

Czym są biologiczne leki referencyjne i biopodobne

Dr nauk farm Leszek Borkowski

Szpital Wolski

Warszawa 27.02.2018, godz. 10,00

Nie biorównoważne a biopodobne

- **W przypadku produktów biologicznych oraz biopodobnych ze względu na proces wytwarzania niemożliwe jest osiągnięcie biorównoważności – z tego powodu dla oceny dopuszczalności rejestracji produktów biopodobnych stosuje się pojęcie biopodobieństwa.**
- **Celem procedury rejestracji jest więc w istocie zapewnienie, że zamiana leków w trakcie terapii nie odbije się negatywnie na pacjencie.**
- Raport opracowany wspólnie przez Europejską Agencję Leków i Komisję Europejską.
- Przewodnik dla personelu medycznego, str. 7

Leki biologiczne biopodobne

- **Pani dyr. Beata Karasińska dyrektor leków biologicznych firma Sandoz/ Menedzer Zdrowia 10/2017/:**
- O obawy związane z lekami biopodobnymi są nieuzasadnione, skuteczność i bezpieczeństwo biopodobnych i oryginalnych są takie same.
- **Struktura pierwszorzędowa jest identyczna leku biopodobnego z referencyjnym wzorcem.**
- Struktura II-rzędowa jest niemożliwa do odróżnienia.

Biologiczne leki biopodobne

- **Helen McBride dyrektor ds. badań w firmie Amgen w wywiadzie dla Pulsu Medycyny z 04.10.2017 nr 14/345/ mówi przy otrzymywaniu leków biopodobnych :**
 - **korzystamy z tych samych zakładów produkcyjnych;**
 - **korzystamy z tych samych linii produkcyjnych;**
 - **korzystamy z tych samych ekspertów;**
 - **korzystamy z tych samych systemów kontroli jakości**
 - **Nie ma żadnych różnic w przypadku biologicznych leków oryginalnych i biopodobnych.**
- **Wielu lekarzy ma już własne doświadczenia z lekami biopodobnymi i od wielu lat obserwuje ich skuteczność**

Biologiczne leki biopodobne

- **Firma Biogen**, kolejny potentat, która przez 30 lat dostarczała złożone oryginalne leki biologiczne **posiada i wykorzystuje swoje możliwości produkcyjne i dogłębną wiedzę naukową potrzebną do zapewnienia ciągłej produkcji wysokiej jakości leków biopodobnych** / dane z oficjalnej strony internetowej firmy Biogen 16.11.2017/.

Biologiczne leki biopodobne

- **Biologiczne leki biopodobne są tańsze od biologicznych leków referencyjnych.**
 - Ich wykorzystanie:
 - - **ogranicza wydatki systemu;**
 - - **pozwała leczyć więcej chorych za te same pieniądze.**

Przy lekach biologicznych referencyjnych i biopodobnych dyskutujemy

- - Zmienność struktury;
- - Immunogenność;
- - Ekstrapolacja wskazań;
- - Substytucja

Ciągłe **zmiany struktury** dotyczą wszystkich biologicznych leków

- Zmiany w procesie produkcyjnym biologicznych leków referencyjnych **nie spowodowały zmiany etykiety leku „ lek nie identyczny strukturalnie „.**
 - **Wniosek :**
- **Prawie każdy pacjent leczony przewlekłe biologicznym lekiem referencyjnym otrzymał więcej niż jedną wersję tego samego produktu leczniczego.**

Zmienność struktury biologicznych leków

- **Porównując szarże tego samego biologicznego leku referencyjnego mamy akceptowalne różnice. Referencyjny lek biologiczny dzisiaj i 15 lat temu to nie są w 100% identyczne leki.**
- W przypadku większości powszechnie stosowanych biologicznych leków referencyjnych od momentu ich dopuszczenia do obrotu do dnia dzisiejszego wprowadzono szereg zmian w ich procesie wytwarzania, które skutkowały także niewielkimi zmianami w ich strukturze i aktywności terapeutycznej.
- Przykłady :
 - 1/ **Inflixymab** 1999r do czerwca 2017 było **190 zmian**
 - 2/ **Folitropin alfa** 1995r do czerwca 2017 **130 zmian**
 - 3/ **Rituximab** 1998 r do czerwca 2017 **100 zmian**

Immunogenność – biologiczne leki

Badanie immunogenności leku referencyjnego i biopodobnego odbywa się na każdym etapie badań nad lekiem.

Zakres badań przed rejestracją leku dotyczy:

- 1/ częstość występowania przeciwciał / ADA-przeciwciała przeciwko lekowi /;
- 2/ miano przeciwciał ADA;
- 3/ zdolność do neutralizowania leku / NAB-przeciwciała neutralizujące/;
- 4/ utrzymywanie się ADA ;
- 5/ zależność pomiędzy występowaniem przeciwciał ADA a skutecznością i bezpieczeństwem leku.

