ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 15.12.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 20.12.2025

© Akademia Medycyny

Lek biopodobny do denosumabu wskazany w osteoporozie
A biosimilar to denosumab indicated for osteoporosis

Edyta Szałek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (https://ror.org/02zbb2597)

Streszczenie

Wprowadzenie na rynek lekowy leków biopodobnych (ang. *biosimilars*) niewątpliwie zwiększyło pacjentom dostęp do nowoczesnych i skuteczniejszych terapii wielu chorób przewlekłych, takich jak np. cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, czy osteoporoza. Warto podkreślić, że rejestracja leku biopodobnego nie opiera się na prostych badaniach biorównoważności, typowych dla leków generycznych. Proces ten wymaga czasochłonnych i kompleksowych badań porównawczych, które obejmują zarówno część przedkliniczną, jak i kliniczną. Poza oceną parametrów farmakokinetycznych, szczególną uwagę przypisuje się wynikom dotyczącym farmakodynamiki, profilu bezpieczeństwa, skuteczności i immunogenności, które wykonane są w znaczących liczebnie grupach pacjentów/ochotników. Dokładny zakres tych badań jest opisany w szczegółowych wytycznych, opracowanych dla poszczególnych leków przez Europejską Agencję Leków (EMA), która jest agencją odpowiedzialną za rejestrację, a następnie za monitorowanie bezpieczeństwa tej grupy leków w ramach złożonych działań składających się na proces farmakowigilancji. Wysoką jakość zatwierdzonych leków biopodobnych potwierdza wspólne oświadczenie EMA i HMA (Grupa Szefów Agencji Leków) dotyczące ich zamienności z lekami referencyjnymi. W artykule przedstawiono proces rejestracji biopodobnego denosumabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym wskazanym w terapii osteoporozy. *(Farm Współ 2025; 18: 318-324) doi: 10.53139/FW.20261901*

Słowa kluczowe: lek biologiczny, lek biopodobny, wytyczne Europejskiej Agencji Leków, osteoporoza, denosumab

Abstract

The introduction of biosimilars to the pharmaceutical market has undoubtedly increased patients' access to modern and more effective therapies for many chronic diseases, such as diabetes, rheumatoid arthritis, Crohn's disease and osteoporosis. It is worth noting that the registration of a biosimilar is not based on simple bioequivalence studies, typical for generic medicines. The process requires time-consuming and comprehensive comparative studies, which include both preclinical and clinical parts. In addition to the assessment of pharmacokinetic parameters, particular attention is paid to the results concerning the pharmacodynamics, safety, efficacy and immunogenicity profile, which are performed in numerically significant groups of patients/volunteers. The exact scope of these studies is described in detailed guidelines developed for individual medicines by the European Medicines Agency (EMA), which is the agency responsible for the registration and subsequent safety monitoring of this group of medicines as part of the complex activities that make up the pharmacovigilance process. The high quality of approved biosimilars is confirmed by a joint statement from the EMA and the HMA (Heads of Medicines Agencies) on their interchangeability with reference medicines. The article presents the registration process for biosimilar denosumab, a monoclonal antibody indicated for the treatment of osteoporosis. *(Farm Współ 2025; 18: 318-324) doi: 10.53139/FW.20261901*

Keywords: biological medicine, biosimilar medicine, European Medicines Agency guidelines, osteoporosis, denosumab

