

Biosimilar u liječenju upalnih reumatskih bolesti

Jurić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:304367>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Jurić

**Biosimilarari u liječenju upalnih
reumatskih bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, pod vodstvom prof.dr.sc. Porina Perića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica

RA – reumatoidni artritis

AS – ankilozantni spondilitis

PsA – psorijatični artritis

IL – interleukin

GM-CSF – granulocitno makrofagni faktor stimulacije kolonija

TNF α – faktor tumorske nekroze α

TGF β – transformirajući faktor rasta β

IGF – faktor rasta nalik inzulinu

PIP – proksimalni interfalangealni

MCP – metakarpofalangealni

NSAR – nesteroidni antireumatici

DMARDs – antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti

csDMARDs – sintetski antireumatski lijeka koji mijenjaju tijek bolesti

EMA (eng. *European Medicines Agency*) – Europska agencija za lijekove

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

FDA (eng. *U.S. Food and Drug Administration*) – Američka agencija za hranu i lijekove

WHO (eng. *World Health Organization*) – Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary	
1. Uvod.....	1
1.1 Upalne reumatske bolesti	1
1.2 Biološki lijekovi	4
1.3 Biosimilarari	5
2. Proizvodnja i odobravanje biosimilarara.....	6
3. Imunogeničnost.....	9
4. Zamjena i zamjenjivost.....	10
5. Ekstrapolacija indikacija	13
6. Cijena biosimilarara.....	15
7. Preporuke	17
8. Stavovi liječnika, pacijenata i <i>nocebo</i>	19
9. Zaključak.....	25
10. Zahvale	27
11. Literatura.....	28
12. Životopis	32

Sažetak

Biosimilarari u liječenju upalnih reumatskih bolesti

Lucija Jurić

Biosimilar ili biosličan lijek kopija je originalnog biološkog lijeka kojem je dokazano sličan, ali ne i identičan u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti. Biološki lijekovi značajno su doprinijeli efikasnosti i imaju važnu ulogu u liječenju upalnih reumatskih bolesti, a biosimilarima se, zbog njihove niže cijene, nastoji povećati dostupnost ove terapije. Zbog složenosti bioloških lijekova i biosimilarara njihova je proizvodnja veoma složen proces, a da bi bili odobreni moraju zadovoljiti rigorozne kriterije. Isto tako, nakon odobrenja iznimno je važno njihovo praćenje. Imunogeničnost je problem svakog biološkog lijeka, ne samo biosimilarara. Problem koji zabrinjava stručnjake je pitanje razloga i sigurnosti zamjene biološkog lijeka alternativnim biološkim lijekom, referentnog biološkog lijeka njegovim biosimilarom ili obrnuto te jednog biosimilarara drugim biosimilarom istog referentnog lijeka. Biosimilarari koji se upotrebljavaju u reumatologiji većinom su ispitani samo na jednoj indikaciji te na temelju ekstrapolacije indikacija mogu biti indicirani i u drugim stanjima za koje je odobren referentni lijek. Stručnjaci se slažu da su biosimilarari ravnopravni originalnim biološkim lijekovima, ali većina ne preporuča multiple zamjene, zamjene iz nemedicinskih razloga te da se zamjene provodi bez znanja liječnika koji propisuje lijek. I pacijenti i zdravstveni djelatnici imaju podijeljene stavove u vezi biosimilarara te je potrebno provoditi edukacije o njima. Zapažen je utjecaj *nocebo* efekta prilikom upotrebe biosimilarara.

Ključne riječi: biološki lijekovi, biosimilarari, upalne reumatske bolesti, zamjena, zamjenjivost, imunogeničnost, ekstrapolacija, *nocebo* efekt

Summary

Biosimilars for treating inflammatory rheumatic conditions

Lucija Jurić

Biosimilar is a copy of original biologic therapeutic with which it is proved to be similar, but not identical in quality, biological activity, safety, and efficacy. Biologics have significantly contributed to efficacy and have a major part in treating inflammatory rheumatic conditions and biosimilars, because of their low price, strive to increase the availability of this therapy. Because of the complexity of biologics and biosimilars, their manufacturing is a very complicated process, and for their approval they need to fulfill rigorous criteria. After the approval, it is important to keep track of the drug. All biologics have a problem with immunogenicity, not just biosimilars. The problem that concerns experts is the question of the reason and safety of switching biologic with alternative biologic, biooriginator with biosimilar or vice versa and one biosimilar with another biosimilar of the same biooriginator. Biosimilars used in rheumatology are mainly tested in one indication and with extrapolation of an indication, then they can be indicated in other conditions for which the referent drug has been approved. Experts agree that biosimilars and biooriginators are equal, but most of them do not recommend multiple switches, switches with non-medical reasons and switches without knowledge of the doctor that prescribed the therapy. Both patients and physicians have divided attitudes towards biosimilars and education about them is necessary. The influence of the nocebo effect is noticed with the use of biosimilars.

Keywords: biologic therapeutics, biosimilars, inflammatory rheumatic conditions, switching, interchangeability, immunogenicity, extrapolation, nocebo effect

1. Uvod

1.1 Upalne reumatske bolesti

Pojam reumatska bolest obuhvaća širok broj poremećaja muskuloskeletnog sustava i vezivnog tkiva, no u središtu interesa ovog rada jesu reumatske bolesti koje imaju upalnu etiologiju odnosno inflamatorni artritis (1). Inflamatorne artritisemo možemo podijeliti u tri podgrupe: reumatoidni artritis (RA), spondiloartropatije te giht i pseudogiht. Upala sinovije je karakteristika koja povezuje sve navedene bolesti, a simptomi koji se javljaju su bolovi u zglobovima, ukočenost ujutro i nakon odmora (2). Prema zahvaćenosti zglobova možemo ih podijeliti na monoartritis, oligoartritis te poliartritis (1). Detaljnije će biti opisani RA te ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) koje ubrajamo među spondiloartropatije.

Reumatoidni artritis je autoimuna, kronična upalna bolest koja zahvaća više sustava. Karakteristična osobina za ovu bolest je perzistentni inflamatorni sinovitis koji obično simetrično zahvaća periferne zglobove te dovodi do destrukcije hrskavice, erozije kosti i deformiteta zglobova. Prevalencija u općoj populaciji je 1% te se češće javlja kod žena. 80% pacijenata razvija bolest između 35-te i 50-te godine. Na razvoj bolesti veliki utjecaj ima genetska predispozicija na što nam ukazuje ispoljavanje bolesti u osoba s HLA-DR4 i HLA-DRB1 alelima. Uz genetsku predispoziciju važni su i faktori okoliša. Okidač bolesti nije poznat. U patogenezi bolesti dolazi do povećanja broja stanica koje oblažu sinoviju te do nastanka perivaskularnog infiltrata mononuklearnim stanicama. Dominante infiltrirajuće stanice su T-limfociti i to CD4+. Upalu sinovije podržavaju tvari koje luče različite stanice imunološkog sustava. T-limfociti luče interleukin 2 (IL2), IL6, granulocitno makrofagni faktor stimulacije kolonija (GM-CSF), faktor tumorske nekroze α (TNF α), transformirajući faktor rasta β (TGF β). Makrofagi luče IL1, TNF α , IL6, IL8, GM-CSF, faktor rasta deriviran iz trombocita, TGF β , faktor rasta nalik inzulinu (IGF). Mastociti luče histamin i TNF α , a IL6 luče fibroblasti. Također, B-limfociti luče autoimuna antitijela koja stvaraju imunokomplekse što podržava kroničnu upalu i odgovorno je za izvanzglobna očitovanja bolesti. Pod djelovanjem citokina dolazi do stvaranja novih sinovijskih krvnih žila, sinovija proliferira i raste preko površine hrskavice i formira panus koji je odgovoran za destrukciju hrskavice i eroziju kosti (2,3). Od periartikularnih simptoma

moгу se javiti još i tendinitis, tenosinovitis, epikondilitis, sindrom karpalnog tunela i mialgija (1). Kod većine bolesnika simptomi se javljaju postupno. Simetrično bude zahvaćeno nekoliko zglobova, karakteristično proksimalni interfalangealni (PIP) i metakarpofalangealni (MCP) zglobovi, ali mogu biti i ručni zglob, koljeno i zglobovi stopala. Bolest se manifestira kao bol koja se pogoršava pri pokretima, ukočenost nakon mirovanja i ujutro koja traje duže od 30 minuta, otečenost i ograničenost pokreta, zahvaćeni zglobovi budu topli te se javljaju opći simptomi. Izvanzglobna očitovanja koja se mogu javiti su reumatoidni čvorići, reumatoidni vaskulitis, pleuropulmonalna očitovanja, perikarditis, episkleritis, skleritis, keratokonjunktivitis sicca, osteoporoza te neurološki simptomi. Feltyjev sindrom karakterizira kronični RA, splenomegalija, neutropenija, anemije i trombocitopenije. Srednja vrijednost očekivanog preživljavanja pacijenata s RA skraćena je za 3 do 7 godina. Više od dvije trećine pacijenata ima pozitivan reumatoidni faktor koji su zapravo antitijela reaktivna s Fc fragmentom imunoglobulina G, ali on nije specifičan za RA. Ciljevi terapije RA su uklanjanje boli, redukcija upale i očuvanje funkcija, a u terapiji se koriste nesteroidni antireumatici (NSAR) i kortikosteroidi koji su korisni za brzo djelovanje i ublažavanje znakova i simptoma, potom antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARDs) kao sulfasalazin i metotreksat i na kraju biološki DMARDs odnosno biosimilari o kojima će biti riječ u daljnjem tekstu (2,3).

