

MEDICAMENTELE BIOLOGICE ÎN ROMÂNIA

DOCUMENT DE POZIȚIE

"Material realizat de un grup de experți în cadrul unui proiect susținut de companii farmaceutice producătoare de medicamente biologice inovatoare din România."

I. INTRODUCERE

Acest document își propune să prezinte poziția companiilor farmaceutice producătoare de medicamente biologice inovatoare, membre ale Asociației Local American Working Group (LAWG): Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen of Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, alături de compania Roche România, cu privire la specificitatea produselor biologice, în scopul îmbunătățirii unor aspecte ce țin de cunoașterea și reglementarea pe plan local a acestei categorii de medicamente.

Conform celor mai recente date [1], utilizarea biotehnologiei în procesul de dezvoltare al noilor terapii este în creștere și se estimează că pe plan mondial medicamentele biologice vor deveni cele mai utilizate produse medicale în următorii ani.

Utilizarea materialului biologic în medicină are o istorie îndelungată, fiind multe tentative din partea savanților de a folosi microorganismele pentru a crea diverse produse, practicând astfel biotehnologia. Termenul de **biotehnologie** a fost folosit pentru prima dată în anul 1919 de către inginerul de origine ungară Karl Ereky [2], viziunea acestuia fiind cu atât mai uimitoare cu cât instrumentele biotehnologiei nu fuseseră încă descoperite. Începutul anilor 1980 a reprezentat pionieratul în industria biotehnologiei, câteva companii recunoscând și investind în potențialul medical din acest domeniu ce se extindea cu rapiditate. Astăzi, biotehnologia revoluționează diagnosticarea bolilor cu predispoziție genetică, iar inovațiile medicale obținute prin inginerie biofarmaceutică ajută la tratarea celor mai grave maladii (cancer, diabet, boli cardio-vasculare, renale, dermatologice, boala Alzheimer, boala Parkinson, hepatite etc).

Agenția Europeană a Medicamentului [3] definește **produsele biologice** ca fiind *medicamente care conțin una sau mai multe substanțe active produse sau obținute dintr-o sursă biologică. Substanțele active din medicamentele biologice sunt mai mari și mai complexe decât cele din medicamentele non-biologice, iar organismele vii sunt singurele care pot reproduce această complexitate.* Unele medicamente biologice sunt reproduceri ale unor substanțe deja prezente în corpul uman, precum proteinele, insulina, hormonul de creștere și eritropoietinele. Altele sunt obținute prin procesare din sânge uman, organe și țesuturi de animale, cum ar fi vaccinurile și ADN-ul recombinat. La nivel mondial, viețile a peste 350 de milioane de pacienți au fost îmbunătățite datorită tratamentelor cu medicamente biologice [4].


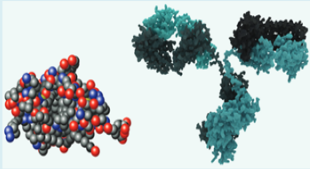
Unele dintre produsele biologice inovatoare (de ex.: proteine, anticorpi monoclonali) au pierdut deja patentul sau exclusivitatea datelor, altele le vor pierde în viitorul apropiat. În conformitate cu legislația europeană au început să fie autorizate și produse biologice care susțin că sunt similare cu produsele originatoare („biosimilare”).

Companiile producătoare de medicamente biologice inovatoare, asociate în cadrul LAWG cărora li se alătură în acest demers Roche Romania, sunt companii angajate în respectarea unor standarde etice înalte în toate întreprinderile lor, respectării și apărării încrederii medicilor care prescriu produse biologice, precum și a pacienților care contează pe calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor noastre. Sprijinim dezvoltarea cadrului de reglementare pentru aprobarea și folosirea corectă, în beneficiul pacienților, a medicamentelor biologice și dorim să ne angajăm activ într-un dialog constructiv cu toate părțile interesate. Aceste reglementări vor asigura un nivel constant și ridicat de protecție a sănătății publice, atât în cazul produselor biologice inovatoare, originale, cât și pentru medicamentele biosimilare.

II. PARTICULARITĂȚILE MEDICAMENTELOR BIOLOGICE

Medicamentele biologice sunt dezvoltate din celule sau organisme vii, prin bioinginerie medicală, spre deosebire de medicamentele tradiționale, obținute prin sinteză chimică. Există o serie de motive pentru care producerea acestora este mai complexă, precum materia primă utilizată, structura heterogenă, procesul de producție mai costisitor, controalele de calitate suplimentare, sensibilitatea la depozitare și manevrare.

