

LEKI BIOPODOBNE Z DZISIEJSZEJ PERSPEKTYWY



Magdalena Kaniewska

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych z
Pododdziałem leczenia NCHZJ CSK MSW w Warszawie

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Grażyna
Rydzewska

LEKI BIOPODOBNE

- „Biosimilar drugs” = leki biopodobne
- W USA „follow-on biologics”=„leki bionastępcze”
- Produkty biologicznie podobne do zarejestrowanego już leku
- Produkowane po wygaśnięciu praw patentowych leków oryginalnych

LEKI BIOPODOBNE

- To leki dopuszczone do użycia o zbliżonej jakości, bezpieczeństwie stosowania i skuteczności do już zatwierdzonych preparatów referencyjnych.
- Produkowane są przy użyciu tych samych standardów jakości jak w przypadku nowoczesnych leków biologicznych
- Muszą spełnić rygorystyczne warunki typowe dla oryginalnych preparatów referencyjnych.

WYMOGI REJESTRACYJNE WHO i EMA DLA LEKU BIOPODOBNEGO:

- Dokładna dokumentacja procesu produkcyjnego
- Zbieranie danych dotyczących stabilności preparatu
- Badania przedkliniczne porównujące preparat z lekiem oryginalnym (oceniające cechy fizykochemiczne i biologiczne substancji czynnej)
- Min. 1 badanie przedkliniczne toksykologiczne z użyciem dawki wielokrotnej na zwierzętach

WYMOGI REJESTRACYJNE WHO i EMA DLA LEKU BIOPODOBNEGO:

- Badania oceniające farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu
- Badanie kliniczne typu „head to head” z użyciem pojedynczej dawki preparatu w porównaniu z lekiem oryginalnym
- Badanie immunogenności u ludzi
- Przedstawienie długofalowego planu nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii, który jest ściśle monitorowany

LEKI BIOPODOBNE- WĄTPLIWOŚCI

- Nie jest możliwe tworzenie strukturalne identycznych leków biotechnologicznych, gdy modyfikuje się proces wytwarzania (jest to możliwe w przypadku leków otrzymywanych chemicznie)
- Zmiany strukturalne mogą mieć istotne klinicznie konsekwencje, takie jak zmniejszenie skuteczności i poważne szkodliwe działanie np.: immunogenność

LEKI BIOPODOBNE ZAŁOŻENIA

- Aby zagwarantować, że takie zmiany strukturalne nie przyniosą szkodliwych klinicznych konsekwencji wymagane jest porównanie punkt po punkcie na przedklinicznym i klinicznym poziomie (próby na pacjentach) pomiędzy kandydatem na lek biopodobny a produktem odniesienia
- Tylko gdy spełnione zostaną wymagania prawne dany produkt może zostać uznany za „biopodobny”
- Produkt „biopodobny” NIE JEST generykiem

LEKI BIOPODOBNE

- Temat dyskusji na całym świecie
(bezpieczeństwo terapii, normy regulacyjne,
prawne, ekonomiczne)
- Będą wprowadzone do terapii schorzeń we
wskazaniach odpowiadających ich oryginalnym
produktom
- Niższe koszty leczenia o ok.15-30%=łatwiejszy
dostęp= większa liczba pacjentów będzie mogła
być leczona tymi lekami

LEKI BIOPODOBNE W POLSCE- WĄTPLIWOŚCI w 2013r

- Ekstrapolacja wskazań z badań opartych na populacji pacjentów z chorobami reumatologicznymi- brak danych co do skuteczności leków w populacji pacjentów z NCHZJ
- Brak danych co do jednoczesnej terapii z lekami immunosupresyjnymi
- Możliwe powikłania?????
- Czy jest możliwa zmiana leku biologicznego na lek biopodobny w trakcie rocznej terapii?

