

Kobuszewski Bartosz. Biological medicinal products: reference and biosimilar products – selected issues. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):49-62. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.10.005>
<https://zenodo.org/record/5568975>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019.
© The Authors 2021;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 07.10.2021. Revised: 10.10.2021. Accepted: 14.10.2021.

Biological medicinal products: reference and biosimilar products – selected issues

Biologiczne produkty lecznicze: produkty referencyjne i biopodobne – wybrane zagadnienia

Bartosz Kobuszewski

bkobuszewski@cmkp.edu.pl

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-5828-1341>

Department of Medical Law and Decisions, School of Public Health, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

Zakład Prawa Medycznego i Orzecznictwa Lekarskiego, Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

Abstract

Biological therapies are being used in many chronic conditions. Development of biosimilar medicines gives chances for wider access to biological treatment. The aim of the review was to present legal regulations of the marketing authorisation of biological medicines in the context of biosimilars medicines. The article focuses on the legislation of the European Union, which was established on the beginning of the XXI century and is very complex and strict. In the first part of the article were described basic terms in this field, such as biological medicine, biosimilar medicine, reference medicine and generic medicine. It also shows differences between biosimilar and generic medicines. Main difference concerns the manufacturing process, because of which biosimilar will never be identical to the reference medicine. Next part concentrates on the process of registration of new biological medicines, especially in the area of medicines' indications to use and controversies related to them. The last part presents issues of the safety monitoring of biological medicines on European level. The purpose of European law in that field is to guarantee every registered biologic therapy is safe for the patients.

Key words: biological medicines, biopharmaceuticals, biosimilars

Produkty lecznicze: biologiczne, referencyjne, biopodobne, generyczne

Terapie biologiczne zrewolucjonizowały opiekę nad pacjentami z chorobami przewlekłymi. Ich wysokie koszty znacząco obciążają jednak systemy zdrowotne, zapewniające dostęp pacjentom. Wraz z wygasaniem patentów i okresów rynkowej wyłączności biologicznych produktów leczniczych, obserwowany jest rozwój leków biopodobnych, które postrzegane są jako główne narzędzia kontroli kosztów i zwiększania dostępu do leków biologicznych [1].

Warunki i zasady wprowadzenia na rynek farmaceutyczny produktów leczniczych na terenie Unii Europejskiej reguluje Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgodnie z którą biologicznym produktem leczniczym jest produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Z kolei substancję biologiczną definiuje się jako „*substancję produkowaną lub ekstrahowaną ze źródła biologicznego i wymagającą dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą*” [2].

Ustawa Prawo farmaceutyczne w art. 36b pkt 1 nadaje biologicznym produktom leczniczym znaczenie przyjęte w załączniku nr 1 Dyrektywy 2001/83/WE, jednak nie wprowadza ich definicji, jak ma to miejsce w przypadku innych kategorii produktów leczniczych (np. produktów roślinnych, homeopatycznych, czy radiofarmaceutycznych, zdefiniowanych w art. 2 ustawy). Przepis ten nie różnicuje również produktów biologicznych na produkty referencyjne i biopodobne [3].

Wśród klas produktów biologicznych wyróżnia się m.in.: białka rekombinowane, szczepionki, przeciwciała monoklonalne, produkty transferu genów, somatyczną terapię komórkową, syntetyczne peptydy, syntetyczne oligonukleotydy, konwencjonalne produkty biologiczne [4]. Ich przykłady oraz wskazania, w których są stosowane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Klasy produktów biologicznych [4]