Ankilozantni spondilitis je upalna bolest koja primarno zahvaća aksijalni skelet, no mogu biti zahvaćeni i periferni skelet i vanzglobne strukture. Bolest se najčešće javlja između adolescencije i 40. godine života i to u muškaraca. Još ju nazivamo i Marie-Strümpellova bolesti ili morbus Bechterew. U nastanku bolesti ulogu igraju kombinacija genetskih faktora i faktora okoline. Više od 90% pacijenata ima antigen tkivne podudarnosti HLA-B27 (3). U patogenezi važnu ulogu imaju T-limfociti i TNF α (1). Za bolest je karakterističan sakroileitis odnosno nastajanje subhondralnog granulacijskog tkiva. Dolazi do erozije kortikalnih rubova zglobova koja napreduje, stvaraju se koštana premoštenja i na kraju ankiloza. Slično se događa i na kralježnici između intervertebralnog diska i koštanih rubova kralježaka s pojavom sindezmofta te karakterističnog znaka „bambusove kralježnice“ na rentgenogramu. Na perifernim zglobovima nastaju hiperplazija sinovije, limfoidne infiltracije i stvaranje panusa. Javljaju se i entezitisi odnosno upala pripoja mjesta hvatanja tetiva i ligamenata za kost, osobito oko kralježnice i zdjelice. Od izvanzglobnih poremećaja mogu se javiti

akutni prednji uveitis, zadebljanje zalistaka aorte i same aorte, mikroskopske upalne lezije kolona i ileocekalne valvule, IgA nefropatija i fibroza gornjeg plućnog reznja. AS nastaje postupno s tupom boli u donjem lumbalnom i glutealnom dijelu, zakočenosti nakon neaktivnosti i ujutro koja traje nekoliko sati te se smanjuje nakon aktivnosti. Noćni bolovi prisiljavaju na ustajanje i razgibavanje (3). Ograničeni su pokreti lumbalne kralježnice što pokazujemo Schoberovim testom kod kojeg označimo mjesto spinoznog nastavka petog lumbalnog kralješka i 10 cm iznad dok bolesnik stoji uspravno, kada napravi maksimalan pretklon udaljenost se treba povećati na više od 15 cm, no kod AS ona je manja(2). Ograničena je i ekstenzija prsnog koša. Pacijenti se žale i na osjetljivost oko zdjelice i prsnog koša. Može se javiti i asimetričan periferni artritis, najčešće kukova i ramena te katkada opći simptomi. Napredovanjem bolesti lumbalna lordoza se izravna, a torakalna kifoza postaje naglašena. Bolest rijetko skraćuje životi vijek. Reuma faktor je negativan. U terapiji se preporučaju jutarnje vježbe, zatim NSAR, metotreksat te anti -TNF terapija (3).

Psorijatični artritis je heterogeni poremećaj koji se očituje u perifernim i aksijalnim zglobovima kao i s daktilitisom, entezitisom, promjenama na koži i noktima. Bolest se javlja u 14% pacijenata s psorijazom, posebno u onih s bolešću noktiju, psorijazom vlasišta i interglutealnom/perianalnom psorijazom. Većina razvije psorijazu prije nastupa artritisa, a 20% ima prvo artritis. U nastanku bolesti važni su genetski i okolišni faktori. Značajan u imunološkom mehanizmu PsA jest IL23 kojeg luče dendritičke stanice i keratinociti u psorijatičnoj koži, on dovodi do proliferacije Th17 limfocita koji pak luče IL17, važan citokin u inflamatornom artritisu i psorijazi, također važnu ulogu ima i TNF. Psorijatični artritis se može očitovati kao distalni interfalangealni artritis, mono ili oligoartritis, simetrični seronegativni poliartritis nalik RA (što je i najčešći oblik), mutilirajući artritis koji je vrlo težak oblik sa destrukcijom malih kostiju šaka i stopala te oblik kada je dominantno zahvaćen aksijalni skelet. Često je zahvaćeno stopalo. Prepoznatljiva klinička osobina PsA je daktilitis ili „kobasičasti“ prst koji se javlja u pola svih slučajeva PsA, a najčešće zahvaća 4. prst stopala. Entezitis se najčešće javlja na donjim ekstremitetima, oko kalkaneusa. Zahvaćenost aksijalnog skeleta je u više slučajeva detektirana radiološki nego klinički. Kardiovaskularne bolesti su značajan komorbiditet kod ove bolesti te su uzrok visokog postotka smrti. 5% pacijenata ima pozitivan reuma faktor. U liječenju

se upotrebljavaju NSAR, intraartikularni kortikosteroidi, metotreksat , anti-TNF te anti-IL17 terapija(1).

1.2 Biološki lijekovi

Biološki lijekovi su lijekovi koji sadrže djelatnu tvar koja je proizvedena ili izlučena iz biološkog izvora. Značajno se razlikuju od lijekova kemijskog porijekla po svojoj složenoj strukturi te po porijeklu i načinu proizvodnje (4). Biološki lijekovi korišteni u terapiji upalnih reumatskih bolesti su rekombinantni proteini, koji uključuju monoklona protutijela i fuzijske proteine, proizvedeni kompleksnim postupkom u živoj stanici. Geni koji kodiraju traženi protein rekombinantnom se tehnologijom ugrade u genom stanice bakterije ili sisavca te se uzgoji takva stanična linija koja onda proizvodi željeni protein, a zatim, da bi se dobila djelatna tvar za lijek, mora se ekstrahirati i pročistiti (5). Sam proces proizvodnje proteina nije nimalo jednostavan. Prvo DNA kodira aminokiseline koje formiraju primarnu, sekundarnu, tercijarnu i kvartarnu strukturu te tako postaju molekula proteina, zatim slijede posttranslacijske modifikacije kao glikozilacija, metilacija, deaminacija, oksidacija, fosforilacija. Navedeni procesi ovise o vrsti stanice koja je izabrana za proizvodnju proteina te se mogu razlikovati između drugačijih linija stanica, između dva klona stanica pa i između proteina proizvedenih u istoj stanici, ali ovise i o procesu proizvodnje i formulaciji lijeka (6). Takav složeni proces može se odvijati samo u živim organizmima, a sve to dovodi do razlika u molekulama iste djelatne tvari pa tako i u različitim serijama lijeka. Biološki lijekovi donijeli su značajan doprinos u terapiji upalnih reumatskih bolesti, odobreni su za liječenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa (7). Prvi lijekovi bili su inhibitori TNF- α među kojima su adalimumab, certolizumab, infliksimab, golimumab i etanercept. Koristi se još i inhibitor receptora IL6 tocilizumab. Navedeni lijekovi blokiraju ključne citokine u patogenezi upalnih reumatskih bolesti. Lijekovi koji djeluju na stanice koje koordiniraju imunopatologiju ovih bolesti su blokator CD-20 limfocita rituksimab te blokator kostimulacije T stanica abatacept (1). U terapiji bolesnika s PsA i AS, uz inhibitore TNF- α , koriste se i inhibitori IL-17 A sekukinumab i IL12/23 ustekinumab (5). Provedena su mnoga istraživanja utjecaja anticitokinskih bioloških lijekova na RA, obično u kombinaciji s metotreksatom, te se pokazalo da imaju pozitivan učinak na simptome bolesti, radiološku sliku, funkciju i kvalitetu života.

Pozitivan učinak nije uvijek ostvariv, čemu važan uzrok može biti imunogeničnost koja se može pojaviti vezano uz bilo koji biološki lijek. Povećani rizik za obolijevanje od ozbiljnih infekcija, često oportunističkih, veže se uz anti-TNF terapiju. Ostali neželjeni događaji koji se mogu pojaviti uz anti-TNF terapiju su demijelinizacijske bolesti (pogoršanje multiple skleroze), autoantitijela (posebno uz infliksimab), srčano zatajenje, intersticijske plućne bolesti i maligne bolesti. Tocilizumab povećava rizik za infekcije kao nazofaringitis, gastrointestinalne komplikacije, redukciju broja neutrofila. Istraživanja su pokazala da rituksimab i abatacept poboljšavaju funkcionalnu sposobnost bolesnika, kvalitetu života te pokazuju poboljšanje u radiološkim slikama zglobova. Upotreba ovih lijekova također povećava rizik od infekcija i reakcije povezane s infuzijom lijeka. Rituksimab se ne preporuča uz davanje živog ili atenuiranog cjepiva (1). Biološki lijekovi nisu terapija prvog izbora u liječenju upalnih reumatskih bolesti, iako su pokazali veliku učinkovitost te su prikladno rješenje za pacijente koji nisu pokazali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. Ponekad, čak dolazi i do otpora prema njihovoj upotrebi kao terapiji drugog izbora, a to je odraz njihove visoke cijene i administrativnih zabrana. Također, značajan dio onih pacijenata koji prime terapiju biološkim lijekovima ili izgubi odgovor na terapiju ili uopće u startu ni nema odgovor. Pokazalo se da zbog nuspojava 1 od 10 pacijenata odustane od terapije biološkim lijekovima (8).

1.3 Biosimilarari

Biosimilarari ili bioslični lijekovi su kopije originalnog odobrenog biološkog lijeka kojemu je istekao patent odnosno razdoblje zaštite tijekom kojeg se ne mogu odobravati bioslični lijekovi (7). Službeno je, 2001., prvi put upotrijebljen naziv biološki sličan medicinski proizvod, a 2005. skraćen je u biosimilar (9). Prvi biosimilar Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je 2006., a 2013. odobren je prvi biosimilar za liječenje inflamatornih bolesti (10). Prema Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) „biosličan lijek je biološki lijek za koji je dokazana sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom.“ (4) Potrebno je naglasiti da biosimilarari nisu isto što i generički lijekovi koji se smatraju istovjetnim svojim referentnim lijekovima što je moguće u njihovom slučaju jer imaju puno jednostavnije kemijske strukture

nego biološki lijekovi te biološki izvori ne moraju biti uključeni u njihovu proizvodnju nego su kemijski sintetizirani. Između djelatne tvari biosimilara i njegovog referentnog lijeka mogu postojati manje razlike zbog njihove složenosti i postupka proizvodnje, ali u svojoj osnovi to je ista djelatna tvar (7). Svrha biosimilara nije da imaju kliničke prednosti nad originalnim lijekom već da se smanje troškovi i poboljša dostupnost terapije pacijentima (10). Prema podacima ažuriranima u prosincu 2018. godine EMA je do tada odobrila 8 biosimilara adalimumaba, 4 infliksimaba, 2 etanercepta i 6 rituksimaba od kojih su samo 3 odobrena za reumatoidni artritis(11).