ZAŁOŻENIA PRACY

- Oceniono 243 pacjentów, w tym 176 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 67 pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSW w Warszawie od marca 2013r. do września 2015r.
- Wszyscy pacjenci włączeni do Programu NFZ wg obowiązujących zaleceń
- Pacjenci leczeni 3 lekami: Humirą, Remicade lub Inflectrą

CEL PRACY

3 główne punkty końcowe:

1. Ocena uzyskania remisji klinicznej i endoskopowej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego
2. Powikłania w trakcie leczenia biologicznego
3. Ocena nawrotu zaostrzenia i ewentualne ponowne włączenie do leczenia biologicznego

DANE DEMOGRAFICZNE

	CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA	WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO
LICZBA PACJENTÓW	176	67
PŁEĆ:	K: 98/ M: 79	K: 26 / M: 41
WCZEŚNIEJSZA TERAPIA BIOLOGICZNA :	97	16
WCZESNIEJSZE OPERACJE :	105	8
OBJAWY POZAJELITOWE :	65	27
STEROIDOZALEŻNOŚĆ:	155	64
STEROIDOOPORNOŚĆ:	21	3

DANE DEMOGRAFICZNE

	CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA- 176 pacjentów	WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO- 67 pacjentów
ADALIMUMAB- (HUMIRA)	47	
INFLIKSYMAB- (REMICADE)	77	32
INFLIKSYMAB- (INFLECTRA)	52	35

DANE DEMOGRAFICZNE

TERAPIA BIOLOGICZNA W POŁĄCZENIU Z:	CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA (176 P.)	WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO (67 P.)
TIOPURYNAMAMI	139	54

DANE DEMOGRAFICZNE

- Choroba Crohna: bez różnic statystycznych pomiędzy 3 grupami chorych jeśli chodzi o wiek , płeć, czas od rozpoznania choroby, stosowanie dodatkowych leków i palenie tytoniu
- Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego: bez różnic statystycznych pomiędzy 2 grupami jeśli chodzi o wiek, płeć, czas od rozpoznania choroby, zasięg zmian (pancolitis, postać lewostronna), stosowanie dodatkowych leków i palenie tytoniu

