

Biosimilars adalimumabu – liečba psoriázy

Biosimilars of adalimumab – the treatment of psoriasis

¹Péč, J., ¹Mažgútová, E., ²Péč, J. jr.

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

korešpondencia: erika.mazgutova@gmail.com

Súhrn

V rámci biologických liekov je stále viac biologicky podobných molekúl – tzv. biosimilars, ktoré sa vo všetkých významných ohľadoch výrazne podobajú originálnemu biologickému lieku, ktorý bol schválený. Autori uvádzajú stručný prehľad vlastností biosimilárnych molekúl. Ako príklad autori prezentujú prípad pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou, úspešne liečenou biosimilárnym adalimumabom.

Kľúčové slová: dermatológia, originálne biologiká, biosimilars

Abstract

Within biological medicines, there are increasingly more biosimilar molecules, so-called biosimilars, which are significantly similar in all significant respects to the original drug that has been approved. The authors provide a brief overview of the properties of biosimilar molecules. As an example, the authors present the case of a patient with chronic plaque psoriasis, successfully treated with the biosimilar adalimumab.

Key words: dermatology, original molecules, biosimilars

Úvod

V súčasnej dobe začali hrať významnú úlohu v liečbe viacerých ochorení v onkológii, reumatológii, gastroenterológii, dermatovenerológii, oftalmológii a pod. molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach patogenézy chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako produkty ich metabolizmu. V rámci biologických liekov je stále viac biologicky podobných liekov, tzv. biosimilars, ktoré sa vo všetkých významných ohľadoch výrazne podobajú originálnemu biologickému lieku, ktorý bol schválený. V Európskej únii (ďalej EÚ) bol prvý povolený biologicky podobný liek ešte v roku 2006. V súčasnosti sú biologicky podobné lieky neoddeliteľnou súčasťou účinných biologických terapií dostupných v EÚ.

Biologicky podobné lieky: definícia a vlastnosti

Biosimilars, čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Používa sa v liečbe rovnakej choroby v rovnakej dávke a liečebnej schéme

a je veľmi podobný referenčnému produktu, napriek určitým rozdielom v klinických komponentoch. Čo sa týka bezpečnosti, čistoty a sily účinku, neexistujú klinicky významné rozdiely medzi originálnou molekulou a biosimilars.

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologicky podobný liek ako biologický liek, ktorý obsahuje verziu účinnej látky už povoleného pôvodného biologického lieku (referenčného lieku) v EÚ. Musí mať stanovenú podobnosť s referenčným liekom, pokiaľ ide o kvalitatívne charakteristiky, biologickú aktivitu, bezpečnosť a účinnosť. Štandardný generický prístup (preukázanie bioekvivalencie s referenčným liekom prostredníctvom vhodných štúdií biologickej dostupnosti), ktorý je uplatniteľný na väčšinu chemicky odvodených liekov, nie je v zásade dostatočný na preukázanie podobnosti produktov získaných z biologických/biotechnologických produktov z dôvodu ich zložitosti [1]. Podobnú definíciu používa aj Úrad pre kontrolu potravín a liekov FDA a Svetová zdravotnícka organizácia WHO [2, 3]. Spoločnosti môžu uvádzať povolené biosimilars na trh až po uplynutí obdobia na ochranu referenčného lieku, po 10 rokoch.

Doteraz však nie je stanovená presná definícia biologických liekov, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku ako pôvodne povolené biologikum, ale

obsahujúce určité štruktúrne modifikácie, ktoré im môžu zabezpečiť zlepšenie klinického profilu v porovnaní s originálom. Všeobecne sa tieto produkty v marketingovej terminológii nazývajú ako „biobetters“ (voľne preložené – bio-lepšie) [4].

Ďalšou kategóriou je skupina liekov označovaná „bioquestionables“ (bio-otázne), u ktorých je deklarované, že sú kópiami originálnych molekúl, ale nebol u nich dodržaný štandardizovaný postup porovnávacieho vývoja voči originálnemu lieku [5].

Pri vývoji originálnych inovatívnych liekov sa kladie približne rovnaký dôraz na všetky parametre, pri vývoji biologika sa hlavne analyzuje biologická aktivita a fyzikálno-chemické vlastnosti proteínu. Tým sa znižuje pravdepodobnosť, že niektorá z vlastností majúca pôvod v rozdielnej štruktúre by spôsobila zlyhanie pri následnom klinickom hodnotení. Až potom sa v klinických štúdiách sleduje účinnosť, bezpečnosť a jeden z najdôležitejších parametrov – imunogenicitu (Graf 1) [6, 7, 8].

