

Biološka in podobna biološka zdravila za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Biologics and Biosimilars for the treatment of inflammatory bowel disease

Borut Štabuc*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 25–32

Ključne besede: Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, zdravljenje, podobna biološka zdravila

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, treatment, biosimilars

IZVLEČEK

Cilj sodobnega zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo je trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Glavni cilj zdravljenja je zaceljena sluznica črevesja, saj lahko le tako spremenimo naraven potek bolezni, zmanjšamo število ponovitev bolezni, operacij, izboljšamo prognozo in zmanjšamo tveganje za nastanek kolorektalnega raka. Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja mora temeljiti na objektivnih kazalcih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih preiskavah. Biološka zdravila so najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo. Do zacelitve sluznice pride pri eni tretjini bolnikov, pri bolnikih z zgodnjo obliko bolezni pa celo v 80 odstotkih. Podobno biološko zdravilo ima fizikalne, kemijske in biološke lastnosti, ki so zelo podobne lastnostim referenčnega zdravila. Dokazi, pridobljeni v desetih letih kliničnih izkušenj, kažejo, da se podobna biološka zdravila, odobrena

ABSTRACT

The goal of modern treatment of patients with chronic inflammatory bowel disease is a permanent control of inflammation that can be objectively measured by endoscopic, radiological and laboratory examinations. The main goal of treatment is healing of the intestinal mucosa, as this is the only way to change the natural course of the disease, reduce the number of recurrences, surgery, improve the prognosis and reduce the risk of colorectal cancer. The decision to choose the appropriate treatment should be based on objective indicators of disease activity, i.e. endoscopic, imaging and laboratory examinations. Biologics are the most effective medicines for the treatment of patients with chronic inflammatory bowel disease. Mucosa healing occurs in one-third of patients, and in patients with early-onset disease as much as 80%. Biosimilars have physical, chemical and biological properties that are very similar to those of the reference drugs. Evidence from ten years of clinical experience shows that biosimilars authorized through the

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., spec. internist, spec. gastroenterolog, višji svetnik
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

preko Evropske agencije za zdravila lahko enako varna in učinkovita kot druga biološka zdravila, ki se uporabljajo za vse odobrene indikacije.

European Medicines Agency can be used safely and effectively as other biological drugs for all approved indications.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezn (KVČB), ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezn (CB) je bolezen neznane etiologije, za katero je značilno ponavljajoče se vnetje sluznice prebavne cevi, ki lahko vodi v številne zaplete, kot so strikture, fistule, abscesi, odpoved funkcije črevesa in zunaj črevesne oblike bolezn, to je prizadetost sklepov, kože, oči, pljuč in drugih organov.

V Evropi in v svetu incidenca KVČB narašča. V Evropi je incidenca CB od 3,1–14,6 primerov na 100.000 oseb. Incidenca UK je 2,2–14,3 na 100.000 oseb. Ocenjujejo, da prevalenca v Evropi presega 0,3 %, kar pomeni okoli tri milijone obolelih. Na podlagi epidemiološke raziskave med zdravniki družinske medicine ocenjujemo, da incidenca v Sloveniji narašča pri otrocih in pri odraslih. Incidenca CB je 7,4 na 100 000, UK pa 8,9 na 100 000 prebivalcev. Prevalenca KVČB je 370,2/100.000 prebivalcev (1).

Na KVČB posumimo pri bolniku s kronično drisko, ki je lahko krvava, z bolečinami v trebuhu, anemijo in malabsorpcijo. Pri vsaj tretjini bolnikov so prisotne tudi zunaj črevesne manifestacije bolezn, t.j. prizadetost sklepov, kože in oči (2). Za postavitev diagnoze je potreben endoskopski pregled prebavil, pri katerem odvezamo biopsije za patohistološki pregled. Pri endoskopskem pregledu ocenjujemo stopnjo vnetja sluznice po validiranih točkovnikih. Za UK najpogosteje uporabljamo Mayev endoskopski točkovnik za CB pa SES-CD (angl. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) in Rutgeerts-ov točkovnik za oceno ponovitve bolezn po kirurški resekciji. Dodatno si pomagamo z laboratorijskimi (C reaktivni protein in kalprotektin v blatu) in slikovnimi preiskavami (magnetnoresonančna enterografija, računalniška tomografija in ultrazvočni pregled črevesja) (2–5).

