

BIOSIMILARI:ŠTA TREBA DA RAZMOTRE PACIJENTI?

Više od 120 miliona ljudi živi danas sa reumatskim i mišićno-koštanim bolestima (RMKB) u Evropskoj Uniji. Za njih je od velike važnosti da im je dostupno bezbedno i efikasno lečenje. Poslednjih godina su otkriveni i biološki lekovi, koji su mnogo unapredili lečenje nekih bolesti i omogućili mnogim ljudima sa RMKB da uživaju u mnogo boljem kvalitetu života. Ovim originalnim lekovima uskoro ističe patent. Proizvođači stoga koriste priliku da razviju vrlo slične verzije originalnih odobrenih bioloških lekova, nazvanih biosličnim lekovima (biosimilarima). Postoji mogućnost za ove bioslične lekove da budu dostupni po nižim cenama nego originalni lekovi, verovatno ih čineći šire dostupnim za pacijente i nudeći lekarima više opcija lečenja. EULARov Stalni komitet za ljude sa reumatskim bolestima u Evropi (EULAR SCPARE) pozdravlja ove nove mogućnosti za povećanje izbora lečenja i mogućnost da pacijenti upravljaju svojom bolešću efikasnije. Međutim, kao što je zajedničko za predstavljanje svih novih lekova, biosimilarima su pokrenuli brojna pitanja i zabrinutosti u glavama pacijenata koji počevši od procesa odobravanja lekova pa do bezbednosti i rizika. Dodatno u kontekstu nacionalnih organizacija pacijenata članica EULARa, pacijenti i organizacije pacijenata su zainteresovani da razumeju EULARov stav o biosimilarima. EULAR SCPARE je stoga sačinio sledeći dokument koji je obuhvatio neka od do sada postavljenih pitanja, a što je potrebno da pomogne pacijentima u razumevanju i proceni biosimilarima u kontekstu donošenja informisane odluke.

Šta je jedan biosimilar?

Evropska medicinska agencija (EMA) opisuje jedan biosimilar na sledeći način: "Jedan biosimilar je biološki lek koji je napravljen da bude sličan jednom postojećem biološkom leku ('referentni lek'). Biosimilarima nisu isto što i generički lekovi, koji imaju jednostavniju hemijsku strukturu i smatraju se identičnim sa njihovim referentnom leku. Aktivna supstanca biosimilarima i njegovog referentnog leka je esencijalno ista biološka supstanca, mada mogu postojati minimalne razlike zahvaljujući njihovoj složenoj strukturi i procesu proizvodnje. Kao i originalni lek, biosimilar ima stepen prirodnih odstupanja. Odobravanjem jednog biosimilarima, pokazano je da njegova odstupanja i bilo koje razlike između njega i njegovog referentnog leka ne utiču na bezbednost i efikasnost."¹ Ovaj opis od strane EMAe, iako naizgled jednostavan, i navela je pacijente da postavljaju neka od sledećih pitanja o biosličnim lekovima i njihovoj upotrebi u kliničkoj praksi za lečenje RMKB.

Odobrovanje: Ko reguliše biosimilare?

EU je bila prvi region u svetu koji je postavio pravni okvir i regulativni put za biosimilare.² Oni su po zakonu odobravaju centralizovanom nabavkom od strane Evropske medicinske agencije (EMA) i oni moraju da slede opšte naučne vodiče povezane sa biološkim lekovima i da se podvrgnu istoj rigoroznoj regulatornoj proceni od strane relevantnih regulatornih tela kao svi drugi bio-farmaceutski lekovi. Evropska komisija zahteva da 'Rešenja' razmatraju odobrenje ovih medicinskih proizvoda na bazi naučnog mišljenja iz EMAe. Posledično

marketinško odobrenje je važiće u svim zemljama članicama EU. Prvi biosimilarari su odobreni od strane Evropske komisije 2006., tako da oni nisu novi.

Ako je referentni lek bio odobren u EU tokom nekoliko godina i ustanovljena su njegove kliničke koristi, "neke studije sprovedene sa referentnim lekom nije potrebno da budu reprodukovane" za biosimilare. Dodatno, zakoni/propisi u EU dozvoljavaju „ekstrapolaciju“ biosimilara, što znači da komparativne studije u kontekstu jedne bolesti mogu biti prenešene na druge indikacije bez sprovedenja dodatnih studija pre odobravanja. Pacijenti žele da znaju koliki nivo rizika ovo predstavlja za njih. Kako bi smanjili zabrinutost pacijenata u tom trenutku EMA razvija kriterijume (EMA/129698/2012 i) EMA 184035/2013, ali ono što se dešava sada je nejasno pacijentima. U širem kontekstu, 2010. godine Svetska zdravstvena organizacija objavljuje svoj Vodič za evaluaciju sličnih bioterapijskih proizvoda. Ovi vodiči imaju za cilj da postave opšte prihvatljive principe za odobravanje biosimilara koji će osigurati kvalitet bezbednost i efikasnost. Međutim, u međuvremenu pre nego što budu svi ovi principi čvrsto utemeljeni, mogućnost prekogranične dostupnosti biosimilara iz zemalja sa različitim režimima odobravanja lekova takođe podstiče zabrinutost pacijenata.

