

Leki biologiczne oryginalne i biopodobne - co powinien wiedzieć dyrektor szpitala, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjenta?

Prof. n. med. Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek



Prezentacja ta zawiera odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czym są „leki biologiczne”?
2. Jaki jest profil bezpieczeństwa leków biologicznych i na jakie kliniczne aspekty ich bezpieczeństwa należy zwracać uwagę?
3. Jakich korzyści i zagrożeń możemy spodziewamy się po wprowadzeniu **leków biopodobnych** (na podstawie dotychczasowych doświadczeń klinicznych)?

Czym są dla klinicysty leki biologiczne (biofarmaceutyki)?

Definicje leków biologicznych ulegają zmianom wraz z postępem naszej wiedzy:

- Pierwsza definicja pochodzi z roku 1902 gdy FDA określiła lek biologiczny jako używane w celach leczniczych wirusy, surowice i ich pochodne, toksyny i antytoksyny, szczepionki, krew i składniki krwi (są to tradycyjne leki biologiczne).
- We współczesnym szerokim rozumieniu (wg FDA) leki biologiczne to substancje, które są pozyskiwane od żywych organizmów – ludzi, zwierząt, roślin i mikroorganizmów i znajdują zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób u ludzi

Czym są leki biologiczne we współczesnym (wąskim) rozumieniu?

- **Leki biologiczne (biofarmaceutyki)** są wytwarzane metodami biotechnologicznymi (z użyciem żywych komórek roślinnych, zwierzęcych, bakterii, wirusów lub drożdży). Leki biologiczne zawierają przeważnie białka uzyskane dzięki rekombinacji genetycznej
- Leki biologiczne konfrontowane są z **tradycyjnymi lekami wytwarzanymi drogą syntezy chemicznej** lub pozyskiwanymi ze źródeł naturalnych

Nowe leki biologiczne są już stosowane w większości specjalności medycznych

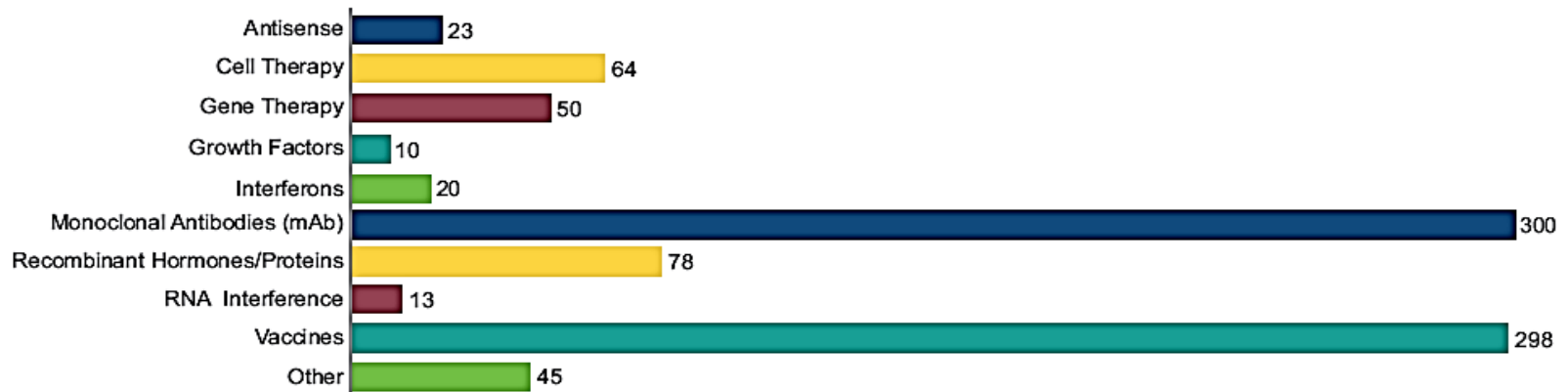
Historia nowoczesnych leków biologicznych:

- 1982 – insulina ludzka
- 1985 – hormon wzrostu
- 1986 – interferon alfa
- 1987 – tkankowy aktywator plazminogenu
- 1989 – epoetyna alfa
- 1990-2008 - >150 leków biologicznych

Współczesne leki biologiczne

- Cytokiny
- Hormony
- Czynniki krzepnięcia
- Przeciwciała monoklonalne
- Szczepionki
- Produkty do terapii tkankowych i komórkowych

Biotechnology Medicines in Development—by Product Category



Medicines in Development

BIOTECHNOLOGY

*presented by america's biopharmaceutical
research companies*

2011 REPORT

**Biotechnology Research Promises to
Bolster the Future of Medicine with More Than
900 Medicines and Vaccines in Development**

**Biotechnology Medicines
in Development**



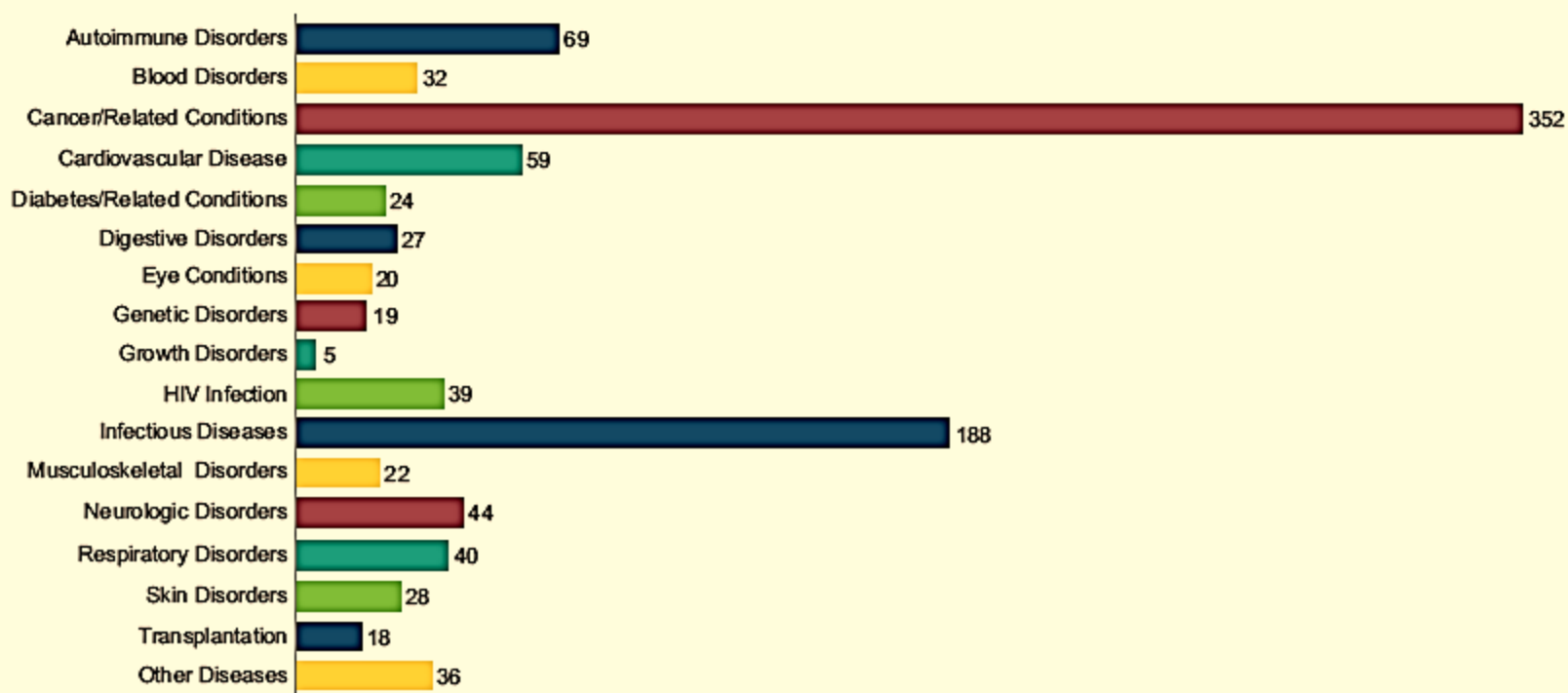
**In the human body
there are
12 trillion cells,
200,000 proteins and
25,000 genes**