Exemplu comparativ între un medicament de sinteză și un medicament biologic [5]

Trăsătură	Medicament de sinteză	Medicament biologic
Dimensiune	Moleculă mai mică de 900 daltoni  Moleculă mică	De 200 până la 1000 de ori mai mare decât medicamentele de sinteză chimică  Biologic de prima generație Biologic de a doua generație
Entitate	Chimică	Proteică
Structură	Simplă, bine caracterizată	Complexă, heterogenă
Stabilitate	Stabil	Instabil
Mod de administrare	De obicei prin ingerare	De obicei necesită injecție sau infuzie
Proces de fabricație	Sinteză chimică. Metodă precisă și predictibilă; copii identice plasate în loturi	Tehnologie complexă bazată pe celule vii. Variații de la un lot la altul, sensibile la depozitare și manevrare
Imunogenicitate	În mare parte non-imunogenice	Poșibil imunogenice

Medicamente biologice, chiar și cele care sunt obținute integral din țesut uman, sunt imunogene, având capacitatea de a induce un răspuns imun la pacientul tratat. *Imunogenicitatea* este un factor dinamic care trebuie luat în considerare în prescrierea și administrarea medicamentelor biologice. Testarea imunogenicității este o componentă critică în dezvoltarea produsului. Fără evaluarea subiecților umani, nu este posibil să se prevadă gradul răspunsului imun sau consecințele sale. Înțelegerea imunogenicității terapilor biologice și a modului în care aceasta poate fi gestionată este utilă nu numai pentru optimizarea strategiei de tratament utilizate cu fiecare medicament, ci și pentru proiectarea modelelor predictive de răspuns și pentru tratamente țintite.

Un caz particular al produselor biologice este reprezentat de medicamentele *biosimilare, create pentru a fi similare cu medicamentul biologic existent („medicament biologic de referință”)* [6], dar nu identice. În plus, biosimilarele nu sunt același lucru cu medicamentele generice, care au structuri chimice mai simple și sunt considerate identice cu medicamentele lor de referință. Agenția Europeană a Medicamentului evaluează medicamentele biosimilare în vederea autorizării, deși au la bază o substanță similară cu cea din medicamentul de referință, însă nu face recomandări cu privire la utilizarea interschimbabilă a medicamentului biosimilar cu cel de referință, îndemnând la consultarea cu medicul sau farmacistul în acest sens, pentru fiecare caz în parte. Așadar pot exista diferențe între biosimilar și biologicul de referință, ca urmare a naturii lor complexe și a metodelor de producție. Pentru a putea fi aprobat, biosimilarul trebuie să dovedească faptul că variabilitatea lui și eventualele diferențe față de medicamentul său de referință nu afectează siguranța sau eficacitatea utilizării lui.

Comparabilitatea și similaritatea – concepte apropiate, dar bazate pe cunoștințe diferite

A demonstra că un anumit produs bioterapeutic este (bio)similar cu un produs de referință fabricat de un alt producător necesită date mai numeroase și mai complexe față de cele necesare pentru a evalua comparabilitatea unui produs, înainte și după o schimbare realizată de producător în sensul îmbunătățirii procesului de producție. Un producător care modifică un proces de fabricație bine definit și aprobat, are cunoștințe extinse și informații despre produs și procesul deja existent, inclusiv despre mecanisme de control bine definite, parametrii de acceptabilitate precum și o vastă bază de date legată de experiența dezvoltării clinice a produsului.

Aceasta va facilita realizarea unei comparabilități analitice, mai specific, demonstrarea faptului că produsele pre- și post-modificare a procesului de fabricație sunt înalt similare în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Spre deosebire de situația anterioară, e foarte posibil ca producătorul biosimilarului propus să utilizeze un proces de fabricație diferit (acesta poate însemna spre exemplu linie celulară, materiale, echipamente, procese, mecanisme de control și parametri de acceptabilitate diferite) față de acela al produsului de referință, neavând cunoștințe directe despre procesul de fabricație al acestuia. Datorită complexității structurale a produselor bioterapeutice, există posibilitatea de a apărea diferențe între produsele biosimilare propuse și produsul de referință. În absența experienței clinice, impactul potențial al acestor diferențe din punct de vedere al siguranței și eficacității nu poate fi prevăzut doar pe baza evaluării analitice. Din această cauză, cerințele în ceea ce privește datele biosimilarului vor fi mai numeroase și ar trebui să includă întotdeauna studii clinice comparative obținute înainte de acordarea autorizației de marketing.

