

Flixabi® (infliximab), líftæknilýfs- hliðstæða við Remicade®

Reynslan í sjúklingum með bólgusjúkdóm í meltingarvegi



**Hrefna
Guðmundsdóttir**

lyflæknir



**Halla Laufey
Hauksdóttir**

sérnámslyfjafræðingur



**Elín
Jacobsen**

lyfjafræðingur

Virku efnin í líftæknilýfjum eru flóknar sameindir sem búnar eru til af lifandi frumum (manna, dýra- eða örvera) og því má búast við vissum breytileika í byggingu þeirra. Flest þessara efna eru misstór og misflókin prótein, allt frá fremur einföldum próteinum eins og insúlíni eða vaxtarhormóni til flóknari próteina eins og storkubátta og einstofna mótefna.

Eins og segir í pistli í *Læknaþláðinu* frá nóvember 2019 bárust 59 tilkynningar um aukaverkanir til Lyfjastofnunar vegna Flixabi á tímabilinu mars til október 2019. Þar af voru 40 tilkynningar vegna sjúklunga með sjúkdómsgreiningarnar Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga (*Ulcerative colitis*). Skammtur var 5 mg/kg hjá flestum þessara sjúklunga en mislangt var á milli gjafa, 4-8 vikur. Allir sjúklingarnir höfðu áður verið á meðferð með annarri infliximab-hliðstæðu eða á Remicade.

Algengustu umkvartanirnar voru þreyta, almennur slappleiki og máttleysi í 18 tilvikum og höfuðverkur eða þyngsli yfir höfði í 16 tilvikum af 40. Af þessum voru 12 tilfelli þar sem sjúklingur upplifði öll þessi einkenni. Lið- og vöðverkir komu fram í 12/40 tilvika. Flensulík einkenni með hita komu fram í 11 tilvikum. Sjúklingar sem upplifðu andþyngsli og útbrot voru 9 en aðeins einn sjúklingur var skráður með ofnæmislost í kjölfar lyfjagjafa. Mögulegar aukaverkanir komu fram strax eftir fyrstu lyfjagjöf í 25 tilvikum af 40.

Í janúar 2020 voru 16 af 40 enn á meðferð með Flixabi en hinir 24 höfðu skipt um lyf, ýmist í aðra hliðstæðu við infliximab (12) eða yfir í annað líftæknilýf (9) og þrír sjúklingar höfðu hætt meðferð. Þeir sjúklingar sem enn voru á meðferð með Flixabi fengu forlyfjagjöf með parasetamóli, hýdókortísóni og/eða klemastín (5/16) en í 6 tilvikum var innrennslistími lengdur. Í einhverjum tilvikum höfðu einkenni rénað en í öðrum voru einkenni mjög óljós.

19 sjúklingar upplifðu versnun sjúkdómseinkenna og höfðu 11 af þeim skipt um lyfjameðferð annaðhvort í aðra infliximab-hliðstæðu eða annað líftæknilýf. Sjö einstaklingar voru áfram á Flixabi þegar þetta er ritað. Hjá þremur þeirra var skammtur aukinn, tími milli lyfjagjafa styttr eða azathioprine og prednisólón bætt við Flixabi-meðferðina. Einn sjúklingur var ekki á meðferð lengur.

Hliðstæður við líftæknilýf geta fyrst komið á markað þegar einkaleyfi frumlýfsins rennur út. Fyrsta líftæknilýfshliðstæðan var samþykkt af Evrópu-sambandinu árið 2006. Aukið framboð á slíkum lyfjum getur lækkað lyfjakostnað og aukið framboð lyfja. Hliðstæðurnar eru afar líkar frumlyfjunum, þótt ekki sé hægt að tryggja að þær séu nákvæmlega eins. Röðun amínósýra er sú sama, en breytileiki eins og til dæmis staðsetning sykrunga og gerð þeirra getur verið mismunandi. Þetta er ólíkt samheitalýfjum, en þar er bygging virka efnisins nákvæmlega

sú sama og hjá frumlyfinu. Breytileikinn í byggingu líftæknilýfshliðstæðna verður þó að vera innan samþykktara marka Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) til að fá markaðsleyfi. Auk þessa má ekki vera merki um klínískt mikilvægan mun á milli líftæknilýfshliðstæðunnar og frumlýfsins með tilliti til gæða, öryggis og verkunar. Ítarlegar rannsóknir á hliðstæðum líftæknilýfja koma þó aldrei í staðinn fyrir klíníska reynslu. Þetta á sérstaklega við um viðbrögð ónæmiskerfis mannsins við próteini, sem að einhverju leyti er frábrugðið frumlyfinu. Myndun mótefna gegn líftæknilýfshliðstæðunni getur hraðað útskilnaði á lyfinu og þar með minnkað verkun þess. Einnig skal hafa í huga að breytileiki getur líka verið á milli framleiðslulota hjá líftæknilýfjum og hliðstæðum þeirra. Það getur útskýrt að breytileiki getur komið fram á svörun sjúklunga við einstaka lotum lyfjanna.

Í ljósi þessa er nýjum líftæknilýfjum og hliðstæðum þeirra fylgt vel eftir í kjölfar markaðssetningar. Þau eru merkt svörtum þríhyrningi, en slík lyf eru undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi og verkan þess komist fljótt og örugglega til skila. Þar er meðal annars átt við að heilbrigðisstarfsfólk og/eða sjúklingar tilkynni allar aukaverkanir eða breytingar á verkun (aukna eða minnkaða) til Lyfjastofnunar eða til markaðsleyfishafa lyfsins. Frumlyf nýrra lyfjahliðstæðna eru oft ekki merkt slíkum þríhyrningi þar sem meiri reynsla er á notkun þeirra.

Ljóst er að hliðstæður við líftæknilýf eru komnar til að vera. Árið 2019 var samþykkt að veita líftæknilýfshliðstæðum við fjögur frumlyf markaðsleyfi. Þetta eru samtals 9 ný lyf sem eru hliðstæður við frumlyfin Avastin (bevacizumab), Herceptin (trastuzumab), Humira (adalimumab) og Neulasta (pegfilgrastim). Ekkert þessara lyfja hefur þó enn verið markaðssett. Nauðsynlegt er að halda áfram að fylgjast með verkun og auka-verkunum nýrra hliðstæðna við líftæknilýf þegar þau koma á markað.