

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

58. metodický list racionálnej farmakoterapie

Racionálna liečba biologicky podobnými liekmi v indikáciách bioterapeutík

Úvod

Zavedenie cielej biologickej liečby pred 15 rokmi do terapeutického algoritmu zápalových reumatických ochorení, chronických nešpecifických črevných zápalových ochorení a psoriázy prinieslo významný pokrok. Táto liečba sa ukázala ako účinná v znížení aktivity ochorenia, zlepšení fyzických funkcií a celkovej kvality života pacientov. Pomer riziko versus prínos je preskúmaný a overený praxou, takisto ako aj kontraindikácie, ktoré sú dobre známe. V súčasnej dobe je biologická liečba etablovanou súčasťou komplexnej starostlivosti o pacientov s uvedenými chorobami.

Priebežne dochádza k ukončeniu patentovej ochrany prvých registrovaných bioterapeutík. Výrobcovia z celého sveta vyvíjajú biologicky podobné lieky nazývané „biosimilars“. V prípade biologicky podobných liekov na rozdiel od generík však nejde o *identické* kópie lieku, ale o bioterapeutiká, ktoré sú *podobné* s pôvodne registrovanými z hľadiska kvality, bezpečnosti a účinnosti. Pri zavádzaní biologických liekov do praxe je potrebné definovať racionálny postup pre zabezpečenie požadovanej účinnosti a bezpečnosti liečby u pacienta prostredníctvom starostlivo definovaných programov farmakovigilácie a jasne definovaných pravidiel terapeutických postupov. Z týchto údajov bude možné získať podklady pre eventuálnu zameniteľnosť biologických liekov. Aktuálne nie je zatiaľ v Európskej únii zaregistrovaný v reumatologických, gastroenterologických, ani dermatologických indikáciách žiadny biologicky podobný liek. V registračnom procese Európskej liekovej agentúry EMA sa nachádza biologicky podobný liek k infliximabu.

Metodický list zaoberajúci sa problematikou racionálnej liečby biologicky podobnými liekmi v indikáciách bioterapeutík reaguje na vyššie uvedený vývoj a vznikol s nasledovným cieľom:

- poukázať na rozdiely medzi biologicky podobnými liekmi a generickými liekmi,
- vysvetliť špecifiká biologických liekov v porovnaní s chemicky syntetizovanými liekmi,
- zadefinovať miesto biologicky podobných liekov v klinickej praxi a poukázať na správny výber pacientov pre terapiu biologicky podobnými liekmi pri súčasnom stave poznatkov,

- predísť možnému poškodeniu pacientov pri neregulovanom použití biologicky podobných liekov u pacientov liečených referenčným biologickým liekom.

1 Definície

1.1 Modifikátory biologickej odpovede alebo biologické lieky

Biologické lieky (bioterapeutiká) predstavujú skupinu liekov produkovaných živými bunkami pomocou technológie rekombinantnej DNA. Zvyčajne sa delia do troch kategórií:

- lieky, ktoré sú takmer identické s prirodzenými látkami vytváranými v organizme, používajú sa ako substitučná liečba alebo na zvýšenie tvorby týchto látok samotným organizmom;
- monoklonové protilátky, ktoré sa viažu na solubilné alebo povrchové proteíny na bunkách a blokujú určité metabolické dráhy alebo bunky;
- umelo vytvorené proteíny, ktoré napodobňujú receptory (solubilné receptory alebo antagonisti receptorov), ale sú rozpustné a navrhnuté tak, aby boli v ľudskom organizme stabilné.

Biologické lieky majú dôležité miesto v medicíne, v súčasnosti najmä v dermatológii, gastroenterológii, hematológii a reumatológii.

1.2 Špecifiká biologických liekov

Biologické lieky sa odlišujú od nízkomolekulových liekov vo viacerých aspektoch (tab. 1).

