



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Piotr Leszczyński

Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Zaawansowane leki biologiczne — pierwszy biorównoważny etanercept (Benepali®). Skuteczność, bezpieczeństwo i jego potencjalna immunogenność

Advanced biological drugs — first biosimilar etanercept (Benepali®). Efficacy, safety and its potential immunogenicity

STRESZCZENIE

Celem niniejszego artykułu jest wykazanie biopodobieństwa między referencyjnym lekiem biologicznym etanerceptem (Enbrel®) a jego produktem biosymilarnym o nazwie Benepali®. W pracy przybliżono wiedzę na temat tego, czym są leki biologiczne, leki biologiczne referencyjne oraz leki biologiczne biopodobne. Przedstawiono dane naukowe z wieloośrodkowego badania klinicznego mającego udowodnić porównywalność w skuteczności i bezpieczeństwie oryginalnego (referencyjnego) etanerceptu z lekiem

biopodobnym o nazwie Benepali®. Omówiono wyniki badania wykonane w grupie n = 596 pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o średniej lub dużej aktywności choroby nieskutecznie wcześniej leczonych metotreksatem (MTX). Wykazano, że Benepali® jest równoważny w aspekcie skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności w stosunku do referencyjnego etanerceptu (Enbrel®).

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 2: 70–78

Słowa kluczowe: lek biologiczny referencyjny; lek biologiczny biopodobny; porównywalność; biopodobieństwo; biosymilarność

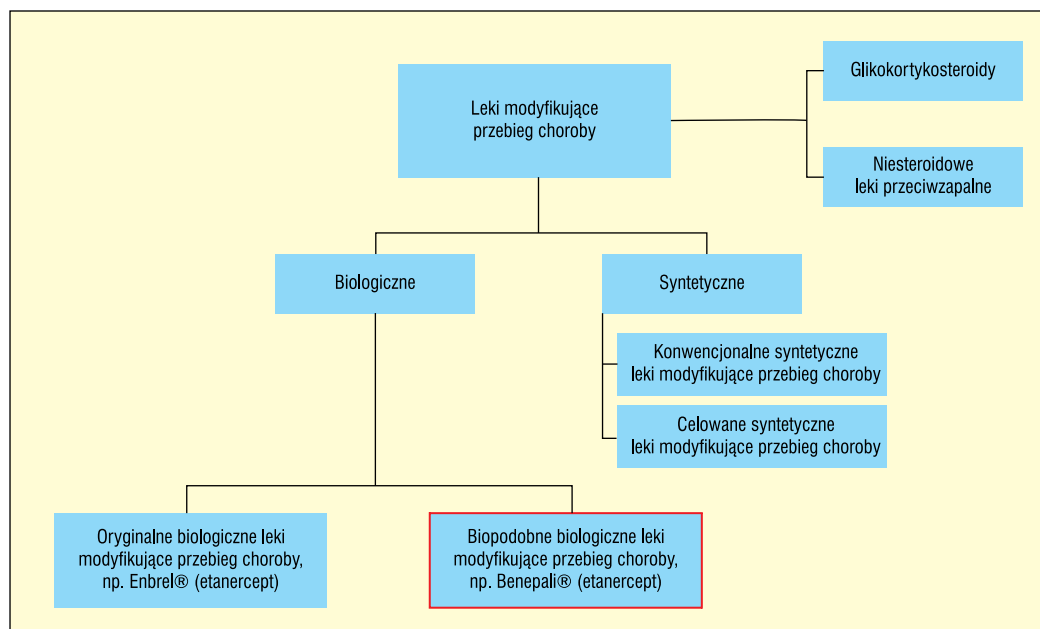
BIOLOGICZNE LEKI ORYGINALNE (REFERENCYJNE) A BIOLOGICZNE LEKI BIOPODOBNE

W dzisiejszej medycynie, a także w leczeniu chorób reumatycznych leki biologiczne zaczynają mieć coraz szersze zastosowanie. Są one lekami innowacyjnymi, białkami będącymi przeciwciałami monoklonalnymi lub cząsteczkami fuzyjnymi. Mają skomplikowaną trzeciorzędową strukturę i mogą być wykorzystywane nie tylko w dziedzinie chorób autoimmunologicznych, ale także w onkologii, hematologii, neurologii czy nawet, w przyszłości, w leczeniu

chorób zakaźnych, takich jak zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) lub w schorzeniach układu oddechowego. Leki biologiczne zaczynają coraz częściej zastępować w procesie leczenia farmakologicznego klasyczne, powszechnie stosowane leki syntetyczne mające prostą strukturę chemiczną. Co więcej, referencyjne oryginalne leki biologiczne mają już teraz swoje odpowiedniki, czyli tak zwane leki biopodobne lub inaczej — biosymilarne. Nie ma jeszcze oficjalnej, powszechnie przyjętej, jednolitej i ostatecznie zaakceptowanej terminologii odnoszącej się do tych produktów.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Leszczyński,
prof. nadzw. UMP
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji
Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3
61-285 Poznań
tel./faks: 61 873 92 60
e-mail: piotr_leszczynski@wp.pl



Rycina 1. Schemat podziału leków stosowanych w leczeniu chorób reumatycznych

Obecnie w Polsce najczęściej używa się określenia „leki biopodobne”, natomiast w Stanach Zjednoczonych „leki bionaśladowcze”, czyli *follow-on-biologics*. W procesie produkcji ważne jest, aby zachować ich wysoką jakość, a w ocenie klinicznej potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo. Leki biologiczne oraz leki biopodobne stosowane w dziedzinie reumatologii są obecnie klasyfikowane jako tak zwane biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, *biologic disease modifying antirheumatic drugs*) (ryc. 1).

