

Biopodobne leki biologiczne w reumatologii

Biosimilars in rheumatology

Eugeniusz Józef Kucharz¹, Marcin Stajszczyk², Bogdan Batko³, Marek Brzosko⁴,
Sławomir Jeka⁵, Anna Kotulska¹, Maria Majdan⁶, Włodzimierz Samborski⁷,
Jerzy Świerkot⁸, Piotr Wiland⁸, Zbigniew Żuber⁹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii,
Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu

³Oddział Reumatologii Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie

⁴Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁵Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy, *Collegium Medicum*
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁶Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁹Oddział Dzieci Starszych z pododdziałami Neurologii i Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie

Artykuł powstał we współpracy z firmą Sandoz – BIO/006/10-2017

Streszczenie

Współcześnie pojęcie „leki biologiczne”, czyli „biofarmaceutyki”, oznacza leki, których substancja czynna została wytworzona przez żywe komórki hodowane *in vitro*. W większości leki biologiczne są dużymi cząsteczkami białkowymi. Synteza białek w żywych komórkach może ulegać pewnym zmianom. Tym samym możliwe są pewne różnice (najczęściej dotyczące modyfikacji posttranslacyjnych) w budowie leków. Muszą one mieścić się w precyzyjnie określonych granicach. Lek biopodobny to lek biologiczny wyprodukowany jako bardzo podobna kopia leku biologicznego innowacyjnego wcześniej zarejestrowanego. Lek biopodobny nie jest lekiem generycznym w ujęciu farmakologicznym. Dopuszczenie leku biopodobnego do stosowania wymaga badań określających jego podobieństwo strukturalne, badań za pomocą testów biologicznych, badań farmakokinetycznych i badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Lek biopodobny musi cechować się określoną biorównoważnością i jego produkcja, podobnie jak produkcja leku oryginalnego, podlega ścisłemu nadzorowi agencji rejestracyjnej. W reumatologii stosowane są obecnie liczne leki biopodobne, a ich wprowadzanie na rynek łączy się ze zwiększeniem dostępności leczenia biologicznego dla większej liczby chorych z powodu większej konkurencyjności i sukcesywnego obniżania kosztów terapii.

Słowa kluczowe: leki biologiczne; leki biopodobne; leczenie chorób reumatycznych

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2017; 3 (4): 191–204

Pojęcie leku biologicznego

Wprowadzenie nowoczesnych leków biologicznych istotnie zwiększyło możliwości leczenia wielu chorób, w tym zapalnych chorób reumatycznych. Leki te stanowią nie tylko ważne i często stosowane narzędzie terapeutyczne, ale są też znaczącą pozycją w budżecie instytucji finansujących leczenie oraz są jednym z najważniejszych rodzajów produktów przemysłu farmaceutycznego [1].

Termin „leki biologiczne” i „biofarmaceutyki” jest polskim odpowiednikiem angielskich nazw „*biologicals*”, „*biologics*” i „*biopharmaceuticals*”. W szerszym i dawniej używanym znaczeniu nazwa „leki biologiczne” określała wszystkie leki uzyskiwane z materiału biologicznego, to znaczy z roślin lub zwierząt, a także preparaty z krwi ludzkiej (np. gammaglobuliny lub albuminy). Oprócz leków w opisanym powyżej tego słowa znaczeniu, terminem „leki biologiczne” określano także szczepionki, antytoksyny, preparaty używane do odczulania, preparaty uzyskiwane z łożyska itp. [2]. We współczesnym lekospisie znaleźć można jeszcze pojedyncze preparaty będące lekami biologicznymi w dawnym, szerszym znaczeniu, na przykład digoksynę lub strofantynę. Dość liczne antybiotyki były, a niektóre jeszcze są, produktami izolowanymi z materiału biologicznego. Szczególną pozycję przez wiele lat zajmowały insuliny izolowane z trzustek wieprzowych, a chorym na niedoczynność tarczycy podawano preparat suszonej tarczycy.

Współcześnie termin „lek biologiczny” jest używany w nowym, węższym znaczeniu i określa lek, którego substancja czynna jest uzyskiwana z hodowli *in vitro* żywych komórek, prawie zawsze z zastosowaniem technologii rekombinacji z komórek o specjalnie zmienionym genomie. Niektóre klasyfikacje do leków biologicznych zaliczają komórki podawane w celach leczniczych, na przykład terapię z zastosowaniem komórek macierzystych czy często stosowane przetoczenia krwinek czerwonych.

Leki biologiczne są przeciwstawiane lekom syntetycznym, to znaczy lekom, których substancja czynna została uzyskana drogą syntezy chemicznej dokonanej wyłącznie *in vitro*. Należy wspomnieć o lekach zajmujących miejsce pośrednie między syntetycznymi a biologicznymi, a określanymi nazwą „leki półsyntetyczne”. Są to substancje, których wyjściowy substrat wyizolowano z materiału biologicznego, ale właściwa cząsteczka substancji czynnej została utworzona przez chemiczne modyfikacje *in vitro* pierwotnego substratu. Dobrym przykładem tej grupy leków są penicyliny półsyntetyczne lub zmodyfikowane chemicznie preparaty kwasu hialuronowego lub heparyny.

Najważniejszym wyróżnikiem leków biologicznych jest droga ich wytwarzania. Są one produkowane przez żywe komórki i dlatego nie jest możliwe opisanie szczegółowego protokołu ich wytwarzania, co istotnie odróżnia je od leków syntetycznych. Zdecydowana większość leków biologicznych odznacza się złożoną budową i bardzo dużą cząsteczką.

Porównując stosowane współczesne leki biologiczne ze „starymi” lekami syntetycznymi, bez trudu można wykazać przewagę wielkości cząsteczek leków biologicznych. Przykładowo etanercept, którego masa cząsteczkowa wynosi 150 000 Da jest 833-krotnie większy (jako cząsteczka) od molekuly kwasu acetylosalicylowego, czyli aspiryny (masa cząsteczkowa 180 Da). Należy jednak pamiętać, że niektóre leki syntetyczne to stosunkowo duże cząsteczki lub agregaty cząsteczek, tak więc nie można masy cząsteczkowej uważać za wyłączny i swoisty wyróżnik leków biologicznych.

Złożoność syntezy białka w komórkach eukariotycznych

Leki biologiczne są syntetyzowane w dużej części przez komórki eukariotyczne, hodowane *in vitro*. Są produkowane przez żywe komórki w złożonym procesie syntezy białka. Podlegają też wszystkim czynnikom wpływającym na syntezę białka. To sprawia, że mają nie tylko bardzo złożoną, a przez to trudną do pełnego zbadania budowę, ale mogą wykazywać pewną zmienność strukturalną końcowego produktu.

Peptydy złożone tylko z reszt aminokwasowych, takie jak insulina, mogą być wytwarzane przez komórki prokariota, w tym komórki bakteryjne. Insulina jest produkowana już od 1982 roku przez hodowle bakterii (najczęściej pałeczkę okrężnicę *Escherichia coli*). Prawie wszystkie leki biologiczne są jednak dość dużymi białkami, zawierającymi składniki nieaminokwasowe i jako takie mogą być wytwarzane tylko przez komórki eukariotyczne.

