

Beata Łacka-Gaździk, Mirosław Śnit, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Insuliny biopodobne jako alternatywa dla produktów oryginalnych

Biosimilar insulin as an alternative for the original products

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Łacka-Gaździk B, Śnit M, Grzeszczak W. Biosimilar insulin as an alternative for the original products. Clin Diabet 2016; 5, 4: 123-126.

DOI: 10.5603/DK.2016.0021.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Medycyna czyni ogromne postępy w leczeniu chorych, co w znaczny sposób wydłuża nasze życie. Cukrzyca jest schorzeniem cywilizacyjnym dotyczącym coraz większej liczby osób na całym świecie. Koszt insulino-terapii stanowi znaczący odsetek wszystkich wydatków związanych z leczeniem pacjentów chorujących na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2. Wobec wygasania patentów chroniących insuliny biologiczne pojawiły się możliwości wprowadzenia na rynek insulin biopodobnych, które wydają się grupą bardzo obiecujących produktów.

Autorzy opisują w pracy historię wprowadzenia do lecznictwa leków biologicznych i biopodobnych. Przedstawiają podobieństwa i różnice między lekami biopodobnymi a oryginalnymi i generycznymi, ze szczególnym uwzględnieniem immunogenności i profilu bezpieczeństwa. Prezentują także potencjalne korzyści ze stosowania insulin biopodobnych u chorych na cukrzycę oraz ryzyko ewentualnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, leki biopodobne, insuliny biopodobne

ABSTRACT

The medical knowledge makes a great progress in methods of treating diseases that makes our life much

longer. Diabetes is a typical disease of civilization affecting more and more people all over the world. The cost of insulin therapy constitutes a great part of all expenditures associated with the treatment of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2. Nowadays, when the patents covering biological insulins expire, new possibilities of using biosimilar insulins in treating diabetic patients appear. What is more, this group of products seems to be very promising.

The authors describe, how the biopharmaceuticals and biosimilar drugs started to be used in the treatment. They present the similarities and differences between the biosimilars, original drugs and also generic products, with taking special interest in immunogenicity and the safety profile. The authors also point out the potential advantages and the risk of possible side effects of using biosimilar insulins in patients suffering from diabetes.

Key words: biopharmaceuticals, biosimilar drugs, biosimilar insulins

Wstęp

Medycyna czyni ogromne postępy w leczeniu chorych, co w znaczny sposób wydłuża nasze życie. Niestety pociąga to za sobą również fakt, że spożywamy coraz więcej leków niezbędnych do uzyskania wyrównania występujących zaburzeń homeostazy organizmu.

Typowym przykładem schorzenia cywilizacyjnego jest cukrzyca, która dotyka coraz większą liczbę osób. W samej w Polsce cierpi na nią 3 mln osób, które wymagają stosowania leków przeciwcukrzycowych, w tym również insuliny. Początkowo, przez kilkadziesiąt lat, insulinę uzyskiwano z trzustek wołowych i wieprzo-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Beata Łacka-Gaździk

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,

Diabetologii i Nefrologii SUM w Katowicach

e-mail: lacka@onet.pl

Nadesłano: 19.02.2016

Przyjęto do druku: 19.09.2016

wych, jednak nie była ona w pełni zgodna z insuliną ludzką. Ilość insuliny otrzymywanych w ten sposób była więc ograniczona. W wielu przypadkach wywoływały one objawy uczuleniowe.

W latach 80. ubiegłego wieku na rynku pojawiły się insuliny ludzkie uzyskane drogą inżynierii genetycznej. Leki te zostały intensywnie przebadane pod względem sposobu działania oraz wywoływanych objawów ubocznych.

Obecnie na rynku pojawiły się leki biopodobne, w tym również insuliny. W niniejszej pracy zaprezentowano, czym są te leki i jak działają, jakie objawy uboczne mogą towarzyszyć ich stosowaniu oraz jakie mogą mieć one znaczenie w leczeniu chorych.

Leki biologiczne — co to takiego?

