

Biosimilars (ne)jen v onkologii – dnešní realita i budoucnost

Demlová R.^{1,2}

¹ Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Farmakologický ústav LF MU, Brno

Výbor pro léčivé humánní přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) na svém letošním červnovém zasedání doporučil k registraci první dvě monoklonální protilátky z kategorie biosimilars. **Remsima** (Celltrion Healthcare) a **Inflectra** (Hospira UK) jsou obchodní názvy pro biosimilars k infliximabu a jejich doporučené použití je shodné s originálním přípravkem **Remicade**, který je v Evropě registrován od roku 1999 v indikacích revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a psoriázy. V průběhu roku 2013 vyprší patent další z monoklonálních protilátek, přípravku Rituximab společnosti Roche/Genentech, který patří k nejúspěšnějším biotechnologickým lékům, jehož celkové tržby dosáhly v roce 2012 7,2 miliardy USD. Rituximab je tak logicky v zájmu biotechnologických firem, které se zaměřují na vývoj biosimilars. Již dnes se předpokládá, že po vypršení patentu se chystá vstoupit na trh několik biosimilars originálního rituximabu. Obdobně je tomu u trastuzu-

mabu, jehož patent vyprší v EU v roce 2014, další biotechnologicky připravovaná léčiva budou zřejmě následovat.

Pro upřesnění, v úvodu zmíněného infliximabu se nejedná o první léčivé přípravky z celé kategorie biosimilars, které jsou v Evropě registrovány. V roce 2006 uvedla na trh EU první biosimilar, růstový hormon Omnitrope®. Dalšími biologickými léky, které již v EU ztratily patentovou ochranu, jsou např. erythropoetin, granulocytární kolonie stimulační faktor (G-CSF) nebo růstový hormon. V případě infliximabu jde o první biosimilars z kategorie monoklonálních protilátek, kterých je ve vývoji zastoupeno nejvíce (graf 1).

Je tedy zcela nepochybné, že již nyní, ale zejména v blízké budoucnosti, se budou naši lékaři ve své každodenní praxi s registrovanými biosimilárními přípravky potkávat. Správné pochopení podstaty vývoje a výroby biosimilars, včetně alespoň základní orientace v regulačních opatřeních, nastavených EMA v rámci EU, je tak nepochybně stále aktuálnější [1].

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101) a projekty Velkých infrastruktur MŠMT LM2011017.



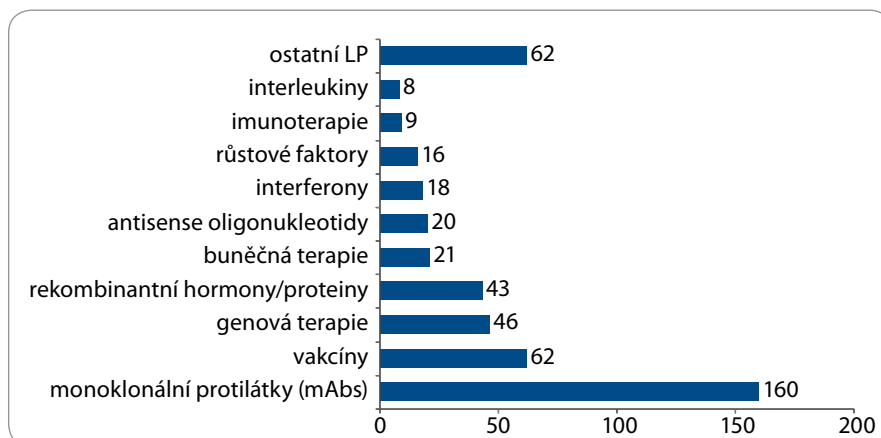
MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Oddělení klinických hodnocení
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: demlova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 12. 2013

Z hlediska základní definice můžeme říci, že pojem biosimilars je používán pro léčivé látky, které jsou vyvíjeny a uváděny na trh po vypršení patentové ochrany originálních biotechnologicky vyráběných léčiv. V zámoří se pro stejnou skupinu používá termín Follow-on-Biologics (FOBs).

Biotechnologická léčiva mají ve srovnání s chemicky definovanými léčivy mnoho odlišností, které znesnadňují nebo takřka znemožňují jejich, byť legální, „kopírování“. Biosimilars tedy nejsou a z podstaty ani nemohou být prostými kopiemi originálních biotechnologických léčiv a regulační úřady k nim ani takto nepřístupují.

