



האיגוד הישראלי
לרפואת עור ומין

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד (איגא)



Israel Gastroenterological association (IGA)

השימוש בתכשירי ביוסימילר (Biosimilar) במחלות אוטואימוניות

**נייר עמדה משותף של האיגוד הישראלי לריאומטולוגיה, האיגוד הישראלי
לגסטרואנטרולוגיה והאיגוד הישראלי לרפואת עור ומין**

משה טישלר, יהודה חוברס, אורי אלקיים, נדיר ארבר, ראובן ברגמן

הקדמה

הגילוי של התכשירים הביולוגיים סלל את הדרך לאפשרויות טיפול נרחבות במצבים שונים החל באנמיה, דרך מחלות אוטואימוניות וכלה בממאירויות ובמחלות נירולוגיות שונות. השימוש בנוגדנים מונוקלונליים שינה באופן דרמטי את המהלך במחלות אוטואימוניות דלקתיות כמו דלקת מפרקים שיגרנית (RA), דלקת מקשחת של עמוד השדרה (AS), דלקת מפרקים ספחתית (PsA), ספחת (Pso), מחלת קרוהן (CD) ודלקת כיבית של המעי (UC). השימוש במגוון תכשירים במיוחד נוגדי TNF אך גם נוגדי IL-6, נוגדי IL-12/23 ותכשירים המשפיעים על לימפוציטים מסוג B היינו האפשרות הטיפולית הטובה והיעילה לחולים אשר נכשלו בטיפולים עם תכשירים מדכאי מערכת החיסון והסטרואידים. למרות זאת שימוש גובר והולך בתכשירים אלה הוגבל עקב עלותו הגבוהה ונגישותם לאוכלוסיות נרחבות התעכבה. פקיעת הפטנטים של תרופות ביולוגיות רבות פתחה צוהר לפיתוח תכשירים ביולוגיים דומים⁽¹⁾. נייר עמדה זה המשותף לאיגודים המובילים בשימוש בתכשירים ביולוגיים במחלות אוטואימוניות סוקר את הרקע המדעי של נושא חדשני וחשוב זה ומביא את המסקנות הנובעות מכך לקראת שימוש בתכשירים אלה בארץ.

הגדרת ביוסימילר

הגדרות הביוסימילר משתנות בהתאם לרשויות התרופות במדינות השונות. **הרשות האירופאית (EMA)** מגדירה תכשיר ביוסימילר כ"תרופה אשר דומה לתכשיר ביולוגי אשר אושר בעבר. החומר הפעיל בתכשיר הביוסימילר הוא דומה לתרופת המקור הביולוגית ומשמש באופן כללי לטיפול באותה מחלה ובאותו מינון כמו תכשיר המקור".

רשויות הבריאות האמריקאיות מגדירות תכשירי ביוסימילר כ"תכשיר ביולוגי בעל דימיון גבוה לתרופת המקור ללא הבדלים קליניים משמעותיים בינו ובין תרופת המקור ואשר דומה מבחינת האיכות, הבטיחות והיעילות לתכשיר המקורי שאושר לשימוש".

תכשירים ביוסימילר ותכשירים גנרים כימיים מה השוני?

חשוב להבין כי תכשירים ביולוגיים הינם שונים לחלוטין מהתרופות הכימיות הנפוצות בשוק. החלפת תרופות כימיות שהינן בדרך כלל מולקולות קטנות בתכשירים גנרים היא נוחה קלה ומקובלת. אישור תכשיר גנרי כימי מצריך הדגמה פרמקולוגית של אקוויבולנטיות לתרופת המקור בלבד ללא הוכחת צורך ביעילות או בטיחות.

לעומת התכשירים הכימיים, התרופות הביולוגיות הן בעלות משקל מולקולרי גבוה פי 100-1000 מאלה של המולקולות הכימיות הקטנות ובנויות מחומצות אמינו היוצרות מקבצים מבניים מורכבים⁽³⁾.

התכשירים הביולוגיים מיוצרים בדרך כלל בתרביות תאים בעלות תכונות ומבנה פיזי וכימיקלי מורכבים. כל שינוי במקור התאים, בתהליך הייצור המיצוי והניקוי של חומרים אלה יכול לגרום לשינויים במבנה המרחבי של מולקולות ענק אלה ולהשפיע על פקטורים שונים ביעילות או בבטיחות שלהן⁽⁴⁾.

