

# Substytucja lekowa w grupie leków immunosupresyjnych

07 lutego 2016 godz. 9,00

Kościół Św. Krzyża

# Powód wykładu

- Prośba o przedstawienie wykładu o substytucji leków immunosupresyjnych dla pacjentów z przeszczepionym sercem, zrzeszonych w ramach Stowarzyszenia Transplantacji Serca im. Prof. Zbigniewa Religi.
- Zleceniodawca: Pan Prezes Zarządu Jarosław Cyrynger, Stowarzyszenie Transplantacji Serca im. Prof. Zbigniewa Religi / 20 stycznia 2016 r/.

# Plan prezentacji

- Co to jest generyk.
- Wyjaśnienie terminów: biorównoważność, biodostępność, równoważność farmaceutyczna, równoważność kliniczna, równoważność terapeutyczna, orange book, badanie biorównoważności.
- Immunosupresja, leki immunosupresyjne cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, tacrolimus.
- Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego.

# Piśmiennictwo wykorzystane do przygotowania prezentacji

1. Jackson A.J. et al.: Generics and Bioequivalence. Library of Congress 1994
2. Chow S.C. et al.: On sample size calculation in bioequivalence trials. J. Pharmacodyn. 2001, 28, 156-169.
3. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Committee for Medicinal Products for human Use / CHMP London 20 January 2010/.
4. Olonrunto O et al.: Does Therapeutic Equivalence Follow Bioequivalence? A Randomized Trial Assessing Clinical Effects After Switching From Clozaril to Generoc clozapine. J. Clin. Pharm. 2010, 50, 531-535.
5. Uber P. et al.: Generic Drug Immunosuppression in Thoracic Transplantation. J. of Heart and Lung Transplantation. 2009, 28/7/, 655-660.
6. van Gelder T. Advisory Committee Recommendations on Generic substitution of Immunosuppressive Drugs. European Society for Organ Transplantation 2011 July.
7. Durlik M. et al.: Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne 2014 grudzień
8. Łączone stanowisko dotyczące zamiany innowacyjnych leków immunosupresyjnych na generyczne : Pol. Tow. Transplantacyjnego, Pol. Tow. Nefrologicznego, Krajowej Rady Transplantacyjnej, Zespołu konsultanta Krajowego ds. Transplantologii Klinicznej, Zespół Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii i dializoterapii. 2011 sierpień.
9. Klintmalm G.P. et al.: Immunosuppression, generic drugs and the FDA. Am.J. of Transplantation 2011, 11, 1765-1766
10. Petan J.A. et al.: Physicochemical Properties of Generic Formulations of Tacrolimus in Mexico. Transplantation Proceedings 2008, 40, 1439-1442.
11. Esquivel A. et al.: comparison of dissolution properties of entericoated formulations containing mycophenolate sodium: Myfortic vs. Femulan. Transplant.Proc.2010, 42, 353-362.
12. Baczkowska T. : Leki oryginalne i odtwórcze w immunosupresji – jak dokonać racjonalnego wyboru. Nefrol. Dial. Pol. 2011, 15, 109-115.

# Generyki

- Według prawa to leki odtwórcze posiadające ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną jak referencyjny czytaj oryginalny produkt leczniczy oraz których biorównoważność względem oryginału została udowodniona.
- Aspiryna /  **kwas acetylosalicylowy /** wytwarzana w zakładach Bayer to lek oryginalny.
- Polopiryna /  **kwas acetylosalicylowy /** wytwarzana w zakładach Polpharma to lek generyczny.

# Generyki

- Lek generyczny wprowadza się na rynek po wygaśnięciu ważności patentu na lek oryginalny.
- Polska przed wejściem do EU patentowano drogę otrzymywania związku chemicznego.
- Polska po wejściu do EU w 2004 r patentuje się finalny związek chemiczny.

