

VARNOST, KAKOVOST IN UČINKOVITOST ORIGINALNIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

SAFETY, QUALITY AND EFFICACY OF BIOLOGICALS AND BIOSIMILARS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Sodobna farmacevtska biotehnologija se je pričela v osemdesetih letih prejšnjega stoletja z registracijo in proizvodnjo prvih bioloških zdravil: inzulina in ravnega dejavnika (ravnega

POVZETEK

Razvoj bioloških zdravil in podobnih bioloških zdravil je v zadnjih nekaj letih omogočil še večjo izbiro tarčnih zdravilnih učinkovin s proteinsko strukturo. Zaradi parenteralnega vnosa so biološka in podobna biološka zdravila podvržena rigoroznim zahtevam po varnosti, učinkovitosti in kakovosti. Vse to omogoča centraliziran postopek registracije bioloških in podobnih bioloških zdravil na Agenciji za zdravila EMA. Prav striktna regulativa na področju registracije zdravil preprečuje prodor neprimerljivih bioloških zdravil, ki bi lahko resno ogrozila varnost bolnikov v EU.

KLJUČNE BESEDE:

biološka zdravila, varnost, podobna biološka zdravila, neprimerljiva biološka zdravila, učinkovitost, kakovost

ABSTRACT

The development of biologicals and biosimilars was expanded in last several years and thus, enabled the better choice of modern target protein-based medicinal products. Due to the parenteral route of administration, all biologicals and biosimilars should fulfill the rigorous criteria regarding safety, efficacy and quality. All requirements are combined within the procedure of centralized registration regime that was introduced by Agency for medicines EMA in London. The very strict regulatory requirements in EU prevent the entry of non-comparable biologics that might represent a serious treat for patients.

KEYWORDS:

biologicals, biosimilars, similar biological medicinal products, non-comparable biologics, safety, quality, efficacy

hormona), pridobljenih s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA. Kljub temu, da je šlo za uvedbo popolnoma novega načina proizvodnje zdravilnih učinkovin s pomočjo živih mikroorganizmov, je bil postopek registracije tako inzulina kot ravnega hormona končan v izjemno hitrem času. Regulatorni organi so namreč ugotovili prednosti, ki jih prinaša nova tehnologija. To so predvsem manj izraženi neželeni učinki in varnost, saj so do tedaj hormone izolirali iz človeških organov (rastni hormon) ali živalskih tkiv (v primeru inzulina) in jih izolirane ali delno modificirane uporabili za pripravo končnega zdravila. Posledica neoptimalnega zdravila pa je bil porast imunskega odziva organizma pri kronični aplikaciji inzulina oziroma nastanka prionske Creutzfeldt-Jacobove bolezni pri

rastnemu hormonu in posledične prezgodnje smrti zdravilnih bolnikov. V zadnjih tridesetih letih se je področje bioloških zdravil razvilo in močno okrepilo, saj je na tržišču več kot 80 različnih inovativnih in podobnih bioloških zdravil ter genskih produktov. Tako so se poleg prve generacije bioloških zdravil, ki vključujejo bazične proteinske molekule, kot so hormoni, encimi, rastni dejavniki, citokini in koagulacijski dejavniki, razvila še biološka zdravila druge generacije, kjer prihaja do sprememb v strukturi proteina ali pa je v posttranslacijski fazi osnovnemu proteinu dodan del molekule, ki izboljša fizikalno-kemijske in farmakokinetične ali farmakodinamske lastnosti končnega zdravila. V zadnjih nekaj letih smo pričali intenzivnemu razvoju rekombinantnih cepiv in prvih pravih genskih zdravilnih učinkovin v obliki virusnega dostavnega sistema. Z vsako izboljšavo osnovne tehnologije rekombinantne DNA pa so izdelovalci zdravil soočeni z najvišjo zahtevano stopnjo varnosti, učinkovitosti in kakovosti, ki jo narekuje regulatorni agenciji EMA in FDA (1). Prvim biološkim zdravilom je od leta 2002 dalje potekla patentna zaščita. Ker na področju bioloških zdravil generične definicije zdravila zaradi verjetnih razlik v strukturi kompleksnih molekul na osnovi definicije WHO ni mogoče uporabiti, je EMA leta 2005 uvedla skupino podobnih bioloških zdravil, za katere velja, da morajo preiti natančne primerjalne teste kakovosti, učinkovitosti in varnosti (slika 1). Prav varnostni vidik uvedbe podobnih bioloških zdravil, ki ga uspešno uveljavlja EMA že dobro desetletje, je FDA opogumil, da so tudi v Združenih državah Amerike pričeli s postopnim uvajanjem podobnih bioloških zdravil, predvsem z uvedbo filgrastima in eritropoetina, v nekaj letih pa pričakujemo porast podobnih bioloških zdravil iz velike skupine monoklonskih protiteles (2).