Zasady syntezy białka w komórkach eukariotycznych poznane są tylko w ogólnym zarysie. Dobrze poznane są wyznaczniki decydujące o strukturze pierwszorzędowej białka, czyli o uwarunkowanej zapisem genomu kolejności reszt aminokwasowych w łańcuchach polipeptydowych tworzących cząsteczkę białka. Dalsze etapy, ogólnie określone jako modyfikacje posttranslacyjne, a obejmujące między innymi fosforylację, acetylację, metylację, glikozylację oraz związane z udziałem białek opiekuńczych (*chaperone proteins*) zależą w dużym stopniu od czynników środowiskowych. Zaplanowanie i projektowanie tych procesów jest możliwe tylko częściowo i nie zawsze można przewidzieć wszystkie zmienności strukturalne końcowego produktu wytworzonego przez żywe komórki w hodowli *in vitro*.

Uważa się, że w organizmie żywym całość zjawisk określanych jako procesy epigenetyczne decyduje w znacznym stopniu o strukturze wytwarzanych białek. Białka kodowane przez ten sam gen nie muszą być jednakowe strukturalnie w różnym czasie i w różnej lokalizacji, w tym samym organizmie żywym. Hodowla komórek produkujących leki jest prowadzona *in vitro*, co sprawia, że część czynników modyfikujących zmiany posttranslacyjne białek można wystandaryzować, ale część tych czynników nie da się nawet dobrze oszacować. Wszystko to sprawia, że nie jest

możliwe wytwarzanie przez linię komórkową hodowaną *in vitro*, podobnie jak przez komórki tworzące organizm *in vivo* całkiem identycznego białka nawet w stosunkowo krótkim czasie. Dotyczy to produkcji każdego leku biologicznego, niezależnie czy jest to tak zwany lek referencyjny czy jego kopia, czyli lek biopodobny. Dlatego też leki biologiczne, zarówno innowacyjne, jak i biolopodobne mogą się nieznacznie różnić, zarówno między sobą, jak i pomiędzy seriami tego samego wytwórcy, co ostatecznie nie ma wpływu na ich aktywność. O ile zmienność strukturalna wytwarzanych białek *in vivo*, jak można przypuszczać, wiąże się z określonymi pożądanymi zmianami ich funkcji (np. zmienioną stabilnością lub półokresem trwania), o tyle zmiany strukturalne białek wytwarzanych *in vitro* mogą mieć charakter w części przypadkowy. W ocenie tych zmian istotne są dwa zagadnienia. Pierwszy problem to czułość metod pomiarowych. Współczesna chemia fizyczna dysponuje dość licznymi metodami badania makromolekuł, ale ich zastosowanie ciągle nie pozwala na pełne określenie budowy dużych białek. Wśród stosowanych metod można wymienić spektroskopię masową i spektroskopię dichroizmu kołowego w ultrafiolecie, wysokosprawną chromatografię cieczową i tak zwaną chromatografię z użyciem sit molekularnych i pomiaru wielokątowego rozpraszania światła (*size-exclusion chromatography with multiangle light scattering*). Uzupełnieniem są testy biologiczne, między innymi powierzchniowy rezonans plazmonowy i metody immunoenzymatyczne. Większość tych metod pozwala na pomiar pojedynczych wskaźników charakteryzujących białka i tym samym umożliwia porównanie budowy dwóch podobnych białek, ale nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o zmianach funkcji biologicznej białka. Innym rodzajem oceny wytworzonego białka są testy czynnościowe, następnie badania przedkliniczne, a na ostatnim etapie określenie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w warunkach klinicznych. Przykładami testów czynnościowych mogą być testy *in vitro* cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. W badaniach przedklinicznych ocenia się charakterystykę farmakodynamiczną i farmakokinetyczną leku. Ostatnim, jak wspomniano, etapem są badania kliniczne. Należy podkreślić, że zastosowanie kompleksowej oceny strukturalnej (równoczesne wykorzystanie kilku metod analitycznych) daje dużo pełniejszy wgląd w strukturę ocenianej cząsteczki, a pozostałe badania pozwalają uzyskać pewność o wymaganym podobieństwie funkcjonalnym.

Zmiany strukturalne posttranslacyjne są o tyle ważne, że lek w trakcie wieloletniej produkcji ulega zmianom i producent nie może w pełni zapewnić identyczności produktu, który jest aktualnie wytwarzany z produktem, który był przedmiotem postępowania rejestracyjnego. Zmiany te mogą wynikać z naturalnej zmienności zachodzącej w trakcie wytwarzania białka przez żywe komórki i być podstawą zmienności występującej w obrębie jednej serii produkcyj-

nej leku lub też mogą wiązać się ze zmianami warunków produkcji (zmiany międzyseryjne, zmiany produkcyjne). Wielkie agencje kontroli leków (np. EMA, *European Medicines Agency*) wymagają zgłaszania zmian zachodzących w procesie produkcji mogących mieć wpływ na strukturę wytwarzanego białka. Jest to przedmiotem szczegółowych analiz agencji kontroli leków. Wprowadzono kategoryzację zmian w zależności od ryzyka wpływu na produkt końcowy jakie ze sobą niosą. Do zmian łączących się z dużym ryzykiem zmian produktu końcowego zalicza się między innymi zmiany sposobu oczyszczania substancji czynnej, wprowadzenie nowej linii komórkowej wytwarzającej białko będące lekiem, zmiana składu płynu hodowlanego, szczególnie jeżeli zawiera on składniki biologiczne (np. inaktywowaną cieplnie surowicę cielejącą), a także zmiana producenta. Do zmian o umiarkowanym ryzyku zalicza się między innymi zmianę miejsca produkcji przez tego samego producenta, zmianę odczynników używanych w procesie wytwarzania lub oczyszczania leku i zmianę testów kontroli jakości produkcji. Do zmian o małym ryzyku wpływu na produkt końcowy zalicza się między innymi zmiany dotyczące ostatecznej formy leku po uzyskaniu właściwej substancji czynnej, zmiany miejsca produkcji w obrębie tego samego zakładu produkcyjnego. W zależności od ryzyka agencja kontroli leków wymaga innego zakresu badań kontrolnych produkowanego leku. Należy jednak podkreślić, że wszystkie wyniki na wszystkich etapach kontroli muszą się mieścić w określonych wstępnie granicach zmienności. Aby lek mógł być dalej stosowany producent przy każdej zmianie musi dostarczyć wymagany przez agencję kontroli leków (zależny od stopnia ryzyka jakie łączy się ze zmianą) zestaw wyników badań przeprowadzonych z lekiem wyprodukowanym po wprowadzeniu zmian. W ogłoszonej w 2016 roku pracy Vezéra i wsp. [3] zestawiono liczbę zmian w procesie produkcyjnym niektórych leków biologicznych. Dla leków dłużej produkowanych liczba ta jest oczywiście większa. Przykładowo, w procesie produkcji infliksymabu EMA odnotowała 50 zmian, adalimumabu – 28, rytuksymabu – 23, certolizumabupegol – 15, a golimumabu – 13. Odpowiada to przykładowo 3,3 zmianom na rok przy produkcji infliksymabu i 2,6 zmianom na rok przy produkcji golimumabu. Jest to jednocześnie dowodem na stałą kontrolę agencji. Należy zaznaczyć, że w zależności od istotności dokonanej zmiany produkcyjnej i wynikającego z niej ryzyka, producent ma obowiązek dostarczyć określony zestaw badań dowodzących porównywalność (podobieństwo) cząsteczek przed i po zmianie. W przypadku zmian o wysokim ryzyku producent musi przeprowadzić badania przedkliniczne oraz badanie kliniczne, aby lek po zmianie mógł być nadal stosowany.

