

Stav Udruženja inovativnih proizvođača lijekova u Bosni i Hercegovini (UIPL) o biološki sličnim lijekovima

Biološki lijekovi predstavljaju revolucionaran tretman u liječenju pacijenata, pružajući dodatne i efikasne terapije za veliki broj akutnih i hroničnih oboljenja.

Mnogi od ovih lijekova su značajno doprinijeli liječenju različitih stanja i bolesti, postavili nove terapijske ciljeve i omogućili bolji kvalitet života bolesnicima.

Teret hroničnih i malignih bolesti u svijetu se povećava, te je od izuzetnog značaja takvim bolesnicima obezbijediti pristup efikasnim, sigurnim, kvalitetnim, modernim i finansijski dostupnim terapijskim opcijama.

Biološka terapija dala je veliki doprinos liječenju teških oboljenja, ali i otvorila mnoga pitanja.

Preporuke za upotrebu bioloških lijekova daju i pojedina strukovna udruženja uzimajući u obzir njihovu efikasnost, sigurnost, ali i isplativost. Proces proizvodnje, registraciju i aspekte kliničke primjene biološki sličnih lijekova uređuju kompetentni autoriteti kao što su vodiči i smjernice Evropske agencije za lijekove (EMA) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Ipak, odluka o mnogim pitanjima u vezi sa propisivanjem, izdavanjem i primjenom biološki sličnih lijekova je prepuštena nacionalnim regulatornim i zdravstvenim tijelima.

Ovaj dokument predstavlja osnovne stavove i postavlja principe UIPL u vezi sa inovativnim biološkim lijekovima i biološki sličnim lijekovima.

Šta je biološki lijek?

Biološki lijek je lijek koji sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene ili su izvedene iz biološkog materijala (ljudskog, životinjskog ili mikrobiološkog)¹. Biološki lijekovi su značajno veći od malih molekula, te posjeduju veoma kompleksnu molekularnu strukturu i način djelovanja. Takođe, proizvodnja bioloških lijekova vrši se iz živih organizama i sam proces proizvodnje je vrlo složen. Procesi u živim ćelijama se ne kontrolišu jednostavno kao hemijske reakcije, niti ih je moguće uvijek identično reproducirati.

Kritične tačke u njihovoj proizvodnji su izbor ekspresijskog sistema, proces izolacije, prečišćavanje formulacije (zahtjevi dobre proizvođačke prakse), kao i posebni zahtjevi kada je riječ o načinu i uslovima transporta i čuvanja (zahtjevi dobre distributivne prakse)¹, što je u *vlasništvu* svakog proizvođača, te zahtijeva ogromno znanje, iskustvo, ulaganje i vrijeme za razvoj i održavanje.

Biološki sličan lijek (eng. *biosimilar*) je lijek biološkog porijekla sličan referentnom lijeku biološkog porijekla, koji ne ispunjava uslove za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla¹.

Biosimilar sadrži verziju aktivne supstance već odobrenog originalnog biološkog lijeka (referentni medicinski proizvod) u Evropskoj uniji (EU), uključujući i Norvešku, Island i Lihtenštajn¹⁰.

Potrebno je da biološki sličan lijek pokaže sličnost sa originalnim biološkim lijekom u pogledu kvaliteta, biološke aktivnosti, sigurnosti i efikasnosti, a na temelju sveobuhvatnih kliničkih studija komparabilnosti¹

Dosadašnja saznanja ukazuju da su biosimilar i zapravo biološki **slični lijekovi**, odnosno da su usporedivi **a ne identični sa referentnim (inovativnim) lijekom, te da nisu generičke verzije tog lijeka.**²

Razlog je upravo kompleksna struktura molekula i komplikovan proizvodni proces koji je teško u potpunosti ponoviti. Na klinički učinak bioloških lijekova veliki uticaj ima proces proizvodnje⁴.

Regulatorni okviri za biološki slične lijekove

Autorizacija, odnosno davanje dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka u promet radi se na principu “korak po korak” (eng. *step by step; case by case*)¹.

