



Leki biologiczne oryginalne i odtwórcze w aspekcie ich zamiennego stosowania



Dr hab. n. farm. Włodzimierz Bialik
Śląski Uniwersytet Medyczny

Motto

(**EMA Executive Director
Thomas Lonngren**)

„Niemożliwym jest abyśmy mogli zagwarantować zamiennność biosimilaru z lekiem oryginalnym”

APM Health Europe (Nick Smith) interview with Thomas Lonngren. Posted Friday 21 July 2006 04:00 GMT at: (<http://www.apmhealtheurope.com/story.php?deptPage=3&numero=3250>)

Kilka „definicji” leków biopodobnych wg *Annals of Oncology* (2007)

- Biosimilar, biogeneryki, leki biopodobne, „follow on biologics” to :
 - „Alternatywne wersje produktów biologicznych”,
 - „Nowe środki biofarmaceutyczne, które są podobne, ale nie identyczne, jak referencyjne produkty biofarmaceutyczne”,
 - „Unikatowe związki, które nie są generycznymi wersjami innowacyjnych biofarmaceutyków”
 - „Nowe nie innowacyjne produkty o ograniczonej klinicznej charakterystyce w momencie rejestracji”

VI Uroczysty Obiad Czwartkowy

Specyfika leków biologicznych i biopodobnych w polityce refundacyjnej i cenowej

Warszawa, 16 września 2010



Temat

Leki biologiczne oryginalne i odtwórcze w aspekcie ich zamiennego stosowania

Prelegent

Włodzimierz Bialik

Strona

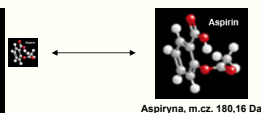
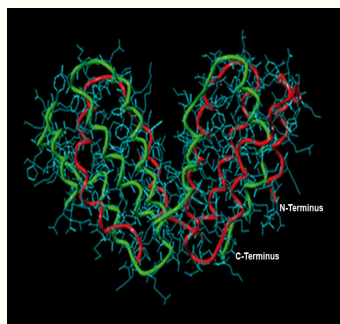
2 z 8

www.ceestahc.org

		Lek biotechnologiczny	Lek chemiczny
właściwości	wielkość	duży	mały
	struktura	złożona	prosta
	stabilność	niestabilny	stabilny
	modyfikacje	wiele możliwości	ściśle określone
wytwarzanie	Unikalna linia żywych komórek, niemożliwe uzyskanie identycznej kopii	Określony proces chemiczny, identyczna kopia możliwa do uzyskania	
charakterystyka	Złożona struktura trudna do scharakteryzowania	Określona struktura, prosta charakterystyka	
stabilność	wrażliwy (łatwiej uszkodzić)	stabilny	
immunogenność	wysoki potencjał	niski potencjał	

Złożoność struktury leków biotechnologicznych

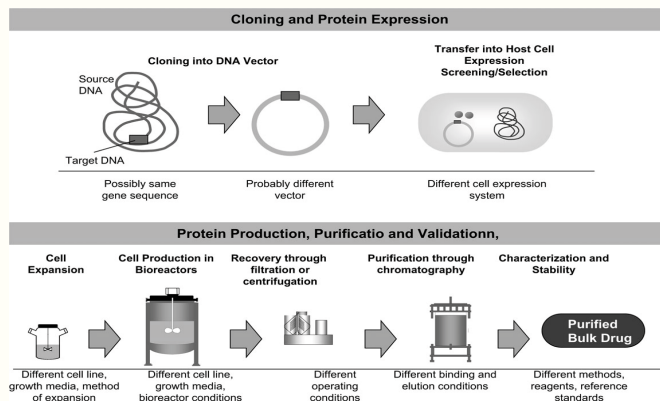
(Istotny wpływ struktury na właściwości białka)



Inne	Masa cząsteczki (Da)
Insulina	5734
Filgrastym	18 800
Ludzki hormon wzrostu	22100
Darbepoetyna	37 000
Czynnik VIII	284 000

Źródła: Kuhlmann and Covic Nephrol Dial Transplant 2006; 21(S5):v4 and Fraunhofer IGB (Interferon Beta)

Produkcja rekombinowanych białek (produkt to sposób wytwarzania)



Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars, Annals of Oncology, 2007; 1-9



Porównanie biosimilarów erytropoetyny* pochodzących spoza UE (I)

Sample	Concentration (IU/ml)	Country*
IA	2,000	Korea
IB	4,000	Korea
IIA	2,000	Korea
IIB	10,000	Korea
IIIA	2,000	Korea
IIIB	10,000	Korea
IV	2,000	Argentina
V	10,000	Argentina
VI	4,000	India
VII	10,000	China
VIII		China

*Location where the marketed samples were obtained.

