

Romatolojik Hastalıkların Tedavisinde Biyobenzer (Biosimilar) Ürünlerin Kullanımı

Derya KAŞKARI

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Romatolojik hastalıkların tedavisinde biyolojik tedavilerin yer alması yeni bir umut olmuştur. Biyobenzer ürünlerin inflamatuvar eklem hastalıkları tedavisinde yer alması devrim yaratmıştır. Bu tedaviler hastalık aktivitesinin, fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesinde ve yapısal hasarın ilerlemesinin durdurulmasında etkilidir (1).

Romatoid Artrit Tedavisinde European League Against Rheumatism (EULAR) 2013 Önerileri (1)

1. Romatoid artrit (RA) tanısı konduğu zaman hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease Modifying Anti Rheumatismal Drugs – DMARD)'a başlanmalıdır.
2. Tedavi her bir hastada remisyonu veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşmayı amaçlamalıdır.
3. Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (1-3 ayda bir), eğer tedaviye başladıktan 3 ay sonra iyileşme olmaz veya hedeflenen iyileşmeye 6 ay süre ile ulaşlamamış ise tedavi düzenlenmesi yapılmalıdır.
4. Metotreksat (MTX) aktif RA hastalarında ilk tedavi stratejisi içinde olmalıdır.
5. MTX kontraendikasyonunun (veya erken intolerans) olduğu durumlarda, sulfasalazin veya leflunomid ilk tedavi stratejisinde tedavinin bir parçası olarak düşünülmelidir.
6. DMARD naive hastalarda glukokortikoidlerin eklenmesine bakılmaksızın csDMARD (corticosteroid DMARD) monoterapisi veya csDMARD kombine tedavisi uygulanmalıdır.
7. Düşük doz glukokortikoidler en fazla 6 ay süreyle (bir ya da daha fazla csDMARDs ile birlikte) ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülebilir, fakat klinik olarak tolere edildiği ölçüde mümkün olan en kısa sürede azaltılarak kesilmelidir.
8. Hedeflenen tedavi ilk DMARD stratejisi ile sağlanamadıysa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda farklı csDMARD'a değişim düşünülebilir, kötü prognostik faktörler olduğunda bDMARD (biologic DMARD) tedavisi eklenmelidir.
9. MTX ve/veya diğer csDMARD tedavilerine yetersiz yanıtı olan hastalarda, glukokortikoid içeren veya içermeyen bDMARD [Tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü, abatacept veya tocilizumab ve belli şartlarda Rituksimab] MTX tedavisi ile beraber uygulanmalıdır.
10. İlk bDMARD yetersizse diğer bDMARD tedavisine geçilmeli; ilk TNF inhibitör tedavisi yetersizse hastaya diğer TNF inhibitörü veya farklı biçimde etki eden biyolojik ajan uygulanmalıdır.

11. Biyolojik tedavi cevapsızsa Tofacitinib düşünülebilir.
12. Glukokortikoid tedavisinin azaltılmasından sonra hasta persistan remisyonda ise özellikle csDMARD tedavisi ile kombine edilmiş bDMARD tedavisinin azaltılması düşünülebilir.
13. Uzun dönem remisyonu sağlanan hastalarda, hasta ile hekimin ortak kararı ile csDMARD dozunun dikkatlice azaltılması düşünülebilir.
14. Tedavinin yeniden düzenlenmesi gerektiğinde, hastalık aktivitesinden ayrı olarak yapısal zararın ilerlemesi, komorbiditeler, güvenlik sorunları, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Biyolojik ilaçların etki ve riskleri iyi bilinmekte olup bu ilaçların yüksek maliyeti yaygın olarak kullanımlarını sınırlamıştır. Hedefe yönelik bu tedavilerin biyobenzerlerinin kullanılması, daha düşük maliyetle benzer etki ve güvenilirlikte farmasötik etkiye ulaşılabilirliği amaçlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO); ka-

