

## BIOSLIČNI LIJEKOVI U PEDIJATRIJI

MARIO ČUK<sup>1,4</sup>, VLADIMIR TRKULJA<sup>4</sup>, ROBERT LIKIĆ<sup>2,4</sup>, NEVEN VUCELIĆ<sup>3</sup>, IVETA ŠIMIĆ<sup>2,4</sup>, JURICA VUKOVIĆ<sup>1,4</sup>

*Bioslični lijekovi su nove inačice izvornih bioloških lijekova kojima je istekla patentna zaštita. Svaki biosličan lijek koji je odobrila Europska agencija za lijekove je u usporedbi s izvornim biološkim lijekom jednake kakvoće, sigurnosti, djelotvornosti, imunogenosti i farmakovigilancijskih svojstava. Biosličnim inačicama mogu se postići isti ciljevi liječenja. Bioslični lijekovi su naša stvarnost i biti će u sve široj kliničkoj uporabi. Na pomolu su nove bioslične molekule i novi terapijski izazovi. Cilj informiranja o biosličnim lijekovima je što racionalniji pristup farmakoekonomiji kako bismo svi zajedno očuvali financijsku stabilnost i održivost zdravstvenih sustava te današnje uštede uložili u sutrašnje nove mogućnosti liječenja, napredak medicine i znanosti. Na temelju dosadašnjih iskustava i dokaza u Hrvatskoj bi trebalo promicati primjenu biosličnih lijekova kako bi suvremena biološka terapija bila dostupna svim pacijentima u kojih je indicirana. Kao pedijatri liječimo specifičnu populaciju koja još raste i razvija se pa dugoročna iskustva tek trebamo steći.*

Deskriptori: BIOSLIČAN LIJEK, UČINKOVITOST, SIGURNOST, EKSTRAPOLACIJA, SLJEDLJIVOST, UŠTEDE, DOSTUPNOST, OBUHVAT

### Knjiški o biosličnim lijekovima

*Zašto?* Potražnja za lijekovima ne zaustavljivo raste. Troškovi zdravstvene skrbi sve su veći. Farmakoekonomi, zdravstveni djelatnici i državne vlasti širom svijeta su sve više svjesni važnosti generičkih i biosličnih lijekova koji predstavljaju manje skupe, a jednako učinkovito liječenje.

Pred Vama je tekst koji ne predstavlja smjernice ni preporuke, već pruža informacije o biosličnim lijekovima kako bi što racionalnije pristupili zdravstvenoj

farmakoekonomici te kako bismo svi zajedno uložili današnje uštede u sutrašnje nove mogućnosti liječenja, napredak medicine i znanosti.

*Što su biološki i bioslični lijekovi?* Biološki lijekovi su velike, složene molekule koje se proizvode ili deriviraju iz živih organizama. Biološkim lijekovima se smatraju: imunološki pripravci (cjepiva, serumi, alergeni); derivati ljudske krvi/plazme (albumini, imunoglobulini); lijekovi dobiveni biotehnologijom; lijekovi za naprednu terapiju somatskim stanicama, genima i tkivno inženjersvo. Bioslični lijekovi (BSL) su nove inačice izvornih bioloških lijekova kojima je istekla patentna zaštita. BSL su u usporedbi s izvornim biološkim lijekom jednake kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti. BSL se proizvode prema jednako strogim standardima kao svi lijekovi, što se potvrđuje inspekcijskim nadzorom regulatornih tijela (1). *Razlike između izvornih i biosličnih lijekova:* mikroheterogenost je neizbježna kod svih bioloških lijekova. Male varijabilnosti koje postoje između biosličnog i izvornog lijeka ne smiju utjecati na kvalitetu, učinkovitost i sigurnost. BSL nisu identični izvornom lijeku kao što ni različite serije istog

originatora nisu međusobno identične. *Učinkovitost i sigurnost:* biosličnost je potrebno klinički ispitati radi dokaza kliničke ekvivalencije. Klinička ispitivanja u kojima se direktno uspoređuju BSL i originator odobrava Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMA). U EU odobreni su samo oni BSL kod kojih ne postoje klinički relevantne razlike u odnosu na referentni lijek (2). *Imunogenost:* rizik postoji kod svih bioloških lijekova. Naprednim analitičkim metodama nastoje se umanjiti onečišćenja i strukturalne različitosti povezane s imunogenošću. Odobreni BSL ima sigurnosni profil usporediv s originatorom stoga nije znanstveno utemeljeno smatrati da je imunogeniji. *Ekstrapolacija podataka:* biološki lijekovi mogu biti odobreni u više indikacija. Ako je mehanizam djelovanja lijeka isti u različitim indikacijama, moguće je kliničke podatke dobivene za jednu indikaciju primijeniti na druge indikacije za koje nisu provedena klinička ispitivanja. Ekstrapolacija se ne primjenjuje automatski. Ako je mehanizam djelovanja jednak i ako je dokazana biosličnost s originatorom može se prihvatiti princip ekstrapolacije u tim indikacijama. Odlu-

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>3</sup>Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Mario Čuk, dr. med.

