

Leki biologiczne i biopodobne w reumatologii - aspekty farmakologiczne i kliniczne

Streszczenie:

Leki biologiczne stanowią coraz częściej stosowaną grupę leków w farmakoterapii reumatologicznej, dermatologii, immunologii klinicznej oraz onkologii. Z uwagi na mechanizm działania tej grupy leków niezwykle istotna jest ich specyfika działania. Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępnych jest coraz więcej leków biopodobnych, warto więc zastanowić się nad zmianą leku biologicznego na lek biopodobny. Decyzja o zmianie powinna być podjęta indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o znajomość specyfiki zarówno schorzenia, jak i pacjenta, a także oszacowane ryzyko występowania działań niepożądanych. Ma to istotne znaczenie w szczególności w odniesieniu do możliwości indukowania przez leki biologiczne oraz biopodobne zjawiska immunogenności. W pracy przedstawiono aspekty farmakologiczne i kliniczne dotyczące podejmowania decyzji o zamianie leków biologicznych na biopodobne w reumatologii.

Wstęp

Leki biotechnologiczne (biologiczne) to duże cząsteczki, wytwarzane w złożonych procesach produkcyjnych, opartych zazwyczaj na żywych organizmach i wpływających na pierwszo-, drugo- i trzeciorzędową strukturę białka. Na strukturę końcowej substancji czynnej wpływ ma konkretna zastosowana linia komórek, warunki podczas fermentacji, proces oczyszczania i wiele innych. Zasadniczo wszystkie leki biofarmaceutyczne są wytwarzane jako heterogeniczna mieszanina różnych form cząsteczek, niepowtarzalnych dla każdego procesu produkcyjnego. Trudno dzisiaj wyobrazić sobie takie dziedziny nauk medycznych jak onkologia, onkohematologia, reumatologia, gastroenterologia czy dermatologia bez możliwości stosowania w nich leków biologicznych.

Schorzeniami, w terapii których leki biologiczne odgrywają bardzo istotną rolę praktyczną są choroby reumatologiczne. Leki biologiczne działają na cytokiny prozapalne, takie jak TNF-alfa, interleukiny 1 oraz 6. Inhibitory TNF-alfa były pierwszymi lekami, które zostały zastosowane w terapii RZS i spondyloartropatii.

Czynniki mające wpływ na farmakodynamikę leków biologicznych decydują o skuteczności i bezpieczeństwie ich działania.

Wprowadzenie leków biologicznych, które są przeciwciałami monoklonalnymi, pozwoliło na znaczący postęp w leczeniu chorób reumatycznych. Co więcej, miarą sukcesu, która prowadzi do coraz skuteczniejszych oraz coraz bezpieczniejszej terapii lekami biologicznymi, jest poznanie struktury przeciwciał i receptorów oraz opisanie zmian regulacyjnych, jakie są następstwem interakcji leków z receptorami, co w konsekwencji wpływa na regulację odpowiedzi immunologicznej. Interakcja leków biologicznych z receptorami opiera się zarówno na specyfice budowy, jak i oddziaływania leków biologicznych po ich podaniu. Stąd też każda zmiana w charakterystyce leku biologicznego, a także zmiana charakterystyki sygnału biologicznego, jaki lek powoduje w ustroju, może prowadzić do innych efektów końcowych działania leku – zarówno w zakresie efektu farmakobiologicznego oraz wpływu na bezpieczeństwo stosowanej terapii. Nie zapomnijmy, że pacjenci kwalifikowani do leczenia biologicznego

ze wskazań reumatologicznych są wcześniej leczeni z użyciem leków takich jak glikokortykosteroidy oraz leki o działaniu immunosupresyjnym, które mogą zmieniać aktywność funkcjonalną komórek układu immunologicznego oraz aktywność produkowanych cytokin o działaniu prozapalnym (8).

Znane jest zjawisko interakcji pomiędzy stosowanymi lekami a chorobą, polegające na tym, że niektóre choroby, w tym choroby reumatyczne, mogą modyfikować działanie stosowanych leków (również leków biologicznych), a zatem w terapiach biologicznych nie można pominąć specyfiki leczonego chorego, ponieważ może ona wpływać na końcowy efekt prowadzonej terapii. Nie sposób pominąć również obserwowanych wraz z wiekiem zmian w farmakokinetyce stosowanych leków, w tym także leków biologicznych, ponieważ zmiany te są istotnym czynnikiem modulującym skuteczność i bezpieczeństwo ordynowanego leczenia (8).