| Klasa produktu | Przykłady | Wskazania |
|----------------------|--|--|
| rekombinowane białka | ludzkie proteiny i peptydy (np. cytokiny, hormony, czynniki wzrostu, czynniki krzepnięcia, enzymy i inne białka terapeutyczne) | cukrzyca, hemofilia, anemia, neutropenia, zawał mięśnia sercowego, rak, <i>scleroris multiplex</i> (SM), wirusowe zapalenie wątroby, choroby enzymatyczne, karłowatość przysadkowa, zespół policystycznych jajników, alergie |
| szczepionki | genetycznie modyfikowane żywe atenuowane organizmy, genetycznie modyfikowane toksyny, rekombinowane | choroby bakteryjne, wirusowe, pasożytnicze, nowotwory, alergie, choroba Alzheimera, bioterroryzm |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| | białka białka fuzyjne | |
| przeciwciała monoklonalne | nienaruszone biologicznie immunoglobuliny (Ig) i fragmenty | Terapie przeciwnowotworowe, choroby autoimmunologiczne, choroby bakteryjne i wirusowe, astma, ugryzienia węża |
| produkty transferu genów | nagi plazmidowy DNA lub DNA dostarczony przez liposomy, replikacyjnie defektywne / kompetentne wirusy, żywe wektory bakteryjne, genetycznie zmodyfikowane komórki | choroby genetyczne, nowotwory, choroby krążenia, choroby zakaźne, udar |
| somatyczna terapia komórkowa | autologiczne, allogeniczne lub ksenogeniczne komórki (komórki nowotworowe, dendrytyczne, limfocyty, komórki szpiku kostnego, fibroblasty) traktowane <i>ex vivo</i> czynnikami (cytokinami, wektorami terapii genetycznych, aby modyfikować ich aktywność) | terapię / szczepionki przeciwnowotworowe, terapię zastępcze tkankowe i białkowe |
| syntetyczne peptydy | chemicznie syntetyzowane peptydy | białkowe inhibitory o funkcji hormonów, szczepionki peptydowe, infekcje wirusowe |
| syntetyczne oligonukleotydy | chemicznie syntetyzowane oligonukleotydy celujące w mRNA lub DNA | autoimmunologiczne choroby zapalne, alergie, nowotwory |
| konwencjonalne produkty biologiczne | krew i produkty krwiopodobne, toksyny, surowice odpornościowe, konwencjonalne szczepionki, ekstrakty alergenów. Tkanki, organy lub komórki do transplantacji (poza tkankami transgenicznymi) | hemofilia, leczenie alergii, ugryzienie węża, transplantacje, naprawa tkanek |

Źródło: Frank R. Brennan, Leigh Shaw Mark G. Wing Christine Robinson Preclinical Safety Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, Understanding the Issues and Addressing the Challenges; Molecular Biotechnology May 2004, Volume 27, Issue 1, 59–74

Referencyjnym produktem leczniczym jest produkt, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z przepisami Dyrektywy 2001/83/WE. Z kolei produkt generyczny to produkt posiadający tę samą postać farmaceutyczną oraz ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, jak lek referencyjny. Konieczne jest także udowodnienie biorównoważności względem produktu referencyjnego w wyniku badań biodostępności. W sytuacji niespełnienia powyższych wymogów, wymagane jest przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych lub przedklinicznych [2].

Definicje podkreślające różnice pomiędzy produktami referencyjnymi, a generycznymi funkcjonują także w polskich przepisach z zakresu prawa farmaceutycznego. Ustawa Prawo Farmaceutyczne wskazuje, że referencyjnym produktem leczniczym jest lek, który został dopuszczony do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji, natomiast odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego jest „*produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy, i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności*” [3].

Z kolei produktami biopodobnymi nazywamy biologiczne produkty lecznicze, które zawierają wersję substancji aktywnej oryginalnego (referencyjnego) produktu leczniczego zarejestrowanego już na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Zapewnienie podobieństwa do referencyjnego produktu leczniczego jest konieczne w zakresie aktywności biologicznej, jakości, bezpieczeństwa i skuteczności opartej na wyczerpujących badaniach porównywalności [5].

Leki biopodobne a leki generyczne

Komisja Europejska wraz z Europejską Agencją Leków (EMA) wskazują na konieczność odmiennego podejścia do leków generycznych i biopodobnych, co dodatkowo podkreślają wymagania dotyczące niezbędnej dokumentacji i badań wymaganych do wprowadzenia na rynek leku biopodobnego – rozszerzone względem wymagań dla leków generycznych [6]. Również w opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) „Wytycznych dotyczących ewaluacji podobnych produktów bioterapeutycznych” podkreślono, że podejście wypracowane dla leków generycznych nie jest odpowiednie dla rozwoju, ewaluacji oraz rejestrowania leków biopodobnych, składających się z dużych, złożonych białek trudnych do scharakteryzowania, a na ich efektywność kliniczną może wpływać proces wytwarzania. W związku z tym w celu potwierdzenia ich bezpieczeństwa i skuteczności konieczne są badania kliniczne [7].