Równocześnie stale są prowadzone badania porejestacyjne, w tym zbieranie i analizowanie działań niepożądanych i ogólna ocena skuteczności leku. Trwające już blisko dwie dekady obserwacje wykazują, że mimo znaczącej liczby zgłoszonych modyfikacji procesu technologicznego

wytwarzania leku, końcowy produkt jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak pierwotny produkt będący produktem rejestracji, co nie oznacza, że są to identyczne substancje. Jest to wynikiem wysokich wymogów stawianych lekom biologicznym, w tym wnikliwej oceny podobieństwa strukturalnego i funkcjonalnego. Dodatkowo, można wskazać, że dostępne dane z rejestrów nie wskazują na istotną zmienność przydatności klinicznej stosowanych leków, pomimo ich zmieniającej się na przestrzeni lat struktury [4, 5]. W przypadku większości leków biologicznych innowacyjnych można stwierdzić, że obecnie produkowane leki są w pewnym stopniu biopodobne do ich pierwotnej wersji, która została zarejestrowana na podstawie badań klinicznych.

Pojęcie leku biopodobnego i jego nazewnictwo

Ochrona prawna (ochrona patentowa) dla leków biologicznych wygasa po określonym w przepisach prawnych okresie (w wielu krajach to 10 lat), co sprawia, że produkcję leków o uznanej pozycji na rynku farmaceutycznym podejmują inne firmy. Dysponują one tylko wiedzą o strukturze leku i ogólnym przebiegu jego produkcji, ale szczegóły technologiczne nie są upublicznione przez producenta. Produkcja leku będącego kopią już zarejestrowanego i używanego klinicznie produktu jest odtwarzana „od końca”, to znaczy od struktury leku będącego końcowym produktem i jego postaci farmaceutycznej aż do uzyskania zmodyfikowanej biotechnologicznie linii komórkowej wytwarzającej substancję leczniczą. Sytuacja ta stworzyła nowe wyzwanie dla instytucji regulujących dopuszczenie leku do stosowania. Leki biologiczne wyprodukowane przez innego producenta niż ten, który pierwszy zarejestrował określony lek nazwano „lekami biopodobnymi”. Nazwa ta odpowiada angielskiej nazwie „biosimilars”. W literaturze stosowane są też inne nazwy, na przykład *non-innovator proteins* – białka nieinnowacyjne, *follow-on biologics* – leki biologiczne następcze, leki bionastępcze, *similar biopharmaceuticals* – podobne biofarmaceutyki, *subsequent entry biologics* – leki biologiczne wprowadzone do użycia jako następcze [6–8]. Wycofano nazwę *biogenerics* – biogeneriki, bo sugerowała ona podobieństwo leków biopodobnych do generyków, czyli leków odtwórczych, co nie jest prawdą i co jest omówione w dalszej części tekstu.

Polski termin „leki biopodobne” może też budzić nieprawidłowe skojarzenia. Określenie „-podobny” sugeruje nie tylko, że nie jest identyczny, ale może kojarzyć się z nazwami produktów namiastkowych (np. skóropodobny, a więc nie skórzany, czekoladopodobny, a więc nie zawierający prawdziwej czekolady). Nie jest to prawdą, ponieważ lek biopodobny jest pełnowartościowym lekiem biologicznym, tak jak lek oryginalny.

Ogłoszono dwie zbliżone definicje leków biopodobnych. *European Medicines Agency* przyjmuje, że lek biopodobny

jest odmianą już zarejestrowanego leku biologicznego (określonego jako lek referencyjny) i cechuje się podobieństwem właściwości fizykochemicznych, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, które to podobieństwo zostało wykazane we właściwym oraz pełnozakresowym porównaniu leku biopodobnego i leku referencyjnego. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) za lek biopodobny uważa produkt biologiczny o dużym podobieństwie do leku referencyjnego już zarejestrowanego w Stanach Zjednoczonych, w którym małe różnice dotyczące budowy chemicznej substancji czynnej nie mają klinicznego znaczenia, a lek nie wykazuje znaczącej odmienności w zakresie bezpieczeństwa stosowania, czystości produktu i skuteczności działania w porównaniu z lekiem referencyjnym.

Oprócz podanych definicji ogłoszono jeszcze kilka innych definicji, zbliżonych w treści. Istotą tych definicji jest wykazanie, że lek biopodobny jest kopią leku referencyjnego o znaczącym stopniu podobieństwa, uzyskaną zgodnie z możliwościami technologicznymi, które jak to wyżej opisano nie pozwalają nawet na produkcję identycznego leku w ramach jednego producenta i jednej linii technologicznej. Drugim aspektem wszystkich definicji jest wskazanie, że różnice pomiędzy lekiem referencyjnym i biopodobnym nie mogą mieć wpływu na jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

Przedstawione definicje nie budzą wątpliwości. Praktyczne problemy pojawiają się dopiero przy określaniu metodologii, która pozwala uznać dwa leki za wystarczająco podobne, a także na zakresie badań przedklinicznych i klinicznych określających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego. Regulacje prawne EMA bardzo dokładnie określają kolejność i zakres badań jakim musi być poddany lek biopodobny przed rejestracją. Z problemem tym łączy się też zagadnienie nadzoru nad produkcją leków biologicznych, w tym leków referencyjnych i ustalenie zakresu dopuszczalnej zmienności, która jest nieunikniona, mimo standaryzacji warunków produkcji. Jak bowiem wspomniano, lek produkowany po kilku latach może być de facto uważany za lek biopodobny w stosunku do pierwszych serii tego samego leku, które były podstawą jego rejestracji [9].

Mówiąc o lekach referencyjnych i biopodobnych należy wskazać, że pojęcia te mają wymiar technologiczny i prawny, a nie medyczny *per se*. Dotyczą one leku, który zarejestrowano jako pierwszy (oryginalny) i jako drugi lub kolejny (biopodobny). Nazwy te nie mogą być podstawą do oceny któregoś z nich jako gorszego, mniej skutecznego i obciążonego innym profilem bezpieczeństwa. Założeniem leku biopodobnego jest jego znaczące podobieństwo do leku oryginalnego. To podobieństwo, zarówno strukturalne, jak i kliniczne nie pozwala na wnioskowanie, że któryś z ocenianych porównawczo leków jest „lepszy”, to znaczy skuteczniejszy lub bezpieczniejszy. Co więcej, badania

kliniczne leku oryginalnego były przeprowadzone na jego seriach wyprodukowanych często kilka lat temu i obecny produkt może się różnić strukturalnie od pierwszych serii leku oryginalnego. Wszystkie te różnice muszą być nie tylko niewielkie, ale nieznaczące klinicznie, żeby móc uznać dwa różne leki lub różne serie tego samego leku za równoważne. W świetle tych danych, należy uznać za wielce niemoralne i istotnie działające na szkodę chorych wszelkie wystąpienia zawierające treści przestrzegające chorych przed lekami biopodobnymi. Treści takie pojawiają się czasami w wypowiedziach wywodzących się nawet ze środowisk medycznych lub organizacji skupiających pacjentów.

Lek biopodobny a lek odtwórczy, czyli generyczny

Lek, w najbardziej ogólnym znaczeniu, to określona (mniej lub bardziej dokładnie) substancja, której razem z substancjami pomocniczymi nadano określoną postać leku. Samej substancji czynnej nie określa się mianem leku *per se*, a jedynie w określonej postaci farmaceutycznej. Postać farmaceutyczna nie tylko umożliwi podanie leku, ale także wpływa na jego stabilizację podczas przechowywania i podawania, na jego uwalnianie w określonym miejscu (np. tabletki rozpuszczające się w jelitach, a nie w żołądku) i decyduje o szybkości uwalniania (np. *slow-release tablets*).