2. Proizvodnja i odobravanje biosimilara

U procesu razvoja biosimilara za proizvođača je presudno da pažljivo analizira originalni biološki lijek (6). Svaki biološki lijek ima svoje fizičke, biološke, kemijske i mikrobiološke karakteristike koje se zajedničkim imenom mogu nazvati kvalitativni atributi. Samo neki od tih kvalitativnih atributa imaju direktan utjecaj na djelotvornost i sigurnost proizvoda, a to su kritični kvalitativni atributi. Cilj proizvođača biosimilara je proizvesti proizvod čiji su kritični kvalitativni atributi što sličniji originalu, a da bi to postigli potrebno ih je analizirati do najsitnijih detalja (12). Dok će primarnu sekvencu aminokiselina biti relativno jednostavno odrediti, posttranslacijske modifikacije je teže predvidjeti jer je proces proizvodnje originalnog lijeka često nepoznat proizvođaču biosimilara, poslovna je tajna (6). Posttranslacijske modifikacije kao glikozilacija mogu imati utjecaj na biološku aktivnost, farmakokinetiku, farmakodinamiku ili imunogeničnost (12). Kada se detaljno prouči sastav i posttranslacijske modifikacije potrebno je razviti proces koji će omogućiti dosljednu proizvodnju lijeka što je moguće sličnijeg originalu, ali važno je prihvatiti da proizvod nikad neće biti identičan originalu (6). Presudno je održavati vanjske uvjete konstantnima i nadzirati svaki pojedini korak u proizvodnji jer i pH i temperatura i način čuvanja lijeka te druge faze u proizvodnji mogu utjecati na modifikacije koje će se dogoditi, a tako i na kvalitetu lijeka. Zbog svega što može utjecati na proizvod tijekom proizvodnje normalno je da postoje razlike čak i između različitih serija istog lijeka. Treba biti svjestan da se promjene u procesu proizvodnje koje dovode do molekularnih promjena događaju i kod biosimilara i kod originalnih bioloških lijekova bile one namjerne ili slučajne te se i tad provode razne analize da te promjene ne bi imale utjecaj na djelotvornost, sigurnost i imunogeničnost (12), a dokumentacija o tome se mora dostaviti EMA-i

(13). Tijekom razvoja proizvodnje dobro je napraviti usporedbe sa što više serija originalnog lijeka. Važni koraci u razvoju proizvodnje biosimilara su izbor linije stanica i inženjering, uzgoj linije stanica (kada su parametri kao razina kisika, proizvodnja laktata, temperatura, pH, osmolarnost i trajanje važni), optimizacija procesa pročišćavanja od slučajnih virusa, DNA i proteina koje inače proizvodi domaćinska stanica, agregata i endotoksina, zatim postizanje stabilne formulacije kako bi se smanjila sklonost proizvoda da degradira i produžio vijek trajanja (12).

Da bi biosimilar bio odobren potrebno je u usporednim ispitivanjima dokazati visoku razinu sličnosti sa originalnim biološkim lijekom što se tiče strukture, biološke aktivnosti, farmakodinamike i farmakokinetike, djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti. Prihvatljivo je da se biosimilar razlikuje od originalnog lijeka onoliko koliko se razlikuju i različite serije istog biološkog lijeka te ako te razlike ne utječu na sigurnost i djelotvornost, svaku razliku potrebno je obrazložiti (13). Nije potrebno dokazivati ljekovite koristi jer je to već provedeno za originalni lijek. Prvo se treba nizom sofisticiranih analitičkih metoda dokazati da je primarna, zatim sekundarna, tercijarna i kvartarna struktura jednaka originalu. Rezultati posttranslacijske modifikacije moraju biti približni ako ne i istovjetni, a analiziraju se i agregacije i primjese. Da bi dokazali da avidnost i afinitet biosimilara odgovaraju originalu provode se testovi vezanja za ciljno mjesto, vezanja Fc na receptore i sposobnost induciranja Fab i Fc povezanih funkcija u komparativnim *in vitro* nekliničkim istraživanjima. Ponekad su potrebna i *in vivo* neklinička istraživanja na životinjama, ali samo ako postoje jasne razlike što se tiče primjesa ili formulacije te zbog toga postoje sumnje u djelotvornost i toksičnost (6). Najviše se truda ulaže u pretkliničku fazu jer se tu otkrije i reducira najviše nesigurnosti oko sličnosti biosimilara i originala (12). Biosimilar može ići u potvrdna klinička ispitivanja samo ako su mu karakteristike potpuno opisane, proces proizvodnje dobro definiran i potvrđena sličnost molekula. Za dokazivanje sličnosti koriste se veoma osjetljive metode i stoga postoji samo mala nesigurnost da molekule neće imati sličnu kliničku djelotvornost i sigurnost (12). Kliničkim ispitivanjima te se nesigurnosti svode na minimum, a uključuju randomizirane kontrolne pokuse: jedan kako bi se dokazala farmakokinetička ekvivalentnost i drugi za ekvivalentnost kliničke djelotvornosti, sigurnosti (vrsta, ozbiljnost i učestalost nuspojava) i imunogeničnosti (6). Proces odobrenja biosimilara je rigorozan u Europi i SAD-u, ali u nekim zemljama kao što su Indija, Kina i Latinska

Amerika kopije biološkog lijeka mogu biti odobrene bez da se potvrdi sličnost s originalom što može dovesti do problema (14). Skraćen proces kliničkih ispitivanja zapravo podrazumijeva da su biosimilari odobreni nakon što je relativno malo (stotine, a ne tisuće) pacijenata bilo izloženo njihovom učinku, što znači da postoji vjerojatnost da nisu detektirane neke rijetke nuspojave (6). Za otkrivanje rijetkih nuspojava ključan je postmarketinški nadzor, odnosno farmakovigilancija, a to se odnosi na otkrivanje, razumijevanje, procjenu, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava, kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (15). Provodi se aktivno ili kada pacijenti, farmaceuti ili liječnici dobrovoljno prijavljuju nuspojave. Aktivnim nadzorom retrospektivno se analiziraju medicinski zapisi, registri bolesti ili lijekova i baze podataka s nuspojavama na lijekove (16). Postmarketinški nadzor ima i svojih nedostataka koje bi trebalo što prije riješiti, a to je da u registrima nije moguće pratiti pojedine serije lijekova, iako broj serije može igrati veoma važnu ulogu ukoliko se detektira neka nuspojava. Također, ispunjavanje papirologije prilikom prijavljivanja nuspojava oduzima jako puno vremena te je dodatni administrativni teret i onako zaposlenim liječnicima (17). Još jedan problem koji se javlja prilikom praćenja biosimilara jest potreba za nazivom lijeka pomoću kojeg će se jasno razlikovati biosimilari od originalnih bioloških lijekova. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je predložila da se koristi jedinstven kod od 4 slova koji bi bio nadodan kao nastavak na ime lijeka, npr. adalimumab-adbm. Ovaj prijedlog nomenklature prihvatila je FDA (eng. *U.S. Food and Drug Administration*). Time se želi olakšati sljedivost i omogućiti učinkovit postmarketinški nadzor sigurnosti te djelotvornost i biosimilara i originalnih lijekova. Unutar Europe farmakovigilancija je organizirana na razini pojedinih država koristeći zaštićena imena. Prednost korištenja zaštićenih imena je u tome što se pacijenti i zdravstveni radnici lakše mogu prisjetiti tih imena te zatim i prijaviti nuspojave (18). Okosnicu po kojoj su regulirani biosimilari, EMA je 2005. uspostavila u Europi (16), a 2006. odobren je i prvi biosimilar u Europskoj Uniji, biosimilar somatropina, ljudskog hormona rasta. Od tada su odobreni biosimilari bili ili hormoni ili glikoproteini, a 2013. prvi put je odobren biosimilar infliksimaba, monoklono protutijelo (10).

3. Imunogeničnost

Imunogeničnost, odnosno sposobnost tvari da izazove imunološki odgovor u tijelu čovjeka, problem je svakog biološkog lijeka, ne samo biosimilara. Potencijalni je uzrok sekundarnog gubitka učinkovitosti lijeka (16), ali može se povezati i s ozbiljnim nuspojavama kao što su reakcija na mjestu injiciranja te nuspojave vezane za infuziju (17). Na imunogeničnost mogu utjecati režim doziranja, način primjene, bolest koju liječimo, agregati koji se eventualno mogu stvarati u preparatu, posttranslacijske modifikacije, genetika samog pacijenta i interakcije s drugim lijekovima (16). Analize su pokazale da konkomitantno korištenje metotreksata u RA smanjuje imunogeničnost biološkog lijeka, a povećavaju je duga razdoblja u prekidu terapije, koja dovode do smanjenja koncentracije lijeka u krvi (13). Imunogeničnost biosimilara se ocjenjuje i uspoređuje s originalom u kliničkim istraživanjima, ali i nakon odobrenja lijeka, kada uđe u uporabu, potrebno je kontinuirano praćenje jer promjene u imunogeničnosti mogu kao rezultat imati lošiji klinički ishod kod pacijenata. Zamjena između originalnog biološkog lijeka i biosimilara zabrinjava zdravstvene radnike upravo zbog imunogeničnosti. Ne samo da biosimilar može izgubiti učinkovitost (16), nego je moguće da bolest više neće reagirati ni na referentni lijek, što uvelike smanjuje terapijske mogućnosti, a to pokazuju unakrsne reakcije između protutijela na biosimilar i na referentni lijek. Dok imunogeničnost nije toliko problem kod bioloških lijekova koji su hormoni ili glikoproteini, kod fuzijskih proteina i monoklonalnih antitijela veća je vjerojatnost da će se pojaviti jer je njih puno teže replicirati. Za utvrđivanje imunogeničnosti koriste se testovi za detekciju protutijela na lijek, a da bi se dokazala klinička relevantnost tih protutijela koriste se testovi na neutralizirajuća protutijela (10). Većina ispitivanja biosimilara ne pokazuje da razlike u imunogeničnosti utječu na djelotvornost ili sigurnost. Istraživanja biosimilara etanercepta pokazala su da su antitijela na lijek detektirana kod manjeg broja pacijenata koji su se liječili biosimilarom nego kod onih pacijenata koji su uzimali originalni etanercept, ali pokazalo se i da sekundarni gubitak učinkovitosti etanercepta ne ovisi o formiranju antitijela na lijek, kao što je slučaj kod TNF inhibitora (19). Najviše je pozitivnih pacijenata na protutijela na lijek bilo u istraživanjima infliksimaba i njegovih biosimilara. Rezultati samo dva istraživanja pokazali su gubitak djelotvornosti i visoke stope prekida terapije nakon zamjena referentnog lijeka biosimilarom infliksimaba (Kang i sur. te Yazici i sur.) (10). Kako

raste broj podataka o imunogeničnosti skupljenih u kliničkim i postmarketinškim ispitivanjima, tako bi trebala rasti i pouzdanost i sigurnost zdravstvenih radnika u vezi upotrebe biosimilara u liječenju svojih pacijenata (18).

