

Podobieństwo leków biologicznych a równoważność leków chemicznych (wybrane aspekty rejestracji leków wg EMA)

The similarity of biomedicines vs. the equivalence of chemical drugs (selected aspects of drug registration according to the EMA)

Edyta Szalek¹, Agnieszka Kamińska¹, Katarzyna Korzeniowska²,
Danuta Szkutnik-Fiedler¹, Edmund Grześkowiak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W Unii Europejskiej leki zastępujące biologiczne preparaty innowacyjne określa się lekami biopodobnymi (*biosimilars*), natomiast w Stanach Zjednoczonych – biofarmaceutykami naśladowczymi (*follow-on biologics*). Struktura cząsteczkowa bioleków jest dużo bardziej złożona od leków uzyskiwanych drogą syntezy chemicznej (100 - 1000 krotnie większa masa cząsteczkowa, struktura drugo-, trzecio- i czwartorzędowa, złożony mechanizm działania), stąd proces rejestracji leków biopodobnych, określony przez wytyczne Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Medycznych (EMA), obejmuje badania przedkliniczne i kliniczne z uwzględnieniem farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i bezpieczeństwa stosowania. Badanie to jest zatem bardzo zbliżone do procesu rejestracji leku oryginalnego. W przypadku leków generycznych (chemicznych) rejestracja jest przeprowadzana przede wszystkim w oparciu o badanie PK (ocena AUC, C_{max} , t_{max}), a dla substancji dobrze rozpuszczalnych i dobrze wchłanianych (klasa I wg klasyfikacji BCS) – tylko na podstawie badania uwalniania leku *in vitro*. (*Farm Współ* 2010; 3: 181-185)

Słowa kluczowe: leki biopodobne, biorównoważność, leki generyczne

Summary

In the European Union the drugs substituting innovative biological specimens are defined as *biosimilars* and in the United States they are called *follow-on biologics*. The molecular structure of biomedicines is much more complex than the drugs obtained in chemical synthesis (100-1,000 times higher molecular mass, secondary, tertiary and quaternary structure, complex mechanism of action). Hence, the process of registration of biosimilar drugs specified by the directives of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) comprises preclinical and clinical tests allowing for pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and safety of application. Thus, the test is very similar to the process of registration of an original drug. The registration of generic (chemical) drugs is carried out on the basis of a PK test (AUC, C_{max} , t_{max} evaluation) and in the case of high solubility and high permeability substances (class I according to the BCS) – only on the basis of an *in vitro* drug release test. (*Farm Współ* 2010; 3: 181-185)

Keywords: *biosimilars, bioequivalence, generic drugs*

Koniec ochrony patentowej leków oryginalnych wiąże się z dopuszczeniem do obrotu leków generycznych, których jakość i bezpieczeństwo stosowania są

ciągłym tematem licznych dyskusji i nierozstrzygniętych sporów. Nie ulega wątpliwości, że ich głównym atutem pozostaje niższa cena. Ze względu na bardzo

Tabela 1. Rodzaje preparatów przy substytucji leków chemicznych

odpowiedniki farmaceutyczne (ang. <i>pharmaceutical alternatives</i>)	preparaty farmaceutyczne zawierające te same podstawowe cząsteczki substancji lub jej prekursora, ale niekoniecznie w tej samej ilości
równoważniki farmaceutyczne (ang. <i>pharmaceutical equivalents</i>)	preparaty farmaceutyczne zawierające tą samą ilość tej samej substancji leczniczej w tej samej postaci leku
równoważniki terapeutyczne (ang. <i>therapeutic equivalents</i>)	preparaty farmaceutyczne, które po podaniu tej samej osobie, przy zachowaniu tego samego schematu dawkowania, wykazują analogiczne działanie farmakologiczne
biologicznie równoważne postacie leku	równoważniki farmaceutyczne, terapeutycznie równoważne, których szybkość i stopień wchłaniania substancji czynnej nie wykazują zasadniczych różnic po podaniu tych samych ilości w podobnych warunkach [2,3]

ograniczone badania kliniczne (bądź ich zupełny brak) dla leków generycznych, ich faktyczne działanie farmakologiczne zostanie potwierdzone dopiero na pacjentach. Jakość odpowiednika determinują bowiem takie czynniki jak zastosowana substancja czynna (wielkość cząsteczek, struktura krystaliczna, stopień uwodnienia, profil zanieczyszczeń), substancje pomocnicze (ich wzajemny stosunek ilościowy, stosunek do substancji czynnej), czy proces technologiczny (aparatura, wielkość serii, kolejność wprowadzania poszczególnych składników, parametry procesów technologicznych np. temperatura, ciśnienie, czas mieszania, siła kompresji, granulacja) [1].

