

Michał Nowicki¹, Joanna Zimmer-Nowicka²

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Oddział Kliniczny Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne — co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia?

Original biotechnology medicines and biosimilars — what one should know to provide safety of treatment?

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Transplantologii Nerek
Uniwersytetu Medycznego
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel.: (042) 677 67 09, faks: (042) 678 36 32
e-mail: nefro@wp.pl

STRESZCZENIE

Leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi odgrywają obecnie główną rolę w farmakoterapii wielu chorób, zwłaszcza tych, w których tradycyjne leki chemiczne były dotychczas nieskuteczne. Onkologia stanowi jedną z głównych dziedzin, w których stosuje się biofarmaceutyki. Obecnie dostępne leki biotechnologiczne uważa się za bezpieczne i bardzo dobrze tolerowane, a typowe dla tej grupy preparatów zawierających białka i polipeptydy reakcje immunologiczne są rzadkie. W związku z wygasaniem w ostatnich latach ochrony patentowej leków biotechnologicznych pierwszej generacji (w tym wielu czynników wzrostu) należy oczekiwać stopniowego pojawiania się w leczeniu leków biotechnologicznych naśladujących leki oryginalne. Określa się je nazwą leków biopodobnych (lub biofarmaceutyków naśladowniczych). Wymagania w procesie rejestracji leków biopodobnych zostały już wstępnie określone przez dyrektywę Komisji Europejskiej i wytyczne Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Medycznych (EMA), jednak obecnie brakuje podobnych uregulowań prawnych na szczeblu krajowym zarówno w krajach europejskich (poza Francją), jak i w Stanach Zjednoczonych. Niniejsze wprowadzenie do problematyki leków biopodobnych przeznaczone jest dla praktykujących lekarzy, którzy niedługo staną przed wyborem oryginalnego bioleku i leku biopodobnego. W pracy podkreślono ważne i mające praktyczne znaczenie różnice pomiędzy preparatami biopodobnymi i tradycyjnymi lekami generycznymi oraz podano kryteria bezpieczeństwa terapii, zasady śledzenia działań niepożądanych, możliwości automatycznej zamiany leków zachodzącej na poziomie aptek, zasady nazewnictwa i oznaczania leków uzyskiwanych metodami biotechnologicznymi i ich preparatów naśladowniczych.

Słowa kluczowe: biotechnologia, leki biotechnologiczne, czynniki wzrostu, leki biopodobne, immunogenność, monitorowanie działań niepożądanych leków

ABSTRACT

Biotechnology medicines play a major role in modern pharmacotherapy. They have already helped to fight many diseases which were recognized as incurable in the previous era of conventional chemical drugs. Oncology remains one of the leading areas for the current and future clinical application of biotechnology medicines. Biotech drugs are generally safe and well-tolerated and adverse reactions typical for biological products such as immunogenicity are rare. Recently, the expiry of patent protection for many original biotech drugs (including most recombinant growth factors) has led to the development of products known as biosimilars or follow-on-biologics. Detailed regulations for the approval of biosimilar products have been recently introduced by the European Medicines Agency (EMA, in full name: Euro-

pean Agency for the Evaluation of Medicinal Products) but all European countries, except France and the US, lack the national approval pathways on this new kind of biomedicines. This review provides an introduction to the issue of biosimilars revealing the differences between biosimilars and traditional chemical generics as well as potential problems including safety, pharmacovigilance, automatic substitution, naming, labeling and prescription rules.

Key words: biotechnology, biotech medicines, growth factors, biosimilars, immunogenicity, pharmacovigilance

Biofarmaceutyki i tradycyjne leki uzyskiwane drogą syntezy chemicznej — różnice

Ogromną większość leków wciąż wytwarza się metodą syntezy chemicznej lub pozyskuje (z modyfikacjami lub bez nich) ze źródeł naturalnych. Synteza chemiczna nie pozwala uzyskać takich bardzo złożonych substancji, jak na przykład białek czy przeciwciał. Wprowadzanie do organizmu człowieka białek obcogatunkowych lub pochodzących od innego człowieka jest możliwe, jednak niezwykle niebezpieczne (wystarczy wspomnieć możliwe reakcje immunologiczne, przeniesienie chorób wirusowych czy prionowych). Jednak w latach 80. XX wieku postępy biotechnologii pozwoliły na wytworzenie poza organizmem ludzkim rekombinowanych leków o strukturze białek i polipeptydów. Od tego momentu metody ich wytwarzania znacznie udoskonalono. Wytwarzane są one dzięki wprowadzeniu kodujących je ludzkich genów do żywych komórek, takich jak bakterie, wirusy, drożdże i różnorodne komórki zwierzęce i roślinne [1]. Technologia ta stanowi źródło takich dzisiaj powszechnie stosowanych bioleków, jak rekombinowana insulina, ludzki hormon wzrostu, czynniki krzepnięcia czy wzrostu. Inną grupę produktów biotechnologicznych stanowią cząsteczki o strukturze ludzkich białek w całości zaprojektowane i syntetyzowane w laboratoriach. Przykładami tych ostatnich są wykorzystywane między innymi w onkologii i hematologii przeciwciała monoklonalne. Najnowsza generacja biofarmaceutyków to cząsteczki przeciwsensowne, które mogą zaburzać proces komunikacji prowadzący do wytwarzania przez komórki niepożądanych białek. Pierwszy lek z tej grupy — oligonukleotyd przeciwsensowny stosowany w leczeniu zapalenia siatkówki spowodowanego zakażeniem cytomegalowirusem u chorych na zespół nabytego niedoboru odporności — zarejestrowano niedawno w Stanach Zjednoczonych [2].

