

Biosimilars – nové éra liečby ochorení pôvodne liečených originálnymi molekulami biologík, úvod do problematiky

Biosimilars – a New Era in the Treatment of the Diseases Originally Treated by Original Molecules; Introduction into the Relevant Issues

Péč J.¹, Šutka R.¹, Bukovinská Z.¹, Urbanček S.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzita Komenského v Bratislave

²Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn

Autori v úvode do problematiky uvádzajú vzťah originálne biologikum a jeho biosimilars, ktoré v súčasnosti prichádzajú na farmakologický trh. Biosimilars, čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Napriek tomu však autori upozorňujú na benefit ale tiež riziká takejto liečby, čo si bude vyžadovať kontinuálny monitoring. Liečba biosimilars umožňuje použitie klinických údajov získaných v jednej indikácii pre použitie iných, už schválených indikácií originálneho lieku.

KLúčové slová: dermatológia, originálne biologiká, biosimilars

Abstract

In the introduction, the authors mention the relationship between original biologics and their biosimilars which at present come to the pharmacological market. The biosimilars, i.e. biological substituents (equivalents), are the biological products which are made in the same way as the original biologics with the biotechnological methods of genetic engineering and they must have all the properties of the original molecules.

However, in spite of this the authors call attention not only to the benefits but also to the risks of such a treatment, which will require continual monitoring.

Key words: dermatology, original biologics, biosimilars

Úvod

V súčasnej dobe začali v liečbe viacerých ochorení v onkológii, reumatológii, gastroenterológii, dermatovenerológii, oftalmológii a pod. hrať významnú úlohu molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach patogenézy chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov, alebo ako produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky. Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín.

Biologiká – definícia

Biologické lieky, čiže modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy – vnútorne rôznorodé molekuly, vyrábané metodikami génového inžinierstva (Graf č. 1) (produkované líniami

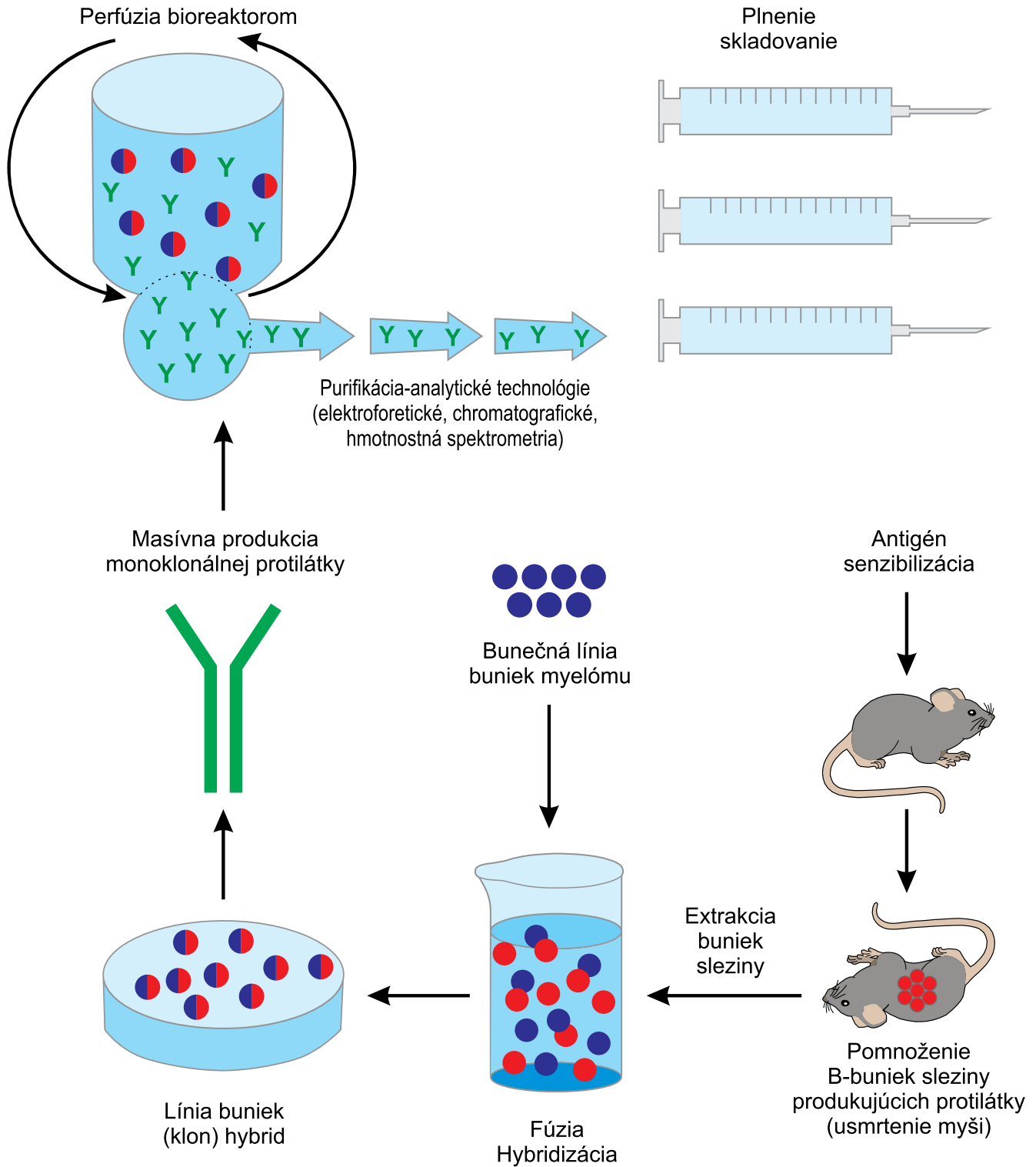
živých buniek pomocou technológie rekombinantnej DNA), špecificky zasahujúce do patofyziologických pochodov v organizme, cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni. Vďaka ich prirodzenej variabilite sa biologické lieky nikdy nedajú presne replikovať (**FDA Guidance for Industry (Draft): Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012; FDA Guidance for Industry (Draft): Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. February 2012**).