Biofarmaceutyki, czyli leki biologiczne, zostały wprowadzone na rynek medyczny w latach 80. XX wieku. W swoim składzie zawierają jedną lub kilka substancji produkowanych lub wydzielanych przez żywe komórki [1]. Zazwyczaj zastępują lub uzupełniają naturalnie wytwarzane białka. W tej grupie leków mieszczą się zarówno produkty otrzymywane za pomocą nowoczesnych metod biotechnologicznych, takie jak rekombinowane białka, szczepionki, przeciwciała monoklonalne, produkty przeniesienia genów i produkty do terapii komórkami somatycznymi, jak i syntetyczne polipeptydy, syntetyczne oligonukleotydy otrzymywane na drodze syntezy chemicznej oraz konwencjonalne leki biologiczne (np. produkty krwiopochodne, toksyny i surowice) nieotrzymywane zaawansowanymi metodami biotechnologicznymi [2]. Biofarmaceutyki powstają najczęściej na drodze biotechnologicznej, metodami rekombinacji DNA, i w przeciwieństwie do leków chemicznych mają złożoną strukturę, którą trudno w pełni scharakteryzować metodami fizyko-chemicznymi. Różnice w strukturze wyższej rzędowości mogą pociągać za sobą różnice w aktywności biologicznej substancji aktywnych o tym samym wzorze chemicznym, a tym samym — powodować różnice w skuteczności i bezpieczeństwie produktów leczniczych [3].

Grupa pierwszej generacji biofarmaceutyków obejmuje produkty będące kopiami endogennych białek człowieka (np. insuliny, hormonu wzrostu czy erytropoetyny). Pierwszym oficjalnie zarejestrowanym i dopuszczonym do zastosowań terapeutycznych biofarmaceutykiem była ludzka insulina stworzona z rekombinowanego DNA. Taka humulina (opracowana przez Genentech, produkowana i licencjonowana przez firmę Eli Lilly and Company) jest obecna na rynku od 1982 roku. Następnie rozpoczęto stosowanie ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny, a później — przeciwciał monoklonalnych i cytokin.

Najnowsza generacja biofarmaceutyków to cząsteczki przeciwsensowne, które mogą zaburzać proces komunikacji prowadzący do wytwarzania przez komórki niepożądanych białek. Pierwszy lek z tej grupy — oligonukleotyd przeciwsensowny — został zastosowany w leczeniu zapalenia siatkówki spowodowanym zakażeniem cytomegalowirusem u chorych na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) [4].

Ocenia się, że obecnie ponad 130 biofarmaceutyków jest w użyciu, a kilkaset — w trakcie prac badawczych. Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wymaga przedstawienia odpowiednim władzom rejestracyjnym dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej, biologicznej, farmakologiczno-toksykologicznej oraz klinicznej. Pełen zakres tych danych wymagany jest tylko w stosunku do produktów oryginalnych. Po upływie okresu wyłączności danych można wprowadzić do obrotu ich kopie, czyli leki generyczne, bez dostarczania wyników badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych, z wyjątkiem badania równoważności biologicznej [2].

Leki biopodobne — czym się różnią od leków oryginalnych?

Obecnie wiele leków biologicznych pierwszej generacji przestaje być objętych patentem, co otwiera światowy rynek produktów biologicznych na tak zwane leki biopodobne.

Określenie „biopodobny” oznacza nowy biologiczny produkt podobny do już uznanego lekarstwa (białka oryginalnego), ale niebędący z nim w 100% identyczny. Można w pełni scharakteryzować strukturę i proces produkcji związków małowcząsteczkowych, ale nie jest to możliwe w przypadku dużych cząstek biologicznych (np. produktów opartych na strukturze przeciwciał monoklonalnych); nie da się całkowicie scharakteryzować biotechnologicznie wyprodukowanego leku i, co się z tym wiąże, wiernie odtworzyć leku oryginalnego [5–8]. Istnieje ewidentna różnica między lekami generycznymi a biopodobnymi. Przyjęty termin „biopodobny” (*biosimilar*) wynika z trudności z wykazaniem równoważnej skuteczności i bezpieczeństwa tych leków, jak dzieje się to w przypadku leków generycznych. Struktura białkowa uniemożliwia bowiem wykazanie równoważności biologicznej tylko metodami stosowanymi w odniesieniu do leków generycznych, zwłaszcza tych o niskiej masie cząsteczkowej [2].

Rozróżnienie leków biopodobnych od generycznych jest bardzo istotne ze względów praktycznych; ważne, by lekarze byli odpowiednio przeszkoleni w tym zakresie. Każdy lekarz powinien sobie zdawać sprawę z faktu, że leki te nie są dokładnymi kopiami preparatów

oryginalnych (tak jak w przypadku generyków leków chemicznych), lecz lekami biotechnologicznymi, które w swojej strukturze i funkcji jedynie naśladują oryginały. Powodem różnic jest przede wszystkim stosowanie do wytwarzania produktów biopodobnych zawsze innej linii komórkowej, innego procesu wytwarzania i oczyszczania. Jak już wspomniano, leki chemiczne można skopiować, ponieważ mają określoną strukturę możliwą do opisanie w postaci wzoru chemicznego. W przeciwieństwie do tego unikatowej wielowymiarowej struktury białek stanowiących bioleki nie można opisać wzorem, choćby najbardziej skomplikowanym. Podobnie nie można w pełni odwzorować mechanizmów działania leku, nawet jeśli do wytwarzania danego farmaceutyku wykorzystano ten sam rodzaj komórek. Dlatego też zawsze należy się spodziewać różnic we własnościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków biopodobnych w porównaniu z lekami oryginalnymi [8]. Potwierdzono to na przykład, dokonując porównań składu preparatu i siły działania różnych rekombinowanych erytropoetyń alfa wytwarzanych poza Unią Europejską i Stanami Zjednoczonymi [9, 10].

