

Leki biopodobne - błogosławieństwo czy konieczność w nefrologii?

Niedokrwistość jest jedną z charakterystycznych cech przewlekłej choroby nerek, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach. Zastosowanie epoetyny do leczenia niedokrwistości było kamieniem milowym w nefrologii. Ponieważ patenty wielu leków wygasły, lub wygasają wkrótce, dotyczy to także leków stymulujących erytropoezę a potencjalny rynek jest ogromny, zatem naciski by zmniejszyć koszty ochrony zdrowia i zwiększyć dostępność chorych do nowych form leczenia sprawiają, iż trwają prace nad nowymi lekami generycznymi lub biopodobnymi. W ostatnich latach zarejestrowano i wprowadzono do leczenia niedokrwistości biopodobne epoetyny. Leki biopodobne są zazwyczaj 15-30% tańsze niż leki innowacyjne. Dotychczasowe doświadczenia z lekami biologicznymi biopodobnymi, w tym z Binocritem, szczególnie na terenie Unii Europejskiej, są pozytywne. Do tej pory nie zaobserwowano żadnych sygnałów zagrożenia bezpieczeństwa związanego z zamianami epoetyny z innowacyjnej na biopodobną i odwrotnie, co więcej nasza wiedza i doświadczenie ciągle rośnie. Należy podkreślić możliwość szerszego zastosowania leków biopodobnych, w tym epoetyn, wymiernej korzyści w postaci poczynionych w ten sposób oszczędności, szczególnie w czasach zwiększania się ilości chorych wraz ze zwiększeniem niewydolności finansowej płatnika.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 83-87)

Biosimilars- blessing or necessity in nephrology?

Anemia is one of the characteristic features of chronic kidney disease, particularly in the advanced stages. Introduction of human recombinant erythropoetin was a milestone in the treatment of anemia in nephrology. Due to the fact that patents for innovative drugs, including epoetins are to expire soon or expired and potential market is enormous, there is a need to lower the cost of healthcare and increase a possibility to benefit from the new form the therapy. Therefore, the development of new generic or biosimilar drugs continues. In the last years biosimilar epoetins were registered and introduced in the treatment of renal anemia. Biosimilars are usually 15-30% less expensive than innovative drugs. So far the experience with biosimilar medicines in EU, including Binocrit, is promising and there was no indication that these drugs are causing any unpredicted side effect or are less effective than their innovative predecessors. In addition, we gained new knowledge and experience with these drugs. It should be stressed that wider application of biosimilar drugs, including epoetins, offer some benefits such as cost lowering. It is very important in the situation when patient number is increasing and health care system becoming invalid.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 83-87)

Erytropoetyna a niewydolności nerek

Zasadnicze znaczenie w powstawaniu niedokrwistości u chorych z niewydolnością nerek odgrywa niedostateczna erytropoeza wynikająca zarówno z nieadekwatnej stymulacji szpiku kostnego, jak również z nieprawidłowej odpowiedzi szpiku kostnego na działanie czynników pobudzających [8,34]. Zmniejszenie krwiotworzenia spowodowane niedostatecznym wydzielaniem erytropoetyny (EPO) w nerkach jest z pewnością najistotniejszym czynnikiem w złożonej patogenezie niedokrwistości nerkopochodnej [8,34]. Drastyczny niedobór EPO u chorych dializowanych sprawia, że różnicowanie i dojrzewanie komórek szeregu erytroblastycznego jest znacznie upośledzone. EPO jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 34kDa i składa się z 165 aminokwasów. Po raz pierwszy wyizolowali ją Miyake i wsp. w 1976 roku w Kumamoto z 2550 litrów moczu pacjentów z anemią aplastyczną. Zaś w 1983 roku dr Fu-Kuen Lin wyizolował ludzki gen odpowiedzialny

za wytwarzanie erytropoetyny. Wydzielają ją komórki okołocerkowe typu I zlokalizowane w tkance śródmiąższowej wewnętrznej kory nerki (85%) oraz komórki Kupffera i hepatocyty wątroby (15 %). W życiu płodowym erytropoetyna jest produkowana głównie w wątrobie, zaś w życiu dorosłym w nerkach. Synteza erytropoetyny jest regulowana przez mechanizm zwrotny i zależy od utleniania tkanek. Erytropoetyna reguluje wielkość masy erytrocytów, a poprzez wydalanie wody i sodu również objętość osocza. W taki sposób nerki regulują licznik i mianownik „hematokrytu”. Zmniejszenie przepływu krwi przez nerki powoduje zarówno zmniejszenie przesączania kłębuszkowego jak też zmniejszenie całkowitej reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych. Transport aktywny jest odpowiedzialny za większość zużytego tlenu, zatem równowaga pomiędzy dostawą tlenu (zmniejszoną przez hipoperfuzję) i zużyciem tlenu (zmniejszonym przez upośledzoną reabsorpcję) jest zachowana. Zapobiega to nadmiernemu wzrostowi syn-