Zásadním důvodem je ten fakt, že biotechnologická léčiva jsou vyráběna v živých buňkách a unikátních tkáňových liniích, mají velmi komplexní heterogenní strukturu, kterou často nelze zcela přesně definovat, jsou přirozeně variabilní a také nestabilní. Jako látky bílkovinné povahy vytvářejí složité terciární a kvartérní struktury a ze své povahy jsou kriticky závislé na okolním prostředí.



Graf 1. Biosimilars ve vývoji [2].

Tab. 1. Data předkládaná při registraci [3].

Vývoj	Preklinika	Klinické studie
Léčivá látka	Farmakologie	Farmakologie
<ul style="list-style-type: none"> • charakteristika • výroba • kontrola • standardizace • obal • stabilita 	<ul style="list-style-type: none"> • akutní toxicita • subchronická toxicita • bezpečnostní farmakologie • interakce 	<ul style="list-style-type: none"> • jednorázové podání • opakované podání • speciální populace
Léčivý přípravek	Farmakokinetika	Účinnost a bezpečnost
<ul style="list-style-type: none"> • charakteristika • výzkum • výroba • kontrola • standardizace • obal • stabilní studie 	<ul style="list-style-type: none"> • ADME • interakce 	<ul style="list-style-type: none"> • dávka • dávkový interval
Srovnávací studie	Toxikologie	Pivotní studie
<ul style="list-style-type: none"> • analytické studie s referenčním přípravkem 	<ul style="list-style-type: none"> • jednorázové podání • opakované podávání • genotoxicita • karcinogenita • reprodukční toxicita • lokální toxicita 	<ul style="list-style-type: none"> • Indikace 1 • Indikace 2 • Indikace 3 • Indikace 4
		Farmakovigilační studie
		<ul style="list-style-type: none"> • bezpečnost v širší populaci • účinnost v dalších indikacích • imunogenicita

indikaci (tab. 1). Kromě těchto obecných kritérií vytvořila a publikovala EMA i specifické požadavky pro jednotlivé typy biologických přípravků (dostupné na www.ema.europa.eu – special topics – biosimilars) [5].

V návrhu evropské směrnice pro „biosimilární“ monoklonální protilátky je stanoven design studií, ověřujících biologickou podobnost včetně hodnocené populace, farmakodynamických parametrů a cílů těchto klinických hodnocení.

Případná registrace biosimilars je prováděna i povinností intenzivního farmakovigilančního sledování po uvedení léčiva na trh, tedy sledování bezpečnosti přípravku včetně vyhodnocení imunogenicity. Tato skutečnost je velmi podstatná vzhledem k limitované délce sledování, jež je požadováno pro registraci, a kvalitní farmakovigilanční sledování je tak naprosto klíčové. Rovněž je dobré připomenout, že bioekvivalenční data, na základě nichž jsou biosimilární léčiva registrována, bývají předkládána pro potřeby registrace jen u vybraných indikací. I z tohoto důvodu by rozhodnutí o použití nového biosimilárního léčiva mělo být v kompetenci ošetřujícího lékaře.

Faktorem, který komplikuje přehlednost trhu, na kterém se vyskytují biosimilární produkty, je nejednoznačnost pojmenování INN názvy. Vzniká tak situace, kdy u epoetinu alfa jsou některé biosimilární produkty označeny stejně jako původní přípravek, tedy epoetin alfa, jiné epoetin zeta. To je poněkud zavadějící a navíc, bez znalosti výrobního názvu, nelze u některých přípravků odlišit originální a biosimilární produkt. Tím je mj. znemožněna generická substituce těchto látek.

Závěrem je možné konstatovat, že v rámci evropské legislativy jsou nastavena jasná pravidla, která musí být pro registraci biosimilars dodržena a jejichž cílem je registrovat a uvést na trh pouze takové přípravky, jež jsou prokazatelně kvalitní, účinné a pro pacienty bezpečné. Současně je ale nutno dodat, že se regulační prostředí v tomto segmentu léčivých přípravků vyvíjí a je nutné sledovat vývoj legislativy.

