

Biologicky podobné lieky. Prečo ich potrebujeme my a prečo oni potrebujú patientské registre? Biologically Similar Drugs. Why Do We Need Them and Why Do They Need Patient Registers?

Šutka, R.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
korešpondencia: labgenin@yahoo.com

Súhrn

Obrovské databázy vo všeobecnosti nazývané liečebné registre boli zavedené na zbieranie údajov o efektívnosti liečby vyjadrenej účinkom, bezpečnosťou a dlhodobým prežívaním pacienta na liečbe. Dôležitosť registrov vzrástla spolu so zavedením biologickej liečby. Nové molekuly vo svojej triede boli uvádzané na trh podmienene, s povinnosťou doložiť dodatočne napríklad údaje o bezpečnosti. Ich zavedením do terapeutickú prax však okrem dovtedy nevidanej účinnosti došlo zároveň k výraznému zvýšeniu liečebných nákladov. Po uplynutí patentovej ochrany originálnych liekov sa začali biologicky podobné lieky (B.P), nazývané tiež biosimilars, javiť ako ideálne riešenie – porovnateľná účinnosť za dobrú cenu. Pochybnosti, ktoré sa začali šíriť v súvislosti s ich zavádzaním do praxe vyplývali z nedostatku relevantných informácií z overených zdrojov. Po niekoľkých rokoch praktického využívania je možné na základe informácií z klinických skúšaní a patientských registrov povedať, že negatívne predpovede sa nenaplnili. Otázka intenzívnejšieho zavedenia biologicky podobných liekov do klinickej praxe momentálne nestojí či, ale kedy bude vďaka usporýnaným prostriedkom liečených viac pacientov.

Kľúčové slová: biologicky podobné lieky, biosimilars, patientské registre, nákladová efektívnosť liečby

Abstract

Huge databases, generally called treatment registers, have been introduced to collect the data on the effectiveness of treatment, expressed in terms of the effect, safety and long-term survival of the patient on the treatment. The importance of registers has grown along with the introduction of biological treatment. New molecules in their class have been placed on the market conditionally, with the obligation to backup, e.g. safety data. By introducing them into therapeutic practice, however, in addition to the unprecedented effectiveness, there has been a significant increase in treatment costs. After the patent protection expiry for original medicines, biologically similar drugs, also called biosimilars, began to appear as an ideal solution: comparable efficacy at a good price. The doubts that began to spread in connection with their implementation into practice resulted from the lack of relevant information from verified sources. After several years of practical use, based on the information from clinical trials and patient registers, it is possible to say that negative predictions have not been fulfilled. The question of more intensive implementation of biologically similar drugs into clinical practice is currently not whether, but when, more patients will be treated thanks to the health care budget savings.

Keywords: biologically similar drugs, biosimilars, patient registers, therapy cost effectiveness

Biologicky podobné lieky

V novom miléniu začali hrať významnú úlohu v liečbe mnohých ochorení v onkológii, reumatológii, gastroenterológii, dermatovenerológii, a pod. viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky.

Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín.

Terminológia

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický liek, ktorý obsahuje verziu účinnej látky už povoleného pôvodného biologického lieku (referenčného lieku) v EÚ. Musí mať stanovenú podobnosť s referenčným liekom, pokiaľ ide o kvalitatívne

charakteristiky, biologickú aktivitu, bezpečnosť a účinnosť. Štandardný generický prístup (preukázanie bioekvivalencie s referenčným liekom prostredníctvom vhodných štúdií biologickej dostupnosti), ktorý je uplatniteľný na väčšinu chemicky odvodených liekov, nie je v zásade dostatočný na preukázanie podobnosti produktov získaných z biologických/biotechnologických produktov z dôvodu ich zložitosti [1]. Podobnú definíciu používa aj Úrad pre kontrolu potravín a liekov FDA a Svetová zdravotnícka organizácia WHO [2, 3].

Doteraz však nie je stanovená presná definícia biologických liekov, ktoré majú rovnaký mechanizmus účinku ako pôvodne povolené biologikum, ale obsahujúce určité štruktúrne modifikácie, ktoré im môžu zabezpečiť zlepšenie klinického profilu v porovnaní s originálom. Všeobecne sa tieto produkty v marketingovej terminológii nazývajú ako „biobetters“ (voľne preložené – bio-lepšie) [4].

Dalšou kategóriou je skupina liekov označovaná „bioquestionables“ (bio-otázne), u ktorých je deklarované, že sú kópiami originálnych molekúl, ale nebol u nich dodržaný štandardizovaný postup porovnávacieho vývoja voči originálnemu lieku [5].

Vývoj biologicky podobných liekov

Komplexnosť primárnej, sekundárnej, terciárnej a kvartérnej štruktúry makromolekuly znemožňuje vytvoriť dokonalú kópiu. Na druhej strane je však aj pri originálnom lieku bežné, že sa líšia od seba dve šarže a nepodobajú sa pôvodne schválenej molekule [6]. Pri vývoji originálnych inovatívnych liekov sa kladie približne rovnaký dôraz na všetky parametre. Zatiaľ čo pri vývoji B.P sa hlavne analyzuje biologická aktivita a fyzikálno-chemické vlastnosti. Tým sa znižuje pravdepodobnosť, že niektorá z vlastností majúca pôvod v rozdielnej štruktúre by spôsobila zlyhanie pri následnom klinickom hodnotení. Až potom sa v klinických štúdiách sleduje účinnosť, bezpečnosť a jeden z najdôležitejších parametrov – imunogenita (Obr. 1) [7, 8].