Leki biotechnologiczne i konwencjonalne leki chemiczne różnią się fundamentalnie pod względem struktury i mechanizmów działania [1, 3]. Całkowicie odmienne są sposoby ich wytwarzania. Leki biotechnologiczne są wytwarzane przez żywe komórki, a leki chemiczne w procesach chemicznych. Struktura cząsteczek bioleków jest w związku z tym nieporównywalnie bardziej złożona

i znajduje to odzwierciedlenie w ich masie cząsteczkowej, która jest średnio 100–1000-krotnie większa. Dla porównania lek biologiczny interferon β charakteryzuje się masą cząsteczki 19 000 D, podczas gdy cząsteczka przedstawiciela leków klasycznych — kwasu acetylosalicylowego — ma masę jedynie 180 D [4]. Tak różna masa cząsteczki nie jest jednak główną przyczyną ich odmienności, gdyż należy pamiętać, że złożona budowa białek stanowiących produkty farmaceutyczne jest też uwarunkowana ich strukturą drugorzędową, trzeciorzędową (czyli konformacją przestrzenną) oraz tak zwaną czwartorzędową, wyznaczającą specyficzne interakcje z wieloma innymi białkami i receptorami w narządach docelowych.

Własności farmakodynamiczne farmaceutyków biologicznych i chemicznych zależą od ich zdolności do swoistych interakcji z procesami biologicznymi. Podczas gdy leki chemiczne wpływają na ogół na jeden lub najwyżej kilka procesów (zazwyczaj reakcji enzymatycznych), bioleki wykazują znacznie bardziej złożone działanie. Przykładem jest wspomniany interferon, który oddziałuje na ekspresję ponad 40 genów. Z tych też powodów pełnego mechanizmu działania leków biologicznych w zasadzie nie można określić [5]. W przeciwieństwie do tego procesy syntezy leków chemicznych są zazwyczaj łatwe do opisanego podobnie jak sama struktura leku (opisywana wzorem chemicznym). Ponadto w wielu przypadkach lek biologiczny w swojej postaci finalnej (czyli w podawanej pacjentowi) nie zawiera jednej ściśle określonej cząsteczki, ale w rzeczywistości jest mieszaniną różnych izoform. Na przykład w skład preparatu czynnika wzrostu, takiego jak rekombinowana ludzka erytropoetyna wchodzi wiele izoform o różnych własnościach farmakokinetycznych [6, 7]. Ponadto leki biologiczne niemal zawsze podaje się parenteralnie lub wziewnie i dlatego są one bardzo wrażliwe na warunki zewnętrzne, takie jak temperatura czy nasłonecznienie, a to z kolei wymaga ścisłego przestrzegania zasad ich przechowywania.

Hodowla żywych komórek — czyli linii komórkowej, w której wszystkie komórki są klonem jednej początkowej — która wytwarza dany biolek, stanowi kluczowy element w procesie biotechnologicznym [1, 3, 5]. Linia komórkowa jest u każdego wytwórcy leku inna. Linia ta jest tworzona poprzez wprowadzenie odpowiedniego i ściśle dobranego wektora materiału genetycznego