Importanța comparabilității produselor biosimilare [7]

„Cerințe privind datele pentru medicamentele biosimilare sunt mai mari decât atunci când se evaluează o schimbare de procedeu pentru același produs. Trebuie remarcat faptul că un exercițiu de comparabilitate este de asemenea necesar pentru medicamentele biologice inovatoare atunci când se fac modificări în procesul de fabricație. Într-adevăr, astfel de modificări sunt introduse frecvent pe parcursul ciclului de viață al unui produs (de exemplu pentru a îmbunătăți calitatea sau pentru a crește randamentul produsului). Prin urmare, profilul de calitate al produsului biologic poate evolua pe parcursul ciclului său de viață, dar poate fi considerat în continuare drept comparabil cu produsul înainte de modificările făcute, cât timp impactul asupra relevanței și eficacității a fost înlăturat. Principiile științifice care stau la baza exercițiului de comparabilitate necesar pentru schimbări în procesul de fabricație a unui produs biologic cât și pentru dezvoltarea unui produs biosimilar, sunt aceleași. Chiar și așa, cerințele privind datele despre produsele biosimilare sunt mai mari și, cel puțin în UE, includ întotdeauna studii clinice, deoarece procesele de fabricație sunt complet independente, iar unele diferențe între biosimilare și produsul de referință pot fi de așteptat. În plus, impactul potențial al acestor diferențe privind siguranța și eficacitatea nu poate fi prezis prin simpla evaluare analitică.”

Martina Weise – reprezentant al Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP) în cadrul EMA

Particularitățile medicamentelor biologice, în special pentru biosimilare, se regăsesc la nivel de reglementare: autorizare, preț, prescripție, farmacovigilență. Reglementările naționale transpun reglementările europene în domeniu, acolo unde acestea există (autorizare și farmacovigilență).

III. LEGISLAȚIA CARE SE ADRESEAZĂ MEDICAMENTELOR BIOLOGICE

Autorizarea

În Uniunea Europeană acordarea autorizațiilor de introducere pe piață a medicamentelor biologice este reglementată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), alături de Comisia Europeană. Însă *responsabilitatea în privința procesului de punere pe piață, prescrierii și decontării acestor produse revine statelor membre.* Autorizarea face obiectul mai multor reglementări amănunțite la nivel european:

- Directiva 83/2001 privind instituirea unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman;

- Regulamentul Comisiei Europene nr. 726/2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene a Medicamentului;
- Numeroase ghiduri elaborate de autoritățile de reglementare.

EMA a considerat necesară realizarea acestor ghiduri speciale pentru categoria distinctă a produselor biosimilare, nu și pentru cele biologice de referință, având în vedere caracterul diferit al acestor medicamente. Biosimilarul nu reprezintă un generic al produsului biologic de referință și necesită monitorizare și abordare separată. De asemenea, menționăm faptul că inclusiv în *Catalogul Național al prețurilor medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață (CANAMED)* biosimilarele sunt categoria distinctă a produselor inovative și generice (categoriile existente sunt inovative, generice, biosimilare).

Elemente specifice autorizării biosimilarelor [9]

- Demersul standard utilizat în cazul medicamentelor generice pentru a demonstra similaritatea nu este suficient în cazul medicamentelor biosimilare, fiind necesar un exercițiu de comparabilitate comprehensiv (în special din perspectiva schimbării procesului de producție).
- Compararea datelor de siguranță și eficacitate ale unui biosimilar cu produsul de referință trebuie să fie demonstrată sau altfel justificată cu date.
- Dacă biosimilaritatea a fost demonstrată într-o indicație, extrapolarea la alte indicații ale produsului de referință ar putea fi acceptabilă cu o justificare științifică adecvată.
- Sunt solicitate date clinice cu scopul de a confirma comparabilitatea performanțelor clinice ale biosimilarului și ale produsului de referință.
- Dacă exercițiul de comparabilitate a biosimilarului indică existența unor diferențe relevante față de produsul de referință, ceea ce face puțin probabilă să fie stabilită biosimilaritatea, trebuie luat în considerare un proces independent de dezvoltare a produsului pentru a obține o autorizație de produs original.