Pred zdravljenjem moramo glede na klinične, laboratorijske, slikovne in endoskopske izvide oceniti kakšen bo potek bolezn. Napovedni dejavniki za agresivno potekajočo CB so starost manj kot 40 let ob postavitvi diagnoze, prisotnost perianalnih lezij, zgodnja stenozantna ali penetrantna oblika bolezn, huda prizadetost tankega črevesa ali zgornjih prebavil, potreba po zgodnjem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi in globoke razjede vidne pri endoskopskem pregledu. Napovedni dejavniki za agresivno potekajoči UK so nizka starost bolnika ob postavitvi diagnoze, prizadetost sluznice celotnega debelega črevesa, pridružen primarni sklerozirajoči holangitis, potreba po zgodnji hospitalizaciji in potreba po zgodnjem parenteralnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi.

Pred začetkom zdravljenja z imunosupresivi ali biološkimi zdravili moramo izključiti okužbo z virusi hepatitisa B in C ter HIV. Za izključitev latentne tuberkuloze naredimo tuberkulozni kvantiferonski test. Glukokortikoidi, ki so običajno prvo zdravljenje hudega zagona bolezn lahko vplivajo na rezultat kvantiferonskega testa zato moramo kvantiferonski test narediti pred uvedbo glukokortikoidov (3–6).

Operativno zdravljenje je indicirano pri življenjsko ogrožajočih zapletih, kot sta toksični kolitis ali predrtje črevesja, ter pri lokalnih zapletih, kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi, in tam, kjer nam z zdravili ne uspe obvladati hudega vnetja.

Medikamentozno zdravljenje je usmerjeno v indukcijo remisije in njeno vzdrževanje. Še pred kratkim je bil cilj zdravljenja usmerjen predvsem v klinično remisijo, kar pri UK pomeni odsotnost krvi na blatu in normalizacijo števila stolic, pri CB pa odsotnost bolečine v trebuhu in normalizacijo števila stolic. Cilj sodobnega zdravljenja KVČB zajema poleg samega nadzora in lajšanja simptomov tudi načelo zdravlje-

nja do cilja (*angl.* "treat to target"), ki vključuje trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Cilj zdravljenja je odvisen od trajanja, agresivnosti in zapletov bolezni, ter od predhodnega zdravljenja.

Pri bolnikih v zgodnji fazi bolezni, pri katerih bolezen traja manj kot 18 mesecev in nimajo zapletov, kot so stenoze, fistule in abscesi, in niso bili zdravljeni z imunosupresivnimi ali biološkimi zdravili, je cilj zdravljenja globoka remisija, kar pomeni odsotnost znakov in simptomov bolezni, normalnih kazalnikov vnetja (C reaktivni protein, kalprotektin) ter endoskopsko vidno zacelitev sluznice črevesa. Ta cilj lahko dosežemo z intenzivnim zdravljenjem z imunosupresivi in predvsem z biološkimi zdravili. Zgodnje intenzivno zdravljenje z biološkimi zdravili (koncept »top down«) zagotavlja najvišjo stopnjo globokih remisij. Pri bolnikih kjer bolezen traja več kot 18 mesecev in so prisotni zapleti bolezni ter so že bili zdravljeni z imunosupresivi ali biološkimi zdravili je cilj zdravljenja preprečevanje napredovanja bolezni, saj globoka remisija večinoma ni več mogoča zaradi predhodne trajne okvare sluznice oziroma stene prebavne cevi. Z zdravljenjem do cilja, po meri bolnika (STRIDE - Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease) lahko dolgoročno spremenimo naravni potek in izhod bolezni. Zmanjša se število ponovitev bolezni, operacij, izboljša se prognoza in zmanjša tveganje za nastanek kolorektalnega raka (7).

Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja temelji na objektivnih kazalnikih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih izvidih. Glede na naravni potek bolezni, vsi bolniki s KVČB ne potrebujejo zgodnjega zdravljenja z biološkimi učinkovinami. Z rednim merjenjem metabolitov zdravil v krvi in z endoskopsko evalvacijo lahko zdravljenje optimiziramo bodisi z dvigom odmerka zdravila ali z zamenjavo zdravil (2–6).

