



Kiedy lekarz powinien decydować o wyborze terapii oraz klinicznej ocenie korzyści do ryzyka stosowania leków biologicznych lub biopodobnych ?

prof. dr hab. med.. Piotr Fiedor
Warszawski Uniwersytet Medyczny
członek Komitetu Naukowego CHMP- Europejska Agencja Leków

Akademia Dziennikarzy Medycznych '2015
Leki biologiczne a leki biopodobne , czy prawie czyni różnicę?
Centrum Prasowe PAP ul. Bracka 6/8, Warszawa , 29 maja 2015 roku

Produkt leczniczy biologiczny innowacyjny

Produkt leczniczy biologiczny biopodobny

struktura, bezpieczeństwo, skuteczność
(heparyny, insuliny, hormon wzrostu ,erytropoetyny)

IMMUNOGENNOŚĆ !!
ZAMIENNE STOSOWANIE
??

Epo ↑

Filgrastim (Neupogen) ↓

Przyczyny immunogenności

Związane z produktem leczniczym (lekiem)

- Podobieństwo leku do białek endogennych
- Zdolność do tworzenia agregatów przez cząsteczki leku
- Czas leczenia ?
- Dawka terapeutyczna?
- Droga podania
- Substancje pomocnicze
- Stabilność roztworu leku

Związane z pacjentem

Predyspozycje genetyczne

Choroby zapalne

Inne

stosowane jednocześnie leki

Zakażenia

Niewydolność nerek

Możliwe kliniczne następstwa immunogenności

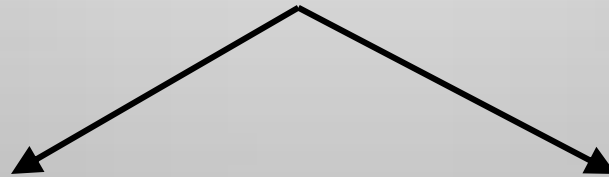
- **Brak następstw** – np. hormon wzrostu
Przeciwciała u 10.8-71,4% pacjentów bez następstw klinicznych
- **Zmiana farmakokinetyki leku** – insulina, przeciwciała monoklonalne
- **Zmniejszenie skuteczności klinicznej leku** – interferon alfa i interferon beta
- **Reakcja krzyżowa z występującym naturalnym/własnym białkiem** –
erytropoetyna
- **Reakcje u pacjentów pozbawionych genów produkujących rekombinowane białko** np. hemofilia A i czynnik VIII
- **Działania niepożądane** immunologiczne (np. reakcje alergiczne)
- Synergia z innymi produktami leczniczymi/procesem chorobowym

IMMUNOGENNOŚĆ – PROBLEM REAKCJI KRZYŻOWYCH

- immunizacja wywołana jednym lekiem powoduje powstanie przeciwciał, które mogą w sposób krzyżowy reagować również z kolejnym, mniej immunogennym lekiem
- początkowe zastosowanie bardziej immunogennego leku wpłynie również na:
skuteczność/farmakokinetykę/bezpieczeństwo innych leków o podobnej budowie

EKSTRAPOLACJA WSKAZAŃ CZY ZAWSZE BEZPIECZNA ?

Ekstrapolacja wskazań może być związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tzn. obniżeniem profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego i leczenia



Wszystkie leki wywołują działania niepożądane

Decyzja o zastosowaniu leków w tym biologicznych jest oparta na ocenie stosunku korzyść/ryzyko

Każdy lek posiada unikalną charakterystykę zawartą w

Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nie wiadomo czy identyczne informacje zebrano dla chorych, u których stosuje się w terapii lek poza wskazaniami lub wskazania zostały ekstrapolowane ???

Produkty lecznicze biologiczne biopodobne

Jak zwiększyć bezpieczeństwo chorych ??