Jolanta MAŁYSZKO

Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik Kliniki: Prof. Michał Myśliwiec

Słowa kluczowe:

- Anemia
- leczenia nerkozastępcze
- biosimilary
- epoetyna

Key words:

- Anemia
- renal replacement therapy
- biosimilars
- epoetin

Adres do korespondencji:

Prof. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-540 Białystok, Żurawia 14,
Tel 857409464; Fax 857434586
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

tezy erytropoetyny. Prawidłowy hematokryt rzędu 40-50% nie jest przypadkiem, w tym zakresie dostawa tlenu do tkanek jest maksymalna [5]. Kamieniem milowym w nefrologii było wprowadzenie do leczenia ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny w latach 80 ubiegłego wieku w USA, w Polsce w latach 90. Ludzka erytropoetyna z moczu i rHuEPO są identyczne jeżeli chodzi o strukturę 1- i 2-rzędową. Niewielkie różnice występują w zakresie N- i O-cukrów, pozwalają one na wykrycie w moczu rHuEPO alfa i beta (w czasie badań antydopingowych) produkowanej przez komórki jajników chomika chińskiego (CHO) zainfekowanych genem ludzkiej erytropoetyny, z hodowli komórek nerki młodych chomików chińskich (BHK), ponieważ N-cukry zawierają więcej reszt siarczanowych, podczas gdy epoetyna delta produkowana przez ludzkie fibroblasty jest identyczna z natywną. W 2007 wprowadzono na rynek 2 kolejne postaci ESA: C.E.R.A (czyli pegylowana epoetyna) oraz Dynepo (Shire). Dynepo produkowana jest w hodowlach tkankowych komórek ludzkich, dlatego ma ludzki kwas sialowy, i inne reszty oligocukrowe. Teoretycznie mogła być ona zupełnie niewykrywalna (aczkolwiek była ówczesnym testem stosowanym w celu wykluczenia dopingiu (epoetyna w moczu).

Wszystkie leki są objęte ochroną patentową, ale jak wszystko w naturze nic nie trwa wiecznie. Patenty wielu wygasły, lub wygasają wkrótce, dotyczy to także leków stymulujących erytropoezę [33]. Potencjalny rynek jest ogromny, a naciski by zmniejszyć koszty ochrony zdrowia i zwiększyć dostępność chorych do nowych form leczenia sprawiają, iż trwają prace nad nowymi lekami generycznymi lub biopodobnymi [23,25].

Leki biopodobne

Lek o niskiej masie cząsteczkowej to produkt chemiczno-medyczo-farmaceutyczny jak np. kwas acetylosalicylowy. Lek generyczny to chemiczny i terapeutyczny ekwiwalent leku o niskiej masie cząsteczkowej po wygaśnięciu patentu [4]. Biofarmaceutyk produkt medyczny, który powstał dzięki jednej z metod biotechnologicznych: rDNA, kontrolowana ekspresja genu czy przeciwciała [4]. Biologiczny lek biopodobny to produkt stanowiący odpowiednik produktu, wprowadzonego już na rynek po wygaśnięciu patentu produktu oryginalnego [9,41]. Biofarmaceutyki powstały na początku lat 80. Zarejestrowanych jest ponad 200 produktów w USA, Japonii, UE, Australii, a ponad 400 jest w fazie badań. Jest to obecnie najszybciej rozwijająca się grupa leków, stosowana głównie w leczeniu najcięższych schorzeń [9,41]. Są bardziej złożone niż proste cząsteczki. Duże cząsteczki typowo 100 do 1000 razy większe niż konwencjonalne leki o małej masie cząsteczkowej mają trójwymiarową „wrażliwą” strukturę. Nie są „czystymi” jednakowymi cząsteczkami. Pierwsze leki biopodobne zarejestrowane w Europie w 2006 r. to: Omnitrope (odpowiednik leku Genotropin) oraz Valtropin (odpowiednik leku Humatrope), wiele takich leków jest w fazie badań w Europie, są także leki biologiczne z firm poza Europą i USA (często nazywane „alternative biologics”). Od czasu rejestracji w 2006 w USA r. roku pierwszych leków biopodobnych takich

jak somatropina (ludzki hormon wzrostu), następnie filgrastym (G-CSF), i epoetyny, obecnie już 12 leków biopodobnych jest zarejestrowanych na rynku europejskim, a kilka nowych z przeciwciałami monoklonalnymi włącznie ma złożone dokumenty rejestracyjne. W roku 2000 na liście 10 najlepiej sprzedawanych leków, tylko 2 były to leki biologiczne, a w roku 2012 było ich już 7, a 2 z nich adalimumab i infliksymab były na czele listy [10,31].