Proces produkcji leków biologicznych zarówno oryginalnych (referencyjnych), jak i biopodobnych (biosymilarnych) jest bardzo skomplikowany. Leki te powstają w hodowli żywych komórek i wszystkie są klonem z jednej, początkowej. Ich budowa jest bardzo złożona i tworzą trójwymiarową trzeciorzędową strukturę białkową warunkującą ich funkcjonalność. Masa cząsteczkowa leków biologicznych jest 100–1000-krotnie większa niż leków syntetycznych (chemicznych). Z tego też powodu ich pełnego mechanizmu działania nie można jednoznacznie określić i w sensie klinicznym przewidzieć do końca. Są one bardzo wrażliwe na nasłonecznienie i zmiany temperatury, dlatego też podlegają ścisłym regułom przechowywania, najczęściej w temperaturze 2–8°C, oraz podawania tak, aby nie straciły swoich właściwości fizyko-chemicznych. Leki biologiczne najczęściej są podawane parenteralnie lub wziewnie. Wprowadzają możliwość

efektywnej terapii w chorobach wcześniej uznawanych jako nieuleczalne przy stosowaniu leków syntetycznych — chemicznych, na przykład chorób związanych z defektami enzymatycznymi. Producenci referencyjnych, oryginalnych produktów biologicznych mają dogłębną, ściśle skrywaną wiedzę na temat procesu ich wytwarzania. Jest on bardzo złożony, wieloskładnikowy i wieloetapowy. Nawet niewielka zmiana na dowolnym z etapów może prowadzić do istotnej różnicy w strukturze produktu, a co za tym idzie w jego właściwościach, które mogą, ale nie muszą być obserwowane w codziennej praktyce klinicznej. Trzeba zaznaczyć, że każda partia leków z różnych procesów produkcyjnych tego samego leku na przestrzeni miesięcy lub nawet lat może się między sobą różnić także w przypadku leków oryginalnych. Jest to akceptowalne przez władze rejestracyjne i urzędowe, które kontrolują jakość wytwarzania. Ponadto trzeba pamiętać, że pierwszy oryginalny lek biologiczny (Remicade®) stosowany od 2000 roku w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w swoich procesach produkcji na przestrzeni lat był bezpiecznie i bez istotnego ryzyka modyfikowany ponad 50 razy, co z drugiej strony zasadniczo nie wpływało na jego skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne [1].

Lek biopodobny czy biosymilarny to lek biologiczny, w przypadku którego badania kliniczne wykazały podobieństwo do istniejącego, referencyjnego, oryginalnego produktu

biologicznego. Podobieństwo należy wykazać w zakresie budowy i struktury leku oraz jego równoważności terapeutycznej. Z założenia nie jest możliwe stworzenie identycznej biopodobnej kopii produktu referencyjnego. Rejestracja leku biosymilarnego odbywa się jednak na podstawie ściśle określonego biopodobieństwa między nim a lekiem referencyjnym, a także na podstawie tak zwanej ekstrapolacji wskazań, która jest w pełni akceptowana przez urzędy rejestracyjne [2, 3].

Z wielu powodów leki biopodobne nigdy nie są i nie będą w przyszłości identyczne z preparatami oryginalnymi. Po pierwsze, do ich wytwarzania zawsze jest użyta inna linia komórkowa, są poddane innemu procesowi wytwarzania i oczyszczania. Po drugie, co oczywiste, nie można ich opisać prostym wzorem chemicznym, ale także nie można jednoznacznie, w pełni odwzorować potencjalnego działania leku. Z racji, że mogą one wykazywać różnice w strukturze i działaniu, zamiana biologicznych leków referencyjnych na biologiczne leki biopodobne musi być ściśle i jasno określona prawnie i monitorowana klinicznie. Z tego też względu należy dobrze zrozumieć zasadność zarówno zamiany leków ze względów medycznych (*medical switching*), jak i pozamedycznych (*non-medical switching*). Takie działania mogą być na pewno dozwolone, ale powinny być w pełni zrozumiałe w środowisku medycznym.

Każdy producent leku biopodobnego musi wykazać biopodobieństwo z lekiem oryginalnym, referencyjnym w zakresie jakości wytwarzania, skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii. Jednocześnie musi wykazać porównywalne właściwości kolejnych serii tego samego produktu po wprowadzeniu jakichkolwiek zmian technologicznych w procesie wytwarzania. Porównywalność dotyczy zatem kolejnych serii tego samego leku biopodobnego, a także referencyjnego, którego proces wytwarzania z założenia będzie ulegał zmianom w czasie [4–6].