Specijalist pedijatar, uži specijalist pedijatrijske

endokrinologije, dijabetesa i bolesti metabolizma

Klinika za pedijatriju

Klinički bolnički centar Zagreb

Katedra za pedijatriju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: MCuk@kbc-zagreb.hr

MCuk2606@gmail.com

MCuk@mef.hr

ku donosi EMA za svaki lijek posebno. *Farmakovigilancija*: očekuje se da BSL ima isti sigurnosni profil kao i referentni lijek. Smatra se da je vjerojatnost novih nuspojava manja za biosličan lijek u usporedbi s biološkim lijekom koji sadrži novu ili modificiranu djelatnu tvar. Radi sljedivosti, potrebno je zabilježiti zaštićeni naziv lijeka i proizvodnu seriju primijenjenog lijeka. Proizvođači su dužni postupati prema Planu upravljanja rizikom (Risk Management Plan) te provesti post-autorizacijska ispitivanja sigurnosti primjene lijeka (Post Authorisation Safety Study). *Zamjena terapije?*: iako BSL ima isti klinički učinak kao originator, bioslični lijekovi se ne mogu izravno međusobno zamjenjivati. Za razliku od generika, na BSL se ne primjenjuje princip izravne/automatske zamjene u ljekarni bez znanja ordinarijusa. Iako EMA smatra da je BSL terapijska alternativa originatoru, preporuke i principe zamjenjivosti određuje svaka država članica zasebno. Većina zemalja EU zauzele su stav da izravna zamjena nije dopuštena. Glavni argument je osiguranje sljedivosti važne za praćenje nuspojava. Biološkim lijekom mogu se liječiti bolesti za koje je lijek odobren, neovisno o tome je li izvoran ili biosličan, zamjena mora biti opravdana, uz nadzor ordinarijusa te praćenje sigurnosti i nuspojava koje treba prijavljivati i obrađivati na razini zaštićenog naziva lijeka i broja serije zbog sljedivosti. *Kako se BSL odobravaju?* Svi BSL u RH odobreni su centraliziranim postupkom, što znači da je njihovu znanstvenu ocjenu provela EMA, a odobrenje dala Europska komisija. Ocjena kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti lijeka pri EMA-i provodi se na najvišoj znanstvenoj i stručnoj razini, u koju su uključeni stručnjaci iz svih članica EU. Mišljenje o odobrenju lijeka donose Povjerenstva za humane lijekove (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) uz dodatno savjetovanje s radnim grupama stručnjaka usko specijaliziranih za područje bioloških (Biologics Working Party, BWP) i biosličnih lijekova (Biosimilar Medicines Working Party, BMWP) (3).

O pojmu, konceptu i regulativi biosličnih lijekova očima znanstvenika

Predvidjelo se da će prvi registrirani moderni biološki lijekovi (rekombinantni humani inzulin, somatropin, eritropoetin, niskomolekularni heparini) "izaći iz zone regulatorne ekskluzivnosti" te da će i druge farmaceutske tvrtke biti u mogućnosti proizvoditi lijekove s istim djelatnim principima. Zbog toga je, sredinom 1990-tih godina EMA definirala novi pojam - engl. "biosimilar drug product" ("biološki sličan lijek" ili "biosličan lijek". U SAD-u, Food and Drug Administration za isti je "koncept" ustanovila naziv "follow-on biological drug product" ili "follow-on biologicals". Radilo se o sasvim sličnoj situaciji kao s genericima, uz jednu važnu razliku: "klasični" generički lijekovi su male molekule, razmjerno jednostavni kemijski spojevi koji se proizvode jednostavnim procesima sinteze, u proizvodnji kojih je moguće postići apsolutnu molekularnu identičnost neovisno tko je proizvođač (paracetamol proizveden bilo gdje u svijetu ima apsolutno istu kemijsku strukturu), što je lako dokazivo standardnim analitičkim metodama (masena spektrometrija). Nasuprot tomu, biološke lijekove karakterizira mnoštvo specifičnosti: a) sama tehnologija proizvodnje je posve drugačija (transfer humanog genskog materijala u ekspresijske sustave, za što se rabe različite metode, poput virusnih vektora; raznolikost ekspresijskih sustava - kultivirane bakterije, gljivice, razne vrste stanica sisavaca ili pak biljaka) što postavlja sasvim drugačije standarde kontrole kvalitete (problemi vezani za vektorske nukleinske kiseline, proteine porijekla stanica domaćina); b) radi se o velikim molekulama (dok molekulska masa "malih molekula" mjeri u do najviše koju stotinu daltona, ove su molekule u rasponu od nekoliko kilodaltona poput inzulina, do oko 150 kDa u slučaju monoklonskih protutijela) složene strukture (posebno važno za one koje sadrže šećere, poput eritropoetina, somatropina ili monoklonskih protutijela) pa mogu postojati u "varijacijama" s različitim farmakokinetičkim ili dinamičkim svojstvima (glikoforme rekombinantnih glikoproteina); c) molekularnu identičnost izrazito je teško "do u dlaku"

