

Šta je bioški lijek?

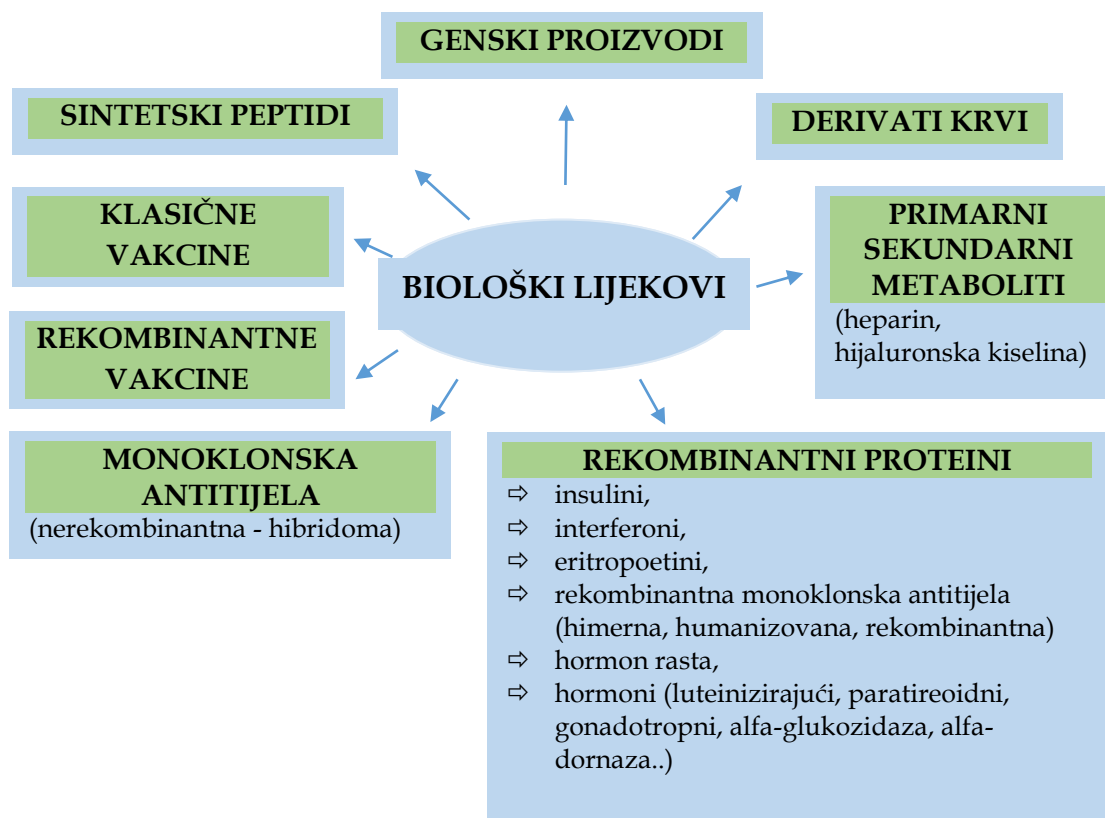
Bioški lijek je lijek koji sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene, ili su izvedene iz bioškog materijala.

Aktivne supstance bioških lijekova su bioški aktivne supstance. One su veće i kompleksnije u odnosu na aktivne supstance u konvencionalnim (ne-bioškim) lijekovima.

Bioški aktivne supstance mogu biti ugljeni hidrati, proteini, nukleinske kiseline, kompleksne kombinacije navedenih supstanci ili živi entiteti (ćelije ili tkiva), a mogu se dobiti:

- ekstrakcijom iz bioškog izvora,
- primjenom rekombinantne tehnologije, ili
- sintetskim putem.

U bioške lijekove spadaju:



Kompleksnost bioških aktivnih supstanci koje ulaze u sastav bioških lijekova, kao i način na koji se ove aktivne supstance proizvode, može da dovede do različitosti (varijabilnosti) u molekulama aktivne supstance, posebno u različitim proizvodnim serijama lijeka.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Bioška zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

Zbog kompleksnosti i specifičnosti, biološki lijekovi imaju potencijalnu imunogenost, a kritične tačke u njihovoj proizvodnji su izbor eksprecijskog sistema, proces izolacije, prečišćavanje formulacije (što je sve u vezi sa dobrom proizvođačkom praksom), način i uslovi transporta i čuvanja (što je u vezi sa dobrom distributivnom praksom).

