

Paweł Grieb

Zakład Farmakologii Doświadczalnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Kompendium na temat leków biopodobnych

Compendium on biosimilar drugs

ABSTRACT

Biological drug is a drug which contains an active substance being either protein, protein complex or polysaccharide polymer and can be produced only by living cells. The term “biosimilar drugs” used in European Union means a biological drug, which marketing authorization has been issued based on demonstration of its biosimilarity to the respective biological innovative drug authorized previously on the basis of full registration dossier. In the European Union biological drugs, both innovative and biosimilar, are authorized centrally, based on the review of the registration dossier performed by experts of the European Medicines Agency (EMA) based in London. In order to demonstrate biosimilarity the applicant shall present data from parallel tests of a biosimilar drug and the respective biological innovative drug, at the level of both drug substance and drug product. These tests must show

the required degree of similarity in chemical structure and conformation of active substances, the same pharmacodynamic mechanism (eg. identical affinity to cellular receptors), similarity of quality attributes and comparable stability of both drugs. Compared to the requirements posed for innovative biological drugs, less preclinical (eg. toxicological) and clinical data are required from biosimilars. However, usually a clinical pharmacokinetic comparison with the respective innovative drug and an immunogenicity study is required. European guideline on biological similar drugs came into effect in 2005. Since then a few biosimilar drugs entered the European market and there was no indication that these drugs are causing any unpredicted side effect or are less effective than their innovative predecessors.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 193–197

Key words: biological drugs, biosimilar drugs, drug registration

WSTĘP

W polskich czasopismach medycznych, a także w Internecie, dostępnych jest kilka opracowań na temat leków biopodobnych (zwanych też niekiedy bionastępczymi). Przykładami lektur godnymi polecenia są artykuły Jędrzejczaka [1] oraz Nowickiego i Zimmer-Nowickiej [2]. Mimo to leki biopodobne, ich skuteczność i bezpieczeństwo są w naszym kraju ciągle źródłem wątpliwości i obaw. Obawy te nie są jedynie domeną polskiego środowiska medycznego, o czym świadczy artykuł Dolinara zatytułowany „Leki biopodobne zbyt odmiennie, aby pomijać badania” [3].

Wątplenie jest przeciwieństwem pewności. Wyróżnia się dwa jego typy — wątplenie refleksyjne i spontaniczne [4]. Wątplenie refleksyjne

jest skutkiem metodycznego zbadania jakiegoś stanowiska — można powiedzieć, że jest zachowaniem racjonalnym i godnym pochwały. Wątplenie spontaniczne pojawia się, gdy jakieś stanowisko intuicyjnie, bez racjonalnego uzasadnienia, wydaje się komuś nieprawdziwe bądź niesłuszne. Można przypuszczać, że w przypadku wątpliwości co do leków biopodobnych zazwyczaj mamy do czynienia z wątpleniem spontanicznym. Autor niniejszej pracy ma nadzieję, że niniejsze opracowanie pomoże czytelnikowi porzucić wątplenie spontaniczne w leki biopodobne na rzecz wątplenia refleksyjnego.

CO TO SĄ LEKI BIPODOBNE?

Termin „leki biopodobne” jest dosłownym przekładem angielskiego terminu *biosi-*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Paweł Grieb
Instytut Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa
tel./faks: (22) 608 65 27
e-mail: pgrieb@cmdik.pan.pl

▶▶ Pojęcie „leki biologiczne” określa leki, których wspólną cechą jest to, że ich substancje aktywne są polimerami lub agregatami biologicznymi (wytwarzanymi jedynie przez żywe organizmy lub hodowle żywych komórek) ◀◀

▶▶ W ostatnich latach rynek leków biologicznych (przede wszystkim rekombinowanych białek oraz przeciwciał monoklonalnych) rozwija się znacznie szybciej niż rynek wszystkich leków ◀◀

milar drugs, oficjalnie używanego w Unii Europejskiej. W Polsce przymiotnik „biopodobny” kojarzy się z określeniami „czekoladopodobny”, „seropodobny” (itp.), co oznacza, że jest to produkt tańszy od oryginału, mniej wartościowy, zastępczy, surogat. To niefortunne skojarzenie, całkowicie błędne w zastosowaniu do leków biopodobnych, stało się źródłem kolejnych nieporozumień. Jednym z częstszych i najbardziej szkodliwych jest porównywanie, a niekiedy wręcz przeciwstawianie leków biopodobnych lekom biologicznym. Tych pojęć nie można z sobą porównywać ani tym bardziej przeciwstawiać, gdyż dotyczą różnych poziomów rzeczywistości.