W przypadku leków syntetycznych można uważać, że substancja czynna leków oryginalnych i odtwórczych (generyków) jest identyczna. Wynika to z jednej strony z upublicznienia (po wygaśnięciu ochrony patentowej) protokołu syntezy chemicznej, a z drugiej strony z dostępności metod fizykochemicznych pozwalających scharakteryzować syntetyzowane związki chemiczne. Nie znaczy to jednak, że lek referencyjny i jego generyk są identyczne. Ich podobieństwo kończy się na tym, że zawierają tą samą substancję czynną w tej samej ilości. Postać farmaceutyczna może być odmienna i to może decydować, zarówno o trwałości produktu, jak i jego biodostępności. Lekarze są zwykle dobrze zaznajomieni z działaniem substancji czynnej, ale często nie zwracają dostatecznej uwagi na postać farmaceutyczną.

W przypadku leków biopodobnych sytuacja jest odmienna, ponieważ nie można mówić o identyczności substancji czynnej. Są to substancje wysoce podobne, a stopień podobieństwa i sposób jego określenia opisują odpowiednie przepisy (co omówiono w dalszej części tekstu). Jest to zjawisko ogólne, dotyczące wszystkich leków biologicznych i wynika, jak wyżej wspomniano, z naturalnej zmienności wytwarzania białka przez żywe komórki. Natomiast postać farmaceutyczna leku biopodobnego i leku referencyjnego często są identyczne, a jeśli się różnią wymaga to zgodnie z wymogami EMA dodatkowego uzasadnienia. Jest to o tyle istotne, że substancje pomocnicze tworzące z substancją czynną lek w określonej postaci farmaceutycznej mogą wpływać w przypadku leków biologicznych na agregację

cząsteczek białka. Zjawisko to może mieć wpływ na immunogenność leku. Stopień agregacji jest jednak stosunkowo łatwy do zbadania za pomocą metod elektroforetycznych, co jest rutynową praktyką.

Inne terminy związane z lekami biopodobnymi

Lek oryginalny lub lek referencyjny (*reference medicine*) to lek biologiczny zarejestrowany przez instytucje dopuszczające leki do stosowania wybrany przez producenta leku biopodobnego jako lek odniesienia do bezpośredniego porównania z nowym produktem, czyli lekiem biopodobnym. Lekiem referencyjnym jest praktycznie zawsze określony lek biologiczny wprowadzony jako pierwszy na rynek farmaceutyczny, czyli dopuszczony do stosowania.

Leki biopodobne należy odróżnić od leków określonych jako „zamierzone kopie” (*intended copy*) – biomimiki. Oczywiście leki biopodobne są zbliżone do leku referencyjnego i w tym sensie są prawie jego kopią, ale są lekami dopuszczonymi do stosowania po spełnieniu wymogu wielu badań, opisanych w dalszej części pracy. Na świecie są produkowane leki – biomimiki, nazywane lokalnie lekami biopodobnymi, ale niespełniające warunków określonych przez EMA lub FDA, a przynajmniej niepoddane procedurze wymaganych przez te agencje rejestracyjne badań. Produkty te są określane jako „zamierzone kopie leków biologicznych” i nie mogą być stosowane jako leki w Polsce oraz w innych krajach Unii Europejskiej oraz w wielu krajach stosujących procedury rejestracji leków. Jest rzeczą oczywistą, że nie można mieć pewności co do bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych niepoddanych rygorystycznej ocenie wiarygodnych agencji kontroli leków [10].

Charakteryzując lek biopodobny, używa się określenia biorównoważność (lub równoważność) (*bioequivalence* lub *equivalence*). Termin ten jest najczęściej używany w znaczeniu ogólnym i określa, że zmienność określonej cechy leku (najczęściej wskaźników farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych) nie przekracza zakresu zmienności jaki wykazano dla leku referencyjnego. Biorównoważność dotyczy także zagadnień klinicznych, skuteczności (np. odsetka chorych, u których uzyskano remisję) lub bezpieczeństwa (np. odsetka chorych, u których wystąpiły określone działania niepożądane).

Ogólna koncepcja badań (badania rejestracyjnego) leku oryginalnego i leku biopodobnego

Lek biologiczny oryginalny rejestrowany jako lek dopuszczony do stosowania jest poddawany złożonej procedurze, której celem jest określenie działania klinicznego i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z określonymi chorobami. W procesie tym prowadzone są jedynie ograniczone

badania analityczne charakteryzujące substancję czynną, nieco szersze badania przedkliniczne charakteryzujące mechanizm działania leku, a szeroko prowadzone są badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a przede wszystkim badania kliniczne. Innymi słowy, głównym celem badań jest ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w określonych sytuacjach klinicznych.

Odmierna jest strategia badań biopodobnego leku biologicznego, lecz należy podkreślić, że musi on spełniać wszystkie wymogi stawiane lekom biologicznym oryginalnym. Rozumiemy przez to określenie budowy cząsteczki i jej właściwości fizyko-chemiczne, określenie czystości produktu i jego aktywności w testach biologicznych *in vitro*, opisanie postaci farmaceutycznej, substancji dodatkowych i stabilności leku, jako produktu końcowego. Niezależnie od tego te same wymogi są stawiane producentom leku referencyjnego i biopodobnego w zakresie kontroli procesu produkcyjnego, standaryzacji tego procesu i obowiązku raportowania wszelkich zmian technologicznych.

Celem badania leku biopodobnego jest udowodnienie jego podobieństwa do leku referencyjnego. W konsekwencji badana jest szczegółowo jego struktura i poszerzone są badania przedkliniczne. Za najważniejsze uważa się kompleksowe badania analityczne pozwalające na, w miarę pełną, ocenę struktury cząsteczki leku referencyjnego i biopodobnego. Uważa się, że badania analityczne lepiej wykazują ewentualne różnice dotyczące struktury (a w znacznym stopniu i funkcji biologicznej) pomiędzy dwiema cząsteczkami niż randomizowane badania kliniczne. Celem tych badań jest wykazanie, że mamy do czynienia z prawie identycznym lekiem o identycznych lub zbliżonych wynikach badań w testach biologicznych. Zbliżony jest zakres badań farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leku biopodobnego i leku referencyjnego. Natomiast badania kliniczne obejmują wybraną populację chorych, co opisano w dalszej części pracy. Istotą tej strategii badań jest wykazanie podobieństwa leku biopodobnego do leku referencyjnego na wszystkich poziomach prowadzonych badań, to znaczy rozpoczynając od badań strukturalnych do skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach klinicznych, co jest oceniane w wybranej populacji chorych, w tak zwanym wskazaniu wrażliwym. Za wskazania wrażliwe przyjmuje się taką populację chorych, w której najlepiej jest wykazać ewentualne istotne różnice pomiędzy lekiem referencyjnym a lekiem biopodobnym. Wybór wskazania wrażliwego wymaga każdorazowo akceptacji EMA. Wykazanie biopodobieństwa na wszystkich etapach badań porównawczych, w tym w ostatnim badaniu we wskazaniu wrażliwym, pozwala na przeniesienie danych klinicznych, czyli ekstrapolację z jednej cząsteczki na drugą (z leku referencyjnego na lek biopodobny).

Porównując strategię badania leku referencyjnego i leku biopodobnego należy wskazać na kilka istotnych różnic, które wynikają z istoty prowadzonego badania.

