

Biosimilární inzuliny – nové možnosti v léčbě diabetu

Jan Škrha

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Biosimilární inzuliny jsou biologickými léky, jejichž účinek je podobný referenčním inzulinům. Průkaz bezpečnosti a účinnosti je hlavním požadavkem pro jejich klinické využití. Postupné zavedení do klinické praxe povede v budoucích letech zřejmě k většímu rozšíření, které si vyžádá dlouhodobé sledování i se zřetelem na ovlivnění glykemií a případné vedlejší účinky.

Klíčová slova: bezpečnost – biosimilární inzulin – klinické využití – referenční inzulin – účinnost

Biosimilar insulines – new possibilities of diabetes treatment

Summary

Biosimilar insulins are biological drugs with the effect similar to reference insulins. Documented safety and efficacy are the main demand for their clinical utility. The subsequent introduction into clinical practice will be followed by more frequent use which will need longterm evaluation of their effect on glycemia and eventual side effects as well.

Key words: biosimilar insulin – clinical utility – efficacy – reference insulin – safety

Úvod

Narůstající potřeba cílené farmakoterapie vede zejména v posledních 2 desetiletích k intenzivnímu výzkumu a využití nových léků. Vedle referenčních (originálních) léčivých přípravků se objevují biologické léky, které se podobají svým účinkem referenčním lékům a které se označují jako biosimilární [1]. Znamená to, že mohou být použity ve stejné indikaci jako referenční lék, s nímž mají i stejný mechanismus účinku. Hlavními podmínkami jejich využití je prokázání bezpečnosti a účinnosti. To znamená bezpečné podání bez vedlejších účinků a současně i působení, které je srovnatelné s referenčním biologickým lékem. Do současné doby bylo připraveno několik biologických přípravků, které splňují označení jako biosimilární léky a které byly registrovány v Evropě. Jedním z prvních byl somatropin (Omnitrope®, 2006) a erythropoetin (Abseamed® či Binocrit®, 2007), do loňského roku jich bylo registrováno 18 [2]. Jedná se o složitější proteinové molekuly, které se získávají biotechnologickým postupem a v závislosti na něm se vyskytují drobné odchylky v jejich molekule. Proto je pak nezbytné srovnání jejich účinku s referenčními léky současně s vyhodnocením bezpečnosti, které pak umožní jejich klinické využití.

Vývoj biosimilárního inzulinu

Jednou z významných oblastí, na níž je možno demonstrovat příklad typických biosimilárních léků, jsou inzuliny. Původní výroba založená na izolaci zvířecích

inzulinů byla vystřídána biotechnologickými postupy, při kterých byl lidský inzulin syntetizován mikroorganizmem (*Escherichia* či *Candida*), do něhož byl předtím přenesen gen pro inzulin. Takto se před více než 30 lety objevily první humánní inzuliny, které následně vystřídaly původní inzuliny zvířecí. Další vývoj pak vedl k inzulinovým analogům založeným na drobných „úpravách“ primární struktury inzulinu, které podmiňují jejich nové vlastnosti, jako je nástup účinku či jeho trvání.

Jak tedy chápat pojem biosimilární inzuliny? Zatímco původní výrobní technologie, která byla patentována u předních výrobců inzulinu, vedla k biologickému (referenčnímu) léku identické struktury, po ukončení platnosti licence se ukazuje možnost „kopírovat“ původní výrobu a získat tak molekuly, jejichž účinek by byl srovnatelný s původními referenčními léky [3]. Rozdílná technologie spočívající ve využití různé buněčné linie, extrakční či purifikační techniky dovoluje, že může vzniknout podobná, nikoli identická molekula inzulinu, jejíž efekt je srovnatelný s původním referenčním lékem. Přitom rozdíly mezi původním referenčním lékem a novou molekulou mohou být např. jen v terciární struktuře, tedy v prostorovém uspořádání molekuly, které však může ovlivnit účinek resp. působení léku v cílové tkáni pod vlivem rozdílné vazby inzulinu na receptor. V případě inzulinu jde zejména o nástup účinku, dosažení vrcholu a trvání účinku, celkovou účinnost a konečně i vedlejší účinky [4]. Rozdíl proti referenčnímu přípravku se pak může projevit odlišným efektem na glykemii, a tím potřebou různě

ného dávkování nebo se promítá do stability preparátu. Je tedy zřejmé, že tento biosimilární inzulin je biologickým lékem, který je podobný inzulinu jako takovému, a jde o to, aby rozdíl mezi oběma byl minimální.

