

Biološki lijekovi i biološki slični lijekovi – uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika

Biološki lijek je lijek koji sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene, ili su izvedene iz biološkog materijala. Neke od pomenutih aktivnih supstanci se već nalaze u ljudskom tijelu, kao na primjer proteini: insulin, hormon rasta i eritropoetin. Aktivne supstance bioloških lijekova su veće i kompleksnije u odnosu na aktivne supstance u konvencionalnim (ne-biološkim) lijekovima. Samo su živi organizmi u stanju da reprodukuju takvu kompleksnost.

Kompleksnost aktivnih supstanci koje ulaze u sastav bioloških 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. Zbog ove kompleksnosti i specifičnosti, biološki lijekovi imaju potencijalnu imunogenost, a kritične tačke u njihovoj proizvodnji su izbor eksprecijskog sistema, process izolacije, prečišćavanje formulacije (što je sve u vezi sa dobrom proizvođačkom praksom), a kritična tačka kod bioloških lijekova je i način i uslovi transporta i čuvanja (što je u vezi sa dobrom distributivnom praksom).

U biološke lijekove spadaju:

- Krv i derivati plazme;
- Vakcine;
- Alergeni;
- Rekombinantni humani proteini;
- Rekombinantna monoklonska antitijela;
- Proizvodi ćelijske i genske terapije.

Početak razvoja bioloških lijekova datira iz perioda 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.

Što je biološki sličan 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 tog biološki sličnog lijeka i referentnog lijeka biološkog porijekla.

Biološki slični lijekovi donose, takođe, značajne uštede zdravstvenim sistemima i omogućavaju liječenje većeg broja pacijenata, jer su njihove cijene u prosjeku 60-75 % niže od cijena referentnih bioloških lijekova.

Kako se biološki slični lijekovi odobravaju?

Autorizacija, odnosno 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 lijekom (poređenje sa biološkim referentnim lijekom za svaku indikaciju i dozu). 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. 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). Ocjena kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti lijeka pri EMA-i provodi se na najvišem naučnom, stručnom i regulatornom nivou, u koju su uključeni stručnjaci iz svih zemalja članica Evropske unije. Nadalje, svi biološki slični lijekovi trenutno odobreni u Bosni i Hercegovini odobreni su centralizovanim postupkom davanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, što znači da je njihovu naučnu i regulatornu ocjenu za kvalitet/efikasnost/bezbjednost provela Evropska agencija za lijekove (EMA), a dozvolu za stavljanje u promet dala Evropska komisija.

Proizvođač je u svrhu davanja dozvole za stavljanje biološki sličnog lijeka dužan provesti opsežna ispitivanja koja dokazuju da je biološki sličan lijek sličan referentnom biološkom lijeku u pogledu kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti.

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 inspeksijskim nadzorima proizvođača od strane regulatornih tijela.

Nučnu pouzdanost pristupa odobravanju biološki sličnih lijekova podupire bogato iskustvo na nivou Evropske unije kojim je do danas pacijentima omogućen pristup brojnim kvalitetnim, efikasnim i bezbjednim biološki sličnim lijekovima.

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 istog pacijenta može zamjenjivati jedino u medicinski opravdanim slučajevima na osnovu preporuke ljekara koji propisuje lijek i koji će pratiti prelaz na drugi lijek.

Dodatno, čak i uz praćenje pacijenta od strane ordinirajućeg ljekara, nije preporučljivo učestalo 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 antitjela na lijek (imunogenost lijeka sa biološkom aktivnom supstancom). Takođe, kod zamjene lijekova s istom biološkom aktivnom supstancom, odgođena neželjena dejstva teško se mogu povezati s lijekom koji ih je uzrokovao, a s obzirom na moguće razlike u primjeni i pripremi različitih bioloških lijekova, veća je verovatnoća pojave medicinske greške, kao i smanjene komplikacije pacijenta.

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, svakim 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, 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 obvezno je za sve lijekove, ali je u slučaju bioloških lijekova potrebno dodatno pratiti neželjene reakcije, prijavljivati i obrađivati na nivou zaštićenog (komercijalnog) naziva lijeka i broja serije kako bi se omogućila preciznost u njihovoj sljedivosti, s obzirom na specifične karakteristike bioloških lijekova.

[Uputstvo za razumjevanje sličnosti i razlika bioloških lijekova i biološki sličnih lijekova Evropske Agencije za lijekove \(EMA\)](#)