

# VODIČ UDRUŽENJA HEMATOLOGA I TRANSFUZIOLOGA FEDERACIJE BIH O UPOTREBI BIOSIMILARA

Autori: Azra Jahić, Aida Čustović Arnautović, Alma Sofo Hafizović, Ferida Čolaković, Nada Škobić Bovan

Skorija dostupnost biološki sličnih lijekova (biosimilara) je rezultat isticanja patenta prve generacije biotehnoških lijekova, a koji teoretski mogu smanjiti direktne troškove liječenja i postati dostupnijim većem broju pacijenata.

Međutim, trenutno su dostupni klinički podaci na relativno malom broju pacijenata i ne pružaju dovoljno informacija koje se tiču dugotrajne efikasnosti i sigurnosti ili učestalosti rijetkih neželjenih događaja biosimilara. Zbog važnosti uvođenja biosimilara u liječenje i ograničenih trenutnih saznanja njihove efikasnosti i sigurnosnog profila, smatramo da je obaveza da usvojimo Vodič Udruženja hematologa i transfuziologa Federacije Bosne i Hercegovine o njihovoj primjeni.

## Uvod

Biološki lijekovi su lijekovi koji se proizvode u živim ćelijama, a koji sadrže jednu ili više aktivnih supstanci koje su napravljene ili su izvedene iz biološkog materijala.

U biološke lijekove spadaju: krv i derivati plazme, vakcine, alergeni, rekombinantni humani proteini, rekombinantna monoklonska antitijela i proizvodi ćelijske i genske terapije.

Biološki lijekovi su kompleksnog sastava i kompleksnog načina proizvodnje, što može imati za posljedicu različitost (varijabilnost) molekula aktivne supstance, naročito u različitim proizvodnim serijama lijeka. Zbog navedene kompleksnosti i specifičnosti, biološki lijekovi su potencijalno imunogeni. Kritične tačke u njihovoj proizvodnji su izbor ekspresijskog sistema, process izolacije, prečišćavanje formulacije, koje su sve jedinstvene i vlasništvo su inovatora. Kritične tačke također predstavljaju i način i uslovi transporta i čuvanja bioloških lijekova.

## Šta je biološki sličan lijek?

Biološki sličan lijek – eng. biosimilar medicine (similar biological medicinal products) 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 porijekla. Biološki sličan lijek i je

svojom kvalitetom, učinkovitošću i sigurnosnim profilom sličan, ali ne identičan originalnom lijeku.

Kod velikih molekula kao što su biološki lijekovi, proces proizvodnje je ključni faktor u dobivanju molekule željenih fizičko-hemijskih, ali i farmakoloških osobina. Proizvođač biološki sličnog lijeka nema pristup proizvodnoj dokumentaciji referentnog lijeka, te su u svakom koraku proizvodnje moguće manje ili veće izmjene koje mogu uticati na osobine konačnog proizvoda, uključujući njegovu kliničku sigurnost i efikasnost. Zbog svega navedenog, biološki sličan lijek nije isto što i generički lijek, a originalni biološki lijek s istim nezaštićenim nazivom zove se referentni lijek.

Odluku o uvođenju biološke terapije treba temeljiti na čvrstim naučnim medicinskim dokazima pri čemu dobrobit bolesnika mora biti na prvom mjestu. Postoje mišljenja o značajnom potencijalu biosimilara u smanjenju troškova zdravstvene zaštite, na sličan način kako su ostvarene uštede uvođenjem generičkih lijekova. Unatoč ovim optimističnim predviđanjima, ne mogu se zanemariti visoki troškovi proizvodnje biološki sličnih lijekova i kliničkih ispitivanja bioekvivalence u procesu registracije. Pretpostavlja se da će biosimilari na tržištu ipak biti jeftiniji od referentnog lijeka što bi biološku terapiju činilo dostupnijom za bolesnike.

Biološki lijekovi podliježu posebnim uvjetima registracije i dobivanja dozvole za promet. Evropska komisija za lijekove (EMA) prva je postavila pravne okvire i regulatorni put za biološki slične lijekove. 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 dokazana komparabilnost s referentnim lijekom (usporedba s biološkim referentnim lijekom za svaku indikaciju i dozu). Agencije za lijekove također propisuju poseban režim farmakovigilance biološki sličnih lijekova. Kod prijave neželjenih efekata navodi se puno zaštićeno ime lijeka, nezaštićeno ime i broj serije.