# Biorównoważność

- Dwa produkty lecznicze uważa się za biorównoważne , jeżeli są równoważne farmaceutycznie a ich biodostępność po podaniu identycznej dawki w ujęciu molowym leży w granicach dopuszczalnych odchyłań.
- FDA / USA / – biorównoważność to brak różnic w biodostępności dwóch leków w **miejscu ich działania** po podaniu tej samej ilości molowej. Miejsce działania nieprecyzyjne określenie bo możemy mówić o receptora na błonie komórkowej, komórce, tkance, organie, organizmie.
- EMA / Unia Europejska / – dwa leki zawierające tę samą substancję czynną są biorównoważne gdy ich dostępność **po podaniu tej samej ilości molowej jest zasadniczo podobna** w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

# Biodostępność

- **Biodostępność** określana jest jako **część niezmienionej** substancji aktywnej, która dostała się do krążenia ogólnego.
- **Biodostępność leku podanego doustnie** zależy od :
  - **szybkości uwalniania** substancji aktywnej z leku,
  - **sprawności przenikania** jej przez ścianki jelita oraz
  - **metabolizmu w komórkach**, przez które ta substancja aktywna jest transportowana.
- **Szybkość uwalniania substancji czynnej z leku** zależy od budowy warstwowej tabletki, wszystkich jej składników, siły stempli wytłaczających tę postać farmaceutyczną oraz specyfiki chemicznej substancji czynnej. **Substancje pomocnicze są dobierane** , chronione ilościowo tajemnicą przedsiębiorstwa. Wpływają czasami znacząco na uwalnianie i wchłanianie substancji czynnej.



# Laktoza –substancja pomocnicza

- Bardzo często dodawana do leków , ale w różnych ilościach.
- Ok. 70% ludzi ma różny stopień nietolerancji laktozy.
- Nietolerancja laktozy objawia się uporczywą biegunką co prowadzi do upośledzonego wchłaniania.
- Ze względu na zawartość laktozy lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy
- Ludzie chorzy mają często zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.
- Ludzie leczeni intensywnie mają te zaburzenia jako działania niepożądane leków przyjmowanych wcześniej.
- Ludzie po transplantacji mają często zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.
- Wszelkie zaburzenia przewodu pokarmowego wpływają na wchłanianie substancji czynnej z przyjmowanych leków.

# Sorbitol - substancja pomocnicza

- Przy podaniu pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy leku z substancją pomocniczą sorbitol może prowadzić do kw3asicy metabolicznej, wZroście stężenia kwasu moczowego, ostrej niewydolności wątroby z załamaniem jej czynności wydalniczej i produkcyjnej oraz zgonu / wyniki analizy zgłaszanych działań niepożądanych/.
- 2015 rok URPL 22 084 zmian porejestracyjnych, a tylko 674 wydanych rejestracji dla leków.

# Mykofenolan mofetylu

## celuloza substancja pomocnicza

- Lek generyczny może dodatkowo zawiera celulozę mikrokrystaliczną PH 101 , której zadaniem jest wydłużenie stabilności leku pod względem mikrobiologicznym oraz aktywniejsze wymieszanie cząstek substancji aktywnej, które klinują się pomiędzy kryształami mikrokrystalicznej celulozy. Jej zdolnością jest także zamykania cząsteczek wody poprzez tworzenie z nią tiksotropowych żeli. Ma to na celu opóźnienie kolonizacji mikroorganizmami wewnątrz żelatynowej kapsułki. Niestety te próby wydłużyły termin ważności jedynie do 21 miesięcy zamiast 36 jak w przypadku CellCeptu.