postići (uvjeti "hranjenja" stanica i slično mogu se odraziti na sastav glikoformi), a ako je i moguće, za neke kompleksne molekule teško ju je do u detalja i eksplicitno demonstrirati. Od sredine 1990-ih do danas tehnologija je enormno napredovala, pa su stvari koje su se tada činile nemogućima, danas realnost - za mnoge pa i izrazito kompleksne molekule moguće je postići praktično apsolutnu molekularnu identičnost (postupci probira klonova stanica za uzgoj, procesi proteinske i glikanske karakterizacije), dokazivu i reproducibilnu. Uz standardno konzervativan regulatorni pristup - zahtjevi za dokazivanje kvalitete (koji su potpuno isti kao i za originatore) izrazito su visoki, a zahtjevi za dokazivanje terapijske ekvivalencije prema referentnim proizvodima vrlo kompleksni. Obzirom da je pojam "biološki lijek" vrlo širok, razrađene su jasne smjernice specifične za pojedine proizvode koje eksplicitno definiraju što je sve potrebno dokazati da bi se mogla zaključiti terapijska ekvivalencija biološki sličnog lijeka u odnosu na njegov referentni proizvod. To uključuje postupke tzv. "similarity exercise" tj. dokazivanja molekularne identičnosti (sličnosti), predkliničke usporedne pokuse koji evaluiraju odnos prema ciljnim molekulama, učinkovitost u animalnim modelima bolesti, toksikološke usporedbe te jasan program kliničkih studija (farmakoloških i studija djelotvornosti/sigurnosti). Opseg i tip "posla" koji je potrebno obaviti specifičan je za svaki tip proizvoda - za jednostavnije molekule je nešto manje zahtjevan, za kompleksnije molekule (monoklonska protutijela, niskomolekularni heparini) je vrlo zahtjevan. Specifikacije se kontinuirano usavršavaju sukladno razvoju znanosti na povezanim područjima. Svi bioslični lijekovi da bi mogli "ući" u medicinsku praksu moraju proći proces tzv. "centralizirane autorizacije" kojeg provodi EMA. Odobrenje EMA-e za stavljanje u promet biološki sličnog lijeka znači da je, prema najboljim znanjima, jasno i van svake sumnje dokazana terapijska ekvivalencija biološki sličnog lijeka u odnosu na njegov "originalni referent", odnosno, da taj biosličan proizvod nosi "istu razinu terapijske djelotvornosti i sigurnosti" kao i referentni proizvod. Biološki slični lijekovi otvaraju važnu mogućnost veće

dostupnosti određenog "terapijskog principa" jer su originalni proizvodi zaista skupi. I bioslični su lijekovi skupi, jer je njihov razvoj dugotrajan i kompleksan. Međutim, on je ipak nešto manje zahtjevan od procesa koji prolaze "originalni proizvodi" (budući da po prvi put donose određeni "terapijski princip", dok se bioslični lijekovi "oslanjaju" u određenoj mjeri na već postojeća znanja), pa su onda i mogućnosti prihvatljivijih troškova znatno veće.

Bioslični lijekovi u kliničkoj praksi pedijatra endokrinologa i metaboličara

Pedijatri se često u svojoj svakidašnjoj praksi susreću s problemom nedostatka randomiziranih kliničkih ispitivanja neovisno o kojem se lijeku radi. Studije za mnoge bolesti su neizvedive i/ili etički neprihvatljive. Problematika je dodatno izražena prilikom zbrinjavanja bolesnika koji boluju od rijetkih bolesti. Iskustva s tom skupinom bolesnika su najčešće mala ili nikakva. Istraživanja se provode na vrlo malom broju ispitanika. Ponekad se zaključci donose na temelju osobnih iskustava. Razvidno je da pristup rijetkim bolestima predstavlja dodatni izazov u svakom pogledu uključujući liječenje biosličnim lijekovima. U okviru pedijatrijske endokrinologije i metabolizma o temi biosličnih lijekova može se raspravljati na dva načina: 1) rasprava o somatotropinu (rhGH) - lijeku koji se relativno često koristi, o kojem postoje kliničke studije o sigurnosti i učinkovitosti za pojedine indikacije, o kojem raspoložemo s farmakoekonomskim analizama, te za koji postoji financijski povoljnija bioslična inačica; i 2) rasprava o lijekovima koji se koriste vrlo rijetko, o kojima nema studija o sigurnosti i učinkovitosti u pojedinim indikacijama, od kojih samo neki imaju svoju biosličnu inačicu.