První molekuly biosimilárního inzulinu glargin byly připraveny aliancí firem Eli Lilly/Boehringer Ingelheim a přijaty Evropskou lékovou agenturou (EMA) v září roku 2014 [2]. Nicméně zájemců mezi firmami je více. Biosimilární inzulin může totiž vyrábět jakákoliv firma, která zvládne technologii výroby biologického léku, neboť proces výroby je stejný. Navíc velká potřeba inzulinu v narůstající populaci diabetiků je významným stimulem pro každou takovou firmu. Znamená to, že vedle dosavadních tří světových výrobců (Eli Lilly, Novo Nordisk a Sanofi), kteří mají letité zkušenosti s výrobou originálních inzulinů, se výroba biosimilárních inzulinů může značně rozšířit i na další firmy [5]. V současné době se ví o využívání biosimilárních inzulinů v Číně, Indii a Mexiku. Existují data o biosimilárních premixovaných inzulinech (Gensulin M30, Biosulin 30/70) nebo biosimilárním glarginu (Basalin, Basalog), které ukázaly srovnatelnost těchto preparátů s referenčními inzulinu [6,7]. Indická společnost Marvel LifeSciences byla první, která požádala o schválení biosimilárních inzulinů, a to solubilního, NPH inzulinu a směsného inzulinu, které však později společnost sama stáhla, protože komise pro humánní léčivé přípravky při EMA nedoporučila schválení [8]. O něco později podala společnost Marvel druhou žádost na tyto inzuliny (Solumarv, Insumarv a Combimarv), ale i tuto žádost později společnost sama stáhla [2]. Vývoj biosimilárních inzulinů je v současné době vysoce aktuální, neboť postupně skončí licence na referenční (originální) inzuliny. Informovanost lékařské i laické veřejnosti o tak užívaném léku, jako je inzulin, a to v podobě biosimilárních produktů, je proto důležitá.

Požadavky na biosimilární inzulin

Léčba biologickými léky vyžaduje přísné klinické zkoušky ještě před jejich širším využitím. Proto nepřekvapí, že i biosimilární inzuliny je zapotřebí podrobně zkoumat právě s ohledem na kvalitu, bezpečnost a účinnost. Výroba referenčních inzulinů vedla k vysokým nárokům na technologii, a to se zřetelem jak na čistotu produktu, tak na srovnatelnost vyráběných „várek“. I přes letité výrobní zkušenosti a používání vysoce kvalitních inzulinů se klinická aplikace neobešla bez mnoha studií, v nichž se posuzovaly i biologické vlastnosti jednotlivých inzulinů, např. známé studium inzulinu glargin v souvislosti s nádory. Sem patří porovnání vazby inzulinu k inzulinovému receptoru či receptoru pro IGF1. Právě mnohotné efekty inzulinu, které vyplývají z jeho účinku nejen na metabolismus, ale i na buněčný růst a genovou expresi, ukazují na komplikovanou cestu, kterou výroba tohoto biologického léku představuje.

Je proto pochopitelné, že výroba biosimilárních inzulinů není a nebude jednoduchá. Vzniklé molekuly mohou být různě účinné a zároveň mohou podmiňovat

i vedlejší účinky, způsobené přítomností látek z výrobního procesu či vyvolané imunitní reakcí organismu na cizorodou bílkovinu [9]. To je podmíněno právě odlišností biosimilárních inzulinů od referenčních preparátů. Jejich testování a ověření bezpečnosti a účinnosti je proto hlavním požadavkem před klinickým využitím. Zjišťování bezpečnosti léku se ověřuje pomocí farmakovigilančních a postmarketingových observačních studií. Cílem je zjistit u širší populace, jaký je výskyt vedlejších účinků u použitého léku, jaký je poměr rizik a přínosů léčby daným léčivým přípravkem. Provedení clampových studií umožňuje vyhodnotit účinnost srovnávaných inzulinů, jejich působení v cílové tkáni. Právě odlišnost ve výsledcích získaných při vyšetření pomocí clampů vedla k zamítnutí prvních biosimilárních inzulinů vytvořených indickou společností.