Należy jeszcze raz podkreślić, że producent leku biopodobnego nie ma pełnego dostępu do wiedzy o szczegółach produkcji leku referencyjnego, dlatego opracowuje nową linię komórkową i nowy proces tworzenia. W związku z tym jest możliwe i jest akceptowalne istnienie różnic strukturalnych między lekiem referencyjnym a biopodobnym. W podobny sposób takie różnice występują w kolejnych partiach leku referencyjnego jak również mogą wystąpić w kolejnych partiach leku biopodobnego. Nie powinno to jednak wpływać na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obu rodzajów produktów. Biopodobieństwo,

w odróżnieniu od porównywalności, musi poza oceną jakości zawsze zostać potwierdzone za pomocą odpowiednich badań klinicznych zgodnie z regulacjami rejestracyjnymi stosowanymi przez agencje regulatorowe, takie jak na przykład Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [7].

Kolejną istotną sprawą dyskusyjną w aspekcie stosowania leków biologicznych jest ich potencjalna immunogenność. Istnieje wiele obaw dotyczących możliwych długoterminowych działań niepożądanych tych leków oraz ewentualnego zmniejszenia ich skuteczności. Immunogenność to skłonność leku biologicznego do wywoływania odpowiedzi immunologicznej i powstawania przeciwciał przeciwciałekowych (ADA, *anti-drug antibodies*) [2]. Taka odpowiedź może się rozwijać przez wiele miesięcy, a nawet wiele lat, prowadząc do wtórnej nieskuteczności terapii. Mogą to być przeciwciała zarówno neutralizujące lek, jak i przeciwciała nieneutralizujące. Te pierwsze mogą prowadzić do niskiego stężenia leku w osoczu i zmniejszonej odpowiedzi na leczenie bądź utraty skuteczności klinicznej i wystąpienia reakcji niepożądanych na lek. Ich powstawanie może także wiązać się z występowaniem objawów nadwrażliwości. Z powodu immunogenności leki biologiczne mogą wymagać zwiększenia dawki w czasie trwania leczenia w celu utrzymania odpowiedzi klinicznej, a co za tym idzie — wzrostu kosztów całkowitych takiej terapii. W tym też aspekcie leki biopodobne, których koszt będzie potencjalnie niższy, będą bardzo oczekiwane i poszukiwane, a ich immunogenność powinna być niska i nieistotna klinicznie.

Do oceny immunogenności stosuje się najczęściej pomiar ADA oraz ustala się korelację ze zmianami w parametrach klinicznych. Ważna jest ocena wpływu ADA na skuteczność, tolerancję, bezpieczeństwo lub ewentualną toksyczność leków biologicznych. W monitorowaniu odpowiedzi terapeutycznej należy określić klinicznie istotne różnice w powyższych właściwościach leku oryginalnego z lekiem biopodobnym. Lek biopodobny musi wykazywać równoważność z odpowiadającym mu produktem referencyjnym. Należy jednak pamiętać, że na różnicę immunogenności poszczególnych leków biologicznych mają wpływ takie parametry jak: stosowana dawka, postać farmaceutyczna, sposób podania, populacja pacjentów, stosowanie innych leków. Udowodniono, że związek między mianem ADA, stężeniem leków w surowicy i wynikami klinicznymi jest złożony i nie zawsze jednoznaczny w sensie

interpretacji. Są dostępne obserwacje mówiące o tym, że nieoczekiwanie niższe dawki leków biologicznych mogą prowadzić do wyższej immunogenności. Jednocześnie stosowany metotreksat (MTX) wykazuje zależny od dawki zasadniczy wpływ na wytwarzanie ADA i obniża immunogenność. Wykazano także, że leczenie skojarzone metotretksatem i lekiem biologicznym (inhibitory TNF- α) ma zdecydowanie lepszą skuteczność niż podawanie leku biologicznego w monoterapii. Istnieją jednak mocne, odmienne argumenty, na przykład dotyczące referencyjnego tocilizumabu, który w monoterapii bez MTX jest również skuteczny, a jego potencjalna immunogenność nie ma istotnego znaczenia w tym aspekcie. Podobnie przeprowadzone badania kliniczne III fazy dla innych referencyjnych leków biologicznych, w tym oryginalnych inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor*), wykazują brak istotnego negatywnego wpływu zwiększonej immunogenności na parametry kliniczne oceniane u chorych. Dlatego też, mimo różnych obaw teoretycznych, wiele referencyjnych leków biologicznych jest dopuszczonych do stosowania w monoterapii u chorych, którzy nie tolerują lub nie akceptują leczenia MTX.

Pozostaje jednak pytanie, czy istnieje jakaś wartość progowa różnicy w zakresie immunogenności biologicznych produktów oryginalnych i biopodobnych, która może prowadzić do wniosku, że rekomendowane produkty niekoniecznie będą potencjalnie podobne w swojej skuteczności i bezpieczeństwie. W związku z długim czasem tworzenia się immunogenności, jej ocena powinna być potwierdzona w rejestracyjnych badaniach klinicznych biopodobieństwa leków biosymilarnych i referencyjnych oraz kontynuowana w ramach monitorowania porejestracyjnego [8, 9].

BIOPODOBNY ETANERCEPT (BENEPALI®) W PORÓWNIANIU Z ETANERCEPTEM REFERENCYJNYM (ENBREL®)

Przykładem referencyjnego leku biologicznego stosowanego szeroko w reumatologii jest oryginalny etanercept (Enbrel®). Etanercept jest białkiem p75 związaną z fragmentem Fc ludzkiej IgG, łączącą się do rekombinowanego TNF, hamując jego działanie. Używa się go w praktyce klinicznej od ponad 15 lat. Ma dobrze scharakteryzowaną skuteczność, profil bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetyczne [10].