Pri medikamentoznem zdravljenju uporabljamo **5-aminosalicilate** (mesalazin, sulfasalazin), ki so zdravljenje izbora predvsem za blago potekajoči UK,

lokalne glukokortikoide, kot so budezonid rektalna pena in rektalne hidrokortizonske svečke, **sistemske glukokortikoide** ko so metilprednizolon, hidrokortizon in budenozid, **imunosupresive**, kot so azatioprin in njegov metabolno aktivni derivat 6-metilmerkaptopurin (6-MMP) in metotreksat, ter **biološka zdravila** (8).

BIOLOŠKA ZDRAVILA

Biološko zdravilo je zdravilo, ki je izdelano ali pridobljeno iz živih celic. Delujejo usmerjeno, kar pomeni, da na ne-tarčna tkiva ne učinkujejo, če ne vsebujejo enakih signalnih molekul kot tarčno tkivo. Biološka zdravila so pomagala spremeniti življenje na bolje milijonom bolnikov s številnimi onesposablajočimi in smrtno nevarnimi boleznimi, kot so rak, revmatoidni artritis, anemija, kronična vnetna črevesna bolezen, sladkorna bolezen in luskavica (8, 9). Biološka zdravila so najbolj učinkovita zdravila za indukcijo in vzdrževanje remisije pri bolnikih s KVČB. Po pravilni optimizaciji lahko pri bolnikih z zgodnjo obliko KVČB zacelijo sluznico pri do 80 % bolnikov. Za zdravljenje z njimi se odločamo, glede na klinične prognostične dejavnike kot so razširjenost, trajanje, resnost bolezni, morebitne pridružene bolezni in dejavnike, ki napovedujejo hud potek bolezni.

1. Zaviralci TNF- α (infliksimab, adalimumab)

Za zdravljenje CB sta registrirana dva zaviralca TNF- α , infliksimab (Remicade) in adalimumab (Humira), za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab (Simponi). Infliksimab je himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo. Adalimumab in golimumab sta humanizirani monoklonski protitelesi z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. V Sloveniji so registrirana štiri infliksimabu podobna biološka zdravila: Flixabi, Inflektra, Remsima in Zessly, ter štiri adalimumabu podobna biološka zdravila: Amgevita, Imraldi, Hulio in Hyrimoz.

Zaviralci TNF- α se vežejo s fragmentom Fab na topni TNF- α in membransko vezani TNF- α , ki je izražen

na številnih imunskih celicah. Z vezavo topnega TNF- α neposredno zavirajo provnetno delovanje TNF- α na številne imunске celice, z vezavo na membransko vezani TNF- α povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije. Priporočen režim odmerjanja je predstavljen v tabeli 1.

Tabela 1. Režim odmerjanja in neželeni učinki zaviralcev TNF- α (10, 11)

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Infliksimumab	5 do 10 mg/kg i.v. Indukcija: dan 0, 2. teden, 6. teden Vzdrževanje: vsakih 8 tednov	Preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina v sklepih,
Adalimumab	Indukcija: dan 0 160 mg, 2. teden 80 mg, 4. teden 40 mg s.c. Vzdrževanje: 40 mg s.c. vsaka dva tedna	tiščanje v prsih, hipo-/hipertenzija, dispneja, mialgije, artralgije, srčno popuščanje, bakterijske, virusne in
Golimumab	Dan 0 200 mg, 2. teden 100 mg, nato 100 mg s.c. vsakih 28 dni pri telesni teži > 80 kg oz. 50 mg vsakih 28 dni pri telesni teži < 80 kg	glivične okužbe, tuberkuloza, reaktivacija virusa hepatitisa B, tveganje za rakave bolezni.

Uspešnost zdravljenja z zaviralci TNF- α se oceni po treh mesecih. Če se doseže klinična remisija bolezni, se zdravljenje redno ponavlja, lahko več let. Bolnike, ki se zdravijo z infliksimumabom, redno kontrolirajo pri gastroenterologu vsakih osem tednov, tiste, ki prejema adalimumab ali golimumab, pa vsake tri mesece. Redno se preverjajo tudi laboratorijski parametri, nivoji zdravila v krvi in prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu (3, 4). Pred uvedbo zdravljenja opravimo presejanje za tuberkulozo, okužbo s hepatitisom B in C ter HIV (humani virus imunске pomakljivosti). Pred uvedbo zdravljenja priporočamo cepljenje proti hepatitisu B, pnevmokoku, VZV (Varicella Zoster Virus) v primeru negativne anamneze in

serologije, HPV (Humani Papiloma Virus) pri bolnikih mlajših od 25 let. Cepljenje se izvede v mirnem obdobju bolezni. Svetuje se sezonsko cepljenje proti gripi.