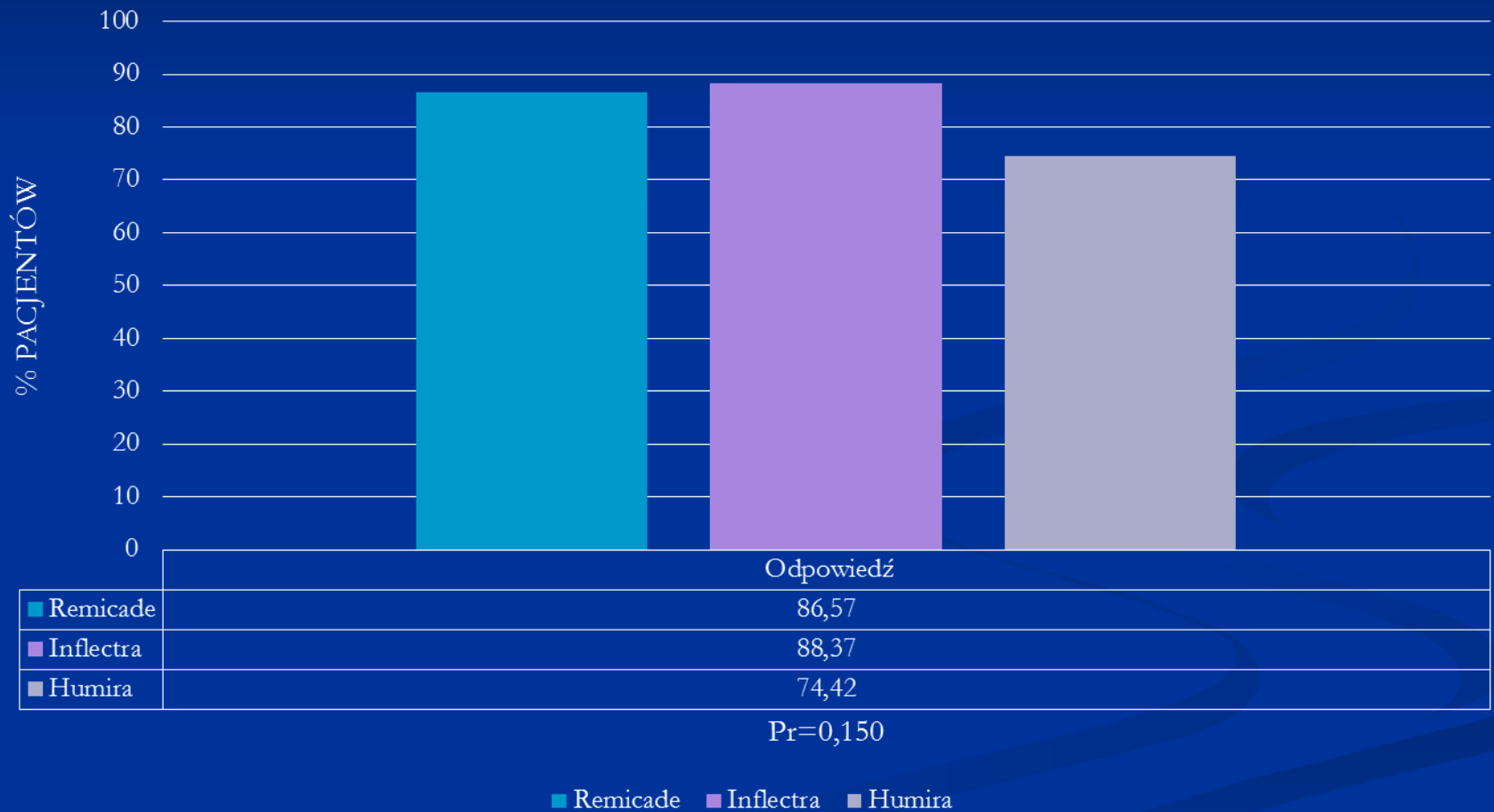
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO- CROHNA- KWALIFIKACJA

	HUMIRA (47 PACJENTÓW)	REMICADE (77 PACJENTÓW)	INFLECTRA (52 PACJENTÓW)
CDAI>300	45 Średnie CDAI- 326	70 Średnie CDAI- 332	47 Średnie CDAI- 340
PRZETOKI	2	7	5

CH. L-CROHNA: ODPOWIEDŹ KLINICZNA PO INDUKCJI

- Spadek CDAI > 70 punktów od wartości wyjściowych:
- REMICADE: 58 PACJENTÓW
- INFLECTRA: 38 PACJENTÓW
- HUMIRA: 32 PACJENTÓW
- BEZ RÓŻNIC ZNAMIENNYCH
STATYSTYCZNIE POMIĘDZY OCENIANYMI
LEKAMI