Leki biologiczne w fazie badań (rok 2011) – przyszłe zastosowania kliniczne

- Podział wg kategorii terapeutycznych

Biotechnology Medicines in Development—by Therapeutic Category



Nowe leki na rynku amerykańskim w roku 2010 – dane FDA

(14 nowych preparatów z czego 6 zupełnie nowych leków biologicznych i 1 kolejny preparat w danym wskazaniu)

New Drugs Approved in 2010

Brand Name	Generic Name	New Molecular Entity	New Biologic	Approval Date	Company	Indication	Route of Administration
Ampyra	dalfampridine	✓		1/22/2010	manufactured by Elan; distributed by Acorda	to improve walking in patients with multiple sclerosis	oral
Victoza	liraglutide	✓		1/25/2010	Novo Nordisk	to treat type 2 diabetes	injection
Vpriv	velaglucerase alfa	✓	✓	2/26/2010	Shire Human Genetic	to treat children and adults with Type I Gaucher disease	
Carbaglu	carglumic acid	✓		3/18/2010	Orphan Europe	to treat N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency	oral
Asclera	polidocanol	✓		3/30/2010	Chemisch Fabrik Kreussler	to treat small types of varicose veins when the aim of treatment is to improve appearance	injection
Zortress	everolimus	✓		4/20/2010	Novartis	to prevent transplant rejection of kidney transplant	oral
Natazia	dienogest; estradiol valerate	✓		5/6/2010	Bayer Healthcare	for oral contraception	oral
Jevtana Kit	cabazitaxel	✓		6/17/2010	sanofi aventis	for advanced, hormone-refractory, prostate cancer that has worsened during or after treatment with docetaxel; to be used in combination with prednisone	

Prevnar 13	pneumococcal 13-valent vaccine		✓ (CBER)	2/24/2010	Wyeth, a subsidiary of Pfizer	for the prevention of invasive disease caused by 13 different serotypes of Streptococcus pneumoniae	intramuscular
Glassia	alpha-1-proteinase inhibitor		✓ (CBER)	7/1/2010	Kamada Ltd	treatment of chronic augmentation and maintenance therapy in individuals with emphysema due to congenital deficiency of alpha-1-proteinase inhibitor	intravenous
Prolia	denosumab		✓ (CDER)	6/1/2010	Amgen	for postmenopausal women with osteoporosis who are at high risk for fractures	injection
Actemra	tocilizumab		✓ (CDER)	1/11/2010	Genetech	to treat adults with moderate to severe rheumatoid arthritis who have not adequately responded to or cannot tolerate other approved drug classes for rheumatoid arthritis	intravenous
Xiaflex	collagenase clostridium histolyticum		✓ (CDER)	2/2/2010	Auxilium Pharmaceuticals	for the treatment of Dupuytren's contracture	injected into the hand
Lumizyme	alglucosidase alfa		✓ (CDER)	5/24/2010	Genzyme	for patients ages 8 years and older with late-onset Pompe disease	

Leki biologiczne – znaczenie we współczesnej medycynie



Leki biologiczne dają szansę na terapię „skrojoną” dla potrzeb danego chorego

Biofarmaceutyki najczęściej :

- zastępują,
- uzupełniają,
- usuwają

naturalne białka wytwarzane w organizmie i dzięki temu umożliwiają leczenie wielu chorób, w których do tej pory tradycyjne leki chemiczne były nieskuteczne:

Przykład:

- „Choroby sieroce” – np. wrodzone niedobory enzymów

Leki biotechnologiczne i chemiczne – kluczowe różnice istotne dla klinicysty

- **Produkty biotechnologiczne** są trudne do wytwarzania i do naśladowania ponieważ pochodzą od żywych organizmów.
- **Małe różnice w procesie wytwarzania** mogą powodować trudne do przewidzenia skutki a otrzymany w ich efekcie produkt może się znacząco różnić się od pierwotnego

Leki biodobne

Produkty biopodobne ...

- ... naśladują oryginalne produkty biotechnologiczne
- ... mogą być wprowadzane po wygaśnięciu ochrony patentowej produktów oryginalnych (ale nie z naruszeniem tej ochrony !)
- ... **są wytwarzane przez innego producenta korzystającego z innej linii komórkowej, nowego procesu technologicznego i nowych metod analitycznych**

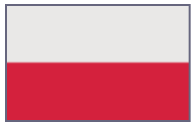
Terminologia – określenie „generyki” dla leków biopodobnych jest nieprawidłowe



EU = Biosimilars



US = Follow-on Biologics (FOBs)



Polska = biopodobne produkty lecznicze

~~.. ale nigdy nie są to generyki czy biogeneryki~~

Leki biopodobne są dostępne w Europie od 2006 roku

Rok rejestracji przez EMA:

2006

- **Omnitrope** (biopodobny do innowacyjnego preparatu ludzkiego hormonu wzrostu *Genotropin*)
- **Valtropin** (lek referencyjny *Humatrope*)
- **Alpheon** (biopodobny do *Roferonu-A*) - odmowa rejestracji