(DNA). Charakterystyka wprowadzania DNA do każdej z komórek jest także wysoce swoista, a właściwie niepowtarzalna [5]. Każda linia komórkowa jest dokładnie oceniana pod względem integralności, aktywności i jakości. Ponadto, oprócz jakości dana linia komórkowa musi spełniać wiele innych wymogów, takich jak na przykład odpowiednia szybkość dzielenia się i żywotność komórek. Każdy z rodzajów używanych komórek, bakterii czy drożdży ma unikatową charakterystykę i nawet niewielkie jej zmiany mogą spowodować wytworzenie całkowicie zmienionego produktu. Proces wytwarzania bioleku jest także bardzo wrażliwy na zmiany na którymkolwiek jego etapie przebiegu, włączając w to samo również etapy poprodukcyjne, na przykład umieszczenie leku w odpowiedniej zawieszynie stabilizującej [5–7]. Ponadto mimo bardzo zaawansowanych technologicznie metod oczyszczania nie można zapominać, że komórki, które wytwarzają lek, są komórkami obcymi (często obcogatunkowymi, a nawet roślinnymi) i nawet śladowe ilości zanieczyszczeń mogą spowodować powstanie istotnych klinicznie reakcji immunologicznych [5]. Obecnie żaden lekarz chyba nie ma już wątpliwości, że leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi rozszerzyły możliwości walki z wieloma chorobami, włączając w to i takie, które uważano za nieuleczalne w erze leków chemicznych. Najlepszymi przykładami takich chorób są wrodzone defekty enzymatyczne, w tym dziedziczone jednogennowo, zwane też „chorobami sierocymi”. Podawanie rekombinowanego enzymu może w wielu przypadkach skorygować istniejący defekt lub zapobiec postępowi choroby. Podobnie niedokrwistość, której przyczyną jest niedobór erytropoetyny lub niewystarczająca odpowiedź komórek szpiku na ten czynnik (np. w następstwie chemioterapii), którą dawniej leczono tylko poprzez podawanie preparatów krwi, obecnie można korygować, podając rekombinowaną ludzką erytropoetynę [1, 8].

Większość ze stosowanych obecnie bioleków stanowią białka lub polipeptydy, które uzupełniają niedobór lub brak endogennych czynników. Według danych z końca 2006 roku w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano już 125 leków biotechnologicznych, wśród których największą grupę stanowiły cytokiny, hormony, czynniki krzepnięcia, przeciwciała monoklonalne, szczepionki i cząsteczki wykorzystywane w terapii komórkowej i tkankowej [8]. Ocenia się, że już ponad 500 milionów chorych było lub jest leczonych biolekami. Do 2010 roku preparaty biotechnologiczne będą stanowiły połowę wartości rynku leków, podczas gdy w 2004 roku było to zaledwie 20%. Według ankiety przeprowadzonej w 2006 roku przez organizację *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) [8] obecnie w trakcie badań i rejestracji jest aż 418 nowych biofarmaceutyków i to w prawie wszystkich dziedzinach współczesnej medycyny, z tego najwięcej w onkologii (210), chorobach zakaźnych (50),

autoimmunologicznych (44), AIDS (22), schorzeniach układu nerwowego (17) i oddechowego (13).

Biofarmaceutyki naśladowcze (leki biopodobne)

Ochrona patentowa dla większości leków pierwszej generacji uzyskiwanych metodami biotechnologicznymi już wygasła w ostatnich latach albo ma wkrótce wygasnąć (tab. 1) [9]. Podobnie jak to się stało w przypadku tradycyjnych leków chemicznych spowoduje to najpewniej pojawianie się w lecznictwie stopniowo coraz większej liczby leków, które będą zastępować oryginalne innowacyjne produkty. Jak opisano poniżej, pierwsze preparaty z tej grupy już zarejestrowano w Unii Europejskiej. Preparaty te nazwano lekami „biopodobnymi” (*biosimilars*) [1, 10]. Taką nazwę stosuje się w Unii Europejskiej, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych zaproponowano inne określenie — *follow-on-biologics* — czyli „biofarmaceutyki naśladowcze”. Pomimo różnic w nazewnictwie chodzi jednak dokładnie o ten sam rodzaj preparatów biotechnologicznych. Niestety w Polsce dotychczas nie ustalono oficjalnej nazwy preparatów biopodobnych. Funkcjonującą potocznie nazwę „biosimilary” należy uznać za niepoprawną, gdyż jest to w istocie spolszczenie określenia angielskiego. Proponowane obecnie przez ekspertów nazwy to „leki biopodobne” lub „biofarmaceutyki naśladowcze”.