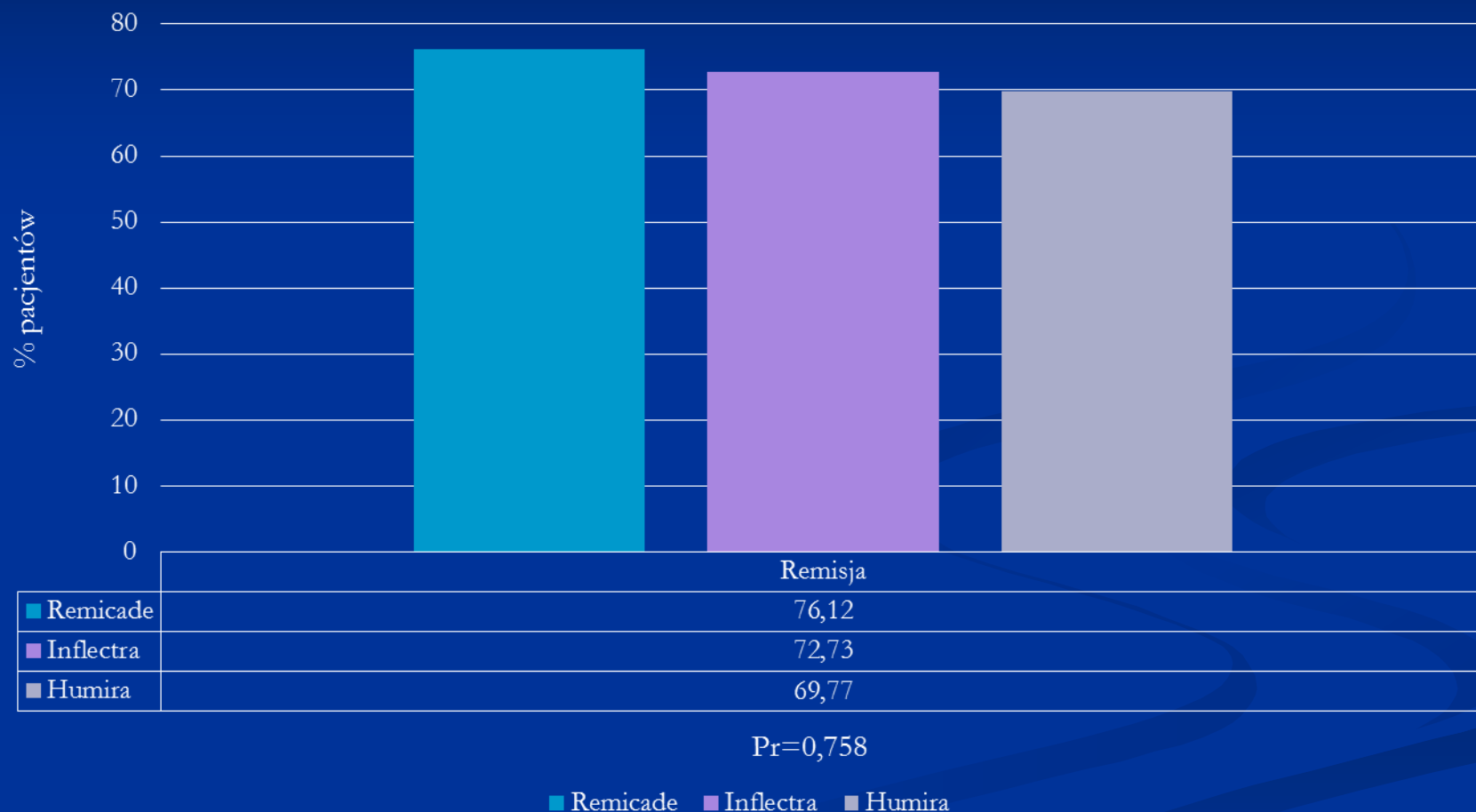
CH. L-CROHNA: ODPOWIEDŹ KLINICZNA PO INDUKCJI



