

## Leki biologiczne biopodobne

**Leki biologiczne otworzyły nowe perspektywy przed medycyną. Wprowadzenie możliwości rejestracji leków biologicznych poprzez wykazanie ich biopodobieństwa do odpowiednich leków biologicznych referencyjnych, przy zmniejszeniu wymagań dotyczących badań klinicznych, zwiększy dostępność tych terapii dla pacjentów.**

### Czym są leki biopodobne?

Termin „leki biopodobne” jest dosłownym przekładem angielskiego wyrażenia *biosimilar drugs* używanego w Unii Europejskiej. W Polsce przymiotnik „biopodobny” kojarzy się z określeniami „czekoladopodobny”, „seropodobny”, itp., które oznaczają produkty co prawda tańsze od oryginałów, ale za to mniej wartościowe, zastępcze, surogaty. Jest to niefortunne skojarzenie, całkowicie błędne w zastosowaniu do leków. Stało się ono jednak źródłem kolejnych nieporozumień polegających na porównywaniu, bądź wręcz przeciwstawianiu „leków biologicznych” i „leków biopodobnych”. Tymczasem tych pojęć nie można z sobą ani porównywać, ani tym bardziej przeciwstawiać, gdyż dotyczą różnych po-

ziomów rzeczywistości.

Pojęcie „leki biologiczne” jest nadrzędne. Określa ono leki, których substancje aktywne są polimerami lub agregatami (strukturami supramolekularnymi) wytwarzanymi jedynie przez żywe komórki. Pojęcie to obejmuje szerokie spektrum substancji, od stosunkowo mało skomplikowanych – jak hormon wzrostu lub insulina, do znacznie bardziej złożonych – jak przeciwciała, czy wektory genowe. Formalnie do leków biologicznych zalicza się także komórki stosowane w celach leczniczych [1].

**Obniżenie ceny tylko 5 wiodących leków biologicznych tylko o 20% w skali całej Unii Europejskiej przyniosłoby oszczędności rządu 1,6 miliarda euro rocznie.**

gdyż zbliżony termin „leki następcze” (*follow-on drugs*) stosowany jest do określania nowych (zazwyczaj chronionych patentowo) syntetycznych substancji czynnych, których właściwości farmakologiczne są tylko nieznacznie odmienne od ich poprzedników; jego synonimem jest nieco pejoratywny termin *meeto drugs* [2].

Termin „leki biopodobne” jest więc typowym skrótem myślowym – w istocie mamy na myśli „leki biologiczne zarejestrowane na podstawie wykazania podobieństwa biologicznego do leku referencyjnego”. Pod pewnymi względami relacja pomiędzy lekami biopodobnymi a biologicznymi lekami referencyjnymi przypomina relację pomiędzy syntetycznymi lekami odtwórczymi (generykami) a ich lekami referencyjnymi. Zarówno leki biopodobne, jak generyczne są wytwarzane przez alternatywnych producentów po wygaśnięciu ochrony praw wyłącznych do leków niegdyś „oryginalnych”, które utraciły już atrybut innowacyjności, stając się lekami referencyjnymi. Różnica polega zaś na tym, że w przypadku syntetycznych substancji niskocząsteczkowych znana struktura chemiczna jednoznacznie determinuje właściwości farmakologiczne – taka zależność nie zawsze jednak ma miejsce w przypadku leków biologicznych.

W USA do określenia leków biologicznych biopodobnych stosuje się niekiedy termin *follow-on biologics*, którego polskim odpowiednikiem mógłby być termin „leki bionastępcze”. Nie wydaje się to jednak dobrym pomysłem,

Gdy wykaże się tożsamość syntetycznej substancji czynnej metodami fizykochemicznymi, do rejestracji leku generycznego badania kliniczne (skuteczności i bezpieczeństwa) nie są potrzebne. Co najwyżej, w pewnych przypadkach (np. dla niektórych formułacji do podawania doustnego) wymagane jest wykazanie podobieństwa farmakokinetyki generyku i leku referencyjnego. Jednak w przypadku leków biologicznych, których cząsteczki są znacznie bardziej skomplikowane, metody fizykochemiczne nie zawsze są wystarczające do całkowitego i jednoznacznego określenia własności farmakologicznych. Niewielkie, trudno niekiedy dostrzegalne różnice mogą w znaczący sposób wpływać na ich bezpieczeństwo i skuteczność. Dlatego Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uznała nie tylko, że do leków biologicznych termin „lek odwórczy” (generyk) nie powinien być stosowany – ale także, że w ich przypadku potrzebne są szczególnie procedury rejestracyjne.