4. Zamjena i zamjenjivost

Zamjenu možemo definirati kao „odluku da se jedan lijek zamjeni drugim koji ima istu kliničku svrhu“. Zamjenjivost (eng. *interchangeability*) je „regulatorna odredba po kojoj se od zamjenjivog biološkog proizvoda, uz to da ispunjava standarde biosličnosti, očekuje da ima isti klinički učinak kao referentni proizvod kod bilo kojeg pacijenta bez učinka na djelotvornost ili sigurnost“. Automatska supstitucija je kada farmaceut, bez konzultacije s liječnikom koji je propisao lijek, pacijentu da jedan lijek umjesto drugog ekvivalentnog i zamjenjivog lijeka. Kada govorimo u kontekstu biološke terapije, zamijeniti se može jedan biološki lijek alternativnim biološkim lijekom, referentni biološki lijek svojim biosimilarom ili obrnuto te jedan biosimilar drugim biosimilarom istog referentnog lijeka. S obzirom na razlog zamjene postoji medicinska zamjena i nemedicinska zamjena. Cilj medicinske zamjene je optimizirati koristi liječenja, prilagoditi liječenje pacijentu, da se osjeća sigurno i pouzda se u svoju terapiju te umanjiti nuspojave. Smjernice bazirane na dokazima preporučuju da se pacijentima koji nemaju adekvatan odgovor na terapiju ili imaju nepodnošljive nuspojave, biološki lijek zamjeni drugačijim biološkim lijekom. Nemedicinska zamjena je ona zamjena biosimilara kod pacijenata koji imaju adekvatnu terapiju i dobro je podnose. Razlozi nemedicinske zamjene su uglavnom ekonomski i potaknuti su smjernicama ili zakonima, a rjeđe su razlog pacijentovi prioriteti. Liječnik bi u svakom slučaju trebao biti uključen u nemedicinsku zamjenu, a ako nije onda je to automatska zamjena (17).

Biosimilarari koji su hormoni ili glikoproteini već su dugo godina na tržištu te za njih postoji dovoljno podataka koji ne pokazuju značajne probleme što se tiče sigurnosti i djelotvornosti nakon zamjene originalnog lijeka njegovim biosimilarom. Međutim, pacijenti i liječnici pružaju određeni otpor prema zamjeni na biosimilare u liječenju kroničnih inflamatornih bolesti uglavnom zbog straha od imunoloških reakcija (10) te potencijalnog gubitka djelotvornosti (17). Posebno se zabrinutost javlja ako su pacijenti klinički stabilni na dotadašnjoj terapiji (13). Prije ili poslije odobravanja provedena su istraživanja većine odobrenih biosimilara koja pokazuju

da ne bi trebala postojati zabrinutost oko imunogeničnosti nakon jedne ili samo nekoliko zamjena originalnog lijeka biosimilarom, međutim ono što nije istraženo jesu multiple zamjene između biosimilara. Sada već postoje, a pogotovo u budućnosti postojat će više varijanti biosimilara istog originalnog lijeka na tržištu, koji bi se mogli međusobno zamjenjivati u praksi. Treba naglasiti da proizvođači biosimilara nisu dužni pokazati sličnost sa drugim biosimilarima, nego samo sa originalnim lijekom, a i mnoge promjene događaju se u proizvodnji biosimilara tijekom perioda kad su oni na tržištu. Sve bi to teoretski moglo dovesti do toga da se dva biosimilara međusobno strukturno značajno razlikuju, a mogli bi se međusobno zamjenjivati. Teoretski, zamjena se događa i kada pacijent na terapiji biološkim lijekom primi terapiju koja je iz serije tog lijeka, u tijeku čije se proizvodnje nešto promijenilo. Izloženost takvim molekulama sa drugačijom stabilnosti ili agregatima, koja je ponavljajuća, može povećati rizik od pojava imunoloških reakcija. Još jedna zabrinjavajuća okolnost jest da je većina istraživanja provedena u kontroliranim uvjetima, dok u pravom životu bolesnici mogu imati više različitih komorbiditeta te se mogu liječiti većim brojem lijekova, što teoretski može utjecati na to da se biosimilar ponaša drugačije nego originalni lijek, a pogotovo u bolestima za koja je provedena ekstrapolacija (nisu provedena klinička istraživanja) ili ako su napravljene multiple zamjene (10). Postoje izvješća iz pravog života koja pokazuju da određeni dio pacijenata, koji su dobro reagirali na terapiju originalnim biološkim lijekom, nema adekvatan odgovor nakon zamjene na biosimilar (20).

Jedina agencija koja je izdala smjernice za zamjenjivost je FDA (10). Da bi lijek dobio status zamjenjivog, osim dokazivanja sličnosti sa originalnim lijekom i postmarketinškog praćenja lijeka, potrebna su i dodatna istraživanja, barem jedno randomizirano kliničko ispitivanje koje će usporediti pacijente koji su više puta zamijenili lijek i one koji su kontinuirano na istoj terapiji (13). Problem je što ta dodatna istraživanja utječu i na povećanje cijene biosimilara. Za sada još nijedan lijek nije odobren kao zamjenjiv. Smjernice za zamjenjivost nema EMA i odluka o tome da li je moguće zamijeniti lijek prepuštena je pojedinim zemljama. Norveška i Danska provode zamijene iz administrativnih razloga između referentnih infliksimaba i etanercepta i njihovih biosimilara, dok su Francuska, Engleska, Nizozemska i Portugal samo preporučili zamjene (10). Austrija je dopustila da farmaceut provodi zamjenu između biosimilara infliksimaba i njegovog originalnog lijeka, ako se prije

toga posavjetovao s pacijentom (8). Reumatološka društva u europskim zemljama uglavnom ne preporučaju automatsku supstituciju, neka od njih počinju prihvaćati nemedicinsku zamjenu ako ju nadzire liječnik i postignuti su određeni uvjeti, a zamjenjivost se trenutno ne preporuča zbog manjka dokaza sigurnosti multiple zamjene (10).

Jedno od značajnijih istraživanja koje je proučavalo zamjene jest NOR-SWITCH dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su sudjelovala 482 pacijenta iz Norveške, koji su bolovali od upalnih bolesti crijeva (51%), AS (19%), RA (16%), PsA (7%) ili plak psorijaze (6%) te su bili stabilnog stanja na terapiji infliksimabom barem 6 mj. Dio pacijenata je ostao na originalnom infliksimabu, a dio ga je zamijenio njegovim biosimilarom. Ispitivanje nije pokazalo odstupanja u sigurnosti ili pogoršanju bolesti. Iako je pokazano da biosimilar nije inferioran originalnom lijeku kada su se pacijenti iz svih skupina zbrojili skupa, kada pogledamo bolesti zasebno, vidimo da rezultati ni za upalne bolesti crijeva, ni RA, ni PsA, ni psorijazu nisu bili unutar intervala pouzdanosti (20). Međutim, nije pouzdano analizirati razlike u pojedinim skupinama bolesti zbog malog broja pacijenata u svakoj skupini (21). Kod 30% pacijenata koji su primali biosimilar zabilježena su povremena pogoršanja bolesti (20). Prospektivno opazajno istraživanje iz DANBIO registra (Danish National Patient Registry) pratilo je 802 pacijenta s RA, AS ili PsA kojima je referentni infliksimab zamijenjen biosimilarom. Nisu pronašli razliku u aktivnosti bolesti 3 mjeseca prije i poslije zamjene u svakoj skupini bolesti (10). Međutim, 132 pacijenta, odnosno 16.5% povuklo se iz ispitivanja, 71 jer terapija nije imala učinak, a 37 zbog nuspojava (20). Randomizirano, dvostruko slijepo EGALITY istraživanje s multiplim zamjenama provedeno je s etanerceptom i njegovim biosimilarom, ali ne na reumatskoj populaciji, već na pacijentima koji boluju od kronične plak psorijaze. Svi pacijenti bili su na terapiji etanerceptom, zatim je dio ostao na istoj terapiji, a dio je mijenjao lijek tri puta u intervalu od 6 tjedana. Nakon 52 tjedna među skupinama nije bilo razlike u djelotvornosti, sigurnosti ni imunogeničnosti (13). Objavljeno je i dvostruko slijepo istraživanje pacijenata s RA, u kojem je nakon 24 tjedna dijelu ispitanika referentni adalimumab zamijenjen biosimilarom, a ostali su se nastavili liječiti referentnim adalimumabom. Nakon 52 tjedna djelotvornost, sigurnost, imunogeničnost i radiološki nalazi bili su slični među skupinama (10). Još jedno zanimljivo istraživanje provedeno je u Danskoj, gdje se proučavalo jesu li zamjene originalnog infliksimaba njegovim

biosimilarom kod pacijenata sa upalnim artritismom utjecale na povećanje broja konzultacija i pruženih usluga na odjelu reumatologije. Uspoređivalo se 6 mjeseci prije zamjene sa 6 mjeseci poslije zamjene. Rezultati su pokazali da je nakon zamjene više puta zatražena medicinska skrb, iako su brojevi bili vrlo slični. Razlika je bila statistički značajna ali ne i klinički značajna (22).

Hrvatsko reumatološko društvo preporuča da se zamjene temelje samo na medicinski opravdanim razlozima, a automatska zamjena se ne preporuča. Također, naglašavaju kako je u kliničkoj praksi potrebno rabiti zaštićena imena bioloških lijekova i biosimilara radi praćenja nuspojava (23). Iako istraživanja govore u prilog zamjenama treba biti oprezan, zato što je još uvijek malen broj tih istraživanja, uglavnom su opazajna, dvostruko slijepa, u njima sudjeluje nevelik broj pacijenata te je ograničeno vrijeme njihovog praćenja. Nikad neće biti moguće istražiti sve mogućnosti zamjena u kliničkoj praksi, a odluka o zamjeni trebala bi biti individualna ovisno o slučaju (10) te bi u odlučivanje, osim liječnika trebao biti uključen i pacijent. Bilo bi dobro prije zamjene na novi lijek procijeniti učinke dosadašnje terapije na bolest (13), a ako se detektiraju protutijela na referentni lijek, ne bi trebalo provoditi zamjenu na biosimilar (17). Isto tako, ako je pacijent imao neadekvatan odgovor na terapiju određenim biološkim lijekom, ne bi mu se trebao propisivati biosimilar tog lijeka (18).

