



STAV UDRUŽENJA MEDIKALNIH ONKOLOGA SRBIJE O PRIMENI BIOLOŠKI SLIČNIH LEKOVA U ONKOLOGIJI

Oktobar 2017

Biosimilar polako ulaze u svakodnevnu kliničku praksu u onkologiji širom sveta, jer omogućavaju niže cene lečenja.

Kako se radi o kompleksnim molekulama specifičnog mehanizma dejstva, njihovo uvođenje u svakodnevnu kliničku praksu prati se sa posebnom pažnjom jer se po pravilu radi o lekovima dokazane visoke efikasnosti u različitim malignitetima.

Ovo se posebno odnosi na primenu biosimilar monoklonskih antitela u onkologiji, iako se biosimilar primenjuju u različitim oblastima medicine.

ESMO (Udruženje evropskih medikalnih onkologa) izdao je pisani stav o primeni biosimilara januara 2017 godine [1].

Slično ostalim Udruženjima medikalnih onkologa iz regiona (Hrvatska, Slovenija) i UMOS (Udruženje Medicinskih Onkologa Srbije) zauzeo je stav o primeni biosimilar monoklonskih antitela u onkologiji.

- Biološki produkti i biosimilar su heterogeni, kompleksni, veliki molekuli, koji imaju sličnu strukturu i dejstvo kao originatori (ali ne identičnu), za razliku od malih molekula i njihove generike za koje je dokazano da su bioekvivalentni ili identični.
- Ispitivanja biosimilar lekova fokusirana su zato na dokazivanje visoke sličnosti sa originatorima u pogledu efikasnosti i sigurnosti
- Razvoj biosimilara fokusiran je na analitičku karakterizaciju a kliničke i pre-kliničke studije sprovode se kao konfirmatorne.
- Analitička karakterizacija je osnov za determinisanje biosimilara, a zatim se sprovode randomizovane studije koje podrazumevaju primenu originatora u grani sa standardnom terapijom u poređenju sa biosimilarima.

- Da bi se primenila ekstrapolacija neophodno je da postoji dovoljno naučnih podataka koji opravdavaju ovakvu primenu za svaku indikaciju ponaosob.
- Strategija razvoja biosimilara, pored ostalog, podrazumeva i opsežne analitičke metode, kao i saradnju sa regulatornim telima još od samog početka sintetisanja i ispitivanja.

Nomenklatura i standardi

- Kako postoji heterogenost bioloških produkata, neophodno je da se nazivi tih produkata jasno razlikuju, što će omogućiti precizno propisivanje, dispenciju kao i postmarkentiško praćenje.

Farmakovigilansa i promene nakon odobravanja

- Farmakovigilansa biosimilara treba obavezno da bude fokusirana na dugotrajno praćenje sigurnosti i efikasnosti, kako u pogledu njihove imunogenosti tako i u pogledu kompletnog procesa proizvodnje.
- Promene nakon odobravanja biosimilara mogu zahtevati reakciju od strane regulatornih tela. Ovaj deo mora biti dodatno dopunjen i detaljno preciziran za svaku eventualnu promenu u vezi sa biosimilarom, u odnosu na inicijalne podatke pre odobrenja.

Biosimilare treba razlikovati od generike. Za razliku od malih molekula čija generika je identična jer se radi o hemijskoj sintezi, kod biosimilar monoklonskih antitela već se podrazumeva da postoji razlika u odnosu na originator. Generički lekovi nakon dokazane bioekvivalentnosti, uvode se u svakodnevnu kliničku praksu bez potrebe za konfirmatornim kliničkim studijama. Prilikom propisivanja, lek se može označiti prema INN-u (tj. non proprietary name; npr imatinib umesto zaštićenog imena).

Biosimilar lekovi uključuju hormone, male proteine, vakcine, fuzione proteine, i monoklonska antitela, koji su posebno kompleksni. Biosimilari se proizvode od živih organizama i jasno je da je identičnost sa originatorom gotovo nemoguća. Sličnost (najbolja moguća) sa originatorom, mora biti dokazana između ostalog i kroz prekliničke i kliničke studije, da bi se procenio nivo sličnosti, sigurnost primene i efikasnost.

Biosimilari, shodno svim propisima (FDA, EMA) moraju imati jasnu oznaku, odnosno naziv koji će izdvojiti u odnosu na originator (npr ne trastuzumab nego zaštićeno, brendirano ime biosimilara). Ovo je neophodno da bi se pre svega pratila sigurnost primene biosimilara. Isto tako, svi relevantni podaci moraju biti sadržani

u sažetku karakteristika leka (SmPC) u kojima takođe nora jasno biti navedeno u kojim su indikacijama biosimilari ispitani u komparaciji sa originatorom.

Jasno moraju biti navedeni i podaci o ekstrapolaciji, zameni („interchangeability“), zameni tokom tekuće terapije („switch“) kao i automatskoj substituciji, imunogenosti i obezbeđivanju lakog praćenja svih relevantnih posledica primene biosimilara („traceability“). Bilo koji od navedenih oblika zamene originatora biosimilarom u toku već započetog lečenja, teoretski može rezultovati različitim ishodima lečenja, i različitim imunološkim reakcijama (potencijalno drugačija imunogenost) mada je takva mogućnost vrlo mala [1].