Biologiká sú veľké trojrozmerné molekuly pripravené zložitým biotechnologickým procesom, sú fragilné – veľmi citlivé, nakoľko tieto komplexy bielkovín a peptidov sú natravované tráviacim systémom organizmu. Optimálna cesta ich podania je injekčná. Biologiká vykazujú vysoké riziko degradácie (strata až 30 %), vysoké riziko vzniku variability (mutácie bunkových línii), vysoké riziko kontaminácie, a preto si celá technológia prípravy vyžaduje neprestajnú a dokonalú kontrolu celým komplexom analytických techník na všetkých úrovniach. Najčastejšie ide o monoklonálne protilátky a fúzne proteíny.

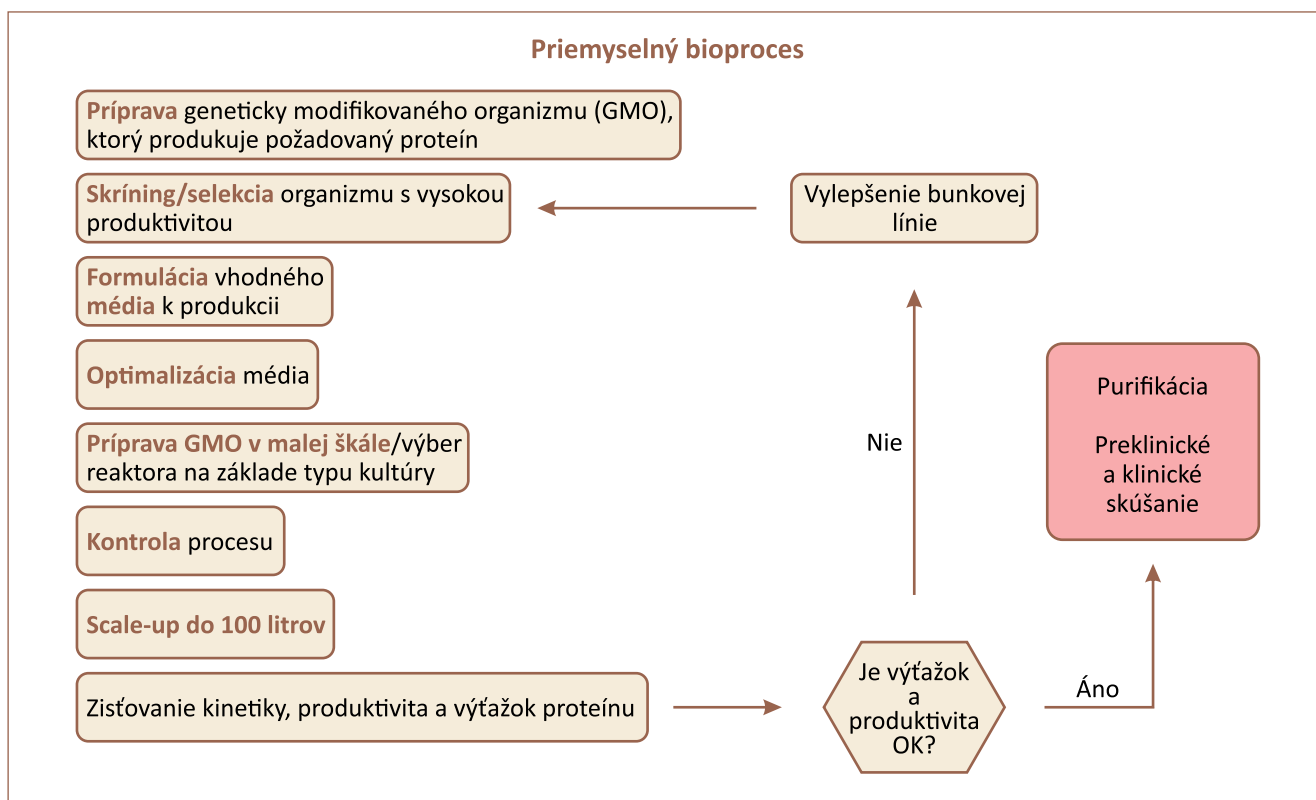
Monoklonálne protilátky

Monoklonálna protilátka sa pripravuje technológiou priemyselného bioprosedu, s cieľom vygenerovania bunkovej línie produkujúcej monoklonálnu protilátku, jej maximálneho vylepšenia, formulácie najvhodnejšieho kultivačného a rastového média, z výberu reaktora na množenie bunkových línií, ich separácie, zberu, purifikácie,

koncentrácie za odstránenia mutovaných a infikovaných buniek, izolácie produktu, jeho plnenie a uskladnenie, za neprestajnej kontroly čistoty a kvality produktu analytickými technológiami (elektroforetické metodiky, chromatografické metodiky, hmotnostná spektrometria). Nasleduje fáza predklinických a klinických štúdií, registrácia a marketing (Graf č. 2).



Graf č. 1 • Schéma výroby monoklonálnej protilátky metodikou genetického inžinierstva (spracované autorom)



Graf č. 2 • Priemyselný bioproces (spracované na základe poznatkov získaných v NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training: prezentujúci Dr. Stephen Quinn, PhD; Dr. Bernadette Galagher PhD; Dr. Dairíne Dempsay PhD; Dublin, Írsko)