Profil bezpieczeństwa leków biopodobnych jest oczywiście inny niż w wypadku leków oryginalnych [11]. Praktycznie wszystkie białka lecznicze wywołują w pewnym stopniu odpowiedź immunologiczną. Immunogenność stanowi najważniejszą cechę warunkującą bezpieczeństwo produktu biologicznego. Reakcję immunologiczną po podaniu leku trudno przewidzieć (bywa bardzo różnorodna; niekiedy nawet zagraża życiu). Jest wiele czynników warunkujących pojawienie się immunogenności: osobnicze cechy pacjenta, stan zaawansowania choroby, a nawet sama terapia. Ze względu na to, że leki biopodobne są potencjalnie immunogenne (w przeciwieństwie do leków małowartościowych), nawet najmniejsze zmiany strukturalne mogą znacząco wpływać na potencjał immunogeny ostatecznego produktu [12, 13].

Wydaje się też, że dobrym rozwiązaniem byłoby nadawanie lekom biopodobnym innych nazw międzynarodowych niż te, które mają leki oryginalne. Zapobiegałoby to automatycznej substytucji tych preparatów, a leki przed wprowadzeniem musiałyby przejść pełny cykl badań przedklinicznych i klinicznych, co miałooby korzystny wpływ na bezpieczeństwo ich stosowania. Oznaczenia leków biopodobnych umieszczane na ich opakowaniach powinny też jednoznacznie odróżniać biosymilary od leku oryginalnego [8].

W obecnej sytuacji rosnących ograniczeń finansowych i wobec wygasania patentów chroniących leki biologiczne z pewnością leki biopodobne są grupą produktów z wielką przyszłością. Wydaje się, że oferują wysoką jakość i skuteczność kliniczną przy cenie zdecy-

dowanie niższej niż leki oryginalne. Rozpowszechnienie biosymilarów może istotnie zmniejszyć koszty leczenia pacjentów i przyczynić się do oszczędności w systemach opieki zdrowotnej. Szeroka dostępność leków biopodobnych może więc przynieść korzyści nie tylko zdrowotne, ale też ekonomiczne.

Leki biopodobne są już wykorzystywane w wielu dziedzinach medycyny, takich jak endokrynologia, reumatologia, gastroenterologia, neurologia, hematologia czy onkologia. W Europie przedstawiciele tej grupy leków zarejestrowano po raz pierwszy w 2006 roku. Były to przeznaczone do stosowania w leczeniu niedoboru wzrostu Omnitrope (odpowiednik Genotropin) i Valtropin (odpowiednik Humatrope). W kolejnych latach dopuszczono do obrotu także biosymilary rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny [G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor* (filigrastyma)] i ludzkiego hormonu wzrostu (somatotropina). W 2013 roku zarejestrowano po raz pierwszy biologiczny lek biopodobny zawierający przeciwciało monoklonalne. Zawiera on infliksymab, od kilkunastu już lat stosowany w leczeniu między innymi reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa czy też łuszczycy [14].

W Stanach Zjednoczonych również dopuszczono do obrotu biopodobne wersje kilku leków — między innymi rekombinowany glukagon, rekombinowaną kalcytoninę łososiową i hialuronidazę.

Insuliny biopodobne — czy zdominują rynek insulin?

Na świecie obserwuje się stały wzrost zapadalności na cukrzycę, szczególnie na cukrzycę typu 2 — schorzenie cywilizacyjne. Po 90 latach od odkrycia insuliny rynek insulinowy jest znaczący i rozwija się energicznie. Światową sprzedaż insuliny w 2011 roku oceniono na 16,7 mld dolarów amerykańskich — o 12,5% więcej niż w 2010 roku. W Stanach Zjednoczonych suma ta przekroczyła 8,3 mld dolarów i wzrosła aż o 14,9% od roku 2010 [15]. Koszty leczenia cukrzycy są bardzo wysokie. W 2011 roku przekroczyły 201 mld dolarów w Stanach Zjednoczonych oraz 465 mld dolarów na całym świecie [16]. Koszt insulinoterapii stanowi znaczący odsetek wszystkich wydatków związanych z leczeniem pacjentów chorujących na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2. Wydaje się więc, że insuliny biopodobne mogą być przyszłością diabetologii.