Podstawowa różnica między lekami biopodobnymi, a generycznymi to sposób ich syntezy. Leki generyczne otrzymywane są w wyniku chemicznej syntezy – jej parametry fizykochemiczne są możliwe do odtworzenia, a otrzymywana w procesie substancja ma identyczną budowę jak produkt referencyjny. Natomiast produkty biopodobne produkują się *in vivo* przez co wystandaryzowanie procesu produkcji w sposób gwarantujący otrzymanie identycznej kopii produktu referencyjnego jest niemożliwe, bowiem żywe organizmy cechują się poziomem zmienności, na który nie można wpłynąć za sprawą optymalizacji warunków procesu. Z tego względu ostatecznie otrzymany produkt biopodobny zawsze będzie różnił się od produktu referencyjnego [8]. Z odmiennego sposobu syntezy obu grup leków wynikają podstawowe różnice między nimi. Jedną z nich to wielkość cząsteczek produktów biopodobnych i generycznych. Leki generyczne posiadają wzory chemiczne, a masy ich cząsteczek wynoszą do kilkuset daltonów, z kolei leki biologiczne to białka o złożonej budowie przestrzennej i wielkości kilkuset tysięcy daltonów, których opisanie nie jest możliwe za pomocą wzoru chemicznego. Kolejną z różnic, wpływającą w sposób istotny na bezpieczeństwo stosowania leków z obu grup, jest ich immunogenność. Cząsteczki chemiczne produktów generycznych posiadają zdecydowanie niższy potencjał immunogeny niż cząsteczki białkowe produktów biopodobnych. Z tego względu podawanie leków biopodobnych przez długi okres ma potencjał indukowania odpowiedzi immunologicznej. Systemy informatyczne symulują różne możliwości wywołania reakcji układu immunologicznego [9], przy czym nie jest możliwe dokładne przewidzenie reakcji organizmu mogących stanowić zagrożenie życia, przy wykorzystaniu żadnego z algorytmów. Przeciwciała, które wytwarza ludzki organizm mogą wpływać neutralizująco na działanie leków oraz białek endogennych, których dezaktywacja może spowodować poważne stany

kliniczne, takie jak wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) powodowana dezaktywacją naturalnie występującej erytropoetyny przez przeciwciała.

Przykładem wpływu zmienności produktów biologicznych na bezpieczeństwo ich stosowania jest zwiększona częstość występowania PRCA u pacjentów leczonych epoetyną alfa (produkt leczniczy Eprex, prod. Johnson & Johnson) w latach 1998-2003. Zastosowanie relatywnie niewielkiej zmiany w formulacji leku w postaci zastąpienia albumin ludzkiego osocza polisorbate 80 i glicyną, doprowadziło do nagłego wzrostu przypadków PRCA. Za przyczynę wystąpienia tych działań niepożądanych uznawano zwiększoną liczbę agregatów, tworzących się w nowej formulacji leku [9].

Przy ocenie produktów biologicznych istotną kwestią jest również trudność doboru testów analitycznych i metod służących ocenie jakości otrzymywanych produktów. Bowiem w przypadku leków generycznych, oceniane przy porównywaniu kolejnych serii parametry oraz ich zanieczyszczenia są możliwe do przewidzenia na podstawie analizy przebiegu reakcji chemicznej, przy dopilnowaniu powtarzalności środowiska w której reakcja przebiega. Natomiast w przypadku syntetyzowanych przez żywe organizmy dużych cząsteczek białek, niemożliwe jest przewidzenie wszystkich możliwych kierunków zmian ich struktury, a także potencjalnego ich wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danego leku [10]. Możliwym jest, że nie zostaną one zaobserwowane przed dopuszczeniem produktu do obrotu w trakcie prowadzonych badań klinicznych, co wynika ze złożoności problemów wynikających z produkcji kolejnych, podobnych serii biopodobnych produktów leczniczych oraz referencyjnych produktów biologicznych. Z tego względu produkty biologiczne, zarówno referencyjne, jak i biopodobne, podlegają specjalnym wymogom ciągłego monitorowania i raportowania doniesień o bezpieczeństwie ich stosowania.

