

Santrauka

Remdamasi Europos biofarmacijos įmonių (angl. *European Biopharmaceuticals Enterprises, EBE*) ir Europos farmacijos pramonės ir asociacijų federacijos (angl. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA*) rekomendacijomis, Inovatyvios farmacijos pramonės asociacija (IFPA) išsako savo požiūrį į visų biologinių vaistinių preparatų vartojimą ir vartojimo rekomendacijas. Dėl biologinių / biotechnologijų pagalba pagamintų vaistinių preparatų sudėtingumo moksliniu požiūriu netinkama juos traktuoti taip pat, kaip generinius vaistinius preparatus.

IFPA pripažįsta, kad panašūs biologiniai preparatai yra svarbūs sveikatos priežiūros sistemai ir visuomenei. Taip pat IFPA pripažįsta biologiškai panašių preparatų kokybę, saugumą ir veiksmingumą, jei jie yra registruoti laikantis Europos Sąjungos teisės aktų reikalavimų.

IFPA nuomone, biologinių vaistinių preparatų, taip pat ir biologiškai panašių vaistinių preparatų, keitimas negali vykti automatiškai. IFPA rekomenduoja, kad sprendimą individualiam pacientui skirti konkretų biologinį vaistinį preparatą ar keisti jį kitu (nepriklausomai, ar tai originalus, ar biologiškai panašus vaistinis preparatas) visuomet priimtų tik gydantis gydytojas. Gydantis gydytojas turi turėti sprendimo laisvę ir neapribotą išrašomų vaistinių preparatų pasirinkimą.

Siekiant užtikrinti pacientų saugumą bei farmakologinio budrumo ir vaistinio preparato atsekamumo reikalavimų laikymąsi, IFPA rekomenduoja laikytis reikalavimo, kad visi biologiniai vaistiniai preparatai, taip pat ir biologiškai panašūs vaistiniai preparatai, būtų išrašomi nurodant originalų (prekinį) vaistinio preparato pavadinimą, o ne tik veikliąją medžiagą (INN).

IFPA mano, kad prieš keičiant vienus biologinius vaistinius preparatus kitais, pacientas turi būti informuojamas ir turi pats dalyvauti priimant sprendimus dėl gydymo keitimo.

Originalūs biologiniai vaistiniai preparatai ir panašūs biologiniai (biopanašūs) vaistiniai preparatai

Biologinis vaistinis preparatas – tai preparatas, kurio veiklioji medžiaga yra sukurta gyvų organizmų, ir paprastai šie vaistiniai preparatai yra didelės bei sudėtingos molekulės. Biologinio vaistinio preparato veikliosios medžiagos imamos iš biologinio šaltinio, t.y. gyvų ląstelių ar organizmų (žmonių, gyvūnų ir mikroorganizmų, tokių kaip bakterijos ar mieliagrybiai). Europos vaistų agentūros (EVA) gairėse nurodoma, kad biologiškai panašus vaistinis preparatas yra preparatas, kuris savo sudėtimi yra panašus į kitą, Europos Sąjungoje jau registruotą, biologinį vaistinį preparatą (kitais vadinamą referenciniu vaistiniu preparatu). Dėl natūralaus biologinių šaltinių kintamumo ir kiekvienam gamintojui būdingų savitų gamybos procesų, tarp biologiškai panašaus ir referencinio vaistinio preparato gali atsirasti nedideli skirtumai. Visiems biologiniams vaistiniams preparatams būdingas tam tikras kintamumo laipsnis, todėl nedideli skirtumai gali būti stebimi net skirtingose to paties biologinio vaistinio preparato serijose. Biologiškai panašūs vaistiniai preparatai nėra laikomi biologinių vaistų generiniais vaistiniais preparatais. Taip yra todėl, kad dėl natūralaus biologinių vaistinių preparatų kintamumo ir sudėtingesnės gamybos, neįmanoma tiksli molekulinio mikroheterogeniškumo replikacija.

Europos vaistų agentūra (EVA) pripažįsta biologinių vaistinių preparatų molekulių sudėtingumą ir būtent dėl to jiems netaiko standartinio bendrinio (generinio) požiūrio, kuriuo vadovaujama vertinant cheminius vaistinius preparatus (bioekvivalentiškumo su referenciniu vaistiniu preparatu nustatymas, atliekant atitinkamus biologinio prieinamumo tyrimus). Biologinių ir biotechnologiškai išgautų vaistinių preparatų panašumo įvertinimas turi būti paremtas išsamiu vaistinių preparatų palyginimu.

