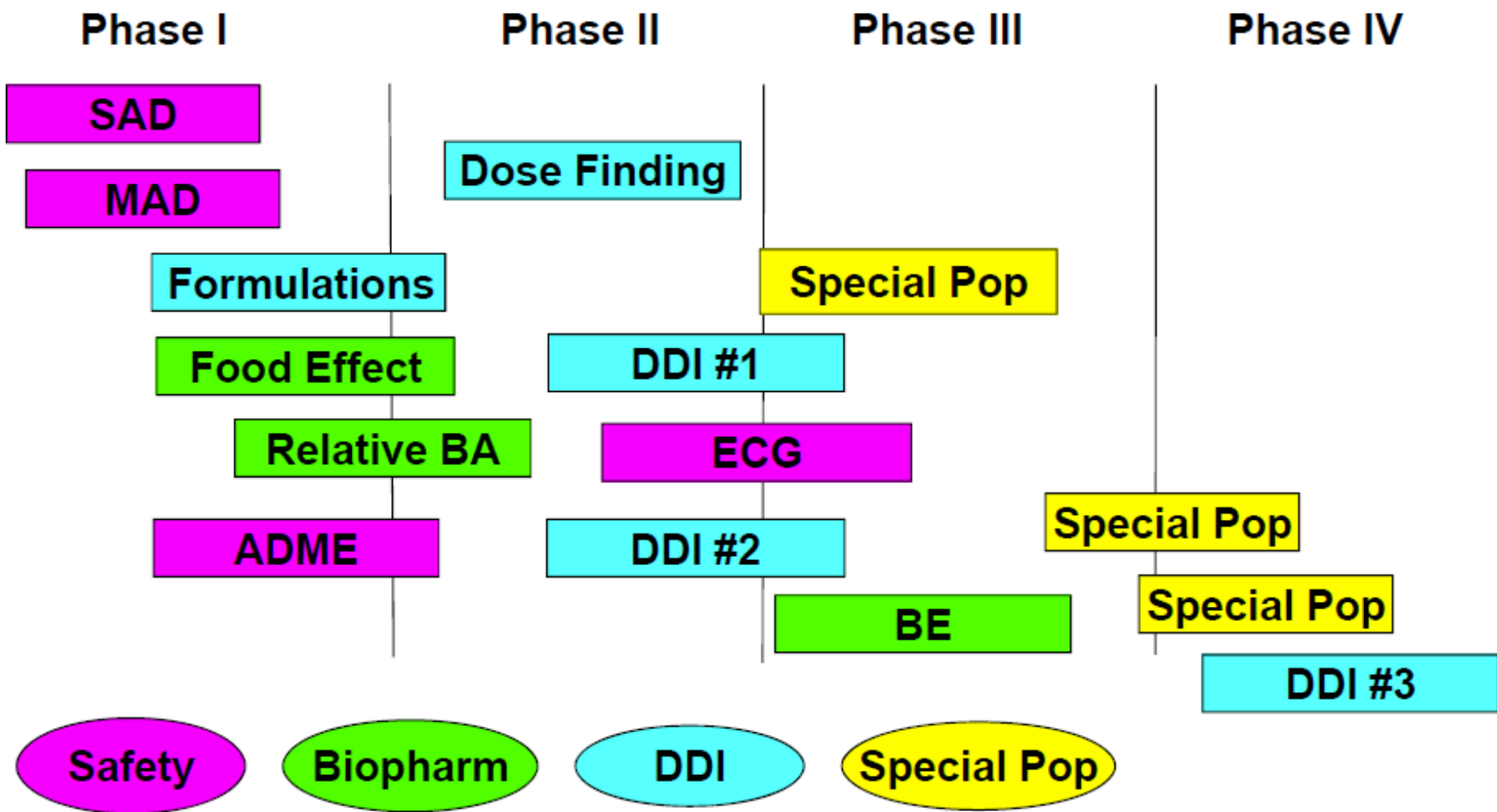
- Samostatné registrace
 - FK- NC; toxokinetika
 - FK - Klinická
 - Cíle: dávkování, způsob podání, interakce...
- Registrace s odkazem
 - Generika
 - Biosimilars
 - Cíle: průkaz shody s originálem

Farmakokinetika ve vývoji léku

- Samostatné registrace
 - Průkaz účinnosti a bezpečnosti před registrací

- Registrace s odkazem
 - Žádný přímý průkaz bezpečnosti a účinnosti
 - Přímý průkaz ekvivalence s referenčním přípravkem

Plná klinická FK





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 December 2015
EMA/CHMP/83874/2014
Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)

Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function

FK studie dle guideliny

Group	Description	GFR (ml/min)
1	Normal renal function	≥ 90
2	Mildly decreased renal function	60- <90
3	Moderately decreased renal function	30- <60
4	Severely decreased renal function	<30 not requiring dialysis
5	End stage renal disease (ESRD)	<15 requiring dialysis treatment

FK studie u pacientů s poškozenými ren. funkcemi se neprovádí

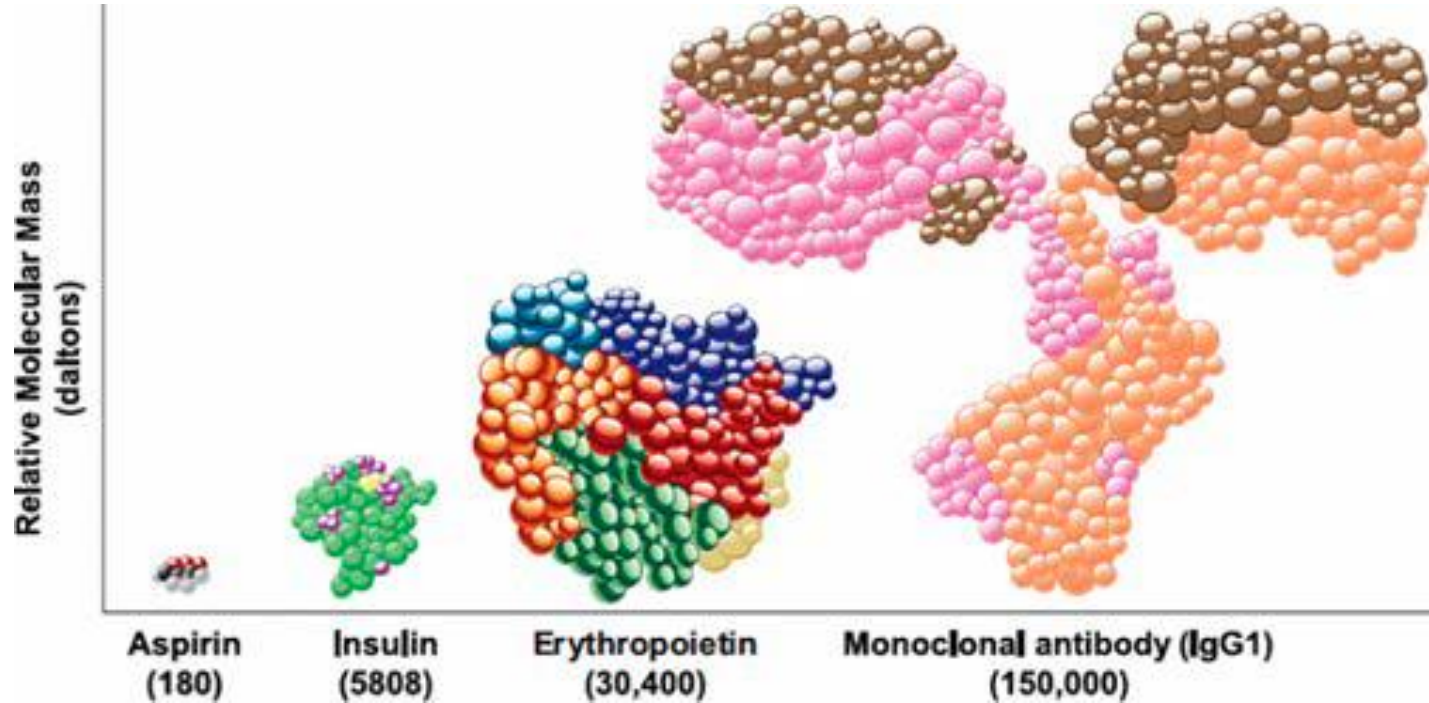
U léků

- pro jednorázové podání
- bez systémové absorpce
- S nerénální eliminací
- Které se nebudou používat u pacientů s poškozenými renálními funkcemi