ORCID: Edyta Szałek 0000-0002-3566-6350

Leki biologiczne (biofarmaceutyki), w tym leki biopodobne, są obecnie szeroko wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych, w onkologii i hematologii, a także w wybranych schorzeniach metabolicznych i endokrynologicznych, gdzie odgrywają kluczową rolę w terapiach celowanych. Pierwszy lek biopodobny zawierający somatotropinę został zarejestrowany 20 lat temu (w 2006 roku), co oznacza, że proces rejestracji tej grupy leków jest już dobrze poznany [1]. Niezbędne badania, które powinny być wykonane przy wprowadzaniu na rynek lekowy preparatu biopodobnego są szczegółowo opisane w wytycznych opracowanych przez ekspertów Europejskiej Agencji Leków [2]. Co należy podkreślić, rejestracja leku biopodobnego nie opiera się na prostych badaniach biorównoważności, typowych dla leków generycznych, które mimo swojej różnorodności są rejestrowane najczęściej w oparciu o wyniki analizy farmakokinetycznej lub tylko badań *in vitro*. Do porównania farmakokinetyki (PK) leku referencyjnego i generycznego służy ocena ich pierwszorzędowych (C_{max}, AUC_t) oraz drugorzędowych parametrów PK ($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}inf}$, t_{max}, k_{el}, $t_{1/2}$), których akceptowalne różnice są dokładnie opisane w nowej wytycznej *ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms*, obowiązującej od stycznia 2025 roku [3]. Niebawem pojawią się także kolejne części tych rekomendacji tj. M13B - dotyczące przede wszystkim zwolnień z badań biorównoważności *in vivo* (tzw. *biowaivers*) oraz M13C - dla leków o dużej zmienności (ang. *highly variable drugs*) i leków o wąskim indeksie terapeutycznym [4]. Lek generyczny stanowi dokładnie tą samą substancję, w tej samej dawce i postaci, dlatego proces jego dopuszczenia na rynek lekowy może być bardzo uproszczony. Oczywiście lek generyczny może zostać zarejestrowany po okresie wyłączności danych i wyłączności rynkowej preparatu referencyjnego. Niedawno wypracowane rozwiązania w ramach *Pakietu Farmaceutycznego*, który stanowi największą unijną reformę prawa farmaceutycznego, podtrzymały okres wyłączności danych 8 lat, natomiast okres wyłączności rynkowej został skrócony do jednego roku. Skrócenie tego okresu przyspieszy dostęp pacjentów Unii Europejskiej do nowych leków [5].

Proces rejestracji leku biopodobnego, w odróżnieniu od leku generycznego, wymaga czasochłonnych i kompleksowych badań, na które składają się:

- badania jakości farmaceutycznej,
- porównawcze badania jakościowe,
- porównawcze badania przedkliniczne (z uwzględnieniem przede wszystkim technik *in vitro*, a w niektórych przypadkach są to badania na modelu zwierzęcym),
- porównawcze badania kliniczne.

W tych ostatnich, w celu wykazania braku klinicznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi produktami, poza oceną **farmakokinetyki**, szczególną uwagę przypisuje się wynikom z:

- badań **farmakodynamiki** (PD), które polegają na porównaniu czułych parametrów farmakodynamicznych odzwierciedlających mechanizm działania leku;
- oceny profilu **bezpieczeństwa** leku biopodobnego i referencyjnego, która polega na analizie częstości, charakteru i nasilenia działań niepożądanych, w tym działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, reakcji w miejscu podania oraz zdarzeń immunologicznych;
- oceny **skuteczności** obu leków, która opiera się na porównaniu wcześniej zdefiniowanych, czułych klinicznych lub farmakodynamicznych punktów końcowych w celu wykazania równoważności terapeutycznej;
- badania **immunogenności,** które obejmuje m.in. ocenę częstości występowania ADA (przeciwciał przeciwlekowych), określenie miana przeciwciał i ich charakteru, ustalenie, czy są to przeciwciała neutralizujące (NAb), sprawdzenie, czy obecność ADA/NAb obniża skuteczność terapeutyczną, wpływa na farmakokinetykę, zwiększa ryzyko działań niepożądanych porównywanego leku biopodobnego i referencyjnego [1].

