



Bioški i bioslični lekovi

Što su bioški lekovi?

Bioški lekovi sadrže jednu ili više aktivnih supstanci dobijenih iz živog organizma, najčešće bakterija, gljivica ili sisara. Uglavnom sadrže proteine koje telo prirodno proizvodi poput insulina i eritropoetina. Bioški lekovi proizvode se genetskim inženjeringom. Geni koji kodiraju određeni protein ugrade se u živu ćeliju koja počinje proizvoditi željeni protein koji se potom vrlo složenim postupcima ekstrahuje, pročišćava i kao aktivna supstanca koristi u proizvodnji određenog leka. Primena bioških lekova 1980-tih donela je značajan napredak u lečenju zapaljenjskih bolesti creva, zapaljenjskih reumatskih bolesti, dijabetesa, multiple skleroze, malignih bolesti i retkih bolesti.

Po čemu se bioški lekovi razlikuju od "klasičnih" lekova?

Klasični lekovi su mali molekuli, jednostavne strukture dok su bioški lekovi veliki, kompleksni molekuli, heterogene strukture. Na primer, acetilsalicilna kiselina ima 21 atom dok monoklonsko antitelo ima više od 20 hiljada atoma. Klasični lekovi proizvode se hemijskom sintezom koju je lako reprodukovati, dok se bioški lekovi proizvode u živoj ćeliji i imaju složenu strukturu.

Šta su bioslični lekovi?

Bioslični lekovi su kopije izvornih bioških lekova. Na tržištu se mogu naći nakon isteka patenta izvornog bioškog leka. Bioslični lekovi su složeni lekovi visokog kvaliteta za čiju proizvodnju su potrebna ekspertna znanja i vrhunska tehnologija, uz pridržavanje visokih standarda dobre proizvođačke prakse.

U čemu je razlika?

Bioslični lekovi nisu identični, nego visoko slični referentnom leku. S obzirom da se proizvode u živoj ćeliji te da biologija ne poznaje koncept identičnosti, ni jedan lek proizveden biotehnološkim postupkom ne može biti identičan referentnom leku. Zbog prirode bioških sistema ni različite serije istog leka jednog proizvođača ne mogu biti identične. Bez obzira na razlike, odobreni bioslični lekovi imaju isti profil delotvornosti i sigurnosti kao i referentni lek. Proizvođači su dužni dokazati da male varijabilnosti koje postoje između biosličnog i referentnog leka ne utiču na kvalitet, delotvornost i sigurnost primene leka.

Šta je referentni lek?

Referentni lek je izvorni lek koji ima odobrenje za stavljanje u promet. Nakon isteka perioda patentne zaštite, dozvoljena je proizvodnja kopija izvornog leka. Biosličan i referentni lijek upoređuju se detaljnim ispitivanjima na svim nivoima, uključujući poređenje fizikalno-hemijskih karakteristika, bioloških karakteristika, delotvornosti i sigurnosti.

Ko odobrava stavljanje u promet biosličnih lekova?

U Evropskoj uniji biološke i bioslične lekove registruje isključivo Evropska agencija za lekove (EMA). Prvi biosličan lek registrovan je 2006. EMA je postavila visoke kriterijume registracije biosličnih lekova. Osim dokumentacije kojom se dokazuje kvalitet leka, proizvođač je obavezan priložiti rezultate kliničkih ispitivanja delotvornosti i sigurnosti primene leka, odnosno dokazati poređenja sa referentnim lekom na svim nivoima. Nakon stavljanja leka u promet, proizvođači su obavezni pratiti sigurnost primene leka nakon stavljanja u promet. Evropska agencija za lijekove (EMA) posebno nadzire sve nove biološke lekove, uključujući i nove bioslične lekove. Time se unaprijeđuje sigurnost pacijenata i omogućuje brzo otkrivanje sigurnosnih signala.

Na temelju kojih podataka je odobren biosličan infliksimab?

Biosličan infliksimab odobren je na temelju opsežnog poređenja strukture, funkcije i biološke aktivnosti u odnosu na referentni lek. Uz to, provedena su klinička ispitivanja na više od 800 ispitanika kojima je ispitano poređenje sigurnosti i delotvornosti biosličnog i referentnog leka.

Klinička ispitivanja provedena su na pacijentima s reumatoidnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom. S obzirom da su rezultati ispitivanja pokazali da biosličan infliksimab ima ekvivalentan terapijski učinak i sigurnost u ovim indikacijama te da infliksimab ima jednak mehanizam delovanja u zapaljenjskim bolestima creva i zapaljenjskim reumatskim bolestima, Evropska agencija za lekove (EMA) ocenila je da se podaci dobiveni u ispitivanjima pacijenata sa zapaljenjskim reumatskim bolestima mogu primeniti i na pacijente s zapaljenjskim bolestima crijeva. Ovaj naučni princip naziva se ekstrapolacija podataka. Pouzdanost principa ekstrapolacije podataka potpomognuta je višegodišnjim iskustvom Evropske agencije za lijekove (EMA-e) u oceni bioloških i biosličnih lekova.

Postoji li razlika u delotvornosti i sigurnosti primjene biosličnog i referentnog leka?