2 VARNOST ZDRAVILA: ODLOČITVENI DEJAVNIK PRI RAZVOJU NOVEGA ZDRAVILA

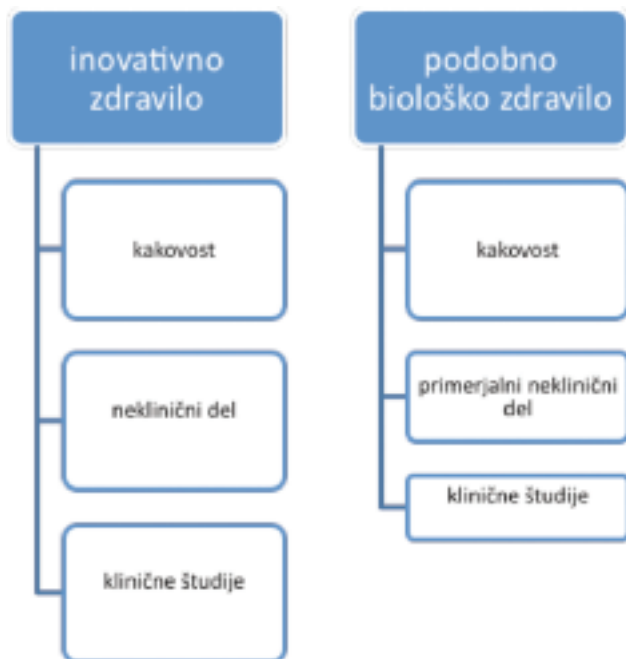
Vloga varnosti zdravil se je v zadnjih štiridesetih letih bistveno povečala. Zavedanje, da je poleg učinkovitosti prav varnost tista, ki narekuje odločitev o registraciji oziroma zavrnitvi registracije nekega zdravila, je močno narasla po letu 1961, ko so zdravniki in farmacevti po vsem svetu ugotovili, da je talidomid, ki so ga predpisovali nosečnicam kot sedativ, predvsem za lažje spanje, povzročil deformacijo ploda. Po izbruhu afere zaradi močnega teratogenega učinka talidomida so raziskovalci v okviru toksikoloških in kliničnih študij bistveno povečali delež raziskav v smeri varnosti novih zdravil (3). Od leta 2002 je v program za spremljanje varnosti zdravil (WHO Pro-

gramme for International Drug Monitoring) vključenih 65 držav, ki imajo dobro razvite farmakovigilančne programe, koordinacijo pa vodi Center za spremljanje zdravil, znan kot Uppsala Monitoring Center (UMC) (4). Prav zaradi negativnih izkušenj s talidomidom so bile regulatorne oblasti še posebej pozorne pri razvoju in pri registracijskih postopkih bioloških zdravil. Da bi zagotovili enotne kriterije in največjo možno varnost, je leta 2004 EMA uvedla obvezni centralizirani postopek registracije bioloških in podobnih bioloških zdravil. Ker je način vnosa bioloških zdravil v veliki večini parenteralen, je pozornost izvedencev za varnost usmerjena predvsem v proteinske nečistote in v proteinsko aktivno učinkovino, manj pa v preostale nukleinske kisline, ki so v minimalni količini še vedno lahko prisotne v končnem izdelku. Dokaz o nepredvidljivi naravi bioloških zdravil, ki so sestavljene iz enostavnih ali kompleksnih proteinskih molekul, se je pokazal leta 2006, ko je majhna biotehnoška družba TeGenero AG začela z izvajanjem prve faze kliničnega testiranja monoklonskega protitelesa TGN 1412, ki so ga razvijali za zdravljenje nekaterih levkemičnih stanj. Klinična študija, ki jo je izvajala priznana družba Parexel v Londonu, se je takoj po prvih testih sprevrgla v katastrofo. Ko so prvim šestim zdravim moškim preiskušancem vbrizgali TGN 1412, je prišlo do močnega nenadnega sproščanja citokinov, ki so sprožili anafilaktično kaskado z zelo resnimi posledicami. Tisti preiskušanci, ki so prejeli placebo, teh znakov niso izkazovali. Šokantno presenečenje je bilo toliko večje, saj se je v prekliničnih toksikoloških študijah zdravilo pokazalo kot varno! Študijo so takoj prekinili in v letu 2007 je šla družba TeGenero v stečaj (5). Prav na tem primeru smo se naučili, da so kriteriji varnosti in izvedba kliničnih testov pri bioloških zdravilih še posebej zahtevna, zato naj bi razvoj novega biološkega zdravila v letu 2014 po izračunih priznanega Centra za študije razvoja zdravil Tufts (Tufts Center for the Study of Drug Development) stal okoli 1400 milijonov US \$ (1290 milijonov Eur)! In verjetno to ni dokončna vrednost, saj le-ta ne vključuje dragih postmarketinških farmakovigilančnih študij, ki so od leta 2012 obvezne predvsem za kompleksne proteinske učinkovine, kakršna so monoklonska protitelesa. Prav zaradi izjemno strogih kriterijev varnosti in seveda tudi kakovosti in učinkovitosti, ki v vseh treh fazah kliničnih študij in postmarketinških testih dosegajo do 75 % vseh stroškov razvoja zdravila, pričakujemo, da bo v naslednjih nekaj letih končna vrednost narasla na okoli 2000 milijonov evrov (6).

