

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Komentarz

do pracy *Produkty biopodobne: stanowisko Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), ze szczególnym odniesieniem do lekarzy onkologów*

Era leków biopodobnych w onkologii właśnie nadeszła. W lutym 2017 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała pierwszy lek biopodobny do rytuksymabu — Truxima. W kwietniu dwie biopodobne wersje rytuksymabu (Rixathon i Riximyo) uzyskały pozytywną rekomendację Europejskiego Komitetu Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *European Committee for Medicinal Products for Human Use*). Rekomendacja ta jest podstawowym warunkiem rejestracji tych leków przez EMA, która spodziewana jest już w czerwcu br.

Przeciwciała monoklonalne wprowadzone do arsenału leków onkologicznych pod koniec lat 90. ubiegłego wieku stanowiły przełom w leczeniu wielu nowotworów. Jednak koszt terapii opartych na tych lekach w istotny sposób ograniczał możliwości ich szerokiego stosowania, szczególnie w krajach o niewielkich nakładach na leczenie onkologiczne. W przypadku większości leków onkologicznych będących prostymi związkami chemicznymi (chemioterapeutyki, leki hormonalne, drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz) wygaśnięcie ochrony patentowej wiązało się z natychmiastowym pojawieniem się na rynku leków generycznych. To naturalnie prowadziło, w krótkim czasie, do znacznego obniżenia ceny leków oryginalnych oraz poprawy dostępności do wciąż relatywnie nowych metod leczenia systemowego. Produkcja leków generycznych będących identyczną kopią leku oryginalnego jest relatywnie łatwa, bowiem opiera się na syntezie prostych związków chemicznych o niewielkiej masie cząsteczkowej. Warunkiem wprowadzenia leku generycznego na rynek jest wyłącznie wykazanie tego samego składu, postaci, biodostępności oraz działania farmakologicznego jak lek oryginalny.

W porównaniu z lekami generycznymi produkcja leków biopodobnych stanowi ogromne wyzwanie. Proces produkcji leku biologicznego, powstającego przy wykorzystaniu żywych organizmów (genetycznie modyfikowanych komórek), jest niezwykle skomplikowany. Produktem końcowym jest białko, które swoje funkcje biologiczne zawdzięcza określonej strukturze przestrzennej. Konformacja przestrzenna jest uwarun-

kowana nie tylko odpowiednią sekwencją aminokwasów w łańcuchach polipeptydowych, ale przede wszystkim procesami zachodzącymi podczas potranslacyjnej modyfikacji białek (m.in. obróbka proteolityczna, hydroksylacja, glikozylacja, fosforylacja, ubikwitynacja czy polirybozylacja). To właśnie wtedy do łańcuchów polipeptydowych przyłączane są różnorodne reszty cukrowcowe odpowiedzialne za powstawanie wiązań pomiędzy łańcuchami polipeptydowymi, które nadają białku odpowiednią strukturę przestrzenną warunkującą jego prawidłowe (oczekiwane) funkcjonowanie. W przypadku przeciwciał odpowiednia struktura przestrzenna warunkuje krytyczne właściwości farmakologiczne tych białek, takie jak swoistość antygenowa, powinowactwo do komórek układu odpornościowego, czas półtrwania czy immunogenność.

Potencjalna ogromna liczba zmiennych (czynniki fizyczne, chemiczne i biologiczne) nawet w wyniku subtelnych modyfikacji funkcji hodowanych w bioreaktorach komórek może w istotny sposób zmienić cechy produkowanego leku biologicznego. W związku z powyższym wytwarzanie leku biologicznego wymaga stosowania bardzo rozbudowanych metod kontroli i walidacji, gwarantujących oczekiwaną aktywność farmakologiczną produktu końcowego. Idealną sytuacją jest zatem produkcja leku biologicznego w określonych i niezmiennych warunkach, pozwalających w długiej perspektywie czasowej uzyskiwać dokładnie ten sam produkt końcowy. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że leki biologiczne powstają w żywych komórkach, których funkcje uzależnione są od ogromnej liczby zmiennych (np. wiek komórek, skład pożywki, temperatura otoczenia, ciśnienie atmosferyczne, promieniowanie elektromagnetyczne), z założenia wiadomo, że cechy leków biologicznych pochodzących od jednego producenta mogą zmieniać się w czasie, a te same leki biologiczne pochodzące z różnych wytwórni mogą charakteryzować się niewielkimi różnicami. Przykładowo, ze względu na możliwość istnienia niewielkich odmienności pomiędzy preparatami herceptyny produkowanymi w Europie i Stanach Zjednoczonych, w niektórych badaniach kli-

nicznych porównywano równocześnie lek biopodobny z trastuzumabem-US i trastuzumabem-EU.

