

Чи може біологічна терапія бути доступною для пацієнта?

За матеріалами науково-практичної конференції, 21-22 березня, м. Київ

Організована Асоціацією ревматологів України науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» зібрала на своїх засіданнях провідних вітчизняних фахівців галузі та світових експертів. У рамках заходу відбувся науково-практичний симпозиум з питань біосимілярів. Пропонуємо в цьому огляді стислий опис доповідей, представлених учасниками зазначеної події.



Свій виступ на першому пленарному засіданні голова відділу ревматології лікарні Литовського медичного університету Kauno Klinikos, доктор медичних наук, професор Аста Барановська присвятила характеристиці ґрунтовних засад біологічної терапії та викликам, пов'язаним із цим методом.

Біологічні препарати значно відрізняються від маленьких молекул класичних лікарських засобів. Наприклад, молекулярна маса молекули парацетамолу становить 151 Да, натомість моноклонального антитіла (МАТ) — близько 150 тис. Да. За структурою МАТ є глікопротеїнами із цукровими групами; серед функцій МАТ — зв'язування рецепторів і безпосередня ефекторна дія.

Головним обмеженням, пов'язаним з використанням біологічних агентів, є високі фінансові витрати на лікування. Особливо актуальна ця проблема для регіонів, де більша частина фінансування медичних послуг лягає на плечі пацієнтів. Ефективним методом вирішення проблеми високої вартості біологічної терапії є розробка біосимілярів.

Згідно з визначенням Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA), біосиміляр — це біологічний продукт з високим рівнем подібності до референтного продукту (допустимі незначні відмінності в допоміжних клінічно неактивних складниках). Між біосиміляром і референтним продуктом не повинно бути клінічно значущих відмінностей щодо безпеки, чистоти та потужності дії. Відповідно до визначення Європейського агентства з лікарських препаратів, схвалений препарат-біосиміляр і відповідний референтний засіб повинні містити той самий активний інгредієнт і мати однаковий профіль ефективності та безпеки.

Не слід вважати, що поняття «біосиміляр» є аналогом терміна «генерик». Відмінності полягають у тому, що генерики — аналоги брендів хімічно синтезованих молекул — виробляються в ході передбачуваного процесу, який дозволяє створити абсолютно ідентичну копію, тоді як біологічні препарати продукуються унікальними живими клітинними лініями, що формують надзвичайно точні, але все ж не повністю ідентичні копії. Крім того, молекули генериків та оригінальних хімічних речовин є простими, добре вивченими та відносно стабільними, а молекули МАТ складні, з багатьма можливостями пост-трансляційної модифікації, чутливі до умов зберігання та введення. У зв'язку із цим виробництво біосимілярів потребує більших фінансових витрат, часу та наукових зусиль, ніж виробництво генериків, утім, усе ж менше, ніж виробництво оригінальних біологічних препаратів.

Цікаво, що навіть у референтних біологічних препаратах допустимий певний ступінь мінливості, тобто до певної міри випущені пізніше препарати є біосимілярами оригінальних молекул. Ще одне важливе питання, пов'язане з біосимілярами, полягає в тому, чи можна екстраполювати на ці засоби всі показання до призначення оригінальних препаратів, оскільки дуже часто в клінічних дослідженнях ефективність біосиміляра підтверджена лише для 1-2 нозологій.

У ході зіставлення біосимілярів з референтними біопрепаратами проводиться велика кількість різноспрямованих досліджень: аналітичних (фізичні та хімічні властивості засобу), функціональних (біологічна та фармакологічна дія), фармакокінетичних, фармакокінетичних, токсикологічних, клінічних досліджень з аналізом ефективності, безпеки й імуногенності. Біосиміляр може бути зареєстрований як медикамент тільки після встановлення відповідності референтному препарату за структурою (послідовність амінокислот і вищі рівні організації), функціями, показниками фармакокінетики/фармакодинаміки, дозою та способом введення, доведеними у клінічних дослідженнях ефективністю та безпекою. Порівняльні дослідження між різними біосимілярами одного референтного препарату не проводяться.

У кожній країні заміна оригінального засобу на біосиміляр регламентується відповідними законодавчими документами. Міжнародні ревматологічні асоціації загалом погоджуються, що лікування пацієнтів, які раніше не отримували біологічних препаратів, слід розпочинати з біосимілярів, передусім у зв'язку з нижчою вартістю останніх.