# Badanie biorównoważności

- Badanie biorównoważności prowadzi się przeważnie na 20-40 młodych zdrowych ludziach, mających jelita w jak najlepszym porządku.
- Ponieważ w badaniu biorównoważności dużą wagę odgrywa prawidłowa-fizjologicznie wzorcowa, budowa ściany jelita sięga się po kwiat ludzkości.
- **W opisywanym badaniu nie analizujemy skomplikowanego związku między wchłanianiem efektem terapeutycznym a jedynie prostą zależność wydajności i szybkości wchłaniania pomiędzy badanymi lekami**, mierzoną za pośrednictwem prostego badania stężenia substancji we krwi w czasie.
- Badamy  $c_{max}$ ,  $t_{max}$  oraz AUC pow. pod krzywą stężenia do czasu w jakim zostaje osiągnięte. Według EMA dopuszcza się odchylenia w wartościach parametrów w granicach 80-125% przy 90% przedziale ufności-90% wyników jest w wspomnianym zakresie.
- Ten dopuszczalny rozrzut -20% +25% ulega zawężeniu dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym i nieliniowej farmakokinetyce. Wytyczne EMA 2010 Guideline on the Investigation of bioequivalence **dla leków o niskim indeksie terapeutycznym / Tacrolimus / dopuszczalny rozrzut -10% +11% przy przedziale ufności 90%**. Są to zaostrzone kryteria EMA dotyczące biorównoważności. Nie dotyczy FDA tylko EMA

# Meandry badania biorównoważności

- **Wiemy, że różnice u zdrowych osobników nie wystąpią przy porównaniu dwóch różnych leków ale wystąpią u chorych przewlekle leczonych, w wieku 65+ populacje starszych pacjentów, pacjenci z chorobami współistniejącymi.**
- To tak jak z połową działań niepożądanych ,które pojawiają się w trakcie powszechnego stosowania leku a nie wystąpiły one w badaniach klinicznych.
- Czasami nie daje się porównać ze sobą wszystkich dawek leku oryginalnego i generycznego np. 5 mg biorównoważny i 1 mg nie biorównoważny.

# Biorównoważność takrolimusu

- Z pracy Mompera wynika biorównoważność obu leków u pacjentów po transplantacji nerki ale po transplantacji wątroby generyk jednej z firm różnił się w biorównoważności od leku referencyjnego.
- Roberts wykazał więcej działań niepożądanych po stosowaniu generyku niż leku oryginalnego.
- Momper J.D. et al.: The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am. J. Transplant* 2011, 11, 1861-1867.
- Robertsen I., et al.: Use of Generic Tacrolimus in Elderly Renal Transplant Recipients. Precaution Needed. *Clinical and Transplantation Research*. 2014, 459153 / 1-5 /.

# Orange Book

- Praktyczni amerykańanie wprowadzili publikowanie i klasyfikowanie tych danych Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation zwane potocznie Orange Book od koloru książki.
- Wyróżnione są dwie główne kategorie :
- A równoważne biologicznie
- B- nie równoważności biologiczne a w podkategoriach zakodowane info o istotnych problemach w badaniu równoważności biologicznej.

# Badanie biorównoważności

- Ochotnicy podzieleni na dwie grupy otrzymują jedni lek oryginalny a drudzy badany generyk. Po wyłukaniu przez organizm pozostałości dokonuje się zamiany grup i ponownego podania drugiego leku. Ci co dostawali za pierwszym razem lek oryginalny dostają generyk a drudzy lek oryginalny. Jest to podanie dwu-krzyżowe / ang. two-treatments /.



# Równoważność farmaceutyczna, Równoważność kliniczna, Równoważność terapeutyczna

- Równoważność farmaceutyczna najczęściej sprowadza się do tej samej postaci np. porównujemy dwie kapsułki lub dwie tabletki.
- Równoważność kliniczna to efektywność leczenia potwierdzona w badaniu klinicznym.
- Równoważność terapeutyczna to równoważność farmaceutyczna + równoważność kliniczna.

# Kasa, to stąd takie zamieszanie

- W pierwszym roku po zabiegu transplantacji koszt leków immunosupresyjnych w kosztach kompleksowej opieki potransplantacyjnej stanowi 15%-25%.
- W kolejnych latach po zabiegu transplantacji koszty leków immunosupresyjnych sięgają do 90% kosztów całkowitej opieki.

# Immunosupresja

- Immunosupresja to hamowanie układu odpornościowego czyli immunologicznego niezbędna po przeszczepach.
- Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep.
- Odpowiedz immunologiczna jest humoralna czyli produkcja przeciwciał przeciw przeszczepowi oraz komórkowa za pomocą limfocytów T / wojska układu odpornościowego /.
- Istnieją dwie formy odrzucenia przeszczepu ostra i przewlekła.
- Przewlekła rozwija się powoli, prowadzi do abliteracji światła tętnic czyli niedotlenienia i włóknienia np. W odrzuconym przewlekle mięśniu sercowym pojawia się rozległe włóknienie mięśnia i zmiany włókniste naczyń wieńcowych.