תהליכי הייצור של התרופות הביולוגיות הם מורכבים ודורשים תהליכי ניקוי יסודיים, בדיקת הרצף של חומצות האמינו בחלבון, יציבותו ופעילותו הביולוגית. לאור מורכבות זו וחוקי הגנת הפטנט קיים קושי לעשות סטנדרטיזציה של תכשירים אלה ולחקות את כל המרכיבים והתהליכים בייצור תכשיר ביולוגי דומה לתכשיר המקור.

תכשירי ביוסימילר במחלות אוטואימוניות דלקתיות

המחקרים הקליניים של תכשירי הביוסימילר בריאומטולוגיה כוללים מספרי חולים קטנים בהרבה מאלה להם נזקקו באישור לתרופת המקור.

הנוגדן המונולקולרי הראשון שנבדק ואושר לשימוש במספר מדינות היא תרופת הביוסימילר ל- (CT – P13) Infliximab.

במחקר Planetra שהיה מחקר רב מרכזי, רב לאומי, אקראי כפול סמיות נבדקו 302 חולים עם דלקת מפרקים שיגרונית (RA) פעילה שטופלו ב- CT-P13 במינון של 3 מ"ג/ק"ג והשווה ל- 304 חולים אשר טופלו ב- (Remicade) Infliximab באותו מינון.

תוצאות המחקר שנמשך 30 שבועות הראה כי CT-P13 הראה יעילות זהה לזו של Infliximab עם פרופיל פרמקוקינטי, אימונוגני ובטיחותי כמו תרופת המקור⁽⁵⁾.

מחקר אחר Planetas שהיה גם רב מרכזי, רב לאומי, אקראי וכפול סמיות, בדק 125 חולים שסבלו מדלקת מקשחת של עמוד השדרה (AS) שטופלו ב- CT-P13 במינון של 5 מ"ג/ק"ג והשווה אותם ל- 125 חולים אשר טופלו ב- Infliximab באותו מינון. גם במחקר זה, אשר נמשך 30 שבועות, נמצא כי CT-P13 הראה פרופיל פרמקוקינטי דומה לזה של Infliximab בחולי AS עם יעילות ובטיחות דומים לתרופת המקור⁽⁶⁾. יש לציין כי לא נערכו כל מחקרים עם תכשירי הביוסיםילר בחולים עם ארטריטיס פסוריאטי (PsA), פסוריאזיס (PSo) או בחולים עם מחלות מעי דלקתיות כמו מחלת Crohn (CD) או דלקת כיבית של המעי (UC).

אישורים והתוויות רשום לתכשירי ביוסימילר בעולם

תכשיר הביוסיםילר הראשון CT-P13 הוא היחיד שאושר עד כה לשימוש על ידי רשות התרופות האירופאיות (EMA) לטיפול במחלות אוטואימוניות דלקתיות. התכשיר אושר לשימוש בהתוויות הבאות דלקת מפרקים שיגרנית (RA), דלקת מפרקים פסוריאטית (PsA), דלקת מקשחת של עמוד השדרה (AS), פסוריאזיס (Pso), מחלת קרוהן (CD) ודלקת כיבית של המעי (UC). רשות הבריאות הקנדית אישרה את השימוש ב- CT-P13 לשימוש בכל ההתוויות האירופאיות למעט ההתוויות לשימוש במחלות דלקתיות /של המעי (CD ו- UC). רשות התרופות האיטלקית הכירה אומנם בחשיבות השימוש בתכשירי ביוסימילר אך הותירה בידי הרופא המטפל את ההחלטה בדבר החלפת תכשיר מקור בתכשיר ביוסימילר ובדבר רישום תכשירי ביוסימילר להתוויות שלא נבדקו במחקר קליני. רשויות הבריאות של המדינות המערביות המובילות באוסטרליה, יפן וארה"ב טרם אישרו את ה- CT-P13 לשימוש.