Tabela 2. Różnice między lekami chemicznymi a biologicznymi [10, 11]

| Cecha | Leki chemiczne | Leki biologiczne |
|------------------|---|--|
| droga syntezy | chemiczna | in vivo |
| wielkość | 0,05-1kDA | 5-200 kDA (np. insulina ~5800Da, hormon wzrostu ~22 000Da, erytropoetyna ~34 000Da) |
| wzór chemiczny | posiadają wzór chemiczny | praktycznie brak możliwości opisanie wzorem chemicznym |
| oczyszczanie | często oparte o wystandardyzowane procedury złożone z kilku etapów; produkt ostateczny jest często głównym składnikiem reakcji, inne składniki są ograniczone jakościowo i dobrze znane | pożądany produkt stanowi niewielką część mikstury, zanieczyszczenia przeważają jakościowo i mogą się różnić pomiędzy laboratoriami |
| zasięg działania | wpływ na 1 lub kilka procesów | wpływ na ekspresję nawet kilkudziesięciu genów |
| Immunogenność | reakcje na substancję aktywną lub substancje pomocnicze są specyficzne dla każdego pacjenta i przez to nie da się ich przypisać do | reakcje można przypisać zarówno czynnikom związanym |

| | konkretnego produktu | z produktem jak i pacjentem |
|--|---|--|
| kontrola jakości | testy analityczne | trudność w doborze metod analitycznych |
| stabilność | zazwyczaj rozkładają się zgodnie z kinetyką I rzędu, którą można modelować, korzystając z równania Arrheniusa | rozmiar cząsteczek, złożoność III-rzędowej struktury i modyfikacje potranslacyjne sprawiają, że zasady rozkładu odnoszące się do tradycyjnych leków nie mają tu zastosowania |
| powtarzalność serii | powtarzalny proces produkcji | bardzo podatny na zmienne warunki otoczenia proces produkcji |
| proces produkcji | powtarzalny, wystandaryzowany, stosunkowo łatwy do odtworzenia | praktycznie nie do odtworzenia, skomplikowany, wieloetapowy, wrażliwy na najdrobniejsze zmiany otoczenia |
| procedura rejestracji | fakultatywnie centralna | obligatoryjnie centralna |
| cena w porównaniu do leku referencyjnego | mniejsza nawet o 80% | mniejsza o 15-30% |

Źródło: I. Kramer, Pharmacy and pharmacology of biosimilars, *J. Endocrinol. Invest.* 31: 479-488, 2008; Genazzani A, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R, Canonico. Biosimilar Drugs Concerns and Opportunities *BioDrugs.* 2007;21(6):351-6 .

Rejestracja biologicznych produktów leczniczych

Zasady dotyczące rejestracji produktów biologicznych oraz produktów zawierających tę samą aktywną substancję biologiczną (tj. produktów biopodobnych), istotnie różnią się od zasad dopuszczania do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje chemiczne. Warunki rejestracji uwzględniają duże zróżnicowanie ich budowy oraz właściwości. Część z produktów biologicznych obligatoryjnie dopuszczana jest do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej, za którą odpowiada EMA. Kwestie te reguluje Rozporządzenie 726/2004 z dnia 31 marca 2004r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków [12]. Obligatoryjnej rejestracji centralnej podlegają:

- produkty otrzymane przy użyciu:
 - technologii rekombinacji DNA
 - kontrolowanej ekspresji genów kodujących biologicznie aktywne białka w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych
 - metod hybrydomy i przeciwciał monoklonalnych
- produkty należące do terapii zaawansowanych
- weterynaryjne produkty stosowane w celu poprawienia wydajności lub większego wzrostu leczonych zwierząt

- produkty zawierające nową substancję aktywną służącą do leczenia
 - zespołu nabytego niedoboru odporności
 - raka
 - zaburzeń neurodegeneracyjnych
 - cukrzycy
 - chorób autoimmunologicznych i innych dysfunkcji immunologicznych
 - chorób wirusowych
- sieroce produkty lecznicze

Pozostałe grupy leków biologicznych, mogą zostać zarejestrowane w jednej z trzech pozostałych procedur: narodowej, wzajemnego uznania, zdecentralizowanej. Dyrektywa 2001/83/WE [2], reguluje ogólne wymagania, jakie musi spełnić dokumentacja rejestracyjna produktu biologicznego, obowiązujące niezależnie od wybranej procedury rejestracji. Z kolei wymagania szczegółowe zależne są od charakteru leku, będącego przedmiotem wniosku rejestracyjnego.

