

# Co jsou a co nám přinášejí biosimilars?

Jiří Slíva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Farmakologický ústav 2. LF UK Praha, přednosta doc. MUDr. Martin Votava, Ph.D.

<sup>2</sup> Ústav farmakologie 3. LF UK Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

## Souhrn

Biosimilární léčiva představují novou kategorii léčivých přípravků, která se zásadně liší oproti generickým přípravkům nutností předložení jasného průkazu o terapeutické účinnosti, není tedy postačující pouhé konstatování biologické ekvivalence. Vedle doložené účinnosti je přirozeně hodnocena i bezpečnost, a to se zdůrazněním imunogenicity vzhledem k biologické povaze těchto látek. Požadavky na registraci jsou tedy mnohem přísnější. Vzhledem k současnému rozmachu přípravků zjednodušeně označovaných jako biologická nebo cíleně působící léčiva lze v blízké budoucnosti jistě očekávat rostoucí počet nově registrovaných léčivých přípravků v této kategorii. Aktuálně byl v loňském roce na úrovni Evropské lékové agentury (EMA) takto schválen k léčebnému podávání biosimilární inzulínový analog glarginu, jehož účinnost i bezpečnostní profil byly v rámci registračních studií prakticky identické, resp. non-inferiorní oproti originálnímu inzulínovému analogu.

**Klíčová slova:** biosimilars – glargin – inzulín – inzulínová analogy – registrace

## What are biosimilars and what do they bring to us?

### Summary

Biosimilar medicines are a new category of medicinal products that substantially differ from generic preparations through the necessary submission of conclusive evidence of their therapeutic efficacy and therefore it is not sufficient to merely state their biological equivalence. Apart from the proven efficacy, also their safety is evaluated of course, with an emphasis on immunogenicity regarding biological nature of these substances. As a result, requirements for registration are much stricter. With regard to the current boom of the preparations labelled in a simplified way as biological or specifically targeted drugs, we can certainly expect a growing number of newly registered medicinal products in this category in the near future. Last year, a biosimilar insulin analogue of glargine was approved for administration at the level of the European Medicines Agency (EMA) in accordance with the aforementioned procedures; its efficacy and safety profile have been found within the registration studies practically identical, or non-inferior, to the original insulin analogue.

**Key words:** biosimilars – glargine – insulin – insulin analogues – registration

Problematika tzv. **biosimilars**, neboli biologicky si podobných léčiv, je vzhledem k postupně se navyšujícímu množství takovýchto léčivých přípravků velmi aktuální. Pripustíme, že tento termín ještě zcela spolehlivě nezaťvil v myslích odborné zdravotnické veřejnosti a nezdá se, že by byl zaměňován s označením pro generická léčiva.

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje tyto přípravky jako **bioterapeutické výrobky shodující se kvalitou, bezpečností a účinností s již licencovanými referenčními bioterapeutickými přípravky**. Dle amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA) se jedná o **biologické přípravky, které jsou velmi podobné referenčnímu přípravku s pouze zanedbatelnými odlišnostmi v klinicky neúčinných složkách, současně se vzájemně významně neliší v klinické účinnosti a není zřejmý ani rozdíl v bezpečnosti a čistotě**. Z perspektivy České republiky je bezesporu významný pohled evropské re-

gulační autority, tedy Evropské lékové agentury (EMA), která uvádí, že **biosimilární léčiva nesplňují definici generického přípravku, a to především vzhledem k odlišnostem ve vstupních materiálech nebo výrobních procesech**. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) uvádí, že se jedná o **léky podobné biologickým přípravkům, které se originálním přípravkům podobají, přičemž na rozdíl od registrace generik musí být při registraci těchto přípravků jasně doložena účinnost a bezpečnost vlastními klinickými studiemi**. Nejsou tedy postačující pouze informace plynoucí z klinických studií prováděných s originálním léčivým přípravkem.

Porovnáme-li generické a biosimilární přípravky, je zřejmé, že vývoj a registrace biosimilárních přípravků je složitější. Biosimilární přípravky musí prokázat **similaritu** (neboli podobnost) s referenčním biologickým přípravkem pomocí fyzikálně-chemické analýzy a dále projít

jak farmakokinetickým a farmakodynamickým hodnocením, tak i klinickým hodnocením účinnosti a bezpečnosti, včetně imunogenicity [1–3]. Vzhledem k současnému boomeru nejrozličnějších přípravků označovaných jako biologická léčiva (*poznámka*: dle některých autorů spíše jako cílená léčiva), se díky postupně končícím patentovým ochranám dílčích přípravků otevírá obrovský prostor právě pro biologicky podobná léčiva, tedy biosimilars.

Z technologického hlediska jsou biologické přípravky (včetně biosimilars) léčivé přípravky vyvinuté jedním z následujících biotechnologických procesů:

- rekombinantní DNA technologií
- kontrolovanou expresí genů kódujících biologicky aktivní proteiny u prokaryot a eukaryot, včetně transformovaných savčích buněk
- metodami hybridomu a monoklonálních protilátek

Za pozornost stojí, že např. kyselina hyaluronová nebo želatina či některá antibiotika a jiné nejsou i navzdory svému biologickému původu z regulačního hlediska nahlíženy jako biologické látky.

Výroba probíhá v několika krocích a všechny tyto kroky ovlivňují výsledný produkt – tedy biologický přípravek. Do DNA bakterií, kvasinek nebo savčích buněk je vložen gen příslušného proteinu. Kolonie buněk pak na základě vloženého genu produkují velké množství proteinu, který je následně z buněk získáván a dále zpracováván. Zpracování zahrnuje čištění a přípravu roztoku s obsahem získaného proteinu, který je určen k aplikaci. Posledním krokem výrobního procesu je správné skladování a nakládání s biologickým přípravkem, protože stabilita a aktivita proteinových přípravků může být ovlivněna mnoha faktory (např. oxidace, deaminace, denaturace a agregace) [4].