Europos vaistų agentūra (EVA) nereguliuoja referencinio vaistinio preparato pakeičiamumo (angl. „interchangeability“), pakeitimo (angl. „switching“) ir keitimo (angl. „substitution“) biologiškai panašiu vaistiniu preparatu. Tai yra ES šalių narių kompetencija ir kiekviena šalis narė yra atsakinga už vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo pacientui ir vaistinio preparato vartojimo reguliavimo procesus.

Biologinio vaistinio preparato pakeitimas ir automatinis keitimas

Kalbant apie biologiškai panašius vaistinius preparatus ir referencinius vaistinius preparatus, labai svarbu, kad sveikatos priežiūros specialistai tiksliai suprastų vaistinio preparato pakeičiamumo ir keitimo praktikų ES terminų skirtumus. Pakeičiamumas yra galimybė pakeisti vieną vaistinį preparatą kitu, kuris, kaip tikimasi, turi tą patį klinikinį poveikį. Tai gali būti referencinio vaistinio preparato pakeitimas biologiškai panašiu vaistiniu preparatu (ir atvirkščiai) arba vieno biologiškai panašaus vaistinio preparato pakeitimas kitu biologiškai panašiu vaistiniu preparatu. Keitimai gali būti:

- Pakeitimas (angl. „switching“), kai gydytojas nusprendžia pakeisti vieną vaistinį preparatą kitu, turinčiu tą patį terapinį poveikį.
- Keitimas (automatinis) (angl. „substitution“), kai vietoje vieno vaistinio preparato yra išduodamas kitas lygiavertis ir pakaitinis vaistinis preparatas, tačiau tai atliekama vaistinėje, nepasikonsultavus su vaistinį preparatą skiriančiu gydytoju.

IFPA nuomone, dėl natūralaus biologinių šaltinių kintamumo bei biologinių vaistinių preparatų molekulių sudėtingumo, tik gydantis gydytojas gali nuspręsti, kurį biologinį vaistinį preparatą reikia skirti konkrečiam pacientui.

Tai reiškia, kad:

- Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas visuomet turi turėti galimybę nurodyti, kurį biologinį vaistinį preparatą reikia išduoti pacientui. Gydymo pasirinkimas visuomet turi būti paremtas pirmiausia klinikiniu sprendimu, o tik paskui – atskirų vaistinių preparatų suteikiamais bendrais privalumais;
- Priimant sprendimą keisti gydymą kitu biologiniu vaistiniu preparatu, gydantis gydytojas tai turi aptarti su pacientu. Jei gydymas keičiamas, turi būti užtikrintas atitinkamas klinikinis stebėjimas, ir pacientas visuomet turi būti tinkamai informuojamas.

Šie reikalavimai turi būti taikomi tiek originaliems biologiniams vaistiniams preparatams, tiek panašioms biologiniams vaistiniams preparatams.

Į ką turėtų atkreipti dėmesį gydytojas prieš priimdamas sprendimą keisti biologiškai panašius vaistinius preparatus

Visi EVA patvirtinti biologiniai vaistiniai preparatai yra saugūs, veiksmingi ir aukštos kokybės. Atsiradus biologiškai panašioms vaistiniams preparatams, t.y. biologiniams produktams, kurie yra labai panašūs, bet neidentiški referenciniam vaistiniam preparatui, siekiant sumažinti sveikatos sistemos išlaidas, gydytojais gali būti raginami sveikatos apsaugos sistemos keisti pacientų gydymą iš referencinio į biologiškai panašų vaistinį preparatą (ar atvirkščiai).

Prieš užregistruojant biologiškai panašius vaistinius preparatus atsakingose valstybinėse institucijose, jų kokybę, saugumą ir veiksmingumą privalo būti palygintas su referenciniu vaistiniu preparatu. Tačiau už vaistinių preparatų registraciją atsakingos institucijos nereikalauja tarpusavyje palyginti visų biologiškai panašių vaistinių preparatų, kurie sukurti pagal vieną referencinį vaistinį preparatą. Šiuo metu nėra

palyginamųjų duomenų, kuriais būtų galima remtis, vertinant vieno biopanašaus vaisto pakeičiamumą kitu, tam pačiam referenciniam vaistui biopanašiu vaistiniu preparatu.