Pri več kot tretjini bolnikov pride do zacelitve sluznice, to je globoke remisije. Deset odstotkov bolnikov ne odgovori na indukcijsko zdravljenje (**primarna rezistenca**). Pri vsakem drugem bolniku se med zdravljenjem učinek zdravila izgubi (**sekundarna odpoved**), zaradi česar moramo odmerke zdravila povečevati ali zdravilo ukiniti. Med dejavnike, ki vplivajo na nezadosten učinek zaviralcev TNF- α , so najpomembnejši nizke serumske koncentracije zdravila in prisotnost protiteles proti zaviralcem TNF- α , ki so posledica imunskega odgovora. S prilagajanjem odmerkov zaviralcev TNF- α na podlagi izmerjenih koncentracij lahko pomembno povečamo učinkovitost zdravljenja. Ob slabitvi odziva je mogoče skrajšati interval med posameznimi odmerki. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, se priporoča zamenjava terapije.

Številne raziskave so dokazale, da je zdravljenje z zaviralci TNF- α v kombinaciji z imunomodulatorji (tiopurin ali metotreksat) uspešnejše kot zdravljenje z zaviralci TNF- α . Novejše raziskave so dokazale, da je lahko zdravljenje z zaviralci TNF- α , pri katerem so odmerki prilagojeni glede na izmerjene koncentracije učinkovine v serumu, enako učinkovito in imajo manj neželenih učinkov kot kombinirano zdravljenje.

Zaradi visoke cene teh zdravil in neželenih učinkov uporabljamo zaviralce TNF- α po dokazani neučinkovitosti in/ali neprenašanju tiopurinov ali metotreksata, kadar je zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi neučinkovito in pri bolnikih z bolj agresivnim potekom bolezni (2–4).

2. Zaviralci integrinov

Vedolizumab (Entyvio), humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo, se veže na humani integrin $\alpha4\beta7$, ki je izražen na celicah T pomagalkah v črevesju. Z vezavo na integrin $\alpha4\beta7$ na nekaterih limfocitih zavira adhezijo limfocitov na mukozno adresinsko celi-

čno adhezijsko molekulo (MAdCAM-1-angl. "mucosal addressin cell adhesion molecule-1"), ki je izražena predvsem na črevesnih endotelijskih celicah in ima pomembno vlogo pri nastanitvi limfocitov T v tkiva v prebavni cevi. Zaradi selektivnega zaviranja imunske odzivnosti v črevesu, zdravilo ne učinkuje na druge organe in ima zato malo neželenih učinkov. Vedolizumab se uporablja za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB predvsem pri odraslih bolnikih. Aplicira se intravensko, v odmerkih 300 mg na ničti, drugi in šesti teden, nato pa vsakih osem tednov. Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, kreatinin in jeterne teste, narediti kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in jetrne encime vsakih tri do šest mesecev.

Učinkovitost in varnost vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim UK so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila učinkovitost v šestem in 52. tednu (GEMINI I). Učinkovitost in varnost vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivno CB so vrednotili v dveh študijah (GEMINI II in III). V študiji GEMINI I je bilo 52. teden zdravljenja 42 % bolnikov v klinični remisiji. Pri 52 % bolnikov so ugotovili zacelitev sluznice. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bile okužbe (npr. nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa in sinusitis), glavobol, navzea, pireksija, utrujenost, kašelj in artralgija (12, 13).

Novejše raziskave so pokazale, da s skrajšanjem intervala med posameznimi odmerki lahko pomembno povečamo učinkovitost zdravljenja (14). Vedolizumab v nasprotju z zaviralci TNF- α ne poveča bistveno možnosti za okužbe, zato ima prednost pred zaviralci TNF- α pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so imeli resne okužbe z zaviralci TNF- α . Če pri bolnikih z UK v 10. tednu in pri bolnikih s CB v 14. tednu ni klinične remisije, je treba skrbno presoditi o nadaljevanju zdravljenja (11).

3. Zaviralci interleukinov

Ustekinumab (Stelara) je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1K, ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukina 12 (IL-12) in interleukina 23 (IL-23). S tem je preprečena vezava p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki je na površini imunskih celic in posledično zavirata biološka aktivnost IL-12 in IL-23. Zdravilo zavira vstop naivnih T-celic in s tem njihovo diferenciacijo v limfocite Th1 in Th17, ki so osrednje celice v patogenezi KVČB. Ustekinumab se uporablja za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB.