Problémom je vytvoriť optimálnu celulárnu líniu produkujúcu monoklonálnu protilátku, jej udržanie, kedy je potrebné voliť optimálne kultivačné médium, v ktorom prebieha delenie buniek. Problémom je neprestajný vznik mutácií, mutované bunky musia byť okamžite usmrtené. Problémom je možná kontaminácia bunkovej línie vírusmi, bakteriálnymi toxínmi, baktériami, proteázami a pod.

Výrobné bunkové línie sú vysoko selektované bunky vyvinuté pre stabilnú produkciu s vysokými výnosmi a vysoko kvalitnými biologickými produktami. Vyrobené bunkové línie sú jedinečné pre každého výrobcu a sú pod prísnu patentovú ochranu, nie sú teda k dispozícii pre výrobcov biosimilars. Preto je prakticky nemožné vyrobiť úplne identický produkt, celková biológia každej bunkovej línie je teda jedinečná.

Biosimilars

Biosimilars, čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodikami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Používa sa v liečbe rovnakej choroby v rovnakej dávke a liečebnej schéme a je veľmi podobný referenčnému produktu, napriek určitým rozdielom v klinických komponentoch. Čo sa týka bezpečnosti, čistoty a sily účinku, neexistujú klinicky významné rozdiely medzi originálnou molekulou a biosimilars.

Bielkoviny (biosimilars) sa líšia najmenej v troch oblastiach:

- primárna sekvencia aminokyselín
- modifikácia aminokyselín, ako sú napríklad zlúčeniny cukrov (glykozylácia) alebo iné bočné reťazce
- štruktúry vyššieho rádu (skladanie proteínov a proteínové interakcie).

