

## **Stav o primjeni biološki sličnih lijekova (biosimilara) u liječenju upalnih bolesti crijeva**

### **Uvod**

Biološki lijekovi proteinskog karaktera (biologici) nastali iz živućih staničnih linija primjenom metoda rekombinantne DNA u kliničkoj su primjeni od osamdesetih godina 20. stoljeća i kao izvorni biofarmaceutici dali su tijekom prethodnih desetljeća značajan doprinos u liječenju metaboličkih, degenerativnih, imunološki posredovanih, upalnih i malignih bolesti. Prema važećoj karakterizaciji i definiciji razlikujemo tri kategorije biologika: (1) biologici koji su gotovo identični prirodnim složenim molekulama i služe kao nadomjesna terapija ili se daju sa svrhom pojačavanja specifičnog fiziološkog odgovora organizma, (2) monoklonska protutijela koja se vežu na topive proteine i one na površini stanice sa svrhom blokade prijenosa signala i aktivnosti stanica i (3) proteine koji predstavljaju topive receptore ili antagoniste receptora. Tako u biologike ubrajamo biotehnoški dobivene citokine, hormone, različite čimbenike rasta, činitelje zgrušavanja krvi, monoklonska protutijela, cjepiva i složene molekule koje služe u staničnoj i tkivnoj terapiji (1).

Struktura i način djelovanja bioloških lijekova su daleko složeniji u odnosu na takozvane "male molekule" dobivene kemijskim putem, što se očituje i u bitno različitoj, od 100 do 1000 puta većoj molekularnoj težini biologika (aspirin 180 Da / interferon- $\beta$  19.000 Da) (2). Struktura je kemijskih lijekova precizno definirana i njihova je prozvodnja relativno jednostavna. Nasuprot tome, jedinstvena i osjetljiva multidimenzionalna struktura biologika zahtjeva složeni biotehnoški proces uz strogo nadziranu reproducibilnost budući biotehnoški dobiveni lijekovi na linijama istih stanica ili istih mikroorganizama i koji imaju istu molekularnu težinu mogu posjedovati različita farmakokinetička i farmakodinamska svojstva (3).

### **Biološki slični lijekovi (biosimilari): definicija, koncept i europske legislativne odrednice**

Skupinu biološki sličnih lijekova (biosimilara) predstavljaju biologici, uključivši i monoklonska protutijela koji su slični izvornim, originalno patentiranim i odobrenim referentnim biologicima "prve generacije". Dolazak biosimilara na tržište je moguć kada referentnom lijeku, odnosno originalnom biofarmaceutiku istekne patent koji je vremenski ograničen (4).

Zakonski i regulacijski okvir za dolazak biosimilara na tržište, uključivši proces analize i provjere podataka dobivenih fizikalno-kemijskim, predkliničkim i kliničkim ispitivanjima, početnu aplikaciju i konačno odobrenje za ulazak na tržište u Europi određuje Europska regulatorna agencija (European Medicines Agency, EMA), a u SAD Agencija za hranu i lijekove (Food and Drug Administration, FDA), koje djeluju uz pomoć svojih regulacijskih tijela.

Koncept biološke sličnosti lijekova (biosimilarnosti) u odnosu na proces njihove proizvodnje i odobrenje za ulazak biosimilara na tržište započeo je u Europi 2003. godine, određujući način provjere dokazive

slične biološke aktivnosti, ali ne u generičkom smislu. Razlog tome je činjenica da rekombinantna tehnologija omogućuje stvaranje kopije sekvence aminokiselina, ali nije u mogućnosti kontrolirati moguće kasnije post-translacijske modifikacije koje ovise o okolišu staničnih linija koje se koriste u proizvodnom procesu. Stoga je primjenom dostupnih biotehnoloških metoda gotovo nemoguće stvoriti točnu kopiju originalnog lijeka (5).