Pierwszym, zarejestrowanym w 2006 r. lekiem biopodobnym był hormon wzrostu – somatotropina. Od tamtej pory EMA zarejestrowała 66 produktów biopodobnych do 18 produktów referencyjnych. Zarejestrowane produkty obejmują heparyny drobnocząsteczkowe, czynniki wzrostu, hormony, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne. Substancjami czynnymi, które zawiera najwięcej z produktów biopodobnych są adalimumab i bewacyzumab (po 8 produktów). Z kolei największą liczbę z nich zarejestrowano w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (18 produktów) [6, 13].

Ekstrapolacja wskazań

Leki biologiczne mogą być stosowane w kilku różnych wskazaniach, ze względu na wielokierunkowy profil działania – poprzez jednoczesne pobudzanie ekspresji wielu genów. Proces rejestracji leków biopodobnych w kolejnych wskazaniach został uproszony przez wzgląd na znaczne koszty oraz długi czas prowadzenia badań klinicznych – możliwa jest ekstrapolacja danych klinicznych, dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności na inne wskazania leku referencyjnego, których nie zbadano dokładnie w czasie badań porównywalności. Ekstrapolacji tej dokonuje się na podstawie naukowej opinii eksperta, obejmującej ocenę całego materiału dostępnego na podstawie badań porównywalności, a także co najmniej jednego badania klinicznego, przeprowadzonego w najbardziej wrażliwej populacji pacjentów i oceniającego najbardziej wrażliwe klinicznie punkty końcowe.

Zakres wykazywanych danych oraz ostateczna decyzja agencji regulacyjnych dotyczących akceptacji obejmują [14]:

- całość dowodów pochodzących z badań, wskazujących na podobieństwo między preparatami (fizyko-chemiczne i funkcjonalne podobieństwo leku biopodobnego do leku referencyjnego);
- potencjalne niepewności (np. w oparciu o oznaczenia analityczne lub funkcjonalne nadmiernie niewrażliwe lub zbyt czułe);
- ustalony dopuszczalny profil bezpieczeństwa klinicznego leku biopodobnego;
- wykluczenie zwiększonej immunogenności leku biopodobnego (ekstrapolacja immunogenności jest możliwa jedynie na podstawie wyników otrzymanych w grupie pacjentów o wysokim ryzyku na grupy pacjentów o niskim ryzyku, np. z podskórnej na dożylną drogę podania, z pacjentów immunokompetentnych na pacjentów z obniżoną odpornością);
- dodatkowe badania, takie jak specyficzne testy funkcjonalne i parametry farmakodynamiczne, odzwierciedlające działanie farmakologiczne cząsteczki (badania kliniczne z zastosowaniem punktów końcowych opartych o rezultat (*outcome endpoints*) zazwyczaj są mniej wrażliwe na wykrycie potencjalnych różnic między lekiem referencyjnym, a produktem biopodobnym).

Praktyka ekstrapolacji wskazań na leki biopodobne z powodzeniem stosowana jest od lat, a mimo to wciąż budzi kontrowersje. Sprzyjają im rozbieżne decyzje podejmowane przez agencje rejestracyjne, dotyczące tych samych produktów leczniczych. Przykładem może być biopodobny preparat infliksymabu (Inflectra/CT-P13), który w Europie został zarejestrowany we wszystkich wskazaniach referencyjnego leku Remicade (tj. chorobie Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejącym Zapaleniu Jelita Grubego, łuszczycy oraz zapaleniu stawów o różnej etiologii), natomiast kanadyjska agencja rejestracyjna Health Canada wydała negatywną decyzję dotyczącą rejestracji w chorobie Leśniowskiego-Crohna i WZJG, wskazując na różnice w mechanizmach działania Inflectry (CT-P13) i produktu referencyjnego (Remicade), które w przypadku wymienionych chorób mogą wpływać na jego bezpieczeństwo i skuteczność [15]. Przyczyną odmiennych decyzji obu agencji rejestracyjnych jest różna interpretacja zaobserwowanych różnic dotyczących działania obu tych preparatów.

W literaturze sugeruje się, iż infliksymab działa w łuszczycy i schorzeniach reumatycznych poprzez wiązanie do transbłonowego i rozpuszczalnego czynnika martwicy nowotworu (ang. *Tumor Necrosis Factor*, TNF α), natomiast w chorobach zapalnych jelit, mechanizm jego działania może obejmować zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*, ADCC) [14]. Z tego względu automatyczna ekstrapolacja wszystkich wymienionych wskazań nie jest oczywista.

