

Šta je bioški lijek?

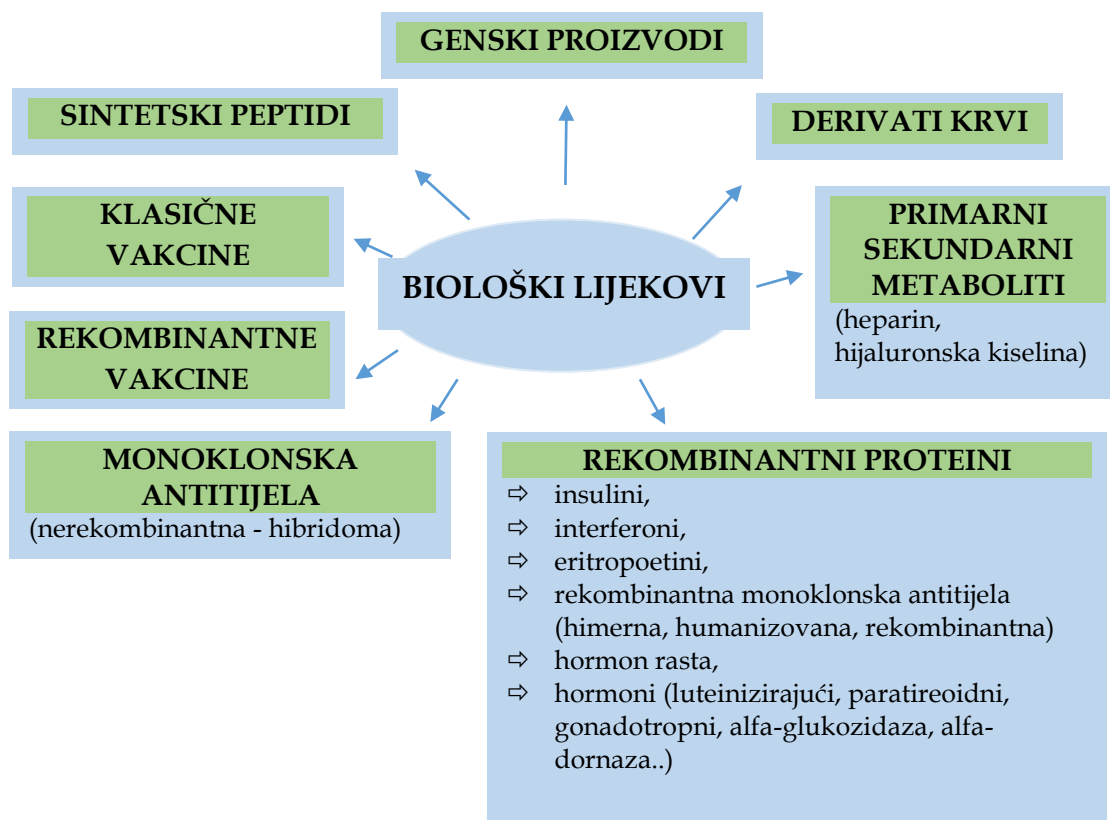
Bioški lijek je lijek koji sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene, ili su izvedene iz bioškog materijala.

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.
- 3) European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (pristupljeno 22.09.2022)

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 (biosimilar) – 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 i kliničkim podacima i plan upravljanja rizikom, odnosno da bude pokazana i dokazana komparabilnost sa referentnim biološkim lijekom. Proizvođač je u svrhu davanja dozvole za stavljanje u promet biološki sličnog lijeka dužan provesti opsežna ispitivanja kojima dokazuje da je biološki sličan lijek sličan referentnom biološkom lijeku u pogledu kvaliteta/efikasnosti/bezbjednosti.

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.
- 3) European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (pristupljeno 22.09.2022)

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

Razvoj bioški sličnog lijeka započinje opsežnom karakterizacijom fizičko-hemijskih i bioških svojstava bioške 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. Klinička korist referentnog bioškog lijeka odobrenog za EU tržište, pokazana je i ocjenjena. Stoga, za sličan bioški lijek nije potrebno ponavljati sva ispitivanja; razvoj, opseg ispitivanja i podaci na osnovu kojih se bioški sličan lijek odobrava, moraju se pojedinačno razmotriti.

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

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

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

Zamjenjivost sličnih bioških lijekova (eng. *interchangeability*)

U periodu ulaska na tržište prvih sličnih bioških lijekova (biosimilara) nije bilo dovoljno iskustva, a ni dokaza o bezbjednosti zamjene referentnog bioškog lijeka sa sličnim bioškim lijekom iste terapijske namjene. Nepovjerenje je proizlazila iz činjenice da za razliku od odnosa konvencionalni lijek/generički lijek, kod odnosa bioški lijek/bioški sličan lijek nije moguće postići taj stepen “identičnosti”.

Međutim, zahvaljujući iskustvima koja su prikupljena od tog vremena do danas (tokom decenije i pol), na osnovu rapoloživih naučnih podataka i u cilju povećanja dostupnosti bioških lijekova, Evropska Agencija za lijekove (EMA) i Rukovodioci agencija za lijekove (Heads of Medicines Agencies) objavili su **dokument kojim preporučuju zamjenjivost referentnog bioškog lijeka odgovarajućim biosimilarima (3)**.

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.
- 3) European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (pristupljeno 22.09.2022)

Navedeno znači da se tokom liječenja referentni biološki lijek može zamjeniti sa sličnim biološkim lijekom (ili *vice versa*) ili se jedan biosimilar može zamjeniti drugim biosimilarom ukoliko im je isti referentni biološki lijek.

Odluku o zamjenjivosti mogu donositi ili ordinirajući ljekar ili farmaceut u apoteci, a na nacionalnim zdravstvenim vlastima je da navedeno bliže definišu.

Praćenje bezbjednosti primjene bioloških lijekova

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.

Navođenje posebne oznake (▼) nije obavezujuće za:

- a) Biološke 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) Biološke lijekove koji su na tržištu BiH (primjenjuju se u kliničkoj praksi u BiH) 10 godina i duže.

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.
- 3) European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (pristupljeno 22.09.2022)

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

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

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

Prijavljivanje 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 praćenju 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 biološki lijek” (u slučaju da je sličan biološki lijek u pitanju), odnosno

“XY je biološki lijek” (u slučaju da je referentni biološki 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. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Slovensko farmacevtsko društvo, 2007.
- 3) European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> (pristupljeno 22.09.2022)