### **Jak w unii europejskiej rejestrowane są leki biologiczne, innowacyjne i biologiczne biopodobne?**

Obecnie w Unii Europejskiej leki biologiczne – zarówno innowacyjne, jak biopodobne – są oceniane i rejestrowane w trybie 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 ponad 70 z Polski. Rejestracja leku wydawana w procedurze scentralizowanej jest automatycznie ważna we wszystkich krajach Unii Europejskiej – chociaż wprowadzenie leku na rynek każdego z krajów Unii jest już autonomiczną decyzją producenta. Uważa się, że procedura rejestracji centralnej (obowiązkowa zresztą także w przypadku niektórych innych rodzajów leków, np. przeciwwirusowych czy onkologicznych) jest korzystna zarówno dla producentów, jak i dla pacjentów. Z punktu widzenia firm farmaceu-

tycznych korzyści wynikają z tego, że jedno postępowanie rejestracyjne – w przypadku pozytywnej decyzji – otwiera przed lekiem ogromny rynek. W krajach Unii Europejskiej mieszka przecież ponad pół miliarda ludzi. Z punktu widzenia pacjen-

***Wprowadzenie możliwości rejestracji leków biologicznych poprzez wykazanie ich biopodobieństwa do odpowiednich leków biologicznych referencyjnych, przy zmniejszeniu wymagań dotyczących badań klinicznych, jest źródłem znaczących oszczędności.***

tów należy zaś 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, niekiedy 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 biologicznego będącego wariantem biologicznego leku referencyjnego obecnego już na rynku od wielu lat aplikant musi wybrać jedno z dwóch podejść: może przedstawić dokumentację porównawczą wykazującą biopodobieństwo swojego leku z lekiem referencyjnym, bądź może przedstawić dokumentację pełną – to znaczy taką, jaka jest wymagana dla leku innowacyjnego mimo, że jego lek nie jest przecież

innowacyjny. Formalnie obie drogi są równoważne. W dokumentacji leku biopodobnego przedstawione musi jednak być porównanie z lekiem referencyjnym, przeprowadzone na wszystkich poziomach: chemiczno-farmaceutycznym, biologiczno-farmakologicznym, a także klinicznym. Zakres niezbędnych badań toksykologicznych oraz klinicznych jest istotnie mniejszy, ale zawsze wymagane są porównawcze badanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne oraz badanie immunogenności.

Wprowadzenie możliwości rejestracji leków biologicznych poprzez wykazanie ich biopodobieństwa do odpowiednich leków biologicznych referencyjnych, przy zmniejszeniu wymagań dotyczących badań klinicznych, jest źródłem znaczących oszczędności. Należy jednak stanowczo podkreślić, że przy podejmowaniu decyzji o rejestracji leków biologicznych biopodobnych, podobnie jak w przypadku wszystkich innych decyzji, Europejska Agencja Leków 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 wskazań rejestracyjnych, w których dany lek jest uznany za skuteczny i bezpieczny – czyli cechuje go pozytywny stosunek korzyści do ryzyka. Wymogi dotyczące badań niezbędnych do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa ustalane są każdorazowo w zależności od charakteru leku. Formalnie w zakresie wskazań rejestracyjnych lek biologiczny biopodobny może być zamiennikiem leku biologicznego referencyjnego.

***Przy podejmowaniu decyzji o rejestracji leków biologicznych biopodobnych EMA nie bierze w ogóle pod uwagę przewidywanej ceny leku – oceniana jest wyłącznie jego skuteczność i bezpieczeństwo.***

Możliwość zamiennego stosowania leków biologicznych referencyjnych i biopodobnych może jednak

być ograniczana przez 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 nie pozwalają w pełni 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 referencyjny.

Lek biologiczny biopodobny jest najbardziej podobny do odpowiadającego mu leku referencyjnego w czasie przeprowadzania badań niezbędnych do jego rejestracji. 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 immunologicznych. Wprowadzenie zmiany technologii wytwarzania leku biotechnologicznego wymaga przeprowadzenia badań nieklinicznych wykazujących, że nie doszło do zmiany właściwości leku – badania kliniczne są jednak w tych przypadkach bardzo rzadko wymagane. Ewentualne różnice pomiędzy lekiem biopodobnym i referencyjnym mogą nie być większe, niż różnice pomiędzy seriami leku referencyjnego wyprodukowanymi przed i po wprowadzeniu zmian w technologii wytwarzania. Eksperci kliniczni uważają jednak, że w przypadku przewlekłego stosowania leku biologicznego (np. insuliny, erytropoetyny czy hormonu wzrostu) – jeśli to możliwe – należy unikać częstych zmian, np. zastępowania leku referencyjnego biopodobnym lub odwrotnie.

