proLékaře.cz | 10.11.2026

První biosimilár k léčbě osteoporózy v EU schválen!

The first biosimilar for the treatment of osteoporosis in EU approved!

Martin Vaněk

CZECH HEALTH MEDIA s.r.o., Praha

✉ **MUDr. Martin Vaněk** | www.chinteractive.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 6. 11. 2019

Úvod

Řada biologických léčiv používaných v revmatologii má i své biosimilární molekuly postupně pronikající do rozšiřující se preskripční palety, která je dnes k dispozici. O tom, co si představit pod pojmem biosimilární lék, a o svých zkušenostech s jejich využitím v revmatologii hovořil na satelitním sympoziu společnosti Gedeon Richter v rámci XXII. Mezinárodního kongresu českých a slovenských osteologů **prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.** z III. interní kliniky NRE, LF UP a FN Olomouc. Biosimilární léky procházejí před svým uvedením na trh schvalovacím procesem výrazně odlišným od originálních léčiv. Od původních molekul se nesmí lišit účinností, bezpečností ani imunogenitou – jediným zásadním rozdílem by měla být výrazně nižší cena. O vývoji biosimilárního teriparatidu (Terrosa) přednášel na témže sympoziu **doc. MUDr. István Takács** z 1. interní kliniky Semmelweisovy univerzity (Budapešť; Maďarsko).

V širším pojetí lze za biologickou léčbu považovat i terapii s využitím krevních produktů, vakcín, alergenů či rekombinantních proteinů, případně také buněčnou, tkáňovou nebo genovou terapii. Užší pojetí je zaměřeno na regulační orgány a na makromolekulární produkty založené na bílkovinách a nukleových kyselinách.

V revmatologii je využíváno široké spektrum přípravků, z nichž velká část je zaměřena proti různým druhům cytokinů. „Zejména jde o inhibitory TNFα, IL1 a IL6; v současnosti se zvláště v terapii spondyloartritid velmi dobře uplatňuje inhibice IL12/23 a IL17. V osteologii se také už poměrně dlouho využívá inhibice RANK-L pomocí denosumabu," říká prof. P. Horák. Další možností biologické léčby v revmatologii je ovlivnění aktivace buněk. Tak funguje např. protilátka rituximab proti CD20 nebo inhibitor molekul BLyS – belimumab či blokátor kostimulace T-buněk abatacept. Širší využití v tomto oboru naopak zatím nenašla antikomplementová terapie. Snad jen ekulizumab, který účinkuje proti složce komplementu C5, má své místo v léčbě hemolyticko-uremického syndromu. Léčí se také pomocí rekombinantních hormonů (např. teriparatid, dříve byl také používán parathormon).

Biosimilární neznamená generické

Je důležité si ujasnit rozdíly mezi pojmy originální, generické a biosimilární léky. Za přípravky originální se považují nově objevené molekuly, které před uvedením na trh procházejí širokým preklinickým a klinickým výzkumem. Originální léky jsou patentově chráněny 20 let, a to už od začátku preklinických studií, což znamená, že na trhu jsou reálně 8–12 let, než patentová ochrana vyprší. Po uplynutí této doby je možné na trh uvést po chemické i terapeutické stránce identické kopie účinných látek – tyto se označují jako generické léky. „U složitějších léčiv byl vytvořen koncept tzv. biosimilarity, tedy biologicky podobných látek. Když léčivům, která jsou vyrobena biotechnologicky, skončí patentová ochrana, je možno vyrobit biologicky podobný lék, který se označuje jako biosimilární," konstatuje prof. P. Horák. Při uvádění na trh je ale mezi generickými léčivy a léky biosimilárními podstatný rozdíl – biosimilár musí prokázat, že má podobnou účinnost a bezpečnost jako původní léčivá látka. Výrobce biosimiláru totiž vytváří vlastní produkční proces (vlastní buněčná linie, jiný výrobní proces), proto lék nemůže být identickou kopií originálu.

„V některých zemích, např. ve Venezuele či Mexiku, se používá ještě pojem *intended copies*, tedy zamýšlené kopie původních biologických léků. Tyto kopie nesplňují přísná kritéria platná pro biosimilární léky a některé musely být zpětně staženy z trhu kvůli velmi sporné účinnosti a těžkým alergickým reakcím," dodává P. Horák.