2.1 VARNOST PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Za zagotavljanje varnosti v času razvoja do registracije podobnih bioloških zdravil, Agencija za zdravila EMA zahteva ri-

gorozne primerjalne predklinične in klinične študije, kjer predlagatelj registracijskega dosjeja podobno biološko zdravilo primerja z referenčnim zdravilom, ki mora biti inovativnega izvora. Pri tem je število bolnikov, ki so vključeni v študije, določeno po pravilu »case by case«. Bolj, kot je kompleksna aktivna učinkovina (glikoproteini, lipoproteini, proteini z veliko molsko maso), več bolnikov je potrebo vključiti v študije. Tako naj bi za klinične študije s podobnim biološkim zdravilom vključili okoli 300 bolnikov, medtem, ko za inzulin zahtevano število ni tako veliko. Pri tem moramo seveda upoštevati dejstvo, da se redki neželeni učinki, ki pa lahko predstavljajo resne motnje pri bolnikih, izkažejo lahko v razmerju 1:1000 ali celo 1:2000-5000, kar pomeni, da se v času izvedbe kliničnih študij taka anomalija ne pokaže. Prav zato regulatorna telesa za biološka in podobna biološka zdravila zahtevajo poglobljena farmakovigilanca spremljanja, nacionalne komisije pa priporočajo postopnost uvajanja podobnih bioloških zdravil, oziroma previdnost pri pogostem zamenjevanju bioloških zdravil različnih proizvajalcev zaradi potencialne zakasnitvene imunološke reakcije na zdravilo. Seveda velja pri zamenjevanju za pravilo, ki zadeva tako zamenjavo enega inovativnega biološkega zdravila z drugim, kakor tudi inovativno za podobno biološko ali obratno (7).



Slika 1: Primerjalni testi kakovosti, učinkovitosti in varnosti v času registracije podobnih bioloških zdravil v primerjavi z referenčnim inovativnim zdravilom

3 UČINKOVITOST IN KAKOVOST BIOLOŠKIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Bioška in podobna biološka zdravila so glede na načine delovanja običajno bolj tarčna, torej tudi bolj specifična, kar je povezano tudi s končnim učinkom. Lep primer za to so himerna, humanizirana ali humana monoklonska protitelesa proti dejavniku tumorske nekroze (TNFalfa), ki se uporabljajo pri srednje do močno izraženih kroničnih vnetnih boleznih, kjer je prisotno nadizražanje dejavnika tumorske nekroze. Ta obolenja so: ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, luskavica, psoriatični artritis in revmatoidni artiritis (8). Za zdravljenje teh kroničnih stanj se največkrat uporabljajo kortikosteroidi in metotreksat, a z uvedbo bioloških tarčnih zdravil smo bistveno izboljšali kakovost življenja bolnikov. Tudi uvedba trastuzumaba v zdravljenju raka dojke je prinesla pravo revolucijo v zdravljenju s tarčnimi zdravilnimi učinkovinami. Prav tako je dosežena bistveno večja kakovost življenja z uvedbo rekombinantnih eritropoetinov, inzulinov in ostalih hormonov, encimov in citokinov. Z uvedbo podobnih bioloških zdravil in zahtevo po kliničnih študijah, kar jih bistveno loči od generičnih učinkovin, so se tudi identifikacijske in separacijske tehnike v biotehnoških in farmacevtskih proizvodnih obratih z leti bistveno izboljšale in napredovale. Tako pravzaprav ugotavljamo, da so tehnološke metode identifikacije in izolacije v poti izdelave podobnih bioloških zdravil zaradi desetletne razlike v času razvoja lahko celo boljše od metod, ki so jih pred desetletjem razvile inovativne biofarmaceutске družbe, zato EMA zagotavlja, da so z vidika kakovosti in učinkovitosti tako biološka, kot tudi podobna biološka zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, na zelo visoki ravni (9).