Wyniki badań, w których porównywano Inflectrę do Remicade wskazały na odmiennosć obu leków w zakresie budowy fragmentów reszt cukrowych, co powiązano ze zmianą ich powinowactwa do receptora Fc γ RIIIa, który jest zaangażowany w proces ADCC. Większość testów ADCC, przeprowadzonych *in vitro* nie wykazała różnic pomiędzy produktem biopodobnym, a produktem referencyjnym, jednak wykryto je w teście wzbogaconym o komórki NK (ang. *Natural Killers*), które zostały pobrane od pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w połączeniu z linią komórkową o supra-fizjologicznych poziomach

celowanego antygenu tmTNF α . Różnice te nie zostały jednak potwierdzone po dodaniu rozcieńczonej surowicy, mającej naśladować sytuację biologiczną. W opinii EMA próba przeprowadzona na wysoko wrażliwych komórkach NK nie odzwierciedlała warunków fizjologicznych [16], z kolei Health Canada, dokonując oceny tych samych danych uznało, że ze względu na brak możliwości wykluczenia ADCC, jako mechanizmu działania infliksymabu w chorobach zapalnych jelit, przez co ekstrapolacja tego wskazania z preparatu Remicade na preparat Inflectra nie jest wskazana [17].

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych i biopodobnych w UE

Jakość produktów biologicznych determinowana jest w tym samym stopniu substancją aktywną, jak i procesem wytwarzania (w tym wyborem linii komórkowych, materiałem wyjściowym, procesem fermentacji i oczyszczania, ostateczną formulacją). Wprowadzenie nawet małych zmian w procesie produkcji wpływają na jakość, a tym samym na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Z tego względu biologiczne produkty lecznicze są specyficznym wyzwaniem dla nadzoru farmakoterapii [18]. Monitorowanie bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu na terenie UE leków biologicznych jest szczególnie istotne, na co wskazuje preambuła Rozporządzenia 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającego – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej: „*biologiczne produkty lecznicze, w tym biopodobne produkty lecznicze, stanowią priorytet dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*” [19]. U podstaw reformy systemu monitorowania występowania działań niepożądanych, której założenia reguluje ww. Rozporządzenie 1235/2010 oraz Dyrektywa 2010/84 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii - dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi [20], jako jeden z istotniejszych elementów wskazywano właśnie wzmocnienie zasad monitorowania leków biologicznych. Biorąc pod uwagę, że rozporządzenia Parlamentu Europejskiego są stosowane bezpośrednio we wszystkich państwach Unii Europejskiej oraz, że rejestracja większości leków biologicznych odbywa się w procedurze centralnej prowadzonej przez EMA, nadzór nad bezpieczeństwem stosowania tej grupy leków prowadzony jest przede wszystkim na poziomie europejskim, natomiast instytucje funkcjonujące w poszczególnych państwach członkowskich odgrywają w tym systemie rolę dodatkową.

Co istotne, preambuła Rozporządzenia nr 1235/2010 [19] wskazuje, że „*pełny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych może być poznany dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu*”. Randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trials*, RCT) stanowiące „złoty standard” w pozyskiwaniu dowodów skuteczności leków i podstawę dopuszczenia ich do obrotu, prowadzone są w ściśle wyselekcjonowanej populacji chorych, w starannie kontrolowanych warunkach [21]. W związku z tym, RCT nie dają możliwości oceny złożonych oddziaływań zachodzących pomiędzy badanym lekiem, a innymi terapiami

stosowanymi przez pacjenta, czy też jego współistniejącymi schorzeniami. Z tego względu coraz istotniejszym zagadnieniem stają się współcześnie dane rzeczywiste dotyczące efektywności praktycznej produktów leczniczych (ang. *Real World Data*, RWD) [22]. Najogólniej rzecz ujmując RWD to dane medyczne uzyskiwane ze źródeł innych niż RCT. Wykorzystywane są w procesie decyzyjnym z zakresu dopuszczania produktów leczniczych do obrotu, jak i w procesie oceny technologii medycznych, który wspomaga decydentów w podejmowaniu decyzji w zakresie refundacji produktów leczniczych. Mogą być wykorzystywane również w codziennej praktyce klinicznej lekarzy, podejmujących decyzje w zakresie stosowanej u danego pacjenta farmakoterapii [23].