W przypadku leku oryginalnego dąży się do wykazania, że jest on lepszy, czyli skuteczniejszy i przynajmniej tak samo bezpieczny, jak wcześniej stosowane inne leki. Wykazanie tej wyższości do już stosowanych metod terapeutycznych jest istotą rejestracji wszystkich nowych leków, w tym leków biologicznych. Innymi słowy, w przypadku rejestracji nowego leku należy wykazać, że jego wprowadzenie będzie innowacją w leczeniu pacjentów z określoną chorobą. Celem badania leku biopodobnego jest wykazanie podobieństwa, czyli porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania w zestawieniu z już stosowanym lekiem biologicznym referencyjnym. Potwierdzone biopodobieństwo oznacza dla lekarza i pacjenta brak istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy lekiem referencyjnym i biopodobnym. W przypadku badania nowego leku, jakim jest lek referencyjny staramy się objąć badaniem klinicznym kilka punktów końcowych, określających aktywność choroby, wystąpienie remisji, śmiertelności itp. Wyniki tych badań mogą być istotną wskazówką ukierunkowującą badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania leku biopodobnego. Dotyczy to między innymi immunogenności. Podobne powinowactwo przeciwciał lekowych do leku referencyjnego i biopodobnego jest wyrazem „biologicznego” podobieństwa wskazującym, że organizm pacjenta nie rozróżnia leku referencyjnego od leku biopodobnego [11]. W badaniach klinicznych oceniających lek biopodobny punkty końcowe mogą być częściowo odmienne niż w badaniach leku referencyjnego, ponieważ celem badania klinicznego jest potwierdzenie podobieństwa cząsteczek. Niezbędne może być w związku z tym zastosowanie takich punktów końcowych (tzw. wrażliwych punktów końcowych), które najlepiej mogą wykazać różnice pomiędzy dwiema badanymi cząsteczkami.

Podobieństwo leku biopodobnego do leku referencyjnego jest badane na wszystkich etapach badań porównawczych. Lekarzy praktyków interesują szczególnie wyniki badań klinicznych [12, 13]. O wyborze i zakresie badań klinicznych decyduje agencja rejestrująca lek do stosowania. Na jej decyzje wpływa między innymi złożoność cząsteczki leku i występowanie w niej elementów o większej zmienności, jeden mechanizm działania leku, zgodność danych farmakodynamicznych ze skutecznością kliniczną leku, dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenność.

Porejestracyjny nadzór nad bezpieczeństwem stosowania leku

Wymogi bezpieczeństwa stawiane lekom biopodobnym nie różnią się od wymogów dotyczących innych leków biologicznych (w tym oryginalnych). Producent leku musi przedstawić do zatwierdzenia plan zarządzania ryzykiem (*risk management plan*), czasami zwany planem minimalizacji ryzyka (*risk minimization plan*), który musi zawierać plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku

i minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, narzędzia identyfikujące takie działania, a także narzędzia edukacyjne dla lekarzy i pacjentów. Plan zarządzania ryzykiem jest opracowywany oddzielnie dla każdego leku, a w przypadku leków biopodobnych opiera się na danych z leku referencyjnego i leku biopodobnego. W założeniu jest więc pełniejszy niż w przypadku leku referencyjnego [14, 15].

Nadzór porejestracyjny (*post-marketing monitoring*) umożliwia wykrywanie rzadkich działań niepożądanych, występujących po długim okresie stosowania leku i dotyczących określonych populacji chorych. Duża część leków biologicznych oznaczona jest tak zwanym czarnym trójkątem, co oznacza, że ten produkt medyczny wymaga dodatkowego nadzoru. Oznaczanie czarnym trójkątem wprowadzono 1 stycznia 2011 roku. Należy podkreślić, że jest to wskazanie na potrzebę zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem, a nie sugestia, że lek (lub produkt medyczny) wywołuje więcej, częściej lub poważniejsze działania niepożądane. W ten sposób są oznaczone także niektóre leki biologiczne oryginalne, co uwarunkowane jest zarówno ich zmiennością, jak i potrzebą długoterminowej obserwacji bezpieczeństwa.

Wymienność, substytucja i zamiennosc leków biologicznych

Trzy zbliżone terminy dotyczą wzajemnej relacji stosowania leków referencyjnych i biopodobnych w praktyce klinicznej.

Angielski termin „*interchangeability*” jest tłumaczony jako wymienność i jest on ogólnym określeniem możliwości zamiany jednego leku na inny, co do którego panuje przekonanie, że skutek kliniczny będzie identyczny z pierwszym lekiem. Inna definicja wymienności określa ją jako praktykę wymiany jednego leku na inny, uznany za jego odpowiednik terapeutyczny w danym stanie klinicznym. Jest to pojęcie dość szerokie, bowiem obejmuje także zamianę jednego leku na inny z tej samej klasy terapeutycznej (np. zamiana jednego inhibitora enzymu przekształcającego angiotensynę na inny, nie identyczny chemicznie). Jest rzeczą oczywistą, że wymienność nie musi dotyczyć leków biorównoważnych i jako taka jest zmianą terapii, a więc musi być decyzją lekarza (uwzględniającą w uzasadnionych przypadkach preferencje chorego) [16].

Pojęcie substytucji (zastępowania – *substitution*) powstało przy wprowadzaniu leków odtwórczych (generyków) do praktyki klinicznej i oznacza zastąpienie jednego leku innym lekiem zawierającego tą samą substancję czynną, w tej samej dawce i zbliżonej postaci farmaceutycznej. Substytucja może być dokonana za wiedzą lekarza lub bez jego wiedzy (tzw. substytucja automatyczna). Najczęściej jest podyktowana względami ekonomicznymi (lek tańszy jest substytutem leku droższego) i może mieć charakter administracyjny (nakaz prawny). Wyjątkowo jest podykto-

wana (lub przeciwwskazana) względami medycznymi. Mimo identyczności substancji czynnej, postać farmaceutyczna leku może mieć określony odmienny wpływ na chorego (np. pacjent uczulony jest na składniki dodatkowe określonego leku, które nie występują w innym leku). Czasami taką substytucję identyfikuje się z opisaną poniżej zamiennością (zamierzona substytucja). Praktykę substytucji wyznaczają tak zwane nazwy międzynarodowe (*international nonproprietary name*), które w przeciwieństwie do nazw handlowych są jednakowe dla wszystkich leków zawierających tą samą substancję czynną. Podobnie w przypadku leków biologicznych referencyjnych i biopodobnych mają one tą samą nazwę międzynarodową, co może sugerować możliwość substytucji. Przepisy EMA nie określają zasad substytucji i pozostawiają ten problem do decyzji podejmowanych na szczeblu narodowym. Problem ma znaczący wymiar ekonomiczny i łączy się z różnymi sposobami finansowania drogiego leczenia biologicznego ze środków publicznych lub funduszy ubezpieczyciela prywatnego. Ogłoszone badania, podobnie jak wstępnie gromadzone dane z rejestrów, nie sugerują żadnych niekorzystnych skutków substytucji. Ze względu na odpowiedzialność lekarza za całość procesu terapeutycznego powinien on być przynajmniej informowany o każdej substytucji, a jeszcze lepiej, gdyby w uzasadnionych przypadkach, mógł podejmować decyzje w tym zakresie. W ostatnim czasie rozpoczęły ukazywać się pierwsze prace dokumentujące w sposób obiektywny problem substytucji leków biologicznych. Część prac dotyczy leków stosowanych w reumatologii. Opisano brak zmian w farmakokinetyce leku, skuteczności i bezpieczeństwie po zamianie referencyjnego infliksymabu na lek biopodobny [17–20]. Część z tych badań dotyczy dużych grup chorych, a część oparta jest na rejestrach. Moots i wsp. [21] podsumowali 53 prace dotyczące substytucji leków biologicznych stosowanych w reumatologii i wykazali brak różnic klinicznych pomiędzy lekiem referencyjnym a biopodobnym. Dotychczas dostępne dane nie wskazują na żadne przeszkody w zamianie leku referencyjnego na biopodobny, ale oczywiście obowiązuje ogólna zasada medycyny klinicznej – indywidualna analiza każdego przypadku przez lekarza.