Potrebno je da za biološki sličan lijek bude dostavljena potpuna dokumentacija o kvalitetu, dokumentacija sa skraćenim komparativnim nekliničkim podacima i plan upravljanja rizikom, odnosno da bude pokazana i dokazana komparabilnost sa referentnim lijekom (poređenje sa biološkim referentnim lijekom za svaku indikaciju i dozu)¹.

„Korak po korak“ se preporučuje kroz razvojni program, počevši od sveobuhvatne fizičko-hemijske i biološke karakterizacije. Razina i priroda ne-kliničkih *in vivo* studija i kliničkih ispitivanja koja se izvode, ovise o nivou dokaza dobijenih u prethodnom koraku, uključujući robusnost fizičko-hemijskih, bioloških i ne-kliničkih *in vitro* podataka¹⁰. Generalno, cilj kliničkih podataka je rješavanje neznatnih razlika prikazanih u prethodnim koracima i potvrđivanje usporedivih kliničkih učinaka biosimilara i referentnog proizvoda. Klinički podaci ne mogu se koristiti za opravdavanje bitnih razlika u atributima kvaliteta.¹⁰

Svi biotehnoški lijekovi, uključujući i biološki slične lijekove, imaju različit polazni materijal i različite procese proizvodnje, što znači da imaju različite karakteristike koje ne moraju biti pokazane u konvencionalnim kliničkim studijama, kao što su rijetke neželjene reakcije na lijek, a posebno događaji koji su imunološki posredovani (npr. akutne infuzijske reakcije, anafilaktički šok ili latentne kao što su gubitak podnošljivosti ili kliničkog odgovora).

U tome je i ključna razlika koja je uticala na to da se ustanovi regulativa koja biološki slične lijekove posmatra i procjenjuje na drugačiji način u odnosu na konvencionalne generičke lijekove.

Izdavanje dozvole za biološki sličan lijek u Bosni i Hercegovini je regulisano “Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet” (Sl. glasnik BiH 75/11), te dodatno opisano “Uputstvom za razumijevanje sličnosti i razlika bioloških lijekova i biološki sličnih lijekova” (18.08.2014. <http://www.almbih.gov.ba/dokumenti/upustva-vodici/>).

UIPL podržava unaprijeđenje regulatornog okvira za uvođenje biološki sličnih lijekova i aktivno je angažovano u dijalogu zainteresovanih strana. Takvi okviri pomoći će da se osigura dosljedan i visok nivo zaštite javnog zdravstva koji se odnosi na biološki slične lijekove po istom osnovu kao i za inovativne i originalne lijekove. Osim toga, naše je snažno uvjerenje da propisi koji se odnose na biološki slične lijekove ne trebaju ometati nego podsticati inovativna istraživanja novih lijekova.

Ipak, značajno je osigurati da se biološki slični lijekovi propisuju iz kliničkih razloga, a ne isključivo u cilju postizanja unaprijed pretpostavljenog smanjenja troškova terapije. Odluku o uvođenju biološke terapije treba temeljiti na čvrstim medicinskim dokazima pri čemu dobrobit bolesnika mora biti na prvom mjestu.

UIPL daje sljedeće preporuke koje pokrivaju oblasti u kojima je neophodno angažovanje regulatornih tijela, institucija sistema i zdravstvenih radnika koji propisuju ili izdaju biološki slične lijekove:

Preporuka 1

Pribavljanje dozvole za stavljanje biološki sličnih lijekova u promet

Ocjena kvaliteta/ efikasnosti/ sigurnosti lijeka u EU provodi se na najvišem naučnom, stručnom i regulatornom nivou, u koju su uključeni stručnjaci iz svih zemalja članica Evropske unije.

Uz zahtjev za davanje dozvole za stavljanje u promet biološki sličnog lijeka u BiH, koji je dobijen biotehnoškim postupkom, neophodno je priložiti dokaz da je lijek registrovan u EU, odnosno da je dobio dozvolu za stavljanje u promet izdatu od strane Evropske komisije, na osnovu pozitivne ocjene o kvalitetu/ efikasnosti/ sigurnosti i odnosa korist/ rizik koju je dala Evropska agencija za lijekove (EMA).