Dokładny zakres tych badań jest opisany w szczegółowych wytycznych, opracowanych dla poszczególnych leków przez Europejską Agencję Leków (EMA), która jest agencją odpowiedzialną za rejestrację, a następnie za monitorowanie bezpieczeństwa tej grupy leków w ramach złożonych działań składających się na proces farmakowigilancji [6]. Wysoką jakość zatwierdzonych leków biopodobnych potwierdza wspólne oświadczenie EMA i HMA (ang. *Heads of Medicines Agencies*; Szefowie Agencji Leków z państw UE i EOG), z roku 2022, dotyczące ich zamienności z lekami referencyjnymi [7]. Decyzje o zamienności, substytucji i *switchingu* (np. w aptece lub w praktyce klinicznej) nadal pozostają w kompetencji krajowej, jednak oświadczenie to pokazuje wspólne stanowi-

sko naukowo-regulacyjne, które potwierdza, że leki biopodobne zatwierdzone w UE, mogą być uznane za zamienne z lekami referencyjnymi z punktu widzenia jakości, skuteczności i bezpieczeństwa.

Lek biopodobny wykazuje wysokie podobieństwo do referencyjnego leku biologicznego. To biopodobieństwo, wg definicji EMA, oznacza „duże podobieństwo do referencyjnego leku biologicznego pod względem struktury chemicznej, aktywności biologicznej i skuteczności, bezpieczeństwa oraz profilu immunogenności głównie w oparciu o kompleksowe badania porównywalności", wymienione powyżej [1]. Do leków biologicznych zaliczamy m.in. rekombinowaną insulinę, ludzki hormon wzrostu, czynniki krzepnięcia, czynniki wzrostu, szczepionki, przeciwciała monoklonalne. Te ostatnie, ze względu na swoją skuteczność, są coraz szerzej stosowane w terapii chorób przewlekłych, jednak z powodu wysokiej ceny są często niedostępne dla wielu pacjentów. Pojawienie się jednak leków biopodobnych zwiększa szansę pacjentów na nowoczesną i skuteczną terapię. Jedną z chorób przewlekłych wymagającej długotrwałego leczenia, w którym leki biologiczne odgrywają istotną rolę, jest osteoporoza.

Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy podała, że w 2019 roku w Polsce na osteoporozę chorowało prawie 2 miliony osób (80% to kobiety), a tylko 6% otrzymywało adekwatne leczenie. Brak odpowiedniej terapii może skutkować ryzykiem złamań i w konsekwencji większą śmiertelnością. Kluczowe w doborze leku jest określenie grupy ryzyka złamań danego pacjenta po uwzględnieniu:

- wystąpienia złamania niskoenergetycznego (złamanie w lokalizacjach głównych po niewspółmiernie małej sile wywołującej),
- wartości T-score (wskaźnik z densytometrii, porównujący gęstość kości pacjenta ze szczytową masą kostną zdrowych młodych osób). Im niższa jest wartość T-score, czyli jest bardziej ujemna, tym niższa jest masa kostna i występuje wyższe ryzyko złamań,
- wyniku oceny ryzyka złamania wg narzędzia FRAX (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*) dla populacji polskiej (FRAX PL) [8].

Grupy leków wykorzystywanych do leczenia osteoporozy w Polsce przedstawiono w tabeli I.

Ogólnie leki te można podzielić na działające antyresorpcyjnie (bifosfoniany, denosumab) oraz anabolicznie (romosozumab). Taki podział tłumaczy dobór odpowiedniego leku w terapii sekwencyjnej, która polega na podaniu wymienionych leków w odpowiedniej kolejności i przez właściwy czas. Leczenie osteoporozy powinno uwzględniać suplementację wapniem (do 1000 mg/d) i witaminą D3 (800–2000 IU/d) [9]. Dobór leku w osteoporozie wynika przede wszystkim z ustalonego ryzyka złamań: bardzo wysokiego, wysokiego, średniego lub niskiego, co dokładnie zostało przedstawione w *Zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce*, z 2022 roku (tabela II) [8].

