

BIOLOGICKÉ LIEKY V ONKOLÓGII

Juraj Sýkora

Katedra lekárenstva FZŠŠ SZU a Interná klinika NOÚ, Bratislava

Moderný vývoj liekov využíva náročné metódy, ako napríklad „molecular targeting“, na navrhnutie na mieru pripravených liekov a na ich výrobu využíva rekombinantnú technológiu na získanie proteínov ako liekov. V súčasnej onkologickej praxi sa používajú biologické lieky z týchto skupín: hemopoetické rastové faktory, interleukíny, interferóny a monoklonové protilátky. Biologické lieky sa používajú aj na génovú terapiu. Produkty vyrobené rekombinantnou technológiou sú vyrábané po vložení kódovaných génov (najčastejšie ľudských) do tkanivových kultúr pomocou génovej expzie a translácie. V súčasnosti sú do klinickej praxe po vypršaní patentovanej ochrany mnohých originálnych produktov, ako sú humánný inzulín, rastový hormón, erythropoetín a rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov, zavádzané tzv. biosimilars – podobné biologické lieky. Podobné biologické lieky nemožno považovať za generiká ako je to v prípade malých molekúl. Z týchto dôvodov vznikli v rámci Európskej agentúry pre hodnotenie medicínskych produktov (EMA), ako aj americkej Food Drug Administration (FDA) špeciálne postupy pre používanie týchto liekov.

Kľúčové slová: biologické lieky, biotechnologicky vyrobené lieky, rekombinantná DNA technológia, podobné biologické lieky

BIOPHARMACEUTICALS IN ONCOLOGY

Modern drug discovery explores challenging methods, e. g. „molecular targeting“ for development of tailored drugs and uses recombinant technology for the production of proteins as drugs. The biological medicinal drug products (biopharmaceuticals) used in today's oncology practice are hematopoietic growth factors, interleukins, interferons and monoclonal antibodies. Biopharmaceuticals are also used for gene therapy. Therapeutic proteins are produced using genetically engineered cells by expression and translation of the inserted genetic code. With the expiry of several patents for biological medicinal products (human insulin, growth hormone, erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factor) the so called biosimilars (similar biological medicinal products) are introduced to the market. Similar biological medicinal products (biosimilars) are not generic medicinal products as it is in the case of low molecular weight drugs. For these reasons regulatory agencies as European Medicines Agency (EMA) and Food Drug Administration (FDA) in USA developed special guidelines on biosimilars concerning approval requirements.

Key words: biological medicinal products, biopharmaceuticals, biotechnology-derived medicinal products, recombinant DNA technology, similar biological medicinal products, biosimilars.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): 182–186

Úvod

Biologické lieky sú liekmi, ktoré sú vyrábané prostredníctvom bioorganizmov. Na základe západoeurópskych záznamov bol biologický liek prvýkrát podaný anglickým lekárom Jennerom pred približne 200 rokmi. Jenner podal malému chlapcovi do kože sekrét z pluzgierikov kravských kiahní, čím ho zachránil pred smrtiacim ochorením. Dnes hovoríme, že Jenner očkoval. Išlo vlastne o zrodene očkovania, a tým aj biologických liekov (1).

V súčasnosti Európska agentúra pre hodnotenie medicínskych produktov (EMA) definuje biologický liek (biofarmaceutikum) ako liek vyrobený jednou alebo viacerými biotechnologickými metódami, medzi ktoré patria: rekombinantná DNA technológia, kontrolovaná génová expresia a protilátkové metódy (2).

Medzi biologické lieky zaraďujeme popri očkovacích látkach aj ďalšie skupiny liekov: krvné produkty, hormóny, cytokíny, monoklonové protilátky, fragmenty protilátok, ako aj antisense oligonukleotidy a DNA prípravky na génovú terapiu (3). Tieto látky sú v princípe rovnorodé, čo sa týka ich výstavby. Všetky sú zložené z aminokyselín. Určitú heterogenitu získavajú biologické lieky v dôsledku rozdielnej veľkosti, napr. medzi malé biologické lieky patrí somatotropín, k veľkým zaraďujeme protilátky.