Aktuálna situácia na trhu biologickej liečby a biologicky podobných liekov

Predpokladané celosvetové výdavky na biologickú liečbu v roku 2016 boli približne 210 miliárd amerických dolárov. Je to takmer 19 % všetkých výdavkov na lieky. 7 z 10 najdrahších liekov (61 mld. USD) za rok 2016 sú biologiká alebo boli vyrobené biotechnologicky. Na Slovensku sa na tieto lieky vynaložilo 151 mil. EUR, čo je približne 10,5 % všetkých výdavkov na lieky a zdravotnícke pomôcky v roku 2016. Trh s biologickou liečbou by mal do roku 2024 rásť o takmer 11 % ročne [9, 10, 11, 12, 13].

Bioterapeutický vývoj je nákladný a môže trvať až 15 rokov od objavu molekuly po uvedenie lieku na trh. Medián výšky nákladov pre farmaceutickú spoločnosť, ktorá uviedla na trh viac ako 3 lieky je 4,2 mld. za jeden liek. Tie, ktoré uviedli viac ako 4 lieky, vynakladajú na vývoj v priemere 5,3 mld. USD [14].

Prekážky uvádzania biologicky podobných liekov na trh

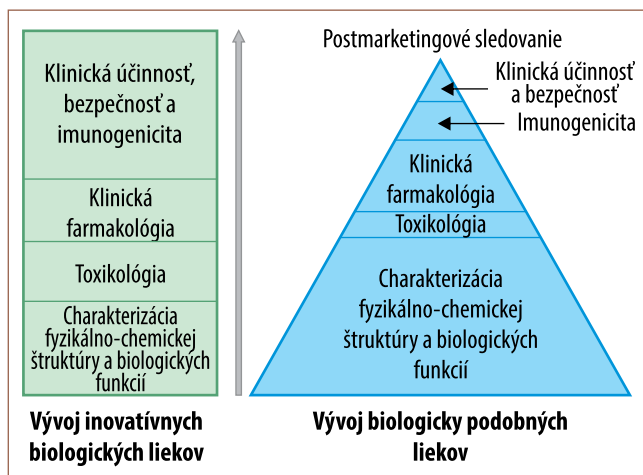
Mnohé, aj originálne spoločnosti sa ako prevenciu zvýšeného rizika zlyhania vývoja nového inovatívneho lieku snažia znižovať náklady tým, že sústreďujú pozornosť na B.P alebo „biobetters“.

Koncom roku 2014 bolo v celom svete vo vývoji 700 biologicky podobných liekov. Pri typicky zníženej cene o 20 – 30 % by len v samotnej EÚ mohli priniesť zníženie nákladov až o 33 mld. USD do roku 2022 [15].

Je preto zaujímavé, že EMA nemá v tomto smere jednotné legislatívne usmernenie a definovanie voľnej zameniteľnosti (*interchangeability*), vymeniteľnosti (*exchangeability*), nahraditeľnosti (*substitution*) alebo zámény (*switchability*) necháva na kompetentné authority jednotlivých členských štátov. V prípade Slovenskej republiky je to Štátny ústav na kontrolu liečiv (ŠÚKL). Nie všetky členské štáty podporujú myšlienku voľnej zameniteľnosti liekov tejto liekovej skupiny [3]. V Spojených štátoch na tento účel legislatívne rozdelili B.P skupinu liekov na dve podskupiny:

1. biologicky podobné lieky, u ktorých sa predpokladá rovnaký klinický účinok ako má referenčný liek;
2. voľne zameniteľné lieky, ktoré sa môžu kedykoľvek zameniť za referenčný liek.

Jedným z hlavných dôvodov pochybností o schopnosti predpisujúcich lekárov alebo vydávajúcich lekárnikov správne rozhodnúť o zmene liečby je imunogenita [16]. Z klinických skúseností pri používaní biologickej liečby je známy fakt, že cudzorodé bielkovinové zložky liečiva majú potenciál vyvolať imunitnú odpoveď organizmu pacienta vo forme zníženia účinnosti liečby samotnej alebo dokonca aj život ohrozujúceho anafylaktického šoku [17]. Na základe podobných informácií podporených oficiálnymi dokumentami bez dostatočného vysvetlenia sa začali v súvislosti s biologicky podobnými liekmi šíriť dohady o tom, že B.P nikdy nebudú rovnaké ako originálne lieky a tak nebude u nich možné dosiahnuť rovnakú účinnosť a bezpečnosť. Najčastejšie spomínaným príkladom je



Obr. 1 • Rozdielny prístup pri vývoji biologicky podobných liekov v porovnaní s inovatívnymi biologickými liekmi

schválenie 12 molekúl erythropoetínu v Thajsku medzi rokmi 1998 – 2002, kde však pri schvaľovaní bola použitá zvyčajná procedúra porovnávania generických chemicky syntetizovaných liečiv. Kvôli vytvoreným protilátkam sa u viac ako 200 pacientov v pokročilom štádiu renálneho ochorenia rozvinula raritná diagnóza – anti-erythropoetínovými protilátkami spôsobená aplázia červených krviniek [5].