Препарат Фламмегіс® (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина), що досліджувався під назвою СТ-Р13, є біосиміляром інфліксимабу. Однаковий профіль ефективності та безпеки Фламмегісу й оригінального референтного інфліксимабу був підтверджений у 6 рандомізованих контрольованих дослідженнях (PLANETRA, PLANETAS,

NOR-SWITCH, Tanaka Study, SIMILAR, Kim Study) тривалістю 24-105 тиж за участю пацієнтів з усіма показаннями до його застосування, зокрема з ревматоїдним артритом (РА), запальними захворюваннями кишечника, анкілозуючим спондилоартритом, псоріазом і псоріатичним артритом. З урахуванням високої якості та відповідності фізико-хімічних, неклінічних і клінічних параметрів Фламмегісу характеристикам референтного інфліксимабу Європейське агентство з лікарських препаратів схвалило екстраполяцію всіх гастроентерологічних і дерматологічних показань оригінального біологічного засобу на цей його аналог. Отже, Фламмегіс® є біосиміляром оригінального інфліксимабу, здатним значно зменшити вартість лікування, а отже, збільшити його доступність для пацієнтів.



Завідувач Обласного центру ревматології та імунобіологічної терапії (м. Запоріжжя), головний позаштатний ревматолог департаменту охорони здоров'я Запорізької обласної державної адміністрації, доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Рекалов привернув увагу аудиторії до об'єктивних методологічних труднощів і перспектив застосування біологічних агентів у ревматології. Ці активні фармацевтичні

інгредієнти неможливо синтезувати хімічним шляхом. Головна особливість біологічних препаратів — надзвичайно складна будова молекули. Хоча біологічні продукти протягом тривалого часу використовуються в рутинній клінічній практиці, їх доступність у різних країнах варіює і в Україні, на жаль, є надзвичайно низькою, що пов'язано з високою вартістю цих медикаментів. Ураховуючи це, питання біосимілярів, які є набагато дешевшими, набуває особливого значення. Крім того, актуальність виробництва і застосування біосимілярів наразі підкріплена тим, що завершився (або невдовзі скінчиться) період патентного захисту багатьох оригінальних біологічних препаратів.

Біосиміляр — біологічний продукт із високим ступенем подібності до уже схваленого біозасобу, термін патентного захисту якого вже збіг. На сьогодні у Єврозоні схвалено 46 біосимілярів, 9 з яких — інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП). Згідно з даними Норвезького реєстру хворобомодифікуючих препаратів, що застосовуються в ревматології, станом на 2014 р. найдешевший біосиміляр інфліксимабу коштував на 39% менше, ніж оригінальний засіб; у 2015 р. різниця в ціні досягла 69%. Таким чином, біосиміляри здатні значно покращити доступність сучасного лікування для хворих ревматологічного профілю.

Ключовим питанням сучасної ревматологічної практики є взаємозамінність оригінальних біопрепаратів і біосимілярів. Рекомендації Робочої групи із застосування біосимілярів у терапії ревматичних захворювань стверджують, що лікування цієї патології має ґрунтуватися на спільному рішенні лікаря та пацієнта. Хворий й організаторів галузі охорони здоров'я слід поінформувати щодо виробництва, процесу схвалення, ефективності та безпеки біосимілярів. Особливо важливо те, що доступні докази підтверджують: заміна оригінального препарату на біосиміляр безпечна й ефективна. Слід зазначити, що така заміна або зміна біосимілярів не має бути ініційована без детального інформування пацієнта та його лікуючого лікаря.

Отже, біосиміляри дозволяють розширити доступ до ефективної, але дорогої терапії, збільшують вибір лікувальних методик і допомагають контролювати витрати, пов'язані з охороною здоров'я. Враховуючи наявні проблеми й обмеження, лише лікуючий лікар повинен приймати рішення стосовно призначення чи заміни біосиміляра на оригінальний препарат після ретельної оцінки клінічних даних та обов'язкового інформування пацієнта.



«Біосиміляри для лікування пацієнтів з РА: одна з альтернатив чи необхідність?» — на це запитання відповів у своїй доповіді член президії правління Асоціації ревматологів України, президент Асоціації ревматологів м. Києва, член Європейської ліги з васкулітів (EUVAS), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко.

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу, в Україні перша фаза лікування РА передбачає призначення метотрексату (МТ) у монотерапії або в комбінації з короткими курсами глюкокортикоїдів (ГК). За наявності протипоказань до МТ застосовується лефлуномід чи сульфасалазин (також можливе поєднання з ГК). Біологічні препарати призначаються пацієнтам з важким активним РА, які лікувалися синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП) та мали неадекватну відповідь на лікування або непереносимість синтетичних ХМПРП, а також пацієнтам із несприятливим перебігом РА, які на момент вирішення питання про призначення терапії не вживали жодних ХМПРП. Як виняток, первинно може бути призначена комбінація МТ з блокаторами ФНП або тоцилізумабом.