# Leki

- **Leki o wąskim indeksie terapeutycznym są zaliczane do leków o tzw. krytycznym dawkowaniu.**
- Pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne są szczególnie wrażliwi na wahania stężenia substancji hamującej odrzucenie przeszczepu.
- Ale należy pamiętać, że niski poziom leku we wczesnym okresie po transplantacji koreluje z ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu.
- **Niestety w transplantologii nic nie dzieje się natychmiast, pozornie stabilny stan może zaowocować odrzuceniem przeszczepu po kilku miesiącach.**
- Ryzyko przewlekłego odrzucenia przeszczepu wzrasta u chorych otrzymujących między innymi niedostateczną immunosupresję.

# Leczenie immunosupresyjne

- Leczenie immunosupresyjne po przeszczepach narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w schematach:
  - a/ inhibitory kalcyneuryny szczególnie ważne dla narządów unaczynionych / cyklosporyna, takrolimus;
  - b/ leki antyproliferacyjne mykofenolan lub sól sodowa kwasu mykofenolowego
  - c/ inne / inhibitory m-TOR, inhibitory kostymulacji, i w leczeniu indukcyjnym przeciwciała mono / jeden antygen/ i poliklonalne / kilka antygenów / anty CD25, CD52, CD20.plus dodatkowo glikokortykosteroidy.

**Reasumując dążymy do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego.**

Po przeszczepie serca schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny, leku antyproliferacyjnego i glikosterydu.