Razvoj bioloških lijekova započinje početkom 20. vijeka, a razvoj biotehnoških lijekova započinje u periodu 1982-1986 kada se krenulo sa primjenom rekombinantne DNK. Prvi biološki lijekovi koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet bili su faktor rasta (rHGh), insulin, eritropoetin. Od 1995. godine počinje doba rekombinantnih monoklonskih antitijela.

Šta je sličan biološki lijek?

Biološki sličan lijek – eng. *biosimilar medicines (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 biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla.

Biološki slični lijekovi donose uštede zdravstvenim sistemima i omogućavaju liječenje većeg broja pacijenata, jer su cijene istih niže od cijena referentnih bioloških lijekova.

Kako se biološki slični lijekovi odobravaju?

Davanje dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka u promet radi se po principu “*step by step, case by case*”. 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 biološkim lijekom. Proizvođač je u svrhu davanja dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka dužan provesti opsežna ispitivanja kojima dokazuje da je biološki sličan lijek sličan referentnom biološkom lijeku u pogledu kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti.

Do danas, svi biološki slični lijekovi koji su stigli na tržište Evropske Unije (EU) prošli su centralizovani postupak davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, što znači da je za iste Komisija za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) i Komisija za ocjenu rizika na području farmakovigilanse (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) dala pozitivnu ocjenu o kvalitetu/efikasnosti/bezbjednosti, odnosno pozitivnu ocjenu za odnos korist/rizik.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

U okviru svojeg rada, CHMP se dodatno savjetuje s radnim grupama stručnjaka usko specijalizovanih za područje bioloških lijekova (engl. *Biologics Working Party*, BWP) i biološki sličnih lijekova (engl. *Biosimilar Medicines Working Party*, BMWP).

Razvoj biološki sličnog lijeka započinje opsežnom karakterizacijom fizičko-hemijskih i bioloških svojstava aktivne supstance te nekliničkim *in vitro* ispitivanjima, a podaci dobijeni u ovim ispitivanjima određuju opseg i vrstu nekliničkih *in vivo* ispitivanja i kliničkih ispitivanja na ljudima koja će se morati provesti u svrhu dokazivanja sličnosti. S obzirom na to da je referentni biološki lijek odobren u Evropskoj uniji niz godina te je njegova klinička korist dokazana, određena ispitivanja provedena na referentnom lijeku nije potrebno ponavljati u svrhu odobravanja biološki sličnog lijeka. Iz navedenih razloga, razvoj, opseg ispitivanja i podaci na osnovu kojih se biološki sličan lijek odobrava, moraju se pojedinačno razmotriti.

Evropska agencija za lijekove izdala je brojne naučne smjernice kojima se osiguravaju standardi kvaliteta, efikasnosti i bezbjednosti primjene biološki sličnih lijekova koje su dostupne pod poveznicom *European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicines*.

Biološki slični lijekovi proizvode se prema jednako strogim standardima kao i svi drugi lijekovi, što se potvrđuje inspekcijskim nadzorima proizvođača od strane regulatornih tijela.

Podaci o svim centralizovano odobrenim biološki sličnim lijekovima, uključujući sažetak naučne ocjene dokumentacije o lijeku, mogu se pronaći pod poveznicom *Human Medicines - Biosimilars*.

Može li se biološki sličnim lijekom direktno zamjenjivati referentni biološki lijek u liječenju pacijenata?

Za razliku od odnosa konvencionalni lijek/generički lijek, kod odnosa biološki lijek/biološki sličan lijek nije moguće postići taj stepen “identičnosti”.

Direktna zamjenjivost (poznata i pod pojmovima *izravna*, *automatska* ili *generička supstitucija*) 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.

Iako biološki sličan lijek u osnovi ima isto kliničko dejstvo kao referentni biološki lijek, ovi se lijekovi ne mogu direktno međusobno zamjenjivati.

