

## Reumatolog na rozdrożu, czyli o biologicznych lekach biopodobnych

### *The rheumatologist at the crossroads; a discourse on biosimilars*

Leki biologiczne na dobre zagościły w reumatologii. Są stosowane już od blisko 15 lat i stopniowo przywykliśmy do ich specyfiki. Nowym problemem związanym z nimi stały się leki biopodobne (*biosimilars*), czyli leki biologiczne wprowadzone na rynek po wygaśnięciu ochrony patentowej uprzednio już stosowanych leków biologicznych. Stało się to przedmiotem kontrowersji, a reumatolodzy polscy (podobnie jak koledzy z innych krajów) są dość często odbiorcami wykładów, które niosą przesłanie albo popierające, albo negujące wartość i przydatność kliniczną biologicznych leków biopodobnych. Może to wynikać z zaangażowania firm farmaceutycznych, przy czym producenci oryginalnych leków nie są zainteresowani popularnością leków biopodobnych, z kolei producenci leków biopodobnych przeciwnie – przekonują o wartości leków, które – jak należy przypuszczać – niedługo wejdą na nasz rynek. Co więcej, niezależni wykładowcy prezentują też pewien emocjonalny stosunek wskazujący na preferowanie jednej z grup leków, co uważny słuchacz odczyta, jak to się mówi, między wierszami. Wydaje się, że zaistniała sytuacja może stawiać praktykującego reumatologa w trudnej sytuacji i w niniejszym liście do redakcji pragnę zwrócić uwagę na kilka aspektów omawianego problemu, oczywiście nie pretendując do pogładowego omówienia leków biopodobnych.

Problem leków odtwórczych, czyli generyków, jest znany od dawna w odniesieniu do leków uzyskiwanych drogą syntezy chemicznej. Istotą generyku jest identyczność substancji czynnej. Współczesna chemia organiczna i analiza instrumentalna pozwalają na uzyskanie i zbadanie struktury chemicznej substancji zgodnie z jej wzorem chemicznym i charakterystyką. Nie ma więc podstaw sądzić, że substancje stanowiące ten sam lek, zsyntetyzowane w dwóch odrębnych zakładach farmaceutycznych, są odmienne. Identyczność chemiczną można dobrze potwierdzić metodami analizy instrumentalnej. Ten fakt najczęściej uspokaja lekarzy i jest podstawą domniemania, że generyk jest równoważny leкови oryginalnemu. Nie jest to w pełni prawda, często bowiem zapominamy, że postać farmaceutyczna ma istotny wpływ na przyswajalność leku. Upraszczając sprawę, można powiedzieć, że cukier puder i cukier kryształ, mimo że są tak samo cząsteczkami sacharozy, rozpuszczają się odmiennie. Co więcej, cukierek – również zawierający sacharozę – rozpuszcza się z jeszcze inną szybkością. A więc postać krystalizacji, wypełniacze i otoczka tabletki, a także sposób jej sprasowania mogą istotnie różnić leki zawierające identyczną ilość tej samej substancji czynnej. Oczywiście dotyczy to wszystkich innych postaci farmaceutycznych leków. Nauczanie farmakologii klinicznej dotyczy przede wszystkim roli substancji czynnej w terapii i dlatego często zapominamy o opisanych powyżej przyczynach różnic pomiędzy lekiem oryginalnym a odtwórczym.

Leki biologiczne są wytworzone przez organizmy żywe. Zgodnie z tą definicją lekami biologicznymi są też stosowane dawniej wyciągi roślinne, np. krople zawierające substancje czynne naparstnicy purpurowej lub wetnistej. Leki te uzyskiwano drogą ekstrakcji z materiału roślinnego i standaryzowano zgodnie z wymogami farmakopei. Polegało to na ustaleniu (określonej metodą) aktywności biologicznej wyciągu roślinnego i było pośrednim pomiarem zawartości substancji czynnej. Nikogo nie dziwi, że skład gleby, pogoda czy odmiana rośliny stanowiącej surowiec do ekstrakcji może się zmieniać, dotyczy to zarówno miejsc uprawy, jak i roczników zbiorów. Jeszcze bardziej skomplikowana jest sprawa z lekami biologicznymi uzyskanymi z hodowli komórkowych *in vitro*, przy czym gen odpowiedzialny za syntezę został „skonstruowany” za pomocą inżynierii genetycznej i wprowadzony do odpowiedniej linii komórkowej (często są to linie nowotworowe jako linie „wiecznie żywe”). Liczba potencjalnych zmiennych, które wpływają na strukturę (i tym samym właściwości) końcowego produktu, jest bardzo duża. Dotyczy to kompozycji genu, modyfikacji posttranslacyjnych wytworzonego białka, jego glikacji i połączenia z innymi składnikami nieaminokwasowymi oraz struktury trzeciorzędowej, a także potencjalnych mutacji linii wytwarzającej lek.