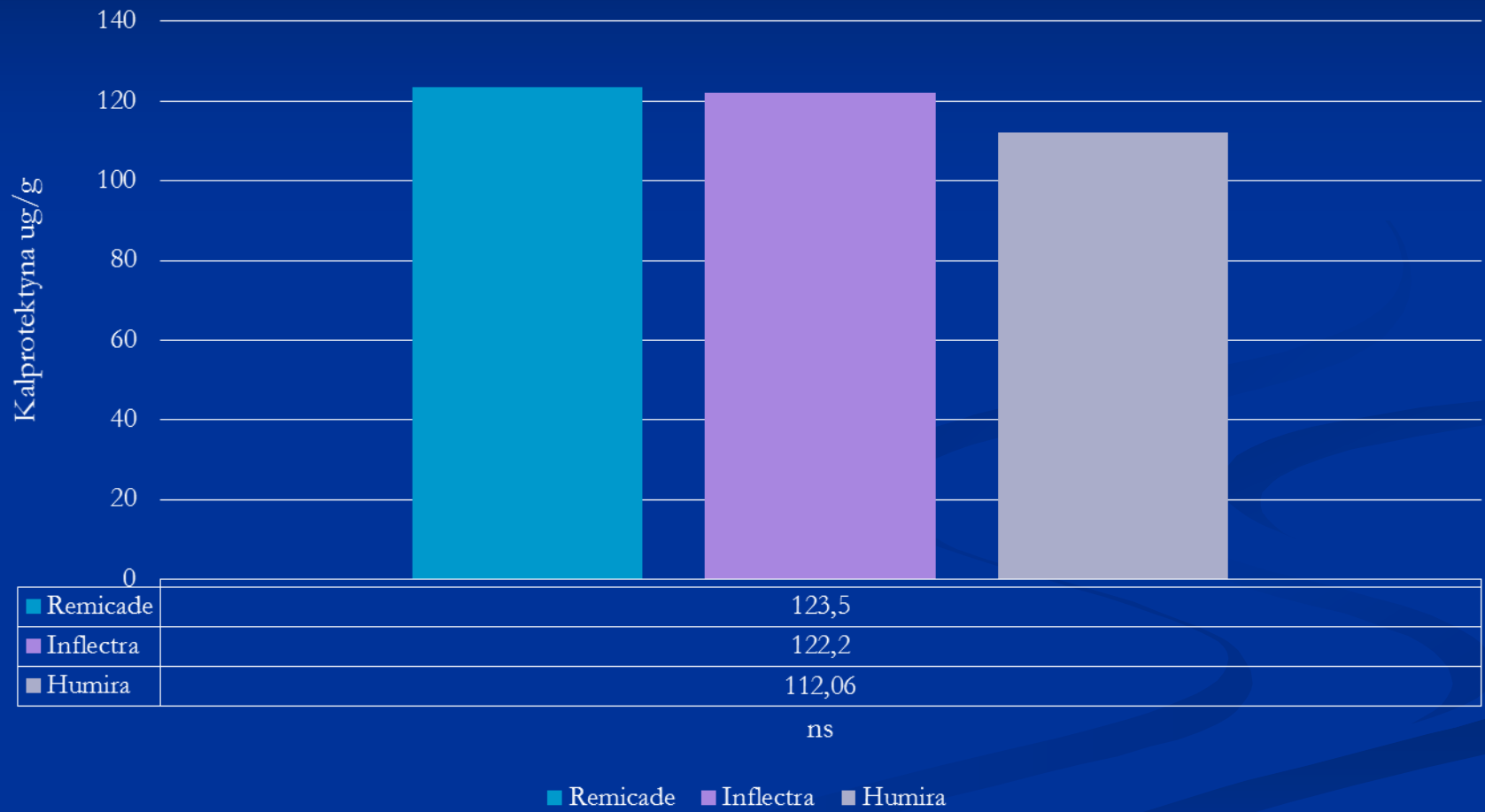
CH. L-CROHNA: REMISJA KLINICZNA PO 12 MIESIĄCACH

- Po rocznym leczeniu biologicznym (CDAI<150, zamknięcie przetok)
- HUMIRA: 30 PACJENTÓW
- REMICADE: 51 PACJENTÓW
- INFLECTRA: 32 PACJENTÓW
- BEZ RÓŻNIC ZNAMIENNYCH
STATYSTYCZNIE POMIĘDZY OCENIANYMI
LEKAMI

