

# Leki biopodobne

## - szanse i ograniczenia

Aleksandra Mazur

Komentarz do opracowania  
Dr hab.n. med. Sławomir Jeka



## Leki biopodobne - szanse i ograniczenia



### Streszczenie:

Rynek leków biologicznych jest obecnie jednym z najszybciej rozwijających się segmentów przemysłu farmaceutycznego. Szacuje się, że stanowi on ponad połowę światowego rynku leków i w 2015 roku ma osiągnąć wartość 167 miliardów dolarów. Wiele z patentów na oryginalne biofarmaceutyki wygaśnie bądź wygaśnie w najbliższym czasie, co zachęca przedsiębiorców do produkcji ich tańszych odpowiedników – leków biopodobnych. Ponieważ biofarmaceutyki różnią się od tradycyjnych leków chemicznych wielkością, budową, a także samą naturą procesu produkcji, uzyskanie ich identycznych kopii, jak ma to miejsce w przypadku klasycznych leków generycznych, jest niemożliwe. Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leku biopodobnego w farmakoterapii ważna jest wiedza i świadomość ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W poniższym artykule skupiam się na potencjalnych korzyściach i trudnościach związanych z produkcją, wprowadzeniem na rynek oraz stosowaniem leków biopodobnych.

### WSTĘP

Leki biologiczne, zgodnie z definicją Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – EMEA), to biologiczne produkty lecznicze, które w swoim składzie jako substancję aktywną zawierają białka pozyskane metodami biotechnologicznymi. Jeszcze w ubiegłym stuleciu leki wytwarzano głównie metodą syntezy chemicznej, co jednak nie pozwalało na uzyskanie bardziej złożonych substancji, takich jak np. hormony. W latach 80., dzięki postępom w biotechnologii, uzyskano i wprowadzono do obrotu pierwszy biofarmaceutyk – ludzką insulinę. Została ona wyprodukowana poza organizmem człowieka, dzięki zastosowaniu technologii rekombinowanego DNA. Początkowo, pożądany gen zostaje wycięty z ludzkiego genomu i włączony do plazmidu (wektora), a następnie plazmid jest umieszczany w komórce gospodarza – np. bakterii. Kolejny etap to hodowla komórek gospodarza (tzw. linia komórkowa), podczas której następuje ekspresja genów i powstanie interesującego nas białka. Białko jest oczysz-

czane, analizowane i formułowane w lek. Dzięki udoskonaleniu metod biotechnologicznych, produkcja biofarmaceutyków stale się zwiększa – szacuje się, że obecnie stanowią one ponad połowę światowego rynku leków. Bioleki zrewolucjonizowały leczenie wielu chorób. Znalazły zastosowanie w onkologii, hematologii, a także w leczeniu rzadkich schorzeń oraz tam, gdzie zwykle leki chemiczne okazują się nieskuteczne. Cztery z najbardziej popularnych bioleków to rekombinowana ludzka erytropoetyna, stosowana w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, rekombinowana ludzka insulina, hormon wzrostu oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Poza tym, dostępne są także inne cytokiny, hormony, przeciwciała monoklonalne czy szczepionki, a także całkiem nowa generacja biofarmaceutyków – cząsteczki przeciwsensowne, zaburzające komunikację prowadzącą do wytwarzania przez komórki niepożądanych białek.

Wiele z patentów na oryginalne biofarmaceutyki wygaśnie lub wygaśnie w najbliższym czasie, przez co produkcja ich substytutów wzbudza zainteresowanie firm farmaceutycznych, które dążą do pozyskania części gwałtownie rozwijającego się i atrakcyjnego rynku.