Biosimilární léky tedy obsahují podobnou verzi aktivní substance již schváleného biologického léku, musí prokázat svou kvalitu, účinnost a bezpečnost, a jsou používány stejným způsobem jako referenční produkt. „Bio-

similární léky nejsou ve vlastním slova smyslu generika, jejich výrobní proces je mnohem komplexnější, citlivější na změny výrobních procesů a jeho reprodukovatelnost je poměrně složitá," upozorňuje P. Horák. Generika se vyrábějí pomocí chemické syntézy, bez využití biologických procesů v buněčných liniích, a proto je snadnější výsledek reprodukovat.

Biosimilární léky bývají levnější než originál

Biosimilár má v podstatě stejnou sekvenci aminokyselin jako referenční produkt; u složitějších struktur, jako jsou protilátky nebo některé kombinované receptory, se mohou jednotlivá léčiva lišit např. glykosylací. Při uvádění biosimilárního léku na trh je třeba provést komparativní neklinické studie, při nichž je biosimilár srovnáván s referenčním léčivem. I klinické studie, které následně běží, si kladou za cíl porovnat bezpečnost, účinnost a imunogenicitu nového léčiva s originálem. „Lék nesmí být signifikantně horší, ale ani výrazně lepší než originál. Vyšší účinnost je samozřejmě dobrá, ale potom by se lék už nedal označit za biosimilární, šlo by o nové originální léčivo," vysvětluje P. Horák. Biosimilární léky jsou obvykle levnější než originál, proto dochází k jejich užívání z důvodu snížení nákladů na léčbu. Lékárník dokonce může referenční přípravek nahradit biosimilárním i bez vědomí lékaře, ale musí být v souladu s místními lékovými zákony a předpisy. Tento proces je označován jako „automatická" nebo také „nedobrovolná" substituce. „Musím podotknout, že v ČR tento postup není žádným způsobem podporován; a také Evropská léková agentura (EMA) se k němu staví velmi rezervovaně. Pojem, který se objevuje především v USA, je tzv. zaměnitelnost. Znamená to v podstatě naprostou volnost v tom, který lék se stejnou účinnou látkou se zvolí, protože se očekává, že se dosáhne stejného účinku u každého pacienta," objasňuje prof. Horák. Termín uznává FDA, EMA a Evropská komise o něm diskutují. EMA nicméně nevydává žádná doporučení ohledně zaměnitelnosti. Substituční politiky jsou zcela v pravomoci členských států. Pojem zaměnitelnost se nedá ztotožnit s pojmem biosimilarita. FDA, která s termínem zaměnitelnosti nejvíce operuje, striktně rozlišuje mezi ním a pojmem „biosimilarita přípravku".

V EU jsou v současné době biosimilární léky schvalovány a používány. „Mezi nejstarší patří některé hormony, např. somatotropin, ale také některé polysacharidy, jako jsou nízkomolekulární hepariny," připomíná prof. P. Horák. K nejdůležitějším schváleným biosimilárním lékům se dále řadí fúzní proteiny, a především monoklonální protilátky.

Co říkají studie?

Studie ADMYRA, jejíž výsledky byly publikovány v letošním roce, si kladla za cíl především ověřit bezpečnost a funkčnost biosimilárního adalimumabu s originální molekulou. Ukázalo se, že se od sebe zmíněné léky nijak podstatně neliší. V Norsku proběhla poměrně často zmiňovaná studie NOR-SWITCH, do níž bylo zařazeno 490 pacientů s idiopatickými střevními záněty, spondyloartritidou či psoriázou léčených inhibitorem TNFα infliximabem, kteří byli randomizováni do 2 skupin a následně léčeni buď původním referenčním léčivem, nebo novým biosimilárním. K hodnocení výsledků došlo po roce a bylo prokázáno, že mezi oběma skupinami nebyly podstatné rozdíly. „Ve skupině, v níž došlo k výměně léčby, byl efekt v podstatě stejný jako u pacientů, kteří pokračovali s původním léčivem," říká prof. P. Horák.

Další studie se zabývala důkazem zaměnitelnosti originálního referenčního přípravku za konkrétní biosimilární lék. Design studie byl poměrně komplikovaný, s opakovanými změnami léčby v některých skupinách. Studie měla prokázat, zda jsou opakované záměny originálního léku za biosimilár opravdu bezpečné a nejsou spojeny s poklesem efektivity terapie nebo zvýšením imunogenicity. „Důvod, proč vlastně řešíme biosimilární přípravky, je jejich cena. Biologické léky jsou obecně velmi drahé, což vede k tomu, že se dostanou jen k omezenému množství pacientů. Pokud budou biosimilární léky používány více, dostane se optimální léčba k širšímu spektru pacientů," vysvětluje prof. P. Horák.