Koncepcja biopodobieństwa

Szacuje się, że obecnie w Polsce tylko około 2% chorych na RZS jest leczonych biologicznie. Jest to liczba znacznie niższa w stosunku do ilości pacjentów leczonych biologicznie w krajach takich jak Niemcy czy Austria, gdzie odsetek ten sięga 5-7% (1). Jedną z przyczyn niskiego odsetka pacjentów leczonych biologicznie jest cena stosowanych leków, stąd też na rynku farmaceutycznym pojawia się coraz większa ilość leków biopodobnych.

Koncepcja biopodobieństwa została utworzona przez EMA (Europejska Agencja Leków) w celu opisanie faktu, że (w przeciwieństwie do małych cząsteczek) nie można wykonać identycznych kopii produktów uzyskanych metodami biotechnologii. Podobieństwo do leku oryginalnego to najwyższy stopień zgodności, jaki może osiągnąć wytwórca produktów odtworzonych w przypadku produktów uzyskiwanych metodami biotechnologii (2).

Termin „lek biopodobny” powstał w celu odróżnienia generycznych syntetycznych leków od biologicznych produktów następczych. Lek biopodobny z definicji jest wytwarzany w niezależnie

opracowanym, odmiennym procesie otrzymywania niż lek oryginalny (3). Różnice w procesie obejmują:

- 1) zmianę komórek gospodarza,
- 2) zmiany wytwarzania hodowli komórek,
- 3) zmiany surowców używanych do biosyntezy leku,
- 4) zmiany w badaniach trwałości oraz rozszerzonych testach charakteryzujących,
- 5) zmiany miejsca uzyskiwania substancji pomocniczych i pojemników,
- 6) zmiany w testach przeprowadzanych przy zwalnianiu partii, w badaniach trwałości oraz w rozszerzonych testach charakteryzujących.

Produkty biopodobne, wytwarzane w odmiennych procesach, zawsze powinny być oceniane pod kątem podobieństwa na drodze bezpośrednich porównawczych testów jakości produktu oraz badań nieklinicznych i klinicznych (w odniesieniu do produktu referencyjnego). Połączenie tych badań oraz wnioski z nich płynące powinny być spójne, aby możliwe było określenie, czy produkt biopodobny jest „podobny” do produktu referencyjnego (np. ma równoważny profil bezpieczeństwa i skuteczności).

Kluczowe zagadnienia, jak automatyczna substytucja, ekstrapolacja, immunogenność i rozważania kliniczne ich dotyczące

Automatyczna substytucja, ekstrapolacja

Ze względu na potencjalne konsekwencje dla bezpieczeństwa, w tym w szczególności immunogenność, nie zaleca się automatycznego zastępowania nieidentycznych produktów biologicznych. Wynika to z obaw, jakie mogą wiązać się z taką zmianą, w szczególności zaś dotyczy to możliwości zmniejszenia skuteczności klinicznej oraz wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być indukowane przez podany lek (4, 9).

- Niezależnie wytwarzane produkty biologiczne (w tym produkty biopodobne) nie są identyczne.
- Zamienianie nieidentycznych produktów biologicznych może skutkować nieoczekiwanymi efektami klinicznymi u pacjenta (9).
- Wprowadzanie produktów biopodobnych do obrotu i ich wykorzystywanie nie musi oznaczać, że dopuszczalną praktyką jest automatyczne zastępowanie produktów referencyjnych, bez zgody wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, który posiada wiedzę merytoryczną w zakresie działania leków biologicznych, monitorowania ich efektu terapeutycznego oraz na temat aktualnego stanu klinicznego pacjenta, u którego zamiana taka jest planowana (9).
- Aby lekarze dysponowali pełną wiedzą należy postulować, żeby druki informacyjne produktów biopodobnych wskazywały, które kliniczne dane o bezpieczeństwie i skuteczności uzyskano dla produktu biopodobnego, co w sposób bezpośredni przekłada się na decyzję terapeutyczną o zastosowaniu danego leku. Ma to obecnie szczególne znaczenie praktyczne, w związku z dopuszczeniem ekstrapolacji wskazań przy rejestracji leków biopodobnych. Należy więc zwrócić uwagę, że każda choroba ma swoją odmienną charakterystykę, w której skuteczność stosowanego leczenia nie musi być tożsama. Nie bez znaczenia jest również szeroko zalecana indywidualizacja terapii, która ma na celu uwzględnienie specyfiki pacjenta, mającej znaczenie w szacowaniu korzyści, jakie mogą być