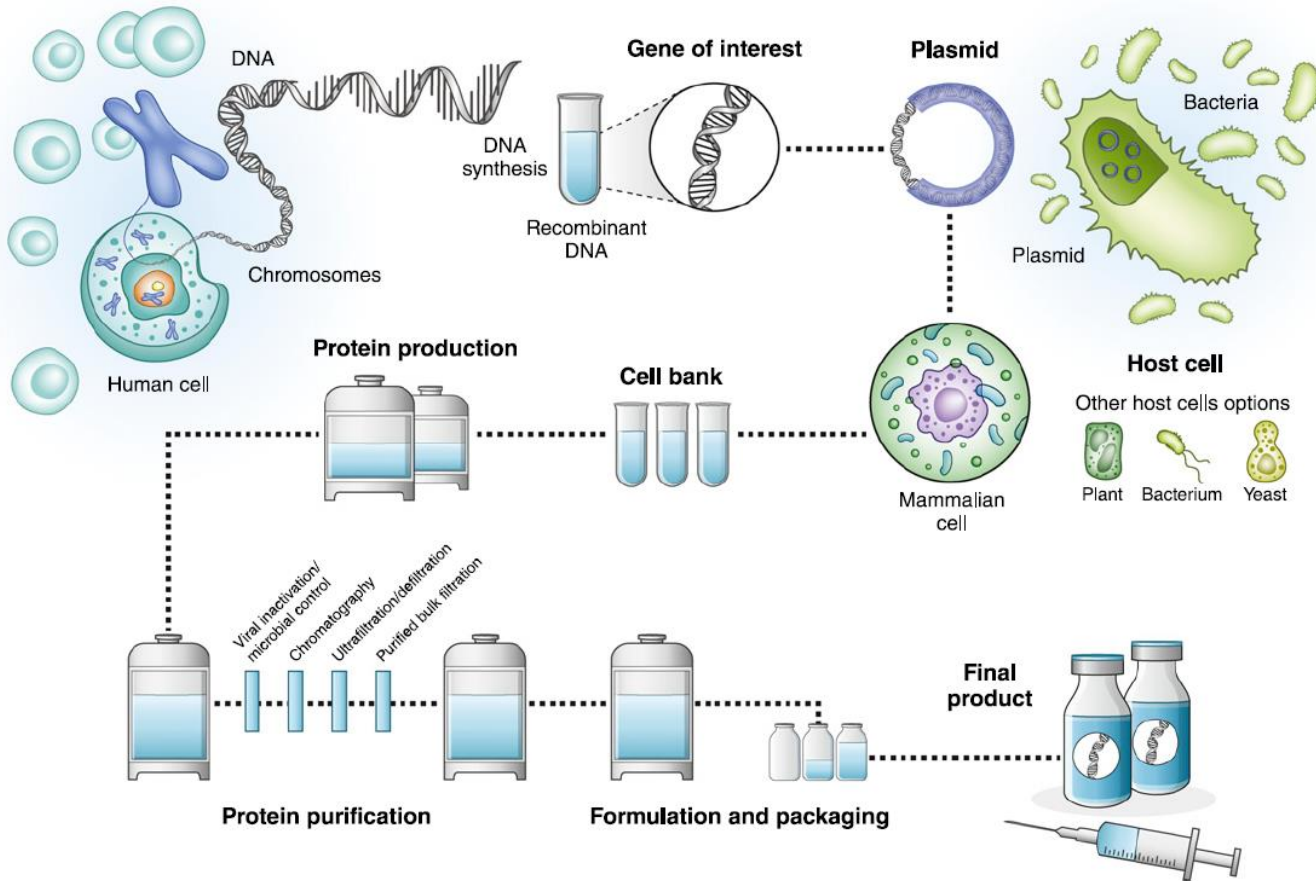
Generika, biosimilars

- Benefit/risk je doložen na základě podobnosti s referenčním přípravkem
- FK zásadní klinickou studií průkazu ekvivalence
- Nemají výhodnější vlastnosti, klinický benefit

Komplexnost struktury

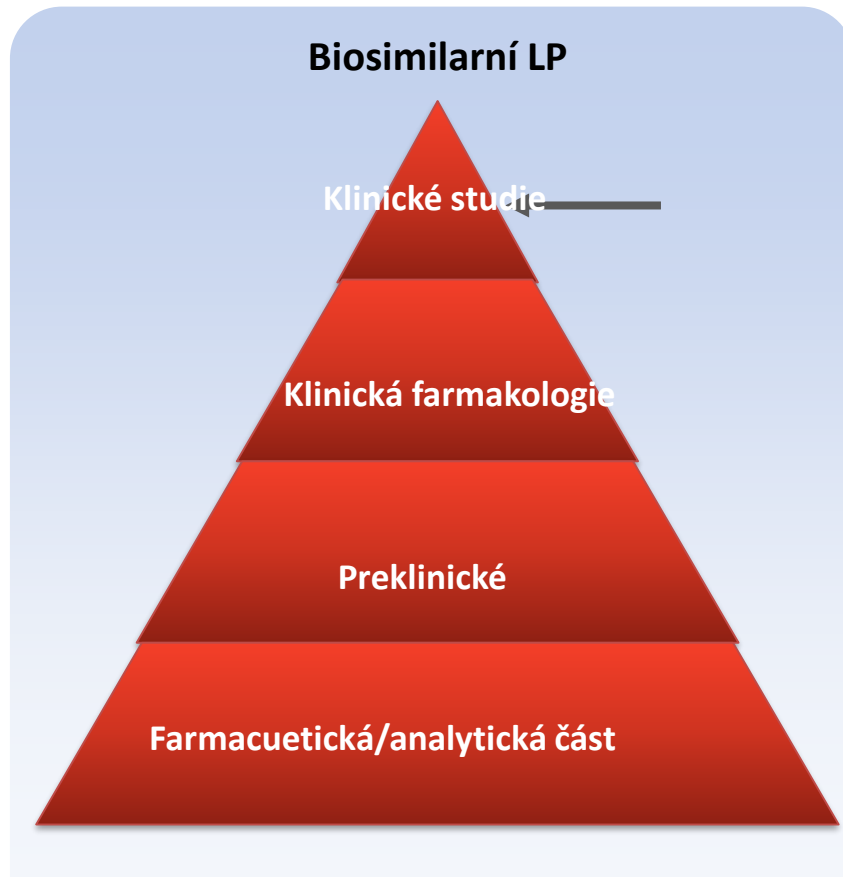
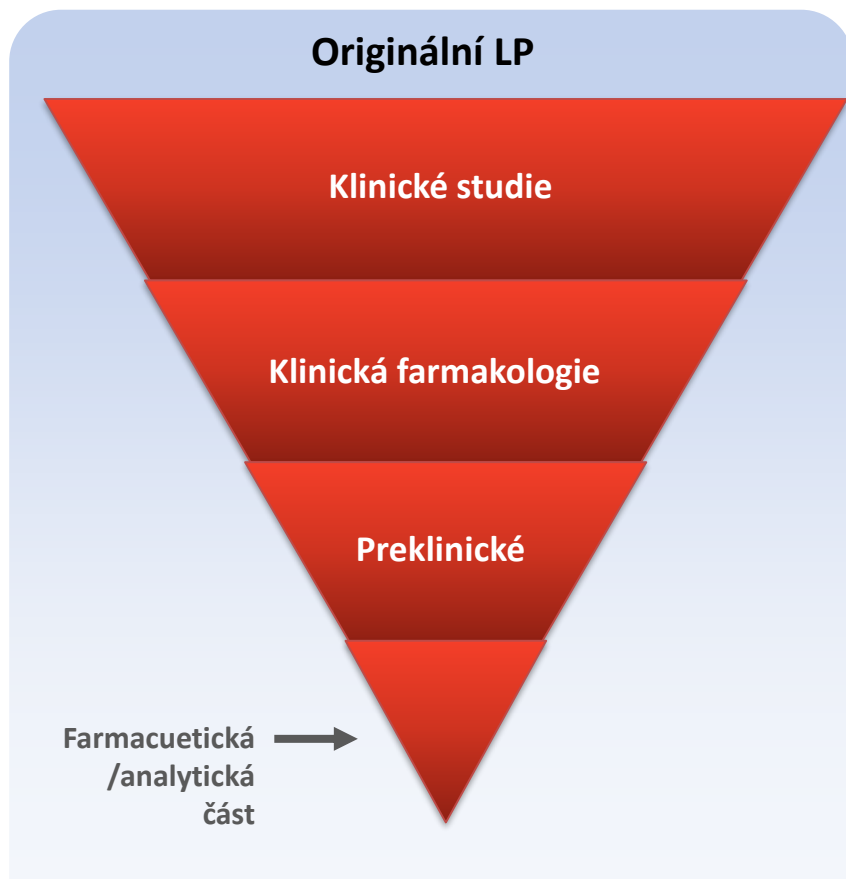


Biologický lék = i výrobní proces



biosimilars

- biosimilar – biologický LP velmi podobný jinému biologickému LP zaregistrovanému v EU
- BSM vývoj - [biosimilar guidelines CHMP/EMA](#):
 - Overarching GL,
 - general GLs,
 - GL on biosimilar monoclonal antibodies,
 - product specific GLs



Schneider CK, et al. *Nat Biotechnol.* 2012;30(12):1179-1185. Kozlowski S, et al. *N Engl J Med.* 2011;365(5): 385-388.