Godine 2005. je od strane EMA propisan specifični zakonski put za odobrenje biosimilara koji određuje obvezu sličnosti biosimilara i originalnog lijeka što se tiče učinkovitosti, neškodljivosti i kvalitete, u skladu sa smjernicama Committee for Human Medicinal Products (CHMP) (6). Navedene smjernice se tiču ispitivanja koja dokazuju sličnost biosimilara i referentnog biologika koja uključuju farmakodinamska i farmakokinetička ispitivanja na pokusnim životinjama i *in vitro* te klinička ispitivanja na bolesnicima. Osobito je važno istaknuti da zakonski i regulacijski okvir koji propisuje EMA dozvoljava mogućnost primjene biosimilara u svim indikacijama za koje je registriran referentni lijek, temeljeno na ekstrapolaciji podataka što podrazumijeva da podaci o učinkovitosti i sigurnosti biosimilara dobiveni ispitivanjem u jednoj kliničkoj indikaciji postanu važeći u drugoj kliničkoj indikaciji u kojoj biosimilar nije posebno proučavan, a za koju je originalni lijek registriran. Navedena činjenica traži nadzor nad profilom učinkovitosti, neškodljivosti i sigurnosti odobrenog biosimilara u smislu rigorozne farmakovigilancije i sljedivosti, a neposredno nakon ulaska biosimilara na tržište postavlja šire okvire za realnu terapijsku odluku.

Visoki troškovi referentnih biologika predstavljaju problem u financiranju zdravstvenih sustava, poglavito u svjetlu činjenice kontinuiranih i rastućih potreba u liječenju imunološki posredovanih, upalnih i malignih bolesti. Postoje mišljenja o značajnom potencijalu biosimilara u smanjenju troškova zdravstvene zaštite, na sličan način kako su ostvarene uštede uvođenjem generičkih verzija kemijskih lijekova, a što može potaknuti kompeticiju na tržištu. Unatoč nekim optimističnim predviđanjima ne mogu se zanemariti visoki troškovi proizvodnje i kliničkih ispitivanja bioekvivalencije u procesu registracije što može utjecati na veću cijenu biosimilara od one koju tržište očekuje, a financijeri zdravstvene zaštite žele. Za pretpostaviti je da će biosimilar na tržištu ipak biti jeftiniji od referentnog lijeka što biološku terapijsku opciju čini dostupnijom za bolesnike (7).

Unatoč težnji da učinkovita i sigurna terapijska opcija bude dostupna po što nižoj cijeni ne smijemo smetnuti s uma činjenicu da jasni znanstveni dokaz predstavlja glavni prioritet u procjeni učinkovitosti i sigurnosti biosimilara u procesu odobrenja za ulazak na tržište. Do početka 2013. godine teče postupak procjene za 19 biosimilara, a za 14 je izdano odobrenje u EU (8).

## **Biologici i biosimilarari u upalnoj bolesti crijeva**

Tijekom proteklih dvadesetak godina brojna klinička ispitivanja i iskustvo u kliničkoj praksi govore o dokazanoj učinkovitosti infliximaba (Remicade®) i adalimumaba (Humira®) kao originalnih, biotehnološki proizvedenih anti-TNF monoklonskih protutijela u liječenju upalne bolesti crijeva - postizanju i održavanju remisije u luminalnom obliku i liječenju fistulizirajućeg oblika Crohnove bolesti te postizanju i održavanju remisije u bolesnika s ulceroznim kolitisom, što se u značajnom broju bolesnika očituje u cijeljenju sluznice i mjerljivom poboljšanju kvalitete života (9).

Osim skupine anti-TNF lijekova koja uključuje i certolizumab pegol koji je dostupan na tržištu lijekova u SAD i golimumab koji je ispitivan u terapiji ulceroznog kolitisa, u različitim fazama kliničkih ispitivanja se

nalaze i drugi referentni originalni biološki u obliku monoklonskih protutijela ili manjih molekula, upravljenih protiv drugih proupalnih citokina i staničnih adhezijskih molekula te puteva prijenosa signala (9).

Činjenica je da referentnom infliksimabu (Remicade®) uskoro istječe patent u više zemalja EU, referentnom adalimumabu (Humira®) 2016. godine. EMA je zaprimila dokumentaciju za dva biosimilara za referentni lijek infliksimab koji očekuju regulacijsko odobrenje, a jedan od spomenutih je već registriran u Južnoj Koreji. Uzevši u obzir složenu patogenezu upalne bolesti crijeva i različite citokinske mehanizme koji prevladavaju u određenoj biološkoj fazi i obliku bolesti te dosadašnje terapijske spoznaje, činjenica je da mehanizmi koji djeluju na učinkovitost anti-TNF $\alpha$  biologika u upalnoj bolesti crijeva nisu u potpunosti poznati, i nisu posve jasni "downstream" učinci koji doprinose efikasnosti tih referentnih lijekova (11). Također ne postoje odgovarajući surogatni farmakodinamski markeri, a metode određivanja koncentracije lijeka i protutijela na referentne lijekove iščekuju standardizaciju. Također je bitno naglasiti da konkomitantna terapija, primjerice peroralnim imunomodulatorima utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku TNF $\alpha$  antagonista.

