

PREPORUKE UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE ZA LEČENJE BIOLOŠKI SLIČNIM LEKOVIMA (biosličnim lekovima; biosimilarima; biosimilarsima)

Prof. dr Nemanja Damjanov¹, Prof. dr Jelena Vojinović²

¹Institut za reumatologiju Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Klinika za dečije interne bolesti, Klinički centar, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Hronične zapaljenske bolesti zglobova su veoma teške bolesti koje su potencijalno povezane sa radnom nesposobnošću i invaliditetom. Veliki napredak u lečenju najtežih oblika ovih bolesti je postignutu potrebom bioloških lekova. Biološki lekovi su značajno popravili kvalitet lečenja, funkcijsko stanje, radnu sposobnost i kvalitet života bolesnika. Jedan od glavnih problema u upotrebi bioloških lekova je njihova visoka cena i slabija dostupnost za bolesnike zbog ograničenih fondova za ove lekove.

Nakon isteka patentne zaštite za određeni originalni biološki lek (originator), pojedini proizvođači registruju bioslične lekove, za koje se kod nas koriste i nazivi biosimilari ili biosimilarsi (anglosaksonski naziv *biosimilars*). Pretpostavlja se da će ovi lekovi biti jeftiniji od originalnih bioloških lekova i biti dostupniji većem broju bolesnika. Zalažemo se za jeftinije lečenje i značajno veću dostupnost bioloških (biosličnih) lekova bolesnicima kojima je ovakvo lečenje neophodno, ali to ne sme da ugrozi efikasnost lečenja i bezbednost obolelih.

Zbog specifičnosti proizvodnje originalnih bioloških lekova i biosličnih lekova u živim ćelijama, nije moguće proizvesti biosličan lek koji je identičan originalnom biološkom leku (1) po svojoj imunogenosti i kompleksnom hemijskom sastavu. Bioslični lekovi nisu identični originalnom biološkom leku (originatoru) zbog čega se od njega mogu ima tu različitu imunogenost, efikasnost i bezbednost (2). Zbog ovih specifičnosti, neophodno je pažljivo definisati stručne stavove i propise o registraciji biosličnih lekova a posebno u vezi: indikacija za njihovu upotrebu, načinu zamene biološkog leka biosličnim lekom i obrnuto i načinu praćenja efikasnosti i neželjenih pojava vezanih za upotrebu biosličnih lekova.

Klinička iskustva u primeni biosličnih lekova u svetu su mala, dostupne studije efikasnosti i bezbednosti sprovedene su na malom broju bolesnika, a u pojedinim indikacijama (tj. bolestima) u potpunosti nedostaju. Istraživanja u dečijem uzrastu (do 18-te godine života), kao najosetljivijoj populaciji obolelih od hroničnih zapaljenskih bolesti, koja se odlikuju značajnim farmakodinamskim i farmakokinetičkim specifičnostima, do sada nisu urađena ni za

jedan od ovih lekova. Dugogodišnja iskustva primene bioloških lekova jasno su pokazala da se u svakoj od autoimunskih bolesti, za čije lečenje se primenjuju biološki lekovi, evidentira različiti profil imunogenosti i bezbednosti za isti lek zbog čega je osnovano očekivati da će i bioslični lekovi imati istu osobenost, ali podaci i klinička iskustva nedostaju.

U skladu sa administrativnom regulativom Američke agencije za hranu i lekove (FDA) i Evropske medicinske agencije (EMA) registracija biosličnih lekova dozvoljena je svuda u svetu ali je donošenje odluke o njihovoj primeni ostavljeno stručnoj odgovornosti lekara. Zbog ovog razloga više nacionalnih udruženja lekara zauzelo je 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 lek; b) zamenu originalnog biološkog leka biosličnim lekom u kliničkoj praksi. Istovremeno, ova udruženja zahtevaju poboljšanje regulative o specifičnosti praćenja neželjenih pojava vezanih za upotrebu bio-sličnih lekova.

Obzirom da je i u Srbiji podnet prvi zahtev za registraciju biosličnog leka za lečenje hroničnih zapaljenskih bolesti, radna grupa Udruženja reumatologa Srbije (URES) razmotrila je sve dostupne podatke o iskustvu u primeni ovih lekova u svetukao i podatke o stručnim stavovima i propisima vezanim za bioslične lekove u USA, Evropskoj Uniji, kao i drugim zemljama sveta. Na osnovu tih podataka sačinjen je predlog stavova koji su napisani u nastavku ovog teksta.