Ešte pred 25 rokmi bolo možné aplikovať len prirodzene získané biologické látky. Príkladom je inzulín, ktorý umožnil prežívanie diabetických pacientov, a ktorý sa pôvodne získaval z pankreasu ošípaných a hovädzieho dobytku. V tejto súvislosti je potrebné spomenúť zvlášť dôležitý mílnik, ktorým bolo rozlíšenie genetického materiálu – DNA. Tým sa umožnilo vkladanie klonovanej DNA do hostiteľských buniek a prostredníctvom bunke vlastných mechanizmov sa podarilo vyrábať proteíny. Tento proces sa označuje ako transfekcia. Bez rekombinantnej technológie a bez priemyselnej produkcie, napr. inzulínu, by nebolo možné uspokojiť potreby pacientov s diabetes mellitus II. typu.

V posledných rokoch biologické lieky získali značný podiel v preskripcii liekov. V období rokov 2000–2006 biologické lieky predstavovali 33 % nových účinných látok zavedených na trh a mnoho ďalších sa pripravuje do klinickej praxe (3). Príkladmi vysoko úspešných biotechnologických liekov, ktoré revolucionalizovali farmakoterapiu sú: epoetín – alfa (Epogen, Eprex, Prokrite), abciximab (ReoPro), interferóny- α (Intron A, Roferon A), interferóny- β (Avonex, Rebif, Betaseron), anti-TNF- α lieky (Enbrel, Remicade, Humira), rituximab (Mabthera), trastuzumab (Herceptin), bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix), rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov G-CSF – filgrastim (Neupogen).

Biologické lieky v onkologickej praxi

V súčasnej onkologickej praxi sa používajú biologické lieky z týchto skupín: hemopoetické rastové faktory, interleukíny, interferóny a predovšetkým monoklonové protilátky. Okrem toho sa biologické lieky používajú, aj keď zatiaľ len veľmi limitovane, na génovú terapiu onkologických ochorení.

Z hematopoetických rastových faktorov našli v onkológii uplatnenie predovšetkým: rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF, účinné látky: filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim), rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov a monocytov (GM-CSF, účinné látky: molgramostim, sargramostim), erythropoetín (EPO, účinné látky: epoetín alfa, epoetín beta, darbepoetín alfa), faktor stimulujúci kmeňové bunky – *stem cell factor* (SCF, účinná látka: aneastim rhSCF), trombopoetín (TPO).

Z interleukínov sa v onkológii používajú predovšetkým interleukín 2 (IL-2, účinná látka: aldesleukín) a interleukín 11 (IL-11, účinná látka: oprelvekin rhIL 11). Z interferónov sú to interferón- α 2a a interferón- α 2b.

Monoklonové protilátky sa v onkológii využívajú na tzv. cieleňú terapiu (*targeted therapy*). Cieľmi monoklonových protilátok sú CD bunky, receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo receptor vaskulárneho endotelálneho rastového faktora (VEGF).

Do skupiny monoklonových protilátok pôsobiacich proti povrchovým glykoproteínom CD buniek zaraďujeme: alemtuzumab, gemtuzumab, rituximab, yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, jód-131 tositumomab; do skupiny inhibitorov receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) patria: cetuximab, trastuzumab, panitumumab; do skupiny inhibitorov receptora vaskulárneho endotelálneho rastového faktora (VEGF) patrí bevacizumab.

Uvedený zoznam zachytáva len liečivá, ktoré sa už v súčasnosti bežne používajú v onkologickej praxi. Mnoho ďalších látok je v klinickom skúšaní a čoskoro sa dostanú aj do bežnej klinickej praxe.