Leki biopodobne są zazwyczaj 15-30% tańsze niż leki innowacyjne. Powstanie leku biologicznego, od identyfikacji do wprowadzenia na rynek zajmuje średnio około 10-12 lat, zaś złożony proces produkcji sprawia, że koszty wytworzenia takiego leku biologicznego są w przybliżeniu 2,5 razy wyższe niż w przypadku leków o niskiej masie cząsteczkowej czyli produktów chemiczno-medyczo-farmaceutycznych. Zatem leki biopodobne będą się znacznie różniły w cenie od leków generycznych (nie mogą być tak istotnie tańsze) [15]. Szacuje się, iż 20% obniżka cen 5 leków biologicznych po wygaśnięciu patentu pozwoli zaoszczędzić w krajach Unii Europejskiej ponad 1,6 miliarda euro rocznie, a w przypadku USA jest to 9-12 miliardów dolarów przez kolejne 10 lat [41]. Natomiast wprowadzenie 6 nowych leków biopodobnych to wg EMA – European Medicines Agency oszczędność rzędu 2 mld USD na rocznie. Dlatego oczekiwane korzyści z wprowadzenia leków biopodobnych wiążą się ze zmniejszeniem kosztów, lepszym dostępem do leczenia i w konsekwencji do lepszego zbilansowania wydatków na ochronę zdrowia [30,41].

Jak powstają leki biopodobne?

Najważniejszy jest pierwszy etap czyli powstanie linii komórkowej, następnie powstaje bank komórek. Kolejnym etapem jest produkcja białka, jego oczyszczenie, analiza, formułacja, całość produkcji kończy przechowywanie i transport powstałego produktu. Na każdym z tych etapów mogą być różnice w stosunku do produktu oryginalnego. W pierwszym etapie wyróżniamy identyfikację sekwencji ludzkiego DNA dla pożądanego białka, wyizolowanie tej sekwencji DNA, selekcję wektora, który przeniesie ten gen oraz wprowadzenie wektora do genomu komórki gospodarza (właściwa bakteria lub komórka eukariotyczna). Bank komórek powstaje, dzięki wyjątkowo dokładnemu przesiewowi i selekcji komórek, w konsekwencji jest to unikalny bank komórek (master bank). Te „inżynierskie” komórki są hodowane na skalę przemysłową w ściśle zdefiniowanych warunkach, by ilość i jakość białka była optymalna. Następnie zebrane jest medium, w którym są hodowane komórki, a niepotrzebne białka czy zanieczyszczenia są usuwane, aby zoptymalizować czystość białka. Osiągnięcie maksymalnej „czystości” oznacza istotne ubytki produktu czyli wysokie koszty. Otrzymane białko jest szczegółowo analizowane w zakresie struktury i działania, przy użyciu różnych technik. Oceniana jest także struktura trójwymiarowa, agregacja białka, profil izoforn, włączając w to ocenę glikozylacji, heterogenność oraz aktywność. Kolejny etap to formułacja. Po izolacji, oczyszczeniu i analizie, białko jest poddane formułacji polegającej na

dołączeniu antyoksydantów, substancji osmotycznych, buforów. Jest to kluczowy etap w stabilizacji białka. Produkt po formułacji jest przechowywany, transportowany oraz podawany pacjentom. Biofarmaceutyki są bardzo wrażliwe na zmiany temperatury i/lub wstrząsanie. Warunki przechowywania i transportu są zatem ściśle określone i niezbędne jest ich przestrzeganie, aby zapewnić integralność i stabilność produktu. Niewłaściwe przechowywanie (przede wszystkim temperatura) mogą wpłynąć na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo [13,15,41]. Każdy z 7 etapów składa się z mniejszych podetapów, które muszą być dokładnie kontrolowane i analizowane (walidacja). Doświadczony personel dobrze znający subtelne szczegóły produkcji jest konieczny. Przeciętny czas od powstania pierwszej linii komórkowej do finalnego produktu to 8-9 miesięcy. Powstawanie biofarmaceutyków jest procesem złożonym, czasochłonnym i wymagającym wyrafinowanej technologii. Powstawanie biofarmaceutyków (i leków biopodobnych) jest dużo bardziej złożone niż leków o niskiej masie cząsteczkowej (i generyków). Jakakolwiek (nawet minimalna) zmiana dokonana na jakimkolwiek etapie może mieć krytyczny wpływ na kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo, aczkolwiek niektóre subtelne zmiany nie wpływają na skuteczność i są akceptowalne jak np. zmiany w glikozylacji [26,36]. Istotne zmiany w ostatnich latach na rynku farmaceutycznym to wyprodukowanie biosimilarów, otwarcie nowych miejsc produkcji i dostosowanie się do wymagań rynkowych co w skrócie można ująć słowami „The process is the product” [41].