Sveopće prihvaćeni ciljevi liječenja rhGH su dobar odgovor na terapiju i dostizanje očekivane konačne visine uz minimalan rizik i cijenu (4, 5). Prema podacima NICE-a (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) godišnja tržišna vrijednost rhGH je procijenjena na 3 milijarde US\$. U narednih 5 godina, spomenuta bi se vrijednost

mogla udvostručiti i doseći pozamašnih 6 milijardi US\$ tijekom 2022. godine (gotovo trećina godišnjeg državnog proračuna RH ili četverostruko više od trenutnog duga zdravstvenog sustava RH). Zbog toga se dodatno naglašava važnost farmakoekonomičnosti u okviru ciljeva liječenja rhGH. Na našem tržištu raspoložemo s tri somatotropina: dva originatora Genotropin® i Norditropin® te njihovom biosličnom inačicom Omnitrope®. Dvije su ključne kliničke studije faze III, prema regulatornim zahtjevima EMA-e dokazale učinkovitost i sigurnost biosličnog rhGH u djece s manjkom somatotropina (GHD): 1) otvorena multicentrična, randomizirana, usporedna studija Romera i suradnika u trajanju od 7 godina (N=89) koja je dokazala kliničku usporedivost biosličnog i referentnog lijeka prema primarnim (visina, njena z-vrijednost, brzina rasta, njena z-vrijednost) i sekundarnim ciljevima (vrijednost inzulinu sličnog čimbenika rasta 1-IGF-1 i njegovog prijenosnika tipa 3-IGFBP-3 (6). Pojava i opseg nuspojava su u potpunosti odgovarale učestalosti i profilu nuspojava referentnog somatotropina; 2) studija López-Sigueroa i suradnika u trajanju od 4 godine (N=70) je dokazala dugoročnu učinkovitost, dobru podnošljivost i sigurnost biosličnog rhGH (7). Rezultati Follow up studije Borrassa i suradnika pokazuju da se djeca s GHD mogu sigurno i učinkovito liječiti biosličnim rhGH (8). Biosličan somatotropin je tijekom faze III kliničkih istraživanja u djece s GHD dokazao učinkovitost kroz standardne antropometrijske parametre praćenja linearnog rasta, biokemijske pokazatelje i njihovu farmakodinamiku (IGF-1 i IGFBP-3) čime je potvrđena usporedivost s originatorom. Pojavnost i profil nuspojava na biosličan rhGH je bila očekivana i odgovara nuspojavama referentnih rhGH. Postmarketinška, multicentrična, prospektivna, otvorena, ne-komparativna studija Schwarza i suradnika o praćenju sigurnosti nakon stavljanja biosličnog rhGH u promet faze IV u djece sa SGA (N=278) je zasada pokazala očekivana farmakovigilancijska svojstva: niti jedan pacijent nije razvio dijabetes niti značajniji poremećaj u metabolizmu glukoze, nuspojave su bile rijetke, blage i očekivane, terapija je bila učinkovita (9). Opservacijska, otvorena longitudi-

nalna neintervencijska studija PATRO Children koja se provodi u svim odobrenim indikacijama u djece pokazuje da je liječenje biosličnim rhGH sigurno, učinkovito, dobro se podnosi te da nije bilo neočekivanih nuspojava, niti jedno dijete nije razvilo dijabetes, novootkriveni malignitet, ni protutijela usmjerena na rhGH (10). Na temelju rezultata navedenih studija moglo bi se zaključiti da se isti ciljevi liječenja somatotropinom mogu postići i njegovom biosličnom, farmakoekonomski povoljnijom inačicom i to s jednakom kliničkom učinkovitošću i sigurnošću te uz ista farmakovigilancijska svojstva.

