

### [Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Artykuły](#)

## Leki biopodobne - szanse i ograniczenia

### STRESZCZENIE

Rynek leków biologicznych jest obecnie jednym z najszybciej rozwijających się segmentów przemysłu farmaceutycznego. Szacuje się, że stanowi on ponad połowę światowego rynku leków i w 2015 roku ma osiągnąć wartość 167 miliardów dolarów. Wiele z patentów na oryginalne biofarmaceutyki wygasła, bądź wygaśnie w najbliższym czasie, co zachęca przedsiębiorców do produkcji ich tańszych odpowiedników - leków biopodobnych. Ponieważ biofarmaceutyki różnią się od tradycyjnych leków chemicznych wielkością, budową, a także samą naturą procesu produkcji, uzyskanie ich identycznych kopii, jak ma to miejsce w przypadku klasycznych leków generycznych, jest niemożliwe. Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leku biopodobnego w farmakoterapii ważna jest wiedza

i świadomość ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W poniższym artykule skupiam się na potencjalnych korzyściach i trudnościach związanych z produkcją, wprowadzeniem na rynek oraz stosowaniem leków biopodobnych.

## **WSTĘP**

Leki biologiczne, zgodnie z definicją Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA), to biologiczne produkty lecznicze, które w swoim składzie jako substancję aktywną zawierają białka pozyskane metodami biotechnologicznymi. Jeszcze w ubiegłym stuleciu leki wytwarzano głównie metodą syntezy chemicznej, co jednak nie pozwalało na uzyskanie bardziej złożonych substancji takich jak np. hormony. W latach 80., dzięki postępom w biotechnologii, uzyskano i wprowadzono do obrotu pierwszy biofarmaceutyk – ludzką insulinę. Została ona wyprodukowana poza organizmem człowieka dzięki zastosowaniu technologii rekombinowanego DNA. Metoda produkcji każdego biofarmaceutyku składa się z kilku etapów, a jakakolwiek zmiana w jednym z nich może odbić się na właściwościach leku. Początkowo pożądany gen zostaje wycięty z ludzkiego genomu i włączony do plazmidu (wektora), następnie plazmid jest umieszczany w komórce gospodarza – np. bakterii. Kolejny etap to hodowla komórek gospodarza (tzw. linia komórkowa), podczas której następuje ekspresja genów i powstanie interesującego nas białka. Białko jest oczyszczane, analizowane i formułowane w lek. Dzięki udoskonaleniu metod biotechnologicznych produkcja biofarmaceutyków stale się zwiększa i szacuje się, że obecnie stanowią one ponad połowę światowego rynku leków. Bioleki zrewolucjonizowały leczenie wielu chorób. Znalazły one zastosowanie w onkologii, hematologii a także przy leczeniu rzadkich schorzeń, tam gdzie zwykle leki chemiczne okazują się nieskuteczne. Cztery z najbardziej popularnych bioleków to rekombinowana ludzka erytropoetyna stosowana w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, rekombinowana ludzka insulina, hormon wzrostu oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Poza tym dostępne są także inne cytokiny, hormony, przeciwciała monoklonalne czy szczepionki, a także całkiem nowa generacja biofarmaceutyków – cząsteczki przeciwsensowne zaburzające komunikację prowadzącą do wytwarzania przez komórki niepożądanych białek.

Wiele z patentów na oryginalne biofarmaceutyki wygasło lub wygaśnie w najbliższym czasie, przez co produkcja ich substytutów wzbudza zainteresowanie firm farmaceutycznych, które dążą do pozyskania części gwałtownie rozwijającego się i atrakcyjnego rynku. W przypadku zwykłych leków chemicznych produkcja ich odpowiedników nie jest trudna. Wystarczy aby generyk miał taką samą budowę chemiczną jak lek referencyjny. Niestety wytworzenie leku biopodobnego mającego zastępować biofarmaceutyk nastrocza szereg trudności. Przede wszystkim substancją aktywną bioleku jest białko o dużej masie cząsteczkowej i trójwymiarowej strukturze, ponad to zazwyczaj w skład bioleku nie wchodzi jedna substancja aktywna lecz mieszanina jej izoform, a na właściwości wytworzonych substancji ma wpływ sam proces produkcji. Wszystko to sprawia, że wyprodukowanie identycznej kopii biofarmaceutyku staje się niemożliwe, dlatego leki biopodobne mają być jedynie podobne do oryginału a nie z nim identyczne.