## REGULACJE PRAWNE

Lek generyczny jest tańszą wersją oryginalnego farmaceutyku. Aby taki lek został dopuszczony do obrotu, producent musi wykazać biologiczną i farmakologiczną równoważność pomiędzy produktem innowacyjnym a jego kopią. Ścieżka prawna, prowadząca do zatwierdzenia leków biopodobnych, jest o wiele bardziej skomplikowana. Producent musi przede wszystkim wykazać podobieństwo pomiędzy lekiem biopodobnym a konkretnym biofarmaceutykiem. W 2004 r. Parlament Europejski opracował ogólną drogę prawną, a EMA rozwinęła wytyczne dotyczące procedury dopuszczania leków biopodobnych do obrotu, wydając w 2005 r. zbiór wstępnych regulacji. Najważniejsze z nich podkreślają problem złożoności leków biopodobnych i ustalają wymagania dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, jakie muszą one spełniać przed dopuszczeniem do obrotu. Producent, starający się o akceptację swoich produktów, zobowiązany jest wskazać lek referencyjny, dostarczyć danych z badań przedklinicznych i klinicznych, dowieść biofizycznego podobieństwa między lekami, przeprowadzić badanie skuteczności leku oraz opracować plan monitoringu działań niepożądanych w ramach tzw. czujności farmakologicznej. Przykładowo, nie oczekuje się klinicznych badań nad skutecznością leków biopodobnych insuliny, ponieważ są to stosunkowo proste cząsteczki i w tym przypadku dane farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne będą wystarczające do stwierdzenia podobieństwa. Erytropoetyna jest z kolei o wiele bardziej skomplikowaną cząsteczką niż insulina czy hormon wzrostu. W tym przypadku zalecenia wymagają przynajmniej dwóch badań klinicznych oraz danych o bezpieczeństwie leku, pochodzących z badań przeprowadzonych na minimum trzystu osobach z okresu przynajmniej 12 miesięcy. Zalecenia EMA niestety nie rozwiązują wszystkich problemów związanych z dopuszczaniem leków biopodobnych do obrotu. Potrzebne są także uregulowania na szczeblu krajowym. W tej dziedzinie prym wiedzie Francja, która 2007 roku przyjęła ustawę o lekach biopodobnych, regulując najważniejsze związane z nimi kwestie, w tym m.in. zakazując substytucji tych leków. W pozostałych krajach Europejskich, w tym także w Polsce, brakuje takich ustaleń.

## OCENA PODOBIEŃSTWA

Proces produkcji leków biopodobnych jest jednym z kluczowych czynników mających wpływ na ich właściwości. Ponieważ dokładne informacje o metodach produkcji oryginalnych biofarmaceutyków nie są dostępne dla przedsiębiorców, gdyż stanowią własność intelektualną konkretnej firmy, identyczne odtworzenie bioleku staje się niemożliwe. Co więcej, badania wykazały, że partie leków pochodzących od jednego producenta mogą różnić się właściwościami, a co za tym idzie, również skutecznością działania. Już samo zapewnienie ciągłości i porównywalności procesu produkcji stwarza trudność. W tej sytuacji EMA zaleca wykonanie szczegółowych badań klinicznych i przedklinicznych, mających na celu ustalenie podobieństwa między lekiem biopodobnym a referencyjnym w zakresie jego jakości, skuteczności

oraz bezpieczeństwa. Badania przedkliniczne mają za zadanie wyeliminować wszystkie możliwe różnice między produkowanym lekiem a jego odpowiednikiem, i często to dzięki nim ustalany jest zakres badań klinicznych. Do podstawowych badań należą te oparte na metodach biochemii analitycznej, służące do porównania leków w zakresie ich struktury i właściwości fizykochemicznych. Zastosowanie znalazły tutaj testy badające wygląd, rozpuszczalność, osmolarność, właściwości hydrofobowe oraz czystość mikrobiologiczną substancji aktywnych. Do badań struktury i czystości stosowane są najnowocześniejsze dostępne metody analityczne, takie jak badanie rozkładu masowego za pomocą technik sączenia molekularnego, elektroforeza 2D, izoogniskowanie, dichroizm kołowy, mapowanie peptydowe technikami HPLC oraz LC/MS, a także badanie struktury technikami dyfrakcji rentgenowskiej czy magnetycznego rezonansu jądrowego. Drugą grupę testów stanowią badania aktywności biologicznej. Są one o wiele bardziej złożone i obszerne, a wybór metod zależy od rodzaju badanej substancji i sposobu jej działania w układach komórkowych. Mają one na celu dostarczyć informacji na temat wpływu leku na organizm, badając fizjologiczne i biochemiczne efekty, jakie dany lek wywiera, a także wyjaśniać molekularny mechanizm jego działania.