Ne, biosličan lek ne sme imati niti bolju niti lošiju delotvornost od referentnog leka. Bioslični lekovi proizvode se prema istim standardima kao i drugi biološki lekovi. Na tržištu se mogu nalaziti samo oni lekovi za koje je dokazano da su kvalitetom, delovanjem i sigurnošću ekvivalentni referentnom leku. Sigurnost primene biosličnih lekova uporedivo je s referentnim lekom. Višegodišnje iskustvo u primjeni biosličnih lekova pokazalo je da su bioslični lekovi terapijski ekvivalentni referentnim lekovima.

Šta trebam znati prije primjene biosličnog leka?

Odluku o lečenju biološkim lekom donećete u dogovoru s vašim lekarom iskusnim u lečenju zapaljenjskih bolesti creva. Pre početka lečenja potrebno je pročitati uputstvo o leku i upoznati se sa sigurnosnim informacijama o leku. U slučaju nuspojava, obratite se svom lekaru. Vaše tegobe možete prijaviti i direktno Agenciji za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (ALIMS) na navedenom linku <http://www.alims.gov.rs/ciril/prijava-nezeljene-reakcije-na-humani-lek/> ili putem <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=YU>. Ova pravila odnose se na sve lekove.

Može li se već započeta terapija biosličnim lekom zamijeniti referentnim lijekom i obrnuto?

Biosličan lek i izvorni biološki lek imaju jednako kliničko dejstvo, ali se na njih **NE** primijenjuje klasična generička supstitucija. To znači da je zamena terapije dozvoljena samo uz odobrenje lekara specijaliste za zapaljenjske bolesti creva koji prati pacijenta. Nema **AUTOMATSKE** zamene. Zamena terapije je moguća samo uz klinički nadzor pacijenta. Isti princip potrebno je strogo poštovati i u slučaju kada pacijent započne lečenje biosličnim lekom, a naknadno prelazi na lečenje referentnim lijekom.

Zašto se proizvode bioslični lekovi?

Biološki lekovi doneli su značajan napredak u lečenju zapaljenjskih bolesti creva. Međutim, njihova primena proizvodi visoke troškove lečenja što značajno ograničava dostupnost skupe biološke terapije. Primenom biosličnog infliksimaba, omogućiće se bolja dostupnost skupe biološke terapije pacijentima kojima je ona potrebna, uz jednak kvalitet i niže troškove lečenja.

Biosličan infliksimab odobren je za iste indikacije kao i izvorni infliksimab, uključujući lečenje pacijenata s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. Primenjuje se na isti način i u istoj dozi kao i referentni lijek.

Evropska komisija (EC) također intenzivno radi na unapređenju razumevanja biosličnih lekova pa je izdala on-line brošuru na engleskom jeziku ***“What do you need to know about biosimilar medicinal products?”*** namenjenu lekarima, pacijentima i osiguravajućim društvima. Dodatne informacije o mogu se pronaći u on-line brošuri International Alliance Representing Patients’ Organizations (IAPO) [“Biologics and Biosimilar Medicines”](#).

Informacije iz ovog članka mogu vam biti korisne i edukativne, ali nisu zamena za savet lekara, razgovarajte sa svojim lekarom iskusnim u lečenju zapaljenjskih bolesti creva o načinu lečenja koji je najbolji za vas.

Literatura:

1. Danese F, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis* 2013;7:586-9.
2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.011>. Pristupljeno 13. listopada 2014.
3. Kurki P, Bielsky MC. ECCO position challenged by European drug regulators. *J Crohn's Colitis*. 2014; 8:258.
4. Stav o primjeni biološki sličnih lijekova (biosimilara) u liječenju upalnih bolesti crijeva, Hrvatsko gastroenterološko društvo, Sekcija za upalne bolesti crijeva, 2013.
5. Weise M., [Bielsky MC](#), [De Smet K](#) i sur. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood*. 2012; 120: 5111-
7. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23093622>. Pristupljeno 13. listopada 2014.
6. Ebbers HC. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *J Crohn's Colitis* 2014;8(5):431-5.
7. European Medicines Agency. Assessment Report on Inflectra. Committee for Medicinal Products for Human Use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf. Pristupljeno 13. listopada 2014. European Commission. Consensus Information Paper 2013. What do you need to know about biosimilar medicinal products? http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf. Pristupljeno 13. listopada 2014.
8. European Generics Association (EGA) Biosimilars Handbook. www.egagenerics.com/index.php/publications/34-ega-biosimilars-handbook and FAQs on biosimilar medicines: www.egagenerics.com/index.php/biosimilar-medicines/faq-on-biosimilars. Pristupljeno 13. listopada 2014.
9. Hausteijn R., de Millas C, Höer A i sur.. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2012; 1(3-4): 120-6. [http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Saving-money-in-the-European-healthcare-system-with-biosimilars/\(highlight\)/Saving%20money%20in%20the%20European%20healthcare%20systems%20with%20biosimilars](http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Saving-money-in-the-European-healthcare-system-with-biosimilars/(highlight)/Saving%20money%20in%20the%20European%20healthcare%20systems%20with%20biosimilars). Pristupljeno 13. listopada 2014.
10. List of medicines under additional monitoring (updated 30.09.2014), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf. Pristupljeno 13. listopada 2014.