lite, güvenilirlik ve etki açısından referans olarak lisans almış biyoterapötik ürüne özdeş ürünü 'benzer ürün' Biosimilars (Biyobenzer) olarak tanımlanmıştır (2).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA-US Food and Drug Administration) göre klinik çalışmalar ile biyobenzer ve referans biyofarmasötik arasında güvenilirlik, saflık ve potansiyel olarak klinik anlamlı farklılığın olmadığı kanıtlanmalıdır (3). Avrupa İlaç Ajansı (EMA-The European Medicines Agency) biyobenzer ile referans ilaç ürünleri arasında kalite, güvenilirlik ve etki olarak benzer profili göstermek için 'uygun karşılaştırılabilir çalışmalar'ın olmasını şart koşmuştur (4).

Biyobenzerlerin ilk örneği olan CT-P13 infliksimab'a benzer aminoasid dizisine sahiptir ve aynı tip hücre sırasında üretilmiştir. İn vitro ve in vivo farmakodinamik, bağlanma, spesifitesi ve duyarlılığı ve diğer biyolojik ve farmakolojik özellikleri ile benzerdir. IgG1 kimerik insan monoklonal antikor CT-P13 yenilikçi infliksimab (INX)'in biyobenzeri (biosimilars) (5) anti-TNF alfa monoklonal antikor, RA tedavisinde 1999'da uygun hale gelmiştir (6).

Tablo 1. Romatolojik hastalıklarda biyolojik ajan temeline dayanan biosimilars tedavileri (9)

İlaç	Üretici (Ülke)	Mevcut Durum
Adalimumab biosimilars		
BI695501	Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Co. (Almanya)	Klinik çalışmalar (Faz I Yeni Zelanda'da)
Etanercept biosimilars		
Yisaipu	Shanghai CP Goujian Co. (Çin)	Çin'de pazarlanmıştır
Etanar®	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co. (Çin)	Kolombiya'da pazarlanmıştır
HD203	Hanwha Chemical (Güney Kore)	Klinik çalışmalar (Faz III Güney Kore'de)
TuNEX	Mycenax Biotech (Tayvan)	Klinik çalışmalar (Faz III Japonya ve Güney Kore'de)
LBEC0101	LG Life Sciences Ltd. (Güney Kore)	Klinik çalışmalar (Faz I Güney Kore'de)
Avent™	Avesthagen (Hindistan)	Preklinik çalışmalar
PRX 106	Protalix Biotherapeutics (İsrail)	Preklinik çalışmalar
Infliximab biosimilars		
CT-P13	Celltrion (Güney Kore)	Klinik çalışmalar (Faz III İngiltere ve Güney Kore'de)
Rituximab biosimilars (10)		
Reditux®	Dr Reddy's Laboratories (Hindistan)	Bolivya, Şili, Hindistan ve Peru'da pazarlanmıştır
Kikuzubam®	Probiomed (Meksika)	Bolivya, Şili, Meksika ve Peru'da pazarlanmıştır
GP2013	Sandoz Biopharmaceuticals (İsviçre)	Klinik çalışmalar (Faz II Arjantin, Avusturya, Brezilya, Fransa, Almanya, Hindistan, İspanya ve Türkiye'de)
TL011	Teva Pharmaceutical Industries (İsrail)	Klinik çalışmalar (Faz II Çek Cumhuriyeti, Macaristan, İtalya, İspanya ve İngiltere'de)
CT P10	Celltrion (Güney Kore)	Klinik çalışmalar (Faz I Güney Kore'de)
PF 05280586	Pfizer (Amerika)	Klinik çalışmalar (Faz I Amerika'da)

CT-P13; etki ve güvenilirlik açısından referans ürüne eşdeğer olduğunu göstermek için randomize, çift kör, paralel grup, prospektif otuz hafta süren iki klinik çalışmada kullanılmıştır.