5. Ekstrapolacija indikacija

Termin ekstrapolacija odnosi se na praksu kada se donose zaključci za neku populaciju pacijenata na temelju dostupnih informacija i zaključaka iz istraživanja lijeka na nekoj drugoj populaciji pacijenata. Na taj način smanjuje se potreba za prikupljanjem dodatnih podataka (21). Kod usporedbe djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti s originalnim lijekom, biosimilari koji se upotrebljavaju u reumatologiji većinom su ispitani samo u jednoj indikaciji. Najčešće to bude RA, a zatim i psorijaza. Obično se odabere indikacija koja je dovoljno osjetljiva, odnosno ona kod koje je u ispitivanjima originalnog lijeka postignuta najveća razlika između tretirane i kontrolne skupine (24). Kada govorimo o inhibitorima TNF-a, nije jasno koja je najosjetljivija indikacija među inflamatornim bolestima, je li to RA, Crohnova bolest ili psorijaza. Nije čak jasno ni koja je kod RA najosjetljivija populacija: ona koja nije upotrebljavala metotreksat, pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na

metotreksat ili pak oni sa neodgovarajućim odgovorom na druge biološke lijekove (21). Ne uzme se uvijek najosjetljivija indikacija, nego na odabir utječe i stvarna klinička uporaba lijeka u određenoj indikaciji, to što je u nekim indikacijama teško u istraživanje uključiti traženu populaciju te drugi faktori. U svojim smjernicama, WHO preporuča da bi populacija izabrana za ispitivanje trebala biti ona koja nosi najveći rizik od imunološkog odgovora. Međutim, biosimilari ne ostaju samo na toj indikaciji za koju su ispitani, već mogu na temelju ekstrapolacije podataka biti indicirani i u drugim stanjima za koje je odobren referentni originalni lijek (24), ako se djelotvornost temelji na sličnom mehanizmu djelovanja u svakoj od tih indikacija (6). Za te druge indikacije nisu potrebna dodatna istraživanja, ali je potrebno valjano znanstveno obrazloženje za svaku indikaciju za koju je tražena ekstrapolacija. Svaka regulatorna agencija ima svoje kriterije i interpretacije rezultata po kojima prihvaća obrazloženja ili ne, pa je tako jedan od biosimilara infliksimaba u Europskoj uniji i SAD-u odobren za sve indikacije kao i originalni lijek, dok u Kanadi nije dobio odobrenje za upalne bolesti crijeva(24). Ako se djelotvornost u indikacijama za koje se želi primijeniti ekstrapolacija temelji na drugačijem mehanizmu djelovanja ili ako je mehanizam nepoznat, potrebne su dodatne metode pomoću kojih će se dokazati da biosimilar ima isti učinak u tim indikacijama (12).

Postoji zabrinutost oko ekstrapolacija i neki stručnjaci smatraju da bi se tome trebalo pristupati s oprezom. Većina biosimilara koji se upotrebljavaju u reumatologiji je i ispitana na reumatološkim indikacijama, no postoje i biosimilari koji su ispitani na pacijentima koji boluju od psorijaze te se javljaju sumnje oko upotrebe takvih biosimilara u liječenju RA. S druge strane, znatan broj pacijenata koji boluju od upalnih bolesti crijeva upotrebljava jedan od biosimilara infliksimaba koji je ispitan na reumatološkoj indikaciji, što je dokaz iz kliničke prakse koji može ukazivati na to da je ekstrapolacija opravdana. Međutim, važno je istaknuti da je taj biosimilar ispitan na pacijentima s AS, što jest reumatološka indikacija, a to samo po sebi ne ukazuje na problem, ali ti pacijenti (uz AS) vrlo često boluju i od upalnih bolesti crijeva te tako sumnja ipak ostaje. Kada se raspravlja o ekstrapolaciji, uzeti u obzir treba i ono što bolest čini lijeku, ne samo što lijek čini bolesti jer, iako mehanizam djelovanja lijeka ostaje isti, odgovor na lijek može varirati među bolestima. Bilo bi dobro kad bi se sve regulatorne agencije usuglasile oko kriterija za odobravanje ekstrapolacije te kada bi se predstavnici raznih specijalizacija koji upotrebljavaju biološke lijekove i biosimilare

u praksi našli zajedno te raspravljali o još uvijek otvorenim pitanjima i sumnjama te razmijenili iskustva (21).

6. Cijena biosimilarara

Originalni biološki lijekovi su prilično skupi te je tako na njih u SAD-u 2014. utrošeno 179 milijardi dolara što je 9.3% ukupne potrošnje na zdravstvo u toj zemlji (25). Pretpostavke su da će potencijalna ušteda od biosimilarara do 2020. u 5 velikih zemalja EU i u SAD-u biti veća od 5 milijardi eura (26). Ključni čimbenik koji biosimilare stavlja u prednost nad originalnim lijekovima jest njihova niža cijena kojom se želi omogućiti dostupnost lijekova što većem broju pacijenata (6). Povećana dostupnost potencijalno može rezultirati boljim terapijskim ishodima ako se biološka terapija počne upotrebljavati prikladnije i ranije u razvoju bolesti (15). Prednost biosimilarara na koju se često i ne misli je ta da su oni puno bolje okarakterizirani od originalnog lijeka zbog rigoroznog procesa odobravanja. Glavni nedostatak su neočekivane razlike koje mogu imati u usporedbi s originalima, ali upravo onaj rigorozan proces odobravanja svodi taj rizik na minimum (6). Potrebno je dobro razmisliti i naći ravnotežu između potencijalnog rizika i prednosti (17). Biosimilarari su jeftiniji, zato što ih je jeftinije proizvoditi, jer je vrlo vjerojatno da je proizvodnja napredovala te je djelotvornija u odnosu na prvi način proizvodnje originalnog lijeka, no tu ne leži glavnina uštede. Najveći dio na kojem proizvođači biosimilarara štede novac u odnosu na proizvođače originalnih lijekova jest upravo skraćen proces kliničkih ispitivanja. Također, znatno je manji rizik neuspjeha kod biosimilarara jer su oni ipak kopija dokazano efektivnog lijeka (6). Ipak, u ekonomskom pogledu, procjenjuje se da je za razvoj biosimilarara potrebno uložiti 20 do 100 puta više sredstava nego za generički lijek (7). Ponovo treba napomenuti da će dodatna procedura za dobivanje statusa zamjenjivog lijeka vrlo vjerojatno utjecati na povišenje cijena. Potrebno je misliti i na one skrivene troškove koje donose biosimilarari, a ne vide se direktno u samo cijeni lijeka, kao na primjer, ako proizvođači biosimilarara odluče uvesti novi način primjene lijeka ili napravu za aplikaciju lijeka, bit će potrebno dodatno educirati pacijente kada će im se mijenjati lijek, a to zahtijeva utrošak dodatnog vremena i napora liječnika, sestara i pacijenata, a zahtijeva i dodatni postmarketinški nadzor pa je na taj način i dodatni trošak. Zamjena bi mogla utjecati i na povećan broj posjeta liječniku, kliničkih pretraga, a i dodatnog praćenja

pacijenata. Koliko će biosimilari biti jeftiniji od originalnih lijekova ovisi o nacionalnim vlastima, regionalnom zdravstvenom sustavu i načinu naplaćivanja (17).

Tablica 1. Usporedba cijena originalnih bioloških lijekova s cijenama biosimilara u Hrvatskoj i u Danskoj (27,28)

ORIGINALNI BIOLOŠKI LIJEK	CIJENA ORIGINALNOG BIOLOŠKOG LIJEKA U HRVATSKOJ	CIJENA ORIGINALNOG BIOLOŠKOG LIJEKA U DANSKOJ	BIOSIMILAR	CIJENA BIOSIMILARA U HRVATSKOJ	CIJENA BIOSIMILARA U DANSKOJ
Humira (adalimumab)	7.204,68 HRK	10.494,65 kr.	Amgevita	6.123,97 HRK (15%)	6.978,45 kr (34%).
			Cyltezo	-	-
			Halimatoz	-	-
			Hefiya	-	-
			Hulio	4.960,42 HRK (31%)	-
			Hyrimoz	5.511,58 HRK (24%)	9.688,65 kr (8%)
			Imraldi	5.511,58 HRK (24%)	6.917,45 kr. (34%)
			Solymbic	-	-
Remicade (infliximab)	3.203,77 HRK	5.137,05 kr.	Flixabi	2.894,77 HRK (10%)	-
			Inflectra	3.203,77 HRK (0%)	4.873,35 kr. (5%)
			Remsima	3.203,77 HRK (0%)	3.318,03 kr (35%).
			Zessly	-	4.998,01 kr. (3%)
Enbrel (etanercept)	6.107,40 HRK	10.494,65 kr.	Benepali	6.074,94 HRK (1%)	9.031,06 kr. (14%)
			Erelzi	5.467,44 HRK (10%)	-
MabThera (rituximab)	9.220,34 HRK	11.974,06 kr.	Rixathon	7.053,56 HRK (24%)	9.061,00 kr. (24%)
			Riximyo	-	-
			Truxima	7.837,29 HRK (15%)	-

Tako se iz Tablice 1. može iščitati da je razlika u cijeni biosimilara i originalnih lijekova u Danskoj veća nego je ta razlika u hrvatskoj. Među lijekovima za upalne reumatske bolesti u Danskoj su čak 3 jeftinija za više od 30%, dok je u Hrvatskoj takav samo jedan. Zbog toga se postavlja pitanje je li dobit od ne toliko značajno jeftinijih lijekova zaista veća od rizika kojem se izlažu pacijenti. Danska definitivno ima veću motivaciju za provođenje zamjena pa je tako i među prvim zemljama u Europi koje su prihvatile zamjene iz administrativnih razloga (10). Općenito, u Europi

su cijene biosimilara 20-30% jeftinije od cijena originalnih lijekova. Za usporedbu, cijene kemijski sintetiziranih generičkih lijekova su do 80% manje od cijena njihovih originalnih lijekova (18). Dostupnost biosimilara razlikuje se u pojedinim zemljama Europske Unije, a ovisi o odluci o stavljanju lijekova na tržište koju donosi trgovačko društvo, zajedno s tijelom nadležnim za lijekove i usluge zdravstvene zaštite u svakoj zemlji pa je tako Njemačka jedina zemlja u kojoj su dostupni svi registrirani biosimilari. Njemačka i podupire dostupnost preko regionalno baziranih kvota za propisivanje biosimilara. U Austriji i Belgiji liječnici se potiču na propisivanje biosimilara radi ekonomičnosti. Francuska je 2016. uvela mjeru nagrađivanja nacionalnih zdravstvenih ciljeva preko koje potiče liječnike na propisivanje određenog postotka biosimilara (16). U Nizozemskom bolničkom sustavu raspisuje se natječaj za ekskluzivan ugovor za opskrbu lijekovima koji će se primjenjivati u bolnicama. Ponuda koja je prihvaćena za biosimilar infliksimaba u 2014. bila je 39% posto jeftinija od one za originalni infliksimab, a 2015. je bila 69% jeftinija. Na taj se način potiče i sniženje cijene originalnih lijekova. Ovisno o zdravstvenom sustavu u pojedinim zemljama, pacijentima je ponekad subvencioniran cijeli iznos cijene lijeka, ponekad plaćaju samo manji dio cijene, a ponekad moraju platiti i do 20% cijene lijeka. To može biti značajan financijski teret za pojedine pacijente, koji si onda ne mogu priuštiti adekvatnu terapiju. Vrlo je važno da se i ti aspekti uzmu u obzir prilikom biranja terapije (18). U SAD-u se zbog načina funkcioniranja njihovog zdravstvenog sustava postavlja pitanje hoće li biosimilari zaista spustiti cijenu lijekova pacijentima ili će samo povećati zaradu farmaceutima i osiguravajućim kućama (20).