Leki biopodobne- wątpliwości?

Pomiędzy lekami biopodobnymi pierwszej, drugiej i wyższej generacji istnieją istotne różnice. Adalimumab i golimumab mają odmienną strukturę od swego poprzednika pierwszej generacji czyli infliksymabu, powstały niezależnie a ich własności fizykochemiczne i skuteczność kliniczna nie były badane względem leku referencyjnego [15]. Powstał nawet termin „biobetter”, by podkreślić większą skuteczność kliniczną w porównaniu do produktów pierwszej generacji [40]. Nazwa międzynarodowa (INN –international non-proprietary name) jest to nazwa przypisana substancji czynnej przez WHO [42]. Generyki w odróżnieniu od leków biopodobnych mają taką samą nazwę międzynarodową, ponieważ są to identyczne kopie produktu referencyjnego. Natomiast leki biopodobne nie są identyczne, zatem nie tylko ich nazwy firmowe (brand names), ale także nazwy międzynarodowe powinny być unikalne jak to zaleca WHO [42]. W Europie biopodobna erytropoetyna HX575 została zarejestrowana jako epoetyna alfa, podczas gdy inna biopodobna erytropoetyna SB-309 otrzymała nazwę epoetyna zeta po przeprowadzeniu analizy porównywalności z preparatem Eprex [35]. Leki biopodobne są oceniane zarówno w zakresie jakości, klinicznej skuteczności, klinicznego bezpieczeństwa i tolerancji oraz innych cech (jak np. farmakoczuźność). Dwie biopodobne epoetyny zarejestrowane przez EMA: Binocrit i Retacrit wykazywały podobną lub nawet lepszą jakość niż produkt referencyjny czyli

Epex [3,35]. Epoetyna alfa z różnych regionów świata nie jest identyczna z preparatem Epex® [35]. Po porównaniu 11 preparatów epoetyny alfa z 4 różnych krajów (Korea, Argentyna, Chiny, Indie) okazało się, że rozkład izoform i bioaktywność in vivo wykazują zmienność w zakresie 71-226%, przy czym 5 produktów nie odpowiadało swojej własnej specyfikacji. Zatem wiele epoetyn alfa produkowanych w Azji i Południowej Ameryce, nie może być nazwane lekami biopodobnymi, ponieważ nie spełniają standardów rejestracyjnych w Europie. Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna jest zawsze przedmiotem poważnych obaw z zakresie bezpieczeństwa leków biologicznych czy biopodobnych i może ona wpływać na skuteczność tych preparatów. Powstanie przeciwciał przeciwko leкови może być związane z czynnikami zależnymi od pacjenta (wiek, czynniki genetyczne, rodzaj choroby i jej aktywność, stosowanie leków immunosupresyjnych) lub leku (dawka, droga i czas podania, agregacja czy denaturacja leku). Wzrost ilości przypadków PRCA - wybiórczej aplazji czerwonych krwinek w latach 1998-2003 po stosowaniu podskórnej formy preparatu Epex, był przypisywany zmianie stabilizatora z ludzkiej albuminy na syntetyczny detergent –polisorbát 80 i glicynę, które to były odpowiedzialne za wzrost uwalniania organicznych substancji z gumowej zatyczki strzykawki. Te substancje działały jako adjuwant powodując powstanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko erytroblastom w szpiku, a w konsekwencji powodowały PRCA [2,28,37]. Podobnie ostatnio opisany przypadek PRCA z przeciwciałami neutralizującymi u pacjenta leczonego preparatem HX575 [22]. Zatem problem immunogeniczności dotyczy leków biologicznych innowacyjnych i biopodobnych i podkreśla konieczność adekwatnej oceny wszystkich grup leków [38]. Do tej pory pozostaje nierozwiązana kwestia rzeczywistej częstości występowania przeciwciał przeciw erytropoetynie, kto ma oznaczać te przeciwciała, jaką metodą (radioimmunoprecypitacja-RIPA oznacza tylko przeciwciała o dużym powinowactwie, Biacore - również przeciwciała o małym powinowactwie, a ELISA tylko przeciwciała o dużym powinowactwie podobnie jak RIPA) jak i gdzie, jak długo przechowywać krew, czy próbki powinny być pobrane przez każdą zmianą ESA. Kolejnym zagadnieniem jest zamiana z produktów innowacyjnych na biopodobne i vice versa przez lekarzy. Zamiana i wymiennosc stanowią dwa różne, ale powiązane ze sobą zagadnienia. Zamiana polega na zastąpieniu produktu na poziomie apteki na inny produkt niż ten, na który została wystawiona recepta, czyli wydaniu generyku zamiast leku innowacyjnego. Kwestia zamiany jest w wielu krajach regulowana poprzez instytucje refundacyjną w oparciu o zasady leczenia najbardziej korzystnego ekonomicznie i jest dokonywana automatycznie bez informowania lekarza leczącego. Natomiast wymiennosc dotyczy kwestii czy obie opcje terapeutyczne są równoważne i mogą być zamieniane w praktyce klinicznej, co jest warunkiem automatycznej zamiany [6]. EMA wydaje tylko pozwolenia na wprowadzenie leków biopodobnych na rynek, natomiast nie wypowiada się co do