Tabela I. Leki stosowane w Polsce w terapii osteoporozy [8]
Table I. Medications used in Poland for the treatment of osteoporosis [8]

Grupa	Leki
Bifosfoniany	alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian
Przeciwciała monoklonalne	denosumab, romosozumab
Selektywne modulatory receptorów estrogenowych	raloksyfen

Tabela II. Dobór leku w I linii terapii osteoporozy w zależności od grupy ryzyka złamania [8]
Table II. Selection of first-line osteoporosis treatment depending on fracture risk group [8]

Ryzyko	Rekomendowane leki
niskie	Suplementacja w celu wyrównania niedoborów wapnia i witaminy D
średnie	Bisfosfoniany p.o. U kobiet: HLZ (hormonalne leczenie zastępcze) lub raloksyfen
wysokie	Bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, zoledronian), denosumab
bardzo wysokie	Leki antyresorpcyjne: denosumab, zoledronian Leki anaboliczne: teryparatyd; u kobiet: romosozumab

Przykładem leku biopodobnego, będącego ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, jest preparat Kefdensis, który zawiera 60 mg denosumabu. Zalecana dawka wynosi 60 mg denosumabu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy. Wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań,

– leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań,
– leczenie utraty masy kostnej związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań [10].

Mechanizm działania leku polega na hamowaniu ścieżki RANK/RANKL/OPG. RANK jest receptorem aktywatora jądrowego czynnika kappa-B, zlokalizowanym na powierzchni m.in. prekursorów osteoklastów, a więc komórek kościogubnych, które są odpowiedzialne za trawienie składników kości. RANKL natomiast to ligand receptora RANK. Blokowanie białka RANKL prowadzi do hamowania powstawania, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów. W przebudowie tkanki kostnej uczestniczy także OPG, a więc osteoprotegeryna. Białko to wiąże się z RANKL, uniemożliwiając mu przyłączenie się do receptora RANK na osteoklastach, co przyczynia się do hamowania aktywności osteoklastów i chroni kość przed nadmierną resorpcją [11]. Denosumab w badaniu FREEDOM wyróżnił się zdolnością do systematycznego zwiększania BMD nawet po 10 latach, czego nie wykazano dla bifosfonianów, dla których ten efekt ustaje [12, 13].

Wymagania dotyczące badań, niezbędnych do rejestracji biopodobnego denosumabu, są określone w wytycznych EMA, dedykowanych przeciwciałom monoklonalnym: *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues* [14]. Zakres wytycznych, które dodatkowo powinny być uwzględnione w tym procesie jest jednak zdecydowanie szerszy (tabela III).

W ocenie porównawczej produktu biopodobnego i produktu referencyjnego należy wykazać podobną skuteczność kliniczną, najlepiej w badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z użyciem grup równoległych. Dobór markera farmakodynamicznego

Tabela III. Wytyczne, które powinny być uwzględnione w procesie rejestracji biopodobnego leku zawierającego denosumab (z wykazu *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues*) [14]

Table III. Guidelines that should be taken into account in the registration process for a biosimilar medicinal product containing denosumab (from the Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues) [14]

Wytyczne
– Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04)
– Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CHMP/42832/2005)
– Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)
– Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related substances (EMEA/CHMP/BWP/157653/07)
– ICH guideline S 6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998)
– Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (CHMP/EWP/89249/2004)
– Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)
– Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009)
– Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95)
– ICH E10 Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96)
– Guideline on the choice of a non-inferiority margin (EMEA/CPMP/EWP/2158/99)
– Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population (EMEA/CHMP/EWP/692702/08)
– Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/06)
– Guideline on Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010)
– Eudralex Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use–to be replaced by Good Vigilance Practice after July 2012
– ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
– ICH E2E Note for guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03)

