

Leki biologiczne, leki biopodobne – regulacje prawne, szanse i ograniczenia

Magdalena Szkup, 01.06.2014 , **Tagi:** leki biopodobne, leki biologiczne, biosimilars



Produkcja leków biologicznych jest obecnie jedną z najszybciej rozwijających się gałęzi medycyny. Do tej grupy preparatów zaliczyć można: szczepionki, hormony, czynniki krzepnięcia krwi, przeciwciała monoklonalne, cytokiny. Wartość rynku preparatów biologicznych rośnie i będzie wzrastać. Zwiększa się ich dostępność, mimo wysokich kosztów wytwarzania i skomplikowanego procesu rejestracji – coraz częściej stają się osiągalne.

Lek biologiczny Europejska Agencja Leków (EMA) definiuje jako produkt leczniczy zawierający jedną lub więcej substancji aktywnych, które są wytwarzane metodami biotechnologicznymi, pochodzi z organizmu żywego. Jest on tworzony w celu poprawy zdrowia grupy pacjentów, u których możliwe jest leczenie ukierunkowane. Jak każdy lek innowacyjny, leki biologiczne chronione są prawem patentowym. Po wygaśnięciu ochrony patentowej innowacyjnych leków biologicznych, określanych mianem produktów referencyjnych, firmy biofarmaceutyczne opracowują leki biopodobne. Lek biopodobny to produkt, który jest opracowywany na podobieństwo zarejestrowanego już, istniejącego na rynku referencyjnego leku biologicznego. Złożoność struktury i skomplikowany proces wytwarzania leków biologicznych uniemożliwia dokładne odwzorowanie podczas tworzenia leku biopodobnego.

Uznano, że dopuszczenie do obrotu każdego leku biologicznego poprzedzone musi być określonymi badaniami. Specjalny tryb rejestracji leków biologicznych, jest prowadzony przez Europejską Agencję Leków (EMA). To właśnie EMA określa wymagania dla leków biotechnologicznych. Rejestracja zachodzi na drodze wystandardyzowanej Procedury Centralnej (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej Nr 726/2004). W celu wypuszczenia na rynek leku biopodobnego, firma farmaceutyczna musi przejść przez szereg procedur. Są one dość restrykcyjne, lecz jednolite dla całej wspólnoty, dlatego zgoda w jednym kraju skutkuje dopuszczeniem także w pozostałych.

Wymagania niezbędne do rejestracji leku biopodobnego to:

- substancja aktywna podobna według kryteriów molekularnych i biologicznych, do substancji czynnej leku referencyjnego
- postać farmaceutyczna, siła i droga podania - identyczne w stosunku do leku referencyjnego,

Różnice jednak są nieuniknione – dlatego w przypadku ich wystąpienia biofarmaceutyk musi posiadać dodatkowe wyniki badań, potwierdzające podobieństwo do leku referencyjnego.

Leki biopodobne, jak każde substancje pochodzące od organizmów żywych, wywołują odpowiedź odpornościową organizmu. Biorąc pod uwagę, że leki biopodobne nigdy nie będą idealną kopią leków referencyjnych, mogą wystąpić różnice w profilu bezpieczeństwa, także w reakcji organizmu. Działania przeciwciała biopodobnego mogą się różnić od działań referencyjnego przeciwciała monoklonalnego. Dlatego, pamiętając o ogromnym znaczeniu tej grupy preparatów w leczeniu milionów ludzi, konieczne jest monitorowanie leków biopodobnych – także po dopuszczeniu na rynek, po spełnieniu wszystkich wymogów rejestracyjnych.