Zbliżonym istotnie terminem do substytucji jest określenie „zamiennosc” (*switching*). Jest to świadoma zamiana leku na inny dokonywana przez lekarza, a więc zastosowanie innego leku, innej substancji czynnej, w miejsce dotychczas podawanej w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych. Wybór w kolejnej linii leczenia leku biologicznego oryginalnego lub biopodobnego jest zgodnie z rekomendacjami równoważną decyzją terapeutyczną. Termin „*switching*” bywa także w piśmiennictwie anglosaskim używany w znaczeniu równoważnym z substytucją, czyli wymiennym stosowaniem leku referencyjnego i biopodobnego z tą samą substancją czynną, co może być powodem różnej interpretacji tego określenia w języku polskim.

W październiku 2017 roku ukazały się rekomendacje międzynarodowej grupy ekspertów dotyczące leków biopodobnych [22]. Wskazują one, że zgodnie z aktualną wiedzą pojedyncza zamiana leku biologicznego innowacyjnego na odpowiedni lek biopodobny zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Podobnie nie ma przesłanek, aby zamiana pomiędzy lekami biopodobnymi tego samego leku innowacyjnego wiązała się z niekorzystnymi skutkami klinicznymi. Należy jednak w każdym przypadku zamiany uwzględnić opinie pacjenta, z którym zamiana powinna być omówiona (zasada ogólna A i rekomendacja szczegółowa 6). Kolejna rekomendacja szczegółowa (nr 7) wskazuje, że stosowanie wielokrotnych zamian leku innowacyjnego i odpowiednich leków biopodobnych wymaga jeszcze badań, przede wszystkim opartych na danych z rejestrów leczenia biologicznego. Wspomniane zmiany leczenia nie powinny być dokonywane bez uprzedniego powiadomienia chorego i leczącego (lekarza i instytucji) (rekomendacja szczegółowa 8).

Leki biopodobne w reumatologii

Wprowadzenie leków biologicznych do terapii chorób reumatycznych istotnie rozszerzyło możliwości lecznicze. Pierwsze leki biologiczne we wskazaniach w dziedzinie reumatologii zarejestrowano w 1998 roku. Obecnie lista leków jest stosunkowo długa, a stosowane są one przede wszystkim w zapalnych chorobach reumatycznych. Do najczęściej stosowanych leków zaliczyć należy leki hamujące aktywność czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, cetrulizumab pegol) oraz leki o innych mechanizmach działania jak rytuksymab (anty-CD20), tocilizumab (anty-IL6R), abatacept (inhibitor kostymulacji limfocytów) i sekukinumab (anty-IL17) stosowane w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych (reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów) oraz inne jak belimumab zarejestrowany w leczeniu chorych na toczeń rumieniowaty układowy i denosumab stosowany w leczeniu osteoporozy. Warto wskazać, że w zestawieniu Serwisu Pharma Compass z 2016 roku aż cztery referencyjne leki biologiczne stosowane między innymi w reumatologii (ponadto te same leki stosowane są także w hematologii, gastroenterologii i dermatologii) znalazły się w pierwszej piątce leków, których sprzedaż w skali świata przynosi największe obroty. I tak adalimumab znalazł się na pierwszym miejscu, a miejsca od trzeciego do piątego zajęły: etanercept, infliksymab i rytuksymab [23]. Duże zapotrzebowanie na te leki sprawia, że są one przedmiotem zainteresowania innych producentów (często leki biopodobne produkują te same firmy, które są producentami innych biologicznych leków oryginalnych), jak tylko staje się to możliwe ze względu na ochronę praw producenta.

Wprowadzanie leków biopodobnych stworzyło realną szansę zmniejszenia cen leków biologicznych stosowanych w medycynie i tym samym zwiększenia dostępności leczenia biologicznego dla chorych, w tym z chorobami reumatycznymi. Leczenie biologiczne stanowi istotną pozycję budżetową wszystkich systemów ochrony zdrowia, dlatego szerokie wprowadzenie leków biopodobnych ma także wymiar społeczno-ekonomiczny. Zdaniem Komisji Europejskiej dostępność biopodobnych produktów leczniczych podnosi poziom konkurencji, co pozwala na zwiększenie dostępu pacjentów do leków biologicznych i przyczynia się do zrównoważenia budżetów systemów opieki zdrowotnej krajów Unii Europejskiej. Dzięki temu ich dostępność jest ekonomicznie korzystna dla systemów opieki zdrowotnej Unii Europejskiej, jednocześnie otwierając nowe możliwości leczenia będące wynikiem postępu w naukach medycznych.

Lista leków biopodobnych stosowanych w reumatologii stale się zwiększa. *European Medicines Agency* i/lub FDA dopuściły do stosowania dwa leki biopodobne do referencyjnego infliksymabu CT-P13 oraz SB2 [24]. Podobnie kilka leków biopodobnych do referencyjnego etanerceptu jest albo już zarejestrowanych (SB4, GP2015), albo w końcowej fazie rejestracji (m.in. CHS-0214, HD203, LBEC0101) [25, 26]. W Stanach Zjednoczonych dopuszczono do stosowania dwa leki biopodobne do referencyjnego adalimumabu (ABP501, BI695501), a w Unii Europejskiej w 2017 roku zarejestrowano następujące leki biopodobne do referencyjnego adalimumabu SB5 i ABP501 (a kolejny jest w procesie rejestracji) [24, 27]. Zarejestrowano także leki biopodobne do referencyjnego rytuksymabu, a kolejny jest w procesie rejestracyjnym [27]. Powyższe zestawienie na pewno nie wyczerpuje całości działań mających na celu wprowadzenie nowych biologicznych leków biopodobnych w reumatologii.

Zarejestrowanie leków biopodobnych było poprzedzone badaniami klinicznymi, a następnie prowadzone są badania obserwacyjne i gromadzone dane rejestrowe. Wyniki międzynarodowych, wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa infliksimabu referencyjnego i biopodobnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (PLANETRA, PLANETAS) nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy lekami. W części przedłużonej obu badań (PLANETRA *extension study*, PLANETAS *extension study*) nie wykazano negatywnego wpływu zmiany leku referencyjnego na biopodobny, zarówno w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jak i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [19–21, 24–33]. W 2017 roku ogłoszono wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego z zastosowaniem referencyjnego i biopodobnego infliksimabu CT-P13 (NOR-SWITCH), w którym wzięli udział pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, a także wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W badaniu tym zmiana leku referencyjnego na biopodobny nie wpłynęła na skuteczność terapii ani jej bezpieczeństwo [34]. Podobnych wyników dostarczyły także inne badania z zastosowaniem biopodobnego infliksymabu (CT-P13) w gastrologii, zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i pediatrycznej z nieswoistymi zapaleniami jelit [35]. W badaniach rejestracyjnych leków biopodobnych do referencyjnego etanerceptu (SB4, GP2015) wykazano ich porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa do leku referencyjnego [36]. W jednym z badań rejestracyjnych biopodobnego etanerceptu (GP2015), poza wykazaniem porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa z lekiem referencyjnym, dokonano dodatkowej analizy dwóch grup pacjentów, u których zastosowano wielokrotną zamianę leków. Nie stwierdzono istotnego wpływu zamiany na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii [36]. Wydłużona obserwacja badania klinicznego biopodobnego etanerceptu SB4 wykazała dobrą skuteczność i tolerancję leczenia w 2-letnim horyzoncie czasowym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także brak ryzyka utraty skuteczności i zmiany profilu bezpieczeństwa związanego ze zmianą leku referencyjnego na biopodobny [37].