Zaawansowanymi metodami biotechnologicznymi (techniką rekombinowanego

DNA z komórki jajnika chińskiego chomika) stworzono dla niego biosymilarny odpowiednik biopodobny (Benepali®). Przeprowadzono i opublikowano badania kliniczne III fazy mające porównać skuteczność i bezpieczeństwo Benepali® z Enbrel® u pacjentów ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów o średniej i dużej aktywności choroby, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni MTX [11].

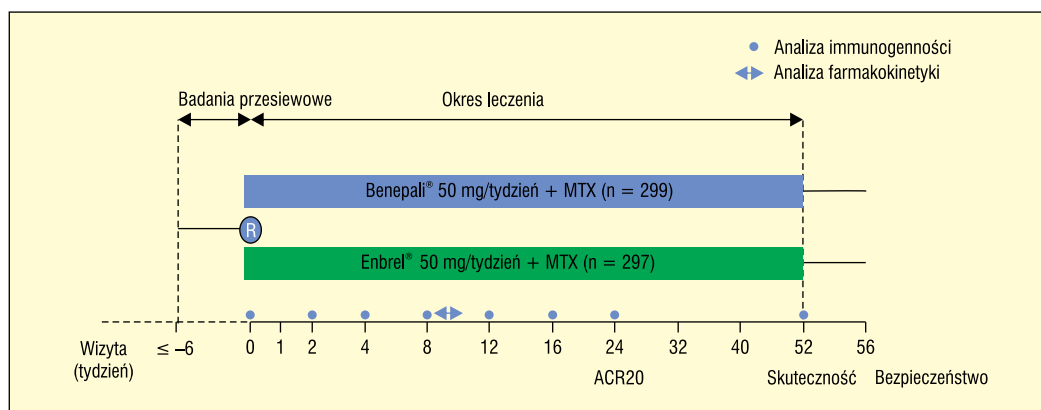
STRUKTURA BADANIA, ZAKŁADANE CELE W OCENIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

Omówione poniżej badanie miało wykazać podobieństwo Benepali® do produktu referencyjnego pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, immunogenności, jakości i aktywności biologicznej w ciągu 24-tygodniowej terapii u chorych z RZS nieskutecznie leczonych metotretksatem (ryc. 2).

Celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności Benepali® w porównaniu z Enbrel® przy użyciu wskaźnika ACR20 (zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów wg *American College of Rheumatology* o 20% w stosunku do wartości wyjściowych) w 24. tygodniu terapii. Przyjęto zakres wartości granicznych między -15% a 15%.

Celem drugorzędowym było porównanie skuteczności Benepali® i Enbrel® przy użyciu takich wskaźników jak: ACR50 (zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów o 50% w stosunku do wartości wyjściowych), ACR70 (zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów o 70% w stosunku do wartości wyjściowych), ACR-N (indeks N wg *American College of Rheumatology*), DAS28-OB (*Disease Activity Score*) na podstawie wartości odczynu Biernackiego (OB), pole powierzchni pod krzywą stężenia leku do czasu (AUC, *area under the curve*) w stosunku do zmiany indeksu ACR-N, zmiana AUC w stosunku do zmiany DAS28-OB, odpowiedź na leczenie według zaleceń *European League Against Rheumatism* (EULAR). Na kryteria bezpieczeństwa składało się występowanie objawów niepożądanych (*adverse events*) i ciężkich objawów niepożądanych (*serious adverse events*).

Immunogenność obu produktów była oceniana u wszystkich pacjentów, a za punkty końcowe przyjęto występowanie ADA, które oceniono metodą zwalidowanej techniki elektrochemiluminescencji. W tej grupie przeciw-



Rycina 2. Schemat badania klinicznego III fazy Benepali® vs. Enbrel®. Randomizacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w stosunku 1:1

ciał oceniano także występowanie przeciwciał neutralizujących (NAb, *neutralising antibodies*) przy użyciu metody wiązania ligandu (*competitive ligand-binding assay*). Natomiast próbki do analizy farmakokinetycznej były pobierane w wybranej grupie pacjentów i wybranej grupie ośrodków. Oceniano stężenie leku w surowicy (C_{trough}) oraz AUC_r .

Projekt był przeprowadzony w wielu światowych ośrodkach w 10 krajach w Europie, Ameryce Łacińskiej i Azji. Badanie było randomizowane, podwójnie ślepe i prowadzone w grupach równoległych u pacjentów z RZS nieskutecznie leczonych w przeszłości metotreksatem w dawkach 10–25 mg/tydzień i kwasem foliowym w dawce 5–10 mg/tydzień. Monitorowanie pacjentów zaczęło się w czerwcu 2013 roku, a następnie po 24 tygodniach zakończono obserwację w kwietniu 2014 roku. Ogólnie obserwowano $n = 777$ pacjentów, z których $n = 596$ zostało poddanych procesowi randomizacji. Zostali oni przydzieleni do dwóch grup, które przyjmowały podskórnie 50 mg Benepali® ($n = 299$) lub Enbrel® ($n = 297$) [11].