ich automatycznej zamiany i refundacji. Wiele krajów europejskich opracowało regulacje prawne by ograniczyć możliwości zamiany leków na poziomie apteki [9], dotyczy to głównie leków biopodobnych i ma na celu przede wszystkim ocenę występowania zdarzeń niepożądanych związanych z konkretnym produktem leczniczym. Te uregulowania prawne i zalecenia przyczyniły się do kontynuowania w praktyce podawanie konkretnego produktu leczniczego, o ile nie ma pilnych powodów do zmiany jak np. zmiana refundacji, wskazań etc. [27]. Analizując 58 badań klinicznych obejmujących 12039 chorych nie potwierdzono obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania leków biopodobnych [6]. Jednakże należy podkreślić, iż w tych badaniach nie oceniano przeciwciał monoklonalnych. Zatem polityka nie zamieniania leku na poziomie apteki tylko z powodów ekonomicznych w chwili obecnej wydaje się być rozsądna, gdyż pozwoli na zdobycie doświadczeń w zakresie farmakoczuźności. Aczkolwiek należy podkreślić, iż leki biopodobne to błogosławieństwo badaczy, ponieważ dzięki najnowszym technologiom możemy poznać wpływ nawet subtelnych różnic na skuteczność leku, z drugiej strony dzięki właśnie postępowi technicznemu nowe leki, mimo iż wyprodukowane w oparciu o dotychczasową metodę mogą osiągnąć najwyższą jakość.

Rejestracja leków biopodobnych

Rejestracja generyku jest procesem skróconym i wymaga badania biorównoważności w niewielkiej grupie zdrowych ochotników (np. 12 zdrowych mężczyzn), a różnica akceptowalna wynosi nawet do 20%, (zakres 80-125% w stosunku do leku innowacyjnego, zaś przy lekach o wąskim oknie terapeutycznym 90-111%). Rejestracja leków biopodobnych spowodowała potrzebę wprowadzenia nowych regulacji prawnych w tym zakresie. Procedura rejestracyjna leków biopodobnych przez EMA i jej komitet naukowy (CHMP) została oparta o adaptację zasad WHO [7]. Tym samym EMA stała się pierwszym urzędem rejestracyjnym, który opublikował zalecenia oparte na prawie Unii Europejskiej i wprowadził je w życie w listopadzie 2005 roku. Ponieważ wiadomo, iż droga rejestracyjna generyków nie ma odniesienia w stosunku do leków biopodobnych, zatem, poza wykazaniem biologicznego podobieństwa, producent powinien dostarczyć wyniki badań przedklinicznych (in vitro i in vivo farmakokinetyki, farmakodynamiki), toksykologicznych oraz udowodnić kliniczne podobieństwo/skuteczność terapeutyczną w stosunku do leku referencyjnego [10]. Poprzednio rejestracja biopodobnych epoetyn była oparta na co najmniej 2 właściwie zaprojektowanych, randomizowanych badaniach klinicznych (z odpowiednią mocą) oceniających skuteczność leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym jedno badanie w fazie wyrównywania (correction) z zastosowaniem podskórnej drogi podania u pacjentów uprzednio nie leczonych epoetyną (epoetin-naive) oraz jedno w fazie wyrównywania (maintenance) przy zastosowaniu dożyłnej drogi podania u pacjentów uprzednio leczonych epoetynami. Zmodyfikowane zalecenia z 2010 roku pozwoliły na alternatywne podejście wykazują-

