

# Biosimilars – generické kópie rôznych typov biotechnologických liekov?

**MUDr. Juraj Sokol, PhD., MUDr. Juraj Chudej, PhD., MUDr. Pavol Hollý, PhD., doc. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.**

Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

Biologické lieky (biologiká) hrajú zásadnú úlohu v liečbe rakoviny, a to nielen v dôsledku svojej účinnosti a schopnosti dosahovať lepšie liečebné odpovede, ale slúžia aj ako podporné liečivá. Biologiká sú náročnejšie na výrobu a trvá pomerne dlho, kým sa uvedú na trh. Vzhľadom na to sú výrazne drahšie ako malé molekuly väčšiny liekov. Ich použitie je spojené s veľkými ekonomickými nárokmi na zdravotnícke systémy po celom svete. Biosimilárne lieky sú navrhnuté tak, aby čo najviac napodobňovali originálne biologiká. Avšak biosimilárne lieky nikdy nemôžu presne skopírovať originálne biologiká, a preto by nemali byť označované ako generiká. Regulačné požiadavky na biosimilárne lieky sa vyvíjajú v rámci globálnej harmonizácie a/alebo pri štandardizácii liečebných stratégií. Tento článok upozorňuje na kritické faktory súvisiace s integráciou biosimilárnych liečiv do onkologických postupov.

**Kľúčové slová:** biologické lieky, biosimilárne lieky, generiká, bezpečnosť.

## Biosimilars – generic copies of various types of biotech drugs?

Biologics play an integral role in the treatment of cancer not only for their therapeutic effects and ability to improve outcomes, but also as supportive care agents. Biologics are more complex to manufacture and take longer to bring to market. Biologics are considerably more costly than small-molecule drugs. Their use has placed an increasing economic demand on healthcare systems worldwide. Biosimilars are designed to be highly similar to existing branded biologics, but because biologics cannot be exactly copied, biosimilars should not be referred to as generic. Regulatory requirements for biosimilars are evolving, as are global harmonization and/or standardization treatment strategies. This article highlights critical factors involved with the integration of biosimilars into oncology treatment practices.

**Key words:** biologics, biosimilars, generics, safety.

Vask. med., 2015, 7(1): 18–21

## Úvod

Biologické liečivá (biologiká, biotechnologické liečivá) sa stali neoddeliteľnou súčasťou modernej farmakoterapie. Uplynutie patentovej ochrany pre mnoho originálnych biotechnologických liečiv viedlo k vývoju biosimilárnych liečiv ako nasledovníkov biologík. Biosimilárne lieky sa pokúsili skopírovať originálnu technológiu, ktorá umožnila výrobu inovatívnych biotechnologických liečiv pri predpoklade získania produktu podobného pôvodnému. V poslednom období Európska lieková agentúra (EMA) schválila použitie niektorých biosimilárnych liečiv do klinickej praxe (1).

## Použitie proteínov v modernej medicíne?

Biotechnologické lieky sú produkty pripravené pomocou biotechnológie (rekombinantnými alebo hybridnými technikami) (2). Biotechnológie využívajú živé organizmy, ako sú rastlinné a živočíšne bunky, baktérie, vírusy a kvasinky. Biotechnologické lieky rozšírili naše schopnosti v boji proti chorobám vrátane tých, ktoré boli v minulosti považované za nevyliciteľné. Typickým príkladom využitia biotechnológie v medicíne je rekombinantná technológia umožňujúca prenos vybranej časti genetickej informácie do vhodného nositeľa (prokaryotic-