## **Czy możemy być pewni, że leki biopodobne są bezpieczne?**

Dotychczasowe doświadczenia z lekami biologicznymi biopodobnymi na terenie Unii Europejskiej są pozytywne. W ostatnich latach wykry-

***Ewentualne różnice pomiędzy lekiem biopodobnym i referencyjnym mogą nie być większe, niż różnice pomiędzy seriami leku referencyjnego wyprodukowanymi przed i po wprowadzeniu zmian w technologii wytwarzania.***

to kilka przypadków nieprzewidywanych i groźnych skutków ubocznych powodowanych przez leki biologiczne pochodzące ze źródeł naturalnych (heparyna), z osocza ludzkiego (gamaglobulina) i leki biotechnologiczne innowacyjne (jedna z erytropoetyn). Jednak w przypadku leków biologicznych biopodobnych nieprzewidywanych skutków ubocznych dotychczas nie sygnalizowano.

## **Konkurencja na rynku spowoduje spadek cen**

Nie ulega wątpliwości, że leki biologiczne otworzyły nowe perspektywy przed medycyną. Dla przykładu można wymienić: insuliny (leczenie cukrzycy), heparyny (leczenie zakrzepicy i 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. Już w 2008 roku światowy

rynek erytropoetyn przekroczył 11 miliardów dolarów amerykańskich, a sprzedaż w wysokości ponad 1 miliarda USD odnotowano dla każdej z dziesięciu najważniejszych grup leków biologicznych [3].

W ostatnich latach rynek leków biologicznych (przede wszystkim rekombinowanych białek oraz przeciwciał monoklonalnych) rozwija się znacznie szybciej niż rynek pozostałych leków. Wskazuje to na ich rosnące znaczenie w medycynie, ale jednocześnie pociąga za sobą zwiększenie wydatków, w tym także (a nawet przede wszystkim) wydatków ze środków publicznych.

Możliwość rejestracji leków biologicznych poprzez wykazanie ich biopodobieństwa do leków referencyjnych jest rozwiązaniem stosunkowo nowym – wytyczna europejska w tym zakresie weszła w życie w 2005 roku. Liczba leków biologicznych dopuszczonych na rynek europejski na podstawie wykazania biopodobieństwa nie jest jeszcze duża. Oceniano jednak, że obniżenie ceny tylko 5 wiodących leków biologicznych tylko o 20% w skali całej Unii Europejskiej przyniosłoby oszczędności rzędu 1,6 miliarda euro rocznie. Ponieważ w najbliższych kilku latach zakończy się okres ochrony patentowej wielu kolejnych leków biotechnologicznych (w tym przeciwciał monoklonalnych), z pewnością pojawią się kolejne leki biologiczne biopodobne [4].

**Prof. Paweł Grieb**

*Kierownik Zakładu Farmakologii  
Doświadczalnej Instytutu  
Medycyny  
Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego PAN*

## **PIŚMIENNICTWO:**

1. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/07/WC500094124.pdf) (1 maja 2011).
2. Lybecker K. The Case for Incremental Innovation: The Importance of Protecting Follow-on Pharmaceutical Discoveries. <http://www.ipwatchdog.com/2014/06/23/the-case-for-incremental-innovation/id=50155/> (30 września 2014).
3. 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).
4. Ledford H. 'Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature* 2010; 468: 18–19.

# Nowy sektor w branży – biotechnologia

**Rozwój przemysłu leków biopodobnych może odbywać się tylko wtedy, gdy wymagania stawiane przez przepisy prawne będą jednoznaczne i sprecyzowane. Branża ta bowiem, jak żadna inna, wymaga stabilności ekonomicznej.**

Krajowa branża farmaceutyczna znajduje się w przełomowym momencie. Największe światowe koncerny farmaceutyczne, wytyczające kierunki rozwoju farmakoterapii wprowadzają na rynek leki biologiczne, które zrewolucjonizowały medycynę. Biotechnologia staje się jedną z kluczowych gałęzi przemysłu farmaceutycznego. W ciągu najbliższych kilku lat 7 z 10 najczęściej sprzedawanych na świecie leków będzie farmaceutykami biologicznymi. Wygasanie patentu na leki biologiczne umożliwi polskim firmom rozpoczęcie produkcji leków biopodobnych. Przewiduje się, że do 2020 r. ich rynek na świecie wzrośnie o 50%. Trzeba jednak wiedzieć, że w odróżnieniu od leków chemicznych wprowadzenie na rynek leku biopodobnego wymaga badań klinicznych, dlatego jest droższe i bardziej ryzykowne. Przeciętny czas opracowania takiego farmaceutyku to około 8 lat, a koszt badań klinicznych około 50 mln Euro. Aby rozwój branży był możliwy, przemysł leków biopodobnych i generycznych musi być biznesem prowadzonym w warunkach przewidywalnych, zarówno w odniesieniu do wymagań stawianych przez przepisy prawa farmaceutycznego, jak i ekonomicznych.