Tab. 1 Porovnanie vlastností malých molekúl a biologických liekov

Vlastnosť	Malé molekuly	Biologické lieky
Hmotnosť	100 – 1000 Daltonov	18 000 – 145 000 Daltonov
Výroba	chemická syntéza	produkované živými organizmami a izolované biotechnologickými procesmi
Štruktúra	jednoduchá	zložitá priestorová štruktúra citlivá na mnohé faktory

Základným rozdielom je veľkosť molekúl. Zatiaľ čo relatívna molekulová hmotnosť syntetických liekov malých molekúl sa pohybuje v stovkách Daltonov, v prípade proteínov hovoríme o desiatkach tisíc Daltonov (napr. veľkosť protilátok je 145 tisíc Daltonov).

Biologické lieky – od jednoduchých hormónov až po komplexné monoklonové protilátky a rozpustné receptory sú veľké zložené bielkoviny, s jedinečnou terciárnou a kvartérnou štruktúrou, ktorú nie je možné presne skopírovať. Primárnu štruktúru tvorí reťazec aminokyselín kódovaných sekvenciou DNA. Sekundárna a terciárna štruktúra je založená na relatívne slabých väzbách a podlieha post-translačným zmenám. Kvartérna štruktúra je citlivá na vonkajšie podmienky. V závislosti od rôznych podmienok skladovania a distribúcie môže dochádzať k denaturácii a agregácii proteínov. Aj drobné rozdiely vo výslednej štruktúre sú schopné významne ovplyvniť farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti finálneho produktu, s dopadom na jeho účinnosť a bezpečnosť. Proces výroby biologických liekov pozostáva z viacerých krokov, ktoré sú validované a štandardizované. Najprv je prísušná sekvencia DNA vložená do bunkovej línie. Potom nasleduje fermentácia požadovanej bielkoviny, jej separácia, extrakcia a purifikácia, až sa získa liek, ktorý má definovanú stabilitu, kvalitu a čistotu. Každý liek proteínovej povahy má aj riziko imunogenity. Imunologické nežiaduce účinky zahŕňajú alergické, anafylaktické reakcie, sérovú chorobu, neutralizáciu proteínu, stratu účinku alebo zvýšenú aktivitu lieku. Hoci sú známe mnohé faktory, ktoré prispievajú k týmto reakciám, výskyt a klinický význam imunogenity zostáva u konkrétneho lieku nepredvídateľný, pokiaľ nie je overený v klinických štúdiách.

2 Biologicky podobné lieky

Biologicky podobné lieky predstavujú možnú cenovo nižšiu alternatívu referenčnej biologickej liečby. V súčasnosti sa liek považuje za biologicky podobný k referenčnému lieku, ak sa na základe údajov odvodených z analytických štúdií, štúdií na zvieratách a klinických skúšaní preukáže, že liek je „veľmi podobný“ k referenčnému lieku napriek menším rozdielom v obsahu pomocných látok a ak nie sú prítomné klinicky významné rozdiely z hľadiska bezpečnosti, čistoty a účinnosti. Biologicky podobné monoklonové protilátky predstavujú osobitnú skupinu biologicky podobných liekov. Monoklonové protilátky obsahujú množstvo domén, kde každá z nich prispieva k rôznym farmakologickým a terapeutickým vlastnostiam molekuly, ako aj bezpečnostného profilu. Pri absencii skúsenosti s biologicky podobnými monoklonovými pro-

tilátkami nevieme v súčasnosti presne povedať, aký bude výsledný dopad biologicky podobných monoklonových protilátok na zdravotný systém celkovo. Okrem iného obavy vychádzajú aj zo záznamov závažných nežiaducich udalostí pozorovaných pri použití biologicky podobného G-CSF pri stimulácii kmeňových buniek u zdravých darcov a pri aplikácii biologicky podobného erytropoetínu onkologickým pacientom.

2.1 Požiadavky na vývoj a registráciu

Originálne molekuly biologických liekov sú chránené patentom s obmedzenou časovou platnosťou. Po vypršaní patentu je možné uviesť biologicky podobné lieky do klinickej praxe. Prehľad doteraz registrovaných biologicky podobných liekov uvádza tab. 2.