Pompeova nasljedna bolest nakupljana nerazgrađenog glikogena u lizosomima srčanog i skeletnog mišića, koja nastaje zbog nedostatne aktivnosti enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA) dostupna je enzimskom nadomjesnom liječenju rekombinantnim enzimom (rGAA) što je drastično izmijenilo njen, mahom fatalan tijek. Međutim, u bolesnika s teškim infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji ne sintetiziraju nativni protein-enzim, prije započinjanja specifičnog liječenja s rGAA, preporučljivo je postići imunotoleranciju na rGAA kako bi uspjeh liječenja bio bolji. U tu svrhu se najčešće primjenjuju imunoglobulini i rituximab (Mabthera®), monoklonsko protutijelo usmjereno na antigen CD20 limfocita B kako bi se spriječio razvoj neutralizirajućih i blokirajućih protutijela na rGAA. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica je danas za neke rijetke metaboličke bolesti terapija izbora (teška infantilna osteopetroza, mukopolisaharidoza tipa 1H), a za neke ultra-rijetke metaboličke bolesti se nedavno pokazala spasonosnom (kanalopatija CRAC). Transplantacija solidnih organa zauzima sve važnije mjesto u liječenju nasljednih metaboličkih bolesti: transplantacija jetre (metilmalonska i propionska acidemija, neke glikogenoze, bolest javorovog sirupa); bubrega (metilmalonska acidemija); srca (Barthov i njemu slični sindromi). Na pomolu je i genska terapija. Nekoliko originatora bioloških lijekova i njihovih biosličnih inačica se pritom upotrebljava pa će i farmakoekonomski aspekti biti sve važniji. Potonji primjeri zbrinjavanja bolesnika koji boluju od

rijetkih, često smrtonosnih metaboličkih bolesti predstavljaju brojne izazove i prepreke. Nedovoljan broj kliničkih istraživanja o primjeni bioloških i drugih više ili manje bioistih i/ili biosličnih lijekova važna je prepreka sigurnom i učinkovitom liječenju. Za ultra-rijetke bolesti rijetko postoji indikacijsko područje, smjernice o senzitivnoj indikaciji, ekstrapolaciji podataka i međuzamjenjivosti originatora biosličnim inačicama. Ponekad se donošenje terapijskih odluka temelji na pojedinačnim izvješćima u znanstvenoj literaturi. Ponekad se terapija uvodi po prvi puta i nerijetko je dio kliničkog eksperimenta, a ne liječenja utemeljenog na dokazima. S kojim pravom i odgovornošću pristupamo takvom liječenju? Suočeni s rijetkim i potencijalno smrtonosnim bolestima imamo li uopće izbora doli, uz potpis roditelja, učiniti ono što se u tim okolnostima čini ispravnim. Uz sve to, valja razmišljati i o farmakoekonomiji.

#### Bioslični lijekovi u kliničkoj praksi pedijatra gastroenterologa

Od 2015. godine uporaba biosličnih lijekova u pedijatrijskoj gastroenterologiji je stvarnost. Od tada datira i službeni stav (ESPGHAN) kako bi bilo važno da se provedu studije o učinku biosličnih lijekova u liječenju kronične upalne bolesti crijeva s dugoročnim praćenjem. Drugi stav je da bolesnike uvedene u remisiju s jednim lijekom ne treba nikako prebacivati na drugi, ali već 2016. javljaju se članci u kojima se to uvelike čini i opisuju kratkoročna iskustva koja govore da su originatori i bioslični lijekovi po učinkovitosti potpuno međuzamjenjivi.

S druge strane u protekle dvije godine temeljem postmarketinških iskustava brzo se formirala svijest da su bioslični lijekovi sigurni, učinkoviti i dovoljno jeftiniji da će se svakog novooboljelog u 2017. koji ima indikaciju za liječenje kronične upalne bolesti crijeva monoklonalnim protutijelom započeti liječiti s biosličnim lijekom.

U kratkom vremenu smo prošli put koji je započet s rezultatima ankete subspecialista gastroenterologa kada je samo 6% anketiranih mislilo da su originalno monoklonalno protutijelo i nje-

gova bioslična inačica međuzamjenjivi, a 28% da bi ih se možda dalo nagovoriti na zamjenu, dok ih 61% nisu bili nimalo ili tek minimalno skloni propisivanju biosličnih lijekova u svojoj svakodnevnoj kliničkoj praksi. Svi ordinarijusi u Hrvatskoj prikupljaju vlastite podatke koji bi nam dugoročno trebali reći više o učinkovitosti, sigurnosti i imunogeničnosti. I HDPGHP je iniciralo formiranje republičkog registra za praćenje "postmarketinškog" učinka biosličnih lijekova za indikaciju kronične upalne bolesti crijeva. Otkad smo konceptualno prihvatili biosličnu inačicu originala, pristupamo joj s jednakom indikacijskom širinom kao i originalnoj biološkoj terapiji imajući na umu da liječimo specifičnu populaciju koja još raste i razvija se, a dugoročna iskustva tek trebamo steći.