Leki biotechnologiczne w porównaniu z chemicznymi oferują wiele korzyści głównie poprzez zwiększenie tzw. „okna terapeutycznego”, czyli zmiany stosunku efektu leczniczego do toksycznego na korzyść tego pierwszego. Precyzja działania leków biotechnologicznych czyni je również „prymusami” w spersonalizowanej medycynie, a więc takiej, która dopasowuje właściwe leczenie

do konkretnego pacjenta. Postęp wiedzy w zakresie genetyki, a także rozwój metod diagnostycznych sprawiają, że właśnie spersonalizowana medycyna będzie podstawowym trendem leczenia najbliższych dekad. Dlatego rozwój bazy naukowo-przemysłowej w kraju w zakresie biotechnologii potrzebny jest już dzisiaj, aby korzystnie wypozycjonować Polskę na najbliższe dziesiątki lat. Mamy już wiele osiągnięć: solidną bazę szkolnictwa

wyższego w zakresie biotechnologii, która każdego roku „wypuszcza” na rynek przeszło 1000 absolwentów oraz kilkaset firm biotechnologicznych (w zdecydowanej większości start-upów), czyli więcej niż we wszystkich pozostałych krajach Centralnej i Wschodniej Europy. W Polsce działa kilka dojrzałych biznesów biotechnologicznych jak Bioton, Mabion czy Polpharma Biologics, które konsekwentnie rozwijają leki biotechnologiczne i tworzą światową sieć dystrybucji i współpracy. Korzystnie z rozwojem tej kapitałochłonnej branży współgra rynek kapitałowy w Polsce, jedyny tego typu w naszej części Europy, który dzięki parkietowi New Connect stanowi idealny sposób finansowania no-

wych idei w biotechnologii. Jednak – jak podkreślają fachowcy - przed nami wciąż wiele palących problemów, które krótko można zawrzeć w jednym słowie „edukacja”. Trzeba poprawić edukację na poziomie uczelni – branża potrzebuje więcej praktycznych umiejętności, a także poszerzenia prawa intelektualnego. Należy też polepszyć edukację uczestników rynku medycznego w zakresie stosowania leków biotechnologicznych

w tym leków biopodobnych, czyli odpowiedników oryginalnych leków biotechnologicznych, które stanowią alternatywę terapeutyczną przyczyniając się do istotnego ograniczenia budżetu na ochronę zdrowia. Leki biopodobne, których rozwój wymaga metodyki i know-how zbliżonego do leków innowacyjnych, mogą stać się również pociągami szerokiej eksploracji innowacji w sektorze „life science” w Polsce. Kapitałochłonność branży i długi rozwój produktów biotechnologicznych – 6 do 8 lat wymagają również perspektywicznego myślenia w skali całego kraju. Dobrym przykładem jest Korea Południowa, która od lat realizuje program wsparcia sektora biotechnologicznego z dużym sukcesem. Alokacja znacznych środków w rozwój leków biotechnologicznych w ramach innowacyjnych programów perspektywy 2014-2020, może być wyjątkową szansą dla stworzenia polskiej innowacyjnej gospodarki.

**Precyzja działania leków biotechnologicznych czyni je również „prymusami” w spersonalizowanej medycynie, a więc takiej, która dopasowuje właściwe leczenie do konkretnego pacjenta.**

**Kapitałochłonność branży i długi rozwój produktów biotechnologicznych – 6 do 8 lat wymagają również perspektywicznego myślenia w skali całego kraju.**

**Maciej Wieczorek**  
Prezes Zarządu Mabion S.A.

# Informacja Komisji Europejskiej dotycząca leków biologicznych biopodobnych

**Informacja Komisji Europejskiej dotycząca leków biologicznych biopodobnych „Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products” uzgodniona m.in. z European Patients Forum (EPF), Standing Committee of European Doctors (CPME), European Social Insurance Platform (ESIP), Association Internationale de la Mutualité (AIM), European Generic medicines Association (EGA), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), European Association for Bio-industries (EuropaBio)**

„(...) Koncepcja „podobnego biologicznego produktu leczniczego” została przyjęta przez unijne prawodawstwo farmaceutyczne w 2004 r. i weszła w życie w 2005 r. Pierwszy lek biopodobny został zarejestrowany przez Komisję Europejską w 2006 r. (...)