Vzhledem k tomu, že proces výroby biologických přípravků je velmi komplexní a u různých výrobců mohou být použity různé výchozí produkty a různé postupy ve všech krocích výroby, nelze vyrobit zcela identický biologický přípravek. Biosimilars jsou tedy referenčnímu biologickému přípravku podobné, ale důležité je, že drobné rozdíly mezi biosimilárním a referenčním biologickým přípravkem nesmí být klinicky významné [2,3].

Jako jeden z příkladů biologického léčiva je inzulín. Jeho úspěšná registrace jako biosimilar nicméně vzhledem k výše uvedenému není i navzdory velikosti cílové populace diabetiků (pro rok 2018 je odhadováno, že za léčbu inzulínu bude celosvětově vynaloženo celkem 32 miliard amerických dolarů [4]) nikterak jednoduchá a přímočará. V minulosti se o tom mohla přesvědčit indická farmaceutická společnost Marvel LifeSciences, jež se již v roce 2008 snažila uvést na trh biologickou kopii humánního inzulínu od společnosti Lilly prostřednictvím Evropské regulační agentury (EMA). Při hodnocení žádosti vyslovila Komise pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) při Evropské lékové agentuře (EMA) několik připomínek k předloženým datům srovnávacím

biosimilární humánní inzulín a referenční biologický produkt, které vedly ke stažení žádosti o schválení biosimilárních přípravků společností Marvel LifeSciences [5].

Tento příklad ukazuje, že proces registrace biosimilars je v Evropě velmi složitý a náročný a že výrobce biosimilárního přípravku musí prokázat, že jeho biosimilární přípravek je velmi podobný referenčnímu biologickému přípravku z hlediska účinnosti a bezpečnosti, aby byl biosimilární přípravek schválen.

**Imunogenicita** se zdá být k biologické povaze těchto léčiv velmi klíčová. Neovlivňuje ji pouze chemická struktura (tj. včetně prostorové konformace u proteinových léčivých přípravků) farmaceuticky aktivní komponenty léčiva, ale i její případné modifikace v podobě např. glykozylace apod. Imunogenní potenciál, tedy schopnost vyvolat v těle příjemce tvorbu protilátek namířených proti podávanému léčivu, může ovlivnit i výrobní metoda, obsažené nečistoty, konkrétní vlastnosti léčivé látky, způsob a doba podávání a v neposlední řadě je to i individualita nemocného, tj. genetická výbava, přítomnost komorbidit, současně užívaná léčiva, věk apod. Proto je jedním ze základních požadavků regulačních úřadů dostatečné prokázání srovnatelné imunogenicity u biosimilárního a referenčního biologického produktu a zároveň precizní vypracování farmakovigilančního plánu pro minimalizaci bezpečnostních rizik plynoucích z jeho užívání.

V současnosti je v Evropě registrováno 18 biosimilárních přípravků [6]. Příchod kvalitních a bezpečných biosimilárních přípravků může rozšířit možnosti léčby pacientů a učinit tuto moderní léčbu dostupnější pro širší spektrum pacientů. S příchodem biosimilárních přípravků je také možné očekávat pokles nákladů na léčbu [7].

Biologicky podobné přípravky (biosimilars) představují v kontextu uvedeného sofistikovanou léčbu, která prochází obtížným skrutiniem registrace, přičemž jsou na ně kladeny výrazně vyšší požadavky než na přípravky generické. Vzhledem k neustále se zvyšujícímu počtu cíleně působících léčiv se do budoucna nelze vyhnout přípravkům biologicky podobným, kterých bude logicky pouze přibývat. Jejich vývoj je však v porovnání s generickými přípravky více riskantní, neboť ani investované prostředky nemusí, jak bylo uvedeno u inzulínů společnosti Marvel LifeSciences, znamenat úspěch. Každý z nově registrovaných přípravků musí mít současně precizně vypracovaný farmakovigilanční plán pro minimalizaci bezpečnostních rizik plynoucích z jeho užívání. Totéž se týká i prvního registrovaného biosimilárního inzulínu v Evropě, jenž pochází z dílny společnosti, která na poli inzulínoterapie působí již několik desetiletí. Základním kamenem úspěchu při vývoji, registraci a následném uvedení biosimilárního přípravku na evropský trh se tedy zdá být hlavně dlouholetá zkušenost farmaceutické společnosti s výrobou biologických léků.

## Literatura

1. Minocha M, Gobburu J. Drug Development and Potential Regulatory Paths for Insulin Biosimilars. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(1): 14–19.

2. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product 2012. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>>.
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Dostupné z WWW: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)>.
4. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: Impact of manufacturing changes. *Biotechnol Adv* 2007; 25(3): 325–331.
5. Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2010; 10(2): 90–97.
6. Informace dostupné z WWW: European Medicines Agency (2013). European public assessment reports: Biosimilars. <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keyword&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keyword&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit)>. Accessed Nov 2013.
7. Rotenstein LS et al. Opportunities and Challenges for Biosimilars. What's on the Horizon in the Global Insulin Market? *Clin Diabetes* 2012; 30(4): 138–150.

**MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.**

✉ [Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz](mailto:Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz)

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

**[www.lf2.cuni.cz](http://www.lf2.cuni.cz)**

*Doručeno do redakce 16. 1. 2015*

*Přijato po recenzi 16. 2. 2015*