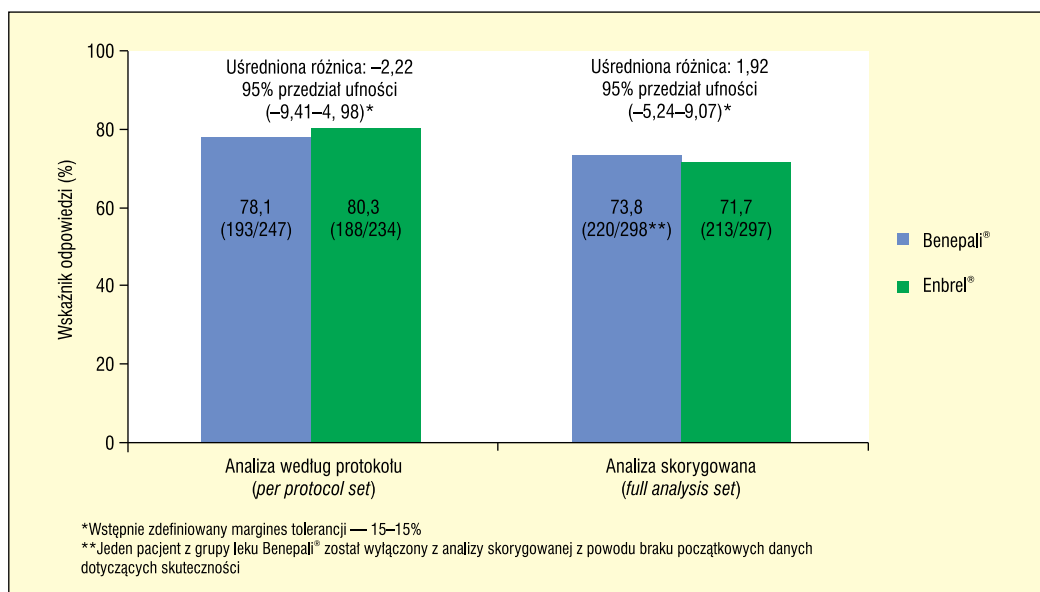
GŁÓWNE KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA Z BADANIA

Istniało szereg kryteriów włączających lub dyskwalifikujących pacjentów z leczenia. Do badania dopuszczono pacjentów w wieku 18–75 lat, u których zdiagnozowano RZS według kryteriów ACR, choroba musiała trwać dłużej niż 6 miesięcy i krócej niż 15 lat. Pacjenci demonstrowali umiarkowaną lub aktywną postać choroby, definiowaną jako więcej niż 6 obrzękniętych i bolesnych stawów przy OB ponad 28 mm/h lub stężeniu białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) powyżej 1,0 mg/dl.

Objawy te utrzymywały się mimo dotychczasowego leczenia przez co najmniej 6 miesięcy stabilną dawką MTX w zakresie 10–25 mg/tydzień w przeciągu co najmniej 4 tygodni przed badaniami przesiewowymi. Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i doustnych glikokortykosteroidów (GKS) w dawkach równoważnych poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, jeżeli były podawane w stałej dawce przez ponad 4 tygodnie. Kryteriami wykluczającymi pacjenta z badania były wcześniejsze leczenie jakimikolwiek preparatami biologicznymi oraz istotne zaburzenia hematologiczne, nerkowe lub wątrobowe. Podobnie, elementem dyskwalifikującym z udziału był wywiad choroby limfoproliferacyjnej (wliczając chłoniaka) lub jakichkolwiek nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat przed badaniami przesiewowymi, niewydolność serca (klasa III/IV wg *New York Heart Association*) lub niestabilna dławica piersiowa, choroby demielinizacyjne, ciąża lub karmienie piersią. Ponadto pozytywne wyniki testów serologicznych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, aktywna gruźlica, leczenie dożylnie antybiotykami z powodu ciężkiej infekcji w ciągu ostatnich 8 tygodni lub doustnie w ciągu 2 tygodni przed randomizacją także wykluczały z uczestnictwa w badaniu. Inne choroby zapaalne lub reumatyczne również stanowiły przeciwwskazanie do wzięcia udziału w leczeniu [11].

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA TERAPII

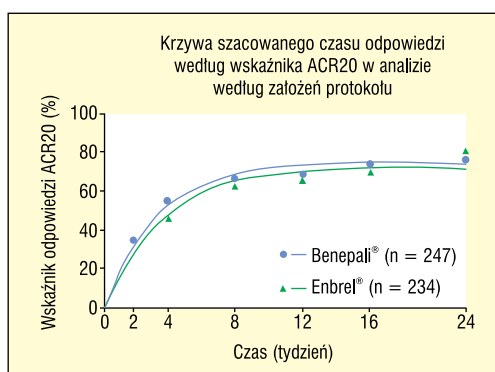
Założenia oceny skuteczności w kryteriach ACR20 po 24 tygodniach terapii określały 60-procentową poprawę w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów dla obu po-



Rycina 3. Odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu leczenia Benepali® vs. Enbrel® [11]

równywanym preparatom. W rzeczywistości jednak ostateczne wyniki prezentowane w publikacji okazały się znacznie lepsze. Odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu wynosiła 78,1% dla Benepali® i 80,3% dla Enbrelu®. Zakres wartości granicznych wynosił między -9,41% a 4,98% i mieścił się w zdefiniowanym obszarze dopuszczalnych różnic. Wyniki skuteczności wskazują zatem na równoważność terapeutyczną pomiędzy biopodobnym etanerceptem a jego formą referencyjną. Podobne wnioski wynikają z analizy skuteczności leczenia w ocenie ACR50 i ACR70. Jednocześnie średnia poprawa wskaźnika DAS28 wynosiła 2,6 versus 2,5 odpowiednio dla Benepali® i Enbrelu®. Proporcja pacjentów, u których stwierdzono dobrą lub umiarkowaną odpowiedź według EULAR, niską aktywność choroby lub remisję po 24. tygodniu według DAS28 była podobna dla badanych leków (ryc. 3–5).