Porównywalność referencyjnego i biopodobnego produktu leczniczego jest kluczową zasadą opracowywania leków biopodobnych. Naukowa koncepcja „porównywalności” jest dobrze ugruntowana. Badanie porównywalności jest wymagane także dla oryginalnego biologicznego produktu leczniczego, jeżeli dokonywane są zmiany w procesie jego produkcji. Rzeczywiście tego rodzaju zmiany są często wprowadzane w cyklu życia produktu (np. w celu poprawy jakości lub zwiększenia wydajności produktu). W konsekwencji profil jakości produktu biologicznego może ulegać zmianie w trakcie jego cyklu życia, ale ciągle uważa się go za porównywalny z produktem z okresu sprzed wprowadzenia zmian tak długo, jak z wystarczającym prawdopodobieństwem wyklucza się wpływ odpowiednich zmian na bezpieczeństwo i skuteczność. (...)

Zasady naukowe leżące u podstaw testowania porównywalności wymaganego dla zmian procesu produkcyjnego danego biologicznego produktu leczniczego i opracowania biopodobnego produktu leczniczego są takie same. Mimo to wymagania dotyczące danych dla tego ostatniego są wyższe i, przynajmniej na terenie UE, zawsze obejmują badania kliniczne, ponieważ ze względu na całkowicie niezależny proces produkcyjny można oczekiwać pewnych różnic pomiędzy produktem biopodobnym a referencyjnym, zaś możliwego wpływu tych różnic na bezpieczeństwo i skuteczność nie da się przewidzieć wyłącznie na podstawie oceny analityków. (...)

Dopuszczenie do obrotu biopodobnego produktu leczniczego opiera się

na ocenie prowadzonej przez organy nadzoru, czy wnioskodawca wykazał podobieństwo produktu do referencyjnego produktu leczniczego, używając środków wskazanych w „naukowych wytycznych dotyczących leków biopodobnych” opracowanych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/EMA. Opracowywanie leku biopodobnego rozpoczyna się od zdefiniowania charakterystyki molekularnej i parametrów jakościowych profilu produktu docelowego biopodobnego produktu leczniczego i jego porównywalności do referencyjnego produktu leczniczego. Potem następuje testowanie porównywalności. Pierwszy etap to porównywalność jakościowa (fizykochemiczna i biologiczna), kolejny - porównywalność przedkliniczna (przedkliniczne badania porównawcze), etap trzeci porównywalność kliniczna (kliniczne badania porównawcze). (...)

W Unii Europejskiej wnioski o dopuszczenie do obrotu dotyczące produktów leczniczych uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych, w tym biopodobnych produktów leczniczych, są

zgodnie z literą prawa rozpatrywane centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA). Komisja Europejska wydaje decyzje dotyczące dopuszczenia do obrotu tych produktów leczniczych w oparciu o opinie naukowe uzyskane w EMA. Otrzymane dopuszczenie do obrotu jest ważne we wszystkich państwach członkowskich UE. (...)

Biopodobne produkty lecznicze są bezpiecznie stosowane w praktyce klinicznej na terenie Unii Europejskiej od 2006 r., a ich udział w rynku rośnie z różną szybkością w różnych państwach członkowskich UE oraz w różnych kategoriach produktów. Dostępność biopodobnych produktów leczniczych wzmacnia konkurencję, co pozwala na zwiększenie dostępu pacjentów do leków biologicznych i przyczynia się do zrównoważenia budżetów systemów opieki zdrowotnej UE. (...)

Decyzje dotyczące zastępowalności lub zamienności biologicznych leków referencyjnych i biopodobnych należą do właściwych władz krajowych i nie wchodzą w zakres kompetencji EMA/CHMP. (...)

## Stanowisko Ministra Zdrowia z 14 kwietnia 2014 r.

(...) Zgodnie z opinią Komisji Europejskiej oraz European Medicines Agency (EMA) substancja czynna leku biopodobnego i jego leku referencyjnego (oryginalnego) jest zasadniczo tą samą substancją biologiczną, choć mogą występować niewielkie różnice wynikające ze złożonej struktury i metody produkcji obu leków. Różnice te są nieistotne klinicznie. Lek biopodobny jest używane w takich samych dawkach do leczenia tych samych dolegliwości co lek referencyjny. Przy stosowaniu leku biopodobnego należy zachować jednakowe środki ostrożności jak w przypadku leku referencyjnego. Potencjalne różnice między lekiem biopodobnym a jego lekiem referencyjnym zostają wykryte na etapie rejestracji produktu biopodobnego na podstawie analizy wyników badań porównawczych z lekiem referencyjnym. (...)