ká alebo eukaryotická bunková línia) a následnú syntézu proteínov podobných in vivo syntetizovaným proteínom v presne definovateľných podmienkach. Biotechnologické lieky nahrádzajú alebo dopĺňajú proteín, ktorý je za normálnych okolností produkovaný ľudským telom. Počet tried biologík v súčasnosti veľmi rastie, zahŕňa napríklad cytokíny, hormóny, koagulačné faktory, monoklonové protilátky a očkovacie látky (3, 4). Podľa definície sú biotechnologické lieky oveľa komplexnejšie molekuly, pokiaľ ide o ich štruktúru a ich pôsobenie, v porovnaní s tradičnými chemickými liekmi. Kým tradičné chemické lieky zvyčajne ovplyvňujú jeden alebo viacero procesov v živom organizme, biotechnologicky pripravená makromelukula, napríklad rekombinantný interferón, interferuje s takmer 100 génmi v organizme, čo sťažuje pochopenie mechanizmu pôsobenia liečiva v organizme a robí ho málo predvídateľným a preskúmateľným. Aj keď chemické a biotechnologické lieky sú farmaceutické výrobky, sú z hľadiska výroby, štruktúry a účinku úplne odlišné. Chemické lieky majú dobre definovanú štruktúru, zatiaľ čo štruktúra biotechnologických liekov je oveľa zložitejšia a rôznorodnejšia. To sa odráža v značných rozdieloch molekulovej hmotnosti. Biotechnologické liečivá majú navyše krehkú trojdimenziálnu štruktúru, ktorá je ťažko

reprodukovateľná (1, 5). Pretože sú biotechnologické liečivá produkty živých organizmov, existuje ich viacero izoformiem. Napríklad rekombinantné erythropoetíny sa líšia vo svojej sacharidovej zložke a v počte zvyškov sialovej kyseliny (6, 7). Chemické lieky sú tiež oveľa stabilnejšie, zatiaľ čo biotechnologické lieky sú citlivé na zmeny fyzikálnych podmienok. Preto sa vyžaduje prísna kontrola výrobného procesu a skladovania. Väčšina chemických liekov sa užíva perorálne, ale takmer všetky biologiká sú podávané injekčne alebo inhalačne (1).

Výrobný proces vedúci k výrobe biotechnologického lieku je veľmi komplexný, zdĺhavý a nákladný. Každý výrobca vlastní jedinečnú bunkovú líniu, ktorá je klonom jednej bunky. Bunková línia je dôležitá na integritu výroby, aktivitu liečiva a celkovú kvalitu. Aj minimálna zmena v tomto kroku by mohla viesť k produkcii úplne iného produktu (1, 8). Porovnanie chemických a biotechnologických liečiv je uvedené v tabuľke 1 (4).

## Čo sú biosimilárne liečivá?

V nedávnej minulosti sa skončila patentová ochrana viacerých biologických liekov, čím sa do popredia dostáva otázka ich možných lacnejších „generických“ náhrad. V tabuľke 2

sú zosumarizované niektoré biologické liečivá, ktorým skončila alebo končí patentová ochrana (9). V anglickej literatúre sa biologické lieky snažia sa kopírovať originálny biologický liek označujú ako biosimilars (v európskom regióne) alebo follow-on biologics (v Spojených štátoch amerických) (4). V tabuľke 3 uvádzame prehľad definícií biosimilárnych produktov podľa EMA, FDA (the Food and Drug Administration), SZO (Svetová zdravotnícka organizácia), Korean Food and Drug Administration a Japonského ministerstva zdravotníctva (9, 10).

### Prečo nie sú biosimilárne liečivá (bio)generiká?

Ako generický je možné označiť liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie a rovnakú liekovú formu ako originálny liek a ktorého biologická rovnocennosť s originálnym liekom bola dokázaná primeranými skúškami biologickej dostupnosti. Rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty liečiva sa považujú za rovnaké liečivo, ak sa ich vlastnosti výrazne nelíšia z hľadiska bezpečnosti alebo účinnosti od originálneho lieku. Bioekvivalencia je definovaná ako neprítomnosť významného rozdielu v dostupnosti účinnej látky v mieste jej účinku medzi generickým a originálnym liekom pri podaní rovnakého molárneho množstva účinnej látky za podobných podmienok (4). Chemické lieky sú vo väčšine prípadov relatívne ľahko reprodukovateľné. Ich štruktúra je presne definovaná a vyjadrená chemickým vzorcom. Unikátna trojrozmerná štruktúra proteínu v konečnom dôsledku spôsobuje, že mechanizmus reprodukcie/výroby proteínu je veľmi komplikovaný. Biotechnologické lieky aj pri rovnakej molekulovej hmotnosti a napriek tomu, že sú produkované rovnakým typom buniek, môžu mať odlišné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti (11).