2007

- **Binocrit** - Sandoz GmbH
 - **Epoetin alfa Hexal** - Hexal Biotech Forschungs GmbH
 - **Abseamed** - Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co,
 - **Silapo** – Stada Arzneimittel AG
 - **Retacrit** – Hospira Enterprises B.V.
- Lek referencyjny
epoetyna
alfa
- Nazwa międzynarodowa (INN)
epoetyna
alfa
- Nazwa międzynarodowa (INN)
epoetyna
zeta

2008

- **Biograstim** (CT Arzneimittel GmbH) - biopodobny do filgrastimu - G-CSF
- **Tevagrastim** (Teva Generics GmbH)
- **Filgrastim Ratiopharm** (Ratiopharm GmbH) i **Ratiograstin** (Ratiopharm GmbH)
- **Zarzio** (Sandoz GmbH), **Filgrastim HEXAL** (Hexal AG)

Na świecie dostępnych jest też wiele „kopii” bioleków np. epoetyny alfa

- Niektóre „skopiowane” epoetyny zostały już niezależnie ocenione
- Stwierdzono istotne różnice w zakresie:
 - jakości produktu
 - jego aktywności biologicznej
 - jakości oznakowania



Zagrożeniem dla rozwoju rynku bezpiecznych leków biologicznych może być dzisiaj niedostateczna kontrola nad wytwarzaniem leków naśladowczych przez producentów w wielu krajach świata



The screenshot displays the Dr. Reddy's website interface. At the top, there is a navigation bar with a home icon and the text "Browse Our Other Sites". The main header features the Dr. Reddy's logo and the tagline "LIFE . RESEARCH . HOPE". Below the header, a horizontal menu lists "About Us", "Products & Services", "Investors", "Media", and "Careers". The "Products & Services" section is expanded, showing a list of categories: Active Pharma Ingredients (API), Custom Pharma Services (CPS), Generics, Generic Biopharmaceuticals, Differentiated Formulations, New Chemical Entities (NCEs), and Contact Us. The "Generic Biopharmaceuticals" category is selected, leading to a dedicated page. This page includes a sub-header "Generic Biopharmaceuticals" and a navigation bar with "Marketed Products", "Capabilities", and "Contact Us". The main content area contains a paragraph defining Biopharmaceuticals, a paragraph about Dr. Reddy's mission, and a paragraph about the Biologics Development Centre. A "Biologics Brochure" download link is available. The "Company Quick Facts" section on the right highlights the company's global presence and rankings. The footer includes the Promius Pharma logo and a visit link.

[Browse Our Other Sites](#)

DR. REDDY'S
LIFE . RESEARCH . HOPE

About Us
Products & Services
Investors
Media
Careers

Font Size

Products & Services

- Active Pharma Ingredients (API)
- Custom Pharma Services (CPS)
- Generics
- Generic Biopharmaceuticals**
- Differentiated Formulations
- New Chemical Entities (NCEs)
- Contact Us

[Biologics Brochure](#)

PROMIUS PHARMA

[Visit Promius Pharma](#)

Generic Biopharmaceuticals

[Marketed Products](#) | [Capabilities](#) | [Contact Us](#)

"Biopharmaceuticals" also termed as Biologics, are drugs that are produced by genetic engineering and biotechnology applications in living systems.

Biologics, or engineered proteins drawn from living forms, are now the fastest growing class of therapeutics. In many ways, the future of medicines lies in this niche space. We are at the forefront of this space and currently focussed on the development of Generic Biopharmaceuticals, the equivalent of a generic in the arena of biological medicines.

At Dr.Reddy's, we strive to live up to our mission of "Providing affordable and innovative medicines for healthier lives". Developing Generic Biopharmaceuticals is an attempt to bring biologic drugs more within the reach of the common man. Towards this end, over the past decade, we have made focused efforts and succeeded in creating world class infrastructure, state of the art technology and have built a highly capable team.

Our Biologics Development Centre has dedicated development and manufacturing suites for both E. coli & mammalian cell culture, conforming to the highest development standards of cGMP, GLP and other applicable bio-safety levels. We possess in-house process development, analytical development, IPM, pre-clinical and clinical development, all threaded seamlessly by a competent project management framework.

We developed our first Generic Biopharmaceuticals, **Grafeel™** (generic Filgrastim), a cancer drug that stimulates bone marrow to replace white blood cells lost due to chemotherapy, entirely in-house, from the molecular biology phase up to commercial manufacturing. Soon after, we developed the

Company Quick Facts



- Among the **top 12** generic companies in the US
- **Rank 5th** in Germany
- **7th** largest Generic Pharma company in Russia
- Among the largest pharmaceutical companies in **India**

Brief Report

Impact of Illegal Trade on the Quality of Epoetin Alfa in Thailand

Fotis Fotiou, PhD¹; Suresh Aravind, MD²; Ping-Ping Wang, PhD³; and
Osot Nerapusee, BSc Pharm⁴

¹Global Pharmaceutical Supply Group, Johnson & Johnson, Horsham, Pennsylvania; ²Global Medical Affairs, Johnson & Johnson Pharmaceutical Services, Bridgewater, New Jersey; ³Pharmaceutical Science, Centocor, Malvern, Pennsylvania; and ⁴Medical Affairs, Janssen-Cilag, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Background: Reports from the World Health Organization have suggested that counterfeit medicines pose a serious problem in developing countries. An investigation of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia in Thailand found evidence of drug smuggling, which may have serious safety implications.

Objective: This study assessed the authenticity and quality of epoetin alfa samples in Thailand.

Methods: Samples of epoetin alfa—prefilled syringes were collected from the pharmacies at 2 major hospitals (62 samples), 8 retail pharmacies (41 samples), and Thai authorities (30 samples confiscated from smugglers at 2 airports, and 6 samples from a condominium used by smugglers). These samples were tested against the European Union Pharmacopeia specifications for aggregate content in epoetins of <2%. The integrity of epoetin alfa distribution channels, cold-chain processes (maintenance at 2°C–8°C), primary and secondary packaging components (eg, batch number, expiration date, appearance, letter size), and company's confidential features (eg, nature of the ink, type and quality of the paper, other covered features) were also investigated. The main outcome measures were protein aggregate content, determined by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis and Western blotting; and isoform distribution, assessed by isoelectric focusing and Western blotting.