McCamish M. Presented at: EMA Workshop on Biosimilars; October 31, 2013; London, UK. Oral Presentation.

Biosimilar

- 1) Porovnání na úrovni farmaceutické kvality LP (klíčové porovnání, = strukturní podobnost)
 - Podrobné porovnání biologických, fyzikálně-chemických vlastností
- 2) Porovnání na úrovni pre-klinické = funkční porovnatelnost
 - *in vitro* – porovnatelnost mechanismu účinku
- 3) Porovnání na úrovni klinické
 - FK
 - E+S

Porovnání na úrovni pre-klinické

- Komparace biologických účinků in vitro např.:
 - Vazba na ligand/receptor
 - Vazba antigenu mAbs
 - Fab- asociované účinky (neutralizace, aktivace/blokáda receptoru...)
 - Fc-asociované účinky (ADCC, aktivace komplementu...)
- In vivo toxicita – pro EU není většinou až tak podstatná

Porovnání na úrovni klinické 1

- Komparace FK:

90% interval spolehlivosti pro expozici obvykle jako u generik (80-125%), může být rozšířen, ale vyžaduje se naopak podobnost průměrů bodových odhadů

Vyžaduje se charakterizace nejen absorpce, ale celého FK profilu

FK průkaz shody mezi přípravky

– chemicky definované léky

- Shodná účinná látka = po absorpci je FK identická
- Rozdíl mezi přípravky je dán biologickou dostupností

$$F * \text{Dose} / \text{Cl} = \text{AUC}$$

Při porovnání dvou přípravků (t/r) tedy poměr AUC odpovídá poměru biologické dostupnosti:

$$\text{AUC}_t / \text{AUC}_r = F_t / F_r$$

FK průkaz shody - biosimilars

- Podobná účinná látka = po absorpci **nemusí být** FK identická
- Rozdíl mezi přípravky je dán biologickou dostupností + eliminací

$$F * \text{Dose} / Cl = AUC$$

$$AUC_t / AUC_r = F_t * Cl_r / F_r * Cl_t$$

Porovnání na úrovni klinické 2

⇒ Porovnání účinnosti a bezpečnosti:

⇒ Nejméně senzitivní pro odhalení případných rozdílů mezi přípravky

⇒ Plán studie senzitivitu významně ovlivňuje:

⇒ Dávka – optimálně odpovídající strmé části křivky závislosti účinku na D

⇒ Populace

⇒ Sledované parametry

⇒ Statistické metody a definice ekvivalence

ESA přehled

INN	Trade name	License holder	Approval	Manufacturing process	Licensed in		
					European Union	United States	Other regions
<i>First generation</i>							
Epoetin alfa	Epogen [®]	Amgen	1989	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓	✓
	Eprex [®]	Ortho Biotech	1988				
	Procrit [®]	Amgen	1989				
Epoetin beta	Recormon [®]	Boehringer Mannheim	1990	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		
Epoetin omega	Epomax [®] Hemax [®]	Elanex/Baxter	1990	Recombinant DNA technology (in hamster kidney cells)			✓
<i>Second generation</i>							
Epoetin beta	NeoRecormon [®]	Roche	1997	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		✓
Darbepoetin alfa	Aranesp [®]	Amgen	2001	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓	
<i>Third generation</i>							
Epoetin delta	Dynepo [®]	Transkaryotic therapies/Shire	2002	Gene activation technology (in HT-1080 cells)	✓	✓	
Methoxy polyethylene glycol epoetin beta	Mircera [®]	Roche	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓	✓	
Epoetin alfa (biosimilar)	Binocrit [®] Abseamed [®] Epoetin Alfa Hexal [®]	Sandoz Medice Hexal AG	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		
Epoetin zeta (biosimilar)	Retacrit [™] Silapo [™]	Hospira, a Pfizer company Stada	2007	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		✓
Epoetin theta	Biopoin [®] Eporatio [®]	Teva RatioPharm	2009	Recombinant DNA technology (in CHO cells)	✓		

INN, international nonproprietary name; NCE, new chemical entity; NME, new molecular entity.

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)

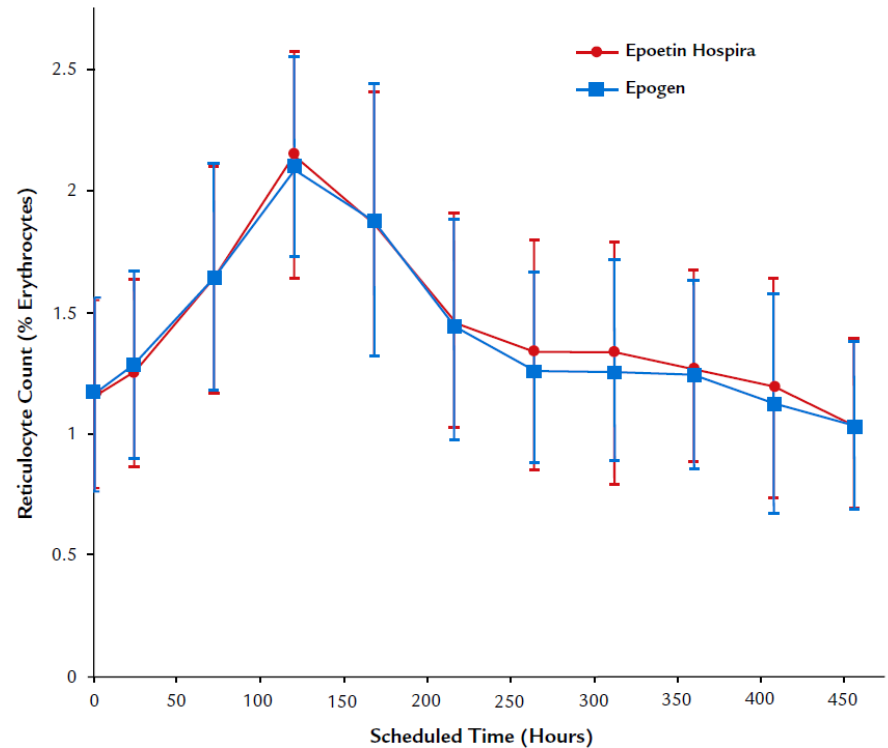
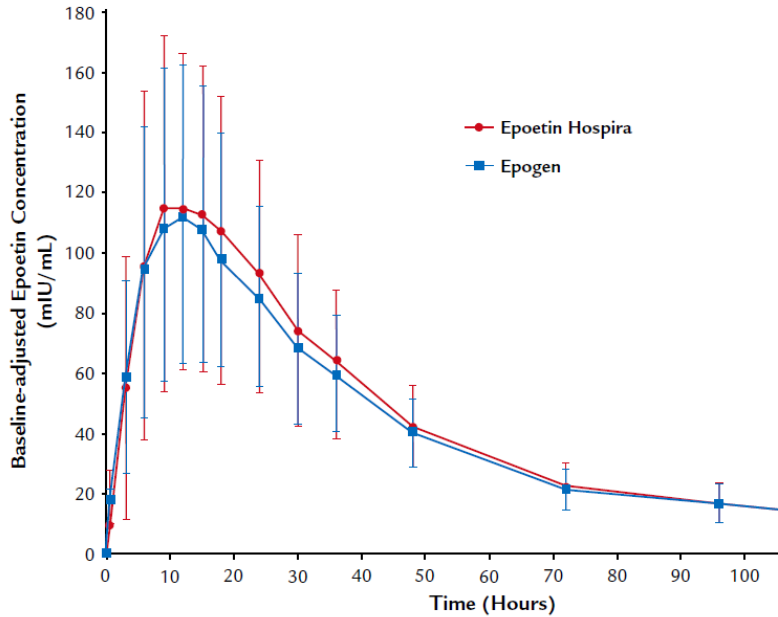
Assessment type	Requirements	
<i>Nonclinical</i>		
Pharmacodynamic	In vitro (receptor binding, cell proliferation)	In vivo (comparison of erythrogenic effects)
Toxicologic	Repeat dose toxicity in a relevant species, duration of at least 4 weeks	Local tolerance in a relevant species
<i>Clinical</i>		
PK	Single-dose, crossover study for indicated routes of administration selected dose should be in the sensitive part of the dose-response curve	Healthy volunteers
Pharmacodynamic	Evaluated as part of the PK assessments, selected dose should be in the linear ascending part of the dose-response curve	Healthy volunteers
Efficacy	Adequately powered, randomized, double-blind, parallel group assessments for indicated routes of administration	Correction phase (pre-dialysis population) and maintenance phase (hemodialysis population) to target hemoglobin concentration, with primary efficacy endpoints assessed at 5–6 months
Safety	Comparative safety data, adverse events of special interest include hypertension/aggravation of hypertension and thromboembolic events	12-month comparative immunogenicity assessment

CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use; PK, pharmacokinetic.