## **Regulacje prawne**

Lek generyczny jest tańszą wersją oryginalnego farmaceutyku. Aby taki lek został dopuszczony do obrotu producent musi wykazać biologiczną i farmakologiczną równoważność pomiędzy produktem innowacyjnym a jego kopią. Ścieżka prawna prowadząca do zatwierdzenia leków biopodobnych jest o wiele bardziej skomplikowana. Producent musi przede wszystkim wykazać podobieństwo pomiędzy lekiem biopodobnym a konkretnym biofarmaceutykiem. Dostępne metody analityczne służące do badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych białek nie są w stanie wykryć wszystkich drobnych różnic w strukturze lub właściwościach powstałego leku, dlatego tak ważne jest

przeprowadzanie przedklinicznych i klinicznych badań oraz opracowanie planu monitorowania ewentualnych działań niepożądanych. W 2004r Parlament Europejski opracował ogólną drogę prawną, a EMA rozwinęła wytyczne dotyczące procedury dopuszczania leków biopodobnych do obrotu wydając w 2005r zbiór wstępnych regulacji. Najważniejsze z nich podkreślają problem złożoności leków biopodobnych i ustalają wymagania dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa jakie muszą one spełniać przed dopuszczeniem do obrotu. Producent starający się o akceptację swoich produktów zobowiązany jest wskazać lek referencyjny, dostarczyć danych z badań przedklinicznych i klinicznych, dowieść biofizycznego podobieństwa między lekami, przeprowadzić badanie skuteczności leku oraz opracować plan monitoringu działań niepożądanych w ramach tzw. czujności farmakologicznej. Poza ogólnymi zaleceniami dotyczącymi wszystkich leków biopodobnych EMA wydała również zbiór szczegółowych wytycznych odzwierciedlających złożoność każdej klasy biofarmaceutyków. Przykładowo nie oczekuje się klinicznych badań nad skutecznością leków biopodobnych insuliny, ponieważ są to stosunkowo proste cząsteczki i w tym przypadku dane farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne będą wystarczające do stwierdzenia podobieństwa. Erytropoetyna jest z kolei o wiele bardziej skomplikowaną cząsteczką niż insulina czy hormon wzrostu. W tym przypadku zalecenia wymagają przynajmniej dwóch badań klinicznych oraz danych o bezpieczeństwie leku pochodzących z badań przeprowadzonych na minimum 300 osobach z okresu przynajmniej 12 miesięcy. Zalecenia EMA niestety nie rozwiązują wszystkich problemów związanych z dopuszczaniem leków biopodobnych do obrotu. Potrzebne także są uregulowania na szczeblu krajowym. W tej dziedzinie prym wiedzie Francja, która 2007 roku przyjęła ustawę o lekach biopodobnych regulując najważniejsze związane z nimi kwestie, w tym m.in. zakazując ich substytucji. W pozostałych krajach Europejskich, w tym także w Polsce brakuje takich ustaleń.