Results: Epoetin alfa samples obtained from the company's cold-chain and authorized distribution channels met all quality standards, as did all epoetin alfa samples obtained from the hospital pharmacies. However, evidence showed that some samples were being smuggled or sold illegally through certain unau-

obtained from both airports and the condominium were stored improperly at room temperature. Aggregate levels exceeded the specification of <2% in 11 samples from 2 of the retail pharmacies (range, 1.2%–3.1%), 15 samples from the Dongmuang Airport (range, 2.2%–17.0%), and all 6 samples from the condominium (range, 10.5%–19.8%). All samples from the 2 hospitals, 8 retail pharmacies, and Suvarnabhumi Airport had the authentic 6 isoform bands. Samples from Dongmuang Airport and the condominium appeared to have the 6 characteristic bands, but positive confirmation was difficult because of band smearing caused by a high level of aggregates. All features of primary and secondary packaging were found to be authentic.

Conclusions: This investigation found evidence that some epoetin alfa samples were smuggled into Thailand without proper cold chain, contained high levels of protein aggregates, and were sold illegally through certain retail pharmacies. The Thai authorities have intervened to stop such unauthorized products from reaching patients. Strenuous efforts must be made to prevent illegal cross-border smuggling of biopharmaceuticals without proper cold chain because of the serious safety implications for patients in developing countries. (*Clin Ther.* 2009;31:336–346) © 2009 Excerpta Medica Inc.

Key words: pure red cell aplasia, epoetin alfa, Thailand, smuggling, illegal trade.

Accepted for publication January 9, 2009.
doi:10.1016/j.clinthera.2009.02.014
0149-2918/\$ - see front matter

Leki biologiczne są
podawane
pozażelitowo i są
bardzo wrażliwe na
czynniki fizyczne (np.
złe warunki
przechowywania)

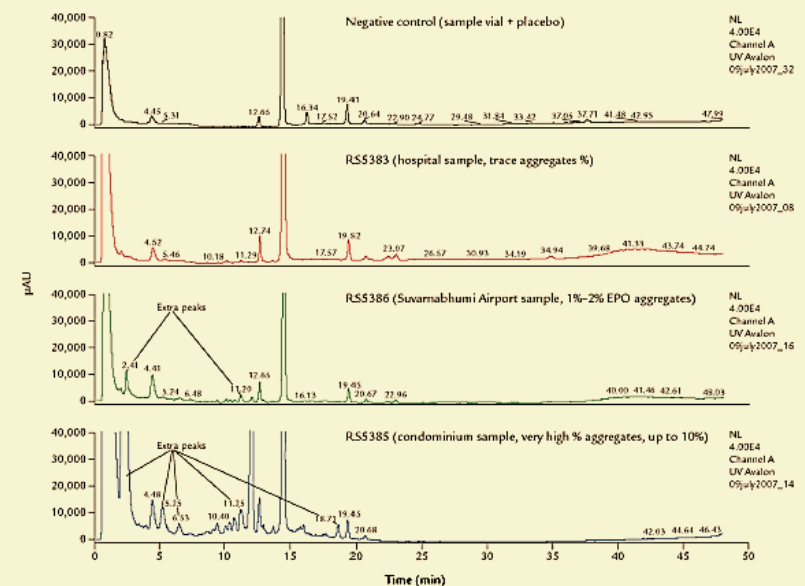


Figure 1. Reverse-phase high-performance liquid chromatography traces showing additional peaks in samples of epoetin alfa (EPO) with different levels of leachates.

Ważną klinicznie cechą biofarmaceutyków stanowi ich immunogenność

- Genetycznie zmodyfikowane białka mają zdolność do pobudzania odpowiedzi immunologicznej organizmu
- System immunologiczny może początkowo jedynie odpowiedzieć na różnice pomiędzy natywnym białkiem a lekiem a potem poszerzyć odpowiedź na natywne białko – odpowiedź krzyżowa (zmiana jego działania lub inaktywacja)
- Działania niepożądane związane z powstawaniem przeciwciał są rzadkie ale groźne (np. aplazja czerwonych krwinek (PRCA))
- Działania niepożądane występują najczęściej późno
- Należy monitorować powstawanie przeciwciał zarówno na etapie opracowywania nowego leku jak i wiele lat po jego wprowadzeniu („farmakoczujność”)

Następstwa kliniczne immunogenności

■ Zmniejszenie siły działania

- Insulina
- Streptokinaza
- Stafylokinaza
- Kalcytonina łososiowa
- Czynniki VIII
- Interferon alfa 2
- Interferon beta
- IL-2
- GnRH
- IgG1
- HCG
- GM-CSF/IL-3