osiągnięte z zastosowanej terapii, nie zapominając jednocześnie o ryzyku indukowania działań niepożądanych. Indywidualizacja leczenia ma w swoim zamiarze umożliwić lekarzowi wpływ na prowadzoną terapię poprzez wybór konkretnego leku, a nie substancji czynnej (INN). Wybór ten wynika z jednej strony z doświadczeń praktycznych lekarza z konkretnym preparatem, jak i oceny dostępnych badań klinicznych, które stają się podstawą rejestracji określonego leku (5).

Reasumując, nie należy w stosunku do leków biologicznych i biopodobnych stosować zasad zamienności, jakie są powszechnie stosowane przy zastąpieniu oryginalnych leków syntetycznych ich generycznymi odpowiednikami, czyli lekami zawierającymi tożsamą substancję czynną, w sytuacji gdy są dostępne dane dotyczące biorównoważności zamienianych leków. W przypadku leków biologicznych należy pamiętać, że zamiana tych leków może narażać pacjentów na ryzyko nieskuteczności, ze względu na możliwość rozwoju immunogenności (6).

Immunogenność leków biologicznych i biopodobnych a zamiana leków

Produkty biofarmaceutyczne to biologicznie aktywne cząsteczki wytwarzane przez żywe komórki, które potencjalnie mogą wywoływać niepożądane odpowiedzi immunologiczne u gospodarzy. Do wystąpienia immunogenności może się przyczyniać wiele czynników. Niektóre z nich są powiązane z substancją czynną, np. rozmiarem cząsteczki, rozpuszczalnością czy mikroheterogenicznością. Dodatkowo wpływ na te właściwości mogą mieć niewielkie zmiany, których nie da się wykryć współczesnymi metodami analitycznymi. Również inne czynniki odgrywające rolę w immunogenności są powiązane z produktem leczniczym, takie jak substancje pomocnicze leku oraz składniki systemu zamknięcia zawartości opakowania. Ponadto istotny wpływ mogą mieć czynniki zależne od konkretnego pacjenta i choroby, nie bez znaczenia są także czynniki genetyczne, odpowiedzialne za reakcje na leki, które obecnie nie są łatwe do monitorowania. Droga podania leków biologicznych i biopodobnych oraz schemat dawkowania to kolejne elementy, które należy uwzględnić podczas podejmowania decyzji o zamianie leków. Zamiana leku biologicznego na lek biopodobny musi być rozważona szczególnie w odniesieniu do pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, a zwłaszcza wtedy, gdy po włączeniu leczenia nastąpiła spektakularna poprawa w zakresie przebiegu leczenia. Szczególnej uwagi wymagają także pacjenci, u których w trakcie leczenia wystąpiły działania niepożądane.

Niepożądana, pojawiająca się w trakcie leczenia immunogenność może być powodem licznych reakcji – od nieistotnych klinicznie, po niepożądane działania ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu. Przeciwciała skierowane przeciw przeciwciałom terapeutycznym, zawartym w lekach biologicznych, mogą wpływać na farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność. Zaleca się skrupulatną ocenę wpływu tych przeciwciał w odniesieniu do każdego ze skutków klinicznych.

Ryzyko istotnych klinicznie następstw zamiany leku biologicznego na biopodobny jest dosyć duże w przypadku produktów bioterapeutycznych, dla których istnieje odpowiednik w postaci białka endogennego o specyficznym charakterze, którego funkcje nie duplikują funkcji innego białka. W takich przypadkach każda odpowiedź immunologiczna na lek biologiczny prawdopodobnie przeniesie się także na białko endogenne. Dlatego też właściwym podejściem do wszystkich ocen immunogenności jest podejście oparte na ryzyku. Co więcej, nie można wykluczyć, że w przypadku wystąpienia immunogenności po podaniu leku biopodobnego-

go, niemożliwy będzie powrót do terapii z użyciem oryginalnego leku biologicznego (7).