Ochrona patentowa wielu insulin, w tym krótko-działających i długodziałających analogów, takich jak insulina aspart, lispro i glargina, wygasła lub wygaśnie w najbliższej przyszłości.

Insuliny biopodobne są biologicznymi modyfikacjami, w których aktywna substancja jest pozyskiwana

z żywego organizmu na drodze rekombinacji DNA lub metodami kontroli ekspresji genów. Należy rozwiązać wątpliwości, że insulina biopodobna nie jest insuliną generyczną — wbrew temu, co sądzi część lekarzy praktyków. Różnice między insuliną generyczną a biosymilarną mogą być takie same, jak opisano wyżej w odniesieniu do produktów generycznych i biopodobnych jako takich. Szczególnie istotne wydają się uwagi dotyczące bezpieczeństwa stosowania insulin biopodobnych; immunogenności (bardzo ważne zagadnienie w przypadku przewlekłego stosowania produktu) i działań niepożądanych — na przykład pod postacią ryzyka hipoglikemii, niewspółmiernego do dawki leku.

W niektórych krajach, które nie stosują się do europejskich standardów, dostępne są już powszechnie biopodobne kopie insulin, na przykład Basalog na bazie leku oryginalnego glarginy, produkowany przez Biocon w Indiach, o podobnej do Lantusa skuteczności i bezpieczeństwie u chorych na cukrzycę typu 1 [17]. Insuliny biopodobne stosowane są także w Chinach, Pakistanie, Peru, Tajlandii czy Meksyku. W krajach tych nie ma specjalnych obostrzeń przy dopuszczeniu do obrotu produktów biopodobnych.

W 2007 roku *Marvel Lifesciences Private Ltd.* (Mumbai, Indie) rozpoczął starania o akceptację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dla trzech insulin biopodobnych: szybko działającej (Marvel Rapid), długodziałającej izofanowej (Marvel Long) oraz mieszkanki (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny długodziałającej). Złożona przez producenta dokumentacja nie była jednak kompletna; brakowało dokładnej specyfikacji tych insulin. W kolejnym roku Marvel wycofał się ze starania o rejestrację tych produktów.

W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu lek biopodobny Abasaglar (do grudnia 2014 r. pod nazwą Abasria), zawierający substancję czynną — insulinę glarginę (lekiem referencyjnym jest dla niego insulina Lantus). Europejska Agencja Leków pozytywnie zaopiniowała ten produkt we wrześniu 2014 roku [18]. Do produkcji jego substancji czynnej wykorzystuje się metodę rekombinacji DNA. Substancja czynna leku Abasaglar jest wytwarzana przez bakterie, do których wprowadzono gen (DNA) umożliwiający produkcję glarginy. W 2014 roku opublikowano przypadek pacjenta pobierającego od lat glarginę bez reakcji alergicznej, u którego wystąpiła reakcja anafilaktyczna po podaniu insuliny biopodobnej. Degranulacja bazofili *in vitro* powodowana przez produkt biopodobny sugeruje występowanie reakcji alergicznej na jedną lub kilka składowych leku biopodobnego, ale nie macierzystego. Po zaprzestaniu stosowania leku biopodobnego i powrocie do dotychczas stosowanej glarginy reakcja

alergiczna u pacjenta całkowicie ustąpiła. Dowodzi to immunogenności leku biopodobnego [19].

Wydaje się, że korzyści ze stosowania insuliny biopodobnej — głównie niższy koszt terapii — przewyższają ryzyko ewentualnych działań niepożądanych. Wielkim problemem jest jednak brak wieloletnich randomizowanych badań z użyciem ślepej próby. Niestety nie ma jak do tej pory dowodów *evidence base medicine* na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania insulin biopodobnych. Większość dostępnych publikacji na ten temat była sponsorowana przez firmy farmaceutyczne produkujące insuliny. Firmy bardzo często nie doceniają potrzeby szczegółowej i przejrzystej interpretacji wyników badań klinicznych. W przypadku insulin bezpieczeństwo stosowania produktu trudno szacować na podstawie doświadczeń na zwierzętach, a tym bardziej — badań *in vitro*. Europejska Agencja Leków wymaga do rejestracji badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach, co z jednej strony zwiększa bezpieczeństwo produktu, z drugiej zaś zawęża liczbę dopuszczonych leków. Oczywiście jest, że najbardziej pożądane byłoby badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego z lekiem oryginalnym.