Przy substytucji leków chemicznych używa się różnych pojęć: odpowiedniki farmaceutyczne, równoważniki farmaceutyczne, równoważniki terapeutyczne i biologicznie równoważne postacie leku (tabela 1).

Równoważniki lub odpowiedniki farmaceutyczne różniące się niekiedy szybkością procesu wchłaniania (różna wartość czasu wystąpienia stężenia maksymalnego T_{max}) mogą być uznane za biologicznie równoważne, jeśli różnice te nie mają znaczenia klinicznego, a więc nie wpływają znacząco na stężenie substancji leczniczej przy podaniu wielokrotnym. Badanie równoważności biologicznej prowadzone jest wobec leku referencyjnego (zazwyczaj innowacyjnego) i ma za zadanie potwierdzenie odpowiedniej, porównywalnej jakości leku odtwórczego w warunkach *in vivo*, co jest niezbędnym warunkiem jego rejestracji. Badanie równoważności biologicznej polega przede wszystkim na oznaczeniu stężeń substancji czynnej (substancji macierzystej i/lub metabolitu) we krwi lub moczu i określeniu względnej dostępności biologicznej (F):

$$F = \frac{AUC_{gen}}{AUC_{oryg}}$$

gdzie:

AUC_{gen} - pole powierzchni pod krzywą $c=f(t)$ dla leku generycznego,

AUC_{oryg} - pole powierzchni pod krzywą $c=f(t)$ dla leku oryginalnego.

Preparat generyczny nie powinien różnić się istotnie od preparatu oryginalnego następującymi parametrami farmakokinetycznymi: AUC , C_{max} (stężenie maksymalne) i T_{max} (czas wystąpienia stężenia maksymalnego). Dla większości leków przedział ufności (CI) pozwalający na zaakceptowanie równoważności biologicznej ustalono na 80-125%. Ze względu jednak na doniesienia o braku równoważności terapeutycznej dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryny) niektóre agencje rejestracyjne ustaliły zawężone kryteria akceptacji równoważności biologicznej. Lista substancji czynnych np. duńskiej agencji rejestracyjnej o zawężonych kryteriach akceptacji (90-111%) obejmuje: aminofilinę, teofilinę, sole litu, tyroksynę, warfarynę, leki przeciwdrgawkowe z wyjątkiem benzodiazepin, leki immunosupresyjne, leki przeciwarytmiczne, leki hamujące łąknienie działające ośrodkowo, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Kanadyjska agencja rejestracyjna wprowadziła natomiast pojęcie leków o krytycznym zakresie dawkowania (ang. *critical dose drugs*), dla których również obowiązują zawężone kryteria akceptacji równoważności biologicznej (CI_{AUC} : 90-112%, CI_{Cmax} : 80-125%). Dotyczą takich leków, jak: cyklosporyna, digoksyna, flekainid, lit, fenytoina, sirolimus, takrolimus, teofilina, warfaryna [1]. Podstawowe zalecenia dotyczące prowadzenia badań równoważności biologicznej w Unii Europejskiej zawarte są w wytycznej CPMP Europejskiej Agencji Oceny Leków [4], ale w przypadkach wątpliwych pomocne są również

wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia WHO (World Health Organization) [5], FDA (Food and Drug Administration) [6] i Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH (International Conference on Harmonisation) [7].

Dokonując zamiany doustnego leku oryginalnego na lek generyczny, należy uwzględnić fakt, że nie wszystkie odpowiedniki zostały przebadane *in vivo*. Istnieje możliwość odstąpienia od badań równoważności biologicznej, jeżeli substancja należy do klasy I systemu BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*) [8] i nie wykazuje wąskiego zakresu terapeutycznego (tabela 2). I tak, po uwzględnieniu właściwości substancji leczniczej holenderska agencja rejestracyjna nie wymaga badań równoważności biologicznej dla doustnych niemodyfikowanych postaci leków dla m.in. amoksyliny, paracetamolu, diazepamu, indometacyny, metoprololu, naproksenu, piroksykanu, doksycykliny [2].

Badanie równoważności biologicznej nie jest również przeprowadzane m.in. dla roztworów wodnych podawanych dożylnie, zawierających to samo stężenie substancji leczniczej jak we wcześniej zarejestrowanym produkcie, dla preparatów podawanych domięśniowo lub podskórnym, jeśli preparat generyczny jest tego samego typu (wodny lub olejowy), zawiera to samo stężenie substancji czynnej i zawiera te same lub podobne substancje pomocnicze. Podobne zwolnienie z badań równoważności biologicznej dotyczy roztworów doustnych, jeśli substancja lecznicza występuje w tym samym stężeniu jak w produkcie oryginalnym, a substancje pomocnicze nie wpływają na pasaż jelitowy, wchłanianie i stabilność substancji leczniczej.