Prvé biosimilárne lieky sa po prísnom schvaľovaní procesu EMA-ou dostali na európsky trh v roku 2006 (12, 13).

### Potenciálne problémy biosimilárnych liečiv?

#### Bezpečnosť

Každé biologikum má v závislosti od mechanizmu účinku jedinečný bezpečnostný profil, odlišný výrobný proces a zloženie.

Imunogenita je jedinečný bezpečnostný problém biotechnologicky pripravených liekov. Všetky terapeutické proteíny majú potenciál indukovať tvorbu protilátok. Imunogenita biosi-

**Tabuľka 1.** Porovnanie chemických a biotechnologických liečiv (upravené podľa: Kubisz P, et al., 2006)

	Chemické lieky	Biotechnologické liečivá
Výroba	vyrobené chemickou syntézou; relatívne nízka náročnosť výroby	syntéza v bunkových kultúrach (chemická syntéza možná len pri krátkych peptidoch); vysoká technologická a časová náročnosť výroby
Chemické zloženie	presne definovaná chemická štruktúra	makromolekuly (proteíny, nukleové kyseliny); ťažko definovaná chemická štruktúra
Stabilita	stabilné	relatívne nízka stabilita, výrazný vplyv vonkajších faktorov
Spôsob podania	perorálne/parenterálne	parenterálne, inhalačne

**Tabuľka 2.** Ukončenie patentovej ochrany vybraných biologických liečiv (upravené podľa: Choy E, Jacobs A., 2014)

Biologické liečivo	dátum expirácie ochrany patentu v USA	dátum expirácie ochrany patentu v Európskej únii
Adalimumab	2016	2018
Bevacizumab	2019	2022
Cetuximab	2016	2014
Darbepoetín alfa	2024	2016
Etanercept	2028	2015
Filgrastim	expiroval	expiroval
Infliximab	2018	2015
Interferón $\beta$ -1a	2015	2015
Palivizumab	2015	2015
Pegfigrastim	2015	2017
Rituximab	2016	expiroval
Trastuzumab	2019	expiroval

**Tabuľka 3.** Definície biosimilárnych liečiv (upravené podľa: Choy E, Jacobs A., 2014; Wang J, Chow SC., 2012)

Organizácia	Definícia biosimilárnych liečiv
EMA	Biosimilárne liečivo je biologický liek, ktorý napodobňuje existujúce biologické liečivo („referenčný liek“). Uplatňujú sa prísne regulačné pravidlá. V štúdiách sa porovnáva kvalita, bezpečnosť a účinnosť. Štúdie, ktoré hodnotia kvalitu, zhrňajú komplexné porovnanie štruktúry a biologickej aktivity účinných látok. Štúdie, ktoré hodnotia bezpečnosť a účinnosť, musia dokázať, že neexistuje významný rozdiel s referenčným liekom.
SZO	Biosimilárne liečivo podobné už licencovanému referenčnému biologickému lieku z hľadiska kvality, bezpečnosti a účinnosti.
FDA	Liečivo, ktoré je veľmi podobné referenčnému lieku, pričom neexistujú klinicky významné rozdiely v bezpečnosti, čistote a účinnosti.
Korean Food and Drug Administration	Liečivo, ktoré preukázalo svoju rovnocennosť s už schváleným referenčným liekom, pričom sa posudzuje kvalita, bezpečnosť a účinnosť.
Japonské ministerstvo zdravotníctva	Biosimilárny liek je biologický liek, ktorý je vyvinutý tak, aby napodobňoval existujúci biologický liek („referenčný liek“). Na rozdiel od Európskej únie sú vylúčené heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou a syntetické peptidy.