Zkušenosti s biosimilárními léky – III. interní klinika FN Olomouc

„V naší nemocnici jsme provedli tzv. nemedicínský switch, tedy změnu léčby z jiných důvodů než klinických, z infliximabu (IFX) na biosimilární léčivo," říká prof. P. Horák. Šlo o nemocné s ankylozující spondylitidou, revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou. Nemocní byli na biosimilární IFX převedeni po podepsání informovaného souhlasu a naivním pacientům, tedy těm, kteří ještě nebyli nijak léčeni, byl biosimilár nasazován rovnou. Účinnost i bezpečnost byla hodnocena jako standardní. „Nejčastějšími důvody k ukončení léčby byly neúčinnost nebo alergická reakce nevyžadující hospitalizaci, stejně jako při použití originálního přípravku," poznamenává prof. P. Horák. „Co pro nás však bylo velmi podstatné – s použitím biosimilárního IFX došlo k výrazné finanční úspoře. Během 2 let se podařilo uspořit 18 milionů korun," dodává.

Nocebo efekt?

Bohužel, přechod z originálu na biosimilární lék s sebou může nést vznik tzv. nocebo efektu –pacient očekává horší efekt a nedůvěřuje léčebnému postupu: negativní očekávání vede k úzkosti a aktivaci určitých neurochemických systémů, které zajistí zvýšení produkce cyklooxygenázy či cholecystokininu. V mozku navíc dojde

proLékaře.cz | 10.11.2026

k aktivaci oblastí zpracovávajících bolest. Prostá nedůvěra v lék tak nakonec vede až k signifikantnímu snížení účinnosti léčby a vyšší frekvenci nežádoucích účinků. „Při posílení komunikačních technik a důkladnějším vysvětlování pacientům, o co vlastně jde, bylo přežívání na biosimilární léčbě výrazně lepší než při použití zcela standardních komunikačních postupů," poznamenává k tématu prof. P. Horák.

Evropská liga proti revmatismu (EULAR) vydala doporučení, která se zabývají biosimilárními léky v revmatologii. „Hlavním požadavkem je, aby se použitím biosimilárních léků signifikantně snížila cena léčby a zlepšila její dostupnost pacientům," opakuje prof. P. Horák. Biosimilární lék by se měl podávat stejným způsobem jako originál a mezi ním a originálem nesmí být signifikantní rozdíl v imunogenicitě. V doporučení EULAR je také zdůrazněna role pacienta a to, že musí být o změně terapie dostatečně informován. K opakovaným změnám z originálu na biosimilární léčivou látku (a naopak) se organizace staví spíše skepticky. „Ačkoliv jisté studie tyto situace zkoumají, dat zatím není dost na to, aby bylo možno rozhodnout, že je tento postup opravdu bezpečný," vysvětluje prof. P. Horák.

Přichází první evropský biosimilár k léčbě osteoporózy!

Rekombinantní lidský teriparatid (TRP) je biologicky aktivní fragment paratyroidního hormonu produkovaný pomocí bakterie *Escherichia coli*. Jeho uvedení na trh v roce 2003 zahájilo v osteologii éru biologické léčby. S vypršením patentové ochrany originálního přípravku začíná éra nová – biosimilární – jejíž „vlajkovou lodí" se stává přípravek Terrosa. „Přestože biosimiláry se do osteologie začaly zavádět poměrně nedávno, historie jejich vývoje je mnohem delší – v EU byly směrnice umožňující jejich používání schváleny už v roce 2004," připomíná doc. I. Takács.

Základním principem ve vývoji biosimilárního produktu je jeho komparabilita s referenčním lékem. „Srovnatelnost obou léčiv je prokazována ve všech fázích vývoje, na úrovni jak neklinických, tak i klinických studií. Je nutné dokázat, že kvalita biosimilárního léku je stejná jako kvalita originálu," říká I. Takács. Je však třeba konstatovat, že regulační mechanizmy zabývající se kontrolou vývoje biosimilárních produktů se stále vyvíjejí, a to hlavně z důvodu rapidního rozvoje biotechnologií, analytických věd a také s narůstajícím množstvím zkušeností s používáním biosimilárních léčiv v posledních 15 letech.

Vývoj byl velmi specifický

„Co se týče komparativních studií pro biosimilární TRP, tedy pro přípravek Terrosa, byly designovány tak, aby odpovídaly nejnovějším regulačním požadavkům," poznamenává doc. I. Takács. V doporučení EMA stojí, že při splnění specifických podmínek nemusí být v případě schvalování biosimilárů nutná konfirmační klinická studie. „Specifickými podmínkami se myslí případy, u nichž je podobná účinnost a bezpečnost odvoditelná podle výrazné podobnosti fyzikálně-chemických charakteristik, biologické aktivity a farmakokinetického (FK) nebo farmakodynamického (FD) profilu mezi biosimilárem a referenčním produktem," vysvětluje doc. I. Takács.