Warto także pamiętać, że profil bezpieczeństwa leków biologicznych jest ściśle skorelowany ze swoistym mechanizmem działania, ryzykiem immunogenności oraz parametrów farmakokinetycznych, które mogą być kluczowe dla uzyskania efektu terapeutycznego. Stąd też w badaniach leków biologicznych i biopodobnych nie zaleca się badania typu „cross-over” dla białek, które charakteryzują się długim okresem półtrwania oraz białek pegylowanych (10).

Podsumowanie

Zamiana leku biologicznego na biopodobny jest zawsze decyzją terapeutyczną, jaka musi być podjęta w oparciu o kryteria zarówno zależne od pacjenta, jak i od leku. Nie należy zapominać, że w przypadku porównywalnej skuteczności leków mogą występować różnice w profilu bezpieczeństwa oraz rodzaju i ciężkości działań niepożądanych, często uzależnionych od immunogenności. W przypadku substytucji leku biologicznego lekiem biopodobnym i wystąpienia jakichkolwiek objawów niepożądanych, raport dotyczący preparatu, który podejrzewamy o spowodowanie działania niepożądanego, powinien zawierać jego nazwę handlową a nie międzynarodową. Brak tej wiedzy może bowiem utrudnić określenie profilu bezpieczeństwa stosowanego aktualnie leku. ◀

PIŚMIENNICTWO:

1. Takeuchi T., *Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy*, "Keio Journal of Medicine" 60/2011, pp. 75-81.
2. Dranitsaris G., Amir E., Dorward K., *Biosimilars of biological drug therapies*, "Drugs" 71(12)/2011, pp. 1527-1536.
3. Lee J. F., Litten J. B., Grampp G., *Comparability and biosimilarity: consideration for the healthcare provider*, "Current Medical Research and Opinion" 28(6)/2012, pp. 1053-1058.
4. Mullard A., *Can next – generation antibodies offset biosimilar competition*, "Drug Discovery" 11/2012, pp. 426-428.
5. Weise M., Bielsky M. C., DeSmet K. et al., *Biosimilars: what clinicians should know*, "Blood" 120(26)/2012, pp. 5110-5117.
6. Schneider C. K., *Biosimilars in rheumatology: the wind of change*, "Annals of the Rheumatic Diseases" 72(3)/2013, pp. 315- 318.
7. Niederwieser D., Schmitz S., *Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice*, "European Journal of Haematology" 86/2011, pp. 277-288.
8. Woron J., Kostka-Trąbka E., *Interakcje leków w praktyce klinicznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
9. *Recommendations on the use of biological medicinal products: Substitution and related healthcare policies*, European Biopharmaceutical Enterprises, 26 stycznia 2011.
10. Griffin J. P., Posner J., Barker G. R., *The Textbook of pharmaceutical medicine*, Oxford 2013, Wiley-Blackwell.

Komentarz do opracowania

dr. Jarosława Woronia z Zakładu Farmakologii
Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM Kraków

Leki biologiczne i biopodobne w reumatologii - aspekty farmakologiczne i kliniczne

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zakończenie okresu patentowego kolejnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu zapalnych chorób stawów w chorobach reumatycznych spowodowało, że coraz bardziej aktualne staje się zagadnienie wprowadzania leków biopodobnych do leczenia zapalnych chorób stawów. Leki biopodobne są 15-30% tańsze niż leki innowacyjne, co przy bardzo wysokich kosztach przewlekłego leczenia lekami innowacyjnymi jest głównym powodem dużego zainteresowania tymi lekami. Innowacyjne leki biologiczne stosowane w zapalnych chorobach reumatycznych mają już ugruntowane znaczenie i ich wprowadzenie do terapii stało się prawdziwą rewolucją w leczeniu przewlekłych zapalnych chorób stawów (1, 2, 3).

Najdłużej stosowane w chorobach reumatycznych są inhibitory TNFa i właśnie biopodobne leki z tej grupy mają szansę już niedługo być dostępne w rutynowej terapii przewlekłych zapaleń stawów (1, 2, 3).