Samotná EMA ešte nedávno vo svojom oficiálnom online dokumente – otázky a odpovede na tému B.P uvádzala, že nie je možné aby biologicky podobné lieky boli identické s referenčným liekom, a to bez ďalšieho vysvetlenia [18]. Táto chyba bola napravená v aktuálnych odporúčaniach novou jednoznačnou definíciou uvedenou vyššie.

Na základe výsledkov výskumov medzi lekármi a pacientmi je zrejme, že každá z týchto skupín vníma aktuálnu situáciu podobne. V USA viac ako polovica lekárov z väčšiny dopytovaných špecializácií neverí, že B.P budú rovnako vhodné ako existujúce lieky. Je málo známe, že primárna štruktúra molekuly B.P musí byť vždy rovnaká a kvalitatívne vlastnosti sa môžu líšiť šaržu od šarže v rámci prísne stanoveného limitu, ktorý platí rovnako pre B.P ako aj pre originálny produkt. Na základe nariadenia FDA musel každý výrobca B.P v protokole klinických skúšok aspoň raz zahrnúť aj zmenu liečby z originálu na B.P [19].

Zo sledovania v 7 európskych krajinách vrátane Poľska vyplynulo, že pri svojom rozhodovaní o prvom predpísaní liečby až 90,5 % vychádzalo z informácie obsiahnutej v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Problémom však je, že v prípade biologicky podobných liekov je ich SPC takmer vernou kópiou originálneho produktu. Lekári by privítali rozšírenie o dodatočné informácie, napr. ktorý údaj je pôvodný a ktorý bol získaný v klinickom skúšaní s B.P. Pretože nie je možné v rámci klinických skúšok získať prehľad o účinnosti a bezpečnosti vo všetkých schválených indikáciách originálneho produktu, využíva sa tzv. extrapolácia; napríklad, ak liek dosahuje v klinickom skúšaní spoľahlivé výsledky v prípade liečby Crohnovej choroby. Tak po analýze „úplnosti dôkazov“ (*totality of evidence*) sa pri priamom porovnaní všetkých dostupných parametrov s pôvodným liekom môže usudzovať, že by rovnako úspešne liečil ochorenie aj v prípade indikácie napr. reumatoidnej artritídy [20]. Táto informácia však v SPC nie je dostupná. 70 % lekárov ju však označilo za nápomocnú alebo veľmi nápomocnú [21].

Zaujímavý výstup vyšiel z online dotazníkovej akcie Európskej federácie národných asociácií pre Crohnovu chorobu a ulceratívnu kolitídu (EFCCA). Počas roku 2015 sa pýtali svojich členov z celej EÚ na ich vedomosti a postoj k B.P. Väčšina pacientov nevedela čo sú biologicky podobné lieky a z tých, čo vedeli, iba 31 % respondentov si bolo použitím B.P úplne istých. Takmer 50 % sa obávalo bezpečnosti a 40 % účinnosti [22]. Výsledok zodpovedá názorom získaným podobným prieskumom medzi lekármi špecialistami (gastroenterológia), ktorí daných pacientov liečia. V roku 2013 boli uvedené na trh dva biologicky podobné lieky s molekulou – infliximab. 90 % lekárov uviedlo, že zmyslom tohto kroku je ušetrenie finančných prostriedkov v zdravotníctve. Ale iba polovica verila, že

to tak skutočne bude. Väčšina respondentov očakávala od odborných spoločností vypracovanie odporúčaní a zriadenie registrov pacientov. Väčšina lekárov zároveň odmietala akceptovať extrapoláciu dát z reumatológie pre účely liečby gastroenterologických ochorení. Iba 10 % by súhlasilo s voľnou zameniteľnosťou referenčného lieku, v prípade ak pacient už bol nastavený a nemal medicínsky dôvod na jeho vysadenie [23]. Po dvoch rokoch sa dotazníková akcia zopakovala. Iba 17 % lekárov nemalo skúsenosti s B.P a až 44,4 % súhlasilo s voľnou zameniteľnosťou medzi originálnou molekulou a jej ekvivalentom. Je zrejme, že lepšia informovanosť a priama osobná skúsenosť prispela k pozitívnemu výsledku [24]. Aj keď podobný prieskum nebol v Slovenskej republike realizovaný, na základe oficiálnej publikácie zverejnenej v roku 2013 bol názor odborníkov v gastroenterológii, reumatológii a dermatovenerológii podobne rezervovaný. Liečbu biologicky podobnými liekmi odporúčali iba pre nových pacientov a iba v indikáciách, ktoré neboli schválené na základe extrapolácie [25].