Zbog njihove specifičnosti, biološki lijek se u terapiji pacijenta može zamjenjivati drugim biološkim lijekom jedino u medicinski opravdanim slučajevima na osnovu preporuke ljekara koji propisuje lijek i koji će pratiti prelaz na drugi lijek.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

Nije preporučljivo učestalo mijenjati lijekove s istom biološkom aktivnom supstancom u terapiji pacijenta, jer još uvijek ne raspolažemo dostatnim podacima o bezbjednosti i/ili efikasnosti bioloških lijekova. Kod primjene bioloških lijekova moguć je razvoj antitijela na lijek (“*anti-drug*” antitijela) što je posljedica imunogenosti lijeka sa biološkom aktivnom supstancom. Za biološke lijekove je karakteristična odgođena pojava neželjenih dejstava. Ukoliko se u kliničkoj praksi vrši neadekvatna zamjena bioloških lijekova tada se ispoljena neželjena dejstva teško mogu povezati sa lijekom koji ih je uzrokovao. Takođe, imajući u vidu moguće razlike u primjeni i pripremi različitih bioloških lijekova, veća je verovatnoća pojave medicinske greške, kao i smanjene komplikacije pacijenta ukoliko se na neadekvatan način vrši zamjena bioloških lijekova. Navedeno se odnosi na zamjenu:

- jednog biološkog lijeka s drugim biološkim lijekom,
- referentnog biološkog lijeka s biološki sličnim lijekom,
- biološki sličnog lijeka s referentnim biološkim lijekom,
- jednog biološki sličnog lijeka s drugim biološki sličnim lijekom.

Zaključno, biološkim lijekom mogu se liječiti bolesti i stanja za koje je lijek odobren, nezavisno od toga da li je lijek referentni biološki ili biološki sličan lijek, ali zamjena mora biti opravdana, preporučena i praćena od strane ordinirajućeg ljekara uzimajući u obzir gore navedene činjenice.

Aktivno praćenje bezbjednosti lijekova nakon davanja dozvole za stavljanje u promet obavezno je za sve lijekove, ali je u slučaju bioloških lijekova potrebno dodatno pratiti neželjene reakcije, prijavljivati i obrađivati ih na nivou zaštićenog (komercijalnog) naziva lijeka i broja serije kako bi se omogućila preciznost i sljedivosti, s obzirom na specifične karakteristike bioloških lijekova. Iz navedenih razloga i sa ciljem zaštite javnog zdravlja stanovništva, ALMBIH je u tekst rezimea karakteristika lijeka (SmPC) i u uputstvo za pacijente (PIL) uvrstila sljedeće informacije kada su u pitanju biološki lijekovi i slični biološki lijekovi:

▼ „Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.”

Napomena: Dodatno praćenje lijeka (▼) ne znači da je lijek manje bezbjedan. To je poziv upućen zdravstvenim profesionalcima da za predmetne lijekove prijavljuju revnosnije sumnje na neželjena dejstva, kako bi u što kraćem vremenu moglo da se dobije što više informacija o bezbjedonosnom profilu istih.

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.

Navođenje posebne oznake (▼) nije obavezujuće za:

- a) Bioške lijekove koji su dozvolu za stavljanje u promet u EU dobili od strane Evropske Komisije (centralizovani postupak registracije - CP) i ujedno se ne nalaze na posljednjem važećem spisku lijekova koji su pod posebnim praćanjem, a koji je objavljen na internet prezentaciji Evropske Agencije za lijekove (EMA) i na internet prezentaciji ove agencije (ALMBIH).
- b) Bioške lijekove koji su na tržištu BiH (primjenjuju se u kliničkoj praksi u BiH) 10 godina i duže.

Poglavlje 4.4. SmPC-a, Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi:

“Kako bi se poboljšala sljedivost bioških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.”

Poglavlje 4.8 SmPC-a, Prijavljanje sumnje na neželjena dejstva lijeka,

Prijavljanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćanju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- a) putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- b) putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Poglavlje 5.1 SmPC-a, Farmakodinamička svojstva,

„XY je sličan bioški lijek” (u slučaju da je sličan bioški lijek u pitanju), odnosno

“XY je bioški lijek” (u slučaju da je referentni bioški lijek u pitanju).

Reference:

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (pristupljeno 23.10.2017)
- 2) Štrukelj B., Kos J. Bioška zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.