



dr n. med. Ewa Stanisławska-Biernat

Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii
Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Głuszko

Jak bardzo lek biopodobny jest podobny?

Wprowadzenie leków biologicznych stanowiło przełom w wielu dziedzinach medycyny: endokrynologii, onkologii, reumatologii, dermatologii^[1]. Chorzy, u których leki syntetyczne i naturalne nie przynoszą oczekiwanego efektu, odnoszą korzyść z leczenia biofarmaceutykami, które przyczyniają się do wydłużenia życia oraz poprawy jego jakości.

Leki biologiczne wytwarzane są przez żywe komórki lub organizmy przy zastosowaniu metod biotechnologicznych i inżynierii genetycznej. W wielu chorobach udowodniono przewagę ich skuteczności nad lekami tradycyjnymi wytwarzanymi na drodze syntezy chemicznej, jednak ze względu na wysokie koszty, chorzy mają ograniczony dostęp do nowoczesnej terapii^[2]. Z powodu wygasania ochrony patentowej na oryginalne (referencyjne) leki biologiczne (m.in. infliksymab, etanercept, adalimumab), w ciągu ostatnich kilku lat na rynek weszły leki biopodobne.

Lek biopodobny przed rejestracją przechodzi złożony proces zmierzający do udowodnienia, że wykazuje się takimi samymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, porównywalną immunogennością, skutecznością i bezpieczeństwem, co lek referencyjny^[1]. Definicja biopodobieństwa została ściśle określona przez naukowców i władze regulacyjne, a leki biopodobne zarejestrowane przez

Europejską Agencję Leków (EMA) w ostatnich kilku latach znajdują szerokie zastosowanie w krajach Unii Europejskiej (EU)^[3]. Zwiększenie konkurencji na rynku wpływa na obniżenie kosztów i zwiększenie dostępności leczenia biologicznego. Wprowadzenie leków biopodobnych łączy się jednak z pewnymi wyzwaniem, którym powinni sprostać naukowcy, lekarze i pacjenci, politycy i menedżerowie zarządzający ochroną zdrowia. Dla zrozumienia znaczenia leków biopodobnych został opracowany i jest dostępny także w języku polskim „Poradnik dla pracowników służby zdrowia”, przygotowany wspólnie przez EMA i Komisję Europejską^[4].

Leki biologiczne charakteryzują się złożoną budową cząsteczkową, a do badania ich właściwości stosuje się zaawansowane metody analityczne^[5]. Kolejne serie tego samego leku biologicznego mogą wykazywać niewielki stopień zmienności. Procesy produkcyjne podlegają kontroli na każdym etapie. Lek biopodobny jest lekiem biolo-

gicznym wykazującym wysokie podobieństwo do innego, już wprowadzonego do obrotu w UE leku biologicznego (leku referencyjnego)^[3].

Leku biopodobnego nie można uznać za identyczny (generyczny) odpowiednik leku biologicznego, ponieważ naturalna zmienność i bardziej złożony sposób wytwarzania leków biologicznych nie pozwalają na dokładne odtworzenie mikroheterogenności cząsteczkowej^[3,4]. Przed dopuszczeniem leku do obrotu w UE podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do dostarczenia wyników kompleksowych, wieloetapowych badań porównawczych z lekiem referencyjnym. Konieczne są dowody naukowe, że substancja czynna wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego pod względem jakości farmaceutycznej, ale także immunogenności, farmakokinetyki/farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa^[3,4,5]. Zwykle porównawcze badanie kliniczne przeprowadza się wśród chorych z jednym określonym wskazaniem leczniczym. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można ekstrapolować na pozostałe wskazania leku referencyjnego. Badania, ich wyniki, proces produkcyjny są rygorystycznie kontrolowane na każdym etapie, zgodnie z obowiązującymi przepisami. Wszystkie produkty lecznicze, w tym biologiczne leki oryginalne i biopodobne podlegają monitorowaniu bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu, co pozwala na wykrycie rzadkich działań niepożądanych^[3,4,5].

