



Długa droga do leków biopodobnych

Fot. iStockphoto

Dotychczasowa skuteczność firm starających się wyprodukować leki biopodobne w połączeniu z praktyką rejestracyjną Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency – EMA*) i refundacyjną Ministerstwa Zdrowia pokazują, że refundacji w Polsce produktu biopodobnego do dożylnego trastuzumabu można się spodziewać nie wcześniej niż w listopadzie 2017 r., a biopodobnego do dożylnego rytuksymabu nie wcześniej niż w lipcu 2017 r.

W terapiach biologicznych wykorzystywane są duże i bardzo złożone cząsteczki białek. Wytworzenie ich kopii rozumianych jako wersje identyczne z oryginałami uznano za zadanie tak trudne, że na ich określenie przyjęto nazwę leki biopodobne, a oryginalny lek biologiczny nazwano lekiem referencyjnym.

Do dopuszczenia do obrotu leku biopodobnego konieczne jest ustalenie, że pomiędzy nim a referencyjnym produktem biologicznym nie ma istotnych różnic co do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Większość leków biologicznych, a więc również leków biopodobnych, podlega rejestracji przez EMA ze skutkiem dla wszystkich państw UE. Dla każdego przypadku z osobna EMA ustala wymagane dane dodatkowe, w tym

program badań klinicznych. W praktyce oznacza to, że aby zarejestrować lek biopodobny, trzeba spełnić wymogi niemal identyczne jak dla leku innowacyjnego.

Gdy produkt referencyjny ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego zgłoszonego jako biopodobny muszą być uzasadnione lub – jeśli uznano to za konieczne – wykazane na podstawie badań oddzielnie dla każdego wnioskowanego wskazania.

Sprawdziliśmy, kiedy najprawdopodobniej będą objęte refundacją w Polsce leki biopodobne do przełomowych leków biologicznych: trastuzumabu *i.v.* w raku piersi i rytuksymabu *i.v.* w chłoniakach nieziarniczych i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS).

Wiarygodna odpowiedź na to pytanie wymagała analizy Predecizer™ w zakresie:

- rejestracyjnej praktyki decyzyjnej EMA dla leków biopodobnych,
- refundacyjnej praktyki decyzyjnej Ministerstwa Zdrowia dla leków biopodobnych w Polsce,
- badań klinicznych produktów biopodobnych do trastuzumabu *i.v.* i rytuksymabu *i.v.*

Praktyka rejestracyjna EMA dla leków biopodobnych

Do grudnia 2014 r. EMA dopuściła do obrotu 19 produktów biopodobnych.

W tym czasie 2 produkty zostały wycofane z rynku (Filgrastim Ratiopharm, Valtropin), a jednemu (Alpheon) odmówiono rejestracji ze względu na wykryte różnice względem leku referencyjnego Roferon-A. Można więc oszacować, że ubieganie się o rejestrację produktu biopodobnego obarczone jest 14-procentowym ryzykiem niepowodzenia (3 przypadki na 22 próby).

Przygotowanie wniosku o dopuszczenie do obrotu od zakończenia badania klinicznego III fazy zabiera firmom średnio aż 314 dni. Sam proces dopuszczenia do obrotu trwa średnio 504 dni.

Procesy rejestracyjne dla pierwszych produktów biopodobnych trwają średnio 560 dni – dłużej niż dla kolejnych produktów biopodobnych do tego samego produktu referencyjnego. Najszybciej (178 dni) dopuszczenie do obrotu uzyskał Accofil, który jest ósmym produktem biopodobnym do filgrastimu. Rejestracja siedmiu poprzednich trwała jednak zdecydowanie dłużej (średnio 546 dni).

Praktyka refundacyjna leków biopodobnych w Polsce

Od stycznia 2012 r. do grudnia 2014 r. refundacją w Polsce zostały objęte 3 produkty biopodobne:

- Inflectra i Remsima (biopodobne do infliksymabu) – program lekowy,
- Accofil (biopodobny do filgrastimu) – chemioterapia.

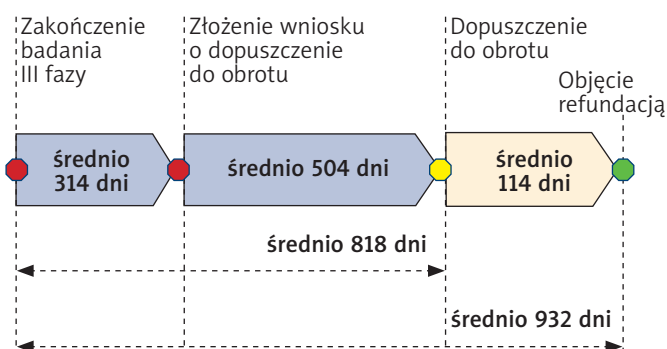
Powyższe leki włączono do refundacji bardzo szybko, zaledwie 113–115 dni od rejestracji.