Výrobca biologicky podobných liekov počas vývoja pripravuje produkt, ktorý je podobný originálnej molekule. História európskej legislatívy regulujúca registračný proces je pomerne krátka. Prvé všeobecné usmernenia boli publikované v roku 2003. V roku 2005 bola schválená špecifická smernica pre humánny rastový hormón (hGH) a postupne aj špecifické smernice pre inzulíny, erytropoetíny a filgrastim (G-CSF). Legislatíva pre biologicky podobné lieky v EÚ má svoju hierarchiu. Všeobecné odporúčania pochádzajú z roku 2004. Na ne nadväzujú špecifické usmernenia pre registráciu biologicky podobných monoklonových protilátok z roku 2012. Pri vývoji biologicky podobných liekov je potrebné previesť obmedzený počet predklinických testov účinnosti a bezpečnosti a predložiť porovnávacie štúdie s originálnym biologickým liekom u pacientov s ochorením, v ktorom sa bude biologicky podobný liek používať. Rozsah týchto predklinických a klinických testov je však v porovnaní s originálnym biologickým liekom menší a náklady na vývoj sú rádoovo nižšie.

2.2 Zameniteľnosť biologických liekov

Biologicky podobný liek môžeme považovať za zameniteľný, ak spĺňa stanovené podmienky:

- a) preukáže sa, že pri danom lieku sa môže očakávať rovnaký klinický výsledok ako pri referenčnom lieku u ktoréhokoľvek pacienta;
- b) ak sa podáva u toho istého pacienta viac ako jedenkrát, riziko z hľadiska bezpečnosti alebo zníženej účinnosti pri striedaní alebo prechode na biologicky podobný liek nie je vyššie, ako riziko pri používaní referenčného lieku bez prechodu na biologicky podobný liek.

Hoci bezpečnosť a účinnosť sú najväčšou prioritou pre všetkých, existujú výrazne rozdielne názory na to, aké

Tab. 2 Prehľad biologicky podobných liekov registrovaných EMA

Biologicky podobný liek	INN	Referenčný liek	Registrácia
Omnitropine (Sandoz)	Somatropín	Genotropin (Pfizer)	12.04.2006
Valtropin (Biopartners)		Humatropin (Eli Lilly)	24.04.2006
Binocrit (Sandoz)	Epoetin - alfa	Eprex (Janssen-Cilag)	28.08.2007
Epoetin alfa Hexal (Hexal)			28.08.2007
Abseamed (Medice)			28.08.2007
Retacrit (Hospira)			18.12.2007
Silapo (Stada)	Filgrastim G-CSF	Neupogen (Amgen)	18.12.2007
Ratiograstim (Ratiopharm GmbH)			15.09.2008
Biograstim (CT Arzneimittel GmbH)			15.09.2008
Tevagrastim (TevaGenerics GmbH)			15.09.2008
Filgrastim Ratiopharm (Ratiopharm GmbH)			15.09.2008
Nivestim (Hospira)			20.03.2010

štúdie sa musia vykonať na overenie toho, či je biologicky podobný liek zameniteľný. Rozhodnutie o biologickej podobnosti a zameniteľnosti sa musí riadiť vedeckými postupmi, ktoré berú do úvahy niekoľko pozorovaní a hlavných zásad:

1. veľkosť, zložitosť a heterogenita biologických liekov (a tým aj biologicky podobných liekov) si vyžaduje vyšší stupeň dohľadu pri ich analytickom hodnotení, než sa bežne vyžaduje pri generikách malých molekúl;
2. drobné rozdiely pri výrobe biologických liekov môžu dramaticky ovplyvniť ich funkčné vlastnosti spôsobmi, ktoré nie sú jednoducho predpovedateľné;
3. odlišné biologické lieky, ktoré sú namierené proti tej istej molekule, nie sú identické z hľadiska účinnosti a toxicity pri klinickom použití;
4. biologicky podobné lieky, u ktorých sa dokázala účinnosť pre jednu indikáciu, nemusia byť automaticky účinné v inej indikácii, pre ktorú sa preukázala účinnosť pri referenčnom lieku;
5. rôzne biologicky podobné lieky si môžu vyžadovať rôzne stupne skúšania za účelom overenia bezpečnosti a účinnosti. Je veľmi pravdepodobné, že bude potrebné posudzovať každý biologicky podobný liek osobitne;
6. na sledovanie menej častých, avšak dôležitých nežiaducich účinkov, je potrebný dlhodobý postmarketingový zber údajov v rámci registrov pacientov;
7. potrebné sú postmarketingové štúdie u detí a dospievajúcich, ako aj dospelých, keďže toxické účinky a dlhodobé následky môžu byť rozdielne.