Hlavním přínosem uvádění biosimilars na trh je samozřejmě zejména zvyšování

Tato extrémní složitost vede k tomu, že tyto látky, resp. jejich bezpečnostní profil a účinnost jsou velmi snadno ovlivnitelné jakoukoli, i velmi drobnou, odchylkou ve výrobním postupu. Procesy jako glykosylace, případně další substituce proteinového řetězce, procesy purifikace a podobně sehrávají ve výrobním postupu a koncovém produktu zásadní roli. I sebemenší popsané odchylky ve výrobním procesu totiž mohou změnit biologickou funkci nebo imunogenicitu léčivého přípravku [4].

Z výše uvedeného je jasné, že zde nejde o pouhou kopii biotechnologicky vyráběného léku, ale do jisté míry o originál, který je původnímu biologickému léku pouze podobný. Tento fakt reflektuje i označení celé skupiny léčiv – název biosimilar. Vzhledem k nevyhnutelným rozdílům ve výrobních procesech tak nemůže být biosimilární léčivo zcela identické jako původní referenční originální přípravek.

Tyto skutečnosti byly a jsou reflektovány i doporučeními a následnými požadavky regulační autority, Evropské lékové agentury (EMA), která prostřednictvím svého výboru CHMP jako jediná

může vyslovit doporučení k registraci biosimilars. Registrace těchto léčivých přípravků může probíhat pouze centralizovaně, nikoliv národními procedurami.

Regulační rámec v Evropě

První směrnici týkající se schvalování biosimilars publikovala EMA v roce 2003, první podobný biologický přípravek byl registrován v roce 2006. Legislativní normou, která na území EU řídí problematiku biosimilars, je v tuto chvíli směrnice 2004/27/EC. K ní jsou vydávány související guidelines EMA, které konkretizují požadavky kladené na registrační proceduru u jednotlivých typů molekul.

Jaká data je tedy nutno doložit v žádosti o registraci biosimilars? Je nezbytné doložit údaje o toxicitě ze studie na zvířatech, dále farmakokinetickou studii s různým způsobem podání přípravku, provedenou na zdravých dobrovolnících. Dále musejí být doloženy údaje z klinických studií, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti, se zvláštním zřetelem na výše zmíněnou imunogenicitu. Pravdou ale je, že v tuto chvíli je dostačující, pokud jsou předložena data z klinické studie pouze v jedné

dostupnosti těchto přípravků díky snižování jejich nákladů. Je nepochybné, že objem nákladné péče zahrnující i nová originální léčiva do budoucna poroste. Příchod nových léků do praxe a rozšiřování indikací stávajících přípravků bude závislý hlavně na finančních možnostech systému. Cílená léčba většího počtu pacientů bude možná za předpokladu významného snížení ceny tzv. biologických léčiv. Zavádění biosimilars tedy představuje jednu z možných cest, jak udržet náklady na léčiva v přijatelné úrovni. Vzhledem k neporovnatelně vyšším nákladům na zavedení biosimilárního léčiva na trh oproti generiku

je dosažitelná poměrná úspora proti originálnímu přípravku rozhodně nižší (náklady na zavedení na trh jsou odhadovány na 70 % oproti originálu). Vždy je však třeba pečlivě hodnotit i případná rizika. V případě těchto přípravků je podstatná znalost chování v reálné praxi, kterou je však obtížné simulovat v registračních studiích. Přístup k zavádění biosimilárních léčiv do praxe se ve státech EU různí. Přestože potřeba ekonomických úspor, jež pravděpodobně nebudou tak velké jak se očekávalo, je nasnadě, přímá substituce těchto léčiv od prvního uvedení na trh se vzhledem k povaze těchto léčiv nejeví jako vhodná

alternativa. Jejich postupné zavádění a získávání zkušeností s jejich používáním se v tuto chvíli jeví jako optimální cesta.

Literatura

1. Kresse GB. Biosimilars – science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(3): 479–486. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.02.014.
2. Egagenerics.com [homepage on the internet]. European Genetic Medicines Association. c2004–2012 EGA. Available from: www.egagenerics.com.
3. Ema.europa.eu [homepage on the internet]. European Medicines Agency. United Kingdom c1995–2014 EMA. Available from: www.ema.europa.eu.
4. Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. *J Endocrinol Invest* 2008, 31(5): 479–488.
5. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56(3): 374–377.