(PD) jest kluczowy, by wykazać porównywalność skuteczności. W badaniu Lortkipanidze i wsp. u 532 pomenopauzalnych pacjentek z osteoporozą, w ocenie skuteczności leku biopodobnego zawierającego denosumab (Kefdensis; akronim leku w badaniu AVT03) uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim była procentowa zmiana BMD (ang. *Bone Mineral Density*; gęstość mineralna kości) w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, po 12 miesiącach względem wartości początkowej (przed rozpoczęciem leczenia) [15]. We wspomnianym badaniu wcześniej zdefiniowany margines równoważności klinicznej (ang. *prespecified margin*), w którym różnice mieszczące się w tym zakresie są uznawane za klinicznie nieistotne, wynosił (–1,45%; +1,45%), natomiast dla ocenianych leków uzyskano (–0,58%; +0,82%), co wskazuje, że oba leki działają porównywalnie pod względem zwiększania BMD, a obserwowane różnice są klinicznie nieistotne. Margines równoważności (–1,45%; +1,45%) został ustalony w oparciu o dane z praktyki klinicznej, zgodnie z którymi zmiany gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego poniżej 2–3% nie są uznawane za klinicznie istotne. Przyjęty próg ±1,45% stanowi zatem restrykcyjne kryterium oceny porównywalnej skuteczności. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leków biopodobnych (*Guideline on similar biological medicinal products*) EMA oczekuje, że zakres ten nie będzie przekraczać granicy klinicznej istotności i jest uzasadniony klinicznie.

Natomiast pierwszorzędowym punktem końcowym określającym farmakodynamikę (PD) biopodobnego denosumabu był parametr o dość skomplikowanym akronimie: $AUEC_{0-6}$ months %Cfb sCTX-1. AUEC jest miarą skumulowanego efektu farmakodynamicznego leku w czasie (tu w czasie 6 miesięcy). Krzywa efektu opisuje zmianę %Cfb sCTX-1 w kolejnych punktach czasowych. Pole pod tą krzywą odzwierciedla łączny stopień i czas trwania supresji resorpcji kości w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii. %Cfb to właśnie procentowa zmiana względem wartości początkowej, oczywiście w kontekście tego badania chodzi o procentową zmianę parametru sCTX-1 (ang. *serum C-terminal telopeptide of type I collagen*; C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I w surowicy krwi). sCTX-1 jest produktem rozpadu kolagenu, uwalnianym do krwi. sCTX-1 jest parametrem pozwalającym ocenić tempo rozpadu kości, im jest ono intensywniejsze tym wyższe jego stężenie we krwi. Po terapii antyresorpcyjnej powinno się obserwować spadek sCTX-1. Jest to zatem parametr, który może być wykorzystany do monitorowania terapii osteoporozy [15,16].

Drugorzędowe punkty końcowe, wykorzystane w tej ocenie porównawczej denosumabu biopodobnego i referencyjnego, obejmowały:

- ocenę procentowej zmiany (%Cfb) gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego po 6 miesiącach i po 18 miesiącach (ocena utrzymania efektu). Ocena po 6 miesiącach oznacza wczesną odpowiedź i pozwala porównać, czy efekt po obu lekach pojawia się w podobnym tempie. Ocena po 18 miesiącach pokazuje, czy efekt jest trwały i porównywalny w dłuższym okresie czasu;
- ocenę procentowej zmiany BMD w całym biodrze, szyjce kości udowej w trzech punktach czasowych: 6, 12 i 18 miesięcy. Biodro i szyjka kości udowej to kluczowe lokalizacje ryzyka złamań, a odpowiedź w tych miejscach bywa wolniejsza i mniej wyraźna niż w kręgosłupie. Podobieństwo efektu w tych lokalizacjach wzmacnia dowód porównywalnej skuteczności ogólnoustrojowej ocenianych leków;
- częstość występowania nowych złamań kręgów ocenianych morfometrycznie po 12 i 18 miesiącach [15].

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe, wykorzystane przez Lortkipanidze i wsp. dotyczyły:

- porównywalności farmakokinetycznej. Wykorzystano w tej ocenie wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{trough}), które pokazuje, czy oba leki utrzymują podobną ekspozycję ogólnoustrojową i nie ma różnic w kumulacji leku. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla leku biopodobnego i leku referencyjnego,
- bezpieczeństwa obu leków. Analiza porównawcza wykazała, że w całym okresie obserwacji (do 18 miesięcy), biopodobny denosumab charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym z lekiem referencyjnym, bez identyfikacji nowych działań niepożądanych, zarówno w trakcie leczenia ciągłego, jak i po zamianie produktu referencyjnego na lek biopodobny. Profil działań niepożądanych leku biopodobnego był zgodny z dobrze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów RANKL,
- immunogenności leku biopodobnego i referencyjnego. Immunogenność oceniano poprzez

systematyczną analizę odpowiedzi immunologicznej na oba leki. Uwzględniono w tej ocenie:
a. występowanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA),
b. miano przeciwciał przeciwlekowych (ADA titer),
c. występowanie przeciwciał neutralizujących (nAb),
d. wpływ immunogenności na skuteczność, PK i bezpieczeństwo.