Tyto specifické podmínky mohou nastat jen u jednoduchých molekul s velmi dobře definovaným mechanizmem funkce, u nichž navíc existuje nemalé množství dat porovnávající kvalitu obou léčiv. „Biosimilární TRP splňuje všechna tato kritéria," upozorňuje doc. I. Takács.

Terrosa je molekulou, která obsahuje 34 aminokyselin a svou velikostí se řadí na pomezí malých molekul a velkých biologik. Pro porovnání – se svou hmotností 4 118 Da je výrazně větší než molekula aspirinu (180 Da), o něco menší než inzulin (5 808 Da) a rozhodně mnohem menší než monoklonální protilátky, jejichž velikost se pohybuje řádově kolem 150 tisíc Da. Díky malé velikosti a jednoduché struktuře je lék Terrosa přístupný podrobné charakteristice na analytické úrovni. Molekula navíc neprochází žádnými posttranslačními úpravami. „Všechny tyto charakteristiky ukazují, že vývoj léčiva Terrosa je perfektním kandidátem pro tento specificky zaměřený přístup," zdůrazňuje doc. I. Takács.

Jako srovnávání otisků prstů

Co to ale v praxi znamená – jak vývoj přípravku Terrosa vypadal? U biosimilárních produktů se obvykle postupuje od fyzikálně-chemické charakteristiky k charakterizování funkce; následně musí lék projít komparativními farmakokinetickými a farmakodynamickými (FD/FK) studiemi a poté vstupuje do studií fáze III. „Podle fyzikálně-chemické a funkční charakteristiky léčiva Terrosa mohla být jeho biosimilarita k TRP ověřena bez nutnosti klinických studií fáze III. Strukturní a funkční podobnosti byly mezi originálním TRP a léčivem Terrosa ověřovány způsobem, který připomíná srovnávání dvou vzorků otisků prstů. Zaměřili jsme se na složení molekuly, její strukturu, čistotu, biologickou aktivitu a afinitu k daným receptorům," vysvětluje doc. I. Takács.

Při porovnávání aminokyselinové sekvence originálního a biosimilárního TRP pomocí peptidového mapování bylo zjištěno, že jsou v tomto ohledu obě molekuly zcela identické. „Pro zjištění primární struktury a struktury vyšších řádů jsme využili nukleární magnetické rezonance. Zjištěná spektra ukázala mezi léčivem Terrosa a originálním TRP vysokou míru podobnosti jak v primární, tak ve vyšších stupních struktury," říká doc. I. Takács. Z grafického znázornění lze vyčíst, že se struktury obou molekul prakticky úplně překrývají. Velmi obdobně dopadlo srovnání z hlediska čistoty těchto dvou léčiv.

Afinita k receptorům se u obou produktů taktéž ukázala jako vysoce srovnatelná. Co se týče biologické aktivity, ta byla měřena pomocí UMR-buněčných linií UMR106 a Saos2, a v obou případech se u obou léků ukázala jako v podstatě shodná. V případě UMR106 šlo o zvířecí linii, buněčná linie Saos2 je naproti tomu lidská.

Pomocí všech těchto in vitro srovnávacích metod bylo prokázáno, že Terrosa a původní TRP jsou z kvalitativního hlediska zcela srovnatelné.

Výsledky in vivo studií

„Nyní se krátce zmíníme o neklinických in vivo studiích. Ačkoliv dnes už nejsou ve všech případech u biosimilárů in vivo studie vyžadovány, přípravek Terrosa se ocitl v této neklinické fázi přesně v době, kdy se měnila doporučení pro biosimilární léčiva; z tohoto důvodu bylo vedeno několik studií na zvířatech," vysvětluje doc. I. Takács.

První provedenou studií byla 4týdenní FD/FK studie na Sprague-Dawley krysách. Podávání obou produktů vedlo ke srovnatelným hodnotám BMD (bone mineral density). Další studie, také o délce 4 týdnů, se zaměřila na srovnání toxicity a imunogenicity obou léčiv. „Oba léky byly dobře tolerovány a léčba nebyla spojena s žádnými nežádoucími účinky, kromě těch, které jsou už známy. Žádný relevantní rozdíl z hlediska výskytu protilátek také nebyl zaznamenán," dodává doc. I. Takács. Žádný ze vzorků také nezpůsoboval neutralizaci antiTRP protilátek.