Również w systemie monitorowania zaakcentowano odmienną rolę leków biologicznych i leków chemicznych, w różnych jego obszarach. Wzmocniona kontrola biologicznych produktów przejawia się po pierwsze umieszczeniem ich na liście leków, które podlegają dodatkowemu monitorowaniu zgodnie z przepisami Rozporządzenia 726/2004 [12]. Obowiązkowy okres dodatkowego monitorowania wynosi 5 lat od Unijnej Daty Referencyjnej (URD) określonej Dyrektywie 2001/83/WE [2]. Lista ta zawiera produkty z następujących kategorii [24]:

- leki zawierające nową substancję aktywną, która nie była zawarta w żadnym leku dopuszczonym do obrotu w UE do 1 stycznia 2011;
- **leki biologiczne dopuszczone do obrotu po 1 stycznia 2011 - dotyczy to wszystkich leków biologicznych z włączeniem leków biopodobnych;**
- leki, dla których wymaga się przeprowadzenia porejestacyjnych badań bezpieczeństwa (*Post-Authorisation Safety Studies*);
- leki, którym wydano warunkową zgodę lub które dopuszczono do obrotu pod specjalnymi warunkami.

Na ulotkach oraz w charakterystykach produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu umieszczane jest oznaczenie w postaci czarnego odwróconego trójkąta równobocznego (▼) oraz tekstu „Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu” [25].

Kolejny charakterystyczny dla leków biologicznych element monitorowania bezpieczeństwa reguluje Dyrektywa 2001/83/WE [2] – w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych obowiązkowe jest zgłoszenie zarówno nazwy produktu, jak i jego numeru serii. W przypadku leków biologicznych szczególnie istotne jest bowiem jednoznaczne zidentyfikowanie miejsca wytwarzania produktu, który spowodował wystąpienie działania niepożądanego [26]. Wzmocnione monitorowanie występowania działań niepożądanych dotyczy wszystkich leków, które zawierają biologiczne substancje czynne, również leków biopodobnych. W zakresie obowiązkowego przedstawiania okresowych raportów z zakresu bezpieczeństwa (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR), produkty biopodobne zrównano z lekami referencyjnymi, co dodatkowo odróżnia je od leków generycznych. Leki generyczne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, zostały bowiem wyłączone z obowiązku składania raportów PSUR, który to obowiązek dotyczył pierwotnie wszystkich leków [27]. Z

perspektywy monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, leki biopodobne traktowane są zatem jak produkty lecznicze zawierające nową substancję czynną.

Podsumowanie

Produkt biologiczny, to produkt leczniczy zawierający substancję czynną, będącą substancją biologiczną, którą produkuje lub ekstrahuje się ze źródła biologicznego [2, 3], natomiast produktem biologicznym jest produkt, który zawiera wersję substancji aktywnej leku już zarejestrowanego na terenie Europejskiego obszaru gospodarczego. Podobieństwo to dotyczy bezpieczeństwa i skuteczności opartej na wyczerpujących badaniach porównywalności, a także aktywności biologicznej i jakości [5]. Co istotne, niemożliwym jest otrzymanie produktu identycznego jak produkt referencyjny, ze względu na proces produkcyjny, w którym do syntezy substancji czynnej wykorzystywane są żywe organizmy [8, 28].

Ze względu na cechy charakterystyczne leków biologicznych, wiele ich grup może być dopuszczonych do obrotu wyłącznie na poziomie centralnym, tj. po otrzymaniu pozytywnej decyzji EMA. Pierwszym lekiem biopodobnym przez EMA w 2006 r. był produkt zawierający somatotropinę. Od tego czasu na poziomie centralnym zarejestrowano 66 produktów biopodobnych, obejmujących heparyny drobnocząsteczkowe, czynniki wzrostu, hormony, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne. Najwięcej produktów biopodobnych zawiera adalimumab (8 produktów) oraz bewacyzumab (8 produktów), natomiast najczęściej rejestrowanym wskazaniem do stosowania jest reumatoidalne zapalenie stawów [6, 13]. Istotną kwestią związaną z rejestracją produktów biologicznych, zarówno referencyjnych, jak i biopodobnych, jest kwestia ciągłego monitorowania ich bezpieczeństwa, także po dopuszczeniu ich do obrotu. Zgodnie z przepisami unijnymi w tym zakresie produkty biopodobne zrównano z produktami referencyjnymi [2, 24]. Celem wprowadzonych przez UE przepisów jest oczywiście zagwarantowanie, że dostępne na rynku biopodobne produkty lecznicze są tak samo skuteczne i bezpieczne jak produkty referencyjne.