Podobne dane kliniczne uzyskano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dokonano substytucji adalimumabu referencyjnego na adalimumab biopodobny (SB5). W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy po okresie 24 tygodni obserwacji, w którym wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu leków, 254 pacjentów kontynuowało leczenie SB5, 129 adalimumabem referencyjnym, a u 125 pacjentów zamieniono adalimumab referencyjny na biopodobny. W 52. tygodniu skuteczność terapii oceniana za pomocą ACR20 była porównywalna we wszystkich grupach, dane liczbowe nie różniły się znamienne (76,9% vs. 81,1% vs. 71,2%). Jednocześnie immunogenność leków była we wszystkich grupach zbliżona (15,7% vs. 18,3% vs. 16,8%) [38].

Brak wpływu zamiany leku referencyjnego na biopodobny w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stwierdzono także w przypadku oryginalnego rytuksymabu i leku biopodobnego CT-P10. Stopień odpowiedzi DAS28-OB i DAS28-CRP oraz odsetek pacjentów uzyskujących dobrą/umiarkowaną odpowiedź według kryteriów *European League Against Rheumatism* (EULAR) nie różniła się znamienne w grupie kontynuującej terapię rytuksymabem referencyjnym oraz w grupie, w której zamieniono lek oryginalny na biopodobny [39]. Należy podkreślić, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biopodobnych w tym substytucji w reumatologii pochodzą zarówno z randomizowanych badań klinicznych, jak i rejestrów, czyli praktyki klinicznej. Dane z duńskiego rejestru DANBIO dotyczące niemedycznej substytucji infliksymabu i CT-13 u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (403 osoby), spondyloartropatiami zapalnymi (279 osób)

i łuszczykowym zapaleniem stawów (120 osób) potwierdziły utrzymywanie się aktywności choroby na tym samym poziomie i brak zwiększonego ryzyka zaostrzenia po 3 miesiącach od substytucji. Jednocześnie po 6 miesiącach od zmiany leku immunogenność CT-13 była porównywalna z okresem przed zmianą [40]. Porównywalnie zmiana etanerceptu referencyjnego na SB4 u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów RZS (891osób), spondyloartropatię zapalną (322 osoby) i łuszczykowe zapalenie stawów (335 osób) nie powodowała istotnej zmiany skuteczności klinicznej u większości pacjentów w okresie 3 miesięcy od zmiany [41].

Ogólne zalecenia dotyczące stosowania leków biopodobnych powinny uwzględniać decyzję lekarza, ale także lekarz dokonując wyboru terapii, powinien uwzględniać dobro społeczne, czyli brać pod uwagę koszt leczenia, a organizacje pacjentów nie powinny być podatne na oddziaływanie branży farmaceutycznej i straszyć chorych nieprawdziwymi konsekwencjami stosowania leków biopodobnych [22].

Podsumowanie

Unia Europejska, a przede wszystkim EMA jest pionierem w ustalaniu zasad legislacyjnych regulujących zagadnienia związane z lekami biopodobnymi. Pierwsze regulacje prawne ogłoszono już w 2004 roku. Dotychczas w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano ponad 25 leków biopodobnych i żaden z tych leków nie został wycofany z użycia.

Wprowadzanie leków biopodobnych jest procesem, który jest naturalnym zjawiskiem rynkowym. Niesie on wiele korzyści dla lecznictwa, przede wszystkim łączy się z możliwością obniżenia cen drogich leków biologicznych [41–45]. Być może w przyszłości postępy biotechnologii pozwolą na uproszenie (i tym samym zmniejszenie kosztów) wytwarzania leków biologicznych, co przyczyni się do jeszcze większej obniżki kosztu terapii. Zabezpieczenie rejestracji leków biopodobnych regulacjami prawnymi gwarantującymi ich wysoką jakość sprawia, że będziemy w coraz większym stopniu dysponować większą liczbą leków biologicznych. Ze względu na znaczący udział leków biologicznych na rynku farmaceutycznym, wprowadzanie kolejnych leków mogących zastępować już zarejestrowane leki jest przedmiotem walki konkurencyjnej firm farmaceutycznych. Należy zaznaczyć, że owa walka powinna być uczciwa i moralna, a kształtowanie opinii publicznej, w tym chorych, nie powinno obejmować działań zmierzających do straszenia pacjentów skutkami stosowania leków biopodobnych w imię większych własnych zysków.

O ile zasady kontroli produkcji, rejestracji i nadzoru porejestracyjnego leków są stosunkowo łatwe do uregulowania prawnego, o tyle samo stosowanie leków u konkretnego chorego zawsze w jakimś stopniu powinno zależeć od lekarza prowadzącego, który ponosi znaczącą część

odpowiedzialności moralnej i prawnej za proces terapeutyczny. Dlatego trudniej jest ustalić regulacje prawne lub administracyjne dotyczące tych aspektów. Na pewno powinny być one ustalane na stopniu narodowym, ze względu na różnorodność systemów finansowania leczenia. Nie bez znaczenia jest też edukacja lekarzy. Zrozumienie istoty podobieństwa będącego podstawą produkcji leków biopodobnych wiąże się z większą, niż było to dotąd oczekiwane, potrzebą wiedzy z zakresu medycznych nauk podstawowych. Oczywiście, niedostatki wiedzy lekarzy w tym zakresie mogą być, niestety, wykorzystywane w walce konkurencyjnej firm [46]. Pojedyncze studia poświęcono ocenie postawy lekarzy wobec leków biopodobnych. Hemmington i wsp.

[47] w 2017 roku ogłosili wyniki ankiety, w której oceniali lekarzy różnych specjalności stosujących leki biologiczne z Nowej Zelandii. Zaufanie do leków biopodobnych wykazało 54–74% lekarzy. Tylko 47% ankietowanych uważało ekstrapolację wskazań za przekonywującą, a nieco mniej lekarzy było przekonanych do substytucji leków [18, 48].

W świetle tych zagadnień szczególnie istotne jest w miarę pełne poznanie przez lekarzy istoty zmienności leków biologicznych w horyzoncie czasowym oraz regulacji prawnych kontrolujących skutki tej zmienności, a stale zwiększającą się liczbą badań i obserwacji sprawi, że opinie, którymi będą mogli kierować się lekarze, będą coraz bardziej oparte na faktach i badaniach naukowych.

Abstract

Nowadays, our understanding of the term “biologicals or biopharmaceuticals” considers a medication, with an active substance produced by a living cell line cultured *in vitro*. Most biologicals are large protein molecules. Protein synthesis in living cells can alter end-product structure, with differences arising mostly due to posttranslatory modification. The structural differences should be within precisely described limits. Biosimilars are an intended copy of already registered medications with a defined degree of similarity. The biosimilar is not a generic drug. Registration of biosimilars requires investigation, including biosimilar and reference drug characteristics, through structural study and biological activity, through pharmacokinetic and clinical inquiry. Investigation of the drug activity in biological tests *in vitro* and clinical evaluation of efficacy and safety are included. Similar bioequivalence to the reference drug and production parallel to original remain under strict surveillance of the registration authorities. Several biosimilars are applied in management of rheumatic disease, while their market appearance is associated with wider access to biological therapy for a larger group of the patients due to successive decrease in the drug's price.