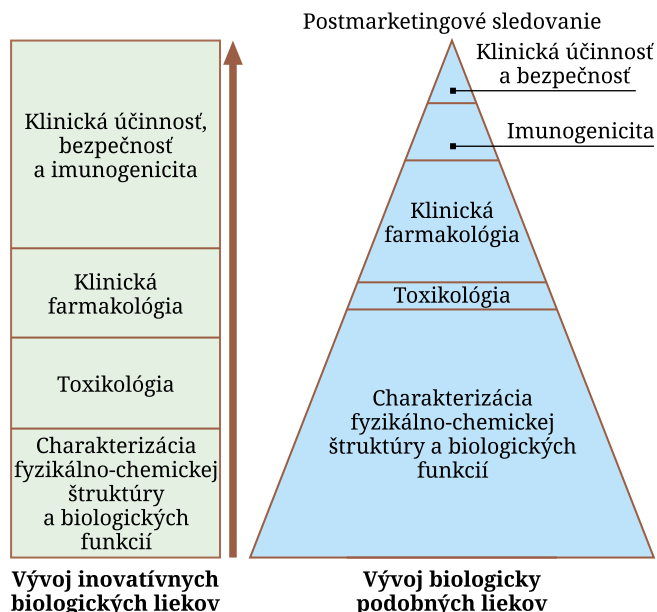
Imunogenicitu

V prípade biologických liekov sa vždy skúma imunogenicitu. Dôvodom je prirodzená schopnosť proteínov a iných biologických liekov spôsobiť nežiaducu imunitnú odpoveď, ktorá by mohla v zriedkavých prípadoch viesť k závažnému nežiaducemu účinku (napr. k anafylaxii alebo oneskorenej precitlivenosti) alebo k zníženej účinnosti lieku.

V roku 2015 sa s podporou Ministerstva zdravotníctva Nórskeho kráľovstva uskutočnilo ročné klinické skúšanie nazvané NOR-SWITCH, ktoré porovnávalo dve skupiny pacientov. Porovnával sa efekt a bezpečnosť liečby v šiestich možných indikáciách u pacientov so zmenenou liečbou z originálneho lieku infliximab na biologický ekvivalent infliximab (CT-P13) so skupinou pacientov, u ktorých bola ponechaná pôvodná liečba. Štúdia dokázala, že biologicky podobný liek (ďalej B.P.) nebol inferiórny voči originálnej molekule [9]. Výsledky spochybnila spoločnosť Janssen Biotech ako výrobca originálneho lieku Remicade, keď upozornila, že v prípade skupiny pacientov, ktorí boli liečení na Crohnovu chorobu a mali zmenenú liečbu dosahoval podiel pacientov, u ktorých došlo po zmene k zhoršovaniu ochorenia, mimo povolený interval [10]. Napriek tejto námietke sa výsledky štúdie a ostatné momentálne dostupné literárne zdroje [11] stali podkladom pre odporúčania na hodnotenie a používanie biologicky podobných liekov na liečbu reumatických ochorení, na ktorých sa konsenzuálne uzniesol medzinárodný panel expertov pre reumatológiu [12]:

1. B.P musia znižovať náklady a tým poskytovať jednoduchší prístup k liečbe;
2. Schválený B.P sa môže používať na liečbu pacientov rovnakým spôsobom ako referenčný liek;
3. Pretože neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v imunogenicitu B.P a referenčných liekov, nie je potrebné v bežnej klinickej praxi sledovať hladinu protilátok;

Graf 1 • Rozdielny prístup pri vývoji biologicky podobných liekov v porovnaní s inovatívnymi biologickými liekmi



4. V čase publikovania dát z 3. fázy klinických skúšaní by mali byť dostupné relevantné údaje z predklinickej a klinickej fázy 1;
5. Potvrdenie účinnosti a bezpečnosti je dostatočné na extrapoláciu do iných diagnóz, ktoré mal schválený originálny produkt;
6. Dostupné dôkazy naznačujú, že zmena liečby z referenčného lieku na B.P je bezpečná a preto nie je dôvod očakávať, že zmena liečby medzi B.P rovnakého referenčného lieku by mala za následok iný klinický výsledok, avšak musí sa brať do úvahy názor pacienta;
7. Viacnásobná zmena medzi B.P a originálnym liekom (alebo medzi B.P navzájom) by mala byť hodnotená v patientskych registroch;
8. Žiadna zmena by sa nemala udiať bez predchádzajúceho upozornenia pacienta a ošetrojúceho lekára.

Konsenzus sa rovnako stal predmetom ďalších diskusií. Bola spochybnená finančná výhodnosť biosimilars z pohľadu pacienta, hodnota dát získaných z registrov pacientov, ako aj preukaznosť výsledkov štúdie NOR-SWITCH [13].