İlki; Program Evaluating the Autoimmune Disease Investigational Drug CT-P13 in RA Patients (PLANETRA) çalışması, metotreksat tedavisine yetersiz cevap veren aktif RA hastalarında metotreksat ile birlikte uygulanan infliksimab ile karşılaştırıldığında CT-P13'ün etkisi ve güvenilirliğini gösteren faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli, paralel grup çalışmasıdır (7). MTX (12,5-25 mg/hafta) almasına rağmen aktif olan hastaların metotreksat ve folik asid ile beraber 3 mg/kg CT-P13 (n=302) veya INX (n=304) randomize edildiği bu çalışmada; birincil sonlanım noktası; 30 haftada American College of Rheumatology %20 (ACR 20) cevabı iken, ikincil sonlanım noktası; ACR cevap kriteri, European League Against Rheumatism (EULAR) cevap kriteri, hastalık aktivite skorundaki değişim [Disease Activity Score 28 (DAS28)], Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, klinik hastalık aktivite indeksi olmuştur. Bu çalışmada CT-P13'ün, 30. haftada INX ile eşdeğer etki gösterdiği ve güvenlik profili olarak da iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Programme Evaluating the Autoimmune Disease Investigati-

onal Drug CT-P13 in Ankylosing Spondylitis Patients (PLANETAS) çalışması; ankilozan spondilit hastalarında CT-P13'ün farmakokinetiği, güvenilirliği ve etkisinin infliksimab ile karşılaştırıldığı faz 1, randomize, çift kör, çok merkezli, paralel grup ve prospektif çalışmadır (8), 5 mg/kg CT-P13 (n=125) ve INX (n=125) verilerek randomize edildiği bu çalışmada Ankilozan Spondilit Uluslararası Çalışma Grubu Kriterinin %20 ve %40 iyileşme cevabı (ASAS 20 ve ASAS 40) [(Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group Criteria (ASAS 20 and ASAS 40)] ve güvenilirlik sonuçları değerlendirilmiştir.

30. haftada ASAS 20 ve ASAS 40 cevapları sırasıyla CT-P13 için %70,5 ve %51,8 ve INX için ise %72,4 ve %47,4 olarak saptandı. Birden fazla yan etki CT-P13 ve INX için sırasıyla %64,8 ve %63,9, infüzyon reaksiyonu %3,9 ve %4,9, aktif tüberküloz %1,6 ve %0,8 ve %27,4 ve %22,5 hastada ilaca karşı antikor gelişmiştir. 30. haftada INX ile karşılaştırıldığında CT-P13'ün etki ve güvenilirlik profili ile iyi tolere edildiği görülmüştür.

Henüz Güney Amerika'da biyobenzer ajanların onayı için spesifik düzenleyici yol resmileşmemiş olup, biyobenzer ajanların bir çoğu pek çok Güney Amerika ülkesinde lisans almıştır (Tablo 1).

KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.
2. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Geneva, 2009. <http://www.who.int/biologicals/areas/biological> (Accessed on September 28, 2013)
3. United States Department of Health & Human Services, Food & Drug Administration (US). H. R. 3590-686. Patient Protection and Affordable Care Act. Title VII- Improving Access to Innovative Medical Therapies. Subtitle A- Biologics Price Competition and Innovation. Sec.7002. Approval Pathway for biosimilar Biological products. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf> (accessed 6 May 2013).
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues.2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (accessed 6 May 2013).
5. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011; 71:1527-36.
6. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology--"O brave new world". *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:430-6.
7. 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; 72:1613-20. Epub 2013 May 21.
8. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605-12.
9. BioXpress therapeutics biosimilar pipeline. bioXpress Therapeutics SA (online), <http://www.biopress.com/pipeline/default.asp> (2011)
10. Vital EM, Kay J, Emery P. Rituximab biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13:1049-62.
11. Jack A. Regulators pave way for 'biosimilar' drugs. *Financial Times*. 29 June 2013/30June;13.