Specjalną grupę wśród biopodobnych leków biologicznych, ze względu na skomplikowaną budowę i aktywność, stanowią przeciwciała monoklonalne. Już drobne różnice w budowie mogą wyraźnie wpływać na ich funkcjonalność, przez co trudniej opracować skuteczny biotechnologiczny proces ich wytwarzania. Rozwój i procesy zatwierdzania przeciwciał monoklonalnych regulują specjalne wytyczne wprowadzone przez EMA. Zgodnie z nimi należy przeprowadzić badania oceniające ryzyko wystąpienia immunogenności i jej monitorowania (mają być prowadzone po uzyskaniu zgody na dopuszczenie oraz w trakcie pierwszych etapów programu badawczego; w trakcie prowadzenia programu rozwojowego należy bankować próbki pacjentów oraz oceniać markery związane z skutecznością, farmakokinetyką, farmakodynamiką). Konieczna jest także ocena skuteczności na odpowiedniej grupie wrażliwej (badanie kliniczne randomizowane z podwójnie ślepą próbą). Podczas testów w czasie badań klinicznych bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na wystąpienie immunogenności. Działania niepożądane związane z powstawaniem przeciwciał mogą być bardzo groźne (np. aplazja czerwonokrwinkowa, PRCA). Przy pomocy dostępnych metod analitycznych nie da się całkowicie przewidzieć, czy i jaka reakcja immunologiczna wystąpi. Dlatego dużą rolę przypisuje się pharmacovigilance – nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii poprzez monitorowanie działań niepożądanych produktów leczniczych.

Problematyczne, jeżeli chodzi o wprowadzenie do obrotu leków biopodobnych, są także zagadnienia nazewnictwa i związana z nim zamiana leków referencyjnych i biopodobnych. Nazwy handlowe i międzynarodowe leków są stosowane wymiennie. Kwestia nazewnictwa jest szczególnie ważna w przypadku produktów biopodobnych, które są tworzone na wzór referencyjnych leków biologicznych, ale nie są z nimi identyczne. Wówczas może dojść do przypadkowej, tzw. automatycznej zamiany – gdy lekarz przepisze nazwę międzynarodową, mając na myśli konkretny lek biopodobny. Takiej przypadkowej zamianie leków biologicznych (referencyjnych na biopodobne i odwrotnie) zapobiec mogłoby posiadanie unikalnej nazwy międzynarodowej przez każdy lek biopodobny. Według wytycznych EMA „kwestie związane ze zmianą stosowanego leku biologicznego na inny powinny być omawiane z lekarzem lub farmaceutą”. Obecnie w Europie tylko francuskie prawo uwzględnia fakt, iż leki biopodobne to niegeneryki - nie zezwala ono na ich substytucję.

Słusznie uważa się, że dane dotyczące bezpieczeństwa dla referencyjnego produktu biologicznego wyprodukowanego za pomocą ustalonego procesu biotechnologicznego nie powinny być przenoszone na produkt biopodobny, pochodzący z zupełnie innej linii komórek. Nie można wykluczyć, że leki biologiczne zgłaszane do rejestracji jako biopodobne po wygaśnięciu patentu leku referencyjnego będą wykazywały większy profil bezpieczeństwa. Technika idzie na przód, dostępne są nowe metody pozwalające np. precyzyjniej oczyścić białka, które będą stanowiły lek. Są

dowody, że system czujności farmakologicznej stosowany w UE był skuteczny wobec leków biologicznych – ale, póki co, nie zasygnalizował on na terenie UE nieprzewidzianych skutków podawania leków biopodobnych. Stanowi to potwierdzenie trafności przyjętych w UE rozwiązań dot. procedur rejestracyjnych. Nie dziwi więc zainteresowanie lekami biologicznymi i rozwój biotechnologii. Terapie z zastosowaniem leków biologicznych są nadal kosztowne, przez co ich dostępność jest ograniczona. Wzrost dostępu do terapii przeciwnowotworowych, terapii zaburzeń metabolicznych i układu immunologicznego zapewnia rozwój tańszych leków biologicznych biopodobnych.

Mimo pewnych ograniczeń, czas i koszt wytworzenia cząsteczek biopodobnych są mniejsze, niż w przypadku leku innowacyjnego. Przede wszystkim ich cel terapeutyczny został określony przez wytwórcę preparatu referencyjnego. Informacja o zbliżającym się wygasaniu patentów cieszyć może zarówno firmy chcące rozwijać się na przyszłościowym rynku biofarmaceutyków, jak i pacjentów – leki biopodobne to także tańsze leczenie dla osób, których nie stać było dotychczas na leki oryginalnego wytwórcy. Ważna jest świadomość lekarzy i farmaceutów dotycząca różnic między generykami (leki chemiczne) a lekami biopodobnymi. Zapewni to odpowiednie bezpieczeństwo i skuteczność leczenia biofarmaceutykami.

Magdalena Szkup