3 Odporúčania pre racionálnu farmakoterapiu biologicky podobnými liekmi

3.1 Racionálne dôvody pre odporúčania

Na základe vyššie uvedených skutočností vyplýva, že bezpečnosť a účinnosť biologicky podobných liekov, tak ako aj nových biologických liekov sa musí overiť v klinickej praxi na pacientoch, a to porovnaním s iným už používaným liekom v rovnakej liekovej skupine. Za najväčšie priority sa má považovať bezpečnosť a účinnosť, a to na základe vedecky podložených dôkazov. Pri odporúčaní racionálnej farmakoterapie biologicky podobných liekov sa vychádza z nasledovných úvah:

1. biologicky podobné lieky sa odporúča používať len na liečbu ochorení v schválených indikáciách, v ktorých boli uskutočnené klinické štúdie s daným biologicky podobným liekom;
2. referenčný biologický liek sa odporúča používať na základe schválených indikácií na podklade vykonaných klinických štúdií fázy III v cieľových populáciách. Keďže biologicky podobné lieky nie sú identické s referenčným biologickým liekom, sú vyrobené odlišným výrobným procesom. Zváženie extrapolácie údajov účinnosti a bezpečnosti pre všetky indikácie referenčného biologického lieku sa vykonáva na základe rozhodnutia regulačných agentúr po posúdení špecifických údajov. Z hľadiska bezpečnosti je vhodné, aby sa biologicky podobné lieky používali len na liečbu ochorení v tých indikáciách, v ktorých boli uskutočnené klinické štúdie;
3. zámena biologického lieku za iný biologicky podobný liek môže mať dopad na bezpečnosť a účinnosť liečby pacienta, preto rozhodnutie o zámene liekov musí mať

svoje odborné medicínske pozadie a nesmie byť vyvozené len na podklade ekonomických dôvodov. V prípade efektívnosti liečby referenčným liekom sa neodporúča prestavenie pacientov, ktorí začali liečbu referenčným liekom, za biologicky podobný liek. Na základe skrížnoreaktívnych reakcií v prípade závažných nežiaducich účinkov referenčného lieku je podanie biologicky podobného lieku kontraindikované. Vzhľadom na nutnosť dlhodobého sledovania účinnosti a bezpečnosti biologických liekov ako i biologicky podobných liekov sa odporúča, aby na liečbu biologicky podobnými liekmi boli nastavovaní noví pacienti, aby nedošlo k nezrovnalostiam v identifikácii príčinných súvislostí nežiaducich účinkov s podaním lieku;

4. neodporúča sa použitie biologicky podobného lieku u detí, dospievajúcich a u gravidných žien;
5. biologicky podobný liek sa neodporúča používať u detí, dospievajúcich a gravidných žien, pokiaľ nebola jeho účinnosť a bezpečnosť potvrdená v klinickom sledovaní v danej populácii pacientov;
6. preskripcia biologických liekov a biologicky podobných liekov má prebiehať pod ich marketingovými názvami, a nie prostredníctvom uvádzania medzinárodných nechránených názvov (International Non-proprietary Name – INN);
7. každá zmena v liečbe biologickým liekom, ako aj biologicky podobným liekom, má prebehnúť s písomným súhlasom pacienta. Pacient má právo byť informovaný o jeho aktuálnej liečbe. Súhlas musí byť zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii;
8. v záujme zlepšenia sledovania farmakovigilancie biologických liekov sa má v zdravotnej dokumentácii pacienta v písomnej a elektronickej forme zrozumiteľne a trvalo zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.
9. nákladová efektívnosť biologicky podobného lieku vs. referenčného lieku by mala byť preukázaná farmakoekonomickými štúdiami.