Sudėtingos molekulinės sandaros biologiniai vaistiniai preparatai dažnai skiriami įvairių lėtinių ligų gydymui, todėl bet koks vaistinio preparato pakeitimas kiekvienu atskiru atveju turi būti kruopščiai apgalvojamas, atsižvelgiant į paciento, ligos ir preparato specifiką. Šiuo atveju požiūris, kad „vienas sprendimas tinka visiems“ yra nepriimtinas. Kiekvienu atveju gydytojas turi išlaikyti išlaikyti balansą tarp turimų įrodymų ir galimos rizikos ar neapibrėžtumo.

Yra dvi situacijos, kai referencinio vaistinio preparato keitimas biologiškai panašiu preparatu (ar tos pačios grupės vaistinių preparatų keitimas kitais tos pačios grupės vaistiniais preparatais) **NEREKOMENDUOJAMAS**:

- **Kai pradinis gydymas referenciniu ar biologiškai panašiu vaistiniu preparatu nebeefektyvus arba kyla toleravimo problemų.** Šiuo atveju keisti gydymą į tos pačios grupės panašų vaistinį preparatą nerekomenduojama, kadangi tikėtina, jog tos pačios grupės vaistinių preparatų klinikinis veiksmingumas ir saugumas yra panašūs, todėl jokios papildomos klinikinės naudos pacientui nebus.
- **Keitimo atlikti nepatariama, jei gydytojas mano, kad pakeisdamas gydymą gali pakenkti paciento gydymo pasirinkimams ateityje (pvz., gydymui kita biologine terapija).** Nors duomenų apie tai, kaip gydymas keliais tos pačios grupės vaistiniais preparatais gali paveikti būsimų biologinių vaistinių preparatų imunogeniškumą, nėra.

Automatinis vaistinio preparato keitimas apsunkina farmakologinio budrumo stebėjimą poregistraciniu laikotarpiu (t.y. kai vaistas patenka į rinką).

Sveikatos priežiūros specialistai atlieka esminį vaidmenį prisidedami prie vaistinio preparato saugumo duomenų rinkimo gydymo metu. Įtarus nepageidaujamą biologinio vaistinio preparato reakciją, sveikatos priežiūros specialistai turi apie ją pranešti atsakingoms institucijoms. Kai kurios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su biologinio vaistinio preparato vartojimu, gali pasireikšti vėliau, ypač tokios, kurios yra susijusios su imuniniu atsaku. Dėl automatinių biologinių vaistinių preparatų keitimo tos pačios grupės kitų gamintojų ir pavadinimų vaistiniai preparatai gali būti keičiami tarpusavyje, kas apsunkina nepageidaujamą reakciją sukėlusio biologinio vaistinio preparato identifikavimą. Automatinis biologinių vaistinių preparatų keitimas taip pat trukdo biologinių vaistinių preparatų atsekamumui, nes gydytojas, kuris dažniausiai ir praneša apie nepageidaujamus reiškinius, apie automatinį keitimą gali nežinoti, ir pranešdamas gali klaidingai nurodyti vaistinio preparato prekinį pavadinimą.

Europos Komisija ir Europos Parlamentas naujame farmakologinio budrumo įstatyme šalims narėms nurodė: „renkant informaciją ir, jei reikia, stebint įtariamą nepageidaujamą reakciją, užtikrinti, kad būtų imtasi visų įmanomų priemonių nustatant, kuris šalies teritorijoje išrašytas, išduotas ar parduotas biologinis vaistinis preparatas galėjo sukelti įtariamą nepageidaujamą reakciją. Pagal 1 straipsnio 20 dalį, turi būti nurodytas **vaistinio preparato pavadinimas ir serijos numeris**“.

IFPA palaiko šį požiūrį ir, pranešant apie visus įtariamus nepageidaujamus reiškinius susijusius su visais biologiniais vaistiniais preparatais, ragina pranešti vaistinio preparato prekinį pavadinimą, gamintojo pavadinimą ir serijos numerį.

Automatinis vaistinių preparatų keitimas apriboja gydytojo pasirinkimo laisvę ir galimybę skirti konkretų vaistinį preparatą

Biologiniai vaistiniai preparatai skiriami sunkių būklių pacientams, dažnai sergantiems daugybinėmis gretutinėmis ligomis. Gydytojas, paskirdamas konkretaus prekinio pavadinimo vaistinį preparatą, remiasi peržiūretais to vaistinio preparato klinikiniais duomenimis, ir tikisi, kad pacientas pasieks patenkinamai

stabilią klinikinę būklę. Todėl labai svarbu, kad gydytojo priimtą sprendimą skirti tam tikrą vaistinį preparatą gerbtų ir kiti sveikatos priežiūros specialistai, kaip antai vaistinį preparatą išduodantis vaistininkas.