Niezależnie jednak od braku oficjalnej terminologii szczególnie należy podkreślić fakt, że wskutek przedstawionych powyżej fundamentalnych różnic w zakresie metod syntezy, struktury i sposobu działania leki biopodobne nigdy nie mogą być identyczne z preparatami oryginalnymi, dlatego w żadnym wypadku nie należy wobec nich stosować nazwy „generyki” czy „biogeneryki” [9]. Rozróżnienie takie jest bardzo istotne ze względów praktycznych i lekarze powinni być w tym zakresie odpowiednio przeszkoleni. Każdy lekarz powinien sobie zdawać sprawę z faktu, że leki te nie są dokładnymi kopiami preparatów oryginalnych, tak jak w przypadku generyków leków chemicznych, ale lekami biotechnologicznymi, które w swojej strukturze i funkcji jedynie naśladowują oryginały (są do nich podobne, ale nie identyczne). Powodem różnic jest przede wszystkim stosowanie do wytwarzania produktów biopodobnych zawsze innej linii komórkowej, innego procesu wytwarzania i oczyszczania. Jak już poprzednio wspomniano, leki chemiczne można skopiować, ponieważ mają określoną strukturę możliwą do opisanie w postaci wzoru chemicznego. W przeciwieństwie do tego unikatowej wielowymiarowej struktury białek stanowiących bioleki nie można opisać wzorem, choćby najbardziej skomplikowanym. Podobnie nie można w pełni odwzorować mechanizmów działania leku, nawet jeśli do wytwarzania danego bio-

Tabela 1. Wygasanie ochrony patentowej oryginalnych biofarmaceutyków w Europie i w Stanach Zjednoczonych. Zmodyfikowano na podstawie [9]

Table 1. The expiry of patent protection for many original biotech drugs in Europe and United States. Modified according to [9]

Producent	Produkt	Wskazania kliniczne	Patent w Stanach Zjednoczonych	Patent w Unii Europejskiej
Genentech	Nutropin	Zaburzenia wzrastania	Wygasł	Wygasł
Abbott	Abbokinase	Epizody niedokrwienia	Wygasł	Wygasł
Eli Lilly	Humulin	Cukrzyca	Wygasł	Wygasł
Genzyme	Ceredase	Choroba Gauchera	Wygasł	Wygasł
AstraZeneca	Streptase	Epizody niedokrwienia	Wygasł	Wygasł
Biogen Roche	Intron A	Zapalenie wątroby B i C	Wygasł	Wygasł (Francja), (Włochy 2007 r.)
Serono	Serostim	Zespół wyniszczenie w AIDS	Wygasł	Nie dotyczy
Eli Lilly	Humatrope	Zaburzenia wzrastania	Wygasł	Nie dotyczy
Amgen	Epogen, Procrit, Eprex	Niedokrwistość	2013 r.*	Wygasł (2004 r.)
Roche	Neorecormon	Niedokrwistość	Nie dotyczy	Wygasł (2006 r.)
Genentech	TNKase	Zawał serca	Wygasł (2005)	Wygasł (2005 r.)
InterMune	Actimmune	Choroby ziarniniakowe	2012 r.	Wygasł (2004 r.)
Genentech	Activase	Zawał serca	2010 r.	Wygasł (2005 r.)
Chiron	Proleukin	HIV	2012 r.	Wygasł (2005 r.)
Amgen	Neupogen	Hipoplazja szpiku	2015 r.	Wygasł (2006 r.)

*Oryginalny patent wygasł w 2004 r. przedłużony następnie w Stanach Zjednoczonych do 2013 r.

farmaceutyku wykorzystano ten sam rodzaj komórek (np. drożdży czy komórek zwierzęcych). Dlatego też zawsze należy spodziewać się różnic we własnościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków biopodobnych w porównaniu z lekami oryginalnymi. Potwierdzono to, na przykład dokonując porównań składu preparatu i siły działania różnych rekombinowanych erytropoetyn (epoetyn) α wytwarzanych poza Unią Europejską i Stanami Zjednoczonymi [6, 10]. Te ostatnie leki nie mogą być jednak nazywane biopodobnymi, dlatego że wytworzono je, naruszając prawa producenta leku oryginalnego i nie spełniają wymogów prawnych do rejestracji.

Dostępność leków biopodobnych

Odpowiedź na pytanie, czy leki biopodobne są już dostępne, powinna być już obecnie twierdząca, gdyż w 2006

roku Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Medycznych (EMA, *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) dopuściła do stosowania dwa pierwsze leki biopodobne — preparaty ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu Omnitrope (biopodobny do preparatu oryginalnego Genotropin) i Valtropin (wzorowany na Humatrope) [11, 12]. Warto jednak podkreślić, że trzeci z kolei wniosek o rejestrację leku biopodobnego złożony do EMA został odrzucony [13]. Dotyczyło to preparatu Alpheon, a produkt ten miał być podobny do preparatu Roferon-A stosowanego w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zdaniem EMA chociaż produkt ten wydawał się rzeczywiście podobny do leku oryginalnego podczas przedrejestracyjnych badań klinicznych, to jednak w porównaniu z lekiem referencyjnym zaobserwowano więcej działań niepożądanych i częściej stwierdzano nawroty zakażenia. Producent nie dostarczył też kompletu badań dotyczących bezpieczeństwa terapii, w tym zwłaszcza dotyczących ewentualnego powsta-

wania przeciwciał przeciwko interferonowi (działanie immunogenne). Obecnie w trakcie badań klinicznych jest wiele innych produktów biopodobnych, na przykład rekombinowany czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) wytworzony przez australijski BresaGen, i należy się spodziewać, że liczba rejestracji tych leków będzie się zwiększała w kolejnych latach.