Autorzy badania wyraźnie pokazali, że profil immunogenności leku biopodobnego był porównywalny z produktem referencyjnym, zarówno pod względem częstości, dynamiki, jak i znaczenia klinicznego. Przeciwciała ADA wykryto u niemal wszystkich uczestniczek obu ramion, przy porównywalnej częstości i czasie ich pojawienia się. Miana ADA oraz ich przebieg czasowy były podobne w grupach produktu biopodobnego i referencyjnego, a zamiana leczenia z produktu referencyjnego na AVT03 nie wpływała na profil immunogenności. Przeciwciała neutralizujące występowały u niewielkiego odsetka pacjentek i nie wykazywały klinicznie istotnego wpływu na skuteczność, parametry farmakodynamiczne, farmakokinetykę ani bezpieczeństwo leczenia. Uzyskane wyniki potwierdzają porównywalny profil immunogenności leku biopodobnego i produktu referencyjnego [15].

Podobieństwo preparatu Kefdensis (akronim leku w badaniu AVT03) do leku referencyjnego wykazano także u 209 zdrowych mężczyzn w badaniu Pretorius i wsp. [17]. Badanie było randomizowane, zaślepione, z użyciem grup równoległych z oceną: farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa, tolerancji oraz immunogenności. Badanie wykazało, że oba kluczowe parametry farmakokinetyczne ekspozycji – C_{max} oraz AUC (AUC_{0-t} i AUC_{0-inf}) – spełniają regulacyjne kryteria podobieństwa. 90% przedziały ufności dla ilorazów geometrycznych średnich (AVT03/RP) mieściły się w zakresie 80–125%, co jednoznacznie potwierdza farmakokinetyczną równoważność obu produktów. Krzywe stężeń denosumabu w surowicy po jednorazowym podaniu podskórnym 60 mg miały bardzo zbliżony przebieg w obu grupach. Choć średnie stężenia w grupie AVT03 były nieznacznie wyższe, różnice te nie miały znaczenia klinicznego i mieściły się w dopuszczalnych granicach zmienności biologicznej. Parametry drugorzędowe, takie jak: t_{max}, biologiczny okres półtrwania ($t_{½}$), pozorna objętość dystrybucji (V_z/F), pozorny klirens (CL/F) były bardzo podobne w obu grupach, co wskazuje na analogiczny sposób wchłaniania, dystrybucji i eliminacji leku z organizmu. Analizy podgrup (≤75 kg oraz >75 kg) potwierdziły, że podobieństwo farmakokinetyczne AVT03 i leku referencyjnego utrzymuje się niezależnie od masy ciała, co wzmacnia wiarygodność porównania i jego znaczenie kliniczne. Wnioski z oceny farmakodynamiki AVT03 i leku referencyjnego wskazują na porównywalny mechanizm i siłę działania farmakodynamicznego, mierzonego jako zahamowanie resorpcji kostnej, mierzonej stężeniem markera CTX-1 w surowicy. Profile zmian CTX-1 w czasie były bardzo podobne dla obu leków: obserwowano szybką inhibicję po podaniu, utrzymanie silnego efektu hamującego do około 141. dnia, stopniowy wzrost stężenia CTX-1 do końca obserwacji (dzień 252), bez powrotu do wartości wyjściowych. Wskazuje to na porównywalny czas trwania efektu biologicznego AVT03 i produktu referencyjnego [17]. Najważniejsze parametry farmakodynamiczne były praktycznie tożsame w obu ramionach badania, w tym: $AUEC_{0-t}$ i $AUEC_{0-last}$ (całkowity efekt hamowania CTX-1 w czasie), I_{max} (maksymalny procent zahamowania CTX-1), I_{min} (minimalne obserwowane stężenie CTX-1), T_{min} (czas do osiągnięcia maksymalnego efektu). W badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy lekiem biopodobnym a referencyjnym denosumabem [17]. Wyniki te wspierają wniosek o braku klinicznie istotnych różnic w tolerancji obu produktów i stanowią istotny element potwierdzający ich podobieństwo kliniczne.