Doskonałym przykładem badania klinicznego, które posłużyło do rejestracji leku biopodobnego jest randomizowane badanie III fazy – EGALITY przeprowadzone u 531 pacjentów z łuszczycą plackowatą skóry^[6]. Wykazano w nim porównywalną skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność etanerceptu referencyjnego i biopodobnego GP2015. Chorzy, którzy po

12. tygodniach leczenia jednym z preparatów uzyskali poprawę PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) o co najmniej 50% (PASI50), byli powtórnie zrandomizowani – jedna grupa otrzymywała lek oryginalny do 52. tygodnia, u pozostałych chorych trzy razy przełączano lek oryginalny i biopodobny, od 30. tygodnia chorzy ci byli leczeni ostatnim przydzielonym preparatem. Kilkakrotne przełączenia nie wpłynęły na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia^[6].

W oparciu o wyniki badań rejestracyjnych preparat GP2015 biopodobny do etanerceptu został zarejestrowany przez EMA do stosowania w UE we wszystkich wskazaniach tak, jak lek referencyjny i jest już stosowany także w Polsce w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz łuszczycy skóry^[7].

Najwięcej pytań budzi zamiennictwo leków. Na obecnym etapie wiedzy należy uznać, że lek biopodobny zastosowany u chorego w stanie stabilnym na leku oryginalnym lub u nowego pacjenta wykazuje się taką samą skutecznością i bezpieczeństwem, co lek referencyjny^[3,8]. W niektórych krajach UE odbywają się przetargi centralne na leki biologiczne (tzn. obowiązujące w całym kraju) i w ten sposób wszyscy nowi chorzy w danym okresie mają włączony lek, który wygrał przetarg, a chorzy stabilni na uprzednio stosowanym leku oryginalnym otrzymują lek biopodobny – oczywiście chory musi być poinformowany o zmianie preparatu. Aktualnie zarejestrowano w UE po kilka biosimilarów adalimumabu, etanerceptu, infliksyimabu. Zespół ekspertów w 2018 roku opublikował rekomendacje dotyczące stosowania leków biopodobnych w chorobach reumatycznych w oparciu o dowody naukowe i konsensus^[8], które przedstawiono w tabeli I.

aesthetica

Tab. 1. Zasady nadrzędne (A-E) i rekomendacje (1-8) stosowania leków biopodobnych [wg Kay et al.].

| Zasady nadrzędne | |
|---|---|
| A | Leczenie chorób autoimmunologicznych oparte jest na wspólnym procesie decyzyjnym między pacjentem i lekarzem. |
| B | Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę uwarunkowania systemu opieki zdrowotnej. |
| C | Lek biopodobny, zatwierdzony przez władze na wysoce regulowanym obszarze, nie jest lepszy ani gorszy pod względem skuteczności i nie ustępuje pod względem bezpieczeństwa biologicznemu leкови oryginalnemu. |
| D | Pacjenci i świadczeniodawcy usług zdrowotnych powinni być informowani o charakterze produktów biopodobnych, procesie ich zatwierdzania oraz o ich bezpieczeństwie i skuteczności. |
| E | Należy ustanowić zharmonizowane metody w celu uzyskania wiarygodnych danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym również w zakresie identyfikowalności, zarówno leków oryginalnych i biopodobnych. |
| Rekomendacje oparte na konsensusie | |
| 1 | Dostępność leków biopodobnych musi znacząco obniżyć koszty leczenia indywidualnego pacjenta i zwiększyć dostęp do optymalnej terapii dla wszystkich pacjentów. |
| 2 | Zatwierdzone leki biopodobne mogą być stosowane w leczeniu pacjentów w ten sam sposób, co oryginalne leki biologiczne. |
| 3 | Ponieważ nie wykryto klinicznie istotnych różnic w immunogenności między lekami oryginalnymi i biopodobnymi, w praktyce klinicznej nie należy mierzyć przeciwciał przeciwciałekowych. |
| 4 | Odpowiednie dane z badań przedklinicznych i badań fazy I dotyczące leków biopodobnych powinny być dostępne przy publikacji danych fazy III. |
| 5 | Ponieważ lek biopodobny jest równoważny leкови oryginalnemu w jego właściwościach fizykochemicznych, funkcjonalnych i farmakokinetycznych, potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa w jednym wskazaniu jest wystarczające do ekstrapolacji na inne choroby, dla których zatwierdzono lek oryginalny. |
| 6 | Obecnie dostępne dowody wskazują, że pojedyncze przejście z leku oryginalnego na biopodobny jest bezpieczne i skuteczne. Nie ma naukowego uzasadnienia, aby oczekiwać, że zamiany różnych leków biopodobnych tego samego leku oryginalnego spowodują inne wyniki kliniczne, ale należy uwzględnić perspektywę pacjenta. |
| 7 | Wielokrotne przełączanie między lekami oryginalnymi i biopodobnymi lub różnymi lekami biopodobnymi powinno być oceniane w rejestrach. |
| 8 | Żadna zmiana leku oryginalnego na lek biopodobny ani zmiana leków biopodobnych nie powinna być inicjowana bez powiadomienia pacjenta i lekarza. |