Génová terapia je používanie nukleových kyselín ako terapeutických medicínskych látok (3). Principiálnou stratégiou génovej terapie je kompenzácia abnormálnej génovej expzie. Génové lieky sa môžu použiť aj na rekonštitúciu chorého orgánu, buď usmernením regenerácie špecifických tkanív pomocou expzie embryonických génov na vyvolanie rastu buniek a ich vývoja, alebo v prípade bunkových terapií používaním prirodzených alebo geneticky opravených kmeňových buniek na produkciu zdravých tkanív. Génová terapia je ešte stále vo svojich začiatkoch. Prvé klinické pokusy sa objavili v 90. rokoch minulého storočia. V roku 2006 prebiehalo vo svete 1260 klinických skúšok s génovou terapiou. Približne 67 % týchto klinických skúšok sa realizovalo na liečbu nádorových ochorení. Cieľom génovej terapie v liečbe rakoviny je zničenie nádorových buniek a ochrana normálnych tkanív. Stratégie na dosiahnutie tohto cieľa zahŕňujú:

- korekciu genetických mutácií, ktoré prispievajú k malignému fenotypu,
- stimuláciu T-bunkami sprostredkovanej imunitnej odpovede voči nádoru (imunoterapia),
- používanie onkolytických vírusov, ktoré sa replikujú v nádorových bunkách a ničia nádorové bunky (viroterapia),
- používanie enzýmových pro-drug systémov na ničenie nádorových buniek zmenou netoxického medicínskeho produktu na cytostatický metabolit.

Výroba proteínov pomocou rekombinantných technológií

Vo výrobe biologických liekov metódou rekombinantných technológií však leží aj kľúč k možným problémom súvisiacim s biologickými liekmi a podobnými biologickými liekmi (4). Cudzí DNA, ktorá sa vkladá do hostiteľskej bunky, je v závislosti od použitého typu buniek rôzne spracovávaná. Napríklad je veľmi dôležitá, aká hostiteľská bunka sa použije: môžu to byť plesne, baktérie, bunky cicavcov alebo hmyzu. Produktom rôznych typov buniek môžu byť proteíny s rozdielnymi vlastnosťami. Otázkou, prečo

tomu tak je, možno zodpovedať pomocou bunkovej biológie.

Ak je bunka prinútená transfekciou (transfekcia – vloženie klonovanej DNA do hostiteľskej bunky) na produkciu proteínu, zabudováva sa táto DNA na náhodné miesto v jej genóme. Zabudovanie na presne určené miesto nie je jednoduché. Následne dochádza k translácii, pri ktorej v jadre bunky vzniká a z jadra sa vysiela posílková RNA. Potom sa pomocou ribozómov a transferovej RNA vytvára nový proteínový reťazec. Ribozómy sa nachádzajú v endoplazmatickom retikule a uvoľňujú proteínový reťazec v smere k lúmenu endoplazmatického retikula. Tam sa nachádzajú prvé enzýmy, ktoré už v tomto skorom štádiu zabezpečujú modifikácie vzniknutého proteínu. Z časového hľadiska sa tieto modifikácie označujú aj ako postranslačné. Podľa presných vzorov dochádza k pripájaniu cukorných zvyškov k proteínu. Ďalej prebiehajú procesy vedúce k skladaniu proteínu v priestore, čím vzniká pre funkciu proteínu dôležitá sekundárna, terciárna a dokonca aj kvartérna štruktúra. Takto upravený proteín môže opustiť endoplazmatické retikulum, ktoré v tomto prípade slúži na kontrolu kvality vzniknutého proteínu. Takmer všetky chybné vytvorené a/alebo chybné priestorovo usporiadané proteíny sú selektované a degradované v systémoch asociovaných z endoplazmatickým retikulom. Pri degradácii vzniká pestrá paleta rôznych celulárnych produktov. Dokončenie proteínov do ich účinnej formy prebieha v Golgiho aparáte. Patria tu procesy glykozylácie ako aj fosforylácie a acetylácie. V tomto procese sú kontrolované rôzne vzory a konečný proteín je podrobený poslednej kontrole predtým, ako je uvoľnený na miesto účinku. V tejto súvislosti je dôležité zdôrazniť, že každá bunka má svoje procesné špecifiká, a preto môže byť vzor proteínov v rôznych bunkách rôzny. V procese výroby biologických liekov to znamená, že v závislosti od použitého typu buniek vznikajú proteíny s rozdielnymi vlastnosťami. Je zrejme, že významné rozdiely sú medzi bakteriálnymi bunkami a bunkami cicavcov, teda tými typmi buniek, ktoré sa najčastejšie používajú na výrobu biologických liekov. Najkomplexnejšie postranslačné vzory proteínov existujú len v bunkách cicavcov a neexistujú v bakteriálnych bunkách. Čo to teda znamená pre výrobu biologických liekov?