Aktuálna situácia na trhu s biologicky podobnými liekmi

Omnitrope (somatotropín) bol prvý liek schválený v EÚ ako biologicky podobný (B.P) v roku 2006. K novembru 2017 schválila EMA 41 B.P, medzi ktoré patrí napríklad ľudský rastový hormón, faktory stimulujúce kolónie granulocytov, inzulíny, folikulostimulačný hormón, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktora a receptoru pre epidermálny rastový faktor, atď. Zrušené boli tri povolenia: dva pre B.P filgrastimu: Filgrastimratiopharm v apríli 2011 a Biograstim v decembri 2016 a jeden somatotropín (Valtropin) v máji 2012 [26]. Všetky tri registrácie boli zrušené na žiadosť držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku.

Európa je v tomto smere priekopníkom, nakoľko FDA k decembru 2017 schválila iba 8 B.P [27, 28]. Od prvého vydania oficiálnych odporúčaní – Preklenujúce odporúčania, vydala ich 2. revidovanú verziu v roku 2012 a v priebehu času zdokonaľovala mechanizmus kontroly schvaľovacieho systému, ktorý momentálne slúži aj za príklad pre FDA [29]. Významnú úlohu v tomto procese zohráva post-marketingové sledovanie účinnosti a bezpečnosti na odhalenie zriedkavých nežiaducich účinkov. Podľa odporúčaní EMA by mal každý registrovaný liek mať svoj plán manažmentu rizík a systém farmakovigilancie. Alebo sa pripojiť k už existujúcim riešeniam [30]. Schvaľovacia dokumentácia produktu Remsima od spoločnosti Celltrion obsahovala aj povinnosť zaradiť tento liek do sledovania v registroch pacientov [31].

V roku 2015 sa s podporou Ministerstva zdravotníctva Nórskeho kráľovstva uskutočnilo ročné klinické skúšanie nazvané NOR-SWITCH, ktoré porovnávalo dve skupiny pacientov. Porovnával sa efekt a bezpečnosť liečby v šiestich možných indikáciách u pacientov so zmenenou liečbou z originálneho lieku infliximab na biologický ekvivalent infliximab (CT-P13) so skupinou pacientov, u ktorých bola ponechaná pôvodná liečba. Štúdia dokázala, že B.P liek nebol inferiórny voči originálnej molekule [32]. Výsledky spochybnila spoločnosť Janssen Biotech ako výrobca originálneho lieku Remicade, keď upozornila, že v prípade

skupiny pacientov, ktorí boli liečení na Crohnovu chorobu a mali zmenenú liečbu dosahoval podiel pacientov, u ktorých došlo po zmene k zhoršovaniu ochorenia, mimo povolený interval [33]. Napriek tejto námietke sa výsledky štúdie a ostatné momentálne dostupné literárne zdroje [34] stali podkladom pre Odporúčania na hodnotenie a používanie biologicky podobných liekov na liečbu reumatických ochorení, na ktorých sa konsenzuálne uzniesol medzinárodný panel expertov pre reumatológiu [35]:

1. B.P musia znižovať náklady a tým poskytovať jednoduchší prístup k liečbe;
2. schválený B.P sa môže používať na liečbu pacientov rovnakým spôsobom ako referenčný liek;
3. pretože neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v imunogenicitě B.P a referenčných liekov. Nie je potrebné v bežnej klinickej praxi sledovať hladinu protilátok;
4. v čase publikovania dát z 3. fázy klinických skúšaní by mali byť dostupné relevantné údaje z predklinickej a klinickej fázy 1;
5. potvrdenie účinnosti a bezpečnosti je dostatočné na extrapoláciu do iných diagnóz, ktoré mal schválený originálny produkt;
6. dostupné dôkazy naznačujú, že zmena liečby z referenčného lieku na B.P je bezpečná a preto nie je dôvod očakávať, že zmena liečby medzi B.P rovnakého referenčného lieku by mala za následok iný klinický výsledok, avšak musí sa brať do úvahy názor pacienta;
7. viacnásobná zmena medzi B.P a originálnym liekom (alebo medzi B.P navzájom) by mala byť hodnotená v patientských registroch;
8. žiadna zmena by sa nemala udiať bez predchádzajúceho upozornenia pacienta a ošetrojúceho lekára.

Konsenzus sa rovnako stal predmetom ďalších diskusií. Bola spochybnená finančná výhodnosť B.P z pohľadu pacienta, hodnota dát získaných z registrov pacientov, ako aj preukaznosť výsledkov štúdie NOR-SWITCH [36].

Je pravdepodobné, že podobnú štylizáciu do svojich odporúčaní preberú aj iné odbornosti, nakoľko ich posledné oficiálne stanoviská predchádzali zverejneniu NOR-SWITCH a zaujali v nich skôr opatrné postoje [37]. Podporu v rozhodovaní by im mohli poskytnúť aj výsledky z dánskeho registra biologickej liečby DANBIO. V roku 2015 boli vydané národné odporúčania vyžadujúce zmenu liečby pacientov liečených originálnym liekom infliximab bez medicínskeho opodstatnenia. V Dánsku všetci pacienti vo všetkých troch reumatologických indikáciách (reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída) boli prevedení na liečbu CT-P13. Aktivita ochorenia po 12 mesiacoch bola stabilná. Výsledky imunogenicity boli rovnaké počas celého sledovania. B.P bol porovnateľný v sledovaných parametroch. Ročná miera zotrvania pacienta na liečbe bola u B.P mierne nižšia

[38]. Približne rovnaké priebežné výsledky sa dosiahli pri biologicky podobnom lieku SB4 (etanercept) [39]. Podobné výsledky potvrdzujúce ne-inferioritu B.P voči originálnej molekule sa dosiahli aj v onkológii GP2013 (rituximab), hoci iba pri biologicky naivnej populácii pacientov s pokročilým štádiom folikulárneho lymfómu [40, 41].