Uważa się, że większa dostępność leków biopodobnych może stanowić szansę do ograniczania wydatków na opiekę zdrowotną, dzięki konkurencji cenowej między produktami biopodobnymi a produktami referencyjnymi. Szansę tę dostrzega się ze względu na rosnący udział produktów biologicznych w wydatkach na leki na całym świecie – szacuje się, że ponad 30% wszystkich wydatków na leki w Europie przeznaczają się na leki biologiczne, natomiast na leki biopodobne jedynie 1,5% [28].

Bibliografia

- [1] Gherghescu, I., Delgado-Charro, M. B. *The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA*. *Pharmaceutics*, 2021, 13.1: 48. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010048>
- [2] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych

- stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20210526&from=EN>
- [3] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974)
- [4] Brennan F. R., Shaw L., Wing M. G., Robinson C. *Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals*. *Molecular biotechnology*, 2004, 27.1: 59-74. <https://doi.org/10.1385/MB:27:1:59>
- [5] European Medicines Agency, *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [6] European Medicines Agency, European Commission, *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals* https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [7] World Health Organization, *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)* https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [8] Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H., *The challenge of biosimilars*. *Annals of oncology*, 2008, 19.3: 411-419. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm345>
- [9] Schellekens H. *Biosimilar therapeutics—what do we need to consider?*. *NDT plus*, 2009, 2.suppl_1: i27-i36. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn177>
- [10] Krämer I. *Pharmacy and pharmacology of biosimilars*. *Journal of endocrinological investigation*, 2008, 31.5: 479-488. <https://doi.org/10.1007/BF03346394>
- [11] Genazzani A. A., Biggio G., Caputi A. P., Del Tacca M., Drago F., Fantozzi R., Canonico P. L. *Biosimilar drugs: concerns and opportunities* *BioDrugs*, 2007, 21.6: 351-356. <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>
- [12] Rozporządzenie (WE) NR 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające unijne procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Tekst mający znaczenie dla EOG) (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20190330&from=EN>
- [13] European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar [dostęp: 13.10.2021]
- [14] Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E., Bielsky M. C., Schneider C. K. *Biosimilars: the science of extrapolation*. *Blood*, *The Journal of the American Society of Hematology*, 2014, 124.22: 3191-3196. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>
- [15] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Common Drug Review, Subsequent Entry Biologic Review Report. *Inflectra (infliximab)*

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/seb/SE0384_Inflectra_SEB_Report.pdf
[dostęp: 13.10.2021]
- [16] European Medicines Agency, Assessment report. Inflectra, International non-proprietary name: Infliximab. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [17] Ebbers H.C., Chamberlain P., *Controversies in establishing biosimilarity: extrapolation of indications and global labeling practices*. *BioDrugs*, 2016, 30.1: 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0154-1>
- [18] European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal Products* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [19] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (Tekst mający znaczenie dla EOG) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1235&from=PL>
- [20] Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=PL>
- [21] Garrison Jr L. P., Neumann P. J., Erickson P., Marshall D., Mullins C. D. *Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report*. *Value in health*, 2007, 10.5: 326-335. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x
- [22] Mahajan R., *Real world data: additional source for making clinical decisions*. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 2015, 5.2. doi: 10.4103/2229-516X.157148
- [23] European Medicines Agency, Update on Real World Evidence Data Collection STAMP, 10 March 2016 https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [24] European Medicines Agency, List of medicines under additional monitoring <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> [dostęp: 13.10.2021]

- [25] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Leki podlegające dodatkowemu monitorowaniu <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/leki-podlegaj%C4%85ce-dodatkowemu-monitorowaniu> [dostęp: 13.10.2021]
- [26] European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-1.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [27] European Medicines Agency, *European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure* https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf [dostęp: 13.10.2021]
- [28] Tachkov K., Mitkova Z., Boyadzieva V., Petrova G. *Did the Introduction of Biosimilars Influence Their Prices and Utilization? The Case of Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARD) in Bulgaria*. *Pharmaceuticals*, 2021, 14.1: 64. <https://doi.org/10.3390/ph14010064>