#### Farmakoekonomikom do liječenja većeg broja bolesnika

U narednih 5 godina na tržištu lijekovima očekujemo 200-tinjak novih molekula. U 30% se radi o biološkim lijekovima. Pretpostavlja se da će njihova cijena biti visoka i predstavljati financijske izazove zdravstvenim proračunima. Očekujemo dolazak novih BSL, farmakoekonomski povoljnijim inačicama kojima bi se mogle ostvariti značajne uštede (11). Zbog toga će politika nabave i propisivanja lijekova imati važnu ulogu u očuvanju zdravstvenih sustava. Prema Europskom iskustvu se čini da BSL nisu dovoljno prihvaćeni tijekom proteklih desetak godina budući se proračunski deficiti i dalje generiraju. Očito postoje prepreke liječenju BSL, isplativijom inačicom istog terapijskog principa. Nejasne i nedovoljno jedinstvene smjernice i preporuke o međuzamjenjivosti bioloških i BSL koje su na snazi u pojedinim članicama EU svakako su jedna od važnijih prepreka njihovom širem propisivanju. Smjernice nisu dovoljno dobro strukturirane, nisu jednoznačne, a ponekad se drastično razlikuju: od stajališta da su svi izvorni biološki lijekovi (IBL) i BSL međusobno zamjenjivi dok se ne dokaže suprotno, neprihvatljivosti samo višestruke zamjene (BSL-IBL-BSL; IBL-BSL-IBL), liberalnog regulatornog okružja pri čemu se odluka u potpunosti prepušta liječnicima, do potpune regulatorne i praktične restrikcije međuza-

mjenjivosti. Ponegdje vlasti zakonskim putem nameću obveznu uporabu BSL, što potiče uštede, no bitno zadire u liječništvo. Regulativa o primjeni BSL u pedijatriji u RH nije sasvim jasna. Nacionalne smjernice nedostaju. Propisivanje BSL nije sveopće prihvaćeno, a kamoli stimulirano. Potencijal za BSL je povećati, no neiskorišten. Snižavanje cijena originatora kao posljedice uporabe BSL znatno varira na raznim tržištima EU. Najviše se odrazilo na neke oblike inhibitora TNF-alfa, eritropoetina, nešto manje na G-CSF, a najmanje na rhGH (12). Razlozi uključuju: nedostatak funkcionalnog natjecateljskog tržišta u kojem su proizvođači motivirani sudjelovati, a liječnici dobro educirani i u središtu procesa odlučivanja o BSL, sputavanje tržišnog natjecanja, neprimjereni poticaji za propisivače, natjecanje samo obzirom na cijenu te pristup "pobjednik uzima sve" što proizvođaču otežava dugoročnije planiranje rizika povezanih s tržištem. U nekim je zemljama stopa uvođenja biološkog lijeka i njegove bioslične inačice porasla i za nekoliko puta, što nedvojbeno govori u prilog većoj dostupnosti tih lijekova za veći broj pacijenata (13). Iskustvo primjene biosličnih inačica u KBC-u Zagreb pokazuje da je uz minimalno (jednoznamenasto) povećanje troška moguće liječiti i do 20% više pacijenata. BSL su ključ održivosti zdravstvenih proračuna. Potencijalna dobrobit primjene BSL ide u prilog svim dionicima zdravstvenog sustava: 1) pacijentima - ranije uključivanje terapije; 2) liječnicima - veći obuhvat bolesnika; 3) proizvođačima - povećanje relevantnog volumena pacijenata za koje će se moći natjecati u predvidljivim i stabilnim uvjetima uz održive cijene sa srednjoročnim ili dugoročnim profitom; 4) osiguravateljima - manji troškovi po osiguraniku s potencijalnim neto-uštedama unutar proračuna zdravstvenih institucija s mogućnošću preusmjerenja sredstava u nove terapijske izazove i unapređenje pružanja zdravstvene zaštite (13, 14).