Guidelines	Erythropoietin Alpha (e.g. Binocrit)	Erythropoietin Zeta (e.g. Retacrit)
Relative PK single-dose crossover study sc and iv in healthy volunteers PD evaluated as a part of PK studies	Five PK/PD studies in healthy volunteers	Two PK studies in healthy volunteers (single dose, comparative)
At least two randomized parallel group comparable clinical efficacy studies in patients with renal anemia Should include the correction phase (recom. 6-months) and maintenance phase (6-months)	One comparative pivotal therapeutic equivalence phase 3 study iv in patients with renal anemia	Two phase 3 studies (correction phase and maintenance phase study) for iv administration
At least 12-month comparative immunogenicity	One supportive phase 3 noncomparative study assessing efficacy and safety sc in chemotherapy-associated anemia	One supportive uncontrolled safety trial in cancer patients with chemotherapy-induced anemia

Epoetin Hospira PK/PD

n=81



Vývoj regulace biosimilars

- V EU – 1. guideline on biosimilars 2005
 - somatropin (2006)
 - EPO (2007)
 - filgrastim (2008)
 - infliximab (2013)
 - follitropin alfa (2013)
 - insulin glargin (2014)
 - etanercept (2016)
 -

■ Řekli o biosimilars a...

... jejich indikacích bez klinických zkoušek

Tímto rozhodnutím CHMP jsem překvapen. Neočekával jsem, že při absenci jakýchkoli klinických dat s ohledem na účinnost a bezpečnost v léčbě dospělých a dětských pacientů

dojde k povolení biosimilárního infliximabu v klinické praxi. Netroufám si ale tvrdit, že jde o vysloveně špatný nebo nebezpečný krok, protože zhodnocení míry eventuálního rizika tohoto postupu je v naprosté kompetenci těchto orgánů. Vycházím pouze z teoretických informací, které mám, a ty říkají, že biosimilární infliximab je léčivem velmi podobným originálnímu infliximabu, avšak nelze jej považovat za preparát, jenž je totožný s infliximabem. Nejde tedy o generikum v pravém slova smyslu. Rozsáhlá až velkorysá extrapolace biosimilárního infliximabu pro všechny indikace založená na zkušenostech z několika menších studií u revmatických pacientů tak vyjadřuje, že pro evropské regulační orgány, ať si říká nebo píše, kdo chce, co chce, vnímají biosimilární infliximab jako generikum. Bylo již na různých odborných setkáních, stejně jako v odborném tisku opakovaně zmiňováno, že vzhledem ke komplikované syntéze biosimilárního infliximabu a možnosti vzniku následných tzv. „posttranslačních změn“, jež mohou způsobit malé pozměnění terciární struktury imunoglobulinu, lze indukovat významně odlišné vlastnosti léčiva v porovnání s původní molekulou infliximabu. S ohledem na extrapolaci biologické léčby máme v gastroenterologii určité a nepříliš pozitivní zkušenosti s jinými anti-TNF α léčivy. Některé z nich se ukázaly být vysoce efektivními u revmatických onemocnění (certolizumab pegol, etanercept), ale v případě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla jejich protizánětlivá efektivita podobná placebo. Pravdou je, že struktura etanerceptu nebo certolizumabu je však zcela odlišná, nikoli podobná struktuře infliximabu. S podobnými obavami můžeme pohlížet i na riziko indukce vedlejších a nežádoucích účinků biosimilárního infliximabu. I malá změna v terciární struktuře léku může mít závažný

vliv například na spuštění autoimunitních reakcí. Nelze vyloučit, že můj názor je příliš ustrašený a konzervativní. Přesto však jsem přesvědčen, že před povolením užívání biosimilárního infliximabu by v každé zvažované indikaci měla existovat nezávislá data potvrzující bezpečnost a protizánětlivou efektivitu léčby, a to alespoň v krátkodobém horizontu – tj. po dobu 6 měsíců.

V klinické praxi bude biosimilární infliximab dostupný nejprve v několika státech EU včetně ČR. Pevně věřím, že toto velkorysé schválení CHMP, které se prakticky dotýká jen několika chudších zemí EU, není vedeno snahou získat co nejrychleji data o efektivitě a krátkodobé bezpečnosti nového léčiva, a tím nahradit zdouhavá a finančně náročná klinická hodnocení, přičemž teprve poté bude biosimilární infliximab přijat pro klinickou praxi bohatšími státy EU. Bohatší země EU si totiž prodloužily ochranný patent pro originální infliximab o dva roky. Druhou a pozitivní stranou těžé mince a zprávou pro nás je fakt, že zavedení biosimilárního infliximabu zlepší dostupnost biologické terapie pro další pacienty, kteří by jinak museli na biologickou léčbu čekat a jejich zdravotní problémy by musely být řešeny alternativními postupy, včetně terapie chirurgické.

Ať je naše hodnocení tohoto kroku CHMP jakékoli, pečlivé provádění farmakovigilance a uvážlivé zvažování indikace k zahájení

... extrapolaci dat

V současné době je velmi obtížné se k problematice extrapolace dat pro biosimilární infliximab validně vyjadřovat, pro-

Extrapolace indikací

- Není automatická
- Klíčový je mechanismus účinku v indikacích
 - Receptory
 - Aktivní místa
 - ...
 - FK