Sukladno svemu navedenom, skori dolazak anti-TNF $\alpha$  biosimilara na europsko tržište postavlja određena pitanja u odnosu referentnog lijeka i biosimilara s bitnim implikacijama za realnu terapijsku odluku u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva:

1. Ekstrapolacija podataka u indikacijama u kojima biosimilar nije ispitivan, ali je referentni lijek registriran. Europska regulatorna agencija (EMA) dopušta takvu mogućnost ukoliko je riječ o kliničkim stanjima u čijoj je pozadini sličan mehanizam nastanka.
2. Automatska supstitucija što podrazumijeva mogućnost da originalni biologik bude zamijenjen biosimilarom bez znanja liječnika i pacijenta. Važno je istaknuti da se referentni biologik i biosimilar smatraju zamjenjivim ukoliko zamjena rezultira istim iskustvom u liječenju bez promjene učinkovitosti i sigurnosti terapije. Europska regulatorna agencija ne daje preporuke o supstituciji i međusobnoj zamjenjivosti već odluku prepušta nacionalnim regulatornim agencijama.
3. Heterogenost strukture biosimilara zbog razlike u postupcima proizvodnje biosimilara i referentnog lijeka budući zbog ograničenog pristupa informacijama proizvođač biosimilara nema saznanja o proizvodnom procesu originalnog lijeka.
4. Imunogeničnost je također svojstvena biološkim monoklonskim protutijelima, nepredvidiva je i ovisi o različitim činiteljima (svojstva lijeka, bolesti i bolesnika) te može značajno utjecati na sigurnost i učinkovitost lijeka. Zbog malog broja bolesnika uključenih u klinička ispitivanja biosimilara, podaci o imunogeničnosti su nedostatni u trenutku stavljanja lijeka u promet.
5. Farmakovigilancija obuhvaća aktivnosti vezane za utvrđivanje, procjenu, razumijevanje i sprječavanje nastanka štetnih događaja i zbog malog broja bolesnika koji su uključeni u ispitivanje ta je baza sigurnosnih podataka za biosimilare, u trenutku njihove poave na tržištu nedostatna. Zbog važnosti praćenja nuspojava i nadzora procesa sljedivosti neophodna je potpuna identifikacija proizvoda koji je izdan bolesniku.

Slijedom svega navedenog je moguć zaključak da supstitucija ili zamjena referentnog biologika biosimilarom zapravo znači novu medicinsku intervenciju.

## **Stav Hrvatskog gastroenterološkog društva o primjeni biološki sličnih lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva**

Naš je stav da se bolesnik nalazi u središtu sustava zdravlja, u kojem dobrobit bolesnika stoji na prvom mjestu. Terapijski postupci kojima se bolesnici podvrgavaju moraju biti indicirani temeljem smjernica, a odluka o odabiru postupka i lijeka mora biti utemeljena na jasnim znanstvenim dokazima, uz bolesnikov informirani pristanak. Osim podataka iz literature, u donošenju stava je uzet u obzir postojeći zakonski okvir Europske regulatorne agencije te objavljeni stavovi europskih i pojedinih nacionalnih stručnih društava (9-11) u vezi s primjenom biosimilara u liječenju upalne bolesti crijeva. Uvažavajući činjenicu o nedostatnom iskustvu primjene biosimilarnih monoklonskih protutijela u tim indikacijama neophodno je voditi se slijedećim odrednicama:

1. Veličina molekule i složenost strukture izvornih biologika i biosimilara otežava predviđanje njihove terapijske ekvivalentnosti zbog mogućnosti da najmanje promjene nastale u postupku proizvodnje za posljedicu imaju značajne razlike u kliničkoj učinkovitosti i imunogeničnosti. Stoga postoji potreba za prospektivnim kliničkim studijama odgovarajuće snage koje bi mogle odgovoriti na pitanje terapijske ekvivalentnosti biosimilara i incidencije uobičajenih nuspojava u odnosu na referentni biologik. Značajno je istaknuti da se pravila za proizvodnju kemijskih generika ne mogu prenijeti u postupak proizvodnje biosimilara.
2. Biosimilar koji su djelotvorni u jednoj indikaciji ne moraju nužno biti djelotvorni u drugoj indikaciji za koju je originalni lijek odobren. To je osobito važno ako se lijek u različitim indikacijama primjenjuje u drugoj dozi ili s drugom pratećom terapijom. U skupini anti-TNF biologika također postoji primjer (etanercept) učinkovitosti lijeka u reumatološkim indikacijama i neučinkovitosti istog lijeka u gastroenterološkim indikacijama. Stoga ekstrapolacija podataka o učinkovitosti i sigurnosti biosimilara u upalnim reumatskim bolestima nije prihvatljiva za donošenje odluke i primjenu istog biosimilara u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Odluka o primjeni biosimilara mora se temeljiti na znanstvenim dokazima - rezultatima studija provedenih u indikaciji za koju se lijek propisuje.
3. Odluku o odabiru i / ili promjeni terapije i zamjeni jednog lijeka drugim može, u dogovoru s bolesnikom, donijeti isključivo liječnik koji liječi bolesnika i to rukovodeći se medicinskim razlozima i argumentima (nedjelotvornost ili nuspojave). Zamjena originalnog lijeka biološki sličnim lijekom smatra se novom terapijskom intervencijom. Ukoliko originalni lijek polučuje zadovoljavajuće rezultate liječenja, niža cijena drugog lijeka (biosimilara) ne smije biti razlog za promjenu učinkovite terapije.
4. Struka podržava provođenje svih mjera definiranih Planom minimizacije rizika, uključujući dugoročno prikupljanje podataka o sigurnosti, posebice prikupljanje podataka o rijetkim nuspojavama koje nisu mogle biti prepoznate na ograničenoj populaciji bolesnika tijekom kliničkog razvoja biosimilara, prikupljanje podataka o nuspojavama opisanim i predvidivim na temelju farmakologije originalnog lijeka, utvrđivanje novih sigurnosnih signala, prikupljanje podataka o sigurnosti u indikacijama u kojima lijek nije ispitivan. Također je neophodno praćenje nuspojava prema punoj identifikaciji biosimilarnog proizvoda koja uključuje zaštićeno i generičko ime te serijski broj.
5. Nakon ulaska na tržište, primjena biosimilara će u kliničkoj praksi zahtijevati suradnju liječnika i zdravstvenih timova, ljekarnika, bolesničkih udruga i regulacijskih tijela te drugih odgovornih

tijela u zdravstvenom sustavu, s jasnim ciljem ostvarenja prava bolesnika na kvalitetne, učinkovite i sigurne biofarmaceutske proizvode.

6. Aktualni stav struke je neophodno podložan promjenama, zavisno o budućim spoznajama u vezi sa rezultatima kliničkih ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti biosimilara u pojedinim terapijskim područjima i različitim indikacijama.

## Zaključak

Unatoč težnji da učinkovita i sigurna terapijska opcija bude dostupna po što nižoj cijeni ne smijemo smetnuti s uma činjenicu da jasni znanstveni dokaz predstavlja glavni prioritet u procjeni učinkovitosti i sigurnosti biosimilara. Stav je HGD-a da preduvjet primjene biosimilara u bolesnika s upalnim bolestima crijeva predstavljaju klinička ispitivanja u usporedbi s odgovarajućim referentnim biologikom u toj populaciji bolesnika. Konačnu kliničku odluku za svakog pojedinog bolesnika liječnik treba donijeti individualno, uvažavajući sve okolnosti, uz potpunu informaciju i bolesnikov pristanak.

## LITERATURA:

1. Roger SD. Biosimilars: How similar or dissimilar they are. *Nephrology* 2006;11:341-346.
2. Karpusas M, Whitty A, Runkel I, Hochman P. The structure of human interferon-beta: Implications for activity. *Cell Mol Lif Sci* 1998;54:1203-1216.
3. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:267-272.
4. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: A summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:21-29.
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04) [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf) [Accessed 2013 Feb 28].
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products 2005 18 January 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)
7. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011;3(2):209-17.
8. European Medicine Agency. Human medicines – biosimilars- 2013 January 2013. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
9. Arguelles-Arias F, Barreiro de Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position by "Sociedad Espanola de Patologia Digestiva" (Spanish Society of Gastroenterology) and

"Sociedad Espanola de Farmacologia" (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. Multidisciplinary Working Group in Biosimilars and Inflammatory Bowel Disease of the Spanish Society of Gastroenterology and Spanish Society of Pharmacology. *Rev Esp Enferim Dig (Madrid)* 2013;105:37-43.

10. Danese F, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), *Journal of Crohn's and Colitis* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.011>
11. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. *BioDrugs* 2013;27:203-11.