Proces výroby – podstatná zložka úspešného biologického lieku

Postranslačné modifikácie môžu mať esenciálny význam pre aktivitu, priestorové usporiadanie a/alebo stabilitu, ako aj pre farmakologické vlastnosti biologického lieku. Tieto vlastnosti sú v úzkom vzťahu k trojdimenzionálnej architektúre týchto proteínov. Štruktúra proteínu je determinovaná, resp. udržiavaná rozdielnymi, často slabými interakciami

medzi jednotlivými aminokyselinami. Interakcie a štruktúrne charakteristiky môžu byť veľmi ľahko porušené, často aj ireverzibilne. Tieto javy môže moderná biotechnológia v určitom rámci regulovať a riadiť počas výroby produktu. Napríklad je možné modifikovať molekuly molekulárne biologicky zavedenými mutáciami a/alebo adíciami, ako aj voľbou vhodného bioreaktora. Ale aj tu sa opäť môžu vyskytnúť rozdiely, ktoré podstatne prispievajú k neznášanlivosti biologických liekov a vedú k rozdielom medzi jednotlivými produktmi. Popri špecifikách výrobného procesu môže byť dôležitým faktorom pri vzniku nežiaducich efektov aj samotný individuálny pacient, ktorý na základe vlastnej senzitivity reaguje alebo dokonca aj nereaguje na biologické látky.

Biologické lieky pochádzajú z jednotlivých buniek, ktoré sú pestované v skupinách. Tieto môžu variovať medzi jednotlivými firmami, dokonca aj v závislosti od miesta výroby toho istého výrobcu. Preto je pochopiteľné, že napríklad analýza erytropoetínov rôznej proveniencie ukázala obrovské rozdiely medzi jednotlivými produkčnými miestami (5). Tieto rozdiely, ktoré môžu byť minimálne alebo výrazné, môžu mať za následok imunologické konzekvencie v súvislosti s výskytom neutralizujúcich protilátok (6). Tieto sa najvýraznejšie vyskytli pri erytropoetínoch, čo malo za následok, že u niektorých pacientov došlo k úplnému vynechaniu tvorby červených krvných krviniek (tzv. Pure Red Cell Aplasia, PRCA) (7, 8). Produkcia protilátok u senzibilných pacientov sa pozorovala napr. aj pri rôznych prípravkoch interferónu alfa a beta (9, 10). Popritom boli zistené aj rozdiely v liečebnej odpovedi pacientov na tieto látky (9).