A zatem jeżeli lek biopodobny został dopuszczony do obrotu, posiada taką samą nazwę międzynarodową substancji czynnej, takie same wskazania terapeutyczne, profil bezpieczeństwa, dawkowanie i postać farmaceutyczną, to nie ma podstaw, żeby kwestionować dopuszczalność ich zamiennictwa w zakresie refundacyjnym.”

# Personalizacja terapii rozszerzy stosowanie leków biologicznych

O różnicach między lekami biologicznymi i biopodobnymi, perspektywach rozwoju rynku tych produktów, a także niezbędnych regulacjach dotyczących ich wprowadzania do obrotu oraz możliwości ich substytucyjnego oferowania przez aptekarzy Puls Farmacji rozmawia z dr Moniką Lamparską-Przybysz z Polpharma Biologics i dr. Wojciechem Kuźmierkiewiczem, byłym wiceministrem zdrowia ds. farmacji i prezesem Fundacji Naukowej Polpharmy.

**Czy lek biopodobny może być lepszy od leku oryginalnego?**

**Monika Lampraska Przybysz:** Nie, w samym mechanizmie działania nie

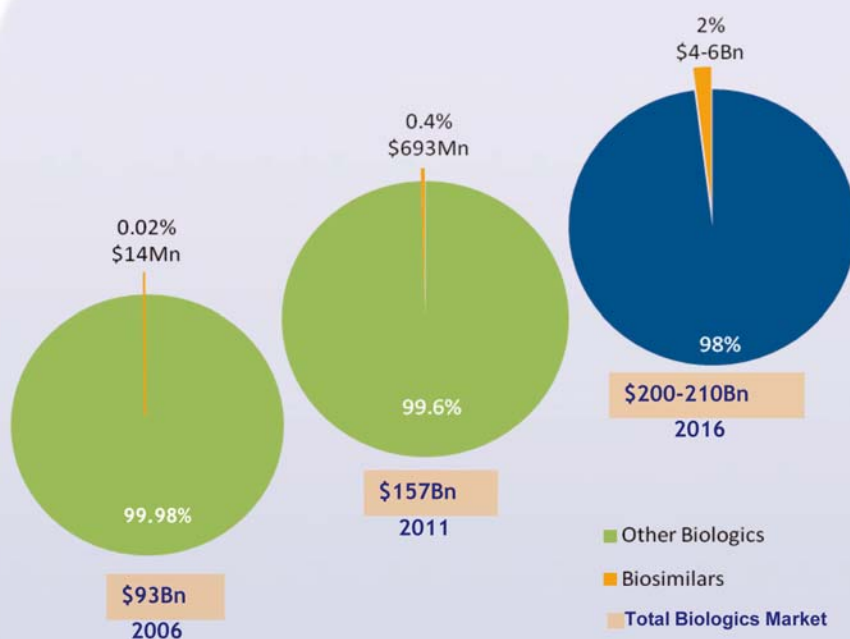
ma prawa być lepszy, bo oznaczałoby to zupełnie inny preparat. Ale sam proces jego otrzymywania już może być doskonalszy od tego, w jakim używany jest lek oryginalny.

**Wojciech Kuźmierkiewicz:** Może być lepiej oczyszczony dzięki nowym metodom wprowadzonym w trakcie trwania ochrony patentowej.



## Global Biologicals market

### Global Biologicals Spending



The global pharmaceuticals market is worth US\$300 billion a year, a figure expected to rise to US\$400 billion within three years (WHO - 2013)

Source: "The global use of medicines: outlook through 2016" (report by the IMS Institute for Healthcare Informatics)

**MLP:** Lek biopodobny musi zachować identyczną strukturę cząsteczki, jej konformację oraz przede wszystkim właściwości. Poprawę uzyskuje się w samym procesie wytwarzania, który może okazać się bardziej wydajny, energooszczędny czy czystszy.