ce podobną skuteczność przy jednej drodze podania (preferowana droga podskórna, aby dostarczyć niezbędnych porównawczych danych dotyczących immunogeniczności) w klinicznym badaniu porównawczym oraz dostarczeniu danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych po zastosowaniu jednej dawki i wielu dawek dla innych dróg podania leku [17]. Zatem producent może starać się o rejestrację we wszystkich wskazaniach na podstawie pojedynczego badania skuteczności w jednym wskazaniu, w oparciu o podobny mechanizm działania dla wszystkich zarejestrowanych epoetyn i istnieniu tylko jednego znanego dla nich receptora. Ta zasada ma zastosowanie w stosunku do wszystkich leków biopodobnych, nie tylko epoetyn. W leczeniu niedokrwistości indukowanej chemioterapią epoetyny uzyskują rejestrację w tym wskazaniu poprzez ekstrapolację danych [32]. Dodatkowo, komitet naukowy (CHMP) zaleca, by każde badanie biorównoważności dla epoetyn miało 2 uprzednio zdefiniowane pierwotne punkty końcowe: zmianę stężenia hemoglobiny i zmianę w średniej dawce [16] i by oba były spełnione w granicach obustronnych przedziałów ufności dla różnic między grupami mieszczących się w granicach uprzednio zdefiniowanych wartości brzegowych.

Biopodobne epoetyny

Obecnie są zarejestrowane dwie biopodobne epoetyny przez EMA. Jedną z nich to HX575 (Rentschler Biotechnologie, Laupheim, Niemcy), wprowadzona na rynek jako Binocrit (Sandoz GmbH, Kundl, Austria), epoetyna alfa Hexal (Hexal Biotech, Holzkirchen, Niemcy) i Abseamed (Medice Arzneimittel Putter, Iserlohn, Niemcy, partner licencyjny Sandoza). Jej nazwa międzynarodowa to epoetyna alfa. Druga substancja to SB309 (Norbitex, Uetersen, Niemcy) wprowadzona na rynek jako Silapo (Stada, Bad Vibel, Niemcy) i Retacrit (Hospira, Lake Forest, IL, USA) pod nazwą międzynarodową epoetyna zeta [38]. W badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych HX575 była biorównoważna w stosunku do produktu referencyjnego epoetyny alfa [24,38,39]. W przypadku SB309 biorównoważność produktu była w zakresie akceptowalnym dopiero po uwzględnieniu zakresów w analizie post-hoc, gdy wprowadzono współczynnik korygujący zawartość białka [12]. Fakt ten wytłumaczono tym, że lek referencyjny ma większą zawartość białka niż SB309. Skuteczność HX575 w leczeniu niedokrwistości w porównaniu do epoetyny alfa została potwierdzona w badaniu prowadzonym przez Haag-Weber i wsp. [18] na 314 chorych dializowanych, zaś Hörl i wsp. [20] oceniali skuteczność i bezpieczeństwo w grupie ponad 1500 dializowanych chorych. Nie zaobserwowano żadnych przypadków PRCA, zaś podawanie HX575 utrzymywało stężenie hemoglobiny w założonym zakresie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku SB309 [29]. Ebberts i wsp. [6] w pracy poglądowej zestawili wyniki badań w których zmieniano leki biologiczne (tzw. „switch”). W bazie Medline wyszukali oni 35 badań z tą formą leczenia obejmujących 11249 pacjentów (w tym również chorych, u których nie dokonano zamiany) i ocenili

bezpieczeństwo tej terapii. Wykazali oni, że zmiany produktów biologicznych nie powodowały żadnych zdarzeń niepożądanych ani innych problemów z tym związanych. Z drugiej strony w ostatnio opublikowanym badaniu, Horbrand i wsp. [19] wykazali, iż w Bawarii pomiędzy styczniem 2008 a grudniem 2010 roku 64.4% pacjentów z grupy 6177, otrzymywało lek innowacyjny, 21.1% lek biopodobny, zaś u 14.6% zmieniono lek na innowacyjny lub na biopodobny. Stwierdzili oni także, iż dawki ESA nie były zwiększone po zamianie leku innowacyjnego na biopodobny. Autorzy wyciągnęli wnioski, iż zużycie ESA u pacjentów przewlekłe hemodializowanych jest podobne niezależnie od rodzaju leku stosowanego: innowacyjny czy biopodobny. Zamiana epoetyn jest często wynikiem podpisanej nowej umowy czy zmiany warunków umowy czy decyzji administracyjnej dotyczącej zmiany leczenia z jednej epoetyny na inną u wszystkich chorych w szpitalu, w stacji dializ czy w sieci stacji dializ. Dodatkowo zgodnie z najnowszymi zaleceniami KDIGO, epoetyny powinny być podawane dożylnie chorym hemodializowanym, szczególnie że różnica dawki wynikająca z drogi podania nie wydaje się duża [20].