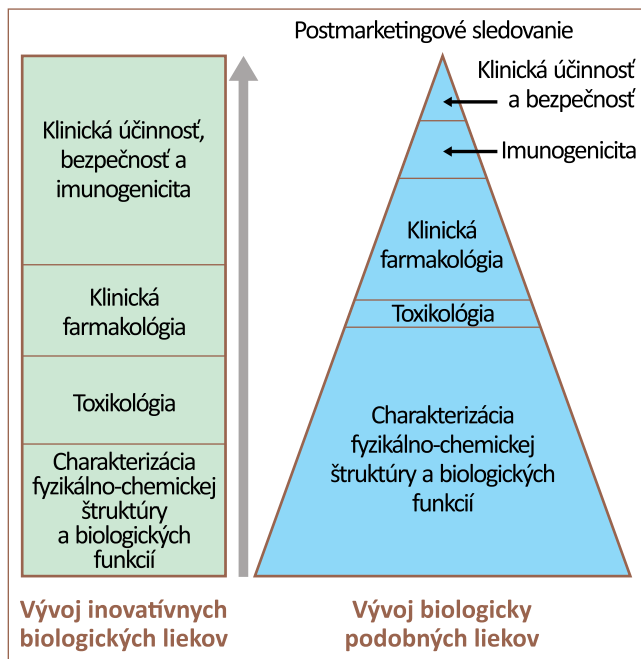
Zmeny aminokyselín môžu viesť k rôznorodosti a môže byť ťažké ich kontrolovať (FDA Guidance Industry – Draft, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012).

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický liek, ktorý obsahuje verziu účinnej látky už povoleného pôvodného biologického lieku (referenčného lieku) v EÚ. Musí mať stanovenú podobnosť s referenčným liekom pokiaľ ide o kvalitatívne charakteristiky, biologickú aktivitu, bezpečnosť a účinnosť. Štandardný generický prístup (preukázanie bioekvivalencie s referenčným liekom prostredníctvom vhodných štúdií biologickej dostupnosti), ktorý je uplatniteľný na väčšinu chemicky odvodených liekov, nie je v zásade dostatočný na preukázanie podobnosti produktov získaných z biologických/biotechnologických produktov z dôvodu ich zložitosti [1]. Podobnú definíciu používa aj Úrad pre kontrolu potravín a liekov FDA a Svetová zdravotnícka organizácia WHO [2, 3].

Doteraz však nie je stanovená presná definícia biologických liekov, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku ako pôvodne povolené biologikum, ale obsahujúce určité štruktúrne modifikácie, ktoré im môžu zabezpečiť zlepšenie klinického profilu v porovnaní s originálom. Všeobecne sa tieto produkty v marketingovej terminológii nazývajú ako „biobetters“ (voľne preložené – bio-lepšie) [4].

Ďalšou kategóriou je skupina liekov označovaná „bioquestionables“ (bio-otázne), u ktorých je deklarované, že sú kópiami originálnych molekúl, ale nebol u nich dodržaný štandardizovaný postup porovnávacieho vývoja voči originálnemu lieku [5].

Pri vývoji originálnych inovatívnych liekov sa kladie približne rovnaký dôraz na všetky parametre, zatiaľ čo pri vývoji B.P sa analyzuje hlavne biologická aktivita a fyzikálno-chemické vlastnosti. Tým sa znižuje pravdepodobnosť, že niektorá z vlastností majúca pôvod v rozdielnej štruktúre by spôsobila zlyhanie pri následnom klinickom hodnotení. Až potom sa v klinických štúdiách sleduje účinnosť, bezpečnosť a jeden z najdôležitejších parametrov – imunogenita (Graf č. 3) [6, 7, 8].