7. Preporuke

Godine 2017. objavljene su preporuke za upotrebu biosimilara u terapiji reumatoloških bolesti, koje je konsenzusom donijela radna skupina. Radnu skupinu sačinjavalo je 25 stručnjaka iz 8 europskih zemalja, Japana i SAD-a. Bilo je 17 reumatologa, 1 reumatolog/regulator, 1 dermatolog, 1 gastroenterolog, 2 farmakologa, 2 pacijenta s reumatskim bolestima i 1 istraživač. Raspravljalo se o 4 ključne teme: problemi s kliničkim ispitivanjima biosimilara, ekstrapolacija indikacija, imunogeničnost biosimilara u usporedbi s originalnim biološkim lijekovima i zamjena između originalnih lijekova i biosimilara te između biosimilara. Doneseno je 5 temeljnih načela i 8 preporuka konsenzusa. Prvo temeljno načelo je: „terapija

reumatoloških bolesti bazira se na procesu dijeljenog donošenja odluka između pacijenta i njihovog reumatologa“. Drugo je: „kontekstualni aspekt zdravstvenog sustava trebao bi se uzeti u obzir kada se donose odluke o terapiji“. Treće: „biosimilar, odobren od vlasti u visoko reguliranom području, nije ni bolji ni gori u djelotvornosti niti inferiorniji u sigurnosti od originalnog biološkog lijeka“. Četvrto: „pacijent i pružatelji zdravstvene usluge trebali bi biti upućeni o prirodi biosimilara, njihovom procesu odobravanja te njihovoj sigurnosti i djelotvornosti“. Posljednje temeljno načelo koje su donijeli jest: „trebalo bi utvrditi ujednačene metode kako bi se dobili pouzdani farmakovigilantni podatci, uključujući sljedivost, i o biosimilarima i o originalnim biološkim lijekovima“. Preporuke koje su donijeli konsenzusom su: „dostupnost biosimilara mora značajno smanjiti cijenu terapije za pojedinog pacijenta i povećati dostupnost optimalne terapije svim pacijentima s reumatskim bolestima“, „odobreni biosimilari mogu se koristiti u liječenju prikladnih pacijenata na isti način kao i njihovi originalni biološki lijekovi“, „ako klinički značajna razlika u imunogeničnosti između biosimilara i njihovih originalnih bioloških lijekova nije utvrđena, antitijela na biosimilare moraju se mjeriti u kliničkoj praksi“, „relevantni pretklinički i podatci iz prve faze ispitivanja biosimilara moraju biti dostupni kada se objavljuju podatci iz treće faze ispitivanja“, „pošto je biosimilar ekvivalentan originalnom biološkom lijeku u svojim fiziokemijskim, funkcionalnim i farmakološkim svojstvima, potvrda djelotvornosti i sigurnosti u jednoj indikaciji dovoljna je za ekstrapolaciju na druge bolesti za koje je odobren originalni biološki lijek“, „trenutno dostupni dokazi upućuju na to da je jedna zamjena originalnog biološkog lijeka jednim od njegovih biosimilara sigurna i efektivna; ne postoji znanstveno obrazloženje po kojem bi se očekivalo da će zamjena između biosimilara istog originalnog biološkog lijeka rezultirati drugačijim kliničkim ishodom, ali perspektive pacijenta moraju se uzeti u obzir“, „multiple zamjene između biosimilara i njihovih originalnih bioloških lijekova ili drugih biosimilara trebale bi biti procijenjene u registrima“, „nijedna zamjena na ili između biosimilara ne bi se trebala započeti bez znanja pacijenta ili pružatelja zdravstvene usluge“ (18).

Hrvatsko reumatološko društvo u preporukama za liječenje reumatoidnog artritisa, koje su u skladu s preporukama Europske reumatološke udruge, ističe tri temeljna načela: da pacijenta treba voditi specijalist reumatolog, naglašuju važnost partnerskog odnosa između pacijenta i liječnika u donošenju odluka te isto tako navode da pri odabiru liječenja treba voditi računa o troškovima liječenja i na osobnoj

i na društvenoj razini. Preporučaju da se u kliničkoj praksi radi praćenja bioloških lijekova i biosimilara rabe zaštićena imena, podupiru zamjene samo ako se temelje na medicinski opravdanim razlozima, dok automatske zamjene iz nemedicinskih razloga ne preporučaju, a ako se takve zamjene provode, mora postojati suglasnost i mjerodavnog reumatologa i bolesnika. Biosimilari se navode kao ravnopravni lijekovi originalnim biološkim lijekovima. Biološki lijekovi indicirani su kod visoke aktivnosti bolesti, no prije toga potrebno je da su pacijenti bili na terapiji s najmanje 2 konvencionalna sintetska lijeka koji mijenjaju tijek bolesti (csDMARDs) tijekom ukupno 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obavezno metotreksat. Prva linija liječenja biološkim lijekovima uključuje sve TNF- α inhibitore, i originale i biosimilare te tocilizumab, a rituksimab uz prisutnost posebnih okolnosti. Ne postigne li se očekivani ishod u 6 mjeseci, onda se može primijeniti drugi biološki lijek istog ili sličnog mehanizma djelovanja. Obično se svi biološki lijekovi primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim csDMARDs-om (23). Hrvatsko reumatološko društvo u preporukama za liječenje aksijalnog spondiloartritisa i psorijatičnog artritisa navodi da su biološki lijekovi u dominantno aksijalnom obliku bolesti indicirani ako je najmanje dva mjeseca prije toga primjenjiva NSAR u punoj protuupalnoj dozi, a nije postignut odgovarajući terapijski odgovor. U perifernom obliku (psorijatični artritis) preduvjet za liječenje biološkim lijekovima je primjena najmanje dva csDMARDs najmanje 2 mjeseca, a s njima nije postignut odgovarajući terapijski odgovor. Biološki lijekovi mogu se primjenjivati zajedno s csDMARDs-ima. Kao prva terapijska opcija među biološkim lijekovima mogu se primijeniti svi lijekovi koji su registrirani u odgovarajućim indikacijama, pazeći pritom na poznata terapijska obilježja lijekova, ali i samih bolesnika. Ukoliko je liječenje biološkim lijekom neučinkovito ili dođe do pojave nuspojava potrebno je razmisliti o primjeni drugog lijeka (5).

8. Stavovi liječnika, pacijenata i *nocebo*

Kada su biosimilari predstavljeni na tržištu EU, vladalo je veliko nerazumijevanje i neznanje koje je potenciralo sumnje i kod liječnika i kod pacijenata pa je tako Europska komisija za pristup tržištu i uporabu biosimilara 2013. objavila dokument stvoren konsenzusom sa informacijama o biosimilarima za edukaciju zdravstvenih djelatnika, pacijenata te organizacija (16).

Godine 2017. provedeno je istraživanje u kojem je sudjelovalo 22 zdravstvenih djelatnika iz 14 bolnica u Ujedinjenom Kraljevstvu. Cilj istraživanja bio je utvrditi percepciju i perspektivu zdravstvenih djelatnika o biosimilarima te prepreke i čimbenike koji potiču propisivanje ovih lijekova. Istraživanje je provedeno u formi intervjua, a ispitanici su bili liječnici, medicinske sestre i farmaceuti (u UK medicinske sestre i farmaceuti mogu ići na dodatnu obuku kako bi mogli propisivati lijekove) koji se bave dijabetesom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću, reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom ili psorijatičnim artritismom. Istraživanje je pokazalo da nema puno razlike u znanju, stavovima i mišljenjima o propisivanju biosimilara među zdravstvenim djelatnicima bez obzira kojom se specijalnošću bavili. Većina ih se ne slaže sa multiplim zamjenama iz financijskih razloga te s automatskom supstitucijom, većina ima zadovoljavajuću razinu znanja o biosimilarima te smatraju da je uredu propisati biosimilar novodijagnosticiranim pacijentima. Pokazalo se da reumatolozi radije propisuju biosimilare novodijagnosticiranim pacijentima nego da mijenjaju terapiju onima kojima je bolest dobro regulirana originalnim lijekom, dok su gastroenterolozi otvoreni i prema takvim zamjenama. Reumatolozi bi bili sigurniji što se tiče zamjena kada bi imali više podataka iz kliničke prakse. Neki zdravstveni radnici spremni su na zamjene samo ako financijskih koristi od toga ima direktno njihov odjel. Što se tiče komunikacije s pacijentima oko potencijalnih zamjena, reumatolozi radije o tome razgovaraju na konzultacijama, jer smatraju da tako mogu razjasniti sve što pacijenti ne razumiju te umanjiti njihovu zabrinutost, dok je gastroenterolozima dovoljno da ih obavijeste indirektno, putem pošte. Autori smatraju da razlike između djelatnika različitih specijalnosti proizlaze iz toga što reumatolozi više propisuju etanercept, kojeg pacijenti mogu koristiti kod kuće i sami ga primjenjivati te ima više različitih sistema za primjenu pa pacijenti primjećuju razlike i novosti kod promijene lijeka te je veća vjerojatnost pojave nesigurnosti i zabrinutosti, koje će morati rješavati zdravstveni djelatnik. Zamjena s originalnog etanercepta na njegov biosimilar kod nekih pacijenata nije mogla biti provedena, zato što biosimilar nije imao slične doze lijeka, dok su neki pacijenti tražili zamjenu na biosimilar zbog boljeg dizajna uređaja za primjenu i lakše primjene. Ekstrapolaciju najmanje prihvaćaju reumatolozi i smatraju da bi biosimilari trebali biti testirani za svaku indikaciju. Smatraju da kada se biološki lijekovi koriste za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest, postoje razlike u mehanizmu djelovanja, doziranju, frekvenciji primjene i multimorbiditetima. Na odjelima koji su