Bioslične molekule na pomolu i njihov doprinos očuvanju financijske stabilnosti zdravstvenih sustava

Ulaganje u istraživanje i razvoj jednog novog lijeka za pojedine tvrtke u 2017. godini premašit će 10 milijardi

US\$, a za marketizaciju dodatne 2 milijarde US\$. Zbog toga se proizvođači fokusiraju na utilizaciju postojećih molekula iz vlastitog portfelja i razvoju BSL. Vrijednost svjetskog tržišta biološkim lijekovima u 2017. godini procjenjuje se na 220 milijardi US\$. Budući je proteklih godina od tog tržišta svega 1% pripadalo biosličnim lijekovima, jasan je potencijal za rast, posebice na tržištima u razvoju. Istekla patentna zaštita za "blockbuster" biološke lijekove (lijek koji kompaniji donosi zaradu od 1 milijarde US\$ ili više godišnje) dodatno će doprinijeti rastu tržišta BSL (Enbrel®-etanercept, Erbitux®-cetuximab, Herceptin®-trastuzumab, Humira®-adalimumab, Mabthera®-rituksimab, Remicade®-infliksimab) (15). Dodatan poticaj za razvoj BSL jest obostrana dobrobit: za proizvođače visok profit u slučaju uspješne marketizacije (relativno mali broj konkurenata, skraćen razvojni proces, ubrzan postupak odobravanja), a za zdravstvo uštede. Postoje i rizici: skup razvoj u usporedbi s generičkim lijekovima (oko 250 milijuna US\$ po molekuli), potreba za visokom tehnologijom i znanjem proizvodnog procesa, inherentni rizici povezani s proizvodnjom bioloških lijekova (imunogenost), odbijanje registracije od strane agencija za lijekove i medicinske proizvode, spremnost liječnika, pacijenata i osiguravajućih društava da usvoje BSL, rizik smanjenja tržišnog udjela u slučaju da razvijeni BSL nije zamjenjiv s originatorom (16).

EMA je do početka 2017. godine registrirala nekoliko novih BSL: filgrastim, etanercept, infliksimab, eritropoetin-alfa, somatropin, folitropin-alfa, inzulin-glargine, a nekoliko ih je u završnim fazama registracije i/ili marketizacije: Enbrel®, Remicade®, Humira® i Mabthera® (17). Povećana tržišna kompeticija između BSL i originatora neminovno će dovesti do pada cijena bioloških lijekova, što će rezultirati značajnim uštedama za HZZO, moguće i do 0,7 milijuna EUR u prvoj godini marketizacije samo jednog BSL za originator koji do tada nije imao konkurencije. Nakon pune marketizacije navedenih novih BSL uštede za državni proračun za zdravstvo mogle bi doseći i do 16 milijuna EUR godišnje (18). Dosadašnja EU iskustva

s primjenom BSL pokazuju da je njihova primjena najspremnije prihvaćena u najbogatijim članicama: skandinavskim zemljama, Njemačkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. U Hrvatskoj bi trebalo promicati primjenu BSL i informirati liječnike, pacijente i osiguravatelje o ovoj vrsti terapije kako bi suvremena, sigurna i učinkovita biološka terapija bila dostupna svima pacijentima u kojih je ona indicirana.

#### Skraćenice:

BSL - Bioslični lijekovi  
 IBL - izvorni biološki lijekovi  
 EMA - European Medicines Agency  
 EU - Europska unija  
 CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use  
 PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
 BWP - Biologics Working Party  
 BMWP - Biosimilar Medicines Working Party  
 rhGH - rekombinantni humani somatropin  
 NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence  
 GHD - nizak rast zbog manjka somatropina  
 IGF-1 - inzulinu sličan čimbenik rasta 1  
 IGFBP-3 - protein koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta tipa 3  
 GAA - enzim kisela alfa-glukozidaza  
 rGAA - rekombinantni enzim kisela alfa-glukozidaza  
 ESPGHAN - The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition  
 HDPGHP - Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

- Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012; 120 (26): 5111-7. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744. Epub 2012 Oct 23.
- European Commission Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/nat-iveIMS>
- EU Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: nonclinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1).
- Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2016; 101 (1): 96-100.
- Patel and Clayton. Predicting response to growth hormone treatment. *Indian J Pediatr* 2012; 79 (2): 229-37.
- Romer T, Saenger P, Peter F et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Horm Res*. 2009; 72 (6): 359-69. doi:10.1159/000249164. Epub 2009 Oct 21.
- López-Siguero J, Borrás Pérez MV, Balsler S, Khan-Boluki J. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Adv Ther*. 2011; 28 (10): 879-93. doi: 10.1007/s12325-011-0063-8. Epub 2011 Sep 20.
- Borrás Pérez V, López-Siguero JP, Martínez G et al. A follow-up study to monitor adult height among Spanish children with growth hormone deficiency who received biosimilar human recombinant growth hormone (Omnitrope®) during a phase III clinical trial. *Adv Ther*. 2015; 32 (2): 148-56. doi: 10.1007/s12325-015-0181-9. Epub 2015 Feb 11.
- Schwarz HP, Walczak M, Birkholz-Walerzak D et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Adv Ther*. 2016; 33 (3): 423-34. doi: 10.1007/s12325-016-0301-1. Epub 2016 Feb 17.
- Pfäffle R, Schwab KO, Marginean O et al. Design of, and first data from, PATRO Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013; 4 (1): 3-11. doi: 10.1177/2042018813479644.