W przypadku leków biopodobnych, w odróżnieniu od leków generycznych, nie wystarczy pokazać, że lek jest identyczny z oryginalnym pod względem budowy chemicznej, czyli sekwencji aminokwasów w łańcuchach polipeptydowych. Bowiem, jak wyżej zaznaczono, w przypadku leków biologicznych identyczna budowa chemiczna nie oznacza tej samej struktury przestrzennej, tego samego efektu biologicznego, a tym samym takiego samego potencjału przeciwnowotworowego i profilu bezpieczeństwa. W przypadku leków biopodobnych trzeba nie tylko udowodnić niezmiennie i optymalne warunki produkcji, ale przede wszystkim w badaniach klinicznych należy wykazać porównywalną z lekiem oryginalnym skuteczność i bezpieczeństwo. Z tego powodu wprowadzanie leków biopodobnych na rynek jest procesem zdecydowanie bardziej skomplikowanym, czasochłonnym i kosztownym w porównaniu z klasycznymi lekami generycznymi.

Agencje regulatorowe dopuszczające do obrotu leki biopodobne zwracają uwagę na szereg aspektów związanych z wprowadzeniem tych leków do praktyki klinicznej. Przede wszystkim zalecają długotrwałą obserwację chorych pod kątem ewentualnych opóźnień, nietypowych działań niepożądanych, które w długotrwałej perspektywie mogą się potencjalnie ujawnić. Każdy lek biologiczny, zarówno referencyjny, jak i biopodobny, podlega szczególnemu nadzorowi bezpieczeństwa terapii po jego wprowadzenia na rynek (opakowanie oznakowane czarnym trójkątem). Z uwagi na nieuniknione różnice w przestrzennych konformacjach białek i, w konsekwencji, na możliwe niewielkie różnice

w cechach biologicznych pomiędzy poszczególnymi lekami biopodobnymi oraz lekiem oryginalnym nie dopuszcza się automatycznej zamiany leków biologicznych w trakcie terapii (z leku oryginalnego na biopodobny lub odwrotnie). Brak możliwości automatycznej zamiany odpowiadających sobie leków biologicznych jest uwarunkowany przede wszystkim aspektami bezpieczeństwa oraz koniecznością dokładnego monitorowania i raportowania działań niepożądanych, stanowiąc jedną z podstawowych zasad prowadzenia leczenia systemowego w erze leków biopodobnych. Decyzję o ewentualnej zmianie leku powinien podejmować lekarz, opierając się na aktualnej wiedzy medycznej i każdorazowo uzyskując świadomą zgodę pacjenta na taką procedurę.

Pojawienie się leków biopodobnych stanowi niewątpliwie duże wyzwanie dla onkologów i farmaceutów. Muszą być oni świadomi nie tylko tego, czym są leki biologiczne i jak istotny wpływ na ich funkcję ma sposób przechowywania, przygotowywania i podawania pacjentom, ale również zawsze pamiętać, że leki biopodobne to nie leki generyczne.

Leki biopodobne w onkologii to ogromna szansa na zmniejszenie znaczących ograniczeń w dostępie do nowoczesnych terapii systemowych bez istotnego obciążenia budżetu płatnika, pod warunkiem przestrzegania określonych zasad postępowania. Spodziewane zwiększenie dostępności do nowoczesnej farmakoterapii powinno nie tylko poprawić efektywność leczenia systemowego w licznych populacjach chorych, ale przede wszystkim, dzięki znaczącemu zmniejszeniu kosztów dotychczas stosowanych leków, powinno w końcu umożliwić refundację długo oczekiwanych, nowych, innowacyjnych terapii biologicznych.