עמדות איגודים מקצועיים בעולם בנושא ביוסימילר

מספר איגודים מקצועיים בעולם הביעו את דעתם המקצועית בנושא השימוש בתכשירי ביוסימילר במחלות אוטואימוניות דלקתיות. העמדות של האיגודים אלה נוגעות במספר נושאים חשובים שהעיקרי בהם הוא נושא ההחלפה Interchangeability. נושא זה הועלה לדיון נרחב בספרות בייחוד לאור העובדה שההתנהגות הביולוגית של המחלות האוטואימוניות הדלקתיות השונות אינה אחידה ואין אפשרות להקיש על יעילות או בטיחות ממחלה אחת לשנייה. נושאים אחרים שנדונו בהרחבה הם נושא הטיפול בתכשירי ביוסימילר בילדים בהיעדר כל מחקר או ספרות על אוכלוסיה רגישה זו וכמו כן בנושא המעקב והבטיחות לאחר התחלת שיווק התרופות. עמדות אלה באו לידי ביטוי בניירות עמדה של האיגוד האירופאי למחלות מעי דלקתיות (ECCO) ובנייר עמדה משותף של האיגודים הראומטולוגיים, רופאי העור והרופאים הגסטרואנטרולוגיים האיטלקי^(7,8).

מסקנות

לאור הספרות הרפואית ועמדת איגודי בריאות ואיגודים מקצועיים ברחבי העולם המלצות האיגודים העוסקים במחלות אוטואימוניות דלקתיות בנוגע לשימוש בתכשירי ביוסימילר הן:

1. אישור משרד הבריאות לשימוש בתרופות ביוסימילר יבוצע רק במחלות ספציפיות בהן הוכחה יעילות ובטיחות השימוש בתרופה הביוסימילרית הספציפית במחקרים קליניים מבוקרים כמקובל עבור תכשירים ביולוגיים מקוריים.
2. החלטה הטיפולית באשר לתרופה שתינתן בכל שלב תהיה בידי הרופא המקצועי המטפל. לדוגמא: לא ניתן להחליף אדלימומב באינפליקסימב ולהיפך (ביוסימילרי או מקורי).
 - 2.1 החלפת הטיפול לתרופה ביולוגית אחרת תעשה רק על ידי הרופא המקצועי המטפל על פי שיקול דעתו הקליני.
 - 2.2 החלפת הטיפול בחולה שכבר החל בתרופת מקור ביולוגית מסוימת בתכשיר ביוסימילר של אותה תרופה תיאסר עד לקבלת מידע קליני המעיד על בטיחות ויעילות גישה זו.
3. שימוש בתכשירי ביוסימילר בילדים לא יתבצע עד לביצוע מחקרים שיעידו על בטיחותם באוכלוסייה זו.
4. מרשמים לטיפול בתרופות ביולוגיות יירשמו תוך שימוש בשם המסחרי בלבד ולא בשם החומר הפעיל.
5. העלון לרופא של התרופות הביוסימילר יתבסס רק על המידע הספציפי הקיים לתכשיר ולא יועתק מהמידע הכולל בעלון של תכשיר המקור.
6. לתכשיר ביוסימילר שיאושר לשימוש תונהג תוכנית מעקב ודיווח מקומי אחר יעילות ותופעות הלוואי כפי שיתגלו בארץ ובעולם. תוכנית זו תכלול בין היתר חובת רישום השם המסחרי של התכשיר הביולוגי שיינתן במרכז העירוני.

ת ו ר פ ם

- 1) Roger S D: Biosimilars: Current status and future directions Expert Opin Biol Ther 2010; 10; 1011 – 8.
- 2) Chugh P K, Roy V. Biosimilars: Current scientific and regulatory Consideration Curr Clin Pharmacol 2014; 9; 53 -63.
- 3) Leder B, Baca Q J, Golan D E. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification . Nat Rev Drug Discov 2008; 7; 21 – 39.
- 4) Mc Camish M, Woollett G, The state of the art in the development of biosimilars Clin Phrmacol Ther 2012; 91; 405 – 17.
- 5) Yoo D H, 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 administered with methotrexate in patient with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72; 1613 – 20.
- 6) Park W, Haycaj P, Jeka S et al. A randomized double-blind multicenter, parallel – group prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infleximab in patients with ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis. 2013; 72; 1605 – 12.

- 7) Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). JCC 2013; 7; 586 – 9.

- 8) Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G et al. The use of biosimilars in immune – mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology, Italian Society of Dermatology and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease – position paper. Autoimmunity Rev. 2014 (in press).