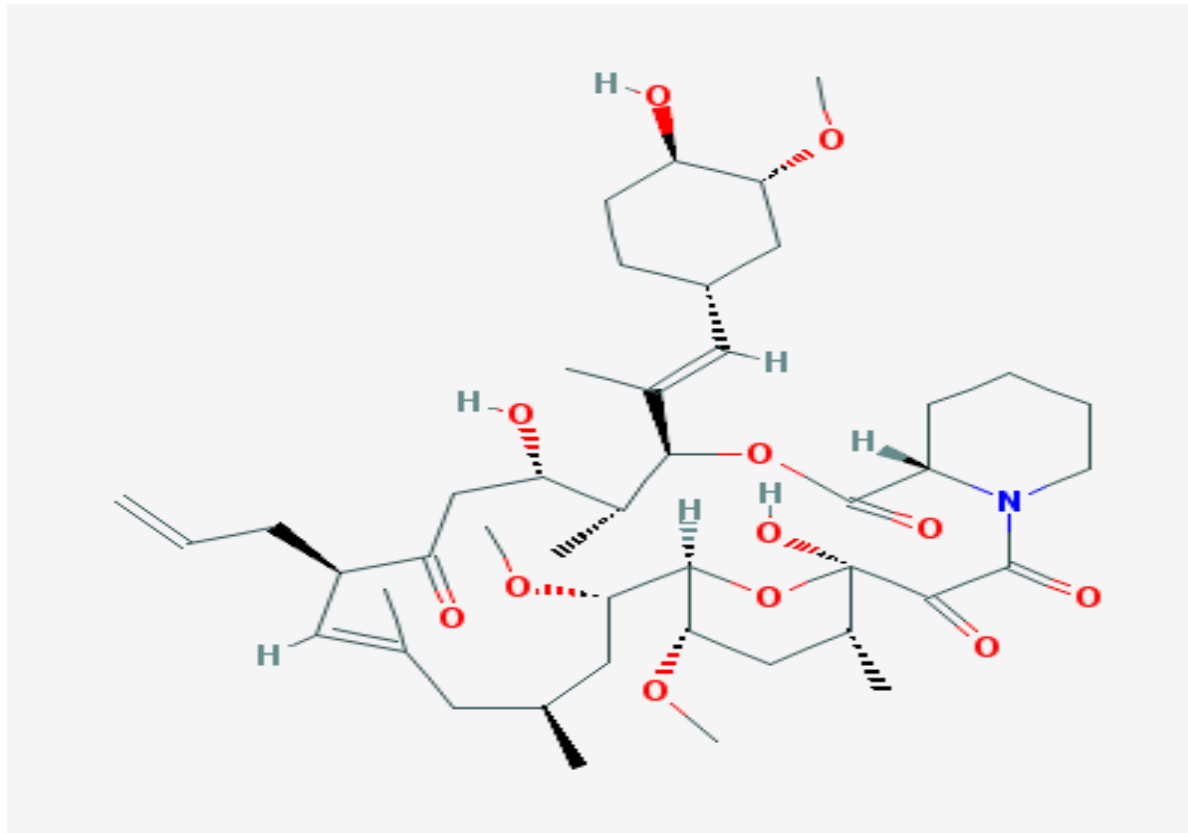
# Immunosupresja

- 2011 rok ESOT –Europejskie Towarzystwo Transplantacyjne zaleca szczególną ostrożność przy konwersji leków immunosupresyjnych referencyjny/generyk lub generyk/generyk.
- Tzw. ostrożność polega na oznaczaniu u konkretnego pacjenta stężeń w czasie leku starego i nowego wchodzącego na jego miejsce.
- Zaleca się zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny w przypadku utraty skuteczności lub pojawienia się istotnych działań niepożądanych.
- Stężenie cyklosporyny i takrolimusu oznacza się za pomocą metod immunoenzymatycznych-EMIT,FPIA,TDx, natomiast kwasu mykofenolowego za pomocą EMIT.