Registre pacientov ako zdroj dôležitých klinických údajov

Všeobecné údaje o prevalencii nádorových ochorení sa začali po prvý raz hlásiť pre štatistické zisťovanie v roku 1904 v Nemecku. Následne začali najčastejšie popri nemocniciach vznikáť lokálne a regionálne registre. Prvý celoštátny onkologický register bol zriadený v Nórsku a Dánsku hneď po II. svetovej vojne [42].

Povinné hlásenie zhubných nádorov sa v bývalom Československu zaviedlo v roku 1952. V roku 1976 vznikol Národný onkologický register Slovenskej socialistickej republiky. Neskôr sa rozšíril na územie celého štátu a údaje sa retrospektívne doplnili až do roku 1968. Register založil, odborne a metodicky viedol až do roku 2005 doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc. [43]. Momentálne sú posledné dostupné údaje za rok 2010 [44].

Koniec 90. rokov dvadsiateho storočia priniesol vďaka pokroku v biotechnológiách výraznú zmenu do štandardných liečebných postupov založených na používaní liekov odvodených od chemických zlúčenín. Nové prístupy využívajúce *in vitro* syntetizované molekuly bielkovín boli zavedené do armamentária systémovej liečby autoimunitných zápalových ochorení. Situácia v liečbe reumatických ochorení, psoriázy a IBD však priniesla aj nové výzvy z pohľadu sledovania krátko- a dlhodobej účinnosti a bezpečnosti. Imunosupresívna terapia je potenciálnym rizikovým faktorom vzniku lymfoproliferatívnych malignít a závažných život ohrozujúcich infekcií. Prvé biologické lieky boli registrované na liečbu reumatoidnej artritídy. Na dohľad nad ich správnym používaním zaviedli európske krajiny patientské registre. Prvé vznikli v škandinávskych krajinách a boli postavené na regionálnych klinických databázach reumatických pacientov liečených systémovej liečbou. V roku 2000 bol na pôde EULAR navrhnutý systém epidemiologického dozoru nad dlhodobým rizikom liečby biologikami. Zapojené doňho boli 3 krajiny: Švédsko, Holandsko a Veľká Británia, nakoľko mali zavedený centralizovaný systém zdravotníctva a národné mortalitné a onkologické databázové registre. Projekt bol financovaný zo zdrojov farmaceutického priemyslu, ale výstupy boli hodnotené nezávislým výborom pre dohľad nad údajmi a štatistikou. Informácie sa získavali formou dotazníkov pacientov, kontrolou zdravotnej dokumentácie a skenovaním prepojení na spomínané databázové registre [45, 46, 47].

Nie všetky európske krajiny mali rovnakú potrebu zaviesť registre biologickej liečby hneď pri jej príchode. Avšak už okolo roku 2003 začali prichádzať signály z prvotných analýz, potvrdzujúce dôležitosť sledovania bezpečnostných rizík. Napríklad v Dánskej databáze biologickej liečby v reumatológii (DANBIO), kde je evidovaných približne 90 % všetkých pacientov liečených biologikami, bol

analýzou údajov zaznamenaný nárast výskytu vedľajších účinkov o 20 % oproti štandardnej evidencii dánskej medicínskej agentúry. Po celom kontinente tak v ďalšej dekáde vznikali reumatologické registre [48, 49, 50].

S pribúdajúcim počtom liekov vyrobených biotechnologickým procesom, ako aj s rozširovaním indikačného portfólia už existujúcich biologík, sa registre rozrastali o ďalšie populácie pacientov a pribúdali nové skupiny sledovaných parametrov. Lepšie pochopenie komplexných ochorení, akým je napríklad psoriatická artritída si vyžiadalo a stále vyžaduje zber obrovského množstva informácií o klinickom stave, laboratórnych a rádiologických hodnotách v priebehu dlhého časového obdobia. Kvôli manifestácii ochorenia na kĺboch a koži sú pacienti sledovaní u reumatológa aj dermatológa, čo si vyžaduje úzku spoluprácu a koordináciu postupov. Riešením bolo rozšírenie stávajúcich alebo vytvorenie samostatných nových registrov. Vzniklo aj množstvo registrov, spravovaných farmaceutickými spoločnosťami z nariadenia regulačných orgánov. Tie pri schvaľovaní niektorých inovatívnych liekov na trh začali vyžadovať tzv. PASS (post-registračné štúdie bezpečnosti). Vedecká hodnota týchto databáz je však kvôli obmedzenému prístupu pre tretie strany nízka. Iba približne 1/3 post-marketingových sledovaní býva ukončená a niektoré sa vôbec nezačnú [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

Najväčšou výhodou registrov v porovnaní s observačnými post-marketingovými štúdiami pod kontrolou farmaceutických firiem je, že v registroch sú pacienti sledovaní bez ohľadu na liek, ktorý užívajú. Do registra sú zaradení spravidla po predpísaní lieku a sledovanie pokračuje, aj keď je liečba ukončená alebo zmenená [58].