■ Zwiększenie siły działania

- Hormon wzrostu

■ Neutralizacja natywnego białka

- MGDF
- epoetyny

■ Odczyny immunologiczne

- Alergia
- Anafilaksja
- Choroba surowicza

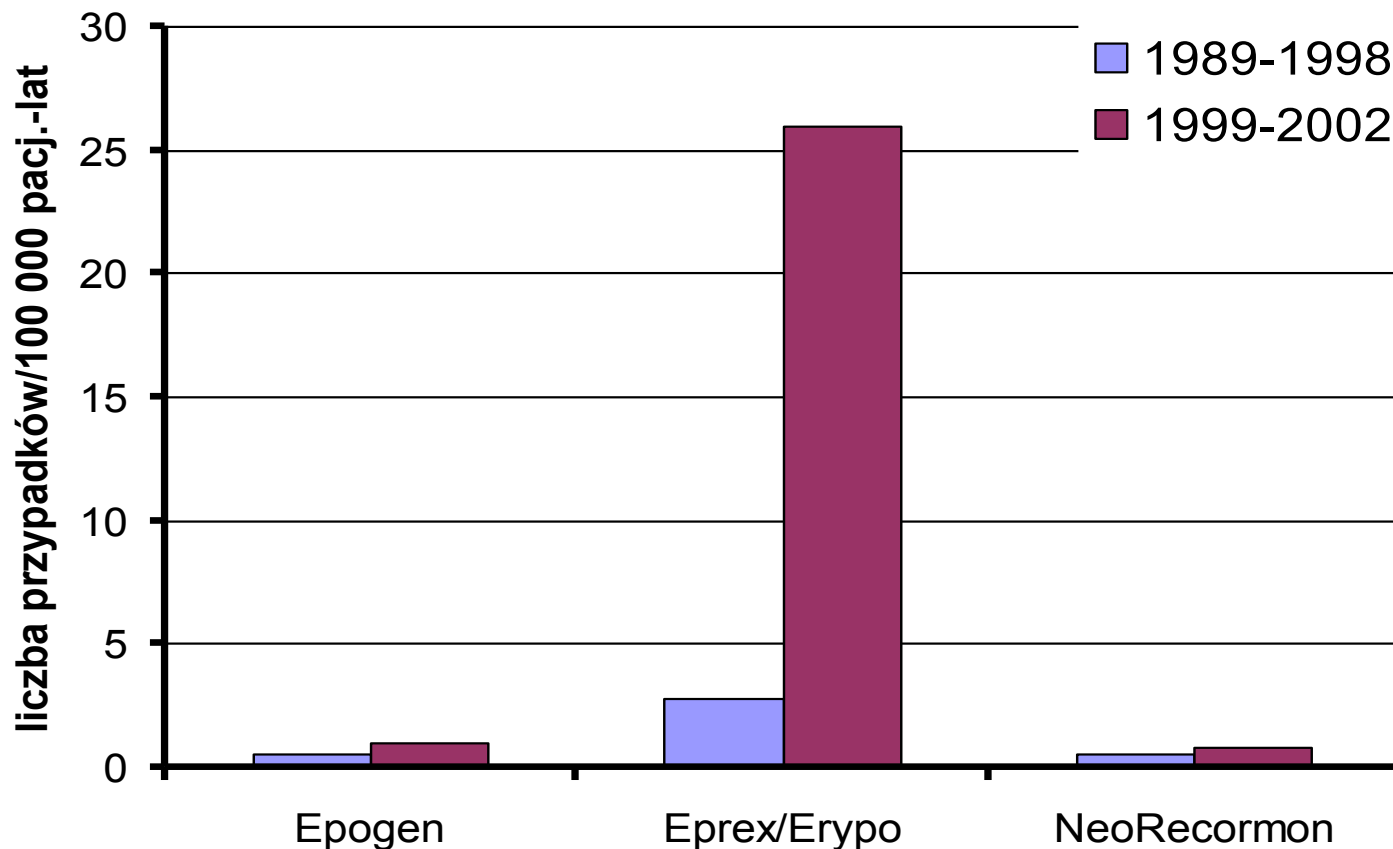
■ Inne następstwa

- ????

Wykrycie immunogenności po wprowadzeniu leku do stosowania - przykład epoetyny alfa

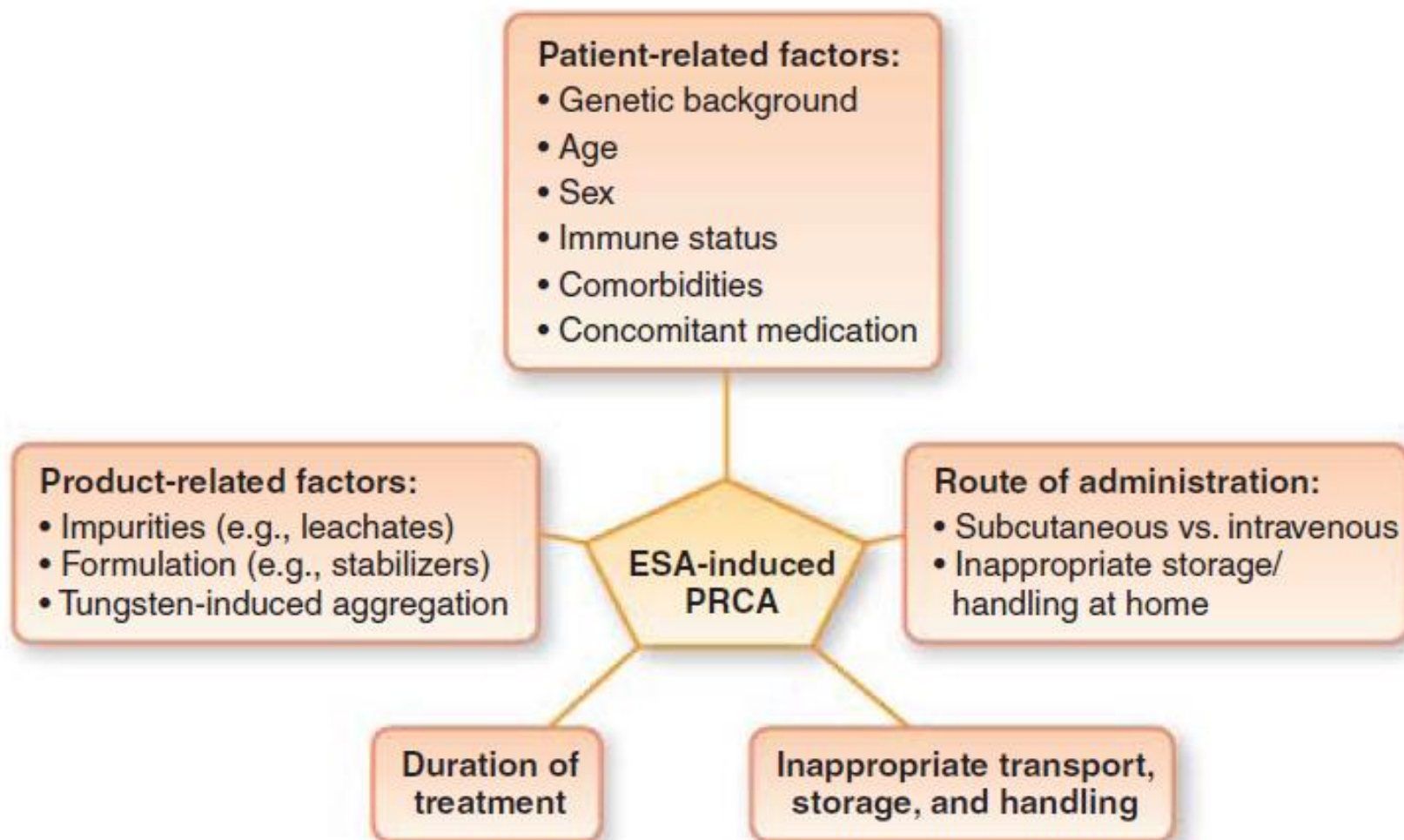
- Ludzką rekombinowaną erytropoetynę alfa wprowadzono do leczenia w roku **1989**
- W **1998** w wielu krajach (poza USA) z roztworu stabilizującego epoetynę alfa (Erypo[®], Eprex[®]) usunięto ludzką albuminę zastępując ją polisorbatem-80 i glicyną
- Po tej zmianie w latach **1999-2000** zaobserwowano w Europie zwiększoną częstość przypadków PRCA (aplazji czystoczerwonokrwinkowej) będącej następstwem wytworzenia przeciwciał neutralizujących erytropoetynę reagujących krzyżowo ze wszystkimi dostępnymi komercyjnie epoetynami
- Ryzyko rozwoju PRCA przy leczeniu czynnikami erytropoetycznymi wynosi 0,02–0,03 na 10000 pacjento-lat (*Macdougall IC et al. Kidney Int 2012; 81: 727-732*)

Wzrost liczby przypadków działania niepożądanego leku (PRCA) wystąpił po ponad 10 latach po wprowadzeniu leku do stosowania