Tabela 2. System klasyfikacji BCS (wprowadzony przez FDA w 2000 r) [8]

klasa	charakterystyka
klasa I	dobra rozpuszczalność dobre wchłanianie
klasa II	mała rozpuszczalność dobre wchłanianie
klasa III	dobra rozpuszczalność słabe wchłanianie
klasa IV	mała rozpuszczalność słabe wchłanianie

W przypadku leków biologicznych, ze względu na bardzo złożony i specyficzny proces produkcji, nie używa się terminu *biogeneryki*, lecz *leki biopodobne*

(ang. *biosimilars, follow-on proteins, follow-on biologics*). Stąd też określa się, iż leki biologiczne (oryginalny i biopodobny) są raczej porównywalne aniżeli równoważne. Definicję leku biologicznego podaje EMA (Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Medycznych; *European Medicines Agency*) [9]. Jest to lek, którego substancja czynna jest wytwarzana przez organizm żywy lub pochodzi z organizmu żywego. Jest to lek wytwarzany metodami biotechnologicznymi przez wprowadzenie ludzkich genów do żywych komórek (bakterie, wirusy, drożdże, komórki zwierzęce, roślinne). Przykłady biofarmaceutyków to: rekombinowana insulina ludzka, ludzki hormon wzrostu, czynniki krzepnięcia, czynniki wzrostu, przeciwciała monoklonalne. W Unii Europejskiej w stosunku do leków zastępujących preparaty innowacyjne używa się określenia *biosimilars*, natomiast w Stanach Zjednoczonych – *follow-on-biologics* (biofarmaceutyki naśladowcze). Lek biopodobny jest to zatem „lek, który jest podobny do leku biologicznego już zarejestrowanego („referencyjnego leku biologicznego”). Substancja czynna w leku biopodobnym jest podobna do jednego z referencyjnych leków biologicznych. Leki biopodobne i referencyjne leki biologiczne stosuje się zazwyczaj w takiej samej dawce w terapii tej samej choroby. Ze względu na to, że leki biopodobne i referencyjne leki biologiczne są podobne, lecz nie są identyczne, decyzję o leczeniu pacjenta lekiem referencyjnym lub lekiem biopodobnym należy podejmować po uzyskaniu opinii wykwalifikowanej osoby z personelu medycznego. Nazwa, wygląd i opakowanie leku biopodobnego różnią się od nazwy, wyglądu i opakowania leku referencyjnego” [9]. Różnice między oryginalnym lekiem biologicznym a lekiem biopodobnym są następujące:

- linia komórkowa u każdego wytwórcy jest inna,
- charakterystyka wprowadzania DNA do każdej z komórek jest wysoce swoista,
- każda linia komórkowa jest dokładnie oceniana pod względem integralności, aktywności i jakości,
- dana linia komórkowa musi spełniać szereg wymogów, np. odpowiednią szybkość dzielenia się i żywotność komórek.

Ze względu na złożoność metody wytwarzania leków biologicznych, substancja aktywna może zatem nieznacznie różnić się między preparatem biopodobnym i lekiem oryginalnym, lecz oba leki winny charakteryzować się porównywalną skutecznością (ocena farmakodynamiczna) i bezpieczeństwem. Restrykcyjne podejście w stosunku do leków biopodobnych wyraża

się m.in. w regulacjach EMA, które dotyczą rejestracji tej grupy preparatów. Regulacje te składają się z części ogólnej, która dotyczy wszystkich leków biopodobnych (*Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance*) i obejmuje dane związane z jakością preparatu (*Quality Issues*; CPMP/BWP/3207/00) [10], immunogennością [11] oraz dane przedkliniczne i kliniczne (*Nonclinical and Clinical Issues*; CHMP/49348/05) [12]. Część szczegółowa, w postaci aneksów lub dokumentów, dotyczy następujących leków:

- ludzki G-CSF (*Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor*; CHMP 31329/05) [13],
- rekombinowana insulina ludzka (*Recombinant Human Insulin*; CHMP 32775/05) [14],
- rekombinowane erytropoetyny (*Recombinant Erythropoietins*; CHMP 94526/05) [15],
- somatotypina (*Somatropin*; CHMP/BMWP/94528/05) [16],
- heparyny (*Low-Molecular-Weight Heparins*; CHMP/BMWP/118264/07) [17],
- rekombinowany interferon alfa (*Recombinant Interferon Alfa*; CHMP/BMWP/102046/2006) [18].