11. IMS Institute for Healthcare Informatics: The Global Use of Medicines Outlook Through 2015, Dec 2015. [https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjKhd,37unSAhVD7BQKHS7hDQwQFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FReport%2FThe%2520Global%2520Use%2520of%2520Medicines%25202015%2FGlobal\\_Use\\_of\\_Medicines\\_Report2015.f&usg=AFQjCNEZZy9p6T2IIVxnwp0\\_gWfYNh\\_a0g](https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjKhd,37unSAhVD7BQKHS7hDQwQFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FReport%2FThe%2520Global%2520Use%2520of%2520Medicines%25202015%2FGlobal_Use_of_Medicines_Report2015.f&usg=AFQjCNEZZy9p6T2IIVxnwp0_gWfYNh_a0g).
12. IMS Institute for Healthcare Informatics: The Impact of Biosimilar Competition, Nov. 2015. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/14547/attachments/1/translations/en/renditions/native>.
13. IMS Institute for Healthcare Informatics: Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines, Mar. 2016. [https://www.google.hr/urlsa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjqOeU70nSAhUM8RQKHVSZCS4QFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FHealthcare%2520Briefs%2FAssessing\\_biosimilar\\_uptake\\_and\\_competition\\_in\\_European\\_markets.pdf&usg=AFQjCNEM3TdGs6hgMEvtvCovKLECszoOyA&bv=bv.150120842,d.d24](https://www.google.hr/urlsa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjqOeU70nSAhUM8RQKHVSZCS4QFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FHealthcare%2520Briefs%2FAssessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf&usg=AFQjCNEM3TdGs6hgMEvtvCovKLECszoOyA&bv=bv.150120842,d.d24).
14. IMS Institute for Healthcare Informatics: Assessing biosimilar uptake and competition in European markets, Oct. 2014. [https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjx3Ka37enSAhUK6xQKHVBnD0UQFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FHealthcare%2520Briefs%2FAssessing\\_biosimilar\\_uptake\\_and\\_competition\\_in\\_European\\_markets.pdf&usg=AFQjCNEM3TdGs6hgMEvtvCovKLECszoOyA&bv=bv.150120842,d.d24](https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjx3Ka37enSAhUK6xQKHVBnD0UQFggYMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Ffiles%2Fweb%2FIMSH%2520Institute%2FHealthcare%2520Briefs%2FAssessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf&usg=AFQjCNEM3TdGs6hgMEvtvCovKLECszoOyA&bv=bv.150120842,d.d24).
15. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012; 5 (12): 1393-408.
16. Frost & Sullivan. Analysis of the Global Biosimilars Market: Impending Patent Expiries and Next-generation Biosimilars Pipeline Provide Impetus for Growth. 16.01.2014. Available online: <https://tinyurl.com/zuywzvl>.
17. Likić R, Simić I, Erdeljić Turk V et al. Outlook For Biosimilar Molecules Entering Croatian Pharmaceutical Market In The Period From 2016 To 2020. *Clin Ther*. 2016; 38 (10): 16. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.123. PubMed PMID: 27673620.
18. Cesarec A, Likić R. Budget Impact Analysis of Biosimilar Trastuzumab for the Treatment of Breast Cancer in Croatia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016 Oct 11. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 27730538.

### Summary

#### BIOSIMILARS IN PEDIATRICS

M. Ćuk, V. Trkulja, R. Likić, N. Vucelić, I. Šimić, J. Vuković

*Biosimilars are officially approved versions of original biological drugs which can be manufactured after original product's patent has expired. Each biosimilar drug approved by the European Medicines Agency is compared with the original biological drug in terms of the quality, safety, efficacy, immunogenicity and pharmacovigilance properties. The same treatment goals can be achieved by biosimilars. Biosimilars are our reality and will be used even more in the future. New molecules and therapeutic challenges have yet to come. The objectives are promotion of a more rational pharmacoeconomical approach so we can all together maintain financial stability and sustainability of health systems. Today's savings can be invested in tomorrow's new treatment options, advances in medicine and science. We should promote use of biosimilars to ensure modern biological therapy for all patients in whom it's indicated. As pediatricians, we treat specific population which grows and develops, so long-term experience has yet to be acquired.*

Descriptors: BIOSIMILAR, EFFICIENCY, SAFETY, EXTRAPOLATION, TRACEABILITY, SAVINGS, AVAILABILITY

Primljeno/Received: 06. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 03. 4. 2017.