financijski profitirali od ušteda zbog propisivanja biosimilara, zdravstveni radnici bili su skloniji upotrebi biosimilara i vjerovali su kako tako doprinose poboljšanju usluge pružene pacijentima i pomažu napretku samoga odjela (neki su tako mogli zaposliti dodatne medicinske sestre). S druge strane, oni čiji odjeli nisu imali financijskih koristi smatrali su da upotreba biosimilara ima negativan utjecaj na odjel, na sredstva i uslugu koju pružaju pacijentima jer prilikom provedba zamjena zdravstveni radnici imaju dodatnog administrativnog posla te pacijenti trebaju dodatne konzultacije i praćenje. Prepreke u upotrebi biosimilara koje je zabilježilo ovo istraživanje jesu zabrinutost oko sigurnosti i djelotvornosti, strah od neočekivanih štetnih učinaka, ozbiljnih nuspojava i infekcija, a neki zdravstveni radnici navode da ih u propisivanju biosimilara priječe i stavovi pacijenata i njihovo neprihvatanje upotrebe biosimilara samo zbog niže cijene. Nedostatak istraživanja je u tome što je vjerojatnije da su u istraživanju prihvatili sudjelovati oni zdravstveni djelatnici koji već propisuju biosimilare nego oni koji ne propisuju i imaju negativne stavove prema njima (29). U jednom drugom istraživanju u kojem su sudjelovali liječnici u Europi i SAD-u, svijest o potencijalnim prednostima biosimilara bila je prilično visoka, ali tek je 47% njih smatralo da su dovoljno sigurni i djelotvorni da bi ih propisivali, a više informacija o biosimilarima zahtijevalo je njih 43%(15). Presječno online istraživanje provedeno u Njemačkoj 2015. - 2016. pokazalo je da je među reumatolozima razina propisivanja biosimilara niska (tada su relativno nedavno došli na tržište biosimilari koji se propisuju u reumatologiji). Većina je tvrdila da bi radije propisivali originalne lijekove nego biosimilare kada ne bi bilo preporuka i restrikcija i više bi ih propisalo biosimilar pacijentima s AS i PsA nego onima s RA. Više od pola reumatologa koji su sudjelovali u istraživanju kao razlog za propisivanje biosimilara navodi skupljanje iskustva u uporabi ovih lijekova (26).

Kod pacijenata zamjetan je nedostatak znanja o biosimilarima što se tiče njihove djelotvornosti, sigurnosti i dostupnosti. Farmakovigilancija, zamjenjivost i zamjene jesu izvor nesigurnosti i anksioznosti među pacijentima (15). Godine 2014. provedeno je istraživanje u zemljama EU i SAD-a, koje je proučavalo kakvo je znanje o biosimilarima, upotreba te svijest o njima. Ispitanici su bili nasumce odabrani i podijeljeni u 4 skupine: prva su bili pacijenti koji boluju od upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa, psorijaze te oblika raka koji se liječe biološkim lijekovima, druga su bili pacijenti koji boluju od navedenih bolesti i sudjeluju u grupama za podršku, treću su činili osobe koje su uključene u odluke o liječenju i brinu se o sebi

bliskim osobama koje pate od ovih stanja, a zadnja skupina bila je opća populacija. Od zemalja EU uključene su bile UK, Francuska, Španjolska, Njemačka i Italija. Istraživanje je provedeno prije nego je ijedan biosimilar odobren u SAD-u, a u EU su dostupni od 2006., pa se to odrazilo i na rezultate istraživanja. Istraživanje je provedeno online u formi intervjua. Opća svijest o biološkim lijekovima bila je zadovoljavajuća među ispitanicima, viša je bila kod ispitanika iz druge skupine nego iz prve, a obje navedene skupine imale su veću svijest od opće populacije. Ipak, dobar dio ispitanika u svim skupinama nikad nije čuo za biološku terapiju. Rezultati za biosimilare bili su slični, ali ukupna svijest je bila znatno manja među svim ispitanicima, a u odnosu na ispitanike iz SAD-a, u EU je svjesnost bila veća. Niska svjesnost o biosimilarima sigurno ima utjecaj na volju pacijenata da im se propiše taj lijek, stoga je važno da od zdravstvenih radnika dobiju informacije o načinu ispitivanja i odobravanja biosimilara, kako bi znali da nema klinički značajne razlike između biosimilara i originalnih lijekova i da niža cijena automatski ne znači i lošija kvaliteta. Važno je i da znaju o upotrebi i dostupnosti ovih lijekova. Općenito, stavovi o kliničkim ispitivanjima među ispitanicima bili su pozitivni, a glavni razlozi oko kojih pacijenti dvoje kod sudjelovanja u tim ispitivanjima jesu zabrinutost oko nuspojava, da će primiti *placebo*, oko trajanja ispitivanja, povjerenja i održanja adekvatnog odgovora na terapiju. Prema ovom istraživanju više bi pacijenata s upalnim bolestima pristalo na sudjelovanje u ispitivanjima jer se ne koristi *placebo*, nego se uspoređuje s originalnim lijekom. Također, ovo istraživanje upućuje na to da je važan faktor za pacijente i identitet proizvođača (30). Presječno online istraživanje provedeno u Njemačkoj 2015.-2016. pokazalo je određen otpor pacijenata s RA, PsA i AS da im se propiše biosimilar, osobito kod onih koji se liječe originalnim biološkim lijekom i nemaju kliničkih indikacija za promjenu terapije, 21% takvih nije bilo sretno sa zamjenom, ali razlozi nezadovoljstva nisu utvrđeni istraživanjem. Najviše zabrinutosti među pacijentima uzrokovalo je to što ne znaju dovoljno o lijeku, a 27% njih nije bilo zabrinuto i smatra se da je to zbog adekvatne komunikacije s reumatologom. Jedna četvrtina do jedna trećina pacijenata koji primaju biosimilar bila je zabrinuta oko nuspojava (26). Koalicija udruga u zdravstvu, krovna organizacija udruga pacijenata u Republici Hrvatskoj, te njene članice i suradnje organizacije objavile su dokument o svojim stavovima o biotehnologiji, biološkim lijekovima i biosličnim lijekovima u kojem navode da bi se odabir terapije trebao donositi individualno za svaki pojedini slučaj, na temelju jasnih znanstvenih dokaza i kliničkih procjena. Smatraju da bi sve odluke

o terapiji trebao donositi nadležni liječnik u dogovoru s bolesnikom, koji bi trebao imati aktivnu ulogu u donošenju odluke te da bi se te odluke trebale temeljiti na medicinskim razlozima, a ne isključivo na argumentu o nižoj cijeni. Navode da liječnik ne bi smio biti ograničen u odabiru lijeka te da se originalni biološki lijekovi i njihovi biosimilarari ne bi smjeli međusobno automatski zamjenjivati. Također, traže uvođenje informiranog pristanka prilikom promjene terapije i kažu kako bi pacijent u svakom trenutku trebao bit informiran na njemu razumljiv i prihvatljiv način te educiran o kliničkim ispitivanjima. Naglašavaju važnost jasno raspoznatljivog imena bioloških lijekova i biosimilarara radi sljedivosti i praćenja mogućih nuspojava, kako bi se poboljšala sigurnosti pacijenata te traže od Ministarstva zdravstva i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje da se uvedu javnozdravstvene baze kliničkih podataka, odnosno registri ishoda liječenja (31).

Kako bi se biosimilarari uspješno uključili u kliničku praksu, bez nesigurnosti i skepticizma, neophodna je dobra komunikacija između liječnika i pacijenata, ali i adekvatna edukacija i liječnika i pacijenata (15).

Dva klinička fenomena javljaju se kao rezultat komunikacije između liječnika i pacijenata te očekivanja pacijenata od terapije, a to su *placebo* i *nocebo*. Dok je *placebo* dobro poznat i mnogo puta ispitan fenomen, *nocebo* i nije toliko široko poznat, a zapravo se radio o suprotnosti *placebu*. *Nocebo* efekt su negativnim stavovima potaknuti ili pogoršani simptomi zbog nefarmakoloških ili farmakoloških terapijskih intervencija ili pak lažne terapijske intervencije, odnosno one koja ne bi trebala imati nikakav efekt. Kada pacijenti očekuju negativni učinak od neke intervencije, lijeka ili promijene lijeka, povećava se vjerojatnost od pojava ovog fenomena. Nevjerojatno je važan odnos između pacijenta i liječnika, prijašnja pacijentova iskustva, percepcija, pa čak i okruženje u kojem se nalazi, a i samo njegovo zdravstveno stanje (32). Pacijenti svoje stavove i očekivanja oblikuju prema informacijama koje dobivaju od zdravstvenih radnika ili prema vijestima i izvještajima s interneta (33). U zadnje vrijeme sve se više pažnje pridaje ovom fenomenu. Posebno je zapažen njegov negativan utjecaj kod promijene na generički lijek, a slična situacija događa se i sa biosimilarima. *Nocebo* je realan i ozbiljan problem u prvom redu zbog neuspješne komunikacije s pacijentima, koja je posljedica toga što pouzdanje u biosimilare nije izgrađeno kroz tradicionalnu kliničku obuku, pristup pouzdanim podacima, razumijevanje i znanje o biosimilarima. Utjecaji *nocebo* efekta zapaženi su i u NOR-SWITCH istraživanju gdje je zapažena razlika u izvještaju o

rezultatima liječenja između onog kojeg su dali liječnici i onog kojeg su dali pacijenti. BIO-SPAIN i BIO-SWITCH su dva opažajna otvorena istraživanja u kojem su sudjelovali pacijenti sa reumatološkim bolestima te su korištene različite strategije komunikacije da bi se pokazalo kako se *nocebo* efekt može umanjiti koristeći učinkovitu komunikaciju. Pokazalo se da poboljšana komunikacija rezultira značajnije boljim prihvaćanjem zamjene s originalnog lijeka na biosimilar (32). Još jedno opažajno istraživanje provedeno na 39 pacijenata koji su bolovali od upalnih reumatskih bolesti u jednoj klinici u Norveškoj pokazalo je da je nakon zamjene originalnog infliksimaba njegovim biosimilarom unutar 11 mjeseci 15% pacijenata prekinulo terapiju zbog subjektivnih razloga, bez odgovarajućih objektivnih pokazatelja pogoršanja, što se smatralo *nocebo* efektom (33). Kako bi se učinci ovog fenomena sveli na minimum potrebno je što više pacijenta uključiti u odlučivanje o terapiji, imati na umu da i samo jedna situacija ili negativna informacija može izazvati dugotrajne negativne kliničke posljedice, uskladiti informacije o biosimilarima koje pacijenti dobivaju od liječnika, medicinskih sestara, farmaceuta i drugih, kvalitetno educirati i liječnike i pacijente o biosimilarima jer tako raste samouvjerenost liječnika i sigurnost prilikom propisivanja terapije, a to se prenosi i na pacijenta. Jedno internacionalno istraživanje u SAD-u i EU dokazalo je jasnu vezu između nedostatka znanja i svijesti o biosimilarima te povećanja učinaka *nocebo* efekta. Samo 27% populacije znalo je što su biosimilar, a među zdravstvenim radnicima znanje o biosimilarima bilo je između 45% i 78%. U komunikaciji s pacijentima treba koristiti riječi koje ohrabruju i izbjegavati potpuno neutralne tvrdnje, usredotočiti se na pozitivne aspekte, izbjegavati usađivanje negativnih očekivanja, staviti naglasak na sličnosti biosimilara i originalnih lijekova, a ne na razlike (32). Na umu treba imati i neverbalnu komunikaciju koja isto tako može imati značajan utjecaj. Na govor tijela ili ton glasa zdravstvenog djelatnika mogu utjecati njegova negativna uvjerenja i zabrinutost u vezi određenog lijeka ili terapije. Pitanje koje se postavlja u vezi ovoga i oko čega bi trebali biti veoma oprezni i kritični je da li se možda *nocebo* efekt koristi kao opravdanje za bilo koji rezultat dobiven istraživanjem s kojim se autori ne slažu (33).