U Bosni i Hercegovini, dobivanje odobrenja za stavljanje u promet biološki sličnih lijekova je regulisano Pravilnikom o postupku i načinu davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet. Prema tom pravilniku, zahtjev za biološki sličan lijek koji ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka, treba da sadrži:

- vlastite podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka, odnosno o kvalitetu lijeka;
- pozivanje na podatke o pretkliničkom, odnosno, farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i podatke, odnosno, rezultate odgovarajućih pretkliničkih, odnosno, farmakološko-toksikoloških ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek;
- pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka i podatke, odnosno, rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek.

Potpuna dokumentacija za dobivanje odobrenja za promet biološki sličnih lijekova u BiH treba sadržavati dodatne podatke o provedenim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima u svrhu dokazivanja sličnosti dvaju bioloških lijekova.

U skladu sa administrativnom regulativom Američke agencije za hranu i lekove (FDA) i Evropske medicinske agencije (EMA), registracija biosličnih lijekova dozvoljena je svuda u svijetu, ali je donošenje odluke o njihovoj primjeni ostavljeno stručnoj odgovornosti ljekara. Zbog toga je više nacionalnih udruženja ljekara zauzelo stavove u kojima, na osnovu medicinskih dokaza i iskustava u praksi, najčešće ne podržavaju: a) mogućnost automatskog prenošenja odobrenja upotrebe sa indikacije za koju je potvrđena biosličnost, na ostale indikacije odobrene za originalni biološki lijek; b) zamjenu originalnog biološkog lijeka biosličnim lijekom u kliničkoj praksi.

## **Stav Udruženja hematologa i transfuziologa Federacije Bosne i Hercegovine o primjeni biološki sličnih lijekova**

Uvođenje biološke terapije mora biti indicirano na osnovu smjernica, a odluka o odabiru postupka liječenja, kao izbor terapije mora biti utemeljena na jasnim naučnim dokazima, uz informisanje i pristanak pacijenta. S obzirom na ograničene podatke o primjeni biološki sličnih monoklonalnih antitijela neophodno je voditi se sljedećim smjernicama:

### **1. REGISTRACIJA BIOLOŠKI SLIČNIH LIJEKOVA**

Smatramo da Agencija za lijekove Bosne i Hercegovine treba da prihvati zahtjev za registraciju samo onih biološki sličnih lijekova koji su već registrovani od strane EMA-e.

### **2. EFIKASNOST I SIGURNOST**

Biološki sličan lijek je sličan, ali ne identičan originalnom lijeku. Rezultati prospektivnih klinička istraživanja odgovarajuće snage trebaju dokazati terapijsku ekvivalentnosti biosimilara i incidencu uobičajenih nuspojava u odnosu na referentni biološki lijek. Čak i najmanje promjene nastale u procesu proizvodnje mogu za posledicu imati značajne razlike u kliničkoj efikasnosti, sigurnosti i imunogenosti.

### **3. EKSTRAPOLACIJA INDIKACIJA**

Monoklonalna antitijela su velike, kompleksne molekule, koje mogu imati multiple mehanizme djelovanja. Biosimilar koji je dokazano efikasan u jednoj indikaciji ne mora nužno biti efikasan u drugoj indikaciji za koju je originalni lijek već odobren. Referentni i biološki sličan lijek mogu imati manje razlike koje se ne očituju u jednoj indikaciji, ali mogu biti izražene u drugoj. Primjena biološki sličnog lijeka u određenoj indikaciji mora se temeljiti na rezultatima kliničkih istraživanja provedenih u toj specifičnoj indikaciji. Nije

dozvoljeno prenositi odnosno vršiti ekstrapolaciju indikacija sa referentnog lijeka na biosimilar bez naučnih dokaza i sprovedenih studija u indikaciji za koji se lijek propisuje.

#### **4. DIREKTNA ZAMJENJIVOST (ENG. INTERCHANGEABILITY OR AUTOMATIC SUBSTITUTION)**

Direktna zamjenjivost je pojam koji uključuje zamjenu propisanog lijeka njegovom paralelom, koja ne zahtijeva savjetovanje i posebno praćenje od strane ordinirajućeg ljekara. Direktna zamjenjivost lijekova moguća je samo za generičke lijekove. Zamjena referentnog lijeka biološki sličnim lijekom smatra se novom terapijskom intervencijom. Ukoliko originalni lijek daje zadovoljavajuće rezultate liječenja, niža cijena drugog lijeka (biosimilara) ne smije biti razlog za promjenu efikasne terapije. Odluku o odabiru i/ili promjeni terapije može, u dogovoru s bolesnikom, donijeti isključivo ljekar koji liječi bolesnika i to rukovodeći se medicinskim razlozima i argumentima (nedjelotvornost ili nuspojave). Dodatno, čak i uz praćenje pacijenta od strane ordinirajućeg ljekara, nije preporučljivo mijenjati lijekove s istom biološkom aktivnom supstancom u terapiji pojedinog pacijenta, jer ne postoje dostatni podaci o bezbjednosti i/ili efikasnosti ovakve primjene bioloških lijekova, s obzirom na mogući povećani razvoj antitijela na lijek (imunogenost lijeka sa biološkom aktivnom supstancom), te otežano povezivanje odgođenih neželjenih dejstva sa lijekom koji ih je uzrokovao.