milárnych prípravkov sa nedá úplne predvídať pomocou predklinických štúdií. Z tohto dôvodu sú aj pri biosimilárnych liečivách potrebné klinické štúdie a farmakovigilancia. Dôsledky imunogenicity sú rôzne, ako napríklad strata účinnosti, neutralizácia aplikovaného proteínu, imunitné reakcie (alergia, anafylaxia, sérová choroba) (14). Väčšina pozorovaných klinicky významných nežiaducich reakcií je spojená s tvorbou neutralizačných protilátok, ktoré sú namierené proti biologicky aktívnemu liečivu alebo endogénemu biologickému

náprotivku. Neutralizačné protilátky buď znižujú biologickú dostupnosť liečiva jeho elimináciou, alebo sa viažu na väzobné miesto v bunke pôvodne určené pre liečivo. V oboch prípadoch sa neutralizuje účinok biologicky aktívneho liečiva (15). Klinicky účinok neutralizačných protilátok sa nemusí prejavovať (pacient je asymptomatický), na druhej strane ich tvorba môže viesť k závažným nežiaducim účinkom (15). EMA v roku 2007 vydala usmernenia o potrebe porovnávacích štúdií v procese registrácie biosimilárneho liečiva. Tieto

**Tabuľka 4.** Prehľad programov farmakovigilancie sprostredkovaných EMA (upravené podľa: Choy E, Jacobs A., 2014)

Biosimilárne liečivo	Referenčný liek	Farmakovigilancia
HX57	Epoetín- $\alpha$	Štúdia zameraná na posúdenie rizika tromboembolickej príhody.
SB-309	Epoetín- $\alpha$	Monitorovanie rizika tromboembolickej príhody a čistej aplázie červeného radu pomocou dotazníka. Štúdia zameraná na bezpečnosť a toleranciu epoetínu-zeta, ktorý je podávaný intravenózne v rámci udržiavacej liečby chronickej anémie pri obličkovom ochorení. Prospektívna multicentrická štúdia zameraná na hodnotenie bezpečnosti a tolerancie epoetínu-zeta, ktorý je podávaný subkutánne u pacientov s chronickou anémiou pri onkologickom ochorení.
EP2006	Filgrastim	Program farmakovigilancie pre pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou.
PLD108	Filgrastim	Cielená dotazníková štúdia. Spoločné programy farmakovigilancie transplantáčnych hematologických centier. Špecializované dlhodobé sledovania.

štúdie musia dokázať, že biosimilárne liečivo nie je viac imunogénne ako jeho referenčný biologický liek (15, 16). Vývoj metodík porovnávacích štúdií nie je jednoduchý, pretože môže existovať viacero referenčných liečiv. Navyše výsledky predklinických a klinických testov zameraných na imunogenicitu biologického liečiva je ťažké interpretovať (15).

### Farmakovigilancia

Farmakovigilancia sa zaoberá dlhodobým sledovaním bezpečnosti liečiva. Mala by zabezpečiť vystopovateľnosť používaného produktu. Regulačné orgány by mali byť teda schopné odlišiť výrobok jedného výrobcu od druhého. V prípade biosimilárnych liečiv je to trochu zložitejšie. Biosimilárne liečivo používa rovnaké značenie účinnej látky ako referenčné liečivo, tzv. international non-proprietary name (medzinárodné nechránené označenie – INN) (1). EMA v roku 2007 vydala usmernenia pre výrobu biologických liečiv (vrátane biosimilárnych liečiv), v ktorých je riešená aj farmakovigilancia. Vypracovali sa tak stratégie monitorovania rizík používania biologických liečiv po uvedení na spotrebiteľský trh. V tabuľke 4 uvádzame prehľad vybraných aktivít EMA zameraných na farmakovigilanciu biosimilárnych liečiv (9, 17). Systém farmakovigilancie zahŕňa stratégie včasného zberu, sledovania a monitorovania nežiaducich účinkov.