Динаміка застосування біологічних лікарських засобів у світі однозначна: їх уживання стабільно зростає. У США в 1999 р. біологічні агенти отримували 9,4% хворих на РА, у 2001 р. — 26,8%, у 2003 р. — 38,0%, у 2005 р. — 41,8%. Згідно з європейськими даними за 2018 р., найвищою частотою призначення біопрепаратів була в Англії (11-23% пацієнтів з РА), Німеччині (10-20%) та Швеції (11-23%). Загалом об'єм продажів біологічних агентів не дуже високий, утім, їх значна вартість призводить до того, що на ці засоби припадає 27% прибутків світового фармацевтичного ринку. В Україні частка біотехнологічних препаратів у загальних продажах становить менш ніж 0,1%. Саме фінансовий складник стимулював пошук нових можливостей лікування, зокрема виробництво біосимілярів. Так, завдяки активному впровадженню біосимілярів у 2018 р. лише у Великій Британії вдалося зекономити 200 млн фунтів стерлінгів.

Наразі з використанням біосимілярів з групи інгібіторів ФНП проведено 93 дослідження, при цьому 2/3 з них присвячені препарату СТ-Р13 (Фламмегіс®). Цей засіб довів зіставну з референтним препаратом ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях серед пацієнтів ревматологічного, дерматологічного та гастроентерологічного профілю. Об'єм даних, що описують «переключення» з оригінального інфліксимабу на СТ-Р13 (Фламмегіс®), набагато перевищує доступну інформацію для будь-якої іншої пари «оригінальний продукт — біосиміляр». Важливо зазначити, що отримані для Фламмегісу дані не можна переносити на інші біосиміляри. Відмінні показники Фламмегісу забезпечили стрімке зростання кількості його призначень у Великій Британії, Італії, Іспанії.

Таким чином, висока ефективність та безпека Фламмегісу обґрунтовує доцільність його призначення ревматологічним пацієнтам.



Доповідь старшого наукового співробітника, кандидата медичних наук Олени Олексіївни Гарміш (ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ) стосувалася практичного досвіду використання біосимілярів у лікуванні спондилоартритів. На початку виступу О.О. Гарміш продемонструвала три клінічні випадки з власної практики, коли застосування Фламмегісу дозволило досягти значних результатів.

Зокрема, пацієнт М., 49 років, з діагнозом псоріатичного спондиліту з фармакоеконічними міркувань отримував Фламмегіс® у субтерапевтичній дозі (3 мг/кг). Через 6 тиж було досягнуто повного регресу псоріазу й оніходистрофії, практично повністю зник больовий синдром.

В іншого хворого (32 роки, діагноз — анкілозуючий спондилоартрит) 6 тиж застосування Фламмегісу в дозі 5 мг/кг забезпечили майже повну ліквідацію болю, нормалізацію шийної ротації та латеральну флексію. Крім того, зросла екскурсія грудної клітки (з 0 до 3 см), зникла потреба в нестероїдних протизапальних засобах, зменшилася доза ГК.

У пацієнта В., 25 років, з діагнозом псоріатичного артриту раніше була зафіксована неефективність МК і лефлуноміду. Призначення ГК полегшувало прояви артриту, однак значно погіршувало симптоми з боку шкіри. Призначення Фламмегісу в дозі 5 мг/кг через 2 тиж забезпечило зникнення артриту.

Фламмегіс® вивчався в багатьох клінічних випробуваннях. Українські пацієнти взяли участь у дослідженні PLANETAS, у ході якого було встановлено, що «переключення» з оригінального інфліксимабу на СТ-Р13 не супроводжувалося зниженням ефективності, розвитком імуногенності та погіршенням показників безпеки (Park W. et al., 2017).

При виборі препарату слід оцінити симптоми пацієнта та зручність медикаменту в застосуванні. Безумовно, рішення слід приймати індивідуально, але фармакоеконічні критерії зміщують акцент на біосиміляри.

Отже, біологічна терапія є новою опцією, здатною покращити лікування пацієнтів з ревматологічними та дерматологічними захворюваннями. Поява біосимілярів підвищує доступність біологічних агентів для широкого контингенту пацієнтів.

Підготувала Лариса Стільчук