**WK:** Gdyby lek biopodobny okazał się w jakimś obszarze lepszy od biologicznego oryginału, to mówilibyśmy o nowym leku, który wymagałby przeprowadzenia całej procedury badania i rejestracji. W przypadku leków biologicznych czy biopodobnych

mamy do czynienia nie z jedną substancją chemiczną, ale z mieszaniną związków chemicznych. Zdarza się wręcz, że obecnie produkowana seria oryginalnego leku biologicznego różni się od tej, która powstała w bioreaktorach 10 lat temu, a jednocześnie jest niemal taka sama i spójna z serią równoległą do niej wyprodukowanego leku biopodobnego.

Te różnice powodują pewien problem, szczególnie dla producentów leków biopodobnych, którzy chcą wejść na rynek ze swoim produktem. Wymagania unijne zobowiązują ich bowiem do przeprowadzenia klinicznych badań porównawczych. Pojawia się pytanie: do której serii produktu oryginalnego mają się oni odnosić. Czy do pierwszej serii wyprodukowanego leku biologicznego, opisanego przez firmę oryginalną w dokumentacji rejestracyjnej, czy do obecnie dostępnego na rynku leku, który po 10 latach produkcji nieco się różni? Oryginalni producenci również sami przeprowadzają walidację swoich produktów i sprawdzają, czy ich leki po tych kilku latach produkcji nadal mieszczą się w granicach tolerancji. Należy też podkreślić, że występujące różnice nie mogą przesądzać o właściwościach terapeutycznych tych leków.

**A jakie problemy pojawiają się przy stosowaniu leków biologicznych czy biopodobnych?**

**WK:** Stosując lek biologiczny czy biopodobny należy pamiętać, że problemem może być nie tylko

sama zmienność produktu per se, wynikająca niejako z „dryfowania” kolejnych serii w trakcie produkcji, ale również jego immunogenność. Wprowadzając tego typu preparat na rynek, każdy producent zastanawia się, jaka będzie długoterminowa odpowiedź organizmu na jego zastosowanie. Producent

ci leków biopodobnych bogatsi są o tę wiedzę z okresu 10-20 lat funkcjonowania na rynku leku oryginalnego. Osoby sceptycznie odnoszące się do produktów biopodobnych często jako argument podnoszą problem bezpieczeństwa. Wydaje się, że ma on dużo większe znaczenie w momencie wprowadzania nowego produktu biologicznego, którego mechanizm długoterminowego działania nie jest znany, niż leku biopodobnego, którego działanie jest analogiczne do leku dostępnego już na rynku i dodatkowo potwierdzone trzecią fazą badań klinicznych.

**MLP:** Rzeczywiście, wprowadzając nowy lek biopodobny znamy mechanizm jego działania, potencjalne ryzyko, jakie niesie jego stosowanie.

**Jak kształtuje się cena tego nowego produktu? Czy tak jak w przypadku zależności pomiędzy lekiem oryginalnym i generycznym, następuje drastyczny spadek ceny po wprowadzeniu pierwszego odpowiednika?**

**WK:** W krajach, gdzie rynek leków jest poddany silnej konkurencji, ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu do obrotu ich generycznych odpowiedników szybko spadają. To proces uzasadniony, gdyż produkcja syntetycznego leku generycznego i jego wejście na rynek są stosunkowo tanie. W przypadku leków biopodobnych tak nie jest. Producenci leków biopodobnych muszą bowiem nie tylko opracować szczep bakterii lub innych mikroorganizmów, które będą syntetyzować lek, ale również są zobligowani do przeprowadzenia trzeciej fazy prób klinicznych na ludziach. Czas tych procedur jest nieporównanie dłuższy, a koszt wyższy niż w przypadku produkcji zwykłego syntetycznego leku generycznego.

Istotną kwestią kształtującą ceny jest również skala produkcji. Często produkty te są dedykowane bardzo wąskim i ściśle wyselekcjonowanym grupom pacjentów. O ile producent oryginalnego leku biologicznego zazwyczaj zakłada ekspansję na wszystkie istotne rynki świata, to w przypadku leków biopodobnych producenci koncentrują się na rynkach lokalnych. Zawęża to w naturalny sposób nie tylko grupę odbiorców produktu, ale również ogranicza możliwość obniżania ceny. Wynika to z faktu, że koszt wyprodukowania takiego biopodobnego leku jest dużo wyższy niż w przypadku leku generycznego i zbliżony do kosztów

wdrażania zupełnie nowej molekuly. I właśnie w tym obszarze brakuje nam jasnych regulacji. Obecnie istniejące odnoszą się bowiem do leków generycznych i mówią, że cena pierwszego leku generycznego nie może być wyższa niż 70 proc. ceny oryginału. Jeżeli w ten

sam sposób będą traktowane leki biopodobne, to rodzimym producentom będzie niezwykle trudno wejść na krajowy rynek.