CH. L-CROHNA: REMISJA KLINICZNA PO 12-MIESIĄCACH



STĘŻENIE KALPROTEKTYNY PO 12 MIESIĄCACH



WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO- KWALIFIKACJA

	REMICADE	INFLECTRA
LICZBA PACJENTÓW	32	35
MAYO SCORE 6-8	5	3
MAYO SCORE 9-12	27	32

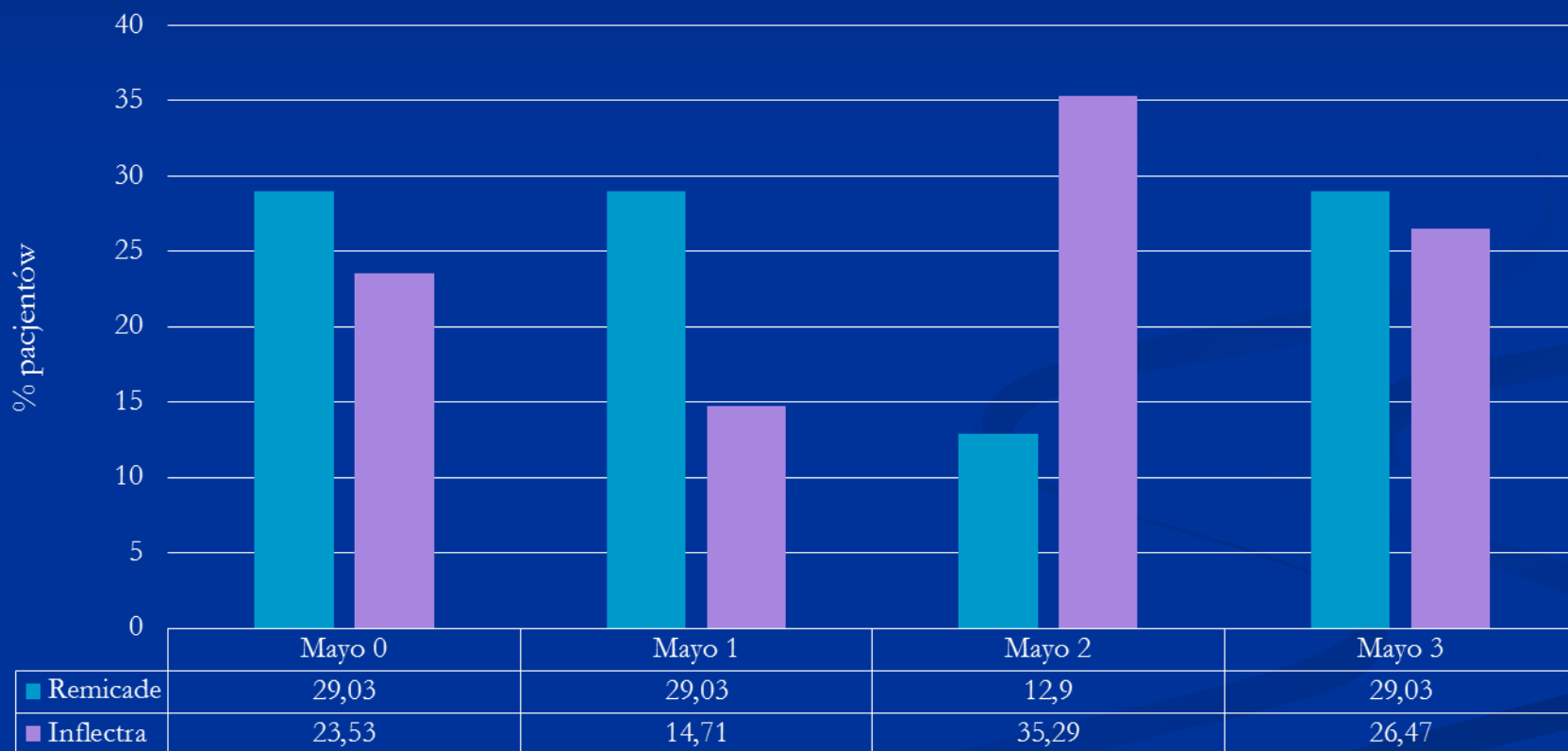
WZJG: REMISJA ENDOSKOPOWA PO 3 DAWKACH INDUKCYJNYCH