- Jak się tego nie zrobi przy przejściu z leku oryginalnego na generyk to zamiana leku jest w ciemno.

# Immunosupresja

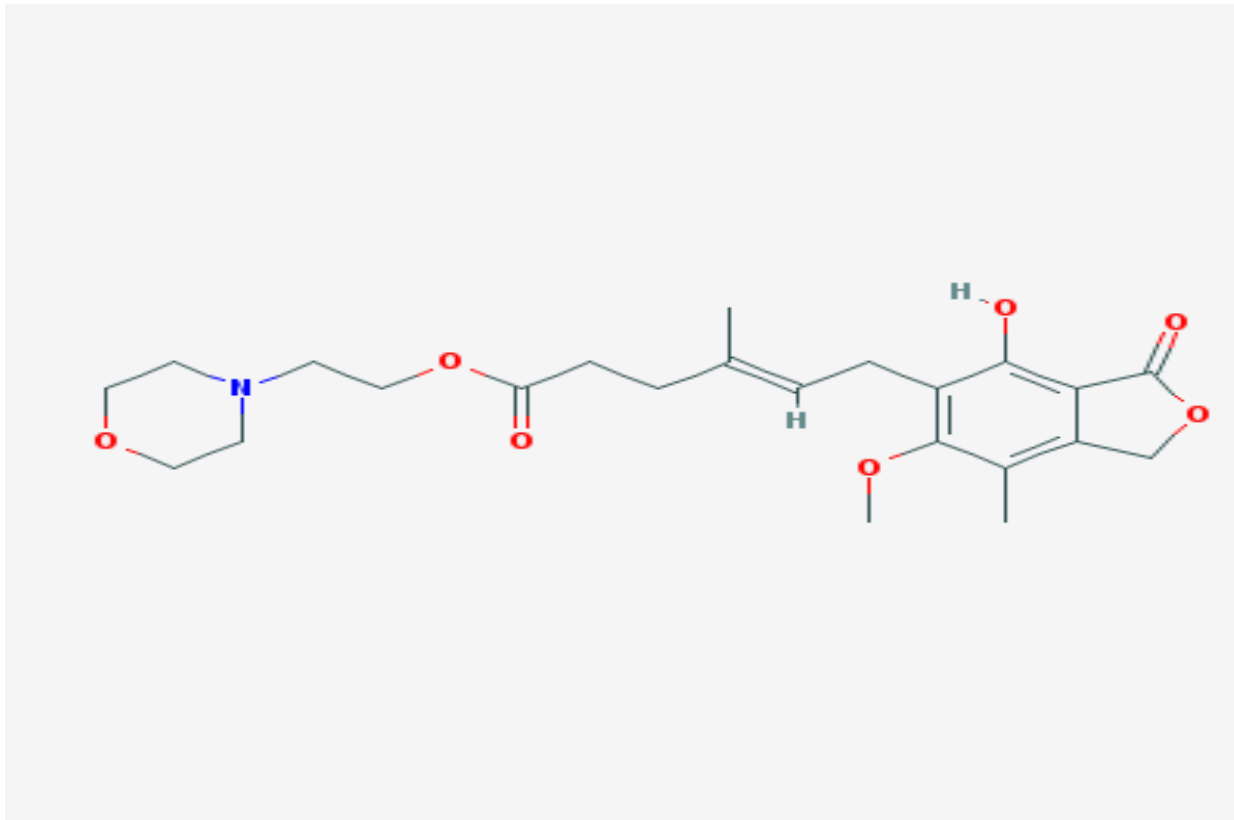
- Ustawienie dawki leku polega na monitorowanie stężenia we krwi przy podawaniu doustnym /per os/.
- Takrolimus ma mały klirens i dostosowanie dawki może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie we krwi.
- Walczymy o to aby w czasie ustalania dawki nie doszło do zbyt niskiego poziomu we krwi leku immunosupresyjnego – ryzyko dla utrzymania przeszczepu.