3.2 Použitie biologicky podobného lieku sa odporúča:

- a) v indikáciách, v ktorých boli uskutočnené klinické štúdie,
- b) u nových pacientov indikovaných na biologickú liečbu,
- c) s písomným súhlasom pacienta,
- d) s preskripciou pod marketingovým názvom.

3.3 Použitie biologicky podobného lieku nie je vhodné:

- a) v indikáciách, v ktorých neboli realizované klinické štúdie,
- b) u pacientov nastavených na referenčný liek v prípade účinnosti referenčného lieku,
- c) u pacientov nastavených na referenčný liek v prípade nežiaducich účinkov referenčného lieku,
- d) u gravidných žien,
- e) u detí a dospievajúcich,
- f) bez písomného súhlasu pacienta,
- g) prostredníctvom preskripcie INN.

Záver

Terapia biologickými a biologicky podobnými liekmi má podliehať štandardným požiadavkám na sledovanie bezpečnosti a účinnosti liečby u pacienta. Pre správnu farmakoterapiu pacientov je nutné rozlišovať medzi referenčnými biologickými liekmi a biologicky podobnými liekmi. Odporúčania správnej farmakoterapie biologicky

podobnými liekmi zohľadňujú aktuálne vedomosti z oblasti vývoja a registrácie biologicky podobných liekov

a vytvárajú predpoklad pre ich vedecky dokladovanú štandardizáciu.

Literatúra

1. Kay J et al. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis* 2013; 00,00, 1-5.
2. Karel Pavelka. Biosimilars a jejich použití v revmatologii. *Farmakoterapie*, 8, 2012.
3. Martin Fusek a kol. Biologická léčiva, teoretické základy a klinická praxe, Grada publishing, 2012, s. 24.
4. Thomas Dörner et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2012; 00:1-7.
5. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>. Accessed March 1, 2013.
6. European medicines Agency, Committee for Medicinal products for Human Use. Biosimilar Guidelines. https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c. Accessed March 1, 2013.
7. ICH Guideline topic QE5: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. Accessed March 1, 2013.
8. European medicines Agency, Committee for medicinal Products for Human Use. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf Accessed March 1, 2013.
9. European Medicines Agency. Pharmacovigilance guidelines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3. Accessed March 1, 2013.
10. Article 102e of Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC.
11. EMA, 2012. *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)*. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf.
12. Gastl G, Geissler D, Geissler K, et al. Austrian Society of Hematology and Oncology position on Biosimilars. *Magazine of European Medical Oncology*. 2009;4:232-233.
13. World Marrow Donor Association. Concern about the use of biosimilar granulocyte colony stimulation factors for the mobilisation of stem cells in normal donors. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Committees/CLWG/DOC/20110706-CLWG-STAT-Biosimilar_abstracts.pdf. Accessed March 1, 2013.
14. Barosi G, Bosi A, Abbraccio MP, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars: a position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2011;96:937-942.

Autori

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

doc. MUDr. Ľubomír Jurgoš, PhD.

Súkromná gastroenterologická ambulancia, Bratislava

prof. MUDr. Juraj Péč, PhD.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica, Martin

Oponenti

prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.

Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, UFKEF LF SZU, Bratislava

doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD.

I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax

Redakčná rada:

Jozef Holomáň – vedúci redaktor

Jozef Glasa – odborný redaktor, Ján Bielik, Viliam Foltán, Peter Krištúfek, Jozef Hal'ko, Ján Gajdošík, Ľubomír Jurgoš,

Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Čikelová – výkonná redaktorka

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370.838, 59370.769, fax: 02/59370.770, e-mail: katedra.kf@szu.sk

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370.838, 59370.769, fax: 02/59370.770, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel.: 02/5477 6683, www.herba.sk