EDITORIAL

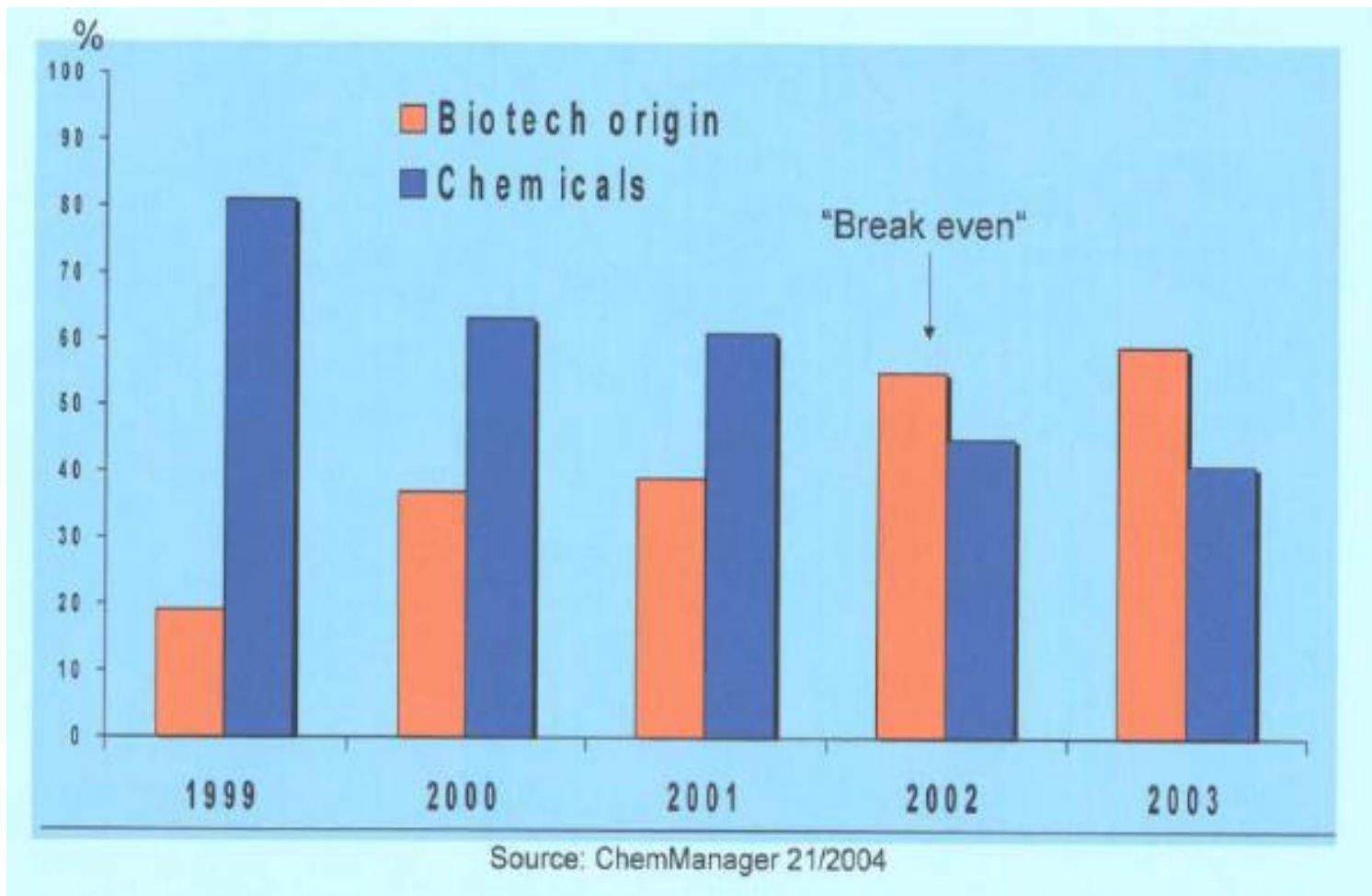


Biosimilars Safe, Effective Alternatives to Originator Biologics

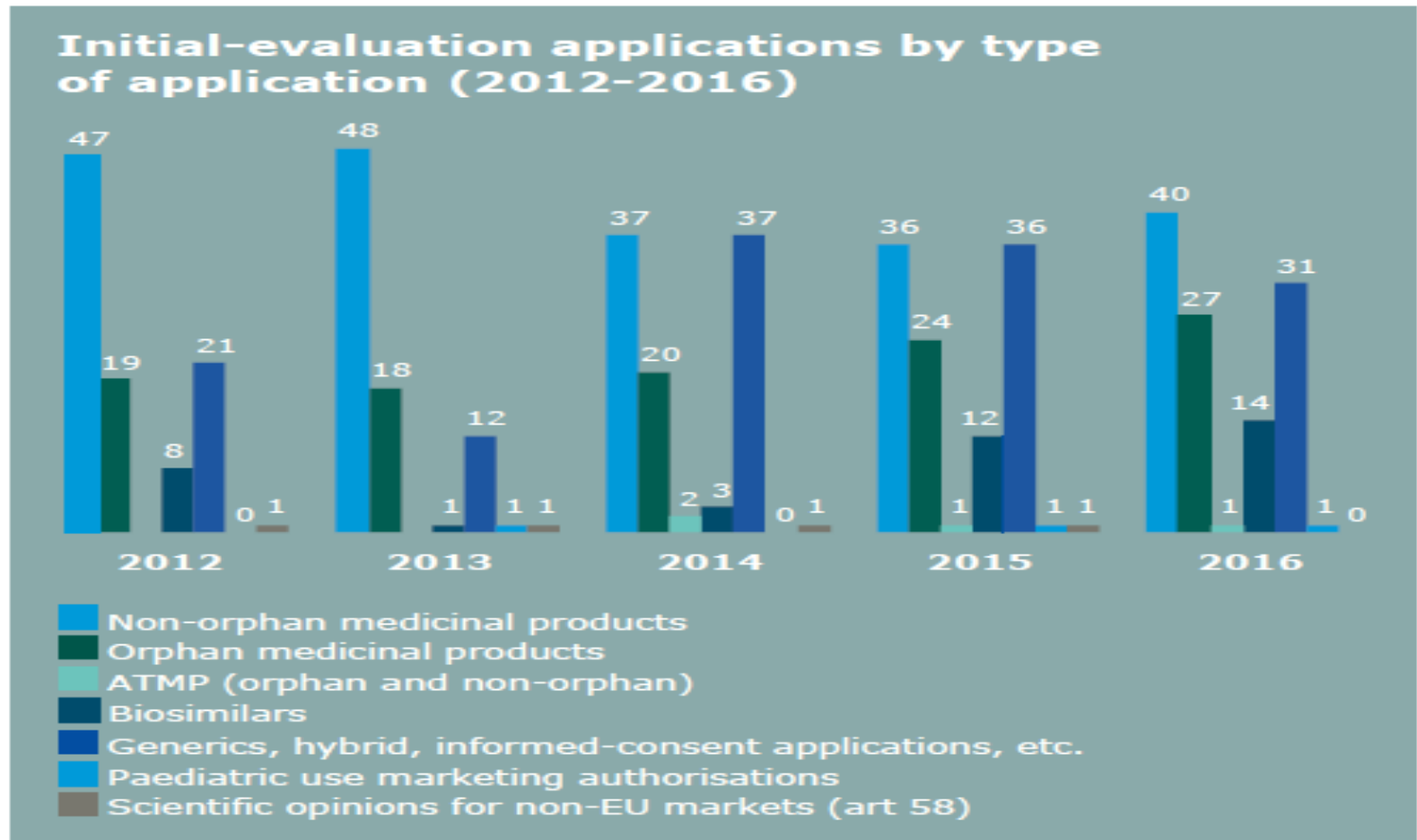
July 23, 2018

Cohen 2018

Od 2002 registrováno více biotech. LP než chemických molekul



EU registrace 2016



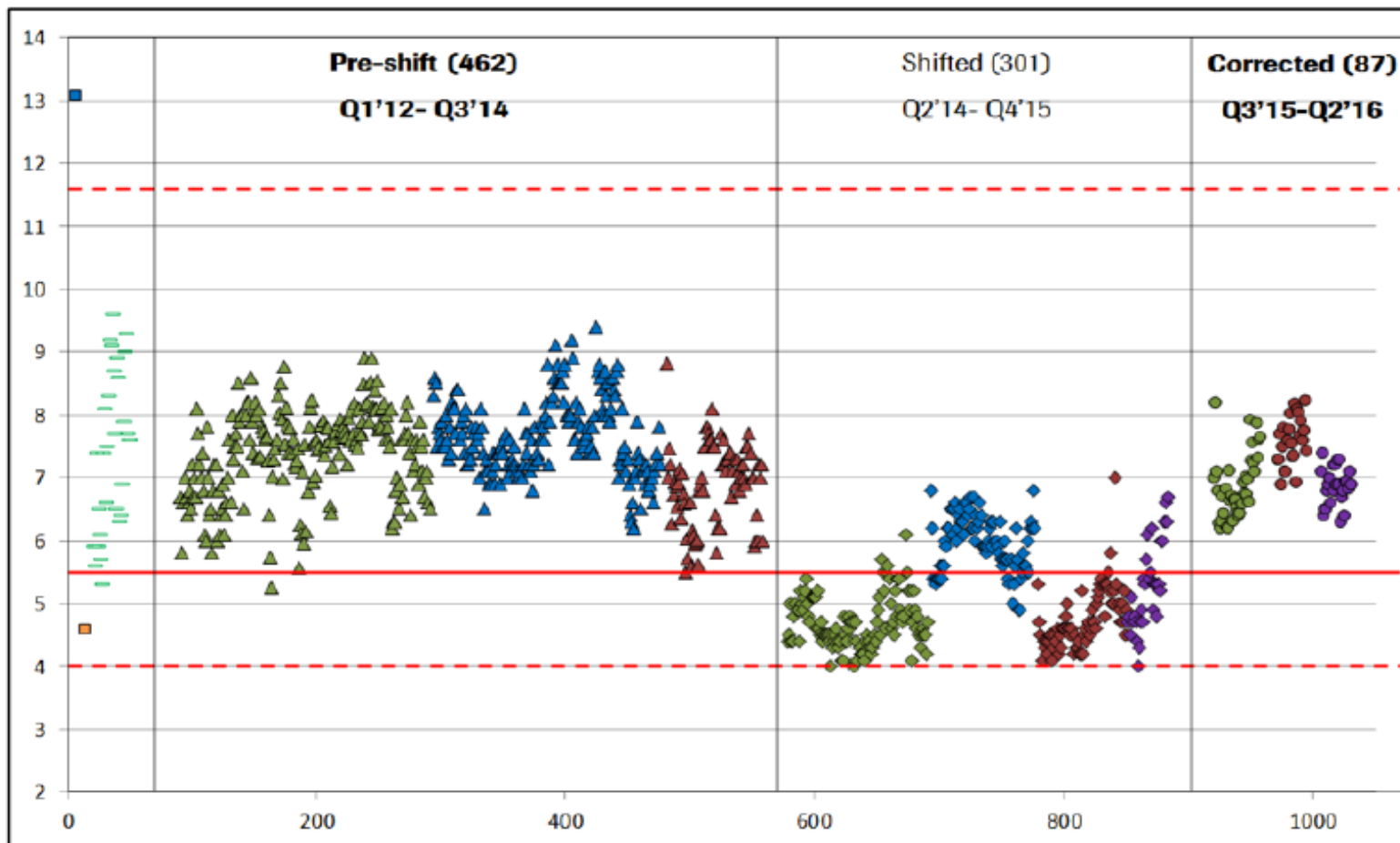
Top 10 (USA, 2003)