4 KAJ SO NEPRIMERLJIVA BIOLOŠKA ZDRAVILA?

Mednarodna zveza farmacevtskih proizvajalcev zdravil (IFPMA) je leta 2014 z dokumentom »Non-comparable biot-herapeutic products« opozorila na pojav nove, tretje kategorije bioloških zdravil, ki niso niti inovativna biološka zdravila, niti podobna biološka zdravila, ampak jih zaradi odstopa od učinkovitosti, varnosti ali kakovosti ne moremo uvrstiti v prvi dve skupini (11). Zaradi nekonsistentnega poimenovanja včasih neprimerljiva biološka zdravila uvrščajo nepravilno tudi med neinovativna biološka zdravila, kar pa naj bi veljalo za drugo

skupino bioloških zdravil, za podobna biološka zdravila. Neprimerljiva biološka zdravila se od inovativnih in podobnih bioloških zdravil razlikujejo predvsem po večjih odstopanjih od učinkovitosti in kakovosti ali pa so podatki o primerjalnih testih z referenčnim biološkim zdravilom pomanjkljivi. Vse to lahko vodi do vprašljive varnosti. V nekaterih državah izven ZDA in EU je namreč dovoljen nacionalni postopek pridobitve dovoljenja za promet. To velja za večino azijskih držav, Rusijo, Turčijo, Bosno in Hercegovino, Makedonijo, Srbijo, Albanijo in nekatere južnoameriške države. Na sliki 2 so razvidne strukturne razlike neprimerljivih bioloških eritropoetinov v primerjavi z inovativnim eritropoetinom alfa. V delu, ki se nanaša na kakovost morajo biti izvedene natančne primerjalne analize in funkcionalne študije med referenčnim biološkim zdravilom, ki mora biti inovativnega izvora in podobnim biološkim zdravilom. V primeru neprimerljivih bioloških zdravil gre običajno za pomanjkljivo dokumentacijo v kakovostnem delu ali pa v kliničnem delu v povezavi s primerjalnimi testi in študijami. Tudi znotraj EU obstajajo primeri neprimerljivih bioloških zdravil, ki so bila razvita še pred uvedbo regulatornih smernic EMA in so jih proizvajalci izvažali v države izven EU (12,13).



Slika 2: Analiza vsebnosti eritropoetinov z izoelektričnim fokusiranjem neprimerljivih bioloških zdravil iz Indije, Južne Koreje, Kitajske in Argentine v primerjavi z eritropoetinom alfa (zadnji desni stolpec). Povzeto po 10)

5 ZAKLJUČEK

Zaradi omejenih sredstev za pokrivanje stroškov za zdravila je seveda trend državnih zdravstvenih organov po zmanjševanju cen za zdravila, še posebej to velja za biološka zdravila, ki jih običajno uvrščamo v najvišji cenovni razred.

V uvedbo podobnih bioloških zdravil in ob upoštevanju visokih kriterijev učinkovitosti, varnosti in kakovosti bo sicer v naslednjih nekaj letih prišlo do zmanjšanja izdatkov za določene skupine bioloških zdravil, a celokupno pričakujemo višje izdatke za biološka zdravila, saj je v fazi registracijskih postopkov cela kopica novih zdravil, predvsem iz skupine monoklonskih protiteles in novih pristopov v genskem zdravljenju. Ne glede na finančno stanje zdravstvene blagajne pa moramo zagotoviti, da bodo varnostni parametri, vključno s farmakovigilancijskimi spremljanji znotraj EU ostali na nivoju, ki zagotavlja varnost bolnikov.

6 LITERATURA

1. EMA: *Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology*. July 1995
2. Gomollón F. *Biosimilars in inflammatory bowel disease: ready for prime time?* *Curr Opin Gastroenterol* 4; 290-295, 2015
3. Vargesson N. *Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms*. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2; :140-156, 2015
4. Lindquist M, Edwards IR. *The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center*. *J Rheumatol*. 5, 1180-1187, 2001
5. Eastwood D, Bird C, Dilger P. et al. *Severity of the TGN1412 trial disaster cytokine storm correlated with IL-2 release*. *Br J Clin Pharmacol*. 76; 299-315, 2013
6. Persson U, Jönsson B. *The End of the International Reference Pricing System?* *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Jun 26; [Epub ahead of print]
7. Mikhail A, Farouk M. *Epoetin biosimilars in Europe: five years on*. *Adv Ther*. 30; 28-40, 2013
8. Hlavaty T, Letkovsky J *Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 26; 581-587, 2014
9. Macdonald JC, Hartman H, Jacobs IA. *Regulatory considerations in oncologic biosimilar drug development*. *MAbs* 7; 653-661, 2015
10. Schellekens H. *Biosimilar therapeutics: what do we need to consider?* *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 2; 27-36, 2009
11. IFPMA: *Policy statement on Non-comparable Biotherapeutic Products*, July 24, 2014.
12. WHO *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotechnological protein products prepared by recombinant DNA technology*; http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final; dostop: 21.7.2015
13. Dornier T et al. *The role of biosimilars in the treatment of rheumatoid diseases*. *Ann Rheum Dis* 72; 322-328, 2013.