Je pravdepodobné, že podobnú štylizáciu do svojich odporúčaní preberú aj iné odbornosti, nakoľko ich posledné oficiálne stanoviská predchádzali zverejneniu NOR-SWITCH a zaujali v nich skôr opatrné postoje [14]. Podporu v rozhodovaní by im mohli poskytnúť aj výsledky z dánskeho registra biologickej liečby DANBIO. V roku 2015 boli vydané národné odporúčania vyžadujúce zmenu liečby pacientov liečených originálnym liekom infliximab bez medicínskeho opodstatnenia. V Dánsku všetci pacienti vo všetkých

troch reumatologických indikáciách (reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída) boli prevedení na liečbu CT-P13. Aktivita ochorenia po 12 mesiacoch bola stabilná. Výsledky imunogenicity boli rovnaké počas celého sledovania. B.P bol porovnateľný v sledovaných parametroch. Ročná miera zotrvania pacienta na liečbe bola u B.P mierne nižšia [15]. Približne rovnaké priebežné výsledky sa dosiahli pri biologicky podobnom lieku SB4 (etanercept) [16]. Podobné výsledky potvrdzujúce neinferioritu B.P voči originálnej molekule sa dosiahli aj v onkológii GP2013 (rituximab), hoci iba pri biologicky naivnej populácii pacientov s pokročilým štádiom folikulárneho lymfómu [17, 18].

IDACIO – liečba chronickej ložiskovej psoriázy

Štúdia AURIEL-PsO [21] preukázala bioekvivalenciu biosimilárneho lieku adalimumabu (IDACIO, Fresenius Kabi), čo je plne humánna monoklonálna protilátka „antitumournecrosis factor alpha“ z hľadiska účinnosti, bezpečnosti a imunogenicity v porovnaní s referenčným liekom adalimumabom. Adalimumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1, ktorá viaže TNF- α s vysokou afinitou a špecifickosťou, v klinickej praxi využívaná v liečbe rôznych chronických zápalových ochorení, vrátane psoriázy, psoriatickej artritídy, reumatoidnej artritídy, zápalových ochorení čriev a ankylozujúcej spondylitídy.

Podľa odporúčaní European Medicines Agency sa v štúdiu AURIEL-PsO použil pri hodnotení dizajn štúdie ekvivalencie. Celkovo sa štúdie zúčastnilo 443 pacientov v pomere 1:1 do skupiny s liekom MSB11022 a do skupiny s referenčným adalimumabom, z čoho PASI-75 dosiahlo 89,7 % v biosimilárnom ramene a 91,6 % v ramene referenčného lieku. Rozdiel v PASI-75 bol v 16. týždni 1,9 %.

V rámci štúdie vo fáze I bola pri hodnotení preukázaná bioekvivalencia a porovnateľný bezpečnostný a imunogénny profil v obidvoch hodnotených skupinách pacientov. Vo fáze III bola hodnotená a potvrdená rovnocenná účinnosť v 16. týždni medzi porovnávacími skupinami, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí neužívali žiadnu sprievodnú imunomodulačnú liečbu.

Počas celkového sledovaného obdobia liečby neboli medzi liečebnými skupinami preukázané klinicky významné odlišnosti vo výskyte nežiaducich účinkov, v bezpečnosti ani imunogenite (do 52. týždňa sledovania pre účinnosť a imunogenicitu a do 66. týždňa sledovania pre bezpečnosť). Prechod z referenčného adalimumabu na MSB11022 v 16. týždni nemal opäť žiadny negatívny vplyv na účinnosť, bezpečnosť ani imunogenicitu.

Významným záverom popisovanej štúdie bolo najmä preukázanie terapeutической rovnocennosti medzi MSB11022 a referenčným adalimumabom. Štúdia AURIEL-PsO poskytuje dôkazy podporujúce podobnosť oboch produktov z hľadiska účinnosti, bezpečnosti a imunogenicity.

Kazuistika

Autori popisujú prípad 20-ročnej pacientky (BMI 21,4) s prejavmi chronickej ložiskovej psoriázy, v trvaní od 11 rokov života, s postupnou progresiou kožného nálezu idúceho na vrub stresu ako možného spúšťacieho faktora. Z hľadiska predchádzajúcej terapie bola pacientka liečená topickými kortikosteroidmi s krátkodobým efektom, systémová liečba MTX a CyA bola u pacientky kontraindikovaná, fototerapiu a balneoterapiu neabsolvovala. Z hľadiska osobnej anamnézy je pacientka sledovaná na oftalmológii pre dystrofiu, astigmatismus myopicus compositus I.utrg., u iných špecialistov sledovaná nie je. V rodinnej anamnéze bola potvrdená pozitívna familiárna záťaž ochorenia psoriázou. Pacientka bola bez chronickej užívanej medicíny.