U EU je taj aspekt primene biosimilara rešen tako što je svaka zemlja članica savetovana da donese svoje propise i mere predostrožnosti. Devet od 28 zemalja zabranjuje automatsku zamenu samostalno od strane farmaceuta, bez dogovora i obaveštenja ordinirajućeg lekara [2-4]. Šest od 28 zemalja članica ograničava supstituciju da bi se obezbedila sigurnost primene i sprečila pojava nepredviđenih imunoloških reakcija [2-4]. Ipak, Evropska Agencija za lekove (EMA) nije izdala zvanično saopštenje s tim u vezi, ali u ESMO position članku striktno se navodi da se izbegava automatska supstitucija biosimilarima [1].

S obzirom na značaj i kompleksnost monoklonskih antitela, edukacija lekara je neophodna ali isto tako i informisanost bolesnika, a od lekara se očekuje da primene ono što je za bolesnike najbolje.

Nakon odobravanja primene određenog biosimilara, neophodno je dugotrajno i detaljno praćenje efikasnosti i neželjenih dejstava, od kojih neka mogu nastati tek nakon duže primene ili mogu postati uočljiva nakon primene na većem broju bolesnika. Zato lekari koji propisuju lek, isti moraju da biraju na osnovu najrelevantnijih podataka i o svim eventualnim promenama obaveste i bolesnika.

Finansijski efekat primene biosimilara može biti veoma značajan i očekuje se da će u Evropi cena primene biti od 20-40% niža. Ipak, cena leka ne bi trebalo da postane jedini kriterijum primene biosimilara.

U Australiji, Južnoj Koreji, Japanu, Kini i Indiji, već postoji striktna regulativa i vodiči za primenu [5]. Ono u čemu su svi saglasni, pored već navedenog je da lekove iz kategorije nekomparativnih bioloških preparata („non comparative biologics“) kao i takozvane „biomimics“ (liče na originator ali nedovoljno da bi bili biosimilar) kao i kopije originatora, ne treba ni registrovati a samim tim ni primenjivati.

STAV UMOS-a

1. Biosimilarari u onkologiji mogu se odobriti samo nakon detaljnog uvida u dokaze o sigurnosti i efikasnosti. U SmPC-u, pored ostalih neophodnih podataka, moraju stajati jasno navedeni svi podaci o indikacijama u kojima je biosimilar ispitan i direktno kompariran sa originatorom.
2. Cena biosimilarara ne bi trebalo da bude jedini kriterijum obobravanja i nabavke biosimilarara. Komfor lečenja (subkutana formulacija) treba da bude uzeta u obzir.
3. Interesi bolesnika moraju ostati najvažniji kriterijum za primenu biosimilarara. Lekar koji donosi odluku o lečenju mora biti edukovan o svim relevantnim aspektima biosimilarara i mora biti samostalan u odlučivanju. Bolesnici moraju biti kompletno informisani, a lečenje koje je u toku ne bi trebalo modifikovati, odnosno originator automatski menjati sa biosimilar varijantom. Takve zamene u toku već započetog lečenja, nisu ni ispitane te postoji mogućnost uticaja na sigurnost lečenja bolesnika. Ukoliko je lečenje započeto biosimilarom, bolesnici moraju biti upoznati sa svim potencijalnim neželjenim dejstvima koje treba prijaviti ordinirajućem lekaru.
4. Ekstrapolaciju treba izbegavati ukoliko ne postoji dovoljno ubedljivih podataka o svim važnim aspektima, koji moraju uključivati analitičke, prekliničke, farmakokinetičke, farmakodinamske i kliničke podatke uz obavezne podatke o imunogenosti biosimilarara.
5. Imunogenost može biti pod uticajem različitih parametara ne samo u vezi sa lekom, već i imunološkim sistemom bolesnika i maligne bolesti. Zato je potrebno dugotrajno praćenje koje podrazumeva pravljenje registara za određene malignitete, ali i redovno i rigorozno prijavljivanje svih neželjenih dejstava.
6. Da bi praćenje sigurnosti i efikasnosti bilo omogućeno, biološki lekovi se moraju propisivati prema zaštićenom imenu a shodno smernicama Evropske Agencije za lekove (EMA) [4]. Takođe, broj serije leka mora biti poznat, jer će to omogućiti lakše praćenje neželjenih efekata kao i prijavljivanje regulatornim agencijama.

Literatura

1. Taberero J et al: Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1: e000142. doi:10.1136/esmoopen-2016-000142
2. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/qanda/qanda_detai1000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f (accessed Dec 2016).
3. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/ hematology: from approval to practice. *Eur J Haematol* 2011; 86:277–88.
4. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. <http://www.halmed.hr/en/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Biološki-i-bioslični-lijekovi/> (accessed Nov 2016).
5. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, *et al.* Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* 2014;81:471–7.