Registracija biološki sličnih lekova (biosličnih lekova; biosimilarisa)

Biološki slični lekovi treba da budu registrovani u Srbiji u skladu sa propisima Evropske medicinske agencije (EMA) i Američke agencije za hranu i lekove (FDA) da bi se sprečila registracija bio-sličnih lekova koji zbog svog lošeg kvaliteta mogu ugroziti efikasnost lečenja i bezbednost bolesnika kojima je neophodno biološkolečenje. Iz ovog razloga mislimo da Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) treba da prihvati zahtev za registraciju samo onih bio-sličnih lekova koji su već registrovani kod EMA.

Automatsko prenošenje odobrenja upotrebe sa indikacije za koju je potvrđena biosličnost, na ostale indikacije odobrene za originalni biološki lek (anglosaksonski *Extrapolation*)

Bio-sličan lek može da bude registrovan samo za onu indikaciju (bolest) za koju su sprovedena odgovarajuća predklinička i klinička ispitivanja koja dokazuju da je bio-sličan lek dovoljno sličnog profila efikasnosti i bezbednosti za tu indikaciju (bolest) kao i originalni biološki lek. Mislimo da zasada ALIMS ne treba da dozvoli automatsko prenošenje odobrenja upotrebe sa indikacije na kojoj je potvrđena biosličnost, na ostale indikacije odobrene za originalni biološki lek, jer je moguće da biosličan lek neće pokazati dovoljno sličnu efikasnost i bezbednost originalnom biološkom leku u indikacijama u kojima nije direktno ispitan. Smatramo da se ovo posebno odnosi na indikacije (bolesti) u uzrastu dece do 18-te godine života.

Zamena originalnog biološkog leka biosličnim lekom u kliničkoj praksi

(anglosaksonski: *Interchangeability or automatic substitution*)

Osovni stručni princip lečenja biološkim lekom jeste da jedan biološki lek koji je efikasan i bezbedan u lečenju određenog bolesnika ne treba menjati drugim biološkim lekom, jer takva zamena može da dovede do nepredvidivih promena u efikasnosti i bezbednosti lečenja (pojačana imunogenost, smanjena efikasnost ili problemi u bezbednosti vezani za novi lek). Mislimo da ne sme da se dozvoli promena jednog biološkog (bio-sličnog) leka drugim, ukoliko je on zadovoljavajuće efikasan i bezbedan. Ukoliko se pokaže da je lečenje jednim biološkim lekom neefikasno ili nebezbedno, tada je neophodno zameniti ovaj lek drugim biološkim lekom, ali nikada njemu bio-sličnim lekom, ili obrnuto (tj. ne sme se dozvoliti zamena originalnog biološkog leka njegovim bio-sličnim lekom ili zamena bio-sličnog leka njegovim originalnim biološkim lekom).

Praćenje efikasnosti i bezbednosti lečenja originalnim biološkim i bio-sličnim lekovima (anglosaksonski: *pharmacovigilance*)

Radi stvaranja osnovnih administrativnih uslova za odgovarajuće specifičnosti praćenja efikasnosti i bezbednosti lečenja originalnim biološkim, u odnosu na njegov bio-sličan lek, mislimo da je neophodno da se svaki od ovih lekova pojedinačno prati i posebno se beleže efikasnost i bezbednost svakog leka pojedinačno. Da bi se to obezbedilo, smatramo da je prilikom registracije ovih lekova kod ALIMS-a neophodno da se svaki pojedinačni originalni i njemu bio-sličan lek identifikuje na osnovu INN broja +

zaštićenog imena leka. Nakon registracije, prilikom praćenja efikasnosti i bezbednosti svakog leka pojedinačno, neophodno je da se svaki pojedinačni originalni i njemu biosličan lek identifikuje na osnovu INN broja + zaštićenog imena leka + broja proizvođačke serije (anglosaksonski: *batch code*). Samo tako je moguće odgovarajuće razlikovati efikasnost i bezbednost različitih serija pojedinih lekova.

Smatramo da se ovi uslovi mogu menjati samo nakon prikupljanja dovoljnog broja podataka o efikasnosti i dugoročnoj bezbednosti bio-sličnih lekova koji budu registrovani u našoj zemlji.

LITERATURA

1. Mellstedt H, et al. *Ann Oncol.* 2008;19:411-419.
2. European Medicines Agency. Available at:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf. Published October 2005. Accessed March 8, 2012.