U pacientky v úvode vyšetrenia bola pozorovaná prítomnosť erytémových psoriatických ložísk ružového koloritu s maximom v oblasti dolných končatín, s prítomnosťou deskvamácie, generalizovane popísaná xeróza kože, z ťažšie liečiteľných oblastí postihnutie kapilícia vo väčšom rozsahu, PASI skóre s hodnotou 11,0 (Obr. 1, 2, 3, 4, 5).

Z laboratórnych výsledkov neboli preukázané významné patologické odchýlky, sérológie hepatitídy A, B, C, HIV a TPHA parametre v norme. U pacientky boli realizované defokizačné vyšetrenia – stomatologické aj otorinolaryngologické vyšetrenie bez prítomnosti fokálnej infekcie.



Obr. 1 • Pacientka pred nastavením na biologickú liečbu

Pacientka bola indikovaná na biologickú liečbu, predtým bolo realizované pľúcne vyšetrenie s odberom Quantiferónu s negatívnym výsledkom, a následne bola zahájená biologická liečba biosimilárnym adalimumabom (IDACIO) v počiatkovej dávke 2 x 40 mg s.c. v úvodnej dávke, o týždeň 1 x 40 mg s.c., následne kontinuálne v schéme 40 mg s.c. á 14 dní, s dobrým liečebným efektom, regresiou kožných prejavov psoriázy a dosiahnuté zníženie PASI.



Obr. 2 • Lézie psoriázy predkolení pred zahájením biologickej liečby



Obr. 3 • Ložiská psoriázy nôh obojstranne pred zahájením biologickej liečby



Obr. 4 • Psoriáza kapilícia pred zahájením biologickej liečby



Obr. 5 • Psoriáza kapilícia a krku pred zahájením biologickej liečby

Záver

Od zavedenia prvého biologicky podobného lieku do klinickej praxe v roku 2006 sa v EÚ povoľuje a bezpečne používa stále viac biologicky podobných liekov. Okrem reakcií imunologickej povahy sa väčšina nežiaducich účinkov môže predpovedať na základe farmakologického účinku, pričom sa vyskytujú rovnako v prípade referenčného lieku, ako aj biologicky podobného lieku. Žiadny z vyše 50 biologicky podobných liekov, ktoré boli doteraz v EÚ povolené, nebol stiahnutý alebo pozastavený z dôvodov bezpečnosti alebo účinnosti. Doteraz sa v EÚ neidentifikoval nijaký významný rozdiel v povahe, závažnosti alebo frekvencii nežiaducich účinkov medzi biologicky podobnými a ich referenčnými liekmi [22].

Literatúra

1. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] 2014. [Dátum: 28. november 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] FDA. [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biosimilar>.
3. Crommelin DJA, et al. Different Pharmaceutical Products Need Similar Terminology. *AAPS J* 2014; 16(1): 11-14.
4. Biosimilar resource center. www.biosimilarsresourcecenter.org. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/what-is-a-biobetter/>.
5. Halim LA, et al. How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res*. 2014; 31(5): 1210-1218.
6. Schenider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(3): 315-318.
7. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(2): 187-197.
8. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(3): 322-329.
9. Jorgensen KK, et al. 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.
10. Healio Gastroenterology. www.healio.com. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.healio.com/gastroenterology/inflammatory-bowel-disease/news/online/%7B10599c7d-b5ee-4646-b4c1-59dc1a0b918b%7D/nor-switch-switching-to-remicade-biosimilar-safe-noninferior>.
11. PubMed Health. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095881/>.
12. Kay J, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017, pii: annrheumdis-2017-211937. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print].
13. Fleischmann R. Therapy: Biosimilars in rheumatology - why, how and when in 2017. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 701-703.
14. Moots R, 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; 37(6): 1-16.
15. Glinborg B, et al. 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.
16. FRI0190 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. Glinborg B, et al: 2017. Conference Paper: Conference: Annual European Congress of Rheumatology. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703.
17. Kim WS, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol*. . 2017, Zv. 4, 8, s. e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Epub 2017 Jul 14.
18. Jurczak W, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol*. 2017, Zv. 4, 8, s. e350-e361. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30106-0. Epub 2017 Jul 14.
19. IMS health. IMS data. 2016.
20. Khraishi M, et al. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther*. 2016; 38(5): 1238-1249.
21. Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL-PSO: a randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Brit J Dermatol* 2020; 182: 316 – 326. DOI 10.1111/bjd.18220.
22. Európska lieková agentúra: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidelines/2012/06/WC500128688.pdf.