FDA v súčasnosti nevypracovala žiadne usmernenia pre farmakovigilanciu biosimilárnych liečiv v USA (18). Dôležité je len preukázať, že biosimilárne liečivo má porovnateľný bezpečnostný profil ako referenčný produkt. FDA usmernenia pre farmakovigilanciu novouvedeného liečiva zahŕňajú (9):

1. rýchle podávanie správ v prípade výskytu nežiaduceho účinku,
2. častejšie podávanie súhrnných správ o výskyte nežiaducich účinkov (skôr štvrtročne ako raz ročne),
3. aktívny dozor,
4. klinické štúdie fázy IV,
5. tvorba registrov.

### Substitúcia

Implementácia biosimilárnych liečiv do klinickej praxe vyvolala rozsiahle diskusie. Na jednej strane boli a sú tvrdenia, že lieky s rovnakou molekulovou štruktúrou sú rovnaké, a preto je ich možné bezpečne zamieňať. Avšak väčšina lekárov si je vedomá toho, že nie každý pacient znáša aplikáciu tradičných chemických liekov rovnakej molekulovej štruktúry rovnako. Lekárska literatúra poskytuje mnoho informácií, ktoré ukazujú na odlišnosti v znášanlivosti liekov rovnakého chemického zloženia, predovšetkým pri liečivách s úzkym terapeutickým oknom (antiepileptiká, antiarytmiká alebo cyklosporín).

Princíp substitúcie tradičných chemických liekov vychádza z predpokladu, že generiká sú identické a majú rovnaké terapeutické účinky. V dôsledku toho sú generiká liekov obsahujúcich ako účinnú látku liečivo s nízkou molekulovou hmotnosťou (väčšina konvenčných liekov) schválené v prípade dokázanej bioekvivalencie. Liek je možné považovať za bioekvivalentný s originálnym liekom vtedy, keď sa splnia dve podmienky. Po prvé, generické liečivo má rovnaké chemické zloženie ako originálne, pričom zhoda chemického zloženia je potvrdená nukleárnou magnetickou rezonanciou alebo hmotnostnou spektroskopiou. Po druhé, generický liek má podobnú (90 % interval zhody) farma-

kokinetiku (absorpciu a maximálnu plazmatickú koncentráciu) ako originálny liek. Pri splnení uvedených podmienok sa predpokladá podobný klinický účinok a aj profil vedľajších účinkov (4).

V prípade biosimilárnych liečiv rovnaké pravidlá použiť nemôžeme. Biologické lieky sa značne odlišujú od konvenčných liekov. Ide o makromolekuly nukleárných kyselín alebo proteíny s komplexnou štruktúrou (terciárna a kvartérna štruktúra) a komplexným mechanizmom účinku. V prípade látok podstupujúcich posttranslačné modifikácie, ako je napríklad glykozylácia, nie sú súčasne analytické metódy schopné ich z fyzikálno-chemického hľadiska úplne charakterizovať. Rozdiely v glykozylácii môžu ovplyvňovať biologickú aktivitu. Aj v prípade, že sa potvrdí bioekvivalencia dvoch biologických liekov (t. j. rovnaké chemické zloženie a rovnaká farmakokinetika), nemusí to nevyhnutne znamenať rovnakú účinnosť a rovnaký profil vedľajších účinkov. Dôležitým faktorom, ktorý ovplyvňuje výsledný produkt, je použitá bunková línia, ktorá vplyva na celkové zloženie (prímes iných proteínov a organických látok), ako aj na biochemickú štruktúru (rozdiely v posttranslačných úpravách). Predpokladá sa, že uvedené zmeny, aj keď len minimálne, môžu ovplyvniť kvalitu a profil vedľajších účinkov (najmä imunogenicitu) výsledného produktu (4).