Ocena bezpieczeństwa leczenia biologicznego stanowiła także bardzo ważną część badania. Ogólnie zanotowano wystąpienie działań niepożądanych (AE, *adverse event*) u 165 pacjentów (55,2%) przyjmujących Benepali® i u 173 pacjentów (58,2%) przyjmujących Enbrel®. W grupie pacjentów przyjmujących biopodobny etanercept najczęściej były to zakażenia górnych dróg oddechowych i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej. Z kolei u pacjentów przyjmujących lek referencyjny najczęściej zaobserwowano rumień w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli. Większość działań niepożądanych było o małym

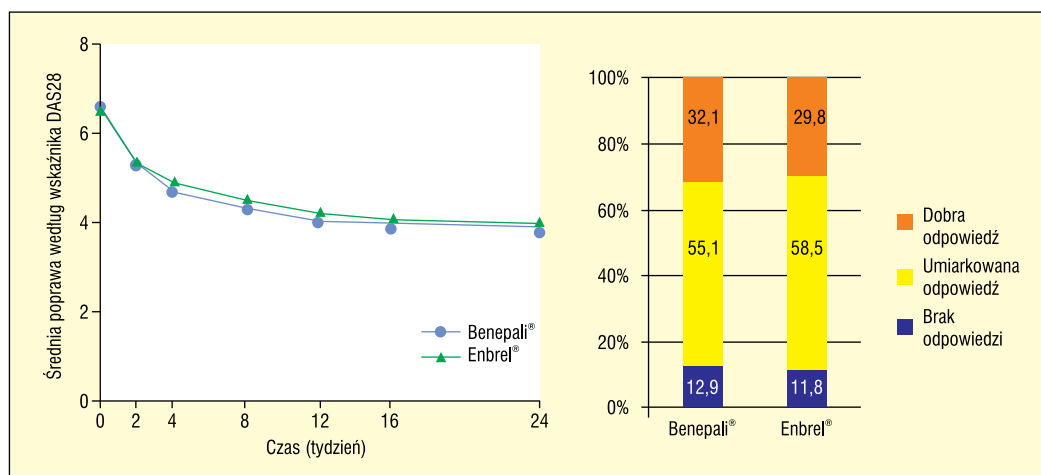


Rycina 4. Odpowiedź ACR20 na każdej wizycie do 24. tygodnia leczenia Benepali® vs. Enbrel® [11]

i średnim nasileniu. Poważne działania niepożądane (SAE, *serious adverse event*) zanotowano u 13 pacjentów w obu badanych grupach. Natomiast 34 chorych przerwało leczenie z racji nagłych działań niepożądanych po wdrożeniu leczenia: 15 pacjentów (5,0%) w grupie Benepali® i 19 pacjentów (6,4%) w grupie Enbrelu® [11].

Mimo że u 25 pacjentów przed włączeniem do leczenia stwierdzono obecność pozytywnych wartości testu QuantiFERON Gold i po 30-dniowym leczeniu profilaktycznym zgodnym ze standardami lokalnymi rozpoczęto leczenie biologiczne, to u tych chorych nie zanotowano rozwoju aktywnej postaci gruźlicy.

Nowotwory złośliwe zanotowano u 1,0% (3 pacjentów) przyjmujących biopodobny etanercept (rak podstawnokomórkowy, rak piersi, przerzutowy rak do płuc) i u 1 pacjenta (0,3%) przyjmującego referencyjny etanercept (inwa-



Rycina 5. Porównanie średniej poprawy według wskaźnika DAS28 między Benepali® a Enbrel® [11]

zyjny rak przewodowy sutka). Pojawianie się nowotworów złośliwych w tym badaniu jest podobne do zapadalności na nie w poprzednich badaniach z lekami biologicznymi. Zanotowano 1 zgon w grupie pacjentów przyjmujących lek biopodobny z powodu niewydolności układu krążeniowo-oddechowego, ale nie był on rozważany jako związek z leczeniem tym właśnie produktem.

Należy zaznaczyć, że opisane powyżej działania niepożądane nie są istotne klinicznie dla skuteczności i bezpieczeństwa leku Benepali® i Enbrel®. Generalnie można jednak stwierdzić, że profil bezpieczeństwa w obu grupach pacjentów był podobny tak jak oczekiwano we wstępnych założeniach badania (tab. 1).