Odstupanja: Šta ovo znači za pacijente?

Aktivna supstanca jednog biosimilara mora biti slična u molekularnom i biološkom smislu sa aktivnom supstancom u referentnom biološkom leku. Međutim, obe su složeni molekuli koji su stvoreni korišćenjem živih organizama. Zbog složenosti procesa proizvodnje i male razlike u serijama proizvodnje dolazi do različitog stepena biosličnosti. Za pacijente ovo je jedna važna činjenica. Uprkos uveravanju Evropske komisije da "jedan bisimilar...i njegov referentni medicinski proizvod se očekuje da imaju isti bezbednosni i efektivni profil"⁵, ostaju pitanja u glavama pacijenata da li ova odstupanja možda nose dodatni rizik. Hoće li biosimilarari povećati imunogenost? Hoće li neželjeni efekti biti isti kao kod referentnog biološkog leka?

Bezbednost: Šta brine pacijente?

Najvažnije za pacijente i za organizacije pacijenata je da mogu da se oslone na bezbednost biosimilara. Bezbednost uključuje širok opseg zahteva, uključujući i farmakovigilancu i kako proceniti rizik.

3 Farmakovigilanca: Ko nadgleda biosimilare?

Farmakovigilanca je definisana kao „nauka i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju štetnih efekata ili nekih drugih problema povezanih sa lekom".⁶ Cilj farmakovigilance je da poboljša lečenje pacijenata i poveća bezbednost pacijenata i da obezbedi pouzdane, izbalansirane informacije za efikasnu procenu profila rizika i bezbednosti lekova. Pacijenti stoga moraju da znaju kako da pristupe ovim informacijama i ko, kako i kometreba prijaviti sumnju na neželjeni efekat. Po EU zakonima o farmakovigilanci pacijenti mogu sami prijaviti sumnju na neželjene efekte direktno

nacionalnim nadležnim službama⁷. Zbog toga je važno za pacijente koja nacionalna zdravstvena institucija prati i nadgleda lekove u njihovoj zemlji. Pacijenti van zemlja EU potrebno je da se sami informišu o zakonima/regulativi/putevima za biosimilare u njihovim zemljama, kao i o tome koji je zakon o farmakovigilanci aktuelan. Kao što je zahtevano prema EU zakonima, svaki lek mora imati ili originalno ime ili ime aktivne supstance zajedno sa kompanijinim imenom. Za biosimilare, zbog njegovih specijalnih karakteristika, ime leka treba da bude korišćeno sa međunarodnim nevlasničkim imenom (INN)⁸. Ovo je važno radi jasne identifikacije i mogućnosti praćenja prijavljivanja štetnih efekata leka i nadgledanje bezbedne upotrebe. Neki pacijenti su istakli da, da bi bili u mogućnosti da pravilno identifikuju prepisani lek, lekari moraju jasno da napišu brendirano ime leka na receptu.

Rizik: „Switching“ (prebacivanje sa bioloških lekova na biosimilare), uzajamna zamenljivost i zamena?

Svi pacijenti sa RMKB prihvataju da svi načini lečenja i lekovi nose neki rizik, kao i sama bolest. Međutim, glavno u donošenju odluka je da rizik bude prihvatljiv. Pacijenti mogu doneti samo informisane odluke i napraviti izbor o svom lečenju ako imaju pristup pouzdanim informacijama i činjenicama. Mnogi pacijenti smatraju da ostvajanje otvorene mogućnosti za „svičing“ (prebacivanje sa originalnog biološkog leka na biosimilare bez pristanka pacijenta⁹, uzajamna zamenljivost (prebacivanje sa originalnog leka na biosimilar i nazad sa očekivanjem da se postignu isti rezultati, bez znanja/pristanka pacijenta) i zamena (praksa doziranja jednog leka umesto drugog ekvivalentnog bez znanja lekara koji je lek prepisao i pacijenta) bi dovelo do neprihvatljivih neizvesnosti u procesu donošenja odluke. EMA ne daje nikakve preporuke o tome da li jedan biosimilar treba koristiti naizmenično sa originalnim lekom.⁹ Tako da nema sigurnosti da se ovo neće desiti. Politika zamene je u nadležnosti zemalja članica EU. Ljudi sa RMKB moraju u ovom trenutku biti u potpunosti upoznati lekova koje primaju. Hitno su potrebni jasni pravilnici, napisani tako da laik razume, koji su sastavljeni uz učešće pacijenata. Kao i za sve lekove, pacijenti treba da budu u potpunosti informisani o tome da li primaju biološki lek ili bioslični lek. Oni moraju da budu u mogućnosti da procene rizik nasuprot koristima i oni treba da imaju alat da bi diskutovali za i protiv razloge sa njihovim medicinskim timom.