Stoga, svi biološki slični lijekovi za koje se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje u promet u BiH trebaju biti prethodno odobreni u EU centralizovanim postupkom kod EMA-e, kako bi se izbjegla mogućnost ulaska na tržište BiH biološki sličnih lijekova neprovjerenog kvaliteta/ efikasnosti/ sigurnosti, što može ugroziti zdravlje pacijenata kojima je neophodna takva terapija.

Potencijalna zamjena referentnog biološkog lijeka, proizvodom koji prethodno nije odobren od strane EMA, predstavlja najveću razinu rizika za sigurnost pacijenta.⁹

Preporuka 2

Ekstrapolaciju indikacija za biološki slične lijekove nacionalno regulatorno tijelo bi trebalo procjenjivati od slučaja do slučaja

Kako biološki slični lijekovi nisu identični sa originalnim biološkim lijekom, ne može se pretpostaviti niti da će imati istu sigurnost i efikasnost u svim indikacijama kao originalni lijek.

Da bi se dobilo odobrenje regulatornog tijela u BiH, potrebno je da podnosilac zahtjeva za biološki sličan lijek dostavi dovoljne naučno opravdane podatke na osnovu kojih bi mogao zahtijevati ekstrapolaciju za svaku od indikacija u kojima ne postoje klinički podaci za sam biološki sličan lijek. Svako takvo odobrenje mora biti potvrđeno i odgovarajućim postmarketinškim praćenjem i farmakovigilancom u kliničkoj primjeni lijeka.

Stoga se i za ekstrapolaciju indikacija preporučuje razmatranje za svaki slučaj zasebno, u zavisnosti od vrste proizvoda, indikacije, mehanizma djelovanja i sveukupnih dokaza koje dostavi podnosilac.

Preporuka 3

Propisivanje bioloških i biološki sličnih lijekova treba se odvijati na način koji osigurava sljedivost

Da bi se osiguralo praćenje farmakovigilance (PV), potrebno je poduzeti sve odgovarajuće mjere kako bi se jasno identifikovao svaki primijenjeni biološki lijek koji je predmetom sumnje na neželjenu reakciju, te obezbijedilo izvještavanje i praćenje u odnosu na njegovo zaštićeno ime (eng. *brand name*) i broj serije¹¹.

Propisivanje prema zaštićenom nazivu onemogućiti će automatsku zamjenu (slobodnu ili direktnu zamjenu) ili nehotičnu među-zamjenu ovih lijekova, prilikom izdavanja od strane farmaceuta.

Preporuka 4

Ne preporučuje se automatska/ direktna zamjena originalnog biološkog lijeka biološki sličnim lijekom, i obrnuto.

Automatska zamjena se definiše kao praksa zamjene jednog lijeka drugim ekvivalentom i međusobno zamjenjivim lijekom na nivou farmaceuta, bez konsultacije ordinirajućeg ljekara³ i trenutno nije praksa u zemljama EU.

Automatska zamjena/ direktna zamjena može uticati na sigurnost liječenja i otežati postmarketinško praćenje, jer nedvojbeno identifikacija primijenjenog lijeka je neophodna kako bi se osigurao odgovarajući PV nadzor.

Iako biološki sličan lijek u osnovi može imati iste indikacije kao referentni biološki lijek, ovi lijekovi se ne mogu direktno međusobno zamjenjivati¹, odnosno dobivanje autorizacije od strane EMA ne uključuje preporuku o tome da su biološki lijekovi međusobno zamjenjivi. Politike zamjenjivosti lijekova su u nadležnosti država (nacionalnih regulatornih tijela).

Međusobna zamjena (eng. *interchangeability*) se jedino smije dogoditi pod nadzorom i uz saglasnost ordinirajućeg ljekara, a pacijenta treba uputiti da sve nedoumice i pitanja oko promjena u terapiji razjasni sa svojim ljekarom. Originalni biološki lijek koji se pokazao efikasnim i sigurnim ne bi trebalo automatski mijenjati sličnim biološkim lijekom i obrnuto, zbog mogućnosti pojave neželjenih djelovanja (npr. pojačana imunogenost, smanjena efikasnost ili problemi vezani za sigurnost).⁶

Ukoliko originalni lijek daje zadovoljavajuće rezultate liječenja, niža cijena drugog lijeka (biosimilara) ne smije biti razlog za promjenu efikasne terapije.⁵

Preporuka 5

Pacijenti bi trebali biti informisani o terapiji koju dobijaju i konsultovani ukoliko dođe do izmjena u njihovoj terapiji

Pacijenti imaju pravo da budu informisani o terapiji koju dobijaju, da budu konsultovani i donesu informisanu odluku prilikom izmjena u terapiji.