Drug by rank	Generic name	Company	2003 Sales (US\$ billions)	Patent Expires
Lipitor	atorvastatin	Pfizer	6.8	2009
Zocor	simvastatin	Merck	4.4	2006
Prevacid	lansoprazole	TAP Pharmaceutical Products	4.0	2009
Procrit	Epoetin alfa	Johnson & Johnson	3.3	2004
Zyprexa	olanzapine	Eli Lilly	3.2	2011
Epogen	Epoetin alfa	Amgen	3.1	2004
Nexium	esomeprazole	AstraZenica	3.1	2008
Zoloft	sertraline	Pfizer	2.9	2006
Celebrex	celecoxib	Pfizer	2.6	2010
Neurontin	gabapentin	Pfizer	2.4	2005

Top 10 (USA, 2017)

No.	Company / Companies	Product Name	Active Ingredient	Main Therapeutic Indication	2017 Revenue in Millions (USD)
1	AbbVie Inc. , Eisai	Humira®	Adalimumab	Immunology (Organ Transplant, Arthritis etc.)	18,946
2	Amgen , Pfizer Inc. , Takeda	Enbrel®	Etanercept	Immunology (Organ Transplant, Arthritis etc.)	8,262
3	Regeneron , Bayer	Eylea	Aflibercept	Ophthalmology	8,260
4	Celgene	Revlimid	Lenalidomide	Oncology	8,187
5	Roche	MabThera®/Rituxan®	Rituximab	Oncology	7,831
6	Johnson & Johnson , Merck , Mitsubishi Tanabe	Remicade®	Infliximab	Autoimmune Disorders	7,784
7	Roche	Herceptin®	Trastuzumab	Oncology	7,435
8	Bristol-Myers Squibb , Pfizer Inc.	Eliquis®	Apixaban	Cardiovascular Diseases	7,395
9	Roche	Avastin®	Bevacizumab	Oncology	7,089
10	Bayer , Johnson & Johnson	Xarelto™	Rivaroxaban	Cardiovascular Diseases	6,590

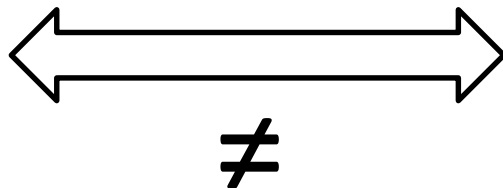
Biologické léky – změna výrobního procesu ovlivňující účinek – ADCC - Herceptin



Vývoj regulačního systému

- U generik se požadavky v posledních cca 15 letech zpřísnily
- Současné požadavky – od roku 2006

**In vivo test
podobnosti
(=SHODNOST)
PŘÍPRAVKU**



**KLINICKÁ
VÝZNAMNOST**

Vývoj regulačního systému - generika

- Příklad – generika simvastatinu (aktivní metabolity)
- Současné požadavky – od roku 2006
 - Za účinnost – průkaz bioekvivalence pro simvastatin

Generika simvastatinu

- 2001 –simvastatin BE
 - B-OH metabolit C_{max} 70-143%
- 2002 simvastatin NENÍ BE, nízké C_{max}
 - B-OH metabolite BE
- 2003 simvastatin NENÍ BE (vysoké)
 - B-OH metabolit BE
- 2003 simvastatin NENÍ BE (vysoké)
 - B-OH metabolit BE
- 2004 simvastatin NENÍ BE nízké C_{max}
 - B-OH metabolit BE

Generika simvastatinu

- 2005 simvastatin NENÍ BE (vysoké)
 - B-OH metabolit BE
- 2005 simvastatin i metabolit BE
- 2006 simvastatin NENÍ BE nízké C_{max}
 - B-OH metabolit BE
- 2006 simvastatin i metabolit BE
- 2006 simvastatin i metabolit BE
- Q+A document stanovuje požadavek BE pro mateřskou látku

Generika simvastatinu

- 2007 simvastatin i metabolit BE
- 2007 simvastatin NENÍ BE (vysoké)
 - B-OH metabolit BE
- 2008 simvastatin i metabolit BE
- 2008 simvastatin NENÍ BE (nízké C_{max})
 - B-OH metabolit nestanoven
- 2008 simvastatin BE

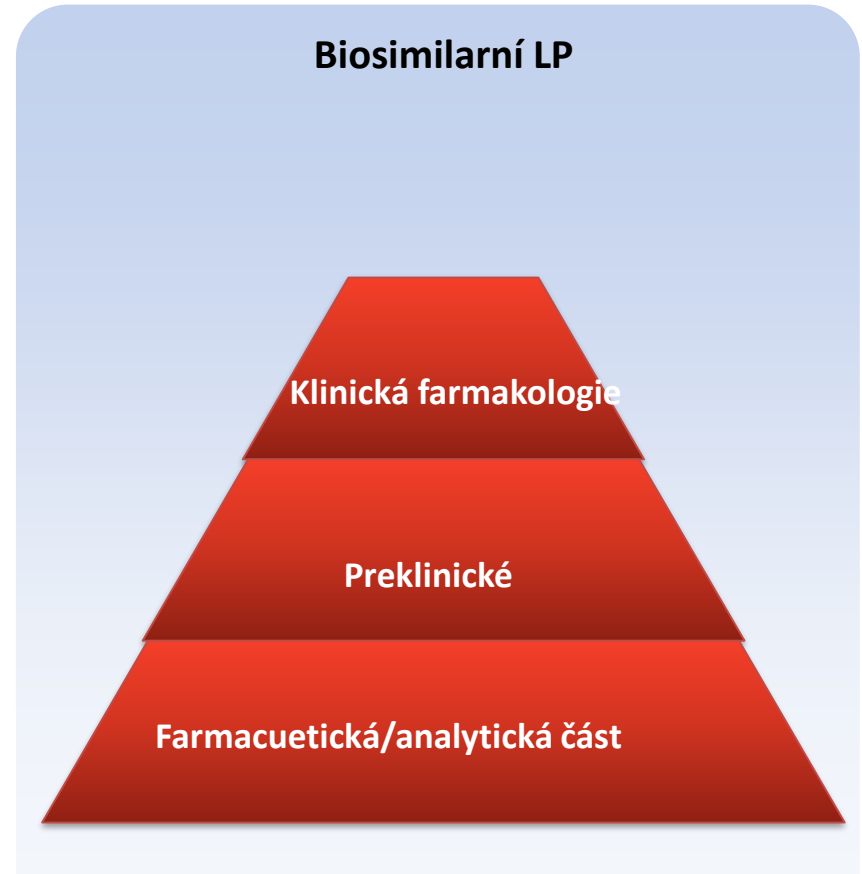
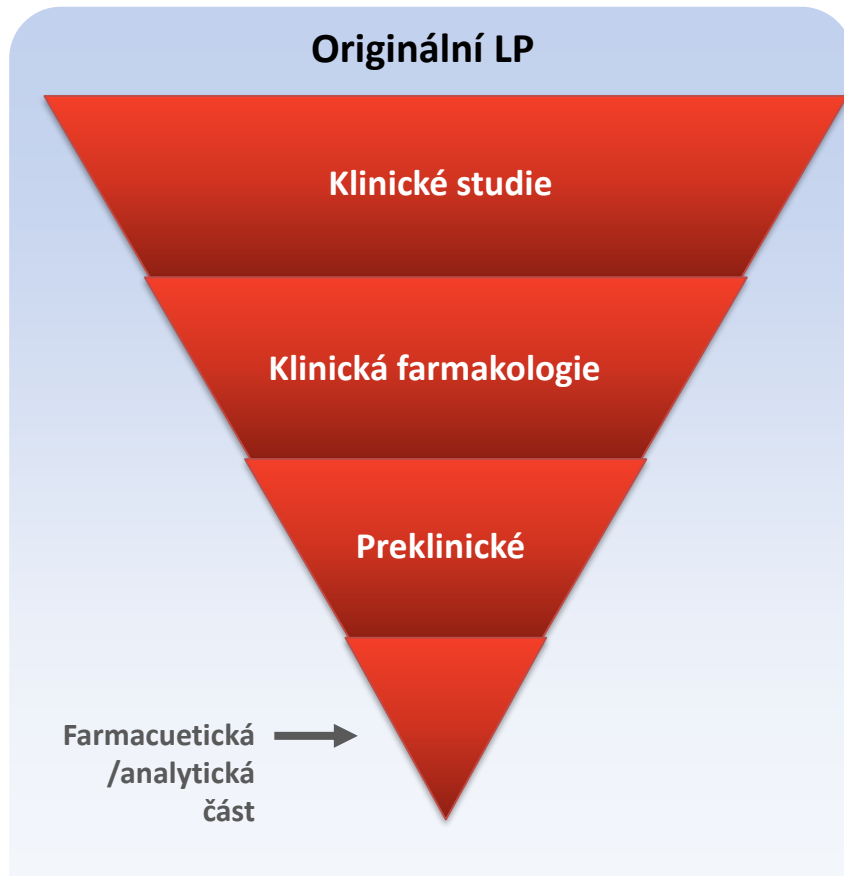
Klinické studie u biosimilárních LP