Po vyčistení proteínu a jeho analýze je biologický liek upravený do liekovej formy a naplnený do konečného obalu (obyčajne je to liekovka alebo predplnená striekačka) na použitie zdravotníckym pracovníkom alebo pacientom. Kritickou úlohou je vyvinúť pre proteín vhodnú liekovú formu, nakoľko zložky liekovej formy môžu signifikantne ovplyvniť konzistenciu, stabilitu a terapeutické použitie produktu. Konformačná stabilita produktu intrinzične súvisí so zložením liekovej formy a s voľbou obalu (11). Rýchlosť degradácie proteínu a agregácie je vysoko závislá od týchto faktorov (12). Napríklad voľba pomocnej látky mohla prispieť k imunogénosti pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom- α 2a (13, 14). V tomto prípade oxidovaná a imunogénna forma interferónu- α 2a vytvorila agregáty s pomocnou látkou a jej prítomnosť sa zistila v liekovkách skladovaných pri normálnej teplote. Táto forma sa však nezistila v liekovkách uchovávaných v chladničke. Odstránenie pomocnej látky, ktorou bol v tomto prípade humánny sérový albumín a zlepšenie chladového distribučného reťazca, znížilo imunogénnosť produktu.

Posledný krok vo výrobe biologických liekov súvisí so skladovaním a zaobchádzaním konečného produktu. Hoci sa zdá, že uzávery liekoviek, do ktorých sa umiestňuje konečný produkt, sú len zanedbateľným aspektom celého procesu, môžu mať výrazný vplyv na účinnosť a imunogénnosť produktu. Produkt môže reagovať s látkami extrahovanými z uzáveru liekovky. Látky, ktoré môžu byť extrahované alebo vyplavené z plastických a gumových uzáverov, môžu byť aj alergénmi alebo adjuvanciami s potenciálnym klinickým rizikom pre vznik alergických reakcií, respiračných reakcií a zvýšenej imunitnej odpovede (15). Príkladom sú aj uzávery liekov s obsahom originálneho epoetínu alfa. V tomto prípade nahradenie neobalovaných uzáverov liekoviek obalovanými uzávermi malo priaznivý účinok na imunogénnosť proteínu. Došlo k významnému zníženiu počtu prípadov úplného vynechania tvorby červených krvných krviniek (tzv. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) u pacientov s anémiou liečených týmto terapeutickým proteínom (16). Za jednu z príčin zvýšenej incidencie tejto zriedkavej choroby sa považuje nahradenie humánneho sérového albumínu ako pomocnej látky vo formulácii liekovej formy erythropoetínu inou pomocnou látkou, ktorou bol polysorbát 80. Polysorbát 80 umožnil vylúhovanie látok z neobalených gumených uzáverov liekoviek do obsahu liekovky, kde tieto látky pôsobili ako adjuvancie zvyšujúce imunogénnosť terapeutického proteínu. Vyššie spomenutá PRCA bola pozorovaná jedine po subkutánnom, ale nie už po intravenóznom podaní konkrétnej formulácie liekovej formy erythropoetínu. Dochádzalo tu k tvorbe protilátok proti erythropoetínu (7). Rozdiel vo formulácii liekovej formy sa dokázal napríklad aj na rozdielnom počte sial-glykozylovaných bočných reťazcov erythropoetínu. Či všetky tieto skutočnosti boli príčinou PRCA je však ešte stále predmetom diskusie medzi odborníkmi. V každom prípade je imunologický proces pokladaný za najpravdepodobnejšie vysvetlenie tohto javu (8). Predpokladá sa, že k tvorbe špecifických protilátok mohlo dôjsť v dôsledku rozdielov pri prezentácii antigénov. V každom prípade tento príklad jednoznačne dokazuje obrovský význam, ktorý má alebo môže mať výrobný proces na účinok a nežiaduce reakcie biologických liekov. V následných analýzach sa ukázalo, že 60 % pacientov s PRCA potrebovalo imunosupresívnu liečbu a 10 % dokonca transplantáciu obličiek (17).

