

Zkušenosti s léčbou biosimilárními léky

Jaroslav Škvor

Dětská klinika UJEP a Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem, přednosta prim. MUDr. Jaroslav Škvor, CSc.

Souhrn

Biosimilars neboli léky podobné referenčním biologickým lékům představují novou možnost léčby v rámci léčení biologickými přípravky. V některých oborech medicíny se již etablovaly, v jiných, jako například v diabetologii, se teprve prosazují. Článek shrnuje základní fakta o biosimilars a popisuje zkušenosti s používáním biosimilars v klinické praxi dětské endokrinologie.

Klíčová slova: biosimilars – biosimilární léky – diabetologie – endokrinologie

Experiences with biosimilar drugs in therapy

Summary

Biosimilar drugs or drugs which are similar to reference biological drugs represent a new treatment option within the biological treatment. They are already the standard biotherapeutics option in some fields of medicine, in others as in diabetology, remain to be evaluated. The article presents the definition of biosimilar drugs and summarizes the therapeutic benefits and attitudes of agencies for drug control in the United States and Europe.

Key words: biosimilar drugs – biotherapy – diabetology

Úvod

Léčba biologickými přípravky se v léčbě některých onemocnění používá již déle než 30 let. Ačkoliv si to mnohdy neuvědomujeme, bez nich bychom dnes nemohli pacienty léčit účinně a bezpečně. K biologickým lékům se před několika lety přidaly biosimilars, neboli léky podobné referenčním biologickým lékům a rychle se etablovaly v některých oborech medicíny. Nejinak tomu bylo a je i v pediatričké endokrinologii, v níž se biosimilars k růstovému hormonu používají již déle než 5 let. V nejbližší době se biosimilars dostanou i do dalších oborů, v nichž se rutinně používají biologické léky, včetně diabetologie. Každá novinka je spojena s otázkami a u biosimilars je to stejné. Na co jsem se ptal já, když přicházely biosimilars růstového hormonu? Ptal jsem se především, co jsou biosimilars a co mi mohou biosimilars nabídnout a jestli mám důvod se obávat, že nebudou fungovat tak, jak jsem zvyklý u referenčního přípravku. Na první otázku jsem našel odpověď v literatuře, nad druhou jsem se musel sám zamyslet, ale abych dostal odpověď na 3. otázku, musel jsem biosimilars vyzkoušet. V následujících řádcích bych se s vámi rád podělil o své poznatky a zkušenosti s biosimilars.

Co je biosimilar?

Podle definice WHO je biosimilar: „Bioterapeutický přípravek, který je podobný ve smyslu kvality, bezpečnosti a účinnosti s již schváleným referenčním bioterapeutickým přípravkem“ [1]. Jedná se tedy o biologický lék, který

je podobný referenčnímu, již používanému, biologickému léku. Je to tedy generikum? Generikum to není. Jako generikum označujeme identickou kopii malé molekuly, která se vyrábí chemicky. Obvykle jsou tyto malé molekuly stabilní při pokojové teplotě, jsou zřídka antigenní a drobné změny ve výrobním procesu nevedou k významným změnám vlastností finálního produktu. Naproti tomu biologické léky jsou složitější molekuly, které se vyrábějí biotechnologickými procesy pomocí živých kultur (např. bakteriemi nebo buněčnými kulturami). Biologické léky jsou citlivé na teplotu a skladování, působí často jako antigeny a i malé změny výrobního procesu mohou vést k zásadním změnám vlastností finálního produktu [2]. Pro biosimilars platí to samé jako pro biologické léky. Rozdíl je v tom, že výrobce biosimilar nemůže použít výrobní proces, kterým je vyráběn referenční přípravek a musí proto přijít s vlastním procesem výroby, který se od procesu výroby referenčního přípravku liší. Jednou ze změn, která může ovlivnit výsledný produkt, je např. použití jiného druhu bakterií nebo buněk pro syntézu proteinového léku. Další změny produktu mohou nastat v důsledku použití jiných excipientů (neboli neúčinných složek přípravku) nebo jiných metod purifikace produktu. Žádná z těchto změn však nesmí ovlivnit klinickou účinnost a bezpečnost biosimilárního produktu [3].

Evropská léková agentura (EMA) vydala několik obecných směrnic pro registraci biosimilars v Evropské unii. Kvůli specifitě jednotlivých tříd biologických produktů je proces posuzování každého biosimilar individu-

ální, a proto existují ještě specifické směrnice pro každou z tříd biologických přípravků (např. pro erythropoetin, růstový hormon, inzulin a další). Schvalování biosimilars probíhá na základě dat z preklinických a klinických studií. Jedná se hlavně o prokázání podobnosti farmakodynamiky in vitro a in vivo, dále je nutné předložit data z toxikologických studií, v klinických studiích farmakokinetiky a farmakodynamiky na zdravých dobrovolnících a také head-to-head studiích s referenčním biologickým přípravkem na pacientech [3–5]. Nezbytnou podmínkou je prokázání podobnosti v imunogenicitě biosimilaru ve srovnání s referenčním přípravkem. Po uvedení biosimilárního přípravku na trh je nutné postmarketingové sledování bezpečnosti a účinnosti. Je tedy zřejmé, že biosimilars jsou v Evropě přísně regulována a k jejich schválení je nutné předložit nejen preklinická, ale i klinická data včetně head-to-head studií o účinnosti a bezpečnosti [4,5]. Na konci roku 2014 bylo v Evropě zaregistrováno 18 biosimilars a další budou přicházet [6]. V Evropě se budou chtít prosadit i jiní než nám dobře známi výrobci. V minulosti zažádal o schválení svého biosimilárního inzulinu např. indický výrobce Marvel LifeSciences. Jednalo se o 3 různé formule k humánnímu inzulinu Humulin. Evropská komise pro humánní léčivé přípravky však konstatovala nedostatečné prokázání biosimilarity a společnost Marvel LifeSciences nakonec stáhla všechny evropské žádosti o registraci svých biosimilárních inzulinů [6].