Podsumowanie

Dzisiaj nikt już nie wątpliwości, że leki biologiczne otworzyły nowe perspektywy przed medycyną. W ostatnich latach procentowy udział leków biologicznych w tym przede wszystkim rekombinowanych białek oraz przeciwciał monoklonalnych jest coraz większy i rynek ich rozwija się znacznie szybciej niż rynek wszystkich innych leków. Świadczy to o ich rosnącym znaczeniu w medycynie. Niestety „ciemną stroną medalu” jest ich koszt, co pociąga za sobą zwiększenie wydatków przez płatnika, którym głównie są budżety państw. Zastosowanie leków biopodobnych początkowo niewielkie, w ostatnich latach istotnie wzrosło. Najczęściej stosowanym lekiem biopodobnym w Europie jest Binocrit. Według własnych danych firmy Sandoz ekspozycję na Binocrit oszacowano na 134928 pacjento-lat od chwili wprowadzenia leku na rynek tj. od 2007 roku do marca 2012 [6]. Według IMS Health w 2011 roku leki biopodobne stanowiły 12% całego rynku epoetyn, 18% filgrastymu i 7% hormonu wzrostu [21]. W ciągu najbliższych kilku lat zakończy się okres ochrony patentowej wielu kolejnych biotechnologicznych (np. przeciwciał monoklonalnych) i z pewnością pojawią się kolejne leki biologiczne biopodobne. Zatem wzrost stosowania leków biopodobnych związany przede wszystkim z coraz większymi kosztami ochrony zdrowia, utratą ochrony patentowej, nowymi regulacjami prawnymi zachęcającymi firmy do opracowywania leków biopodobnych [21]. Ogromną rolę odgrywa tutaj aspekt ekonomiczny. Z drugiej strony obecnie stosowane leki biopodobne dopuszczone do stosowania w EU oraz w USA mają porównywalną skuteczność, biorównoważność, profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami oryginalnymi i z założenia są mniej kosztowne, co może umożliwić leczenie większej grupy pacjentów. Dotychczasowe doświadczenia z lekami biologicznymi biopodobnymi, szczególnie na terenie Unii Europejskiej,

są jak najbardziej pozytywne. Warto jednak podkreślić, iż w Polsce przymiotnik „biopodobny” kojarzy się z określeniami typu „wyrób czekoladopodobny”, co oznacza, że jest to produkt tańszy od oryginału, mniej wartościowy, zastępczy, surogat. Jest to spuścizna poprzedniej epoki, która stała się źródłem kolejnych nieporozumień (nie powinno to się kojarzyć z lekami biopodobnymi). Do tej pory nie zaobserwowano żadnych sygnałów zagrożenia bezpieczeństwa związanego z zamianami leków z innowacyjnego na biopodobny i odwrotnie, co więcej nasza wiedza i doświadczenie ciągle rośnie. Jak wykazali w ostatniej pracy Flodmark i wsp. [14] zamiana preparatu Genotropin (rekombinowany hormon wzrostu) na lek biopodobny Omnitrope była bezpieczna, nie było różnic w skuteczności, a co jest niezwykle istotne wiązało się to z rocznymi oszczędnościami rzędu 6 milionów SEK czyli 650,000 euro. Wszyscy czekamy na podobną ocenę ekonomiczną w przypadku stosowania epoetyn. W maju 2013 roku w CJASN online ukazała praca Andersena i Friedmana [1] pod złowieszczym tytułem „The coming fiscal crisis: nephrology in the line of fire”, w której autorzy poruszyli problem kosztów i sposobów ich ograniczenia w USA. Dotyczy to zatem również i Europy, bo przecież to wszystko są naczynia połączone. Autorzy podkreślili, iż społeczność nefrologiczna będzie się musiała już wkrótce zmierzyć z cięciem kosztów, przemyśleniem czy nie wprowadzić ograniczeń wieku w dostępie do dializ, opóźnieniem rozpoczęcia dializ, zmianą formy dializy na dializę otrzewnową czy domową hemodializę, formą rekompensaty za dawstwo narządów czy przeniesieniem priorytetów naukowych i leczniczych z terapii nerkozastępczej na okres predializacyjny. W tym kontekście leki biopodobne wpisują w zakres działań związanych z redukcją kosztów. Należy zatem podkreślić możliwości szerszego zastosowania leków biopodobnych, wymiernej korzyści w postaci poczynionych w ten sposób oszczędności, szczególnie w czasach zwiększania się ilości chorych wraz ze zwiększeniem niewydolności finansowej płatnika.

Piśmiennictwo

1. **Andersen M.J., Friedman AN.**: The Coming Fiscal Crisis: Nephrology in the Line of Fire Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. published ahead of print May 23, 2013.
2. **Boven K., Knight J., Bader F. et al.**: Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Nephrol. Dial. Transplant. 2005, 20 (Suppl. 3), iii33.
3. **Brinks V., Hawe A., Basmeleh A.H.H.**: Quality of original and biosimilar Epoetin products. Pharm. Res. 2011, 28, 386.
4. **Crommelin D.J., Storm G., Verrijck R. et al.**: Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. Int. J. Pharm. 2003, 266, 3.
5. **Donnelly S.**: Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. Am. J. Kidney Dis. 2001, 38, 415.
6. **Ebbers H.C., Muenzberg M., Schellekens H.**: The safety of switching between therapeutic proteins. Expert. Opin. Biol. Ther. 2012, 12, 1473.
7. **EMEA.** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. 2005. 1-11-2012.
8. **Erslev A.J., Besarab A.**: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal

failure. Kidney Int. 1997, 51, 622.