Graf č. 3 • Rozdielny prístup pri vývoji biologicky podobných liekov v porovnaní s inovatívnymi biologickými liekmi

V roku 2015 sa s podporou Ministerstva zdravotníctva Nórskeho kráľovstva uskutočnilo ročné klinické skúšanie nazvané NOR-SWITCH, ktoré porovnávalo dve skupiny pacientov. Porovnával sa efekt a bezpečnosť liečby v šiestich možných indikáciách u pacientov so zmenenou liečbou z originálneho lieku infliximab na biologický ekvivalent infliximab (CT-P13) so skupinou pacientov, u ktorých bola ponechaná pôvodná liečba. Štúdia dokázala, že B.P (biologicky podobný liek) nebol inferiórny voči originálnej molekule [9]. Výsledky spochybnila spoločnosť JanssenBiotech ako výrobca originálneho lieku Remicade, keď upozornila, že v prípade skupiny pacientov, ktorí boli liečení na Crohnovu chorobu a mali zmenenú liečbu dosahoval

podiel pacientov, u ktorých došlo po zmene k zhoršovaniu ochorenia, mimo povolený interval [10]. Napriek tejto námietke sa výsledky štúdie a ostatné momentálne dostupné literárne zdroje [11] stali podkladom pre Odporúčania na hodnotenie a používanie biologicky podobných liekov na liečbu reumatických ochorení, na ktorých sa konsenzuálne uzniesol medzinárodný panel expertov pre reumatológiu [12]:

1. B.P musia znižovať náklady a tým poskytovať jednoduchší prístup k liečbe;
2. Schválený B.P sa môže používať na liečbu pacientov rovnakým spôsobom ako referenčný liek;
3. Pretože neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v imunogenicitě B.P a referenčných liekov, nie je potrebné v bežnej klinickej praxi sledovať hladinu protilátok;
4. V čase publikovania dát z 3. fázy klinických skúšaní by mali byť dostupné relevantné údaje z predklinickej a klinickej fázy 1;
5. Potvrdenie účinnosti a bezpečnosti je dostatočné na extrapoláciu do iných diagnóz, ktoré mal schválený originálny produkt;
6. Dostupné dôkazy naznačujú, že zmena liečby z referenčného lieku na B.P je bezpečná a preto nie je dôvod očakávať, že zmena liečby medzi B.P rovnakého referenčného lieku by mala za následok iný klinický výsledok, avšak musí sa brať do úvahy názor pacienta;
7. Viacnásobná zmena medzi B.P a originálnym liekom (alebo medzi B.P navzájom) by mala byť hodnotená v patientskych registroch;
8. Žiadna zmena by sa nemala udiať bez predchádzajúceho upozornenia pacienta a ošetrojúceho lekára.

Konsenzus sa rovnako stal predmetom ďalších diskusií. Bola spochybnená finančná výhodnosť B.P z pohľadu pacienta, hodnota dát získaných z registrov pacientov, ako aj preukázateľnosť výsledkov štúdie NOR-SWITCH [13].

Je pravdepodobné, že podobnú štylizáciu do svojich odporúčaní preberú aj iné odbornosti, nakoľko ich posledné oficiálne stanoviská predchádzali zverejneniu NOR-SWITCH a zaujali v nich skôr opatrné postoje [14]. Podporu v rozhodovaní by im mohli poskytnúť aj výsledky z dánskeho registra biologickej liečby DANBIO. V roku 2015 boli vydané národné odporúčania vyžadujúce zmenu liečby pacientov liečených originálnym liekom infliximab bez medicínskeho opodstatnenia. V Dánsku všetci pacienti vo všetkých troch reumatologických indikáciách (reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída) boli prevedení na liečbu CT-P13. Aktivita ochorenia po 12 mesiacoch bola stabilná. Výsledky imunogenicity boli rovnaké počas celého sledovania. B.P bol porovnateľný v sledovaných parametroch. Ročná miera zotrvania pacienta na liečbe bola u B.P mierne nižšia [15]. Približne rovnaké priebežné výsledky sa dosiahli pri biologicky podobnom lieku SB4 (etanercept) [16]. Podobné výsledky potvrdzujúce ne-inferioritu B.P voči originálnej molekule sa dosiahli aj v onkológii GP2013 (rituximab), hoci iba pri biologicky naivnej populácii pacientov s pokročilým štádiom folikulárneho lymfómu [17,18].