Dôkazom, že nie každý register môže byť plnohodnotným zdrojom informácií, je štúdia sledujúca medzinárodnú incidenciu detských onkologických ochorení na základe populačných registrov. Z 532 oslovených onkologických registrov iba približne 1/3 spĺňala kvalitatívne štandardy [59]. Aby nevznikli pochybnosti o hodnote dát extrahovaných z registrov pacientov, mali by všetci účastníci procesu tvorby, schvaľovania, vedenia a vyhodnocovania harmonizovať odporúčania na hodnotenie kvality dát z registrov [60].

Na Slovensku, napriek snahám v reumatológii a dermatovenerológii, nie je momentálne aktívny žiaden register liečby ani v onkológii a gastroenterológii [61, 62]. Tento stav je ťažko akceptovateľný ak zoberieme do úvahy, že Česká republika má aktívny register v každej zo zmienovaných špecializácií [63, 64, 65, 66].

Ako ďalej biologicky podobné lieky?

Jednoznačným záverom je, že propagácia a osвета, ktoré sprevádzali príchod originálnych biologických liekov v prvej dekáde 21. storočia dokázali vytvoriť okolo biologík „auru“ neprekonateľnej účinnosti a bezpečnosti. Je len prirodzené, že nie je v záujme ich výrobcov propagovať

porovnateľnú kvalitu B.P. Evidentne však túto úlohu na seba nechcú prevziať ani aktuálni generickí výrobcovia, nech už je ich dôvod akýkoľvek. Ide o nepochopenie ich vlastnej pozície. Ak sa jedná o kvalitu, tak sa nebránia postaviť do role takmer originálu. Keď sa zvrtné reč na povinnosti vyplývajúce z tejto pozície, tak sa bránia argumentáciou, že pri generických liekoch sa žiadna kampaň okrem „cenovo dampingovej“ nikdy nevedla. Bez masívnej informačnej kampane však v prípade neexistencie podpory a tlaku zo strany regulačných orgánov nemožno očakávať výraznejší progres. Väčšina dostupných prác a citovaných odborníkov sa už v súčasnosti zhoduje, že biologicky podobné lieky umožnia lepší prístup k modernej liečbe naprieč rôznymi špecializáciami, napr. gastroenterológii, nefrológii, onkológii, reumatológii, dermatovenerológii, atď. Podľa dostupných údajov je po troch rokoch od uvedenia na trh podiel B.P voči originálu necelých približne 7 % [13]. Pre porovnanie, po zavedení B.P infliximabu do gastroenterologickej praxe v Českej republike došlo k výraznému zníženiu nákladov a vďaka tomu bolo možné v danom roku začať liečbu u viac ako 1 000 nových pacientov zapísaných na čakacích zoznamoch v porovnaní s predchádzajúcim rokom [29].

Dve analýzy dopadu na rozpočet pri biologicky podobnom lieku CT-P13 na liečbu reumatoidnej artritídy ukázali, že uvedenie B.P infiximabu by mohlo priniesť aj v Slovenskej republike nákladovú úsporu 20 – 25 % v porovnaní s originálnou molekulou [29]. Otázkou však ostáva či deklarovaná cenová úroveň a s ňou spojená lepšia dostupnosť liečby nie sú len marketingovými sloganmi. Cenový rozdiel musí byť tak motivujúci, aby „stál“ za administratívnu záťaž a prípadné, hoci málo pravdepodobné klinické komplikácie [36].

Priestor na iniciatívnejší prístup sa otvára aj regulačným orgánom (ŠÚKL a MZSR). Štátny ústav pre kontrolu liečiv ako kompetentný orgán, na ktorý EMA preniesla právomoc rozhodovať o voľnej zameniteľnosti B.P a Ministerstvo zdravotníctva, ktoré má právomoc nasledovať dánsky príklad. Vďaka novele Zákona 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady sa upraví výška povinného zníženia ceny B.P pri vstupe na trh. Diskutabilnou ostáva striktnosť platných indikačných obmedzení. Ak uvažujeme, že zníženie ceny pri vstupe na trh by bolo skutočne navrhovaných 30 % vrátane už kategorizovaných liekov, tak to otvára priestor na uvoľnenie preskripcie napríklad v prípade reumatológie pre regionálnych reumatológov. Za ušetrené peniaze sa bude môcť moderne liečiť viac pacientov, ktorí budú na túto liečbu kratšie čakať, nakoľko nebude potrebné výraznejšie zaťažovať už aj tak administratívne preťažené centra biologickej liečby, čo je presne v súlade s momentálnym smerovaním snáh vedenia MZSR. Zdravotná poisťovňa nebude musieť schvaľovať každé začatie a pokračovanie liečby formou písomných žiadostí, ale revízna činnosť bude skôr orientovaná na častejšie ciele hĺbkové kontroly s adekvátnymi sankciami pri porušení pravidiel.