Je jistě žádoucí, aby pro využití v diabetologii byly k dispozici kvalitní preparáty a aby je vyráběly firmy s bohatou zkušeností z výroby biologických léků. Zatím je poměrně malá zkušenost, zda biosimilární inzuliny mají bezpečnostní profil identický s referenčními preparáty. Zavedení moderních technologií do výroby biologických léků však vede k potřebě velmi přesného testování a posuzování srovnatelnosti jednotlivých přípravků.

Klinický pohled

Zavádění biosimilárních inzulinů do klinické praxe je realitou, která v následujících letech bude celosvětově běžná. Vedle ověřeného testování, které má posoudit výše uvedené vlastnosti preparátu a které jsou jeho všeobecnými rysy v porovnání s referenčními léky, však bude zapotřebí, aby ordinující lékař posoudil účinky biosimilárního inzulinu u daného jedince. Individualizace terapie je požadavkem moderní medicíny, a proto i zhodnocení terapie inzulinem při použití nového (byť oficiálně srovnatelného) preparátu bude nezbytné. To může ovlivnit jak volbu dávkování, tak dobu aplikace biosimilárního inzulinu např. ve vztahu ke konzumaci jídla apod. Půjde o to, aby léčba vedla k doporučeným cílům, tedy k požadované kompenzaci diabetu.

Zavedení biosimilárních inzulinů však přináší ještě další pohled, a to na převádění pacientů z referenčních inzulinů na biosimilární. Jde nejen o již zmíněnou srovnatelnost účinku, která si vynutí intenzivnější monitorování glykemií, ale i adherenci pacientů k novým inzulinům. Ve hře je i důvěra pacientů k osvědčeným a léta užívaným preparátům. To, že biosimilární inzulin není identický s referenčním inzulinem, může usměrnit pacienta v rozhodování, a to zejména při hodnocení jeho účinků, včetně výskytu hypoglykemií apod. Jistě je třeba uvést rozdíl mezi převáděním léčby z humánních inzulinů na inzulinová analoga se zřetelem na dynamiku resp. vyrovnanost glykemií či výskyt hypoglykemií a převodem na biosimilární inzuliny. To jsou dvě odlišné situace jak z pozice lékaře, tak pacienta.

Předpokládá se, že rozšíření biosimilárních inzulinů povede k poklesu ceny v porovnání s původními referenčními inzulinu, a tím ke sníženým finančním náro-

kům pro pacienty, resp. zdravotní pojišťovny, a větší dostupnosti pro diabetiky zejména v některých oblastech světa. Odhaduje se, že by biosimilární inzuliny mohly být nastaveny na 60–80 % ceny referenčních inzulinů [10].

Diabetologie se tak stává další a velmi perspektivní oblastí, v níž se mohou uplatňovat biosimilární léky – a výhledově nejen inzuliny. Lze očekávat, že právě léčba inzulinem, která bude narůstat při trvale se zvyšujícím počtu diabetiků, se stane největší oblastí využívající biosimilární léky, které povedou k dalšímu rozšíření spektra pacientů. O to významnější bude přístup lékaře s vědomím, co léčba biosimilárními léky přináší.

Literatura

1. Slíva J. Co jsou a co nám přináší biosimilars? Vnitř Lék 2015; 61(2): 143–145.
2. 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>>.
3. Edelman S, Polonsky WH, Parkin CG. Biosimilar insulins are coming: what they are, what you need to know? Curr Med Res Opin 2014; 30(11): 2217–2222.
4. Blumer I, Edelman S. Biosimilar insulins are coming: the top 10 things you should know. Postgrad Med 2014; 126(3): 107–110.
5. 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.
6. Grzeszczak W, Bijos P, Borkowski M et al. A comparison of the efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus managed with premixed human insulin (Gensulin M30) versus pre-mixed insulin aspart 30/70 (NovoMix 30). Diabet Dosw Klin 2010; 10: 53–59.
7. Verma M, Hazra P, Iyer H et al. Basalog® is similar to Lantus® in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens. Int J Diabetes Dev Ctries 2011; 31(1): 26–31.
8. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar insulins: how similar is similar? J Diabetes Sci Technol 2011; 5(3): 741–754.
9. Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges. Practical Diabetes 2013; 30(4): 146–147.
10. Wilkins AR, Venkat MV, Brown AS et al. Patient perspectives on biosimilar insulin. J Diabetes Sci Technol 2014; 8(1): 23–25.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

✉ jan.skrha@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1 LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 9. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015