#### **5. PRAĆENJE NEŽELJENIH DJELOVANJA**

Neophodno je aktivno praćenje neželjenih djelovanja bioloških i biološki sličnih lijekova prema punoj identifikaciji koja uključuje zaštićeno, generičko ime, te broj serije lijeka. Udruženja hematologa i transfuziologa Federacije Bosne i Hercegovine podržava dugoročno prikupljanje podataka o sigurnosti, uključujući prikupljanje podataka o rijetkim nuspojavama koje nisu mogle biti prepoznate na ograničenoj populaciji bolesnika tokom kliničkog razvoja biosimilara, kao i utvrđivanje novih sigurnosnih signala.

### **Zaključci**

1. Naučni dokazi o procjeni efikasnosti i sigurnosti biosimilara moraju biti ključni element u donošenju odluke o njihovoj primjeni, bez obzira na potencijalno nižu cijenu liječenja u poređenju sa referentnim lijekom.
2. Nije dozvoljena zamjena referentnog lijeka biološki sličnim lijekom ili biološki sličnog lijeka referentnim lijekom zbog mogućeg razvoja imunogenosti i otežanog povezivanja odgođenih neželjenih djelovanja.
3. Pacijentima koji su postigli klinički odgovor na određenu biološku terapiju, ista im se ne smije uskratiti.

4. Odluku o odabiru i/ili promjeni terapije može, u dogovoru s bolesnikom, donijeti isključivo ljekar koji liječi bolesnika i to rukovodeći se medicinskim razlozima i argumentima (nedjelotvornost ili nuspojave).
5. Farmakovigilanca se mora sistemski provoditi prema svim pravilima struke.
6. U prijavi nuspojave u slučaju bioloških lijekova i biosimilara, obavezno je navesti zaštićeni naziv lijeka, nezaštićeni naziv lijeka i broj serije (engl. „batch code“) primijenjenog lijeka.
7. Stav Udruženja hematologa i transfuziologa Federacije Bosne i Hercegovine o primjeni biološki sličnih lijekova će biti dostavljen Kantonalnim i Federalnom ministarstvu zdravlja, Zavodima zdravstvenog osiguranja i zdravstvenim ustanovama u svrhu njegove implementacije u praksi.

### **Literatura:**

1. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH „Biološki lijekovi i biološki slični lijekovi-uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika“. <http://www.almbih.gov.ba/vijesti/almbih-objavila-uputstvo-za-razumjevanje-slicnosti-i-razlika-biolo-kih-lijekova-i-biolo-ki-slicni-lijekova-189.html> (pristup septembar 2016.)
2. Pravilnik o postupku i načinu davanja dozvole o stavljanju lijeka u promet. Službeni glasnik BiH, 75/11. [http://www.almbih.gov.ba/\\_doc/regulative/pravilnik\\_registracija\\_lijekova\\_hr.pdf](http://www.almbih.gov.ba/_doc/regulative/pravilnik_registracija_lijekova_hr.pdf) (pristup septembar 2016.)
3. Dranistaris G, Amir E, Dorward K: Biosimilars of biological drug therapies. *Drugs* 2011; 71(12):1527-1536
4. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411–9
5. LEE H: Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16:22-6.
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (pristup septembar 2016.)
6. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals (Biosimilars) <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241719.htm> (pristup septembar 2016.)
7. Atezini F, Sebastiani M, et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):1-4.
8. Damjanov N, Vojinović J, i sur. Preporuke Udruženja reumatologa Srbije za liječenje biološki sličnim lijekovima (biosličnim lijekovima; biosimilarima; biosimilarsima). <http://www.ures.org.rs/images/preporuke/preporuke.pdf> (pristup septembar 2016.)

9. Bevanda M, Babić E, i sur. Stav Asocijacije gastroenterologa i hepatologa o primjeni biološki sličnih lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva. Vodič za upalne bolesti crijeva za Bosnu i Hercegovinu. Mostar 2015.