Częstość wykrywania PRCA w zależności od rodzaju epoetyny

Czynniki ryzyka rozwoju PRCA u chorych leczonych lekami biologicznymi



- 2008 – publikacja pierwszego przypadku aplazji czerwonych krwinek po zastosowaniu naśladowczej epoetyny alfa wytwarzanej w Indiach przez Wepox (Wockhardt Ltd, Mumbai)

Pure red cell aplasia due to follow-on epoetin

Sai Ram Keithi-Reddy¹, Sadayandi Kandasamy² and Ajay K. Singh¹

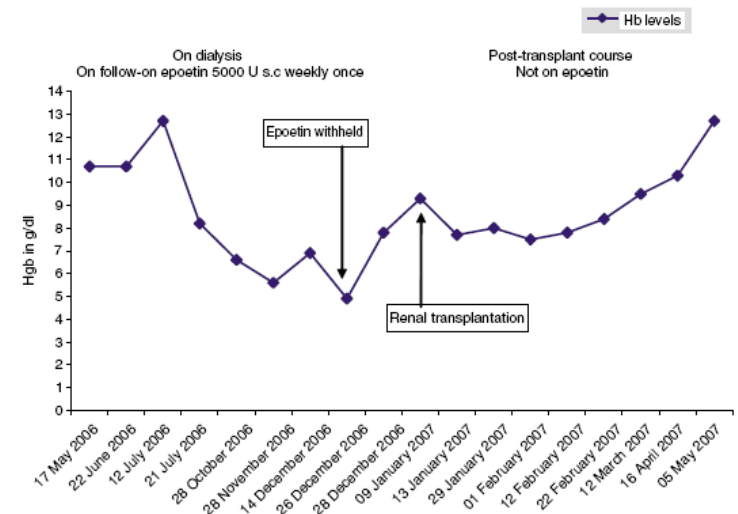
¹Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA and

²Department of Nephrology, Koval Medical Center and Hospital, Coimbatore, Tamil Nadu, India

CASE PRESENTATION

A 57-year-old man with end-stage renal disease secondary to chronic interstitial nephritis was initiated on hemodialysis in February 2006 for uremic symptoms. In April 2006, his hemoglobin (Hgb) was 10.7 g/dl and transferrin saturation was 12.7%. He was started on subcutaneous follow-on epoetin-alfa, Wepox (Wockhardt Limited India, Mumbai, India) and 10 weekly doses of 100 mg each of iron sucrose administered intravenously. His Hgb increased to 12.3 g/dl within 2 months after the

He received, on an average, 4 units of packed red cells per month. A bone marrow trephine (Figure 2a) and aspirate (Figure 2b) showed a selective depletion of erythroblast precursors with normal granulopoiesis and megakaryopoiesis suggestive of pure red cell aplasia (PRCA). Wepox was withheld. His serum erythropoietin level was 558 mU/ml (normal range 10–30 mU/ml). The serum anti-erythropoietin antibody assay was positive (0.9% c.p.m. at 1:100 dilution and 4.3% c.p.m. at 1:20 dilution by radioimmunoprecipitation assay (RIPA)).



Przypadku PRCA obserwowane w badaniu klinicznym, w którym podawano podskórnie biopodobną epoetynę alfa (HX-575, Abseamed®) doprowadziły do wstrzymania programu badań klinicznych tego preparatu

Found 5 studies with search of: HX-575

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

[Display Options](#)

Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting	Post-authorization Safety Study in CKD Subjects Receiving HX575 i.v. Condition: Chronic Kidney Disease Intervention: Drug: HX575 recombinant human erythropoietin alfa
2	Terminated	Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Subcutaneous HX575 in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Kidney Disease (SWEEP) Conditions: Anemia; Chronic Renal Insufficiency Intervention: Drug: HX575 solution for s.c. administration
3	Completed	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HX 575 vs ERYPO® for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients Condition: Anemia Interventions: Drug: HX 575 Solution for i.v. injection; Drug: ERYPO®, Janssen-Cilag, Germany
4	Completed	Study to Assess the Efficacy and Safety of HX575 in the Treatment of Chemotherapy Associated Anemia in Cancer Patients Condition: Anemia Interventions: Drug: HX 575 solution for injection (s.c.); Drug: ERYPO®, Janssen-Cilag, Germany. Solution for injection (s.c.)
5	Suspended	Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Safety Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Subcutaneous EPO HEXAL vs. ERYPO® in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Renal Insufficiency in Predialysis Patients Conditions: Anemia; Chronic Renal Insufficiency Interventions: Drug: HX575 recombinant human erythropoietin alfa; Drug: ERYPO

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

Study 5 of 5 for search of: HX-575

[Previous Study](#) [Return to Search Results](#) [Next Study](#)

[Full Text View](#) [Tabular View](#) [No Study Results Posted](#) [Related Studies](#)

Randomized, Controlled, Double-Blind Multicenter Safety Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Subcutaneous EPO HEXAL vs. ERYPO® in the Treatment of Anemia Associated With Chronic Renal Insufficiency in Predialysis Patients

This study has been suspended.
(investigation of adverse events)

First Received: June 17, 2008 Last Updated: June 10, 2009 [History of Changes](#)

Sponsored by:	Novartis
Information provided by:	Novartis
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00701714

Purpose

This is a randomized, controlled, double-blind, multicenter multinational safety study involving about 300 predialysis patients aged 18 years or above suffering from anemia. Symptomatic anemia will be corrected by s.c. application of EPO HEXAL or ERYPO® in order to achieve a hemoglobin target range of 10.0 -12.0 g/dL.

Aplazja czystoczerwonokrwinkowa – sytuacja po wprowadzeniu leków biopodobnych

original article

<http://www.kidney-international.org>

© 2011 International Society of Nephrology

see commentary on page 11

Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies

Kearkiat Praditpomsilpa¹, Khajohn Tiranathanagul¹, Pawinee Kupatawintu², Saengsuree Jootar³, Tanin Intragumtornchai⁴, Kriang Tungsanga¹, Tanyarat Teerapomlertratt⁵, Dusit Lumlertkul⁶, Natavudh Townamchai¹, Paweena Susantitaphong¹, Pisut Katavetin¹, Talermsak Kanjanabuch¹, Yingyos Avihingsanon¹ and Somchai Eiam-Ong¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; ²National Blood Center, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand; ³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; ⁵Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand and ⁶Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Aplazja czystoczerwonokrwinkowa po podawaniu biopodobnych czynników erytropoetycznych – dane z Tajlandii

- Epoetyna alfa została tam wprowadzona w 1990 roku, a beta w 1998
- Pierwszy czynnik biopodobny do leczenia niedokrwistości nerkopochodnej wprowadzono w 1997
- Do końca 2009 zarejestrowano 14 leków biopodobnych (pochodzą z Argentyny, Chin, Korei Południowej i Indii)
- W roku 2008 obserwowano 30 przypadków oporności na podawanie czynnika erytropoetycznego, wszyscy chorzy byli leczeni lekami innowacyjnymi przed zmianą leczenia na preparat biopodobny, u 23 z nich wykryto przeciwciała neutralizujące, wszyscy otrzymywali lek podskórnie
- W 2008 roku w Tajlandii 26 511 chorych otrzymywało czynniki erytropoetyczne z powodu niedokrwistości nerkopochodnej
- 78% chorych otrzymywało biopodobne czynniki erytropoetyczne (Thai ESA Registry)
- **Wyliczono, że 1 na 2608 chorych (0,04%) leczonych biopodobnym czynnikiem erytropoetycznym rozwija PRCA**

Czy leki biologiczne są aż tak bezpieczne?

Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union

Thijs J. Giezen, PharmD

Aukje K. Mantel-Teeuwisse, PhD

Sabine M. J. M. Straus, MD, PhD

Huub Schellekens, PhD

Hubert G. M. Leufkens, PhD

Antoine C. G. Egberts, PhD

BIOLOGICALS, DEFINED AS PRODUCTS of which the active substance is produced by or extracted from a biological source, represent an important and growing part of the therapeutic arsenal.¹ In the United States, the first bio-

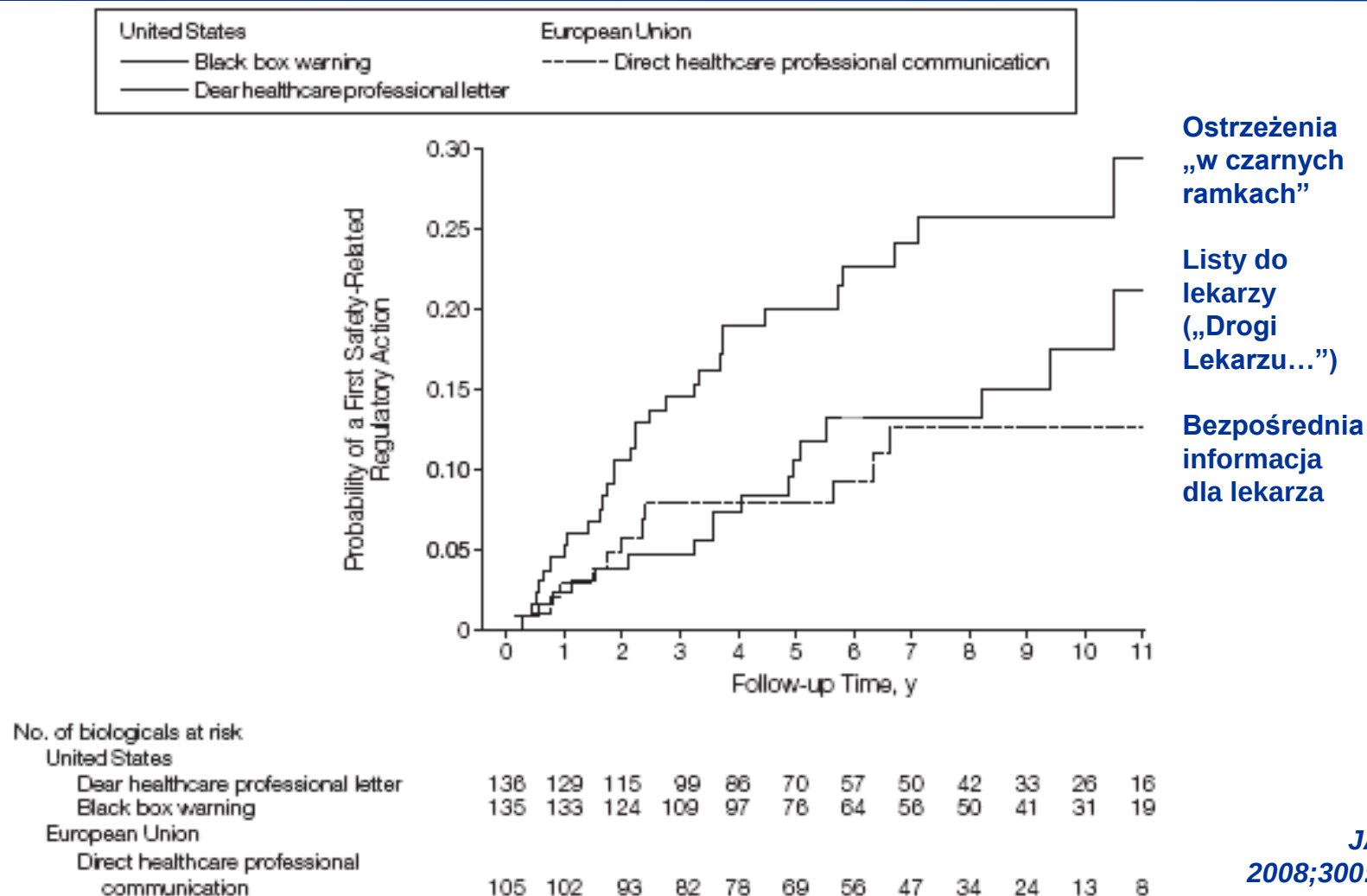
Context Biologicals are a relatively new class of medicines that carry specific risks (eg, immunogenicity). However, limited information is available on the nature and timing of safety problems with their use that were identified after approval.

Objective To determine the nature, frequency, and timing of safety-related regulatory actions for biologicals following approval in the United States and/or the European Union.

Design and Setting Follow-up of a group of biologicals approved in the United States and/or European Union between January 1995 and June 2007. Vaccines, allergenic products, and products for further manufacture and transfusion purposes were excluded.

Main Outcome Measures Nature, frequency, and timing of safety-related regulatory actions defined as (1) dear healthcare professional letters (United States) and direct healthcare professional communications (European Union), (2) black box warnings (United States), and (3) safety-related marketing withdrawals (United States and European Union) issued between January 1995 and June 2008.

Czy leki biologiczne są aż tak bezpieczne?



JAMA.
 2008;300:1887

Ryzyko wystąpienia niespodziewanych działań niepożądanych wynosi średnio 30% w czasie 10 lat od wprowadzenia leku biologicznego

Czy leki biologiczne są aż tak bezpieczne?

- Czas jaki upływa od wprowadzenia leku biologicznego do wydania „ostrzeżenia” jest długi!