Biologické lieky sú veľmi citlivé na faktory prostredia, ako sú teplota, manipulácia a expozícia na svetlo. Nesprávne skladovanie a zaobchádzanie môže vyvolať degradáciu proteínu, ako aj vniesť nečistoty do produktu. Ako už bolo uvedené pri interferóne- α 2a, skladovacia teplota a expozícia na svetlo môžu mať vplyv na oxidáciu a agregá-

ciu proteínu. Dokázala to štúdia, ktorá skúmala, či skladovanie inzulínových liekoviek za podmienok „reálneho života“ má vplyv na transformáciu inzulínu (18). V podmienkach typických pre používanie inzulínu pacientom (expozícia na teplotu vyššiu ako 4 °C alebo na slnečné svetlo) sa dokázala zvýšená tvorba inzulínových transformačných produktov. Potenciálnymi výsledkami inzulínovej transformácie v liekoch je strata jeho biologickej účinnosti a zvýšenie imunogénnosti.

Stabilitu a identitu liekov s nízkou molekulovou hmotnosťou a ich kópií (t. j. generík) je možné ľahko skúmať a dokázať pomocou progresívnych spektroskopických a chromatografických metód. Týmto metódami sa dajú relatívne ľahko dokázať aj štrukturálne zmeny. V prípade biologických liekov je to však celkom iné. Zatiaľ neexistujú dostatočne presné analytické metódy na určenie malých štrukturálnych rozdielov medzi biologickými látkami. Biologické lieky sú enormne veľké a obrovský je aj stupeň ich komplexnosti v porovnaní s bežnými liekmi. Tradičné testovanie biologických látok v tkanivových kultúrach alebo na zvieracích pokusoch neumožňuje dosiahnuť potrebnú senzitivitu a reprodukovateľnosť. Dostatočnú kvalitu produktu je možné dosiahnuť len dokonalou a exaktnou kontrolou výrobného procesu. Kvalita leží vo výrobnom procese („The process is the product“) (19). Z tohto dôvodu majú všetky biologické lieky, či už originálne, alebo kópie, potenciál vyprovokovať nepredvídateľné udalosti. Ich výsledkom môžu byť nežiaduce účinky u pacientov. Aj malé zmeny v štruktúre môžu mať za následok veľké zmeny v účinku a imunogénnosti.

Podobné biologické lieky: nová skupina produktov alebo len kópie originálov?

Ak uvažujeme o rozdieloch medzi bežnými liekmi s molekulovou hmotnosťou spravidla menšou ako 400 (napr. kyselina acetylsalicylová – acylpyrín, aspirín) a biologickými liekmi, je ľahko pochopiteľné, že európska regulačná autorita v oblasti liekov (EMA) potrebovala určité obdobie na prípravu adekvátnych postupov pri zavádzaní podobných biologických liekov na európsky trh po vypršaní patentovej ochrany originálov. Na základe vedeckých poznatkov sa veľmi skoro zistilo, že podobné biologické lieky nie sú jednoduchými kópiami originálnych produktov. Preto bol vytvorený pojem biosimilars – podobné biologické lieky. Týmto pojmom sa má vyjadriť podobnosť medzi obidvomi produktmi, ale súčasne sa má upozorniť na rozdiely medzi nimi tak, aby si profesionálni používatelia týchto prípravkov uvedomili, že majú v ruke rozdielne produkty. Z tohto dôvodu sa kópie biologických liekov vedome vyčlenili od originálnych biologických liekov a nezvolil sa pojem biogeneriká.

EMA definuje podobný biologický liek (biosimilar, similar biological medicinal product) ako biologický liek, ktorý je po vypršaní patentu referenčného produktu a odvolávajúc sa naň, zavádzaný do klinickej praxe iným výrobcom (2). Americká regulačná autorita v oblasti potravín a liekov FDA (*Food and Drug Administration*) používa na označenie podobného biologického lieku pojem Follow-on-biologic.