## **Ocena podobieństwa**

Proces produkcji leków biopodobnych jest jednym z kluczowych czynników mających wpływ na ich właściwości. Ponieważ dokładne informacje o metodach produkcji oryginalnych biofarmaceutyków są niedostępne dla przedsiębiorców, gdyż stanowią własność intelektualną konkretnej firmy, identyczne odtworzenie bioleku staje się niemożliwe. Co więcej badania wykazały, że partie leków pochodzących od jednego producenta mogą różnić się właściwościami, a co za tym idzie również skutecznością działania. Już samo zapewnienie ciągłości i porównywalności procesu produkcji nastęrcza trudność. W tej sytuacji EMA zaleca wykonanie szczegółowych badań klinicznych i przedklinicznych mających na celu ustalenie podobieństwa między lekiem biopodobnym a referencyjnym w zakresie jego jakości, skuteczności oraz bezpieczeństwa. Badania przedkliniczne mają za zadanie wyeliminować wszystkie możliwe różnice między produkowanym lekiem a jego odpowiednikiem i często dzięki nim ustalany jest zakres badań klinicznych. Do podstawowych badań należą te oparte na metodach biochemii analitycznej służące do porównania leków w zakresie ich struktury i właściwości fizykochemicznych. Zastosowanie znalazły tutaj testy badające wygląd, rozpuszczalność, osmolarność, właściwości hydrofobowe oraz czystość mikrobiologiczną substancji aktywnych. Do badań struktury i czystości stosowane są najnowocześniejsze dostępne metody analityczne takie jak badanie rozkładu masowego za pomocą technik sączenia molekularnego, elektroforeza 2D, izoogniskowanie, dichroizm kołowy, mapowanie peptydowe technikami HPLC oraz LC/MS, a także badanie struktury technikami dyfrakcji rentgenowskiej czy magnetycznego rezonansu jądrowego. Drugą grupę testów stanowią badania aktywności biologicznej. Są one o wiele bardziej złożone i obszerne, a wybór metod zależy od rodzaju badanej substancji i sposobu jej działania w układach komórkowych. Mają one na celu dostarczyć informacji na temat wpływu leku na organizm, badając fizjologiczne i biochemiczne efekty jakie wywiera, a także wyjaśniać molekularny mechanizm jego działania. EMA wydała dyrektywę zgodnie, z którą badania takie mają odpowiadać wymogom testów biologicznych określonych w Farmakopei Europejskiej. Wśród metod używanych do określenia aktywności biologicznej leków biopodobnych znajdują się m.in. testy wiązania radioligandu, a także metody z zakresu współczesnej genomiki i proteomiki takie jak PCR

czy mikromacierze. Niestety nawet najbardziej zaawansowane badania in vitro nie są w stanie przewidzieć biologicznej aktywności leku in vivo, gdyż na to ostatnie mogą mieć wpływ zanieczyszczenia i agregaty białkowe będące skutkiem niedostatecznej kontroli procesu produkcji, a przede wszystkim formułowania leku, jego opakowania czy warunków przechowywania takich jak ciągłość łańcucha chłodniczego. Ostatecznie jedynie kontrolowane badania kliniczne pozostają najbardziej niezawodnym sposobem wykazania podobieństw po między lekiem referencyjnym a biopodobnym. Należy pamiętać, że aktualnie stosowane metody analityczne nie są niezawodne i po mimo zaawansowanej techniki mają swoje ograniczenia. Ważne jest aby mieć świadomość tych ograniczeń i ostrożnie wyciągać wnioski na temat bezpieczeństwa testowanych leków.