**O ile producent oryginalnego leku biologicznego zazwyczaj zakłada ekspansję na wszystkie istotne rynki świata, to w przypadku leków biopodobnych producenci koncentrują się na rynkach lokalnych.**

**Przedruk „Puls Farmacji” nr 8, 1 października 2014 r.**

# Biologia na usługach medycyny

**Leki biologiczne wytwarzane są przez żywe organizmy przy wykorzystaniu ich materiału genetycznego. W medycynie biotechnologia znalazła zastosowanie w latach 40. ubiegłego wieku w produkcji penicyliny.**

Pierwszy antybiotyk – penicylina – został wyodrębniony z grzyba mikroskopowego *Penicillium notatum*, a następnie oczyszczony i zidentyfikowany jako względnie prosty związek chemiczny. Postępy wiedzy, a szczególnie biologii molekularnej, umożliwiły w latach 70. ubiegłego wieku próby genetycznego modyfikowania mikroorganizmów, tak aby produkowały „zadane” przez człowieka związki o ulepszonych właściwościach farmakologicznych. Następnie przyszła kolej na „zlecenie” mikroorganizmom produkcji cząsteczek, które oryginalnie nie były przez nie wytwarzane, poprzez wprowadzanie do DNA komórek kodujących takie zachowanie. Dzięki temu powstały pierwsze leki biologiczne – rekombinowana ludzka insulina oraz rekombinowany hormon wzrostu. Wkrótce opracowano kolejne białko rekombinowane – Interferon  $\alpha$ -2a.

## **Mysz producentem przeciwciał**

Osiągnięcia te utorowały drogę jeszcze bardziej złożonym lekom biologicznym, takim

jak przeciwciała monoklonalne.

Naukowcy wykorzystali naturalny mechanizm ludzkiego organizmu – zdolność tworzenia przeciwciał przeciwko czynnikiem chorobotwórczym przez obecne w naszej krwi limfocyty. Początkowo próbowano wykorzystać do tego limfocyty zwierząt. Okazało się jednak, że ludzki organizm nie toleruje zwierzęcych przeciwciał. Dlatego stworzono transgraniczne myszy, którym wszczepiono ludzkie geny. Powstałe w organizmie myszy ludzkie limfocyty zmuszono do produkcji antydotum na różne schorzenia. Kiedy bowiem limfocyt zapozna się z wrogiem, bezbłędnie rozpoznaje intruza dociera do jego kryjówek i niszczy go. Ponieważ białka produkowane przez myszy były nietrwałe, wykorzystano ich kod genetyczny, który wprowadzono do trwałych i dobrze namnażają-

***Naukowcy wykorzystali naturalny mechanizm ludzkiego organizmu – zdolność tworzenia przeciwciał przeciwko czynnikiem chorobotwórczym przez obecne w naszej krwi limfocyty.***

***Najbliższe kilka lat przyniesie wygaśnięcie ochrony patentowej dla wielu przeciwciał monoklonalnych.***

cych się komórek i zaczęto produkcję przeciwciał w specjalnych tankach. Pierwsze terapeutyczne przeciwciało zarejestrowano w USA w 1986 r.

## **Leki biologiczne biopodobne**

Najbliższe kilka lat przyniesie wygaśnięcie ochrony patentowej dla wielu przeciwciał monoklonalnych. Otwiera to możliwość opracowania i wprowadzenia na rynki ich odpowiedników nazywanych biopodobnymi. W przeciwieństwie do leków niskocząsteczkowych, niemożliwe jest wytworzenie identycznych kopii preparatów biologicznych. Nawet kolejne partie biologicznych leków referencyjnych mogą się różnić między sobą w znaczący sposób w wielu mierzalnych parametrach analitycznych.

Dlatego procedury rejestracji leków biopodobnych są zupełnie inne niż niskocząsteczkowych leków generycznych, gdzie badania kliniczne ograniczają się do prostego ustalenia biorównoważności. Są one co najmniej o rząd wielkości bardziej kosztowne, niż badania biorównoważności generycznych preparatów niskocząsteczkowych.



**Pigułka**

wydawca: Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego,  
ul. Wiśniowa 40B/4, 02-520 Warszawa, tel. 22 542 40 80, 22 542 40 78, fax 22 542 40 79  
e-mail: biuro@pzppf.com.pl, www.producencilekow.pl

**PRZEDRUKI MILE WIDZIANE**

skład i druk: sandmedia 69/45 35 700