Co nám a našim pacientům mohou biosimilars nabídnout?

Proč bychom je měli pacientům předepisovat? V tomto případě si dovoluji použít srovnání s generiky, i když, jak jsem výše psal, takto jednoduché srovnání není možné. Co nám a pacientům nabízejí generika? V dnešní době úspora a chronickém nedostatku financí ve zdravotnictví je nasnadě především úspora nákladů. I v případě biosimilars dochází k poklesu nákladů na léčbu, i když právě díky zřetelným rozdílům ve vývoji a výrobě generik a biosimilars nelze očekávat tak dramatický pokles ceny jako u generických přípravků. Úspora nákladů je tedy jedním z důvodů, proč nám mohou biosimilars pomoci v péči o naše pacienty a proč je dobré, že přicházejí i do ČR. Dalším dobrým důvodem, nebo bych měl spíše říci, že hlavním důvodem, proč biosimilars přijmout, je rozšíření možností léčby moderními přípravky, a tím možnosti větší individualizace terapie pro naše pacienty. Každý pacient reaguje na léčbu jinak a „sedí“ mu jiné léky. Často to není jen otázkou účinnosti nebo snášenlivosti, pacienti prostě říkají, že se při léčbě daným lékem „cítí dobře“. I tady mohou tedy biosimilars nabídnout kvalitní alternativu k dosavadní léčbě. V neposlední řadě se díky větší konkurenci může rozšířit množství podpůrných a edukačních programů pro naše pacienty i pro nás lékaře [7].

Pamatuji si na příchod biosimilárního somatotropinu do České republiky. Tehdy existovaly oprávněné obavy a probíhaly četné diskuse na téma biosimilárního růstového hormonu. Obavy i diskuse byly zcela jistě na místě už jen proto, že šlo o první biosimilární lék u nás vůbec,

a navíc byl určen dětským pacientům – tedy velmi citlivé populaci. Dnes je již situace jiná. Počet dětí léčených biosimilárním somatotropinem (přípravek Omnitrope firmy Sandoz) v ČR postupně narůstá. Na našem pracovišti užívá dnes tento přípravek již 10 dětí. Účinek tohoto přípravku na tělesný růst i jeho bezpečnost jsou zcela srovnatelné s ostatními, tj. původními přípravky (např. s přípravkem Genotropin, Norditropin aj). U našich pacientů jsme nepozorovali žádné významné nežádoucí vedlejší účinky ani významné rozdíly v nežádoucích účincích vůbec. Více než 5leté zkušenosti s biosimilárním somatotropinem jsou tedy stejné jako s referenčním růstovým hormonem jak z pohledu účinnosti, tak i bezpečnosti. Účinnost i bezpečnost biosimilárního růstového hormonu Omnitrope je pochopitelně stále pečlivě sledována v mezinárodní elektronické databázi, která je k tomuto účelu vytvořena. Dokumentace léčných dětí včetně samotné databáze jsou pravidelně kontrolovány monitorem. Mladí kolegové, kteří tehdy nebyli u příchodu biosimilárního somatotropinu do naší praxe, si dnes již ani neuvědomují, který přípravek z palety dostupných přípravků somatotropinu je referenční a který je biosimilární. I počáteční diskuse již utichly a biosimilární přípravky růstového hormonu se staly běžnou součástí naší léčby. Kdybychom si však biosimilární růstový hormon nevyzkoušeli na „vlastní“ kůži a nepřesvědčili se o tom, co již bylo prokázáno v klinických studiích, je otázkou, jestli bychom ho dnes používali a neochudili tak pacienty i sebe o alternativu v léčbě jejich onemocnění.

Literatura

1. Světová zdravotnická organizace. Expertní komise pro biologickou standardizaci. Pokyny pro hodnocení podobných bioterapeutických přípravků (Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products, SBP). Světová zdravotnická organizace. [Online] 23. října 2009. Dostupné z WWW: <http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf>.
2. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A et al. The emergence of biosimilar insulin preparations--a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(11): 989–996.
3. Schellekens H, Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat Biotechnol* 2010; 28(1): 28–31.
4. Heinemann L. Biosimilar Insulins. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(8): 1009–1016.
5. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: Basic Considerations. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(1): 6–13.
6. DeVries JH, Gough SCL, Kiljanski J et al. Biosimilar insulins: a European perspective. *Diabetes Obes Metab* 2014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12410>>.
7. Rotenstein LS, Ran N, Shivers JP et al. Opportunities and Challenges for Biosimilars: What's on the Horizon in the Global Insulin Market? *Clin Diabetes* 2012; 30(4): 138–150.

prim. MUDr. Jaroslav Škvor, CSc.

✉ Jaroslav.Skvor@KZCR.EU

Dětská klinika UJEP a Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

www.kzcr.eu

Doručeno do redakce 18. 2. 2015

Přijato po recenzi 25. 2. 2015