### **Immunogenność i czujność farmakologiczna**

Najważniejszą kwestią związaną z bezpieczeństwem stosowania leków biopodobnych jest ich immunogenność. Biofarmaceutyki to leki zawierające w swoim składzie substancję aktywną – białko-wyprodukowane przez organizmy żywe. Każde białko posiada potencjał do wywoływania odpowiedzi immunologicznej. Na podstawie analizy struktury i właściwości substancji aktywnej nie można przewidzieć jej immunogeniczności, jednak należy wziąć pod uwagę czynniki, które mogą ją zwiększyć. Do takich należą przede wszystkim zanieczyszczenia produktu lub jego modyfikacje strukturalne będące efektem procesu produkcji lub warunków przechowywania. Także sposób podania leku ma wpływ na jego potencjał do wywoływania odpowiedzi immunologicznej. Leki biopodobne oraz biofarmaceutyki są podawane zwykle dożylnie lub podskórnym, gdyż w formie doustnej mogłyby zostać strawione w przewodzie pokarmowym. Ponieważ trafiają bezpośrednio do układu krwionośnego ogromne ważne jest, aby spełniały rygorystyczne standardy jakości. Na immunogenność mogą mieć także wpływ czynniki związane z pacjentem – zaawansowanie choroby, podłoże genetyczne oraz ogólna kondycja układu odpornościowego. Niestety zanotowano już przypadki gdy biolek po wejściu do obrotu wywoływał odpowiedź immunologiczną. Najbardziej znanym przykładem jest epoetyna alfa występująca na rynku pod nazwą Eprex. Epoetyna podawana jest osobą cierpiącym na wtórną niedokrwistość z powodu przewlekłej choroby nerek, gdyż ich organizmy nie są w stanie same wytworzyć odpowiedniej ilości erytropoetyny. Podanie leku spowodowało u chorych powstanie przeciwciał neutralizujących działanie zarówno przyjmowanej jak i endogennej erytropoetyny powodując tym samym aplazję szpiku kostnego, ciężką niedokrwistość i całkowitą odporność na erytropoetynę. Mimo że do dziś przyczyna tej immunologicznej reakcji pozostaje nieznana, jedna z hipotez mówi o zanieczyszczeniach spowodowanych niewielką zmianą składu substancji stabilizujących roztwór epoetyny alfa. W odpowiedzi producent zaczął powlekać tłoczki ampułkostrzykawkę warstwą ochronną aby substancje w nich zawarte nie wchodziły w reakcje chemiczne z lekiem i odstąpił od podawania leku podskórnym (co jest z założenia bardziej immunogenne). Obecnie problem występowania tego schorzenia można ponownie uznać za nieistotny. Przykład Eprexu ilustruje jak trudne jest przewidzenie wszystkich możliwych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leków biologicznych, dlatego szczególną uwagę zwraca się na dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące jeszcze z okresu przedrejestracyjnego. Jednakże aby zapewnić bezpieczeństwo farmakoterapii dane takie mogą okazać się niewystarczające. W momencie dopuszczania leku do obrotu ilość danych na temat wystąpienia działań niepożądanych jest znacznie ograniczona, dlatego EMA zaleca przygotowanie planu gromadzenia danych porejestracyjnych. Niestety nadal brakuje szczegółowych wytycznych co do realizacji takiego planu. Wszystkie działania mające na celu zgromadzenie jak największej ilości informacji o leku już po jego wejściu na rynek zostały nazwane „czujnością farmakologiczną” i wymagają ścisłej współpracy producentów, lekarzy i pacjentów jak również urzędów rejestrujących i przemysłu farmakologicznego. Kluczową rolę w powodzeniu tego przedsięwzięcia odgrywa system nazw międzynarodowych leków (International Nonproprietary Names, INN).

### **Substytucja i nazewnictwo**

Leki posiadają nazwę handlową i międzynarodową. W przypadku zwykłych leków chemicznych i ich generyków zamiana pomiędzy lekami o różnych nazwach handlowych a tej samej międzynarodowej nie pociąga za sobą żadnych konsekwencji. Wyjątek stanowią tu tylko leki o tzw. wąskim oknie terapeutycznym, które na ulotce mają wyraźnie zastrzeżenie zabraniające ich substytucji. W przypadku leków biopodobnych sytuacja jest nieco bardziej skomplikowana, gdyż nie są one identyczne z lekiem, który naśladują, a co za tym idzie, mogą pojawiać się różnice w skuteczności terapii, w zależności od zastosowanego leku. Obecnie jedynie Francja wydała w tej sprawie ustawę zakazującą automatycznej substytucji leków biopodobnych. W pozostałych krajach, w tym także w Polsce, zamiana leków mających te same nazwy międzynarodowe jest możliwa i odbywa się na poziomie aptek na dwa sposoby. W pierwszym przypadku lekarz przepisuje lek po nazwie międzynarodowej a farmaceuta decyduje, który konkretnie lek wyda. W drugim przypadku lekarz przepisuje preparat po nazwie handlowej, a farmaceuta wydaje odpowiednik o tej samej nazwie międzynarodowej. Dopóki nie wejdą w życie konkretne rozwiązania prawne dotyczące leków biopodobnych, pacjentom pozostaje jedynie zaufać wiedzy i doświadczeniu lekarzy i farmaceutów. W tej sytuacji niemożliwe jest również śledzenie działań niepożądanych w ramach programu „czujności farmakologicznej” gdyż dane o ewentualnych ich wystąpieniu nie będzie można powiązać z konkretnym lekiem biopodobnym.