Od zakończenia badania klinicznego III fazy mijają średnio 932 dni, zanim produkt biopodobny zostanie objęty refundacją w Polsce (ryc. 1.).

Programy badań klinicznych dla produktów biopodobnych do dożylnego trastuzumabu i dożylnego rytuksymabu

W celu zidentyfikowania wszystkich badań klinicznych dla produktów biopodobnych do trastuzumabu *i.v.* i rytuksymabu *i.v.* przeprowadziliśmy wyszukiwanie w dwóch rejestrach badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu, 29 grudnia 2014 r. dla trastuzumabu i 3 lutego 2015 r. dla rytuksymabu.

Aby zagwarantować odnalezienie wszystkich badań klinicznych, zastosowaliśmy słowa kluczowe dające



Rycina 1. Czas od zakończenia badania III fazy do objęcia refundacją produktów biopodobnych w Polsce

maksymalną czułość okupioną niską swoistością wyszukiwania: odpowiednio „trastuzumab” i „herceptin” oraz „rituximab” i „mabthera”. Dla trastuzumabu uzyskaliśmy 697 i 278 trafień odpowiednio z bazy clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu, analogicznie dla rytuksymabu aż 1468 i 481 trafień.

Po usunięciu duplikatów i weryfikacji faz badań ustaliliśmy, że dla produktów biopodobnych do trastuzumabu *i.v.* jest 13 badań klinicznych, do rytuksymabu *i.v.* 30 badań, z czego odpowiednio 8 i 19 to badania III fazy.

Badania I fazy są najczęściej prowadzone na zdrowych ochotnikach. Badania II fazy dla produktów biopodobnych mają na celu wstępne rozpoznanie bezpieczeństwa i skuteczności. Tylko badania III fazy mają taką konstrukcję i liczbę pacjentów, aby potwierdzić podobieństwo bezpieczeństwa i skuteczności z lekiem referencyjnym, zgodnie z wymogami rejestracyjnymi. Dlatego w dalszej analizie prognozowanie terminów dopuszczenia do obrotu i objęcia refundacją wykonano na podstawie badań III fazy.

Produkty biopodobne do dożylnego trastuzumabu

Prognozowane terminy rejestracji i objęcia refundacją w Polsce produktów biopodobnych do trastuzumabu *i.v.* przedstawiono w tabeli 1.

Najbardziej zaawansowana wydaje się firma Celltrion, której badanie III fazy w przerzutowym raku piersi mimo planowanego zakończenia w grudniu 2013 r. w przeszukanych rejestrach ma nadal status „w trakcie, rekrutacja zakończona”. Już jednak niecały miesiąc później (15 stycznia 2014 r.) na podstawie wyników tego badania uzyskała ona dopuszczenie leku do obrotu na terenie Korei Południowej i to we wszystkich trzech wskazaniach, aktualnych dla leku Herceptin *i.v.*: przerzutowy rak piersi, wczesny rak piersi i rak żołądka. Stało się tak, chociaż firma nie dysponowała wynikami badań III fazy dla pozostałych dwóch wskazań.

Prawdopodobnie firma Hospira, która współpracuje z firmą Celltrion na terenie UE, podjęła próbę rozpoznania szans na dopuszczenie leku Credima do obrotu w UE na podstawie badania CT-P6/3.1, zwłaszcza

że prowadziła je również w kilku krajach unijnych (Austria, Bułgaria, Polska, Rumunia). W bazie UK Medicines Information New Medicines Online dla leku Credima/Herzuma firmy Hospira/Celltrion znajduje się wpis „EU: Pre-registration (Filed)”, datowany na 14 maja 2014 r. Nie odnaleziono jednak jakichkolwiek informacji na temat takiego procesu na stronach EMA ani MHRA (Urzędu Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych w Wielkiej Brytanii), co może sugerować, że próba zakończyła się niepowodzeniem na wczesnym etapie.

Po tym doświadczeniu firma Celltrion prawdopodobnie uznała, że nie ma szans na rejestrację w UE na podstawie badania CT-P6/3.1 leku Herceptin *i.v.* nie tylko we wszystkich wskazaniach, lecz nawet w przerzutowym raku piersi. Dlatego w czerwcu 2014 r. rozpoczęła badanie III fazy we wczesnym raku piersi (CT-P6/3.2).