Przy okazji warto przyjrzeć się bliżej samej nazwie *biosimilar* i jej polskiemu odpowiednikowi. Nazwa *biosimilar* jest złożeniem (angielski termin lingwistyczny – *compound*) dwóch składowych: *biologics* (czyli *biological drugs*) i *similar*. Zaistniała forma słowotworzenia (określana w lingwistyce jako *back clipping*) zmieniła wyrażenie *biological drugs* w *bio*. Słowo *similar* jest pierwotnie przymiotnikiem o znaczeniu „podobny”, ale w złożeniu funkcjonuje jako rzeczownik (tak jak po polsku mówimy: „Czarni”, myśląc o Afrykańczykach). Tym samym zamierzone znaczenie angielskiego słowa *biosimilars* to „twory odpowiadające lekom biologicznym”, czyli „odpowiedniki”. Polska nazwa jest kalką językową, przy czym prefiks „bio” kojarzy się bardziej z życiem (greckie *bios*) niż z lekami biologicznymi (oczywiście oba słowa mają to samo pochodzenie). Prefiks „bio” jest używany w takich złożeniach, jak np. biosfera (ta część Ziemi, w której występują organizmy żywe). Zakres znaczeniowy polskiego słowa „podobny” jest też nieco odmienny od angielskiego słowa *similar* użytego jako rzeczownik. Po polsku oznacza ono „coś imitującego lub zbliżonego właściwościami do...” (np. tapicerka skóropodobna przypomina tapicerkę skórzaną). Może to stwarzać błędne odczucie, że są „prawdziwe” leki biologiczne i „biopodobne”. Polski termin „leki biopodobne” lub „biosymilary” przyjęły się jednak już na tyle, że nie chodzi o jego zmianę, lecz raczej o właściwe jego zrozumienie.

Słuchając wykładów na temat biosymilarów, odnoszę czasami wrażenie, że wykładowcy nadużywają terminologii z zakresu nauk podstawowych i biotechnologii, co czyni ich wykłady mało zrozumiałymi dla lekarzy praktyków. Nie tak dawno usłyszałem, że leki biologiczne zmieniają strukturę pierwszo-, drugo- i trzeciorzędową białek pacjenta. Nie do końca rozumiem, co wykładowca chciał przez to powiedzieć, ale zabrzmiało to pozornie bardzo naukowo. Mówiąc o dużej liczbie zmiennych, trzeba sobie uświadomić, że nie da się dokładnie określić struktury leków biologicznych. Tym samym można jedynie częściowo przedstawić charakterystykę dwóch porównywanych produktów. Co więcej, ten sam lek, produkowany przez kilka lat przez tę samą firmę (a więc będący produktem tej samej wyjściowej linii komórkowej), może się nieco różnić po czasie. Wynika to z faktu, że niewielkie zmiany warunków procesu technologicznego, a także oczyszczania produktu końcowego mogą wpływać na jego strukturę. Tym samym, w pewnym uproszczeniu, możemy mówić, że lek A wyprodukowany przed kilku laty nie jest identyczny z lekiem A produkowanym obecnie. Nikt jednak nie wątpi, że oba preparaty tego samego leku są równie skuteczne i bezpieczne.

Podobnie dzieje się w przyrodzie. Jeżeli grupę osób poddamy szczepieniu przeciwko stosunkowo małemu i dobrze scharakteryzowanemu antygenowi (np. rekombinowanemu fragmentowi otoczki wirusa), to wszystkie osoby zdrowe powinny wytworzyć przeciwciała skierowane przeciwko podanemu antygenowi, co nie oznacza, że będą to identyczne przeciwciała. Organizmy poszczególnych osób szczepionych rozpoznają różne determinanty wprowadzonego antygeny i wytworzą odmienne przeciwciała. Ale, co najważniejsze, wszystkie one zapewniają właściwą odporność i zabezpieczają przed zakażeniem określonym wirusem. Przytaczam ten przykład, ponieważ nie da się ponownie wyprodukować tego samego leku biologicznego, m.in. z podanych wyżej przyczyn – rozpoznania różnych determinant antygenowych tego samego antygeny. Tak więc leki biopodobne są nieco innymi lekami, ale o tej samej przydatności klinicznej. Dlatego wymogi agencji dopuszczających leki do użycia zakładają sprawdzenie ich skuteczności, ale przenoszą wskazania z leku oryginalnego na lek biopodobny.

Przy okazji należy jeszcze wspomnieć o dwóch rodzajach zbliżonych leków. Od leku biopodobnego czy odpowiednika leku innowacyjnego należy odróżnić lek biologiczny drugiej generacji (*second-generation biological*), czasami nazywany *biobetter*, który charakteryzuje się zmienionymi (zwykle ulepszonymi) właściwościami, oraz produkt określony jako „nieinnowacyjny lek biologiczny” (*non-innovative biological* lub *me-too biological*), czyli wyrób farmaceutyczny o charakterze leku biologicznego skierowany przeciwko temu samemu antygenowi co lek oryginalny, ale którego porównywalne właściwości i przydatność kliniczna nie zostały przebadane.

Mogę przypuszczać, że w najbliższym czasie reumatolodzy usłyszą wiele wykładów o wynikach analiz instrumentalnych oceniających strukturę leków oryginalnych i biopodobnych. Lekarza praktyka interesuje jednak skuteczność, bezpieczeństwo, wygoda stosowania, a także cena leku. Nie zwracając uwagi na złożoność terminologii biotechnologicznej, dla nas ważne są wyniki badań klinicznych, które mogą być

jednak zawężone do niektórych wskazań. Na koniec zadajmy sobie pytanie o cenę. Nie sądzę, aby leki biopodobne były bardzo tanie. Ich produkcja wymaga złożonej technologii, jednak producenci nie muszą opłacać badań wstępnych i nieznanych nam, wcześniejszych nieudanych poszukiwań leków, które mogły dużo kosztować producenta leku innowacyjnego. Cena leków biopodobnych powinna więc być niższa niż leków oryginalnych.

Podsumowując – biologiczne leki biopodobne są innymi lekami, odpowiednikami leków biologicznych innowacyjnych, do których są bardzo podobne. Ktoś powiedział o tym bardzo trywialnie: sok z marchwi na Podhalu ma nieco inny skład niż sok z marchwi na Wybrzeżu, a mimo to oba soki nam tak samo smakują, zawierają oczekiwane składniki i spełniają swoje zadanie jako dobry napój.

*Eugeniusz J. Kucharz*