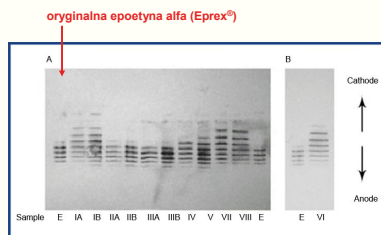


Figure 1. Isoelectric Focusing / Western Blot. Isoform distribution of each sample is shown. For comparison, the Eprex® (E) control is shown in the first and last lanes of Figure A and in the first lane of Figure B.

* Schellekens H. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl. 4): IV31

Porównanie biosimilarów erytropoetyny* pochodzących spoza UE (II)

- Materiał : 36 próbek zakupionych w aptekach 14 krajów
- Nazwy handlowe : Alfa Epoetina (standard), Epocim, Epokine, Eporon, Eposino, Epoyet, Eritromax, Espogen, Gerepo, Hemapo, Hemax, Hypercrit, Renogen, Vintor, Wepox i Zyrop
- Wyniki :
 - 32 próbki nie spełniały wymagań Unii Europejskiej
 - 17 próbek zawierało ponad 4% agregatów (dopuszczalne 2%)
 - 2 próbki zawierały endotoksyny
 - In vivo aktywność zawierała się pomiędzy 48% - 163% (względem standardu Alfa Epoetina)

*A. Singh i wsp.: Gaps in the quality and potential safety of biosimilar epoetins ... Abstract nr 49, 13 Kongres EAHP, 2008

Kwestia immunogenności leków biotechnologicznych

(Przykład epoetyny alfa (aplazja układu czerwonych - PRCA*)

- W 1998 w wielu krajach (poza USA) z roztworu stabilizującego epoetynę alfa (Erypo®, Eprex®) usunięto ludzką albuminę, zastępując ją tenzydem (polisorbatem-80) i glicyną
- Od tego czasu zaobserwowano w Europie zwiększoną liczbę występowania przypadków PRCA
- Ten rodzaj PRCA był następstwem wytworzenia przeciwciał neutralizujących erytropoetynę, reagujących krzyżowo ze wszystkimi dostępnymi komercyjnie erytropoetynami



Cząsteczka tenzydu

* Casadevall and Rossert Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18: 381



Stanowisko EU i EMEA w sprawie rejestracji leków biopodobnych



- Dyrektywa Parlamentu UE 2004/27/EC : leki biopodobne traktowane w szczególny sposób
 - *Leki biopodobne powinny być rejestrowane według innej procedury niż leki generyczne*



- EMEA (2005) : zbiór zaleceń zmierzających do prawnego uregulowania (ciągłe modyfikacje)
 - *„... leki biopodobne nie są lekami generycznymi ...”*

* EMEA, Guideline CHMP/437/04, 2005. Available from www.emea.europa.eu. Accessed August 12, 2009.

Procedury rejestracyjne w EU

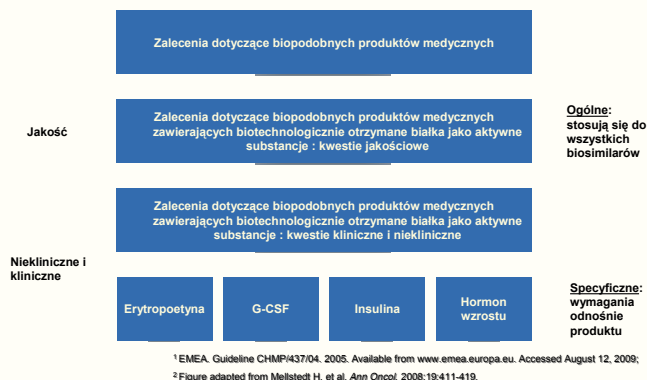
- Procedura narodowa
 - Dla leków rejestrowanych w poszczególnych krajach (największe zróżnicowanie)
- Procedura wzajemnego uznania (MRP)
 - Lek już zarejestrowany w jednym z krajów Unii (tzw. Reference Member State)
- Procedura zdecentralizowana (DCP)
 - Równoległa rejestracja w kilku krajach leku jeszcze w EU nie zarejestrowanego
- **Procedura scentralizowana (CP)**
 - Szczególny typ procedury