- Plánovány odhalit rozdíly v účinnostních parametrech v definovaný čas od zahájení léčby
- Nemají dostatečnou senzitivitu přímo popsat
 - Rozdíly v imunogenicitě
 - ...tzn bezpečnosti, dlouhodobé účinnosti
 - Popsat zaměnitelnost

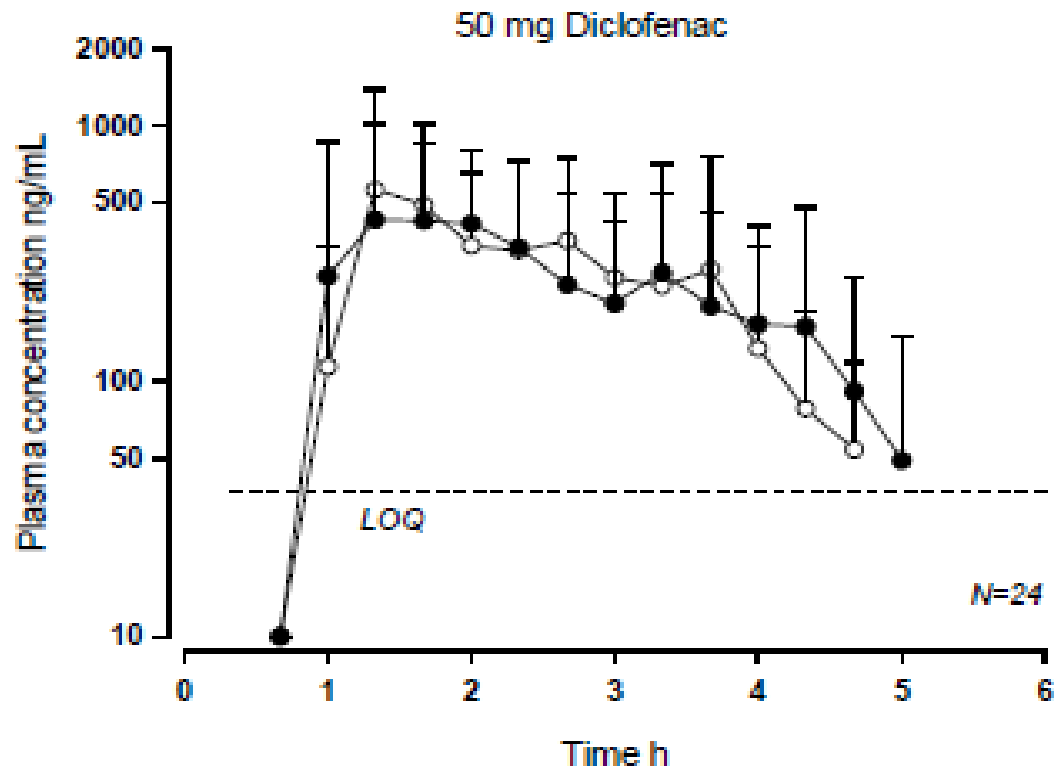
Stačí PK/PD studie?

- Příklady, kdy mohou u biosimilar **komparativní PK/PD data postačovat** (nebude nutná klinická studie?)
 - Biosim. insulin (euglycaemic clamp test)
 - low molecular-weight heparins (anti-FXa, anti-FIIa)
 - G-CSF/filgrastim (absolute neutrophil count)
 - teriparatid (PK data)

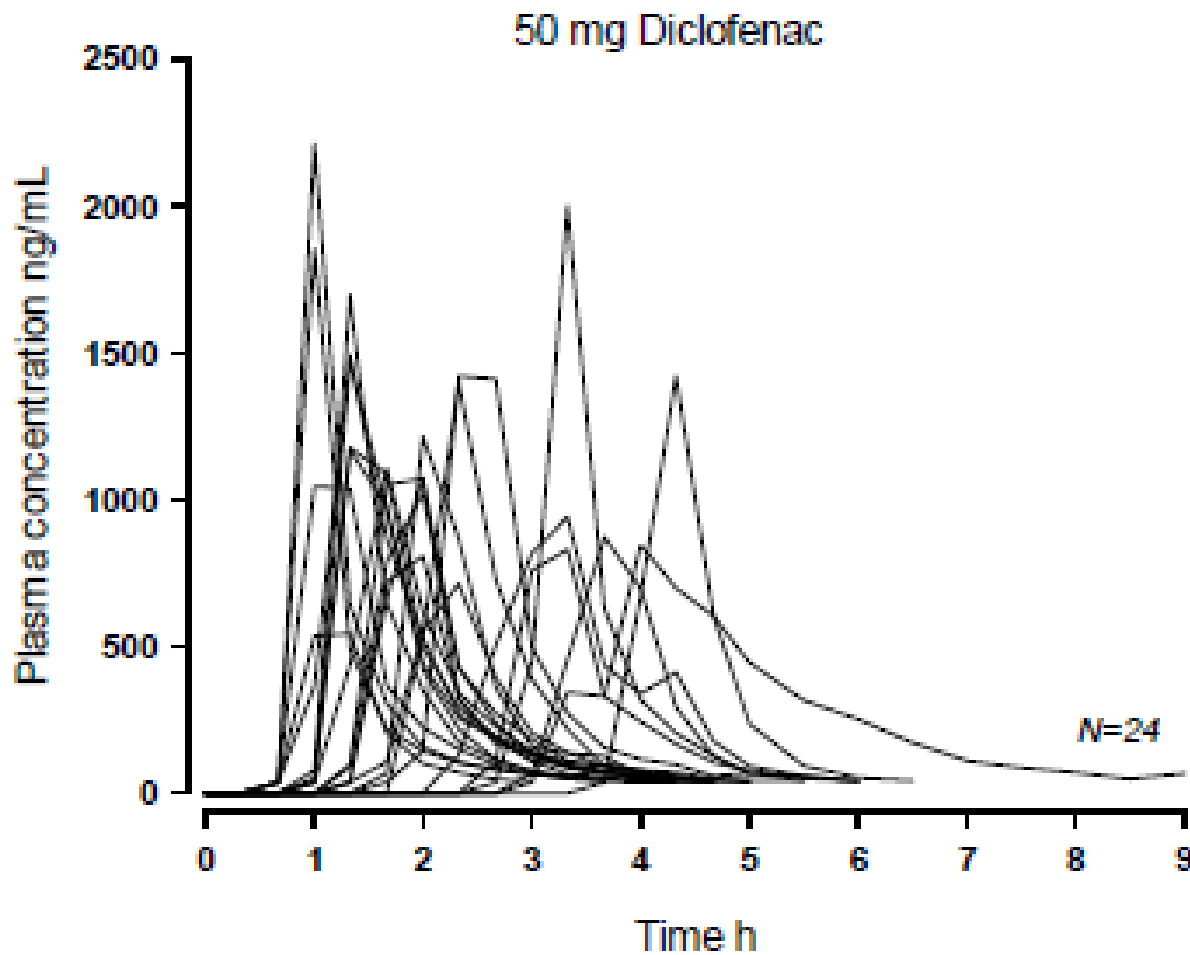
Stačí PK/PD studie?



Zaměnitelnost/nahraditelnost vs. Ekvivalence/similarita



Zaměnitelnost/nahraditelnost vs. Ekvivalence/similarita



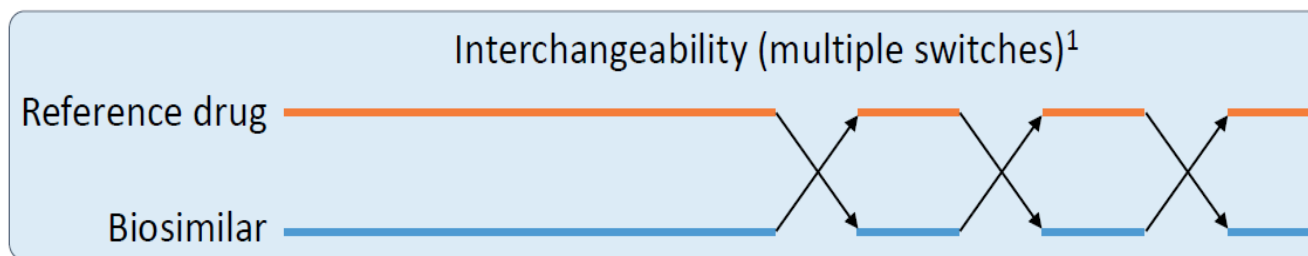
Zaměnitelnost, nahraditelnost

- Biosimilarita \neq nahraditelnost (EU, FDA)
- EMA/CHMP nahraditelnost neposuzuje
- FDA Draft Guidance for Industry.
Considerations in Demonstrating
Interchangeability With a Reference Product.
Jan 2017

Zaměnitelnost, nahraditelnost








- V EU stanoviska národní agentur (DE, FI, NL, NO)
- Záměna za biosimilární přípravek zaregistrovaný v EU – neočekává se dopad na imunogenicitu nebo E/S

Jak studovat nahraditelnost?