Na jar roku 2006 vydala EMA všeobecné regulačné smernice pre zavádzanie podobných biologických liekov na trh a špecifické smernice pre 4 hlavné skupiny podobných biologických liekov: rastový hormón, inzulín, erythropoetín a kolónie granulocytov stimulujúci rastový faktor. Tieto smernice ponúkajú určitý regulačný rámec, ktorý má zabezpečiť štandard pre bezpečnosť pacientov v európskom priestore (20, 21, 22). Smernice žiadajú od výrobcov vykonávanie farmakokinetických ako aj farmakodynamických vyšetrení, musí byť prezentovaný dôkaz účinnosti v zmysle ekvivalencie biologicky podobných liekov s originálnou látkou, povinné je aj zbieranie a vyhodnocovanie údajov o bezpečnosti. Podobne ako originálne produkty musia mať aj podobné biologické lieky plány farmakovigilancie.

Mnohé otázky však zostávajú ešte otvorené, napríklad spôsob pomenovania podobných biologických liekov (majú sa používať pre podobné biologické lieky rovnaké INN názvy ako pre originálne biologické lieky?), označovanie podobných biologických liekov na baleniach a zavedenie systému hlásenia o nežiaducich účinkoch. Tieto témy sú predmetom intenzívnych rokovaní v rámci EMA, SZO a ostatných medzinárodných a národných regulačných autorít.

Podobné biologické lieky sa samozrejme vyrábajú podľa rovnakých princípov ako biologické lieky, teda s rovnakými nástrahami a nebezpečenstvami. Preto je eminentne dôležité zaviesť dostatočné regulačné opatrenia, aby EMA dosiahla, že na európsky trh budú zavádzané dobré a predovšetkým bezpečné lieky na liečbu pacientov.

Záujem generických výrobcov liekov vyrábať podobné biologické lieky je samozrejme veľmi veľký. Trh s tradičnými liekmi stagnuje, atraktívne rasty predaja sa hľadajú v biotechnologickom sektore, a tu predovšetkým v oblasti podobných biologických liekov (23). Predaje biologických liekov (podľa údajov z 56 vedúcich farmaceutických a biotechnologických firiem) prudko rastú, a predpokladá sa, že sa takmer zdvojnásobia z 56 miliárd dolárov v roku 2004 na 105 miliárd v roku 2010. Z týchto dôvodov predstavuje tento trh významný cieľ pre generických výrobcov. Očakáva sa, že sa na trh bude zavádzať stále viac a viac podobných biologických liekov. V súčasnosti sa v Európe už používajú zo skupiny podobných biologických liekov 2 rastové hormóny a 3 erythropoetíny.

PACLITAXEL

Na zavádzanie podobných biologických liekov na trh veľmi dôrazne zareagovalo Francúzsko. Francúzske rozhodnutie môže mať široký dopad na klinické používanie podobných biologických liekov. Vo Francúzsku je legislatívne povolená plošná substitúcia originálneho produktu generikami. Lekár predpíše pacientovi účinnú látku a lekárnik vydáva liek, ktorý diktuje cenu na trhu. Musí to byť vždy cenovo najvýhodnejší preparát. Francúzska nefrologická spoločnosť jednohlasne prijala smernicu týkajúcu sa používania biologických a podobných biologických liekov (24). Smernica zakázala na základe rizík, ktoré prináša zmena liečby pacienta z liečby originálnym biologickým liekom na liečbu podobným biologickým liekom, autosubstitúciu biotechnologických liekov. Na smernicu rýchlo reagovala francúzska vláda, ktorá v zákonnej forme zakázala autosubstitúciu originálnych biologických liekov podobnými biologickými liekmi. Tým podstatne prispela k bezpečnosti pacienta: lekár rozhoduje, ktorým produktom je pacient liečený.