Dopuszczenie produktów biopodobnych do leczenia — regulacje

Przygotowania zmierzające do regulacji procesów rejestracji tego rodzaju leków rozpoczęto już zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych. Pierwsze zalecenia dotyczące rejestracji leków biopodobnych ujęto w dyrektywie Parlamentu Europejskiego wydanej już w 2004 roku (*European Directive 2004/27/EC*). W ślad za wspomnianą dyrektywą EMEA wydała w 2005 roku zbiór zaleceń zmierzających do prawnego uregulowania tego problemu (EMEA/CHMP/42832/2005). Mają one jednak charakter wstępny i wydaje się pewne, że należy oczekiwać ich kolejnych edycji [14, 15].

Zalecenia EMEA składają się z dwóch części: ogólnej, która dotyczy wszystkich leków biopodobnych i szczegółowej stanowiącej w istocie zbiór aneksów obejmujących poszczególne rodzaje preparatów [15, 16]. W szczegółowych aneksach dotychczas ujęto jedynie biopodobne ludzkie rekombinowane erytropoetyny, ludzki G-CSF, ludzką insulinę i hormon wzrostu. W niedługim czasie pojawią się zapewne kolejne aneksy.

We wspomnianych zaleceniach akcentuje się problem złożoności produktów biotechnologicznych, prawdopodobne konsekwencje nawet niewielkich zmian w ich procesie wytwarzania, wymagania dotyczące jakości produktu oraz jego skuteczności i bezpieczeństwa. Niewątpliwie więc wydanie zaleceń stanowi wielki krok we właściwym kierunku, ale wciąż jednak nie rozwiązano wielu istotnych problemów, na przykład niejasności związanych ze szczegółową dokumentacją potrzebną do uzyskania rejestracji [15]. Unia Europejska i EMEA stały się więc pionierami w dziedzinie rozwiązań prawnych dotyczących preparatów biopodobnych. Podobne zalecenia są wciąż przygotowywane przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drugs Administration*) w Stanach Zjednoczonych, która jest odpowiednikiem europejskiego EMEA. Dotychczas nie opublikowano jednak jeszcze ostatecznego dokumentu. Być może po części wynika to z faktu, że wiele patentów na leki biotechnologiczne wygaśnie później w Stanach Zjednoczonych niż w Europie. Przykładem jest tu na przykład preparat Neupogen (tab. 1).

Najważniejszym jednak przesłaniem zaleceń europejskich jest jednoznaczne stwierdzenie, że leki biotech-

nologiczne nie mogą być w prosty sposób kopiowane, jak dzieje się to z lekami chemicznymi. Zalecenia stwarzają konieczność wskazania przez wytwórcę preparatu biopodobnego jednego produktu referencyjnego (tego który naśladują w swojej strukturze i działaniu) i przeprowadzenie odpowiednich badań klinicznych oraz dostarczenie odpowiednich danych przedklinicznych. Wszystko to ma dowieść biofizycznego podobieństwa obu preparatów. Konieczne jest także przeprowadzenie badania skuteczności leku w odpowiednim wskazaniu lub wskazaniach rejestracyjnych.

W przypadku biopodobnego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu kolonii granulocytów (rhG-CSF, *recombinant human granulocyte colony stimulating factor*) muszą być przeprowadzone, oprócz przedklinicznych badań farmakologicznych *in vitro*, *in vivo* oraz toksykologicznych, następujące badania kliniczne [17]:

- farmakokinetyczne (porównanie efektów podawania dożylnego i podskórnego preparatu badanego i porównawczego);
- farmakodynamiczne (ocena wpływu leku badanego i jego preparatu odniesienia na podstawowy wskaźnik skuteczności leczenia, czyli liczbę granulocytów obojętnochłonnych);
- porównawcze oceny skuteczności u chorych, u których lek stosowany jest jako profilaktyka rozwoju ciężkiej neutropenii w czasie terapii cytotoksycznej;
- porównawcze oceny skuteczności klinicznej (okres obserwacji minimum 6 miesięcy).

Ponadto konieczne będzie przedstawienie długofalowego planu monitorowania działań niepożądanych leku w tym oceny jego immunogenności i potencjalnego braku skuteczności [17].