Zaviralce interleukinov praviloma uporabljamo ob dokazani neučinkovitosti in/ali neprenašanju imunosupresivov, kadar je zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi neučinkovito in pri bolnikih z bolj agresivnim potekom bolezni. Zdravljenje z ustekinumabom se vedno začne z enkratnim intravenskim odmerkom, 6 mg na kg telesne teže. Vzdrževalni odmerki, ki sledijo, se aplicirajo v obliki podkožnih injekcij, 90 mg na osem do 12 tednov. Če pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi do 16. tedna, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, kreatinin in jeterne teste, kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Svetuje se cepljenje proti hepatitisu B, pnevmokoku, HPV in enkrat letno proti gripi. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in jetrne encime vsakih tri do šest mesecev.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno CB (Dve 8-tedenski študiji intravenske indukcije zdravila UNITI-1, UNITI-2, ki jima je sledila 44-tedenska IM-UNITI) (15). Pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim UK je bila narejena študija intravenskega indu-

kcijškega zdravljenja (z nazivom UNIFI-I) s trajanjem zdravljenja do 16 tednov (16). Tej študiji je sledila 44-tedenska randomizirana študija subkutanega vzdrževalnega zdravljenja (z nazivom UNIFI-M), kar je skupaj najmanj 52 tednov zdravljenja. V študiji UNIFI-M, 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku, so pri bolnikih na 90 mg subkutanem odmerku, vsakih osem tednov klinično remisijo ugotovili pri 48 % bolnikov, in zacelitev sluznice pri 51 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali je bila huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso.

4. Zaviralci JAK kinaze

Tofacitinib (Xeljanz) je močan selektivni zaviralec encimov iz družine JAK. V človeških celicah tofacitinib prednostno zavira prenašanje signalov prek heterodimernih citokinskih receptorjev, povezanih z JAK3 in/ali JAK1 in tako vpliva na transkripcijo DNK v jedru celice. Tofacitinib z zaviranjem kinaz JAK1 in JAK3 oslabi signaliziranje interlevkinov (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ter interferonov tipa I in II, kar povzroči spremembo imunskega in vnetnega odziva. Tofacitinib je registriran za zdravljenje UK, ni pa registriran za zdravljenje CB (17). Priporočeni odmerek je 10 mg oralno dvakrat na dan za 8-tedensko indukcijsko zdravljenje in 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje. Bolniki, ki po osmih tednih ne dosežejo ustrezne koristi zdravljenja, lahko indukcijski odmerek 10 mg dvakrat na dan prejemajo še dodatnih osem tednov (skupaj torej 16 tednov), čemur sledi 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje. Indukcijsko zdravljenje s tofacitinibom je treba prekiniti pri vsakem bolniku, pri katerem po 16 tednih ne opazimo nobene koristi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se odziv na vzdrževalno zdravljenje s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan zmanjša, je lahko koristno povečanje odmerka na 10 mg dvakrat na dan.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, diferencialno krvno sliko (DKS), lipidogram, kreatinin in jeterne teste, kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in DKS na štiri do osem tednov, lipidogramin po osmih tednih. Po tem so redne kontrole krvi vsake tri do šest mesecev.

Učinkovitost in varnost tofacitiniba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim UK so ocenili v treh multicentričnih, dvojno slepih, randomiziranih in s placebom nadzorovanih preizkušanjih: dveh identičnih preizkušanjih indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 in OCTAVE Induction 2), ki jima je sledilo 1 preizkušanje vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain). Po indukcijskem zdravljenju so pri polovici bolnikov ugotovili klinični odziv, klinično remisijo pri eni četrtini bolnikov, izboljšanje endoskopskega videza sluznice pri eni tretjini bolnikov. Po 52 tednu zdravljenja je imelo klinično remisijo 40,6 % bolnikov, izboljšanje endoskopskega videza sluznice 45,7 % bolnikov in globoko remisijo 16,8 % bolnikov z UK. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so v preizkušanjih indukcijskega zdravljenja prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so bili glavobol, nazofaringitis, navzea in artralgijska. Bolniki, ki prejemajo tofacitinib imajo večje tveganje za vensko tromboembolijo in povečano tveganje za resne in smrtne okužbe ter herpes zoster. Če zdravljenje s tofacitinibom prekinemo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja z njim (18).