- Mayo 0
- REMICADE: 9 PACJENTÓW
- INFLECTRA: 8 PACJENTÓW
- BEZ RÓŻNIC ZNAMIENNYCH
STATYSTYCZNIE POMIĘDZY OCENIANYMI
LEKAMI

WZJG- REMISJA

ENDOSKOPOWA PO 3

DAWKACH INDUKCYJNYCH



Pr=0,166

■ Remicade ■ Inflectra

WZJG

- Z pacjentów z WZJG , którzy zakończyli leczenie indukcyjne Mayo score>6 stwierdzono u 12 pacjentów leczonych Remicade i 15 pacjentów leczonych Inflectrą
- Operowano 4 pacjentów leczonych Remicade i 3 pacjentów leczonych Inflectrą

CH. L-CROHNA: NAWROTY PO 6 MIESIĄCACH OD ZAKOŃCZENIA LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

- REMICADE: z 69 pacjentów z remisją nawrót u 6 (8,7%)
- INFLECTRA: z 23 pacjentów z remisją nawrót u 3 (13,0%)
- HUMIRA: z 35 pacjentów z remisją nawrót u 5 (14,3%)
- P-value 0,684

WZJG- NAWRÓT 6 MIESIACACH OD ZAKOŃCZENIA LECZENIA INDUKCYJNEGO

- REMICADE: 2 pacjentów
- INFLECTRA: 2 pacjentów
- BEZ RÓŻNIC ZNAMIENNYCH
STATYSTYCZNIE POMIĘDZY
OCENIANAYMI GRUPAMI

CH. L-CROHNA: POWIKŁANIA

	REMICADE	INFLECTRA	HUMIRA
ŁUSZCZYCA	0	3	3
OPERACJE (ZWĘŻENIE JELITA, ROPIEŃ W JAMIE BRZUSZNEJ)	5	2	6
CHOROBA POSUROWICZA	2	0	0
REAKCJE UCZULENIOWE	6	5	4
INNE (POWIKŁANIA ROPNE)	0	1	1

CH. L-CROHNA- REAKCJE UCZULENIOWE

- Z 11 reakcji uczuleniowych, które wystąpiły u pacjentów leczonych Infliksymabem (Remicade i Inflectra) 10 wystąpiło u pacjentów z wywiadem co najmniej 1- krotnego leczenia biologicznego
- Poziom przeciwciał anty-TNF oznaczany u części z tych chorych był wysoki

WZJG- POWIKŁANIA

- Reakcja uczuleniowa wystąpiła u 2 pacjentów leczonych Remicade i 2 pacjentów leczonych Inflectrą (wszyscy byli w przeszłości leczeni Infliksymabem)
- Choroba posurowicza wystąpiła u 1 pacjenta leczonego Inflectrą

LEKI BIOPODOBNE -WNIOSKI

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi lekami biologicznymi (Humira, Remicade), a lekiem biopodobnym (Inflectra) w uzyskaniu remisji (ocenianej w CDAI i stężeniem kalprotektyny) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

LEKI BIOPODOBNE- WNIOSKI

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekiem biologicznym (Remicade), a lekiem biopodobnym (Inflectra) w uzyskaniu remisji endoskopowej we Wrzodziejącym Zapaleniu Jelita Grubego.

LEKI BIOPODOBNE- WNIOSKI

- 14/15 reakcji uczuleniowych, jakie wystąpiły u ocenianych pacjentów występowały u chorych leczonych już wcześniej Infliksymabem (poziom przeciwciał ocenianych u części z tych chorych był wysoki)

LEKI BIOPODOBNE- WNIOSKI

- Wczesne nawroty (do 6 miesięcy) występowały z jednakową częstością we wszystkich 3 grupach pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy ukończyli roczne leczenie biologiczne i w 2 grupach pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego, którzy zakończyli leczenie indukcyjne.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