Niestety zalecenia EMEA nie rozwiązują wszystkich problemów związanych z rejestracją leków biopodobnych, tym bardziej, że muszą one być dopiero uzupełnione o odpowiednie rozwiązania prawne na szczeblu poszczególnych państw członkowskich Unii Europejskiej. Dotychczas jedynie parlament francuski wprowadził rozwiązania ustawowe tego problemu [18, 19], a inne kraje dopiero je przygotowują. W Polsce brakuje na razie podobnych rozwiązań nawet we wczesnej fazie przygotowania. Według aktualnych informacji również we właśnie nowelizowanym prawie farmaceutycznym nie zawarto rozróżnienia leków biotechnologicznych od chemicznych i w konsekwencji nie ma żadnych możliwości zdefiniowania produktów biopodobnych. Nie istnieją też obecnie jeszcze żadne przepisy obligujące Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych do odmiennego postępowania w przypadku leków biopodobnych. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku Francji, która — jak wspomniano — jest obecnie liderem w zakresie rozwiązań prawnych dotyczących leków biopodobnych, parlament przyjął ustawę w 2007 roku [19], a wcześniej po-

przedzono ją opublikowaniem stanowiska trzech francuskich towarzystw naukowych dotyczącego stosowania preparatów biopodobnych [18]. Obecne prawo francuskie jasno stwierdza, że produkty biopodobne nie mogą być klasyfikowane jako „generyki” tak jak leki chemiczne i co najważniejsze równie jednoznacznie zakazuje automatycznej substytucji bioleków.

Zapewnienie bezpieczeństwa stosowania leków biopodobnych

Ponieważ zgodnie z definicją produkty biopodobne nie są identyczne, ale jedynie zbliżone do leków oryginalnych, oczywiste jest, że mają one też odmienny profil bezpieczeństwa od oryginałów [1]. Profil bezpieczeństwa zależy od wielu czynników, ale przede wszystkim od swobodnego mechanizmu działania preparatu, swobodnej linii komórek używanej do wytwarzania leku, procesów wytwarzania i jego kontroli oraz składu produktu końcowego (włączając w to zawartość zanieczyszczeń w tym obcych białek). Najważniejszą jednak cechą warunkującą bezpieczeństwo produktu biologicznego jest jego immunogenność. Każde podawane białko może powodować powstawanie przeciwciał. Reakcje immunologiczne po podaniu leku mogą być bardzo różnorodne i obejmują zarówno wczesne reakcje (np. anafilaksję), jak i odpowiedź późną (np. chorobę surowiczą). Późne odpowiedzi obejmują też endogenne białka. Przykładem tego jest na przykład powstanie przeciwciał unieczynniających podany lek, a w późniejszej fazie także białko endogenne (np. wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego po podaniu rekombinowanej epoetyny, w której przeciwciała neutralizują nie tylko lek, ale i endogenny hormon, prowadząc w konsekwencji do ciężkiej niedokrwistości z całkowitą opornością na erytropoetynę [20, 21]). W innych przypadkach powstające przeciwciała mogą powodować inne reakcje, takie jak zmniejszenie lub przeciwnie — wzmocnienie efektu działania leku. Niestety, żadne obecnie wykorzystywane metody nie pozwalają na skuteczne przewidywanie wystąpienia reakcji immunologicznych przy podawaniu leku biologicznego. Większość reakcji występuje po dłuższym czasie podawania leku, a niektóre dopiero po wielu latach leczenia. Jest więc też prawdopodobne, że dotychczas nie poznano wielu potencjalnych działań niepożądanych leków biotechnologicznych. Zatem jedyne co można obecnie robić, to starać się gromadzić jak największą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa już w okresie przedrejestracyjnym oraz prowadzić szczegółową ewidencję działań niepożądanych po rejestracji preparatu i to przez wiele lat (jest to tzw. „czujność farmakologiczna”, *pharmacovigilance*) [20]. Ta ostatnia jest kluczowym elementem służącym do oceny bezpieczeństwa terapii, ale wymaga ścisłej współpracy lekarzy, urzę-

dów rejestracyjnych i przemysłu farmaceutycznego. Niestety, pomimo że liczba zgłaszanych działań niepożądanych leków w Polsce rośnie systematycznie, wciąż jest ona niższa niż w innych krajach [21].

Warto tu zwrócić uwagę na problem pojawienia się przed kilkoma laty zwiększonej liczby przypadków wybiórczej aplazji czerwono-krwinkowej (PRCA, *pure red blood cell aplasia*) u chorych leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Liczba przypadków tego powikłania wzrosła dopiero po 10 latach stosowania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny. Obecnie uważa się, że przyczyną była jedynie niewielka zmiana składu substancji stabilizujących roztwór epoetyny α w postaci leku dostępnej w Europie [22]. W następstwie reakcji ze strony producenta leku zaprzestano jego podawania drogą podskórną (jako bardziej z założenia immunogenną) oraz zaczęto powlekać warstwą ochronną tłoczki ampułkostrzykawkę (gdyż lek wchodził w szkodliwe interakcje z zawartymi w tłoczkach związkami chemicznymi) [23]. W efekcie tych działań problem występowania PRCA można obecnie ponownie uznać za nieistotny, ponieważ od 2004 roku rejestruje się znowu jedynie pojedyncze przypadki tego powikłania [24].