9. Zaključak

Zadovoljavajući broj biosimilara odobren je u EU za primjenu u upalnim reumatskim bolestima i kroz godine njihova će uloga na ovom području samo rasti i dobivati na značaju. Jasno je da se u njihovoj proizvodnji upotrebljava zaista visoko specijalizirana tehnologija, koja napreduje iz dana u dan i ostavlja sve manje mjesta pogreškama, ali i da nije nimalo lako proizvesti tako složen lijek. Kriteriji za odobrenje biosimilara zaista su rigorozni, barem u EU, jer se nastoji garantirati da su biosimilari uistinu visoko slični svojim originalnim biološkim lijekovima, međutim i tu ostaje mjesta za pogreške, a pri tome mislim na detektiranje rijetkih nuspojava zbog relativno malog broja pacijenata na kojima su biosimilari ispitani u fazi kliničkih ispitivanja. Taj problem nastoji se riješiti postmarketinškim nadzorom, koji bi se svakako trebao još doraditi i usavršiti. Takav nadzor omogućuje da prođe određeni vremenski period kako bi se pokazali svi nedostaci i prednosti lijeka u stvarnom životu, a jedna od stvari koja zahtijeva takvo dugoročno praćenje je i imunogeničnost, oko koje će zabrinutost nestati (ili će se povećati) samo protokom vremena i prikupljanjem većeg broja podataka. Upitno je koliko je opravdano pacijentu koji dobro podnosi originalni biološki lijek, klinički je stabilno i zadovoljan je njime, terapiju zamijeniti biosimilarom samo iz ekonomskih razloga, a pogotovo ako biosimilar i nije toliko značajnije jeftiniji od originalnog lijeka. Iako većina istraživanja (na njih treba gledati s određenom dozom kritičnosti) govori u prilog zamjeni s originalnog biološkog lijeka na biosimilar, postoji određeni postotak onih koji nisu dobro reagirali na zamjenu, a u istraživanjima se o njima ne navode nikakvi podatci; kao na primjer jesu li, kada su se vratili na originalni lijek, imali ikakvih problema sa podnošenjem lijeka i jesu li imali jednak odgovor kao prije zamjene. Multiple zamjene između biosimilara ostaju upitne sve dok se ne napravi dovoljan broj adekvatnih ispitivanja i ne prikupi dovoljno uvjerljivih podataka. Smatram da nije sigurno provoditi automatsku supstituciju. Što se tiče ekstrapolacije, još neka pitanja ostaju otvorena te su izvor nesigurnosti. Zato je potrebno provesti dobro osmišljena klinička ispitivanja. Isto tako, potrebno je uskladiti kriterije između različitih regulatornih agencija. Veoma je važno dobro odvagnuti koristi i nedostatke biosimilara prilikom odabira terapije, uključiti pacijenta u odabir te individualno pristupiti svakom slučaju. Smatram da u Hrvatskoj cijene biosimilara nisu baš motivirajuće za provođenje zamjena. Zaključila sam da komunikacija između pacijenta i liječnika može biti od presudne važnosti, a

kako bi ona bila adekvatna, potrebno je na sve dostupne načine educirati u prvom redu liječnike, a potom i pacijente. Međutim, pouzdanje u biosimilare i jednih i drugih će rasti samo povećanjem broja čvrstih dokaza, prikupljanjem podataka i iskustva.

10. Zahvale

Zahvaljujem prof.dr.sc. Porinu Periću, dr.med., na svim savjetima te na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i Paulini Jurić što je lektorirala ovaj rad te Srećku Mijatoviću koji je pomogao u njegovom oblikovanju. Na kraju, zahvaljujem i svojoj obitelji na podršci kroz cijelo moje školovanje.

11. Literatura

1. Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Lander U, ur. Oxford textbook of rheumatology. 4.izd. New York: Oxford University Press; 2013.
2. Zammitt N, O'Brien A, ur. Essentials of Kumar & Clark's Clinical Medicine. 7.izd. London: ELSEVIER; 2018.
3. Ivanišević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D, ur. Harrison Principi interne medicine. Split: PLACEBO d.o.o.; 1997.
4. Biološki i bioslični lijekovi - Informacije o lijekovima | Lijekovi .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [citirano 22. veljača 2019.]. Dostupno na: /Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/
5. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. Reumatizam. 2017.;64(2):71–87.
6. Isaacs J, Gonçalves J, Strohal R, Castañeda-Hernández G, Azevedo V, Dörner T, i sur. The biosimilar approval process: how different is it? *Consid Med*. 2017.;1(1):3–6.
7. Kes P, Mesar I, Bašić-Jukić N, Rački S. ŠTO BI LIJEČNICI TREBALI ZNATI O BIOLOŠKI SLIČNIM LIJEKOVIMA? *Acta Med Croat*. 2014.;68:201–5.
8. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017.;56(4):30–48.
9. De Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015.;80(5):949–56.
10. Araújo FC, Eurico Fonseca J, Goncalves J. Switching to Biosimilars in Inflammatory Rheumatic Conditions: Current Knowledge - *European Medical Journal*. *EMJ Rheumatol*. 2018.;5(1):66–74.
11. Biosimilars approved in Europe / General / Biosimilars / Home - GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative [Internet]. [citirano 22. veljača 2019.]. Dostupno

na: http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe?fbclid=IwAR2vcn-3mYxE8fvMHLPI2aDYluz_vAx4QRhT6CZd2Bd5icyYOU9FnqAzJns

12. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatol Oxf Engl*. 2017.;56(4):14–29.
13. Wiland P, Batko B, Brzosko M, Kucharz EJ, Samborski W, Świerkot J, i sur. Biosimilar switching – current state of knowledge. *Reumatologia*. 2018.;56(4):234–42.
14. Gap in Regulating Biotech Drug Copies Prompts WHO to Step in [Internet]. [citirano 22. veljača 2019.]. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/897380>
15. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017.;56(4):49–62.
16. Bhatt V. Current Market and Regulatory Landscape of Biosimilars. *Am J Manag Care*. 2018.;24:451–6.
17. Azevedo V, Dörner T, Strohal R, Isaacs J, Castañeda-Hernández G, Gonçalves J, i sur. Biosimilars: considerations for clinical practice. *Consid Med*. 2017.;1(1):13–8.
18. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, i sur. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017.;77(2):165–74.
19. Dörner T, Isaacs J, Gonçalves J, Azevedo V, Castañeda-Hernández G, Strohal R, i sur. Biosimilars already approved and in development. *Consid Med*. 2017.;1(1):7–12.
20. Fleischmann R. Editorial: The American College of Rheumatology White Paper on Biosimilars: It Isn't All White—There Is Some Gray and Black. *Arthritis Rheumatol*. 2018.;70(3):323–5.
21. Castañeda-Hernández G, Strohal R, Gonçalves J, Dörner T, Azevedo V, Isaacs J, i sur. Considering biosimilar policy. *Consid Med*. 2017.;1(1):19–24.

22. Glintborg B, Sørensen J, Hetland ML. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar infliximab lead to increased use of outpatient healthcare resources? A register-based study in patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2018.;4(2):e000710.
23. Mitrović J, Morović-Vergles J, Kaliterna DM, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grazio S, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima, 2017. *Reumatizam*. 2017.;64(2):65–70.
24. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017.;56(2):187–97.
25. 8 Things to Know About Biosimilars [Internet]. Medscape. [citirano 14. ožujak 2019.]. Dostupno na: <http://www.medscape.com/viewarticle/872115>
26. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence*. 2017.;11:519–30.
27. d.o.o MJ. Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [citirano 13. ožujak 2019.]. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs>
28. Forside - www.medicinpriser.dk [Internet]. [citirano 13. ožujak 2019.]. Dostupno na: <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>
29. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open* [Internet]. 2018. [citirano 04. travanj 2019.];8(11). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252648/>
30. Jacobs I, Singh E, Sewell KL, AL-Sabbagh A, Shane LG. Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence*. 2016.;10:937–48.

31. Udruga Remisija - Stavovi pacijenata [Internet]. [citirano 07. travanj 2019.].
Dostupno na: <http://www.remisija.hr/aktualno/173-stavovi-pacijenata>
32. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Manges MA, i sur. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. *BioDrugs*. 2018.;32(5):397–404.
33. Rezk MF, Pieper B. To See or NOsee: The Debate on the Nocebo Effect and Optimizing the Use of Biosimilars. *Adv Ther*. 2018.;35(6):749–53.

12. Životopis

Rođena sam u Virovitici (Hrvatska) 20.11.1994. Osnovnu školu Kloštar Podravski u Kloštru Podravskom (Hrvatska) pohađala sam od 2001. do 2002. te Osnovnu školu Antun Nemčić Gostovinski u Koprivnici (Hrvatska) od 2002. do 2009. U Koprivnici sam i od 2009. do 2013. pohađala Gimnaziju Fran Galović. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2013., a diplomirala sam 2019. godine. Dobro se služim engleskim jezikom. 9 godina bila sam aktivna članica Mažoretkinja grada Koprivnice i Twirling kluba Koprivnica s kojima sam osvajala brojne nagrade na državnim i europskim natjecanjima. Volontirala sam u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi Gornja Bistra i u Pučkoj kuhinji Misionarki ljubavi – Sestara Majke Terezije. 2019. moj tekst objavljen je u priručniku stalnog medicinskog usavršavanja Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju najčešćih reumatskih bolesti kojem su urednici Porin Perić i Nadica Laktašić-Žerjavić.