Pojęcie „leki biologiczne” jest nadrzędne. Określa ono leki, których wspólną cechą jest to, że ich substancje aktywne są polimerami lub agregatami (strukturami supramolekularnymi) biologicznymi (wytwarzanymi jedynie przez żywe organizmy lub hodowle żywych komórek). Leki biologiczne zawierają całe spektrum substancji czynnych, od stosunkowo mało skomplikowanych, jak hormon wzrostu lub insulina, poprzez bardziej złożone, jak przeciwciała, aż do wektorów genowych czy wirusów. Formalnie do leków biologicznych zalicza się także komórki stosowane w celach leczniczych [5].

Pod pewnym względem leki biopodobne przypominają niskocząsteczkowe syntetyczne leki odtwórcze (generyki). Jedne i drugie to leki produkowane przez alternatywnych producentów po wygaśnięciu ochrony patentowej leku innowacyjnego. Jednak w przypadku syntetycznych substancji niskocząsteczkowych struktura chemiczna jest jednoznacznie określona i ściśle określa własności farmakologiczne leku. Gdy wykaże się tożsamość substancji czynnej metodami fizykochemicznymi, badania kliniczne nie są już potrzebne (niekiedy, w przypadku form doustnych, wymagane są porównawcze badania farmakokinetyczne). Natomiast w przypadku leków biologicznych obecnie znane metody fizykochemiczne nie charakteryzują substancji czynnych w stopniu wystarczającym do całkowitego i jednoznacznego określenia ich własności farmakologicznych. Niewielkie, a niekiedy nawet niedostrzegalne różnice mogą w znaczący sposób wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność leku. Dlatego Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uważa, że pojęcie „leku odtwórczego”, czyli generyku, nie może być używane do leków biologicznych.

W Stanach Zjednoczonych do określenia leków biologicznych biopodobnych stosuje się nazwę *follow-on biologics*, której polskim odpowiednikiem jest termin „leki bionastępcze”. Autor artykułu nie jest zwolennikiem jego używania. Polska jest członkiem Unii Europejskiej i na jej obszarze obowiązuje prawo europejskie, w którym używa się terminu *similar biological medical drugs*, a nie *follow-on biologics*. Ponadto pojęcie *follow-on drugs* jest używane do określenia tak zwanych leków *me-too* („ja też”), których substancje czynne są nieznacznie chemicznie zmodyfikowanymi cząsteczkami leków „pierwszych z klasy”, czyli prawdziwie innowacyjnych (np. klofibrat — lek innowacyjny, inne fibraty — leki następcze) [6]. Leki następcze mają zasadniczo podobny mechanizm działania, jak ich macierzyste leki innowacyjne, ale wskutek różnicy w budowie chemicznej są innymi substancjami chemicznymi.

CZY LEKI BIOLOGICZNE BIPODOBNE SĄ ISTOTNYM SEGMENTEM RYNKU LEKÓW?

Nie ulega wątpliwości, że leki biologiczne otworzyły nowe perspektywy przed medycyną. Dla przykładu można wymienić: insuliny (leczenie cukrzycy), heparyny (leczenie zakrzepicy, zawałów, krążenie pozaustrojowe), erytropoetyny (leczenie anemii, szczególnie w niewydolności nerek) czy hormon wzrostu (leczenie niskorosłości). Wraz z upowszechnieniem ich stosowania rynek leków biologicznych stał się znaczącą częścią rynku leków. W 2008 roku na świecie odnotowano sprzedaż erytropoetyn za ponad 11 miliardów dolarów amerykańskich, a sprzedaż w wysokości ponad 1 miliarda dolarów odnotowano dla każdej z dziesięciu najważniejszych grup leków biologicznych [7].