Procedura scentralizowana

- Wprowadzona w roku 1995
- Stworzona jako obowiązkowa dla leków biotechnologicznych
- Zasadniczy cel : zapewnienie możliwie najlepszej oceny, bezpieczeństwa i skuteczności przez wysokiej klasy ekspertów unijnych
- Rozszerzana stopniowo na inne grupy leków (np. nowe aktywne substancje w terapii AIDS, raka, zaburzeń neurodegradacyjnych, cukrzycy)
- Możliwość stosowania dla każdego innowacyjnego produktu (np. z nową substancją aktywną)



Ogólny schemat zaleceń rejestracyjnych EMEA (leki biopodobne)



Szczegółowe zalecenia dla G-CSF¹

Rodzaj badań	Wymagania dla G-CSF
Badania przedkliniczne	<ul style="list-style-type: none"> Porównawcze badania niekliniczne 28-dniowe badania toksykologiczne
Badania PK & PD na ludziach	<ul style="list-style-type: none"> Pojedyncza dawka s.c. and i.v. u zdrowych ochotników ANC i CD34⁺ u zdrowych ochotników
Badania skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Dwuramienne (vs produkt referencyjny) LUB Trójramienne (vs produkt referencyjny + placebo) badanie równoważności w CIN LUB Badania PD u zdrowych ochotników (jeżeli uzasadnione)
Ekstrapolacja	<ul style="list-style-type: none"> TAK – równoważność w CIN pozwala na ekstrapolację do innych wskazań jeżeli mechanizm działania jest taki sam
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> Ocena działań niepożądanych i immunogeniczności w badaniach CIN Sześciomiesięczny follow-up
Zobowiązania po zatwierdzeniu	<ul style="list-style-type: none"> Specyficzny monitoring dla braku skuteczności w ekstrapolowanych warunkach

ANC, absolutna liczba neutrofilii; CIN, neutropenia wywołana chemioterapią; i.v., dożylny; PD, farmakodynamika; PK, farmakokinetyka; s.c. podskórny

¹ EMEA. Guideline Annex CHMP/BWP/31329. 2006. Available from www.emea.europa.eu. Accessed August 12, 2009

Biopodobne filgrastimy

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Kod	Data dopuszczenia
Teva	Tevagrastim	XM02	15.09.2008
Ratiopharm	Ratiograstim	XM02	15.09.2008
Ratiopharm	Filgrastim Ratiopharm	XM02	15.09.2008
CT Arzneimittel	Biograstim	XM02	15.09.2008
Sandoz	Zarzio	EP2006	06.02.2009
Hexal Biotech Forschungs GmbH	Filgrastim Hexal	EP2006	06.02.2009

Produkt referencyjny = Neupogen



A szczegółowo ...

Ekstrapolacja zarejestrowanych wskazań w lekach biopodobnych
(ekstrapolacja oznacza zaaprobowanie leku we wskazaniu, w którym nie został on jeszcze przebadany)

Wskazanie	√ Dane z badań klinicznych ⇒ Ekstrapolowane *		
	Oryginalny G-CSF	Biopodobny G-CSF (XMO2)	Biopodobny G-CSF (EP2006)
Neutropenia wywołana chemioterapią (z wyjątkiem CML i MDS)	√ (n = 3,932)	√ (n = 541)	⇒
Chemioterapia w ostrej białaczce szpikowej	√ (n = 297)	⇒	⇒
Przeszczep komórek macierzystych szpiku	√ (n = 1,802)	⇒	⇒
Zastosowania w pediatrii	√ (n = 1,063)	⇒	⇒
Mobilizacja komórek macierzystych	√ (n = 1,025)	⇒	⇒
Ciężka wrodzona, cykliczna, idiopatyczna neutropenia	√ (n = 1,293)	⇒	⇒
Neutropenia w przebiegu zakażenia wirusem HIV	√ (n = 530)	⇒	⇒

* Wg EMEA w przypadku leków biopodobnych ekstrapolacja danych może być dozwolona, jeżeli mechanizm działania jest taki sam i jest ona odpowiednio uzasadniona.