Zgodnie z rekomendacjami przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględnić uwarunkowania systemu opieki zdrowotnej^[8]. Eksperci stwierdzają, że nie ma naukowego uzasadnienia, aby oczekiwać, że zamiany różnych leków biopodobnych tego samego leku oryginalnego spowodują inne wyniki kliniczne, ale należy uwzględnić perspektywę pacjenta^[8,9,10]. Leki biologiczne

oryginalne i biopodobne podlegają ścisłemu monitorowaniu po wprowadzeniu na rynek. Eksperci Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) w 2018 roku przedstawili zalecenia i omówili wyzwania związane ze stosowaniem leków biopodobnych^[11]. Grupa polskich ekspertów opublikowała artykuł nt. aktualnego stanu wiedzy dotyczącego przełączania leków biopodobnych^[12]. Wszyscy są

zgodni, że zarówno lekarze, jak i pacjenci, muszą być poinformowani o planowanej zmianie produktu leczniczego^[2,4,8,10,11].

Aby uzyskać refundowane leczenie biologiczne w Polsce, pacjent musi spełniać kryteria tzw. programu lekowego NFZ, które ściśle określają nie tylko poziom aktywności choroby mimo leczenia tradycyjnego, ale także nakazują wstrzymanie podawania skutecznego leku po osiągnięciu długotrwałej poprawy. W niektórych chorobach kryteria refundacyjne są bardzo ostre, wymagana wysoka aktywność choroby wyższa niż w innych krajach UE, co powoduje, że nie wszyscy chorzy mogą otrzymać potrzebne leczenie. Wprowadzenie leków biopodobnych budzi nadzieje, że poprzez obniżenie kosztów leczenia więcej chorych będzie mogło skorzystać ze skutecznej, nowoczesnej terapii.

Piśmiennictwo:

1. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Dederck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: the case of biosimilar monoclonal antibodies. *Front Pharmacol* 2016; 7: 193.
2. Yamauchi P, Crowley J, Kaur P et al. Biosimilars: What the dermatologist should know. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1066-1074.
3. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 rewizja 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Data dostępu: 20 lutego 2019.
4. https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pl.pdf Data dostępu: 20 lutego 2019.
5. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 187–197.
6. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;32(3):420-427.
7. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/erelzi-epar-summary-public_en.pdf Data dostępu 22 lutego 2019 Kay J, Schoels M, Dornier T et al. On behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):165-174.
8. Mazur M., Olek-Hrab K., Karczewski J., Teresiak-Mikolajczak E., Adamski Z. Biosimilars in dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 384–387.
9. Olszewska B., Adamski Z., Czarnicka-Operacz M. Quo vadis, biological treatment for psoriasis and psoriatic arthritis? *Postępy Dermatol Alergol* 2018 Jun;35(3):231-237.
10. Bridges SL, White DW, Worthing AB et al. On behalf of the American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars. Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis&Rheum* 2018;70(3):334-344.
11. Wiland P, Batko B, Brzosko M et al. . Biosimilars switching - current state of knowledge. *Reumatologia* 2018;56(4): 234-242.

SPEAK/BIO/005/01-2019/01

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz.

aesthetica