Záver

Jednoznačným záverom je, že propagácia a osвета, ktoré sprevádzali príchod originálnych biologických liekov v prvej dekáde 21. storočia dokázali vytvoriť okolo biologík „auru“ neprekonateľnej účinnosti a bezpečnosti. Je len prirodzené, že nie je v záujme ich výrobcov propagovať porovnateľnú kvalitu B.P. Evidentne však túto úlohu na seba nechcú prevziať ani aktuálni generickí výrobcovia, nech už je ich dôvod akýkoľvek. Ide o nepochopenie ich vlastnej pozície. Ak sa jedná o kvalitu, tak sa nebránia postaviť do role takmer originálu. Keď sa zvrtné reč na povinnosti vyplývajúce z tejto pozície, tak sa bránia argumentáciou, že pri generických liekoch sa žiadna kampaň okrem „cenovo dampingovej“ nikdy nevedla. Bez masívnej informačnej kampane však v prípade neexistencie podpory a tlaku zo strany regulačných orgánov nemožno očakávať výraznejší progres. Väčšina dostupných prác a citovaných odborníkov sa už v súčasnosti zhoduje, že biologicky podobné lieky umožnia lepší prístup k modernej liečbe naprieč rôznymi špecializáciami, napr. gastroenterológiu, nefrológiu, onkológiu, reumatológiu, dermatovenerológiu, atď. Podľa dostupných údajov je po troch rokoch od uvedenia na trh podiel B.P voči originálu necelých približne 7 % [19]. Pre porovnanie, po zavedení B.P infliximabu do gastroenterologickej praxe

v Českej republike došlo k výraznému zníženiu nákladov a vďaka tomu bolo možné v danom roku začať liečbu u viac ako 1 000 nových pacientov zapísaných na čakacích zoznamoch v porovnaní s predchádzajúcim rokom [20].

Dve analýzy dopadu na rozpočet pri biologicky podobnom lieku CT-P13 na liečbu reumatoidnej artritídy ukázali, že uvedenie B.P infliximabu by mohlo priniesť aj v Slovenskej republike nákladovú úsporu 20 – 25 % v porovnaní s originálnou molekulou [20]. Otázkou však ostáva či deklarovaná cenová úroveň a s ňou spojená lepšia dostupnosť liečby nie sú len marketingovými sloganmi. Cenový rozdiel musí byť tak motivujúci, aby „stál“ za administratívnu záťaž a prípadné, hoci málo pravdepodobné klinické komplikácie [13].

Ak by tento systém pracoval na princípe zdieľaných online databáz, či už ako podjednotka štátom vyvíjaného eHealth-u alebo ako samostatná softvérová platforma, postavená na modifikovanej pôvodnej verzii databázy navrhutej pre reumatológiu a dermatovenerológiu, prispelo by to k šetreniu prostriedkov na strane platcov, zlepšeniu dostupnosti liečby pre pacientov, lepšiemu prehľadu o prínose a rizikách liečby, ako aj modernizácii zdravotného systému v Slovenskej republike. A na to boli biologicky podobné lieky a registre vymyslené.

Literatúra

1. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] 2014. [Dátum: 28. november 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] FDA. [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biosimilar>.
3. Crommelin DJA, et al. Different Pharmaceutical Products Need Similar Terminology. *AAPS J* 2014; 16(1): 11-14.
4. Biosimilar resource center. www.biosimilarsresourcecenter.org. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/what-is-a-biobetter/>.
5. Halim LA, et al. How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res*. 2014.; 31(5): 1210-1218.
6. Schenider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(3): 315-318.
7. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(2): 187-197.
8. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(3): 322-329.
9. Jorgensen KK, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2304-2316.
10. Healio Gastroenterology. www.healio.com. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.healio.com/gastroenterology/inflammatory-bowel-disease/news/online/%7B10599c7d-b5ee-4646-b4c1-59dc1a0b918b%7D/nor-switch-switching-to-remicade-biosimilar-safe-noninferior>.
11. PubMed Health. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095881/>.
12. Kay J, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017, pii: annrheumdis-2017-211937. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print].
13. Fleischmann R. Therapy: Biosimilars in rheumatology - why, how and when in 2017. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 701-703.

14. Moots R, et al: Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 37(6): 1-16.
15. Glintborg B, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(8): 1426-1431.
16. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from the danbio registry. Glintborg B, et al. 2017. Conference Paper: Conference: Annual European Congress of Rheumatology. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703 .
17. Kim WS, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol.* . 2017, Zv. 4, 8, s. e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Epub 2017 Jul 14.
18. Jurczak W, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol.* 2017, Zv. 4, 8, s. e350-e361. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30106-0. Epub 2017 Jul 14.
19. IMS health. IMS data. 2016.
20. Khraishi M, et al. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther.* 2016; 38(5): 1238-1249.