Lek biopodobny, uzyskiwany metodami biotechnologicznymi, to nie to samo, co lek generyczny, który jest chemicznym i terapeutycznym odpowiednikiem leku o niskiej masie cząsteczkowej. Eksperti Grupy Roboczej ds. Leków Biologicznych Europejskiej Agencji Leków podali definicję leków biopodobnych: „Lek biopodobny jest kopią już zatwierdzonego leku biologicznego, o udowodnionym na podstawie wyczerpującego procesu porównania podobieństwie, szczególnie w zakresie: charakterystyki fizykochemicznej, skuteczności oraz bezpieczeństwa (4).

Dla reumatologów, w dyskusji nad możliwością zastępowania leków oryginalnych lekami biopodobnymi u tych samych chorych ze względu na koszt, warte zauważenia są zalecenia grupy ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) (5). Organizacja stwierdza, że leki biopodobne nie są porównywalne z generycznymi małymi cząsteczkami, ponieważ zarówno ich skuteczność, jak i toksyczność są trudne do przewidzenia z powodu subtelnych zmian molekularnych, które mogą mieć poważny wpływ na skuteczność i immunogenność tych leków. Grupa ta konkluduje, że zamiana ustalonego już skutecznego leczenia lekiem biologicznym na odpowiednik biopodobny dla zmniejszenia kosztów będzie prawdopodobnie w takim stopniu niewłaściwa i nieefektywna jak zamiana poszczególnych leków biologicznych, działających na ten sam punkt uchwytu (np. TNFa), z wyjątkiem sytuacji, gdy doszło do utraty skuteczności leczenia (5).

Opracowanie dr. Woronia – farmakologa – wpisuje się w dyskusję dotyczącą porównań biologicznych leków innowacyjnych i leków biopodobnych. Autor szczegółowo analizuje uwarunkowania procesu wytwarzania leku biopodobnego w porównaniu do wytwarzania leku oryginalnego. Wyraźnie

zaznacza, że ze względu na potencjalne konsekwencje dla bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem immunogenności leków biologicznych, nie zaleca się automatycznego zastępowania nieidentycznych produktów biologicznych. Trzeba mieć świadomość, że zmieniona odpowiedź immunologiczna (immunogenność) jest zawsze przedmiotem obaw przy zastosowaniu leków biologicznych i leków biopodobnych, ponieważ może w istotny sposób wpływać na ich skuteczność (6, 7).

Opracowanie przygotowane przez dr. J. Woronia zwraca uwagę na wiele problemów terapeutycznych oraz organizacyjnych związanych z wprowadzeniem do praktyki klinicznej w reumatologii leków biopodobnych, dlatego właśnie stanowi cenny głos w dyskusji toczony na ten temat w gronie reumatologów oraz farmakologów.

Reumatolodzy, którzy będą zlecali biologiczne leki biopodobne, powinni być świadomi różnic między lekiem oryginalnym i biopodobnym, stale śledzić informacje na ich temat oraz zgłaszać własne obserwacje uzyskane w trakcie stosowania leków biopodobnych. ◀

PIŚMIENNICTWO:

1. Strand V., Kimberly R., Isaacs JD *Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions*, "Nature Reviews Drug Discovery" 6/2007, pp. 75-92.
 2. Schneider Ch. K., *Biosimilars in rheumatology: the wind of change*, "Annals of the Rheumatic Diseases" 72/2013, pp. 315-318.
 3. Dörner T., Strand V., Castaneda-Hernandez et al., *The role biosimilars in the treatment of rheumatic diseases*, "Annals of the Rheumatic Diseases" 72/2013, pp. 322-328.
 4. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K. et al., *Biosimilars – why terminology matters*, "Nature Biotechnology" 29/2011, pp. 690-693.
 5. Danese S., Gomollon F., *ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD)*, "Journal of Crohn's and Colitis" 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.011>.
 6. Schellekens H., *Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals*, "Nature Reviews Drug Discovery" 1/2002, pp. 457-462.
 7. Scott D. W., deGroot A. S., *Can we prevent immunogenicity of human protein drugs?*, "Annals of the Rheumatic Diseases" 69/2010 (Suppl. 1), pp. i72-i76.
-