### Pomenovanie

Systém pomenovania liečiv podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) známy ako INN je dôležitý na jasnú identifikáciu, bezpečnosť a výmenu informácií medzi lekármi a/alebo farmaceutmi z celého sveta. INN je „technický“ názov účinnej látky. Generickým verziám tradičných chemických liekov je pridelené rovnaké INN označenie, aké má referenčný liek. V súčasnosti prebieha diskusia vo vnútri SZO, akým spôsobom označovať biosimilárne lieky (1).

### Označovanie

Z vyššie uvedených informácií je jasné, že označovanie pôvodných a biosimilárnych liečiv by malo byť odlišné. Lekári, lekárnici a pacienti by mali byť informovaní o všetkých rizikách predpisovaného pôvodného biotechnologického a biosimilárneho liečiva.

### Záver

Biotechnologické lieky sa stali súčasťou a štandardom modernej medicíny. Biologiká a biosimilárne liečivá poskytnú pacientom a lekárom alternatívne možnosti liečby a pravdepodobne pomôžu znížiť priame náklady súvisiace

s terapiou. Zároveň umožnia zvýšiť dostupnosť tejto modernej liečby. Pravidlá substitúcie pôvodného biologického liečiva a biosimilárneho prípravku sú oveľa zložitejšie, pričom sa kladie veľký dôraz na bezpečnosť pacienta.

**Podakovanie:** Táto práca bola podporená grantom UK/271/2015 a projektom: „Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskeho vied (ITMS 26110230067)“, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

## Literatúra

1. Nowicki M. Basic Facts about Biosimilars. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30:267–272.
2. Schellekens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. *EJHP Pract.* 2006;12:13.
3. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar they are. *Nephrology.* 2006;11:341–346.
4. Kubisz P, Staško J, Hollý P. Biologické a biosimilárne lieky: Biologics and Biosimilars. *Farmakoekonomika a lieková politika.* 2006;2(4):3–4.
5. Karpusas M, Whitty A, Runkel L, Hochman P. The structure of human interferon-beta: implications for activity. *Cell Mol Life Sci.* 1998;54:1203–1216.
6. Storring PL, Triplady RJ, Gaines RE, Rafferty B, Mistry YG. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J Endocrinol.* 1996;150:401–412.
7. Schmidt CA, Ramos AS, da Silva JEP, Fronza M, Dalmora SL. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arg Bras Endocrinol.* 2003;47:183–189.
8. Molowa DT, Mazanet R. The state of biopharmaceutical manufacturing. *Biotechnol Ann Rev.* 2003;8:285–302.
9. Choy E, Jacobs A. Biosimilar Safety Considerations in Clinical Practice. *Seminars in Oncology.* 2014;41:S3–S14.
10. Wang J, Chow SC. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals.* 2012;5:353–368.
11. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(suppl 4):iv31–iv36.
12. Nau JY. Omnitrope, first 'biosimilar' drug of the European Union. *Rev Med Suisse.* 2006;2:1206.
13. Burger J. The first approved biotech-generic. *Versicherungsmedizin.* 2006;58:190–191.
14. Thorpe R, Wadhwa M. Protein therapeutics and their immunity. *EJHP Pract.* 2006;12:17–19.
15. Cai XY, Thomas J, Cullen C, Gouty D. Challenges of developing and validating immunogenicity assays to support comparability studies for biosimilar drug development. *Bioanalysis.* 2012;4:2169–77.
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.* [online]. Available from: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf)>. Accessed 25 January, 2015.
17. Ebberts HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol.* 2012;30:1186–90.
18. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1039–47.

---

### MUDr. Juraj Sokol, PhD.

Klinika hematológie  
a transfuziológie JLF UK  
Univerzitná nemocnica Martin  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
[juraj.sokol@jmed.uniba.sk](mailto:juraj.sokol@jmed.uniba.sk)

---