Powyższe doświadczenia były bardzo ważne pod względem stosowania produktów biotechnologicznych w medycynie oraz oceny bezpieczeństwa wchodzących właśnie do leczenia produktów biopodobnych. Jest to też zarazem przyczynek do wprowadzenia jeszcze bardziej szczegółowych sposobów rejestracji działań niepożądanych [25]. Aby to jednak było możliwe, należy zapewnić jednoznaczne rozróżnienie jednego produktu biologicznego od drugiego, nawet w sytuacji gdyby miały one wspólną nazwę międzynarodową (INN, *international non-proprietary name*).

Kolejny problem, który może utrudnić ten proces, to możliwość dokonania zamiany jednego preparatu na drugi w aptece bez wiedzy lekarza. Zamiany przepisane leku można dokonać na dwa sposoby. Pierwszy ma miejsce, gdy farmaceuta wydaje pacjentowi inny preparat, ale o tej samej nazwie międzynarodowej (INN), a drugi, gdy lekarz przepisał lek nie według nazwy handlowej, ale międzynarodowej. W tym drugim przypadku wybór konkretnego preparatu należy więc jedyne do farmaceuty, który dobiera go, kierując się najczęściej dostępnością, ceną czy własnymi doświadczeniami. W obu jednak przypadkach, i to należy szczególnie zaakcentować, wybór leku następuje bez wiedzy opiekującego się chorym lekarza [26]. W zdecydowanej większości krajów europejskich zamiana leków mających te same nazwy międzynarodowe jest dozwolona. W praktyce wielu lekarzy nie widzi w tym niczego niebezpiecznego dla chorego. Sytuacja ta dotyczy jednak wyłącznie leków chemicznych i to z wyłączeniem niektórych preparatów o tak zwanym wąskim oknie terapeutycznym (np. teofilina o przedłużonym działaniu, antagoniści

wapnia czy leki przeciwdrgawkowe). Leki te nie mogą być zamieniane, co wyraźnie zaznaczono w ulotce danego leku.

W przypadku leków biotechnologicznych i preparatów biopodobnych wydaje się oczywiste, że automatyczna zamiana nie może być dozwolona, ponieważ leki te wykazują różnice w zakresie struktury i działania zależne od wielu czynników wymienionych powyżej [26, 27]. Już obecnie prawo francuskie zakazuje zamiany takich leków na poziomie aptek i zapewne będzie to ujęte również w przepisach przygotowywanych w innych krajach [18, 19, 26, 27]. Automatyczna substytucja leku biopodobnego w miejsce preparatu oryginalnego w oczywisty sposób uniemożliwiłaby też śledzenie potencjalnych działań niepożądanych [26]. Niestety w Polsce dotychczas nie ma żadnych rozwiązań w odniesieniu do substytucji leków biotechnologicznych i ich odpowiedników (preparatów biopodobnych). Należy więc w tym przypadku zaufać jedynie wiedzy i doświadczeniu lekarzy i farmaceutów. Niezbędny w tym celu będzie jednak odpowiedni program szkoleń.

System nazw międzynarodowych leków (INN) wprowadzono, aby jednoznacznie identyfikować każdy produkt leczniczy. Generyki leków chemicznych otrzymują te same nazwy międzynarodowe. Podobna sytuacja nie może jednak mieć miejsca w sytuacji biofarmaceutyków, chociaż Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) nie wydała jeszcze w tym zakresie szczegółowych zaleceń i brakuje też takich rozwiązań na poziomie krajowym [26]. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem byłoby, gdyby leki biopodobne otrzymywały inną nazwę międzynarodową niż lek oryginalny. Zapobiegłoby to też automatycznej substytucji tych preparatów, a leki przed ich wprowadzeniem musiałyby przejść pełny cykl badań przedklinicznych i klinicznych, co miało na pewno korzystny wpływ na bezpieczeństwo ich stosowania.

Podobnie oczywista wydaje się kwestia oznaczeń leków biopodobnych umieszczanych na opakowaniach. Muszą one jednoznacznie odróżniać lek biopodobny od jego oryginalnego odpowiednika. Materiały dołączane do opakowania leku (skrócona informacja o leku) powinny również dostarczać lekarzowi i farmaceutyce informacji na temat badań klinicznych wykonanych przed rejestracją leku oraz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, w tym i jego potencjalnej immunogenności. Jednoznacznie musi być też wskazany produkt referencyjny (lek oryginalny, na którym wzorował się producent leku biopodobnego) [27].