Przypadek EP2006 (biopodobny G-CSF)

Badanie skuteczności ?

- Jedno badanie w CIN
 - Chemioterapia pacjentek z rakiem piersi (n=170)
 - Jednoramienne, **nieporównawcze** badanie
 - Dodatkowe badanie bezpieczeństwa – skuteczność nie była I rz. punktem końcowym
- EPAR (p25): **"This supportive trial was non comparative and therefore of limited usefulness for the assessment of the comparability of the test and reference products."**
- Ogólnie, 170 włączonych pacjentów

CIN – neutropenia indukowana chemioterapią
* EMEA/CHMP/651339/2008 (H-917-en6Zarzio.pdf)

Rozległy program badań postmarketingowych

- Dodatkowo do rutynowych badań czujności farmakologicznej (EPAR Table 25*)
 - Follow-up u zdrowych ochotników
 - IV faza badania w SCN (12 miesięczne) + rozszerzony follow-up (5 lat)
 - Follow-up u zdrowych dawców w kooperacji z centrami przeszczepów szpiku (5 lat)

SCN – ciężka chroniczna neutropenia

Kwestia substytucji w UE

Problemy z zamiennym stosowaniem leków biotechnologicznych dostrzegło już wiele krajów UE

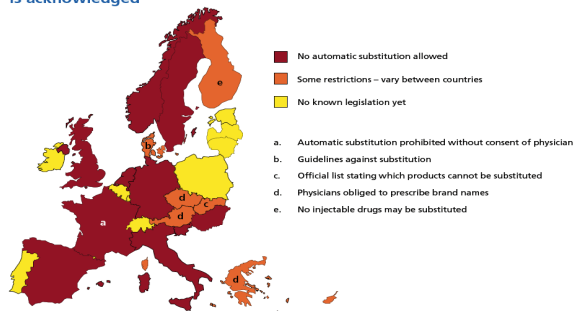
- Francja, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania, Niemcy, Holandia, Węgry, Szwecja, Norwegia, Finlandia, Dania i inne podjęły stosowne kroki by zapobiec automatycznej substytucji leków biotechnologicznych przez leki biopodobne
- Belgia jest kolejnym krajem, który w ubiegłym roku powiększył tę listę





Bardziej szczegółowo ...

Automatic substitution is prevented by several European countries: lack of interchangeability between innovator product and biosimilar is acknowledged^{13,14}

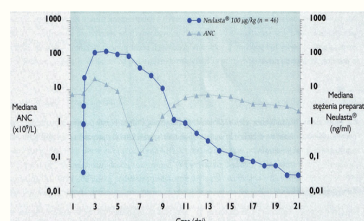
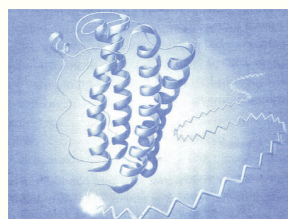


Stanowiska zespołów ekspertów nefrologia (2007), hematologia (2009), onkologia (2009) (kompilacja)

- Leki te nie są identyczne, a ich skuteczność, a szczególnie zależność efektu od dawki, nie jest tak dokładnie określona
- Niewskazane jest automatyczne zastępowanie jednych preparatów przez inne
- Z punktu widzenia nadzoru nad bezpieczeństwem leku istotne jest, aby poszczególny chory był leczony jednym rodzajem preparatu tak, aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu
- Decyzja o zastosowaniu określonego preparatu powinna być podejmowana przez lekarza, a pacjent musi być jej świadomy

A na kłopoty Pegfilgrastim ?

- Modyfikacja filgrastymu (G-CSF) - dołączenie łańcucha PEG (ok. 20 kDa)
 - Zablockowanie wydalania nerkowego – autoregulacyjny mechanizm eliminacji (zależny od ilości neutrofilii)
 - Zwiększenie czasu biologicznego półtrwania - podawanie jeden raz na cykl chemioterapii





Podsumowanie

- Badania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne mogą być niewystarczające aby rejestrować leki biopodobne – wskazane jest uprzednie przeprowadzenie porównawczych badań klinicznych
- Automatyczna substytucja leków biotechnologicznych w Polsce nie powinna być dozwolona – konieczne są stosowne regulacje prawne