Ak by tento systém pracoval na princípe zdieľaných online databáz, či už ako podjednotka štátom vyvíjaného eHealth alebo ako samostatná softvérová platforma, postavená na modifikovanej pôvodnej verzii databázy navrhutej pre reumatológiu a dermatovenerológiu [61], prispelo by to

k šetreniu prostriedkov na strane platcov, zlepšeniu dostupnosti liečby pre pacientov, lepšiemu prehľadu o prínose a rizikách liečby, ako aj modernizácii zdravotného systému v Slovenskej republike. A na to boli biologicky podobné lieky a registre vymyslené.

Literatúra

1. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] 2014. [Dátum: 28. november 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
2. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] FDA. [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biosimilar>.
3. Crommelin DJA, et al: Different Pharmaceutical Products Need Similar Terminology. *AAPS J.* 2014, *Zv.* 16, 1, 11-14.
4. Biosimilar resource center. www.biosimilarsresourcecenter.org. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] <https://www.biosimilarsresourcecenter.org/faq/what-is-a-biobetter/>.
5. Halim LA, et al: How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res.* 2014, *Zv.* 31, 5, 1210-1218.
6. Schenider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis.* . 2013, *Zv.* 72, 3, 315-318.
7. Goel N, Chance K: Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford).* . 2017, *Zv.* 56, 2, 187-197.
8. Jahnsen J: Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol.* . 2016, *Zv.* 9, 3, 322-329.
9. Transparency Market Research . www.prnewswire.com. [Online] [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-biologics-market-will-be-worth-us479-752-million-by-2024-global-industry-analysis-size-share-growth-trends-and-forecast-2016---2024-tmr-596150181.html>.
10. Berkrot B. www.reuters.com. [Online] Reuters. [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.reuters.com/article/us-health-pharmaceuticals-spending/global-prescription-drug-spend-seen-at-1-5-trillion-in-2021-report-idUSKBN13V0CB>.
11. Genetic engineering and Biotechnology news. www.genengnews.com. [Online] [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868>.
12. INESS. www.cenastatu.sk. [Online] [Dátum: 29. november 2017.] http://www.cenastatu.sk/teachers/vvv_full_2016.pdf.
13. IMS health. IMS data. 2016.
14. Harper M. www.forbes.com. [Online] Forbes. [Dátum: 30. november 2017.] <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/the-cost-of-inventing-a-new-drug-98-companies-ranked/#7b5fb3042f08>.
15. Taylor L. www.pharmatimes.com. [Online] Pharmatimes online. [Dátum: 30. november 2017.] http://www.pharmatimes.com/news/over_700_biosimilars_now_in_development_worldwide_report_1002547.
16. Brennan Z. www.raps.org. [Online] RAPS - Regulatory affairs professionals society. [Dátum: 1. december 2017.] <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2017/03/31/27240/Are-Biosimilars-Interchangeable-in-the-EU-A-New-Perspective/>.
17. Baker MP, et al: Immunogenicity of protein therapeutics. *Self Nonsel.* 2010, *Zv.* 1, 4, 314-322.
18. Danese S, et al: ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017, *Zv.* 11, 1, 26-34.
19. Cohen H, et al: Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017, *Zv.* 33, 12, 2160-2172.
20. Alten R, Cronstein BN: Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2015, *Zv.* 44, 6 Suppl, 2-8.
21. Hallersten A, Furst W, Mezzasalma R: Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC) - Results of a survey across seven European countries. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016, *Zv.* 77, 275-281.
22. Peyrin-Biroulet L, et al: Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis.* 2017, *Zv.* 11, 1, 128-133.
23. Danese S, Fiorino G, Michetti P: Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis.* . 2014, *Zv.* 8, 11, 1548-1550.
24. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis.* 2016, *Zv.* 10, 11, 1362-1365.