Key words: biopharmaceuticals, biosimilars, management of rheumatic diseases

Piśmiennictwo

1. Rasi G. Foreword. In: Rasi G. ed. Biosimilars in EU. Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency. European Commission. 2017: 2.
2. Laraia L, Waldmann H. Natural product inspired compound collections: evolutionary principle, chemical synthesis, phenotypic screening, and target identification. *Drug Discov Today Technol.* 2017; 23: 75–82, doi: 10.1016/j.ddtec.2017.03.003, indexed in Pubmed: 28647090.
3. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, et al. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(5): 829–834, doi: 10.1185/03007995.2016.1145579, indexed in Pubmed: 26808864.
4. Feldman SR. Inflammatory diseases: Integrating biosimilars into clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44(6 Suppl): S16–S21, doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.003, indexed in Pubmed: 26058549.
5. Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. Comparing originator biologics and biosimilars: a review of the relevant issues. *Clin Ther.* 2017; 39(5): 1026–1039, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.014, indexed in Pubmed: 28416374.
6. Jedrzejczak WW. Leki biopodobne w hematologii. *Acta Haematol Pol.* 2009; 40: 563–568.
7. Nowicki M, Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkol Prakt Klin.* 2007; 3: 120–127.
8. Grieb P. Kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 193–197.
9. Mehr SR, Zimmerman MP. Is a biologic produced 15 years ago a biosimilar of itself today? *Am Health Drug Benefits.* 2016; 9(9): 515–518, indexed in Pubmed: 28465779.
10. Ghia C, Shah D, Rambhad G, et al. Biologics, biosimilars, intended copies and the era of competitive medicine. *Apollo Medicine.* 2015; 12(2): 103–111, doi: 10.1016/j.apme.2015.05.010.
11. Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, et al. Biosimilar monoclonal antibodies: the scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(11): 1633–1646, doi: 10.1517/14712598.2015.1083552, indexed in Pubmed: 26365396.
12. Lie G, Sciascia S, Cuadrado MJ. Biosimilar vs biological agents in rheumatology: When are biosimilar agents similar enough? *Int Immunopharmacol.* 2015; 27(2): 220–223, doi: 10.1016/j.in-timp.2015.04.022, indexed in Pubmed: 25907240.

13. Tesser JRp, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics*. 2017; 11: 5–11, doi: 10.2147/BTT.S124476, indexed in Pubmed: 28255229.
14. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016; 1(6): e000142, doi: 10.1136/esmoopen-2016-000142, indexed in Pubmed: 28848668.
15. Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(3): 289–302, doi: 10.1080/14740338.2017.1273899, indexed in Pubmed: 28068848.
16. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6): 974–982, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209166, indexed in Pubmed: 26964144.
17. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2304–2316, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5, indexed in Pubmed: 28502609.
18. Schmitz EMH, Benoy-De Keuster S, Meier AJL, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) as a tool in the switch from infliximab innovator to biosimilar in rheumatic patients: results of a 12-month observational prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(9): 2129–2134, doi: 10.1007/s10067-017-3686-6, indexed in Pubmed: 28593609.
19. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. all departments of rheumatology in Denmark. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8): 1426–1431, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742, indexed in Pubmed: 28473425.
20. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, et al. Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(8): 915–926, doi: 10.1080/14712598.2017.1341486, indexed in Pubmed: 28650704.
21. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19(6): 37, doi: 10.1007/s11926-017-0658-4, indexed in Pubmed: 28623625.
22. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. 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*. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937, indexed in Pubmed: 28866648.
23. Kucharz EJ. Stanowisko Unii Europejskiej w sprawie leków biopodobnych. *Reumatologia News*. 2017; 2: 77–79.
24. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit (24.10.2017).
25. Lee H, Chung H, Lee S, et al. LBEC0101, A proposed etanercept biosimilar: pharmacokinetics, immunogenicity, and tolerability profiles compared with a reference biologic product in healthy male subjects. *BioDrugs*. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40259-017-0230-9, indexed in Pubmed: 28551775.
26. Azevedo V, Galli N, Kleinfelder A, et al. Etanercept biosimilars. *Rheumatology International*. 2014; 35: 197–209, doi: 10.1007/s00296-014-3080-5.
27. https://google2.fda.gov/search?q=adalimumab&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=* (24.10.2017).
28. Baji P, Péntek M, Szántó S, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ*. 2014; 15 Suppl 1: S45–S52, doi: 10.1007/s10198-014-0593-5, indexed in Pubmed: 24832835.
29. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1613–1620, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090, indexed in Pubmed: 23687260.
30. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 25, doi: 10.1186/s13075-016-0930-4, indexed in Pubmed: 26795209.
31. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(2): 346–354, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783, indexed in Pubmed: 27117698.
32. Taylor P. A scientific update on biosimilar infliximab (CT-P13) in rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11 Suppl 1: S1–S4, doi: 10.1586/1744666X.2015.1090876, indexed in Pubmed: 26395831.
33. Yoo DH. CT-P13 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(7): 653–666, doi: 10.1080/1744666X.2017.1337510, indexed in Pubmed: 28571501.
34. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2304–2316, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5, indexed in Pubmed: 28502609.
35. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and interchangeability of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15(1): 53–70, doi: 10.1007/s11938-017-0122-6, indexed in Pubmed: 28164249.
36. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al. EGALITY study group. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017; 176(4): 928–938, doi: 10.1111/bjd.15152, indexed in Pubmed: 27787890.
37. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*. 2017

- [Epub ahead of print], doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211591, indexed in Pubmed: 28794078.
38. Weinblatt ME, Baranauskaitė A, Niebrzydowski J, et al. Phase III randomized study of SB5, an adalimumab biosimilar, versus reference adalimumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/art.40336, indexed in Pubmed: 28950421.
 39. Park W, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40259-017-0233-6, indexed in Pubmed: 28600696.
 40. Glinthorg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. All departments of rheumatology in Denmark. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(8): 1426–1431, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742, indexed in Pubmed: 28473425.
 41. Glinthorg B, Sørensen IJ, Loft AG. Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow up. Results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 553.
 42. Kanters TA, Stevanovic J, Huys I, et al. Adoption of biosimilar infliximab for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel diseases in the EU5: a budget impact analysis using a delphi panel. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 322, doi: 10.3389/fphar.2017.00322, indexed in Pubmed: 28620302.
 43. Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, et al. The rituximab biosimilar CT-P10 in rheumatology and cancer: a budget impact analysis in 28 European countries. *Adv Ther.* 2017; 34(5): 1128–1144, doi: 10.1007/s12325-017-0522-y, indexed in Pubmed: 28397080.
 44. Brodsky V, Baji P, Balogh O, et al. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014; 15 Suppl 1: S65–S71, doi: 10.1007/s10198-014-0595-3, indexed in Pubmed: 24832837.
 45. Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11 Suppl 1: S43–S52, doi: 10.1586/1744666X.2015.1090313, indexed in Pubmed: 26395836.
 46. Kucharz EJ. Reumatolog na rozdrożu, czyli o biologicznych lekach biopodobnych. *Reumatologia.* 2014; 52: 86–88.
 47. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26(5): 570–577, doi: 10.1002/pds.4186, indexed in Pubmed: 28233367.
 48. Waller J, Sullivan E, Piercy J, et al. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11: 519–530, doi: 10.2147/PPA.S129333, indexed in Pubmed: 28331299.