# Leki immunosupresyjne - tacrolimus





# Leki immunosupresyjne – mycofenolan mofetylu



# Mykofenolan mofetylu

- Jak wynika z danych udostępnionych w charakterystykach immunosupresyjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną mykofenolan mofetylu pacjenci przyjmujący te leki mają zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.
- Zakażenia jakim ulegają często lub bardzo często pacjenci po transplantacji rzuca inne światło na wagę mikrobiologicznej czystości podawanych im w terapii kapsułek żelatynowych.
- Wrażliwość na zakażenia tej grupy chorych powinna prowadzić do ograniczenia stosowania tych leków , które stosunkowo najszybciej stają się pożywką dla mikroorganizmów.

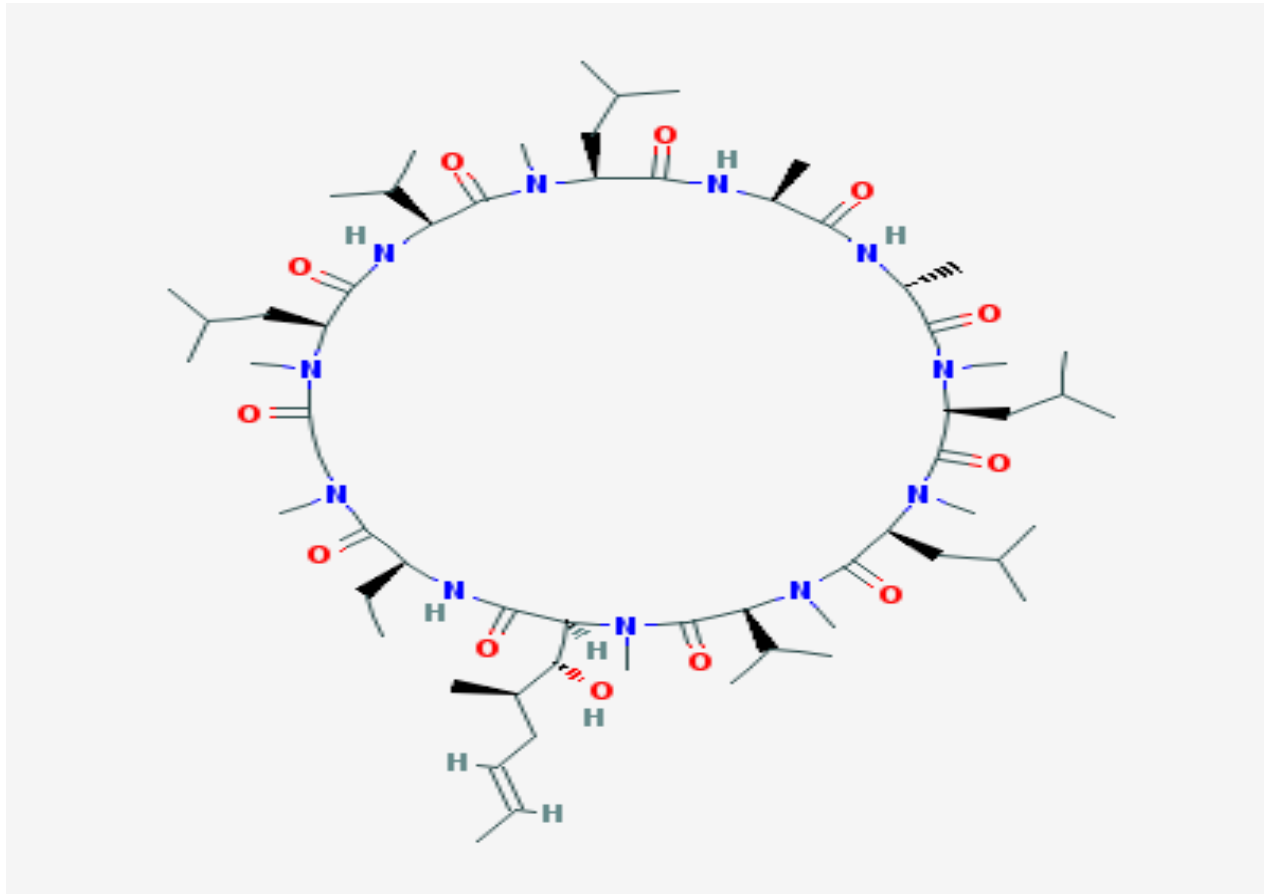
# Mykofenolan mofetylu

- Kapsułki żelatynowe mają to do siebie ,że muszą być wytwarzane i napełniane pod bardzo dużym reżimem mikrobiologicznym, ponieważ to decyduje o dacie ważności i bezpieczeństwie stosowania finalnego produktu leczniczego.
- Widać to po stosunkowo krótkich okresach ważności leków w postaci kapsułek żelatynowych.
- Na tej postaci leków zawsze po jakimś okresie czasu pojawiają się mikroorganizmy kolonizujące pożywkę żelatynową.
- **Porównując leki z substancją czynną mykofenolanem mofetylu pochodzące od różnych wytwórców możemy powiedzieć ,że najbezpieczniejszą kapsułką dla pacjentów jest ta , na której dochodzi najpóźniej do kolonizacji drobnoustrojami.**

# Porównania mycofenolanu sodu

- Porównując inowacyjny mycofenolan sodu / Myfortic/ z generykiem / Femulan/ wykazano w pH 1,2 warunki żołądka i rozpuszczalność była znikoma i dla obu leków, nie przekraczała 2%.
- W pH 6,8 warunki jelita cienkiego rozpuszczalność obu leków różniła się o ok. 40% na korzyść leku oryginalnego.

# Leki immunosupresyjne - cyklosporyna



**Zalecenia Pol. Tow Transplantacyjnej, Krajowej Rady Transplantacyjnej,  
Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Transplantologii Klinicznej itd**

- Pacjent powinien być prowadzony na tym samym leku.
- Chorzy wysokiego ryzyka immunologicznego oraz dzieci dostają lek sprawdzony.
- Zamiany dokonuje lekarz w poradni albo na Oddziale Transplantacyjnym.
- Zmiany dokonuje się powoli i etapowo w oparciu o badania analityczne.
- Bezpieczeństwo zmiany po 6 miesiącach.
- Baczna obserwacja safety.

# Środki ostrożności

- Każda zamiana leku immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepach wymaga stosowania systemu nadzoru nad chorym.

# Koniec

- Dziękuję Państwu za uwagę i czas poświęcony na mój wykład.
- Leszek Borkowski
- Kontakt :
- 604-076-000
- E-mail: [c@data.pl](mailto:c@data.pl)