Szerszego omówienia wymaga jednak obserwacja dotycząca rozbieżności między obu stosowanymi produktami w częstotliwości występowania miejscowych reakcji poiniekcyjnych (ISR, *injection site reactions associated adverse events*). Reakcje te były niewielkiego stopnia, pojawiały się w 2. i 8. tygodniu terapii oraz szybko ulegały poprawie po kilku dniach. Co ciekawe, powstały one u mniejszej liczby pacjentów przyjmujących Benepali® (n = 11; 3,7%) niż Enbrel® (n = 51, 17,1%). Jednak należy wyraźnie zaznaczyć, że obserwowane w obu grupach różnice nie były statystycznie istotne. Rozważając ewentualny wpływ występowania ADA na pojawianie się ISR, w przypadku pacjentów z ich obecnością odczyn miejscowy nie pojawił u żadnego chorego leczonego Benepali®, zaś odnotowano go u 7 chorych (17,9%) przyjmujących Enbrel®. Podobną zależność zaobserwowano w grupie bez ADA. W konkluzji można zatem stwierdzić, że nie obserwowano wpływu występowania lub niewystępowania ADA na reakcje miejscowe po podaniu leku.

Interesujące jest to, że odczyn poiniekcyjny były zanotowane u mniejszej liczby pacjentów przyjmujących lek biopodobny niż u tych przyjmujących lek referencyjny. Większość pojawiała się w pierwszym miesiącu leczenia, zgodnie z informacjami na ulotce produktu oryginalnego. Nie jest jasne, dlaczego pojawienie się odczynów poiniekcyjnych było mniejsze u pacjentów przyjmujących Benepali® niż Enbrel®, chociaż może mieć na to wpływ inny sposób przechowywania leku. Jedyną istotną różnicą w budowie strukturalnej obu leków jest brak L-argininy w Benepali®. Natomiast do tej pory nie udowodniono, że obecność L-argininy wpływa na zwiększone ryzyko odczynów poiniekcyjnych. Jednak nie można całkowicie wykluczyć, że niewielka różnica w budowie jest powodem takich odczynów. Ponadto, gumowy lateks znany z powodowania reakcji nadwrażliwości nie był używany w igłach, przez które podawano Benepali®. Wydaje się natomiast, że nie ma korelacji pomiędzy odczynami poiniekcyjnymi a pojawieniem się ADA, co zgadza się z wcześniej przeprowadzonymi badaniami na produkcie referencyjnym [11].

OCENA POTENCJALNEJ IMMUNOGENNOŚCI OBU PRODUKTÓW

Kolejną istotną także z punktu widzenia klinicznego właściwością mierzoną w omawianym badaniu była immunogenność. Wzrost ADA był znacząco niższy u pacjentów przyjmujących Benepali® niż przyjmujących oryginalny Enbrel®. Pozytywny wynik testu na ich obecność zanotowano u 2 pacjentów (0,7%) leczonych lekiem biopodobnym i 39 pacjentów przyjmujących produkt referencyjny w okresie do 24. tygodnia terapii (p < 0,001). Tylko

Tabela 1. Porównanie profilu bezpieczeństwa leków Benepali® i Enbrel® [11]

Występowanie działań niepożądanych $\geq 2\%$ pacjentów	Benepali® 50 mg (n = 299), n (%)	Enbrel® 50 mg (n = 297), n (%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	21 (7,0)	15 (5,1)
Wzrost wartości aminotransferazy alaninowej	15 (5,0)	14 (4,7)
Zapalenie nosogardzieli	14 (4,7)	15 (5,1)
Bóle głowy	13 (4,3)	8 (2,7)
Nadciśnienie	10 (3,3)	10 (3,4)
Wzrost wartości aminotransferazy asparaginianowej	7 (2,3)	8 (2,7)
Infekcje wirusowe	7 (2,3)	5 (1,7)
Rumień w miejscu podania leku	6 (2,0)	33 (11,1)
Reumatoidalne zapalenie stawów	6 (2,0)	9 (3,0)
Zapalenie oskrzeli	6 (2,0)	6 (2,0)
Krwiste biegunki	5 (1,7)	7 (2,4)
Zapalenie gardła	4 (1,3)	8 (2,7)
Infekcje dróg moczowych	4 (1,3)	7 (2,4)
Obniżenie liczby limfocytów	4 (1,3)	6 (2,0)
Kaszel	3 (1,0)	10 (3,4)
Rumień na skórze	2 (0,7)	10 (3,4)
Zawroty głowy	2 (0,7)	7 (2,4)
Wysypka w miejscu iniekcji	2 (0,7)	6 (2,0)
Inne reakcje miejscowe	1 (0,3)	7 (2,4)

1 osoba w grupie przyjmujących Enbrel® miała NAb. Pojawiały się one wcześniej, pomiędzy 2. a 8. tygodniem, a zniknęły po 12. tygodniu terapii. W analizie występowania ADA w 24. tygodniu nie stwierdzono korelacji między występowaniem ADA i odpowiedzią ACR20. Natomiast po reanalizie danych z pominięciem próbek pobieranych w 4. i 8. tygodniu leczenia (*full analysis set*) okazało się, że w grupie leczonej preparatem Enbrel® ADA pojawiły się u 2 pacjentów (0,7%), z kolei w grupie Benepali® nie odnotowano żadnego takiego przypadku. Obserwowane różnice nie były więc istotne statystycznie. Niemniej, można stwierdzić, że pojawienie się ADA w grupie przyjmujących Enbrel® jest znacząco wyższe (13,1%) niż wynikało to z obserwacji zanotowanych w poprzednich badaniach. W przedstawianym badaniu metody użyte do mierzenia ADA były bardziej wrażliwe, a immunogenność generalnie obserwowano częściej. Większość ADA wykryto po 4 tygodniach leczenia, podczas gdy w poprzednich badaniach immunogenność nie była mierzona tak bardzo szczegółowo między 0. a 24. tygodniem terapii. Ponadto wykrywano wiele rodzajów przeciwciał, w tym przeciwciała o typie przejściowym (*transient*) i nieneutralizujące, podobnie jak w innych badaniach. Równocześnie należy pa-