Odnos između pacijenta i zdravstvenog radnika od ključnog je značaja je za osiguravanje najboljih odluka o liječenju/ skrbi i zdravstvenih ishoda za svakog pacijenta. Bitno je da se sve raspoložive terapijske opcije temeljito raspravljaju i da zdravstveni stručnjaci osiguraju da pacijenti razumiju mogućnosti, te relativne koristi i rizike liječenja. Odluke o terapiji trebale bi se temeljiti na zajedničkom dogovoru/ pristanku.

Takođe, konsultacije sa ordinirajućim ljekarom osiguraće da pacijenti budu svjesni prednosti i nedostataka svakog pojedinačnog lijeka i da budu pripremljeni na potencijalne neželjene reakcije koje se mogu javiti tokom terapije.

Odluka o promjeni terapije nikada ne bi smjela da se bazira samo na troškovima.⁵ Ordinirajući ljekar mora biti u mogućnosti da donese odluku o terapiji na osnovu odgovarajuće kliničke procjene, zasnovane na relevantnim dokazima i razmatrajući specifične potrebe svakog pacijenta.

Preporuka 6

Konkursi javnih nabavki (tenderi) za biološke lijekove ne bi se trebali raspisivati na način da omogućavaju liječenje samo jednim od ovih lijekova

Ordinirajući ljekari bi trebali obratiti posebnu pažnju prilikom propisivanja bioloških lijekova te prilagoditi izbor terapije potrebama svakog pojedinačnog pacijenta, jer svaki biološki lijek ne mora biti pogodan za sve pacijente. Isto tako, ljekarima mora biti omogućen izbor kako bi u dogovoru s pacijentom, mogli donijeti odluku o adekvatnoj terapiji koja je u skladu sa specifičnim potrebama pojedinačnog pacijenta.

U skladu s prethodno navedenim činjenicama, prilikom raspisivanja tendera za biološke lijekove moraju se uzeti u obzir potrebe, kako već postojećih pacijenata na nekoj određenoj biološkoj terapiji, tako i novih pacijenata.

Da bi se osigurala mogućnost izbora lijeka, potrebno je u tenderskim specifikacijama za biološke lijekove odvojiti stavke za referentni (originalni) biološki lijek, te za svaki biološki sličan lijek ponaosob, registrovan i dostupan u datom trenutku. Time bi se izbjegla mogućnost međusobne zamjene ovakvih lijekova, s referentnog na biološki sličan lijek i obrnuto, kao i između samih biološki sličnih lijekova.

Sažetak

- Biološki lijekovi su kompleksniji od malih molekula te za njih moraju postojati opsežni i jasni regulatorni zahtjevi;
- Biosimilari bi trebali biti odobreni u skladu sa naučnim, rigoroznim pravilima za odobravanje takvih lijekova, čime se osigurava da nema značajnih kliničkih razlika između biosimilara i njegovog referentnog proizvoda u pogledu kvaliteta, sigurnosti i efikasnosti. Potrebno je voditi se smjericama koje propisuju SZO i EMA;
- Svi biološki slični lijekovi za koje se podnosi zahtjev za davanje dozvole za stavljanje u promet u BiH trebaju biti odobreni u EU centralizovanim postupkom kod EMA-e, kako bi se izbjegla mogućnost ulaska na tržište BiH biološki sličnih lijekova neprovjerenog kvaliteta/ sigurnosti/ efikasnosti, što može ugroziti zdravlje pacijenata kojima je neophodna takva terapija;
- Pacijenti bi trebali imati pristup najboljoj individualnoj terapiji;
- Ordinirajući ljekar treba uvijek imati mogućnost izbora kod odluke koji biološki proizvod treba propisati za liječenje pacijenta;