9. **European Medicines Agency.** Biosimilar medicines. 2012. 14-11-2012.
10. **European Medicines Agency.** European Assessment Reports for authorised medicinal products for human use. 2012.
11. **European Medicines Agency.** Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use, November 2012.
12. **European Medicines Agency,** Retacrit European Public Assessment Report (EPAR). Scientific discussion. 2007. European Medicines Agency website. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf
13. **European Medicines Agency website.** Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidelines/2009/09/WC500003517.pdf
14. **Flodmark C.E., Lilja K.**: Switching from originator to biosimilar human growth hormone using dialogue teamwork: single-center experience from Sweden. Biol. Ther. 2013, published online: 28.05.2013
15. **Gecse K.B., Khanna R., Van den Brink G. et al.**: Biosimilars in IBD: hope or expectation. Gut 2013, 62, 803.
16. **Guideline on similar biological medicinal products.** Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. 2005. 9-1-0013.
17. **Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins.** Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency website. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf
18. **Haag-Weber M., Vetter A., Thyroff-Friesinger U.**; INJ-Study Group.: Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. Clin. Nephrol. 2009, 72, 380.
19. **Horbrand F., Bramlage P., Fischaleck J. et al.**: A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6117 patients with renal anemia. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012, 69, 929.
20. **Horl W.H., Locatelli F., Haag-Weber M.**: Prospective multicenter study of HX 575 (biosimilar epoetin alfa) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10-12 g/dl. Clin. Nephrol. 2012, 78, 24.
21. **IMS Health.** Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape. 2011. Available from: http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Home%20Page%20Content/IMS%20News/Biosimilars_Whitepaper.pdf
22. **Jelkmann W.**: Biosimilar epoetins and other “follow-on” biologics: update on the European experiences. Am. J. Hematol. 2010, 85, 771.
23. **Knezevic I., Griffiths E.**: Biosimilars-global issues, national solutions. Biologics 2011, 39, 252.
24. **Krivoshiev S., Todorov V.V., Maniutis J. et al.**: Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. Curr. Med. Res. Opin. 2008, 24, 140.
25. **Kozlowski S., Woodcock J., Midthun K. et al.**: Developing the nation's biosimilars program. N. Engl. J. Med. 2011, 365, 385.
26. **Lissy M., Ode M., Roth K.**: Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of one US-marketed and two European-marketed epoetin alphas: a randomized prospective study. Drugs R D. 2011, 11, 61.
27. **Loiacono C., Sgroi C., Coppolino S. et al.**: How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. BioDrugs 2012, 26, 113.
28. **McKoy J.M., Stonecash R.E., Cournoyer D. et**

- al.: Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008, 48, 1754.
29. **Mikhail A., Farouk M.:** Epoetin Biosimilars in Europe: five years on. *Adv. Ther.* 2013, 30, 28.
 30. **Misra M.:** Biosimilars: current perspectives and future implications. *Indian J. Pharmacol.* 2012, 44, 12.
 31. **Nature Medicine News.** Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nat. Med.* 2012, 18, 636.
 32. **Niederwieser D., Schmitz S.:** Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur. J. Haematol.* 2011, 86, 277.
 33. **Nowicki M.:** Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press. Res.* 2007, 30, 267.
 34. **Ratcliffe P.J., Ebert B.L., Ferguson D.J. et al.:** Regulation of the erythropoietin gene. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10 (Suppl. 2), 18.
 35. **Schellekens H.:** Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2004, 243.
 36. **Schiestl M., Stangler T., Torella C. et al.:** Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.* 2011, 29, 310.
 37. **Seidl A., Hainzl O., Richter M. et al.:** Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity. *Pharm. Res.* 2012, 29, 1454.
 38. **Singh S.K.:** Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2011, 100, 354.
 39. **Sörgel F., Thyroff-Friesinger U., Vetter A. et al.:** Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin. Pharmacol.* 2009, 9, 10.
 40. **Weise M., Bielsky M.C., De Smet K. et al.:** Biosimilars-why terminology matters. *Nat. Biotechnol.* 2011, 29, 690.
 41. **Weise M., Bielsky M.C., De Smet K. et al.:** Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012, 120, 5111.
 42. **World Health Organization.** International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances. 2010, 17–11–2012.