- konieczność informowania lekarzy o wskazaniach rejestracyjnych, ale przede wszystkim o zakresie wykonanych badań dla potrzeb rejestracyjnych
- określenie wskazań opartych całkowicie na wynikach przeprowadzonych badań klinicznych (Evidence Base Medicine)
- określenie wskazań opartych na ekstrapolacji wskazań produktu leczniczego biologicznego innowacyjnego (referencyjnego/oryginalnego)
- analiza i monitorowanie działań niepożądanych w czasie

Monitorowanie Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych Biologicznych Biopodobnych

Wytwarzanie p/ciał PRA[↑] (chory wysokoimmunizowany)

Skutki kliniczne immunogenności



< lub > siła działania produktu leczniczego

Neutralizacja własnych białek

Odczyny alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, choroba surowicza

Nietolerancja na produkt leczniczy

Inne ??? Ca???

Obserwacja 10 letnia wskazuje na wzrost ryzyka działań
niepożądanych o 30% co zmienia profil bezpieczeństwa produktu
leczniczego!!

Raportowanie działań niepożądanych przez Lekarza

Pharmacovigilance = Farmakoczujułość

Czy można zastępować ??

produkty lecznicze biologiczne innowacyjne

produktami leczniczymi biologicznymi biopodobnymi

- Produkty lecznicze biologiczne biopodobne nie są identyczne z produktami leczniczymi biologicznymi innowacyjnymi (referencyjnymi)
- Zamiana może powodować/skutkować zwiększoną immunogennością i obniżeniem/utrata skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii
- Zamiana/zmiana terapii jest zawsze decyzją merytoryczną i wymaga uwzględnienia wszystkich czynników niekorzystnych dla chorego , dlatego podejmuje ją **wyłącznie lekarz** a nie farmaceuta (w szczególnych sytuacjach jedynie po konsultacji z lekarzem prowadzącym chorego)
- Druki informacyjne dla produktów leczniczych biologicznych biopodobnych powinny wskazywać, które informacje o skuteczności i bezpieczeństwie uzyskano w procesie rejestracji
- Pełna informacja o produkcie leczniczym dla chorego i świadoma zgoda na rozpoczęcie lub zmianę terapii

The Perspective of Interchangeability



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 September 2012
EMA/837805/2011

Questions and answers

Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)

Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably?

The EMA evaluates biosimilar medicines for authorisation purposes. The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. For questions related to switching from one biological medicine to another, patients should speak to their doctor and pharmacist.

WNIOSKI

- Znaczenie immunogenności biofarmaceutyków w praktyce klinicznej !!
- Konieczne jest monitorowanie immunogenności leku biologicznego i raportowanie działań niepożądanych przez Lekarza
- Produkty lecznicze biologiczne biopodobne nie przechodzą pełnego programu badań rejestracyjnych; konieczne jest więc staranne monitorowanie bezpieczeństwa w praktyce klinicznej.
- Nie należy stosować zamiennie produktów leczniczych biologicznych biopodobnych u jednego chorego !!
- Nie należy ekstrapolować wskazań z produktów leczniczych biologicznych innowacyjnych (referencyjnych) na produkty lecznicze biologiczne biopodobne przeciwnowotworowe w populacjach chorych leczonych w zakresach różnych wskazań nawet w obrębie tego samego nowotworu o ile nie były przeprowadzone badania kliniczne w każdym z tych wskazań i subpopulacji w odniesieniu do produktu leczniczego innowacyjnego (referencyjnego)
- Lekarz decyduje o skutecznej terapii i bezpieczeństwie chorego

PODSUMOWANIE

1. Produkt leczniczy biologiczny biopodobny **nie jest** tzw. **”produktem leczniczym generycznym z identyczną substancją czynną”** i **nie może być zamieniany** (tylko w szczególnych sytuacjach) z produktem leczniczym biologicznym innowacyjnym (oryginalnym /referencyjnym)
2. Prawo Farmaceutyczne powinno regulować brak możliwości zamiany (FR od 2007r.)
1. **Lekarz podejmuje decyzję o terapii i ewentualnej zmianie/zastąpieniu produktu leczniczego biologicznego innowacyjnego w uzasadnionych klinicznie przypadkach**