Záver

Používanie biologických liekov a zavádzanie podobných biologických liekov do klinickej praxe prináša nové výzvy pre profesionálnych užívateľov týchto produktov. Ktorý produkt má užívateľ použiť? Originálny produkt alebo podobný biologický liek? Ako pomôcky na správne rozhodovanie v tejto komplexnej problematike, ktorú takmer nie je individuálna osoba schopná samostatne vyriešiť, sa v mnohých krajinách EÚ pripravujú rôzne formy rozhodovacích smerníc, programov a tzv. check list, ktoré sú pripravené alebo v príprave (25, 26). Veľmi dôležité je však vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov v tejto problematike. Lekári, farmaceuti a ostatní zdravotnícki pracovníci musia byť

upozornení na uvedené súvislosti. Odporúča sa organizovať školenia, ktoré budú dobrou bázou pre správne rozhodovanie pri individuálnom používaní biologických a podobných biologických liekov u jednotlivých pacientov.

Literatúra

1. Sitte HH. Biologische Arzneimittel und „Biosimilars“: wissenschaftliche Grundlagen und praktische Implikation. *Onkologische Pharmazie* 2007; 9:4–7.
2. Krämer, I. Biosimilars sind keine Biogenerics oder Ähnliches ist nicht das Selbe. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28: 421–6.
3. Crommelin DJA, Sindelar, RD, Meibohm, B (eds.). *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. Informa Healthcare, New York, London. Third Edition 2008, 490 s.
4. Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nat Biotechnol.* 2004; 22:1393–1398.
5. Schellkens H. Follow-on biologics: challenges of the „next generation“. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 4]: iv31–iv36.
6. Frakjaer S, Otzen DE. Protein drug stability: a formulation challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4: 298–306.
7. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004; (30)351:1403–1408.
8. Schellkens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat Biotechnol.* 2006; 24: 613–614.
9. Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002; 59(10): 1496–1506.
10. McKenna RM, Oberg KE. Antibodies to interferon-alpha in treated cancer patients: incidence and significance. *J Interferon Cytokine Res.* 1997; 17(3): 141–143.
11. Sharma BG. Manufacturing challenges for biosimilars – the process defines the product. *EJHP Practice*, 13 (5)2007, 55 s. 2007;13 (5): 54–56.
12. Cleland JL, Powell MF, Shire SJ. The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1993; 10:307–77.
13. Hochuli E. Interferon immunogenicity: technical evaluation of interferon-alpha 2a. *J Interferon Cytokine Res.* 1997; 17(suppl 1): 15–21.
14. Ryff JC. Clinical investigation of the immunogenicity of interferon-alpha 2a. *J Interferon Cytokine Res.* 1997; 17(suppl 1): 29–33.
15. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 2: impact of container closures. *Biotechnol Adv.* 2007; 25: 318–24.
16. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005; 67: 2346–53.
17. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. Longterm outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood*, 2005;106: 3343–3347.
18. Gregory R, Edwards S, Yateman NA. Demonstration of insulin transformation products in insulin vials by high-performance liquid chromatography. *Diabetes Care.* 1991; 14: 42–8.
19. Crommelin DJA. Biosimilars: how to choose? *Hospital Pharmacy Europe* 2007; July/August: 91–92.
20. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues (Adoption by CHMP February 2006). Available from URL:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>
21. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (Adoption by CHMP February 2006). Available from URL:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>
22. EMEA. Guidance on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Adoption by CHMP February 2006). Available from URL:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>
23. Belsey MJ, Harris LM, Das RR, Chertkow J. Biosimilars: initial excitement gives way to reality. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5:535–536.
24. Société de Néphrologie; Société Francophone de Dialyse; Société de Néphrologie Pédiatrique. Position statement regarding usage of biosimilars: position paper of the Société de néphrologie, Société francophone de dialyse, and Société de néphrologie pédiatrique. *Nephrol Ther.* 2006; 2:432–435.
25. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M et al: Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2005; 11:11–17.
26. Bohn, M. Dörje F. Krämer I. Checkliste zur Bewertung von Biopharmazeutika. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28: 427–35.

doc. PharmDr. Juraj Sýkora, CSc.

Katedra lekárenstva FZŠŠ SZU a Interná klinika NOÚ,
Bratislava
Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: juraj.sykora@nou.sk