Piśmiennictwo

- / Brinks, V 2013. GaBIJournal;2(4):188–93. Available from <http://gabi-journal.net/immunogenicity-of-biosimilar-monoclonal-antibodies.html>; Chamberlain, P 2013. Bioanalysis;5(5):561–574; EM Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1/2014 [online]. Available from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- FDA Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product 2015 [online] Available from URL: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf /.

Immunogenność – biologiczne leki

- **Immunogenność dotyczy w takim samym stopniu biologicznego leku referencyjnego jak i biopodobnego.**
- Nie znam przypadku aby w ciągu ostatnich 11 lat wycofano z powodu immunogenności lek biopodobny.

Ekstrapolacja wskazań

- Reguły pozwalające na ekstrapolacje wskazań w procedurze centralnej po uprzednim potwierdzeniu :
 - **1/ identycznego mechanizmu działania,**
 - **2/ potwierdzenia immunogenności, bezpieczeństwa stosowania,**
 - **3/ skuteczności terapeutycznej,**
 - **4 / dobrej jakości leku,**

Rodzaje substytucji biologicznych leków referencyjnych na biologiczne leki biopodobne

Rodzaje stosowanej substytucji:

1. Ciągłe leczenie jednym lub drugim.
 2. Jeden lub drugi - stosowanie przemiennie.
 3. Substytucja stałego fragmentu istotnego klinicznie zawarta w różnych biologicznych lekach : przeciwciała monoklonalne chimeryzowane, humanizowane, białka fuzyjne / Simponi, Remsima, Remicade, Enbrel – leczenie RZS /.
- **Odpowiedź na to pytanie udziela życie i praktyka kliniczna w odniesieniu do konkretnego produktu leczniczego w oparciu o konkretne badania kliniczne i doświadczenie terapeutyczne jednostki referencyjnej.**
 - **European Society of Medical Oncology ESMO rekomenduje aby ewentualną decyzję o substytucji leku dla pacjenta podejmował lekarz zgodnie do sytuacji klinicznej. Automatyczna substytucja w ich przekonaniu nie jest rekomendowana.**

Substytucja biologicznego leku referencyjnego na biopodobny

- **Do praktyki klinicznej należą zamiany leków biologicznych o innej budowie, ale tym samym efekcie klinicznym u pacjentów leczonych przewlekle.**
- **Anty-TNF w chorobach reumatycznych (np. w RZS)**
- **Zmiana jednego anty-TNF na drugi anty-TNF jest rekomendowana w sytuacji nieskuteczności lub działań niepożądanych**
- **Wyniki badań wskazują, że zamiany pomiędzy anty-TNF są bezpieczne i skuteczne**
- **The safety of switching between therapeutic proteins; Hans C Ebbers i wsp.; 2012.**

Substytucja biologicznego leku referencyjnego na biopodobny

- Badania reakcji krzyżowej u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit po zastosowaniu biologicznego leku biopodobnego **Remsimy / Infliksymab** / u pacjentów uprzednio leczonych biologicznym lekiem referencyjnym **Remicade / Infliksymab**/ wykazały podobną immunogenność obu leków.
- **Piśmiennictwo : Shormron Ben-Horin: Cross-immunogenicity: antibodies to infliksymab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Resima. BMJ 2015/.**

Substytucja biologicznego leku referencyjnego na biopodobny

- Analiza wyników 58 badań na łącznej liczbie ok. 12 tyś pacjentów w zamiennym stosowaniu **hormonów wzrostu, erytropetyny, G-CSF** nie wpłynęła na bezpieczeństwo terapii, nie odnotowano działań niepożądanych związanych ze zmianą leku / Ebbers H.: The safety of switching between therapeutic proteins. Expert Opin. Biol. Ther. 2012,12/11, 1473-1485/.

Substytucja biologicznego leku referencyjnego na biopodobny

- **Badania kliniczne** przeprowadzone na kilkunastu tysiącach pacjentów potwierdziły, że **zamienne stosowanie biologicznych leków referencyjnych i biopodobnych**, takich jak:
 - hormon wzrostu,
 - erytropoetyna,
 - filgrastym,
 - infliksymab;
- **jest możliwe** i nie wpływa negatywnie na bezpieczeństwo i skuteczność terapii

Substytucja biologicznego leku referencyjnego na biopodobny

- **Analiza bazy EudraVigilance potwierdza brak zgłoszeń / brak raportów /działań niepożądanych związanych ze zmianą leku biologicznego referencyjnego na biopodobny.**

Gdzie szukać info o działaniach niepożądanych produktu leczniczego np. związanych z substytucją biologicznych leków.

- **Analiza baz:**

1/ EudraVigilance-działania niepożądane ;

**2/ EU PASS Register-rejestr badań
porejestracyjnych w EU;**

3/ Okresowe raporty o bezpieczeństwie PSUR

- **potwierdza brak zgłoszeń / brak raportów
/działań niepożądanych związanych ze zmianą
leku biologicznego referencyjnego na
biopodobny.**

Bardzo dziękuję Państwu za uwagę

- Leszek Borkowski
- E-mail: d@data.pl
- Handy: 604-076-000