miętać, że jest wiele specyficznych cech każdego produktu, szczególnie biologicznego, które wpływają na immunogenność: jego pochodzenie (białko ludzkie lub obcogatunkowe), kumulacja produktu, zanieczyszczenia, sposób przechowywania. Czynniki wpływające na potwierdzenie niższej immunogenności Benepali® są ciągle poszukiwane.

Jednocześnie należy podkreślić, że według zaleceń EMA mniejsza immunogenność leku biopodobnego nie wyklucza go z klasyfikacji jako leku biologicznego, dopóki efektywność kliniczna biosymilaru i leku referencyjnego jest równoważna u pacjentów bez obecności ADA (negatywnych). Ponadto nie zaobserwowano znaczącej korelacji między pojawianiem się ADA a odpowiedzią kliniczną i bezpieczeństwem leczenia [7, 11].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Podsumowując, leki biologiczne to przeciwciała białkowe o skomplikowanej strukturze, które mają zastosowanie w wielu dziedzinach dzisiejszej medycyny. Ich proces produkcji jest bardzo skomplikowany, co powoduje możliwe różnice w strukturze leków referencyjnych oraz ich produktów biopodobnych. Wspólnie cechują się wysoką skutecznością i akcepto-

walnym profilem bezpieczeństwa. Enbrel® jest biologicznym lekiem oryginalnym, referencyjnym stosowanym w RZS o średniej lub dużej aktywności choroby. Wyprodukowany dla niego odpowiednik biopodobny Benepali® cechuje się bezpośrednią porównywalnością w zakresie skuteczności i podobnym spektrum bezpieczeństwa. W światowych, wielośrodkowych badaniach specjalistycznych III fazy wykazano, że immunogenność obu produktów nie ma istotnego wpływu na obraz kliniczny pacjenta i przebieg choroby oraz wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych. Co prawda, udowodniono wzrost występowania ADA u pacjentów stosujących oba preparaty, ale nie miało to istotnego znaczenia klinicznego. Skuteczność działania obu preparatów porównana kryteriami ACR20 w 24. tygodniu terapii była podobna. Ponadto, dla obu leków zmniejszenie wskaźnika DAS28 i uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie według

EULAR były bardzo podobne. Występowanie miejscowych odczynów poiniekcyjnych pojawiało się głównie w 8. lub 12. tygodniu terapii, ale cofały się one już po kilku dniach. Można mieć pewność, że ich pojawianie się nie jest związane ze wzrostem miana ADA. Jak widać, wszystkie te analizy wskazują na biopodobieństwo leku biosymilarnego do referencyjnego, oryginalnego etanerceptu. Obecnie jest to pierwsze światowe, wielośrodkowe opublikowane badanie kliniczne porównujące etanercept biosymilarny z produktem referencyjnym. Potwierdzona równoważność między Benepali® i Enbrelem® w tym badaniu stwarza alternatywną opcję leczenia dla chorych na RZS i pozwala na lepszy i szerszy dostęp do leków biologicznych dla pacjentów. Wydaje się, że Benepali® można więc bezpiecznie i skutecznie stosować u pacjentów z RZS o średniej lub dużej aktywności choroby wcześniej nieskutecznie leczonych MTX [9–11].

ABSTRACT

The aim of this article is to present biosimilarity between reference biological etanercept (Enbrel®) and its biosimilar product Benepali®. In this paper the knowledge about biological drugs, reference biological drugs and biosimilar biological drugs was expanded. Data from multicentre clinical study which aim was to prove equivalence in efficacy and safety of original (reference) etanercept with a biosimilar

drug Benepali® were presented. Results of study conducted on group n = 596 patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate (MTX) therapy were shown. In conclusion Benepali® is equivalent in terms of efficacy, safety and immunogenicity in comparison with reference etanercept (Enbrel®).

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 2: 70–78

Key words: reference biological drug; biosimilar biological drug; equivalence; biosimilarity

Piśmiennictwo

1. Vezér B., Buzás Z., Sebeszta M. i wsp. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Current Medical Research and Opinion* 2016; 32: 829–834.
2. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 2013; 5: 561–574.
3. Roger S.D. Biosimilars: current status and future directions. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2010; 10: 1011–1018.
4. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 112.
5. Dorner T., Strand V., Castaneda-Hernandez G. i wsp. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 322–328.
6. Singh S.K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100: 354–387.
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). 22 February 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf; data pobrania: 27.02.2015.
8. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf>; data pobrania: 27.02.2015.
9. Dorner T., Strand V., Cornes P. i wsp. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 974–982.
10. Enbrel Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf; data pobrania: 27.02.2015.
11. Emery P., Vencovský J., Sylwestrzak A. i wsp. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Epub ahead of print.