W ostatnich latach rynek leków biologicznych (przede wszystkim rekombinowanych białek oraz przeciwciał monoklonalnych) rozwija się znacznie szybciej niż rynek wszystkich leków. Wskazuje to na ich rosnące znaczenie w medycynie, ale jednocześnie pociąga za sobą zwiększenie wydatków, w szczególności z budżetu państwa.

Możliwość rejestracji leków biologicznych poprzez wykazanie biopodobieństwa jest rozwiązaniem stosunkowo nowym — wytyczna europejska w tym zakresie weszła w życie w 2005 roku. Leków biologicznych biopodobnych dopuszczonych na rynek europejski jest zaledwie kilka. Mimo to ocenia się, że obniżenie ceny tylko 5 wiodących leków biologicznych

o 20% w skali całej Unii Europejskiej przynieść oszczędności ponad 1,6 miliarda euro rocznie. W ciągu najbliższych kilku lat zakończy się okres ochrony patentowej wielu kolejnych leków biotechnologicznych (np. przeciwciał monoklonalnych) i z pewnością pojawią się kolejne leki biologiczne biopodobne [8].

JAK W UNII EUROPEJSKIEJ REJESTROWANE SĄ LEKI BIOLOGICZNE INNOWACYJNE, A JAK BIOLOGICZNE BIOPODOBNE?

Problematyka rejestracji leków biologicznych biopodobnych dotyczy przede wszystkim dwóch płaszczyzn. Pierwszą jest płaszczyzna formalna, czyli przepisy i procedury, drugą zaś merytoryczna — wymagania rejestracyjne.

W Unii Europejskiej zarówno leki biologiczne innowacyjne, jak i biologiczne biopodobne są oceniane i rejestrowane w trybie tak zwanej procedury scentralizowanej, prowadzonej przez EMA z siedzibą w Londynie. Jest to urząd Wspólnoty Europejskiej, w którego pracach bierze udział około 4500 ekspertów z krajów członkowskich, w tym około 70 z Polski. Rejestracja leku wydawana w procedurze scentralizowanej jest automatycznie ważna we wszystkich krajach Unii Europejskiej, chociaż wprowadzenie leku na rynek danego kraju jest już autonomiczną decyzją producenta.

Uważa się, że procedura rejestracji centralnej (obowiązkowa zresztą także w przypadku niektórych innych rodzajów leków, np. leków przeciwvirusowych czy onkologicznych) jest korzystna zarówno dla producentów leków, jak i dla pacjentów. Z punktu widzenia firm farmaceutycznych korzyści wynikają z tego, że jedno postępowanie rejestracyjne — w przypadku pozytywnej decyzji — otwiera przed lekiem ogromny rynek. W krajach Unii Europejskiej mieszka prawie pół miliarda ludzi. Z punktu widzenia pacjentów należy zauważyć, że w pracy EMA sumuje się wiedza i doświadczenie ekspertów urzędów rejestracji leków wszystkich krajów członkowskich Unii Europejskiej.

Procedura rejestracji centralnej leków biologicznych — innowacyjnych, jak i biopodobnych — jest w Unii Europejskiej regulowana przez wytyczne określające drobiazgowo wymagania stawiane takim lekom. Wytyczne te, stanowiące uzupełnienie wymagań farmakopealnych i wytycznych międzynarodowych, dotyczą wielu poziomów — od zagadnień ogólnych do przepisów określających specyficzne

wymogi dla danego rodzaju leków, na przykład dla insulin czy erytropoetyn.

W przypadku leku odpowiadającego lekowi już obecnemu na rynku aplikant może wybrać procedurę rejestracji: może przedstawić dokumentację porównawczą wykazującą biopodobieństwo z lekiem referencyjnym bądź może przedstawić dokumentację pełną, to znaczy taką, jaka jest wymagana dla leków innowacyjnych. Formalnie obie drogi są równoważne. Przy wyborze dokumentacji biopodobnej porównanie musi być przeprowadzone na wszystkich poziomach: chemiczno-farmaceutycznym, biologiczno-farmakologicznym, a także klinicznym. W przypadku wymagań stawianym lekom biologicznym innowacyjnym zakres badań toksykologicznych i klinicznych jest istotnie mniejszy, ale zawsze wymagane jest porównawcze badanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne i porównawcze badanie immunogenności u pacjentów.