Dane dotyczące badań jakościowych obejmują definicje i opisy procesu produkcyjnego (testy i standardy), dane dotyczące spójności produkcji (kontrola jakości procesu) oraz informacje dotyczące testów analitycznych. Dane przedkliniczne obejmują natomiast skrócony program testów *in vitro* oraz *in vivo*. Ilość potrzebnych badań przedklinicznych jest zależna od produktu leczniczego. Dane kliniczne dla leku biopodobnego obejmują wyniki badań zarówno u pacjentów, jak i zdrowych ochotników, których liczba jest mniejsza niż w badaniach dla leku innowacyjnego. Im bliższe są

profile i wyniki testów przedklinicznych i jakościowych dla porównywanych leków, tym bardziej jest skrócony program badań klinicznych, które obejmują ocenę farmakokinetyki (PK) oraz farmakodynamiki (PD). W badaniu PK powinno znaleźć się uzasadnienie dla przeprowadzonego modelu badania (jedna dawka, podanie wielokrotne) oraz wykluczenia badania *cross-over* (dla białek o długim biologicznym okresie półtrwania $t_{0,5}$, np. przeciwciała, białka pegylowane). W badaniu PD należy odpowiednio wybrać populację umożliwiającą wykrycie różnic farmakodynamicznych, uzasadnić czas trwania badania i wybór parametrów PD oceniających biopodobność i jednocześnie skuteczność terapeutyczną (Tabela 3, 4).

Tabela 3. Wybór parametrów farmakodynamicznych w ocenie leków biopodobnych

lek	parametr PD
filgrastim	liczba neutrofilów
insulina	glikemia
erytropoetyna	liczba retikulocytów
somatotropina	stężenie IGF-1

Leki biopodobne, jak wszystkie inne leki, podlegają ścisłemu monitorowaniu w sytuacjach klicznych, co jest możliwe dzięki czujności farmakologicznej (*pharmacovigilance*). Opis tego systemu wykrywania, oceny i zrozumienia wszelkich niepożądanych reakcji i innych problemów medycznych znajduje się we wniosku rejestracyjnym danej firmy farmaceutycznej. Dodatkowo akceptację EMA musi zyskać plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*; RMP), w którym znajduje się m.in. opis dotychczas

Tabela 4. Przykład. Wytyczne specyficzne dla G-CSF [13]

Badanie	Charakterystyka
Badanie przedkliniczne	- porównawcze badania niekliniczne - 28-dniowa toksykologia
Badanie PK (u zdrowych ochotników)	- badanie po podaniu jednorazowym - badanie <i>cross-over</i> - porównanie podania s.c. i i.v. - pierwszorzędowe parametry PK: AUC - drugorzędowe parametry PK: C_{max} , $t_{0,5}$
Badanie PD (u zdrowych ochotników)	- ocena całkowitej liczby neutrofilów - ocena liczby komórek CD34+ - badanie dla kilku dawek u zdrowych ochotników
Badanie skuteczności	- dwa ramiona (wobec produktu oryginalnego, dla chemioterapii o znanej częstotliwości ostrej neutropenii) lub - trzy ramiona (wobec produktu oryginalnego i placebo) lub - badanie PD u zdrowych ochotników (jeżeli jest to uzasadnione)

rozpoznanego bezpieczeństwa leku, sposób dalszego monitorowania leku i ewentualne działania w celu zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Plan ten jest publikowany i aktualizowany w tzw. europejskim raporcie oceny (ang. *European Assessment Report*; EPAR).

Adres do korespondencji:
Edyta Szałek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkiewicza
w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
Tel.: (+4861) 8529057
E-mail: czechow73@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Marzec A. Badania dostępności i równoważności biologicznej. Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma Sp. z o.o. Warszawa, 2007.
2. Janicki S, Sznitowska M, Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa, 2001.
3. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
4. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
5. Draft. Additional Guidance for Organizations Performing in Vivo Bioequivalence Studies. World Health Organization, 2005. http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS05_120Rev1_CROs.pdf
6. <http://www.fda.gov/cder/>
7. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
8. Guidance for Industry. Waiver if In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>
9. EMEA/590486/2007. Pytania i odpowiedzi na temat leków biopodobnych. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
10. Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance - Quality Issues. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
11. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
12. Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
13. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf
14. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Soluble Insulin. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003957.pdf
15. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003921.pdf
16. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin. London 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003956.pdf
17. Non-Clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003927.pdf
18. Non-Clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa. London, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003930.pdf