W najbliższych latach wygaśnie większość umów patentowych na produkcję insulin ludzkich, co w pełni otworzy rynek medyczny na insuliny biopodobne jako alternatywę dla produktów oryginalnych. Abasaglar, w Stanach Zjednoczonych nazwany Basaglar, jest produkowany przez firmę Eli Lilly i Boehringer Ingelheim, ale wiadomo, że inne koncerny farmaceutyczne (takie jak Merck, Biocon (Mylan) i Sanofi) już prowadzą prace nad insulinami biopodobnymi (glargina, lispro). W ciągu najbliższych kilku lat na rynku dostępnych będzie co najmniej kilka insulin biopodobnych. Szacuje się, że docelowo do obrotu zostanie wprowadzonych około 40 takich produktów [20].

Podsumowanie

Dzięki rozpowszechnieniu stosowania insulin biopodobnych uda się obniżyć koszty leczenia, zwiększy się dostępność insulinoterapii wśród chorych na cukrzycę typu 1 (i typu 2) oraz poszerzy wybór preparatów. Jednakże, ze względu na bezpieczeństwo pacjentów, zasady rejestracji insulin biopodobnych oraz monitorowanie ich działań niepożądanych powinny być ściśle określone i rygorystycznie przestrzegane. Potrzebne są wieloletnie obserwacje oceniające nie tylko skuteczność, ale też bezpieczeństwo stosowania produktów biopodobnych, w tym insulin. Lekarze kliniści, na co dzień zajmujący się insulinoterapią, powinni być świadomi zarówno zalet, jak i wad (szczególnie potencjalnej immunogenności) insulin biopodobnych. Termin „leki biopodobne” jest skrótem myślowym oznaczającym

w rzeczywistości „leki biologiczne zarejestrowane na podstawie wykazania podobieństwa biologicznego do leku referencyjnego”. Należy więc zawsze mieć na uwadze, że leki biopodobne nie są lekami bioidentycznymi z oryginałem.

PIŚMIENNICTWO

1. Commission Directive 2003/63/EC of June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
2. Zieliński W. *Biotechnologia*. Monografie 2009; 5: 57–74.
3. Bogiel M., Marzec A. Leki biopodobne — pełnowartościowe, nowoczesne preparaty biotechnologiczne. *Terapia i Leki* 2008; 35/57/2: 40–50.
4. Lanao J.M., Briones E., Colino C.I. Recent advances in delivery systems for anti-HIV1 therapy. *J. Drug Target* 2007; 15: 21–36.
5. Sekhon B.S., Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 2011; 1: 1–11.
6. Roger S.D. Biosimilars: current status and future directions. *Expert Op. Biol. Ther.* 2010; 10: 1011–1018.
7. Kresse G.B. Biosimilars — science, status, and strategic perspective. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 72: 479–486.
8. Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne — co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 120–127.
9. Schmidt C.A., Ramos A.S., da Silva J.E.P., Fronza M., Dalmora S.L. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arg. Bras. Endocrinol.* 2003; 47: 183–189.
10. Schellekens H. Follow-on-biologics: challenges of the “next generation”. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 4): iv31–36.
11. Schellenkens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. *EJHP Practice* 2006; 12: 13.
12. Crommelin D., Bermejo T., Bissig M. i wsp. Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contributions to Nephrology* 2005; 149: 287–294.
13. Crommelin D.J., Storm G., Verrik R., de Leede L., Jiskoot W., Hennink W.E. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int. J. Pharmaceutics* 2003; 266: 3–16.
14. EMA 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
15. Diabetes drug and device industry 1Q12 financial model. San Francisco, Calif., Close Concerns, Inc. 2012.
16. International Diabetes Federation: Healthcare expenditures. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/healthcare-expenditures> [dostęp: 17.06.2012].
17. Biocon. Biocon launches BASALOG — long lasting basal insulin for type 1&type2 diabetics. http://www.biocon.com/biocon_inv_press_releases_29may2009.asp [dostęp: 04.2015].
18. European Commission grants Lilly and Boehringer Ingelheim’s insulin glargine product marketing authorization in Europe. Press release of Eli Lilly and Boehringer Ingelheim, September 10, 2014. http://www.boehringeringelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/10_september_2014_insulin_glargine.html.
19. Garcia-Nares H., Leyva-Carmona M.I., Perez-Xochipa N. i wsp. A hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine. *J. Diabetes* 2014; 7: 155–157.
20. Rader R.A. An analysis of the US biosimilars development pipeline and likely market evolution. *Bio Process Int.* 2013; 11: 16–23.