Table 4. Biologicals With a Black Box Warning (BBW) in the United States

Class of Biological	Active Substance	Drug Name	Drug Approval Date	Warning	Time to BBW, y
Antibodies	Cetuximab	Erbix	February 12, 2004	Cardiopulmonary arrest	2.0
	Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	May 17, 2000	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, infusion reactions, pulmonary events; hepatotoxicity	0.8
	Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	February 19, 2002	Severe cutaneous and mucocutaneous reactions	3.6
	Infliximab	Remicade	August 24, 1998	Risk of infections Hepatosplenic T-cell lymphomas	3.5 7.7
	Natalizumab	Tysabri	November 23, 2004	Progressive multifocal leukoencephalopathy	1.5
	Omalizumab	Xolair	June 20, 2003	Anaphylaxis	4.0
	Rituximab	Rituxan	November 26, 1997	Fatal infusion reactions, tumor lysis syndrome, severe mucocutaneous reactions Progressive multifocal leukoencephalopathy	8.2 9.2
	Trastuzumab	Herceptin	September 25, 1998	Infusion reactions, pulmonary toxicity	3.2
Cytokines	Oprelvekin (Interleukin 11)	Neumega	November 25, 1997	Allergic reactions including anaphylaxis	4.8
Enzymes	Laronidase	Aldurazyme	April 30, 2003	Life-threatening anaphylactic reactions	5.0
Growth Factors	Beclapemin	Regranex	December 16, 1997	Increased risk of mortality secondary to malignancy	10.5
Hormones	Darbepoetin alfa	Aranesp	September 17, 2001	Increased mortality, cardiovascular events, thromboembolic events, tumor progression	5.5
Interferons	Interferon alfacon	Infergen	October 6, 1997	Fatal or life-threatening neuropsychiatric, autoimmune, ischemic, and infectious disorders	5.1
	Peginterferon alfa-2a	Pegasys	October 16, 2002	Birth defects and/or death of the fetus in combination with ribavirin	0.1
	Peginterferon alfa-2b	Pegintron	January 19, 2001	Birth defects and/or death of the fetus in combination with ribavirin	0.5
Others/Various	Danaparoid sodium	Orgaran	December 24, 1996	Spinal/epidural hematomas	1.1
Receptors	Etanercept	Enbrel	November 2, 1998	Risk of infections	9.4

Ogólne założenia zaleceń EMA dotyczących rejestracji produktów biopodobnych

Konieczność zaangażowania się lekarzy w program śledzenia działań niepożądanych (raportowanie!)

- Producent produktu biopodobnego musi jednoznacznie identyfikować produkt referencyjny oraz przeprowadzić badania przedkliniczne i kliniczne a nie tylko badania biorównoważności
- Należy wprowadzić program śledzenia działań niepożądanych („farmakoczułość”, ang. *pharmacovigilance*)

Ryzyko **automatycznej zamiany** leków biologicznych na biopodobne



- **Zamiana automatyczna** to zamiana zachodząca bez udziału lekarza jeśli:
 - Lekarz przepisuje lek wg nazwy międzynarodowej (INN)
 - Lekarz przepisuje konkretny lek ale nie oznacza „nie zamieniać – NZ” – wtedy farmaceuta może wydać „generyk” wg swojej preferencji jeśli ma on tą samą nazwę międzynarodową
- Ponieważ lek biopodobny nie jest „generykiem” (lekiem identycznym) oczywiste jest, że nie może być zamieniany – jednak w prawie farmaceutycznym większości krajów UE brak jest wyróżnienia leków biopodobnych (wyjątkiem jest Francja od 2007 roku).

Możliwość automatycznej substytucji wynika z braku jednoznacznych zasad dotyczących nazewnictwa leków biologicznych i biopodobnych

- System nazw międzynarodowych (ang. INN – International Nonproprietary Names) został stworzony w 1950 roku aby każdemu (chemicznemu) produktowi farmaceutycznemu nadać nazwę, która:
 - Jednoznacznie go identyfikuje i odróżnia
 - Nie może być przedmiotem ochrony prawnej (w przeciwieństwie do nazwy handlowej)
 - Ułatwia rozpoznanie do jakiej grupy leków należy dany produkt (system przedrostków, końcówek i rdzeni nazw)
- Zasady nazewnictwa leków biologicznych i biopodobnych nie zostały określone przez WHO (*45. Consultation on INN, INN Working Doc. 08.222 31.01.2008*)
 - *Nie ma jednoznacznych przepisów zmuszających producenta leku biopodobnego do wystąpienia o nadanie mu innej nazwy międzynarodowej niż lek oryginalny (co uniemożliwiłoby automatyczną zamianę w aptece bez udziału lekarza)*

Sytuacja prawna innowacyjnych i biopodobnych w Polsce

- Brak wyróżnienia (definicji) klasy leków biologicznych w ***Prawie Farmaceutycznym***
- W „dużej noweli” ***Prawa Farmaceutycznego*** (weszła w życie w maju 2007) dokonano implementacji Dyrektywy 2001/83/WE dotyczącej dopuszczania do obrotu leków biopodobnych (art. 15., ust 5.)
- Brak jest odrębnych regulacji prawnych dotyczących automatycznej substytucji leków biologicznych
- ***Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych*** zezwala na substytucję na poziomie apteki leków o tej samej nazwie międzynarodowej (INN)

Podsumowanie: Bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych i biologicznych preparatów naśladowczych

- **Naczelną zasadą: Chorzy potrzebują bezpiecznych i skutecznych leków**
- Biotechnologia umożliwiła wytworzenie wielu leków, które dokonały przełomu we współczesnej medycynie
- Leki biologiczne są bezpieczne w stosowaniu
- Duży koszt leków biologicznych stwarza ryzyko ich nielegalnej, niekontrolowanej produkcji i nieprzewidywalnych działań niepożądanych
- Wprowadzanie biologicznych leków naśladowczych (leków biopodobnych) będące naturalną konsekwencją wygasania ochrony patentowej oryginalnych preparatów powinno następować według jednoznacznych i przejrzystych kryteriów (czego przykładem są regulacje w Unii Europejskiej)

Wymagania względem innowacyjnych leków biotechnologicznych i leków biopodobnych (2)

- Wymagania stawiane nowym produktom biotechnologicznym w tym lekom biopodobnym powinny być przejrzyste, oparte na wynikach badań naukowych, przewidywalne i zależne od rodzaju produktu
- **Lekarz zlecający dany lek powinien być zapoznany z problematyką preparatów biopodobnych i mieć możliwość aktywnego udziału w decyzjach dotyczących ich ewentualnej substytucji (zachodzącej na różnym poziomie – urzędów, płatnika, szpitala, apteki)**
- Zasady przepisywania leków biopodobnych powinny umożliwiać wieloletnie śledzenie bezpieczeństwa ich stosowania (*pharmacovigilance*)