IFPA mano, kad tik gydytojas gali geriausiai įvertinti paciento būklę, ligą ir vaistinį preparatą, prieš nuspręsdamas, ar reikia paciento vartojamą vaistinį preparatą keisti ir kaip keisti vieną biologinį vaistinį preparatą kitu. Todėl gydytojas turi turėti nepriklausomo sprendimo galimybę ir neapribotą skiriamų vaistinių preparatų pasirinkimą. Kiekvienu atskiru atveju gydytojas turi palyginti rizikos lygį ir susijusias neapibrėžtis bei turimus įrodymus.

IFPA mano, kad gydytojo laisvė parenkant, jo manymu, patį geriausią ir kliniškai labiausiai tinkantį vaistinį preparatą pacientui, turi būti gerbiama ir išlaikyta.

Pacientai turi teisę būti informuoti apie paskirtą vaistinį preparatą

Pacientas turi būti tinkamai informuotas apie gydymą. Jei gydymo kurso metu gydymas vaistiniais preparatais yra keičiamas arba vienas vaistinis preparatas pakeičiamas kitu, pacientas apie tai turi būti tinkamai informuojamas, tuomet jis galės laikytis gydymo rekomendacijų ir bus užtikrinama, kad žinos apie galimas nepageidaujamas reakcijas. Pacientai taip pat turi teisę žinoti skirtingų vaistinių preparatų privalumus, trūkumus ir naujausią saugumo informaciją. Tai ypač svarbu pacientams, kuriems skiriamas ilgalaikis gydymas, kurie dažnai serga keletu ligų, kurių būklė stabilizavosi paskyrus konkretų gydymą ir kurie gali nenorėti paskirto gydymo keisti.

Išvados

Biologiškai panašūs vaistiniai preparatai gali sudaryti sąlygas pacientų gydymo naujovėms ir palaikyti sveikatos sistemos tvarumą. Didžioji socialinė evoliucija (visuomenės senėjimas, lėtinės ligos) didina sveikatos sistemos išlaidas ne tik Lietuvoje, bet ir visoje Europoje. Naudojant biologiškai panašius vaistinius preparatus, kartu su kitomis procedūrinėmis priemonėmis, būtų galima sutaupyti lėšų, o tai leistų toliau investuoti į inovatyvių vaistinių preparatų kūrimą. Tokia politika turėtų būti įgyvendinama atsižvelgiant į principus, į kuriuos visada reikia atsižvelgti, kuriant ir įgyvendinant tokias procedūrinės priemonės, kaip paciento gydymo tęstinumas ir gydytojų, kaip sprendimų priėmėjų, vaidmuo.

Labai svarbi efektyvi biologinių vaistinių preparatų farmakologinio budrumo sistema, ypač kai yra keletas gydymo galimybių. Biologinių vaistinių preparatų atsekamumas yra ypač svarbus, tačiau didžioji šių pastangų dalis priklauso nuo efektyvios farmakologinio budrumo sistemos ir saugumo pranešimų teikimo praktikos, vykdomos ne tik atsakingų institucijų, bet ir sveikatos priežiūros specialistų, pacientų ir plačiosios visuomenės.

IFPA yra atvira diskusijoms, nustatant taisykles, skatinančias sąžiningą konkurenciją ir pacientų prieigą prie saugių biologinių vaistinių preparatų. O taip pat mano, kad būtina užtikrinti tokią rinkos aplinką, kuri skatina mokslinius tyrimus ir ligų, darančių poveikį pacientams ir visuomenei, gydymo bei prevencijos vystymą.

[DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010](#)

[Guideline on similar biological medicinal products, 23-Oct-2014](#)

[European Medicines Agency and the European Commission HCP guide on Biosimilars, 07-May-2017](#)

[EBE, EFPIA and IFPMA position paper “Considerations for physicians on switching decisions regarding biosimilars”, 09-Mar-2017](#)

[Oder No. 112 of the Ministry of Health of 8 March 2002 „Regarding writing of prescription and release \(sale\) of medicinal products“](#)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/improving-understanding-biosimilars-eu>