Klinická komparabilita obou léčiv byla demonstrována pomocí jedné FD/FK studie. Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, komparativní studii. Bylo do ní zahrnuto 54 zdravých dobrovolnic. Dostávaly vždy jeden den jednu 20μg dávku Terrosa či originálního TRP následovanou jednodenní wash-out periodou. Oba léky byly podávány pomocí příslušných injekčních per. Primární cíle byly zaměřeny na zjištění maximální koncentrace a délku trvání expozice u dobrovolnic, sekundární na čas do dosažení maximální koncentrace a biologický poločas. Jako farmakodynamický parametr byla zvolena hladina sérového kalcia. Během celé studie byla také monitorována bezpečnost.

„Farmakokinetické měření ukázalo, že hodnoty TRP v plazmě po jednotlivém injekčním podání léku Terrosa a originálního produktu byly v podstatě shodné," ukazuje dále doc. I. Takács. Velmi podobná farmakodynamická odpověď plazmatické hladiny kalcia ještě podpořila tvrzení, že jsou oba léky klinicky komparabilní. „Byly zjištěny výsledky, které vykazovaly 99,9% shodu," zdůrazňuje doc. I. Takács.

Jak je to s nežádoucími účinky?

V souvislosti s užíváním obou léčiv nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí události. Bezpečnostní profily obou látek jsou velmi podobné, bez větších rozdílů v typu nebo frekvenci nežádoucích účinků. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jak u přípravku Terrosa, tak u originálního TRP, patřily poruchy trávení, poruchy nervového systému a erytém v oblasti vpichu léčiva.

Díky zjištění vysoce podobných profilů obou léčiv v preklinických studiích a s ohledem na výsledky studií porovnávajících bioekvivalenci, získal přípravek Terrosa v roce 2017 od EMA marketingovou autorizaci.

Nejnovější klinická studie fáze III, která proběhla v Japonsku, znovu potvrdila srovnatelnou účinnost a bezpečnost produktu Terrosa a originálního léčiva. Do studie byli zařazeni muži a postmenopauzální ženy se zvýšeným rizikem fraktur. Celkově se studie účastnilo 250 osob. Primárním cílem bylo zjištění procentuální změny BMD v oblasti obratlů L_1–L_4. Sekundární cíle zaměřené na účinnost byly změny BDM v oblasti krčku femoru a změny P1NP v séru a také přítomnost vertebrálních a nonvertebrálních fraktur. Z oblasti bezpečnosti se studie zabývala laboratorními testy, změnami hmotnosti, ECG a samozřejmě vitálními funkcemi. Terapeutická ekvivalence obou léčiv byla demonstrována pomocí srovnání procentuální změny LS BDM v 52. týdnu léčby.

Rozdíl mezi výsledky skupiny pacientů užívajících produkt Terrosa a nemocných s nasazeným originálním TRP byl pouhých 0,65 %. Studie též ukázala, že obě látky mají vysoce podobné bezpečnostní profily. „To hlavní, co však tato studie přinesla, byla data o imunogenicitě – měření týkající se protilátek proti léku a neutralizujících protilátek," zdůrazňuje doc. I. Takács. Terrosa byl totiž první biosimilár schválený bez nutnosti dodání dat týkajících se jeho imunogenicity. A výsledek studie? „U žádného z pacientů ve skupině s léčivem Terrosa se nevytvořily antiTRP protilátky," říká doc. I. Takács.

Dnes je produkt Terrosa vyráběn v Německu a Maďarsku a díky širokému spektru veskrze pozitivních dat smí být bez potíží užíván pacienty v celé EU. „Věřím, že na základě všech těchto uvedených důkazů o funkčnosti a kvalitě tohoto biosimilárního přípravku bude lék Terrosa používán k léčbě osteoporózy stále více," uzavírá doc. I. Takács.

Literatura

1. Takács I, Jókai E, Kováts DE et al. The first biosimilar approved for the treatment of osteoporosis: results of a comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic study. Osteoporos Int 2019; 30(3): 675–683. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198–018–4741–0>.

2. Kovács P, Schäfer T, Háda V et al. Comparative Physicochemical and Biological Characterisation of the Similar Biological Medicinal Product Teriparatide and Its Reference Medicinal Product. BioDrugs 2020; 34(1): 65–75. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259–019–00386-x>.

3. Hagino H, Narita R, Yokoyama Y et al. A multicenter, randomized, rater-blinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar RGB-10 and reference once-daily teriparatide in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2019; 30(10): 2027–2037. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198–019–05038-y>.