EMA wydała dyrektywę, zgodnie z którą badania takie mają odpowiadać wymogom testów biologicznych, określonych w Farmakopei Europejskiej. Wśród metod używanych do określenia aktywności biologicznej leków biopodobnych znajdują się m.in. testy wiązania radioligandu, a także metody z zakresu współczesnej genomiki i proteomiki, takie jak PCR czy mikromacierze. Niestety, nawet najbardziej zaawansowane badania *in vitro* nie są w stanie przewidzieć biologicznej aktywności leku *in vivo*, gdyż na to ostatnie mogą mieć wpływ zanieczyszczenia i agregaty białkowe, będące skutkiem niedostatecznej kontroli procesu produkcji, a przede wszystkim formułowania leku, jego opakowania czy warunków przechowywania, np. ciągłość łańcucha chłodniczego.

Ostatecznie, jedynie kontrolowane badania kliniczne pozostają najbardziej niezawodnym sposobem wykazania podobieństw pomiędzy lekiem referencyjnym a biopodobnym. Należy pamiętać, że aktualnie stosowane metody analityczne nie są niezawodne i pomimo zaawansowanej techniki mają swoje ograniczenia. Ważne jest, aby mieć świadomość tych ograniczeń i ostrożnie wyciągać wnioski na temat bezpieczeństwa testowanych leków.

## IMMUNOGENNOŚĆ I CZUJNOŚĆ FARMAKOLOGICZNA

Najważniejszą kwestią związaną z bezpieczeństwem stosowania leków biopodobnych jest ich immunogenność. Biofarmaceutyki to leki zawierające w swoim składzie substancję aktywną – białko wyprodukowane przez organizmy żywe. Każde białko posiada potencjał do wywoływania odpowiedzi immunologicznej. Na podstawie analizy struktury i właściwości substancji aktywnej nie można przewidzieć jej immunogenicności, jednak należy wziąć pod uwagę czynniki, które mogą ją zwiększyć. Niestety zanotowano już przypadki, gdy biolek po wejściu do obrotu wywoływał odpowiedź immunologiczną. Najbardziej znanym przykładem jest epoetyna alfa, występu-



jąca na rynku pod nazwą Eprex. Epoetyna podawana jest osobom cierpiącym na wtórną niedokrwistość z powodu przewlekłej choroby nerek, gdyż ich organizmy nie są w stanie same wytworzyć odpowiedniej ilości erytropoetyny. Podanie leku spowodowało u chorych powstanie przeciwciał neutralizujących działanie zarówno przyjmowanej, jak i endogennej erytropoetyny, powodując tym samym aplazję szpiku kostnego, ciężką niedokrwistość i całkowitą odporność na erytropoetynę. Mimo że do dziś przyczyna tej immunologicznej reakcji pozostaje nieznana, jedna z hipotez mówi o zanieczyszczeniach spowodowanych niewielką zmianą składu substancji stabilizujących roztwór epoetyny alfa. W odpowiedzi producent zaczął powlekać tłoczki ampułkostrzykawkę warstwą ochronną, aby substancje w nich zawarte nie wchodziły w reakcje chemiczne z lekiem i odstąpił od podawania leku podskórnie (co jest z założenia bardziej immunogenne). Obecnie problem występowania tego schorzenia można ponownie uznać za nieistotny. Przykład Eprexu ilustruje jednak, jak trudne jest przewidzenie wszystkich możliwych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leków biologicznych, dlatego szczególną uwagę zwraca się na dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące jeszcze z okresu przedrejestracyjnego. Jednakże, aby zapewnić bezpieczeństwo farmakoterapii, dane takie mogą okazać się niewystarczające. W momencie dopuszczania leku do obrotu, ilość danych na temat wystąpienia działań niepożądanych jest ograniczona, dlatego EMA zaleca przygotowanie planu gromadzenia danych porejestracyjnych. Niestety jednak nadal brakuje szczegółowych wytycznych co do realizacji takiego planu. Wszystkie działania, mające na celu zgromadzenie jak największej ilości informacji o leku już po jego wejściu na rynek, zostały nazwane „czujnością farmakologiczną” i wymagają ścisłej współpracy producentów, lekarzy i pacjentów, jak