25. Rovensky J, Jurgos L, Pec J: 58. list racionálnej farmakoterapie - Racionálna liečba biologicky podobnými liekmi v indikáciách bioterapeutík. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 2013, Zv. 16, 7, 1-4.
26. Generics and Biosimilars initiative. <http://www.gabionline.net/>. [Online] 6. október 2017. [Dátum: 29. november 2017.] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>.
27. U.S. Food and drug administration. www.fda.gov. [Online] [Dátum: 1. december 2017.] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf>.
28. www.fda.gov. [Online] [Dátum: 1. december 2017.] <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587378.htm>.
29. Khraishi M, et al: Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther.* 2016, Zv. 38, 5, 1238-1249.
30. European Medicine Agency. www.ema.europa.eu. [Online] [Dátum: 2. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
31. www.ema.europa.eu. [Online] [Dátum: 2. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf.
32. Jorgensen KK, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017, Zv. 389, 10086, 2304-2316.
33. Healio Gastroenterology. www.healio.com. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.healio.com/gastroenterology/inflammatory-bowel-disease/news/online/%7B10599c7d-b5ee-4646-b4c1-59dc1a0b918b%7D/nor-switch-switching-to-remicade-biosimilar-safe-noninferior>.
34. PubMed Health. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095881/>.
35. Kay J, et al: Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* . 2017, pii: annrheumdis-2017-211937. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. [Epub ahead of print].
36. Fleischmann R: Therapy: Biosimilars in rheumatology - why, how and when in 2017. *Nat Rev Rheumatol.* 2017, Zv. 13, 12, 701-703.
37. Moots R, et al: Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep.* 2017, Zv. 19(6), 37, 1-16.
38. Glintborg B, et al: A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017, Zv. 76, 8, 1426-1431.
39. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. Results from the danbio registry. Glintborg B, et al: 2017. Conference Paper: Conference: Annual European Congress of Rheumatology. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1703 .
40. Kim WS, et al: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol.* . 2017, Zv. 4, 8, s. e362-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5. Epub 2017 Jul 14.
41. Jurczak W, et al: Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol.* 2017, Zv. 4, 8, s. e350-e361. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30106-0. Epub 2017 Jul 14.
42. Missouri State Tumor Registrars Association - MOSTRA. <https://mostra-ctr.org>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <https://mostra-ctr.org/AboutUs/RegistrarsandOurCode/TheOriginoftheCancerRegistry/tabid/145/Default.aspx>.
43. Ondrusova M: Národný onkologický register Slovenskej republiky - základný zdroj informácií v zdravotnickej politike. *Onkologia (Bratisl.).* 2006, 1, 64-65.
44. NCZI - Narodne centrum zdravotnickych informacii. <http://www.nczisk.sk>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.nczisk.sk/Publikacie/Pages/Edicia-analytickych-publikacii.aspx>.
45. Sokka T, et al: Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. *Arthritis Rheum.* 2003, Zv. 48, 1, 59-63.
46. Kvien TK, Uhlig T: The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol.* 2003, Zv. 21, (5 Suppl 31), 118-122.
47. Silman A, et al: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis.* 2000, Zv. 59, 6, 419-420.
48. Mariette X, et al: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford).* 2011, Zv. 50, 1, 222-229.
49. Hetland ML, et al: Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol.* . 2005, Zv. 34, 1, 40-44.

50. Elkayam O, Pavelka K: Biologic registries in rheumatology: lessons learned and expectations for the future. *Autoimmun Rev.* . 2012, Zv. 12, 2, 329-336.
51. Alrubairy L, et al: Can the inflammatory bowel disease biologics registry lead to improved quality of care? *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2015, Zv. 10, 3, 373-375.
52. Markman M: Maurie Markman on the Groundbreaking TAPUR Trial. *Oncology (Williston Park).* 2017, Zv. 31, 3, 158-168.
53. Gladman DD, Ritchlin C, Helliwell PS: Psoriatic arthritis clinical registries and genomics. *Ann Rheum Dis.* 2005, Zv. 64, Suppl 2, 103-105.
54. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a.
55. Elder J: Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics. *Ann Rheum Dis.* . 2017, Zv. 64, Suppl 2, 106-107.
56. Struve CT: The FDA and the tort system: postmarketing surveillance, compensation, and the role of litigation. *Yale J Health Policy Law Ethics.* 2005, Zv. 5, 2, 587-669.
57. Garattini S, Bertele V: How can we regulate medicines better? *BMJ.* 2007, Zv. 335, 7624, 803-805.
58. Zink A, et al: European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009, Zv. 68, 8, 1240-1246.
59. Steliarova-Foucher E, et al: International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, Zv. 18, 6, 719-731.
60. Crocetti E, Buzzoni C: Do big numbers assure high-quality of data? *Lancet Haematol.* 2017, Zv. 4, 7, s. e309. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30107-2.
61. Sutka R, Pec, J, Pecova T: CENTRALISED BIOLOGICAL THERAPY REGISTRY FOR MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS – OVERVIEW AND METHODOLOGY. *Acta Medica Martiniana.* 2016, Zv. 16, 1, 36-48.
62. Národné centrum zdravotníckych informácií. <http://www.nczisk.sk>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.nczisk.sk/Registre/Narodne-zdravotne-registre/Pages/default.aspx>.
63. Ceska revmatologicka spolecnost. [15 years experience with biological therapy of inflammatory rheumatic diseases in Czech national register ATTRA]. *Cas Lek Cesk.* . 2016, Zv. 155, 6, 285-293.
64. Kojanova M, et al: ANALÝZA PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU AŽ TĚŽKOU PSORIÁZOU PŘED ZAHÁJENÍM BIOLOGICKÉ LÉČBY V ČESKÉ REPUBLICE – ÚDAJE Z REGISTRU BIOREP 2005–2016. *Ces-slov Derm.* 2016, Zv. 91, 5, 223-232.
65. Czech National Cancer Registry (CNCR). <http://www.uzis.cz>. Ustav zdravotnickych informaci a statistiky CR. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://www.uzis.cz/en/registers/national-health-registers/czech-national-cancer-registry>.
66. CREDIT-Cesky registr IBD pacientu na biologicke lecbe. <http://credit.registry.cz>. [Online] [Dátum: 3. december 2017.] <http://credit.registry.cz/index-en.php?pg=participating-centres>.