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Biološka zdravila so izdelana z uporabo kompleksnih živih celic, zato se vsa deloma razlikujejo med seboj. Ker so tako kompleksna, se lahko razlikujejo celo posamezne proizvodne serije. Podobna biološka zdravila so biološka zdravila, ki se tržijo po izteku patenta referenčnega biološkega zdravila in so namensko izdelana tako, da so zelo podobna oz. primerljiva z referenčnim zdravilom. Vsebujejo enako zdravilno

učinkovino, izdelujejo jih po enakih standardih ter zagotavljajo primerljivo varnost, učinkovitost in kakovost kot že obstoječa in odobrena referenčna biološka zdravila. Pred odobritvijo trženja mora proizvajalec podobnega biološkega zdravila varnost, učinkovitost in imunogenost pri bolnikih dokazati s kliničnimi študijami, v katerih podobno biološko zdravilo primerja z referenčnim biološkim zdravilom (19).

EKSTRAPOLACIJA INDIKACIJ

Pravila Evropske agencije za zdravila (EMA) določajo, da mora dokumentacija o podobnem biološkem zdravilu vsebovati podatke o visoki podobnosti v fizikalno-kemičnih in bioloških značilnostih v primerjavi z originalnim zdravilom. Narejeni morata biti klinična raziskava farmakokinetičnih učinkov ter raziskava učinkovitosti in varnosti. Vsaka izmed teh študij mora biti narejena za katero izmed indikacij, ki je odobrena za originalno biološko zdravilo. V določenih primerih je treba na zahteve regulatornih organov potrebno izvesti dodatne analize, ki potrdijo klinično podobnost podobnega in referenčnega zdravila. Če je učinek dokazan za eno indikacijo, je uporaba zdravila lahko ekstrapolirana tudi za druge bolezni, brez dodatnih študij (20).

IMUNOGENOST

Zaradi zapletene zgradbe bioloških zdravil lahko telo kompleksne proteinske molekule prepozna kot tujek kar sproži neželen imunski odziv oz. nastanek protiteles proti biološkemu zdravilu. Resne reakcije zaradi povečanega imunskega odziva so zelo redke. Najpogosteje imunski odziv na biološko zdravilo ni povezan s kliničnimi posledicami. Zaradi protiteles, ki so usmerjena proti zdravilu, lahko pride do zmanjšane učinkovitosti, nevtralizacije biološkega zdravila in alergijskih reakcij. Na imunogenost lahko vplivajo značilnosti zdravila (npr. sprememba strukture beljakovine ali tvorba agregatov lahko nastaneta med nepravilnim skladiščenjem ali prevozom), enako tudi dejavniki, povezani z zdravljenjem (npr. tveganje se lahko razlikuje glede na to, ali se zdravilo aplicira podkožno ali intravensko, ali na to, ali gre za režim nepre-

kinjenega ali intermitentnega zdravljenja), ter dejavniki, povezani s pacientom ali boleznijo (npr. starost, genetski in imunski status ali sočasna zdravljenja). Izkušnje kažejo, da je po spremembi postopka proizvodnje biološkega zdravila škodljiv imunski odziv malo verjeten. Prva tako je malo verjetno, da bi škodljiva imunogenost nastala po preklopu med visoko podobnimi biološkimi zdravili (21). Regulatorni organi vedno spremljajo imunogenost biološkega zdravila, po njegovem prihodu na trg. To je pomembno predvsem zato, da se ugotovijo redke imunske reakcije, ki jih lahko odkrijejo šele po daljšem obdobju spremljanja večjega števila pacientov.