również urzędów rejestrujących i przemysłu farmakologicznego. Kluczową rolę w powodzeniu tego przedsięwzięcia odgrywa system nazw międzynarodowych leków (International Nonproprietary Names, INN).

Leki posiadają nazwę handlową i międzynarodową. W przypadku zwykłych leków chemicznych i ich generyków, zamiana pomiędzy lekami o różnych nazwach handlowych a tej samej międzynarodowej nie pociąga za sobą żadnych konsekwencji. Wyjątek stanowią tu tylko leki o tzw. wąskim oknie terapeutycznym, które na ulotce mają wyraźnie zastrzeżenie zabraniające ich substytucji. W przypadku leków biopodobnych sytuacja jest nieco bardziej skomplikowana, gdyż nie są one identyczne z lekiem, który naśladują, a co za tym idzie, mogą pojawiać się różnice w skuteczność terapii w zależności od zastosowanego leku. Obecnie jedynie Francja wydała w tej sprawie ustawę, zakazującą automatycznej substytucji leków biopodobnych. W pozostałych krajach, w tym także w Polsce, zamiana leków mających te same nazwy międzynarodowe jest możliwa i odbywa się na poziomie aptek na dwa sposoby. W pierwszym przypadku lekarz przepisuje lek po nazwie międzynarodowej, a farmaceuta decyduje, który konkretnie lek wyda. W drugim przypadku lekarz przepisuje preparat po nazwie handlowej, a farmaceuta wydaje odpowiednik o tej samej nazwie międzynarodowej. Dopóki nie wejdą w życie konkretne rozwiązania prawne dotyczące leków biopodobnych, pacjentom pozostaje jedynie zaufać wiedzy i doświadczeniu lekarzy i farmaceutów.

W tej sytuacji niemożliwe jest również śledzenie działań niepożądanych w ramach programu „czujności farmakologicznej”, gdyż danych o ewentualnym ich wystąpieniu nie będzie można powiązać z konkretnym lekiem biopodobnym.

## PODSUMOWANIE

Leki biopodobne, analogicznie do klasycznych, generyków mają wejść na rynek w celu obniżenia kosztów opieki medycznej. Szereg trudności i ograniczeń związanych z procesem produkcji i regulacjami prawnymi powoduje, że wprowadzenie tych produktów pociąga za sobą ogromne koszty i stanowi wyzwanie nie tylko dla małych firm farmaceutycznych, ale także dla dużych przedsiębiorstw o ugruntowanej pozycji na rynku. Ponadto potencjalny zakaz automatycznej substytucji leków biopodobnych i produktów innowacyjnych znacząco zwolni tempo, w jakim nowe produkty będą pozyskiwać udziały na rynku leków biologicznych. W związku z powyższym spodziewane obniżki cen leków oscylują w granicach od 10 do 30%. W obliczu małych korzyści finansowych i braku przewagi leku biopodobnego nad oryginalnym biofarmaceutykiem należy dokładnie przemyśleć decyzje o przestawieniu pacjenta z jednego produktu na inny – podobny, lecz nie identyczny. Konieczne wydają się być przeszkolenie lekarzy i farmaceutów w zakresie leków biopodobnych, zwracając szczególną uwagę na różnice występujące po między nimi a lekami, które naśladują. Wszyscy powinni być świadomi ryzyka, jakie niesie ze sobą nieprzewidziana reakcja odpornościowa, która może być skutkiem zmiany farmaceutyku, i zbilansować je z potencjalnymi korzyściami. Podejrzewa się, że leki biopodobne staną się bardziej popularne w krajach rozwijających się, gdzie cena odgrywa istotną rolę w rodzaju stosowanej terapii, podczas gdy w krajach rozwiniętych na podjęcie decyzji o stosowaniu nowych produktów wy wpływają będą czynniki związane z bezpieczeństwem i oddanie marce. ◀