Podsumowanie

Wprowadzenie leków biopodobnych istotnie poszerzyło możliwości skutecznej terapii wielu chorób, w tym osteoporozy. Dopuszczenie leku biopodobnego na rynek lekowy odbywa się w oparciu o rzetelne dowody naukowe, które wynikają z licznych badań porównawczych, jakościowych, przedklinicznych oraz klinicznych. Zakres tych badań regulują wytyczne EMA. Na podstawie przeprowadzonych analiz u kobiet z osteoporozą i mężczyzn można stwierdzić, że biopodobny i referencyjny denosumab wykazują porównywalny profil farmakokinetyczny, farmakodynamiczny i wykazują podobne bezpieczeństwo, tolerancję oraz immunogenność.

Konflikt interesów:
Współpraca z firmą STADA PHARM

Adres do korespondencji / Correspondence address
Edyta Szałek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań
(+48 61) 641 83 52
eszalek@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Leki biopodobne w UE. Poradnik dla pracowników służby zdrowia. Europejska Agencja Leków, 2019.
2. https://www.ema.europa.eu.
3. ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms. EMA/CHMP/ICH/953493/2022.
4. https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines (data wejścia 30.12.2025r.).
5. https://www.gov.pl/web/zdrowie/pakiet-farmaceutyczny--najwieksza-unijna-reforma-prawa-farmaceutycznego (data wejścia 30.12.2025r.).
6. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B i wsp. Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. Varia Medica 2018;2(1):98-109.
7. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. 21 April 2023 EMA/627319/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf.
8. Głuszko P et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022. Endokrynol Pol. 2023;74(1). DOI: 10.5603/EP.a2023.0012.
9. Leczenie osteoporozy – Q&A. https://www.mp.pl/reumatologia/wywiady/390864,leczenie-osteoporozy-qa (data wejścia 25.12.2025).
10. Kefdensis 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Charakterystyka produktu leczniczego.
11. Lu J, Hu D, Zhang Y, et al. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. Front Oncol. 202313:13:1133828. doi: 10.3389/fonc.2023.1133828.
12. Ferrari SL, Libanati C, Celia Jow Fang Lin, et al. Relationship between bone mineral density T-score and fracture risk over 10 years of denosumab. J. Bone Miner. Res. 2019;34(6):1033-40.
13. Leczenie do celu w osteoporozie. https://www.mp.pl/reumatologia/eular/385394,leczenie-do-celu-w-osteoporozie (data wejścia 25.12.2025).
14. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.
15. Lortkipanidze M, de VilliersT, Kania G, et al. A randomized, double blind, parallel design, repeat dose, 2-arm, multicenter study comparing the efficacy, safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profiles of a denosumab biosimilar, AVT03, in postmenopausal women with osteoporosis. Expert opinion on biological therapy 2025;25(8):899-912. https://doi.org/10.1080/14712598.2025.2538609.
16. Chubb SAP. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. Clin Biochem. 2012;45(12):928-35. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.035.
17. Pretorius A, Sattar A, Bullo F, Leutz S, Jaskiewicz L, Berti F. A randomized, double-blind, single dose, parallel group, 2-arm study assessing the pharmacokinetic similarity, pharmacodynamic, safety, tolerability, and immunogenicity profiles of biosimilar candidate AVT03 (60 mg/mL) in healthy male adults. Expert Opin Investig Drugs. 2025;34(6):527-37.