- Kao podrška prijavljivanju neželjenih događaja na lijekove, odgovarajući farmakovigilancijski sistemi moraju biti implementirani, uključujući i zahtjev za propisivanje po zaštićenom nazivu proizvoda, kao i prijavljivanje na osnovu zaštićenog naziva proizvoda i broja serije za sve biološke lijekove;
- Pravedna i *zdrava* konkurencija na farmaceutskom tržištu bioloških lijekova je ključ uštede finansijskih sredstava svakog zdravstvenog sistema, što će doprinijeti održivosti istog, te poticati inovacije;

Definicije

- **Biološki lijek** je lijek koji sadrži jednu ili više aktivnih supstanci koje su napravljene ili su izvedene iz biološkog materijala (živih ćelija).
- **Generički lijek** je lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance u istom farmaceutskom obliku s referentnim lijekom i čija je suštinska sličnost s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti odnosno bioekvivalencije, osim kada to na osnovu naučno prihvaćenih smjernica nije potrebno.
- **Biološki sličan lijek** je lijek biološkog porijekla sličan referentnom lijeku biološkog porijekla (sadrži verziju aktivne supstance tog lijeka), koji ne ispunjava uslove za generički lijek u odnosu na razlike u sirovinama i razlike u procesima izrade tog biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla.
- **Nekomparabilni biološki lijekovi** (eng. *non-comparable biologic medicines*) su pretpostavljene/ namjerne kopije referentnog proizvoda, koji su odobreni i uvedeni na tržište prije implementacije smjernica za izdavanja dozvole za stavljanje u promet za biosimilare, zasnovane na naučnim saznanjima⁷.
Nekomparabilni biološki lijekovi ne zadovoljavaju kriterije SZO i EMA definisane za biosimilare. Za njih nije dokazano da su slični originatoru u smislu kvaliteta, nekliničkih svojstava, kao ni u smislu sigurnosti primjene i efikasnosti u tzv „*head-to-head*“ komparativnim studijama.
Ove proizvode ne treba smatrati biosimilarima, osim ukoliko se ne obezbijedi dovoljno dokaza o sličnosti sa referentnim proizvodom.
- **Automatska zamjena** - definiše se kao praksa zamjene jednog lijeka drugim ekvivalentom i međusobno zamjenjivim lijekom na nivou farmaceuta, bez konsultacije ordinirajućeg ljekara³
- **Međusobna zamjenjivost** - praksa zamjenjivanja jednog lijeka drugim od kojeg se očekuje da postigne isti klinički učinak bez značajnog rizika za pacijenta, na inicijativu ili uz pristanak propisivača³

Reference

1. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, "Biološki lijekovi i biološki slični lijekovi - uputstvo za razumijevanje sličnosti i razlika" 18.08.2014.
2. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: current status. Int J App Basic Med Res.2014;4:63-66.
3. Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. Semin Oncol. 2014;41(suppl 1):S3-S14.
4. WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 19-23.10.2009.
5. Vodič za upalne bolesti crijeva za BiH, Asocijacija gastroenterologa i hepatologa Bosne i Hercegovine - 2015
6. PREPORUKE UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE ZA LEČENJE BIOLOŠKI SLIČNIM LEKOVIMA (biosličnim lekovima; biosimilarima; biosimilarsima) <http://www.ures.org.rs/images/preporuke/preporuke.pdf> (pristupano stranici 20.04.2017.)
7. IFPMA Policy Statement 2014 (pristupano stranici 20.04.2017.)
http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/02/Non-comparable_Biotherapeutic_Products_English_02.pdf
8. EFPIA Policy Principles for Off-patent Biologic Medicines in Europe, 28.09.2015.
9. EFPIA Considerations for physicians on switching decisions regarding biosimilars (pristupano stranici 20.04.2017.) <http://www.efpia.eu/documents/250/48/Considerations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars>
10. European Medicines Agency (EMA): Guideline on similar biological medicinal products, 23.10.2014.
11. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council, 06.11.2001.