Dla przerzutowego raka piersi firma Celltrion będzie prawdopodobnie próbowała uzyskać rejestrację na podstawie badania CT-P6/3.2 w połączeniu z osobno niewystarczającym CT-P6/3.1. Oznaczałoby to jednak, że najwcześniej rejestracja przez EMA w którymkolwiek ze wskazań nastąpiłaby w sierpniu 2018 r., a objęcie refundacją w Polsce w styczniu 2019 r.

Do wniosku o braku możliwości rejestracji w pozostałych wskazaniach poza populacją objętą badaniem musiała również dojść firma Pfizer, która równoległe do prowadzonego od lutego 2014 r. badania w przerzutowym raku piersi rozpoczęła we wrześniu 2014 r. badanie we wczesnym raku piersi.

Prowadzone przez firmę Biocad od października 2012 r. badanie w przerzutowym raku piersi miało się zakończyć w listopadzie 2014 r. Nie odnaleziono jakichkolwiek informacji na temat dalszych działań firmy związanych z ewentualnym zakończeniem badania. Wśród krajów, gdzie jest lub było ono prowadzone (Białoruś, Indie, Federacja Rosyjska, Ukraina), nie ma członków UE, co czyni wiarygodną tezę o braku planów rejestracji produktu w UE. Byłoby to również zgodne ze strategią firmy, która zmierza do zapewnienia leków biopodobnych na terenie Federacji Rosyjskiej.

Wśród pozostałych firm najwcześniej rejestrację i refundację w Polsce ma szansę uzyskać Amgen we wczesnym raku piersi (odpowiednio maj i listopad 2017 r.). Tylko nieco później może je uzyskać w tym samym wskazaniu lek firmy Samsung Bioepis (odpowiednio lipiec 2017 r. i styczeń 2018 r.).

W przerzutowym raku piersi najwcześniej rejestrację i refundację w Polsce ma szansę uzyskać lek firmy Mylan (odpowiednio październik 2017 r. i marzec 2018 r.).

Produkty biopodobne do dożylnego rytuksymabu

Prognozowane terminy rejestracji i objęcia refundacją w Polsce produktów biopodobnych do rytuksymabu *i.v.* przedstawiono w tabeli 2.

O tym, jak trudnym zadaniem jest wytworzenie produktów biopodobnych, dobitnie świadczy fakt, że na 9 firm z ambicjami zaistnienia na rynku europejskim

Tabela 1. Prognoza dopuszczenia do obrotu oraz objęcia refundacją produktów biopodobnych do trastuzumabu *i.v.* na podstawie badań III fazy

Firma	Badanie					Najwcześniejsza data	
	kod	wskazanie: rak piersi	rozpoczęcie	zamknięcie obserwacji klinicznej	zakończenie	rejestracji	refundacji
Celltrion	CT-P6/3.1	przerzutowy	2010-06	2011-12	2013-12	2018-08*	2019-01*
	CT-P6/3.2	wczesny	2014-06	2016-12	2019-06	2018-08**	2019-01**
Pfizer	REFLECTIONS B327-02	przerzutowy	2014-02	2016-05	2016-10	2018-01	2018-07
	REFLECTIONS B327-04	wczesny	2014-09	2016-12	2016-12	2018-05	2018-09
Biocad	BCD-022-02	przerzutowy	2012-10	2014-11	2014-11	nie dotyczy*	nie dotyczy*
Amgen	20120283	wczesny	2013-04	2015-09	2016-12	2017-05	2017-11
Samsung Bioepis	SB3-G31-BC	wczesny	2014-04	2015-11	2016-05	2017-07	2018-01
Mylan	MYL-Her3001	przerzutowy	2013-03	2016-04	2016-04	2017-10	2018-03

* Wyjaśnienia w tekście.

** Czas do rejestracji obliczono wyjątkowo względem daty zamknięcia obserwacji klinicznej – bardzo długi czas od zamknięcia obserwacji klinicznej do planowanego zakończenia badania (2,5 roku) może sugerować deklaratywne opóźnienie zakończenia badania w celu wprowadzenia w błąd konkurencji, tym bardziej że w wypadku badania tej samej firmy w przerzutowym raku piersi już po miesiącu od podawanej daty zakończenia badania lek uzyskał dopuszczenie do obrotu w Korei Południowej.