Dostupnost

Iako se generalno očekuje da će se biosimilari pojaviti na tržištu po nižoj ceni od njihovih originalnih lekova, cena će biti određena tržištem, od strane nacionalnih nadležnih organa i nadmetanjem između proizvođača originalnih lekova i biosimilara. Ovo dovodi do zabrinutosti kod pacijenata da će dostupnost biosimilara po nižim cenama možda povećati pritisak na lekare od strane pružalaca zdravstvenih usluga i osiguranja da prepisuju novije alternativne lekove samo na bazi troškova. Iako su svesni realnosti ekonomskog pritiska na zdravstvene sisteme i osiguranja širom Evrope, pacijenti čvrsto veruju da odluka o prepisivanju biosimilara treba da se zasniva na kliničkom mišljenju, a ne na pitanju finansija.

Šta je EULAR rekao o bisimilarima?

U dokumentu „EULARove preporuke za upravljanje reumatoidnim artritisom sa sintetičkim i biološkim antireumatskim lekovima koji mejaju tok bolesti: verzija 2013“, EULAR je primetio da tumor nekrosis faktor (TNF) inhibitori (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i biosimilarari), abatacept, tocilizumab i, pod određenim okolnostima, rituximab u suštini imaju sličnu efikasnost i bezbednost. Kada govorimo o TNF inhibitorima EULAR je u svojim preporukama naveo pet trenutno odobrenih lekova i odlučio da uslovno pomena biosimilare dok oni ne budu odobreni u SAD i/ili Evropi; bs-infiximab je nedavno odobren od strane EMAe. Posebno je pomenuto da „ trenutni podaci ukazuju da najmanje jedan biosimilar, CT-P13, ima slični profil efikasnosti i bezbednosni kao originalno antitelo, infliximab, kod RA i aksijalnog spondiloartritisa”.¹⁰

Šta je mišljenje nacionalnih organizacija članica EULARa?

Neke od organizacija pacijenata članica EULARa su već preduzele inicijativu da predstave svoje mišljenje postavljajući neka od pomenutih pitanja gore u cilju dobrobiti za njihove članove. Tri primera su:

- Cyprus League Against Rheumatism “ 10 zapovesti pristupa biološkom lečenju”
Pročitaj više [Dostupno samo na grčkom](#)
- Nemačka: “Pozicioniranje Nemačke reuma lige o uvođenju biosimilara u Nemačkoj ”
Pročitaj više [Pročitaj više](#)
- Velika Britanija: “Nacionalno udruženje za reumatoidni artritis (NRAS) pozicioni dokument o biosličnim lekovima ” Pročitaj više [Pročitaj više](#)
“Predstavljanje biosimilara The Introduction of Biosimilars – nepoznate vode?
Izveštaj sa sastanka zainteresovanih strana održanog 9. april 2014 u Kraljevskom koledžu lekara, London ” Pročitaj više [5](#)

Dodatno Kiparsko udruženje reumatologa, Portugalsko udruženje reumatologa i Špansko udruženje reumatologa su kreirali nacionalne dokumente o biosimilarima

- Kipar: “ Kiparsko udruženje reumatologa: Poziciona izjava o upotrebi biosimilara u reumatskim bolestima ” Pročitaj više [Pročitaj više](#)
- Portugalija: “ Portugalsko udruženje reumatologa Pozicioni dokument o upotrebi biosimilara” Pročitaj više [Pročitaj više](#)
- Španija: “Pozicioni dokument Španskog udruženja reumatologa o biosličnim lekovima ” Pročitaj više [Dostupno na španskom i engleskom](#)

1 Pitanja i odgovori o biološkim lekovima (similar slični biološki medicinski proizvodi' (EMA/ 837805/2011)

2 Smernica 2001/83/EC, kao i izmenjena Smernica 2003/63/EC i Smernica 2004/27/EC 3 'Pitanja i odgovori o biosličnim lekovima (sličnim biološkim medicinskim proizvodima)' (EMA/ 837805/2011) 4Svetska zdravstvena organizacija. Vodič o proceni sličnih

bioterapijskih proizvoda (SBP). Ekspertni komitet o biološkoj standardizaciji, Ženeva 19-23 octobar 2009.

5 http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf.

6 www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/index.html

7 EPF dokument-vodič za organizacije pacijenata o novom EU zakonodavstvu guidance document for patient organisations on the new EU legislation

<http://www.eupatient.eu/globalassets/policy/pharmaceuticalpackage/epf-guidance-pharmacovigilance-for-patientorganisations.pdf?id=5382&epslanguage=en>

8 EU Directive 2012/52/EU

9 “Vodič o sličnim biološkim lekovima” Evropska medicinska agencija

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

10 “ EULARove preporuke za upravljanje reumatoidnim artritismom sa sintetičkim i biološkim antireumatskim lekovima koji mejaju tok bolesti: verzija 2013” [Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1- 18. doi:1136/annrheumdis-2013-204573]