Podsumowanie

Należy podkreślić, że biotechnologia i wytwarzane dzięki jej osiągnięciom leki są dzisiaj powszechnie stosowane

w niemal wszystkich dziedzinach medycyny. Biofarmaceutyki stworzyły możliwości, jakich nie dawały tradycyjne leki chemiczne. Wygasanie ochrony patentowej na wiele bioleków spowoduje pojawienie się w najbliższych latach wielu preparatów biopodobnych, które stworzą alternatywy leczenia wielu chorób pod warunkiem, że zasady ich rejestracji, oznaczania i monitorowania działań niepożądanych będą ściśle przestrzegane. Wymaga to jednak wprowadzenia odpowiednich, szczegółowych i jednoznacznych uregulowań prawnych, w tym również i w Polsce. Lekarze i farmaceuci muszą być świadomi istotnych różnic, jakie występują w przypadku generyków leków chemicznych i produktów biopodobnych. Wiedza ta jest konieczna, aby zapewnić pacjentom odpowiednie bezpieczeństwo i skuteczność leczenia biofarmaceutykami.

Piśmiennictwo

- Schellekens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. *EJHP Practice* 2006; 12: 13.
- Lanao J.M., Briones E., Colino C.I. Recent advances in delivery systems for anti-HIV1 therapy. *J. Drug Target* 2007; 15: 21–36.
- Roger S.D. Biosimilars: how similar or dissimilar they are. *Nephrology* 2006; 11: 341–346.
- Karpusas M., Whitty A., Runkel L., Hochman P. The structure of human interferon-beta: implications for activity. *Cell. Mol. Life Sci.* 1998; 54: 1203–1216.
- Molowa D.T., Mazanet R. The state of biopharmaceutical manufacturing. *Biotechnol. Ann. Rev.* 2003; 8: 285–302.
- Schmidt C.A., Ramos A.S., da Silva J.E.P., Fronza M., Dalmora S.L. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arg. Bras. Endocrinol.* 2003; 47: 183–189.
- Storring P.L., Triplady R.J., Gaines Das R.E., Rafferty B., Mistry Y.G. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J. Endocrinol.* 1996; 150: 401–412.
- Dostępne na: www.pharma.org/files/Biotech%202006.pdf.
- Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol.* 2004; 22: 406–410.
- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the "next generation". *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 4): iv31–iv36.
- Nau J.Y. Omnitrope, first "biosimilar" drug of the European Union. *Rev. Med. Suisse* 2006; 2: 1206.
- Burger J. The first approved biotech-generic. *Versicherungsmedizin* 2006; 58: 190–191.
- Dostępne na: http://www.redorbit.com/news/health/557861/european_panel_snews_biopartners_alpheon/index.html.
- Dostępne na: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.
- Więcek A., Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (supl. 5): v17–v20.
- Combe C., Tredree R.L., Schellekens H. Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European Medicines Evaluation Agency guidelines on comparability of biopharmaceuticals proteins. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 954–962.
- Dostępne na: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/31329en.pdf>.
- Societe de Nephrologie, Societe Francophone de Dialyse, Societe de Nephrologie Pediatrique: Position statement regarding usage of biosimilars. *Nephrologie Therapeutique* 2006; 2: 432–435.
- Dostępne na: http://www.europabio.org/articles/PR_Biosimilars_070221_FINAL.pdf.

20. Thorpe R., Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunity. *EJHP Practice* 2006; 12: 17–19.
21. Dostępne na: http://www.bip.urpl.gov.pl/urpl/PIONY/PL/Wydzialy/MND/Biuletyny/2006/mainColumnParagraphs/02/document/Biuletyn2006_4_caly.pdf.
22. Casadevall N., Rossert J. Importance of biologic follow-ons: experience with EPO. *Best Prac. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 381–387.
23. Lim L.C. Acquired red cell aplasia in association with the use of recombinant erythropoietin in chronic renal failure. *Hematology* 2005; 10: 255–259.
24. Dostępne na: <http://www.jnjpharmarnd.com/company/n-casereports.html>.
25. Locatelli F., Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (supl. 5): v13–v16.
26. Dostępne na: http://www.ebe-biopharma.org/docs/pdf/Biosims_EBEEFPIA_Position_Naming_7July2006.pdf.
27. Dostępne na: http://www.ebe-biopharma.org/force-download.php?file=/media/biosimilars/biosimilars_substitution-pos.pdf.