Należy bardzo wyraźnie podkreślić, że przy podejmowaniu decyzji o rejestracji leków biologicznych biopodobnych, podobnie jak w przypadku wszystkich innych decyzji, Europejski Urząd Rejestracyjny nie bierze w ogóle pod uwagę przewidywanej ceny leku — oceniana jest wyłącznie jego skuteczność i bezpieczeństwo.

CZY LEKI BIOPODOBNE MOGĄ BYĆ ZAMIENNIKAMI LEKÓW ORYGINALNYCH?

Dopuszczenie leku do obrotu wiąże się z określeniem tak zwanych wskazań rejestracyjnych, dla których dany lek jest skuteczny i bezpieczny (a bardziej precyzyjnie, cechuje go pozytywny stosunek korzyści do ryzyka). Wymogi dotyczące badań niezbędnych do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa ustalone są każdorazowo w zależności od charakteru leku. Formalnie w zakresie wskazań rejestracyjnych lek biologiczny biopodobny może być zamiennikiem leku biologicznego innowacyjnego.

Istotnym uwarunkowaniem możliwości zamiennego stosowania leków biologicznych innowacyjnych i biopodobnych jest ich immunogenność. Występowanie reakcji immunologicznych po parenteralnym podaniu leków wytwarzanych metodami biotechnologicznymi jest realnym niebezpieczeństwem, przy czym mechanizm tych reakcji nie jest całkowicie wyjaśniony. Niektóre białka terapeutyczne (np. erytropoetyny) są silnie immunogenne, podczas gdy inne (np. filgrastim) wykazują niską immunogenność. Co więcej, badania przedkliniczne

►► Istotnym uwarunkowaniem możliwości zamiennego stosowania leków biologicznych innowacyjnych i biopodobnych jest ich immunogenność ◀◀

▶▶ Lek biologiczny biopodobny jest najbardziej podobny do odpowiadającego mu leku biologicznego innowacyjnego w czasie przeprowadzania badań niezbędnych do rejestracji tego pierwszego◀◀

nie pozwalają przewidzieć reakcji ludzkiego układu odpornościowego. Z tego względu nieodłącznym składnikiem badań wymaganych do rejestracji leku biologicznego biopodobnego jest badanie kliniczne wykazujące, że nie jest on bardziej immunogenny niż odpowiadający mu lek biologiczny innowacyjny.

Lek biologiczny biopodobny jest najbardziej podobny do odpowiadającego mu leku biologicznego innowacyjnego w czasie przeprowadzania badań niezbędnych do rejestracji tego pierwszego. W późniejszym okresie „każdy z leków będzie już żył własnym życiem”. Wiadomo, że sposób wytwarzania leku nie jest niezmienny, a w przypadku leków biotechnologicznych nawet bardzo drobne zmiany mogą skutkować nieprzewidywalnymi zmianami własności, na przykład immunologicznych czy farmakologicznych. Wprowadzenie zmiany technologii wytwarzania leku biotechnologicznego wymaga przeprowadzenia badań wykazujących, że nie doszło do zmiany własności leku. Jednak w przypadku przewlekłego stosowania leków biologicznych (np. w przypadku insuliny, erytropoetyny czy hormonu wzrostu) należy unikać częstych zmian leku.

CZY MOŻEMY BYĆ PEWNI, ŻE LEKI BIOPODOBNE SĄ SKUTECZNE I BEZPIECZNE?