Opracowała: Aleksandra Mazur

## LITERATURA:

1. Dubin A., *Biotechnologia dziś i jutro*, „Laboratorium” 7-8/2011.
2. Locatelli F., Roger S., *Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars*, „Nephrology Dialysis Transplantation” 5/2006, pp. 13-16.
3. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H., *The challenge of biosimilars*, „Annals of Oncology” 19/2008, pp. 411-419.
4. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J., *Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia?*, „Onkologia w Praktyce Klinicznej”, tom 3, nr 3, pp. 120-127.
5. Rodger S. D., Mikhail A., *Biosimilars: Opportunity or cause for concern?*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007, pp. 405-407.
6. Sekhon B., Saluja V., *Biosimilars: an overview*, „Biosimilars” 1/2011, p. 11.
7. Smagur J., Królicki R., *Leki biopodobne. Badania przedkliniczne In vitro*, „Laboratorium” 7-8/2011.

**Tagi:** leki biopodobne, leki biologiczne, monitorowanie działania niepożądanych leków, czujność farmakologiczna, immunogenność

## Komentarz do opracowania

**Dr hab.n. med.  
Sławomir Jeka**

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2  
im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy

W ciągu ostatnich lat wprowadzono do leczenia chorób reumatycznych szereg leków biologicznych, których celem są cytokiny prozapalne: TNF- $\alpha$  i IL-1.

Od 2001 r. coraz częściej wygasają patenty na innowacyjne leki biologiczne, takie jak insulina ludzka, heparyny, interferony alfa i beta, hormony wzrostu, erytropoetyna oraz przeciwciała monoklonalne i szczepionki rekombinowane.

Preparaty biologiczne są stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i nieswoiste zapalenie jelit.

Wygaśnięcie patentów na niektóre z tych leków oznacza to, że mogą być wprowadzane leki biologiczne o podobnym działaniu, nazywane lekami biopodobnymi, które są odpowiednikami leków innowacyjnych (określanymi również referencyjnymi). Są one zwykle, co najmniej o 25 procent tańsze.

We wrześniu 2013 r. Komisja Europejska zarejestrowała pierwszy biologiczny lek biopodobny zawierający przeciwciała monoklonalne. Zawiera on substancję czynną infliksymab od ponad 15 lat wykorzystywaną w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz łuszczycy.

Leki biologiczne są kopią biologicznych preparatów innowacyjnych, jednak nie można ich traktować tak samo jak leków odtwórczych (leków generacyjnych) będących dokładnym odwzorowaniem syntezy chemicznej. Produkcja leku biologicznego jest znacznie bardziej skomplikowana.

Aby zarejestrować lek biologiczny biopodobny producent musi przeprowadzić badania przedkliniczne i kliniczne. Dla zmniejszenia kosztów są one skrócone, muszą jednak wykazać, że lek jest bezpieczny i skuteczny. Wymogi te od 2005 roku precyzuje Europejska Agencja Leków (EMA).

Czy tańsze leki biopodobne są szansą dla polskich pacjentów? To pytanie, na które trudno odpowiedzieć jednoznacznie. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami EULAR celem leczenia chorych na RZS powinna być jak najlepsza opieka i powinno ono być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i reumatologa. W codziennym postępowaniu klinicznym należy pamiętać w aspekcie pojawienia się leków biologicznych biopodobnych o tych wytycznych i zadbanie by pacjent miał pełną świadomość, jakie leczenie zostało u niego zastosowane.