VARNOST

Za spremljanje varnosti podobnih bioloških zdravil se uporabljajo enake zahteve kot za vsa biološka zdravila. Posebnih zahtev, ki bi veljale samo za podobna biološka zdravila ni. Proizvajalci bioloških in podobnih bioloških zdravil morajo pripraviti načrt obvladovanja tveganja ob prihodu zdravila na trg. Načrt za obvladovanje tveganj za podobno biološko zdravilo temelji na znanju in izkušnjah, pridobljenih z referenčnim zdravilom. Načrt mora med drugim vsebovati načrt preprečevanja in minimaliziranja tveganj, zbiranja vseh varnostnih informacij ter predvidene študije za odgovore na varnostna vprašanja in vrzeli v znanju. V zadnjih desetih letih v sistemu EU za spremljanje varnosti ni bila ugotovljena nobena pomembna razlika v vrsti, resnosti ali pogostnosti neželenih učinkov med podobnimi biološkimi zdravili in njihovimi referenčnimi zdravili, zato njihova uporaba pri bolnikih, ki še niso prejeli referenčnega zdravila ni sporna. Več dilem je pri preklopu (ang. switch), kjer referenčno zdravilo, ki ga redno prejema bolnik s kronično boleznijo, zamenjamo za podobno biološko zdravilo z enako terapevtsko učinkovitostjo. Enaka učinkovitost, varnost in imunogenost zdravila po preklopu morajo biti dokazani z dodatnimi kliničnimi študijami. V literaturi se kopičijo podatki o možnosti enkratnega preklopa, ki ne vpliva na varnost, učinkovitost in imunogenost, medtem ko je študij o večkratnih preklopih med podobnimi biološkimi zdravili oziroma referenčnim zdravilom za zdaj zelo malo.

Odločitev o odobritvi uporabe podobnih bioloških in njihovih referenčnih zdravil v smislu njihove medsebojne zamenljivosti (tj. preklopa in lekarniškega zamenjevanja) se ob upoštevanju priporočil Evropske agencije za zdravila sprejme na nacionalni ravni (19).

NOCEBO UČINEK

Mnogi pacienti in zdravniki še vedno dvomijo o učinkovitosti in varnosti podobnih bioloških zdravil. Pogosto nižjo ceno podobnih bioloških zdravil povezujejo z nižjo kakovostjo. Nocebo v nasprotju s placebo pomeni negativna pričakovanja za izid zdravljenja z novim zdravilom. Tako lahko bolniki subjektivno ocenijo, da je zdravljenje z novim, cenejšim zdravilom manj učinkovito in ima več neželenih učinkov, saj pričakovanja bolnika pred samim zdravljenjem pomembno vplivajo na končni izid zdravljenja. Pacientova negativna pričakovanja lahko povzročijo nastanek negativnih simptomov. V študijah, v katerih so bili pacienti in zdravniki seznanjeni z zamenjavo referenčnega s podobnim biološkim zdravilom, je v nasprotju s pacienti, ki z zamenjavo niso bili seznanjeni, več pacientov prekinilo zdravljenje, ker so ocenili, da ima zdravljenje s podobnimi biološkimi zdravili več neželenih učinkov in da je manj učinkovito. Pri predpisovanju podobnih bioloških zdravil moramo biti še posebej previdni tam, kjer učinek zdravljenja z referenčnim zdravilom popušča, saj lahko ob poslabšanju boleznih pacienti novo nastale težave nepravilno pripišejo novemu zdravilu. V izognitev nocebo učinka pri uvajanju ali preklopu podobnih bioloških zdravil sta pomembni dobra izobrazba zdravstvenega osebja in dobra komunikacija s pacienti.

Literatura

1. Baraga D., Cvetko T., Ferkolj I. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog* 2014; 18 (suppl):10–17.
2. Drobne D., Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen - Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen. *Interna medicina* 5 izd. (Ur. Košnik M, Štajer D): Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo: Buča 2018; 579–86.
3. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1; 11(7):769–84.
4. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan; 11(1):3–25.
5. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 135–49.
6. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug; 10(8):873–85.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 1324–38.
8. European Commission. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native>.
9. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/MedicineQA/2009/12/WC500020062.pdf.
10. Drobne D, Drnovšek J. Sodobno zdravljenje KVČB. *Gastroenterolog* 2017; 2: 94–105.
11. Drobne D. Novi pristopi k zdravljenju KVČB z biološkimi zdravili: anti-integrinske molekule. *Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB* 2016; 21–2.
12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
14. Hanžel J, Sever N, Ferkolj I, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal* 2019; 7(6):741–9.
15. Feagan BG, Sandborn WJ., Christopher Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946–60.
16. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381:1201–14.
17. Panés J, D'Haens GR, Higgins PDR, et al. Long-term safety and tolerability of oral tofacitinib in patients with Crohn's disease: results from a phase 2, open-label, 48-week extension study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Feb; 49(3):265–76.
18. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723–36.
19. Evropska agencija za zdravila: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/ CHMP/ BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
20. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83–91.
21. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124(22):3191–6.