Dotychczasowe doświadczenia z lekami biologicznymi biopodobnymi, szczególnie na terenie Unii Europejskiej, są pozytywne. Nie daje to gwarancji co do przyszłości, ale każdy kolejny dzień, w którym nie sygnalizowano nieprzewidywanych skutków ubocznych leków biologicznych biopodobnych, stanowi potwierdzenie trafności przyjętych rozwiązań. Oczywiście, powyższy wniosek jest ściśle uzależniony od wiary w sprawność systemu czujności farmakologicznej i jego zdolności do wykrywania skutków ubocznych leków. Są jednak dowody, że system ten działa sprawnie. W ostatnich latach wykryto przypadki nieprzewidywanych groźnych skutków ubocznych powodowanych przez leki biologiczne pochodzące ze źródeł naturalnych (zanieczyszczona heparyna), z osocza ludzkiego (jeden z preparatów gamaglobulinowych powodujący zatorowość) i leki biotechnologiczne innowacyjne (jedna z innowacyjnych erytropoetyn pogłębiała anemię zamiast ją zwalczać). W przypadku leków biologicznych biopodobnych nieprzewidywanych skutków ubocznych dotychczas nie sygnalizowano.

STRESZCZENIE

Lek biologiczny to lek, którego substancja czynna jest białkiem, agregatem białkowym lub polimerem polisacharydowym, który może być wytwarzany jedynie przez żywe komórki. Stosowany w Unii Europejskiej termin „lek biopodobny” oznacza lek biologiczny zarejestrowany na podstawie wykazania biopodobieństwa do odpowiadającego mu leku biologicznego innowacyjnego, zarejestrowanego uprzednio na podstawie przedłożenia pełnej dokumentacji rejestracyjnej. W Unii Europejskiej leki biologiczne zarówno innowacyjne, jak i biopodobne są rejestrowane centralnie na podstawie oceny dokumentacji rejestracyjnej przez ekspertów Europejskiej Agencji Leków (EMA) z siedzibą w Londynie. Dla wykazania biopodobieństwa jest wymagane przedłożenie wyników badań wykazujących, że substancje czynne i formułacje leku biologicznego biopodobnego i odpowiadającego mu leku biologicznego innowacyjnego charakteryzują się takimi samymi właściwościami fizykochemicznymi i farmakologicznymi. Wyniki te muszą wykazywać odpowiednio duży stopień podobień-

stwa struktury chemicznej i konformacji substancji czynnej, jej porównywalną jakość i trwałość oraz dowodzić takiego samego mechanizmu działania, na przykład identycznego powinowactwa substancji czynnej do receptorów komórkowych. W stosunku do wymagań stawianych lekom biologicznym innowacyjnym zakres badań przedklinicznych (np. toksykologicznych), a zwłaszcza klinicznych, wymaganych dla leku biologicznego biopodobnego jest wówczas ograniczony do minimum uznanego za niezbędne, na przykład tylko do badania farmakokinetycznego i badania immunogenności. Ogólne wytyczne europejskie normujące procedurę rejestracji leków biologicznych biopodobnych wprowadzono w 2005 roku i od tego czasu kilka leków biologicznych biopodobnych zarejestrowano w Unii Europejskiej. Dotychczas nie donoszono o żadnych nieprzewidywanych działaniach niepożądanych lub o niższej skuteczności leczniczej leków biologicznych biopodobnych — potwierdza to trafność przyjętych rozwiązań w tym zakresie.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 193–197

Słowa kluczowe: leki biologiczne, leki biopodobne, rejestracja leków

1. Jędrzejczak W.W. Leki biopodobne w hematologii. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40: 563–568.
2. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne — co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 120–127.
3. Dolinar R. Biosimilar drugs too different to bypass testing. *Health Care News*. http://www.heartland.org/policybot/results/25759/Biosimilar_Drugs_Too_Different_to_Bypass_Testing.html (1 maja 2011).
4. Wątpienie. Wikipedia. <http://pl.wikipedia.org/wiki/W%C4%85tpienie> (1 maja 2011).
5. European Medicines Agency. Summary report on the EMA workshop on stem cell-based therapies. London, 10 may 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/07/WC500094124.pdf (1 maja 2011).
6. DiMasi J.A., Faden L.B. Competitiveness in follow-on drug R&D: a race or imitation? *Nature Rev. Drug Disc.* 2011; 10: 23–27.
7. Global Biotechnology Market Review & World Top Ten Biotech Drugs 2008. World Top Companies, Medicinal Brands, Biologics and Market Trends. <http://knol.google.com/k/global-biotechnology-market-review-world-top-ten-biotech-drugs-2008#> (4 maja 2011).
8. Ledford H. 'Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature* 2010; 468: 18–19.