## **Podsumowanie**

Leki biopodobne analogicznie do klasycznych generyków mają wejść na rynek w celu obniżenia kosztów opieki medycznej. Szereg trudności i ograniczeń związanych z procesem produkcji i regulacjami prawnymi powoduje, że wprowadzenie tych produktów na rynek pociąga za sobą ogromne koszty. Bariery wejścia są w tej sytuacji tak wysokie, że stanowią wyzwanie nie tylko dla małych firm farmaceutycznych, ale także dla dużych przedsiębiorstw o ugruntowanej pozycji na rynku. Ponad to potencjalny zakaz automatycznej substytucji leków biopodobnych i produktów innowacyjnych znacząco zwolni tempo w jakim nowe produkty będą pozyskiwać udziały na rynku leków biologicznych. W związku z powyższym spodziewane obniżki cen leków oscylują w granicach od 10 do 30%. W obliczu małych korzyści finansowych i braku przewagi leku biopodobnego nad oryginalnym biofarmaceutykiem należy dokładnie przemyśleć decyzje o przestawieniu pacjenta z jednego produktu na inny, podobny, lecz nie identyczny. Konieczne wydają się być przeszkolenie lekarzy i farmaceutów w zakresie leków biopodobnych, zwracając szczególną uwagę na różnice występujące po między nimi a lekami które naśladują. Wszyscy powinni być świadomi ryzyka jakie niesie ze sobą nieprzewidziana reakcja odpornościowa, która może być skutkiem zmiany farmaceutyku i zbilansować je z potencjalnymi korzyściami. Podejrzewa się, że leki biopodobne staną się bardziej popularne w krajach rozwijających się, gdzie cena odgrywa istotną rolę w rodzaju stosowanej terapii, podczas gdy w krajach rozwiniętych na podjęcie decyzji o stosowaniu nowych produktów wpływać będą czynniki związane z bezpieczeństwem i oddanie marce.

*Opracowała: Aleksandra Mazur*

## **Literatura:**

1. Dubin A. Biotechnologia dziś i jutro. Laboratorium 7-8/2011.
2. Locatelli F., Roger S., Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006;5 13-16.
3. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars. Annals of oncology 2008, 19:411-419.
4. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne - co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 3, nr 3, 120-127.

5. Rodger S.D., Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or cause for concern? J Pharm Pharmaceut Sci 2007, 405-407.
6. Sekhon B., Saluja V. Biosimilars: an overview. Biosimilars 2011;1 11-11.
7. Smagur J., Królicki R. Leki biopodobne. Badania przedkliniczne In vitro. Laboratorium 7-8/2011.

<https://laboratoria.net/arttykul/17901.html>

**Informacje dnia:** [Ruszyła IV edycja konkursu Pomosty Przyszłości Kleszcz to tylko pośrednik Jak rower zmienił świat Polacy opracowują aparaturę dla teleskopów europejskiej misji kosmicznej](#) [Badanie: portale społecznościowe nie chronią przed samotnością](#) [Norowirusy - biegunka brudnych rąk](#) [Ruszyła IV edycja konkursu Pomosty Przyszłości Kleszcz to tylko pośrednik Jak rower zmienił świat Polacy opracowują aparaturę dla teleskopów europejskiej misji kosmicznej](#) [Badanie: portale społecznościowe nie chronią przed samotnością](#) [Norowirusy - biegunka brudnych rąk](#) [Ruszyła IV edycja konkursu Pomosty Przyszłości Kleszcz to tylko pośrednik Jak rower zmienił świat Polacy opracowują aparaturę dla teleskopów europejskiej misji kosmicznej](#) [Badanie: portale społecznościowe nie chronią przed samotnością](#) [Norowirusy - biegunka brudnych rąk](#)

## **Partnerzy**