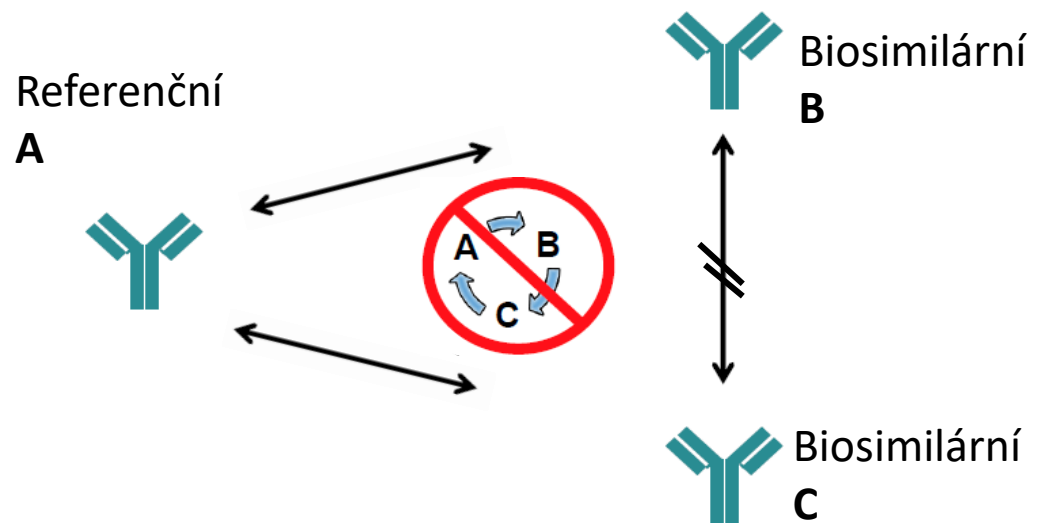
Imunogenicita?

Příklady biosimilars se studiiemi nahraditelnosti

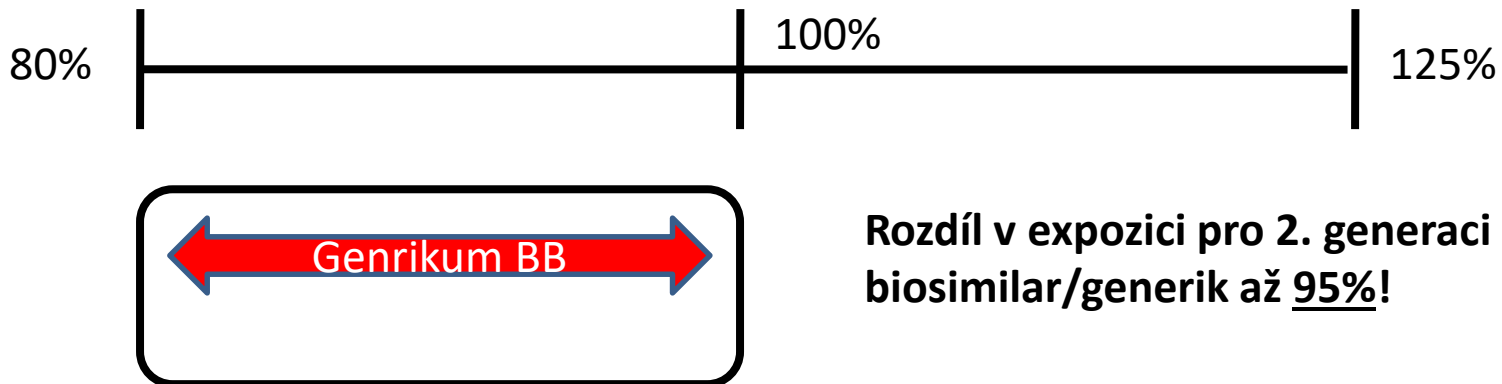
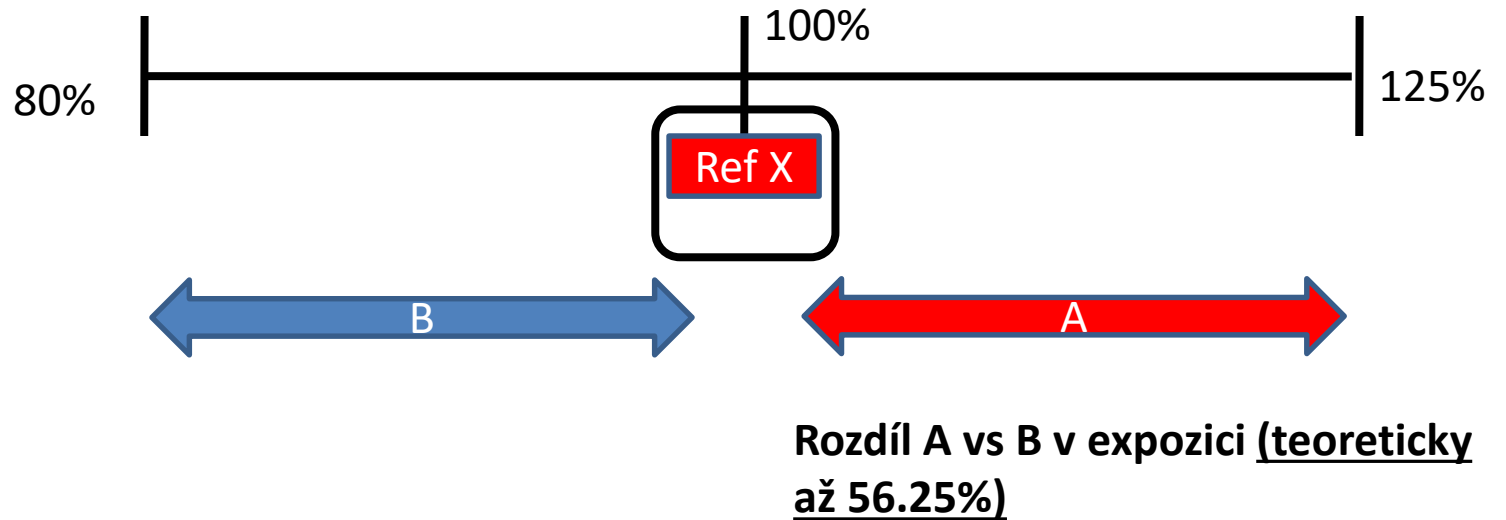
Trials	Blind.	Arms	Switch phase	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab PLANETRA (n=617) and PLANETAS (n=257) SB4 vs etanercept (n=498) CHS-0214 vs etanercept (RA=620, PsO=496) CT-P10 vs rituximab CT-P13 (n=302) GP2015 vs etanercept (EQUIRA) (RA=366) 	OL extension	Two–One	Switch to biosimilar open-label extension (single arm)	
<ul style="list-style-type: none"> SB2 vs infliximab (n=584) SB5 vs adalimumab (n=490) 	DB	Two–Three	Switch to 3 arm study; biosimilar arm continues, originator arm splits into originator and biosimilar arm	
<ul style="list-style-type: none"> DWP422 vs etanercept (n=38) HD203 vs etanercept (n=294) LBEC0101 vs etanercept (n=372) 	DB	Two	Cross-over switch (two arms) (with washout period between cross-over)	
<ul style="list-style-type: none"> TuNEX vs etanercept (n=98) 	OL	Two	Cross-over switch (two arms) (with washout period between cross-over)	
<ul style="list-style-type: none"> GP2015 vs etanercept (EGALITY) (PSO=531) 	DB	Two–Four	Transition to four arm study: each arm splits into two arms – one continues and one undergoes repeated switching	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab NOR-SWITCH (n=500), SIMILAR (n=330) M923 vs adalimumab 	DB	One–Two	Split into two arm (one continues, one switches)	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab (BIO-SWITCH, n=200) 	OL	One–Two	Split into two arm (one continues, one switches)	

Zaměnitelnost

Není optimální mezi více biosimilárními přípravky, legislativně ani není přípustné porovnávat přípravek s více referenčními...



„Bioequivalence drift“



Závěry

- FK je klíčovou částí klinické dokumentace u generik a biosimilars, které nemají vlastní přímý průkaz účinnosti a bezpečnosti
- Míra evidence podoby je shodná jako u originálních LP
- Při záměně – pozor na drift
- Věnujte prosím pozornost hlášení NÚ
 - u biosimilars chráněný název/šarže

Děkuji Vám