Tabela 2. Prognoza dopuszczenia do obrotu oraz objęcia refundacją produktów biopodobnych do rytuksymabu i.v. na podstawie badań III fazy

Firma	Badanie					Najwcześniejsza data	
	kod	wskazanie	rozpoczęcie	zamknięcie obserwacji klinicznej	zakończenie	rejestracji	refundacji
Mabion	Mabion CD20-001RA	RZS	2013-02	2015-04	2015-04	2016-09	2017-03
	Mabion CD20-002NHL	chłoniaki nieziarnicze	2014-11	2016-05	2016-05	2017-10	2018-03
Boehringer Ingelheim	1301.1	RZS	2012-09	2015-01	2016-01	2016-09	2017-03
	1301.4	RZS	2014-06	2016-12	2016-12	2018-05	2018-11
	1301.2	chłoniaki nieziarnicze	2013-01	2015-08	2015-08	2017-01	2017-07
Celltrion	CT-P10 3.2	RZS	2014-05	2017-01	2017-01	2018-09	2019-03
	CT-P10 3.3	chłoniaki nieziarnicze	2014-06	2017-02	2020-06	2018-10*	2019-03*
	CT-P10 3.4	chłoniaki nieziarnicze	2015-10	2018-03	2020-08	2019-11*	2020-05*
Amgen	20130108	RZS	2014-08	2016-10	2016-10	2018-03	2018-09
	20130109	chłoniaki nieziarnicze	2014-12	2017-04	2017-04	2018-09	2019-01
Pfizer	B3281006	chłoniaki nieziarnicze	2014-09	2016-11	2017-05	2018-07	2019-01
Sandoz / Novartis	GP13-301	chłoniaki nieziarnicze	2011-12	2017-12	2018-03	2019-08	2020-01
Biocad	BIORA (BCD-020-2)	RZS	2012-12	2015-06	2015-12	2017-02	2017-07

* Czas do rejestracji obliczono wyjątkowo względem daty zamknięcia obserwacji klinicznej – bardzo długi czas od zamknięcia obserwacji klinicznej do planowanego zakończenia badania (2,5 roku) może sugerować deklaratywne opóźnienie zakończenia badania w celu wprowadzenia w błąd konkurencji, tym bardziej że w wypadku badania tej samej firmy w przerzutowym raku piersi już po miesiącu od podawanej daty zakończenia badania lek uzyskał dopuszczenie do obrotu w Korei Południowej.

lub amerykańskim aż 3 (Merck Sharp & Dohme, Teva i Samsung) poniosły porażkę na etapie badań klinicznych III fazy dla produktu biopodobnego do rytuksymabu.

Najwcześniejsza data objęcia refundacją produktu biopodobnego do rytuksymabu w RZS dotyczy firm Mabion i Boehringer Ingelheim – lipiec 2017 r. Ciekawe, że druga z wymienionych firm uruchomiła dodatkowe badanie III fazy w RZS w czerwcu 2014 r. – czyli wtedy, gdy najprawdopodobniej EMA wyraziła swoje oczekiwania względem badań III fazy dla produktów biopodobnych do trastuzumabu (prawdopodobna próba uzyskania rejestracji przez firmę Celltrion/Hospira).

Dla wskazania „chłoniaki nieziarnicze” szanse na najwcześniejszą rejestrację i refundację w Polsce ma firma Boehringer Ingelheim – odpowiednio styczeń i lipiec 2017 r.

W przeglądzie badań klinicznych zidentyfikowano także badania III fazy prowadzone poza Europą i USA:

- RTX83-AC-01-11 w Argentynie, Brazylii, Kolumbii, Indiach, Indonezji, Paragwaju, Filipinach, Republice Południowej Afryki (firma mAbxience S.A),
- 304NHL-050617 w Chinach (firma Shanghai CP Guojian Pharmaceutical),
- PRO1908TREND w Meksyku (firma Probiomed).

Z wysokim prawdopodobieństwem można przyjąć, że wymienione firmy nie będą się starały o dopuszczenie do obrotu przez EMA. Podobny wniosek dotyczy wymienionej w tabeli 2. firmy Biocad, która mając od kwietnia 2014 r. rejestrację produktu biopodobnego do rytuksymabu na terenie Federacji Rosyjskiej, nie podjęła żadnych działań w kierunku uzyskania jego rejestracji również w UE.

Norbert Wilk,
dyrektor Działu Doradczego Instytutu Arcana/LASER Analytica

Sabina Wierzanowska,
starszy specjalista ds. refundacji Instytutu Arcana/LASER Analytica