Prescrierea

Deși este un subiect lăsat la latitudinea statelor membre, Comisia Europeană a considerat necesar să intervină în cazul prescripțiilor medicale emise într-un alt stat membru decât statul membru în care sunt eliberate prescripțiile medicale, astfel:

- Directiva 2012/52/CE de stabilire a unor măsuri pentru facilitarea recunoașterii prescripțiilor medicale emise în alt stat membru - adoptă o listă neexhaustivă a elementelor care trebuie incluse în aceste prescripții și care să faciliteze identificarea corectă a medicamentelor. În baza Anexei acestei Directive, *denumirea comercială* a medicamentului este obligatorie în cazul în care produsul prescris este un medicament biologic.

Legislația națională impune ca, în cazul medicamentelor biologice, *prescrierea să se facă pe denumire comercială* pornind tocmai de la caracterul specific și particular al fiecărui medicament. Reglementările în acest sens sunt:

- Art.145 din HG 400/2014 privind aprobarea CO-CA.
- Art.5 alin.5 din OMS/CNAS/619/300/2014 pentru aprobarea Normelor.
- Art.23 din HG 124/2013 privind aprobarea Programelor naționale de sănătate.
- Art. 30 OPCNAS 190/2013.
- OMS 1301/500/2008 pentru aplicarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor – pe anumite

arii terapeutice există reglementări specifice pentru medicamentele biologice.

Substituția automată

În cadrul evaluărilor pentru autorizare, EMA nu face recomandări cu privire la utilizarea interschimbabilă

Evoluția reglementărilor la nivel european a ghidurilor pentru produse biosimilare [8]

Ghidurile EMA:	Publicat la:	În vigoare din:
Ghidul privind produsele similare biologice care conțin proteine derivate din biotehnologie, ca substanță activă: aspecte non-clinice și clinice (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1)	Ianuarie 2015	Julie 2015
Ghidul privind medicamentele biologice similare (CHMP/437/04 Rev 1)	Octombrie 2014	30 Aprilie 2015
Ghidul privind medicamentele biologice similare care conțin proteine derivate din biotehnologie ca substanță activă - probleme de calitate (EMA / CHMP / PPV / 247713/2012)	Iunie 2014	1 Decembrie 2014
Ghidul privind medicamentele biologice similare care conțin proteine derivate din biotehnologie, ca substanță activă - aspecte non-clinice și clinice (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005)	Februarie 2006	1 Iunie 2006
Ghidul privind medicamentele biologice similare care conțin proteine derivate din biotehnologie ca substanță activă - probleme de calitate (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)	Februarie 2006	1 Iunie 2006
Ghidul privind medicamentele biologice similare (CHMP/437/04)	Septembrie 2005	Octombrie 2005

Începând cu anul 2005, Uniunea Europeană are un sistem de reglementare comun prin care medicamentele biosimilare sunt aprobate la nivel centralizat de către EMA. La nivel național, reglementările sunt aceleași cu cele europene în privința cerințelor pentru medicamentele biosimilare.

a medicamentului biosimilar cu medicamentul de referință. Deși EMA a lăsat problema substituției în farmacie la nivelul statelor membre, *la momentul actual niciunul dintre statele membre UE nu permite substituția automată (în farmacie) pentru produsele biosimilare* [10]. Pentru a îmbunătăți trasabilitatea produselor biologice, utilizarea denumirii comerciale a produsului administrat, care este obligatorie în prescripția medicală conform legislației românești, ar trebui clar menționată (înregistrată) și în fișa pacientului.

În spiritul celor menționate mai sus, noua propunere de *Hotărâre de Guvern privind aprobarea programelor naționale de sănătate pentru anii 2015 și 2016* (Art 10, lit. h) care prevede faptul că un medicament inovativ nu poate fi înlocuit cu un medicament biosimilar fără recomandarea medicului specialist, vine întocmai să reglementeze acest aspect.

Schimbarea repetată a terapiei pacienților cu diferite medicamente biologice poate determina apariția unui risc suplimentar. În acest context, autorizarea și comercializarea biosimilarelor nu trebuie să presupună în viitor substituția automată a produsului de referință și/sau interschimbabilitatea fără acordul unui medic.

Prețul

Medicamentele biologice se supun aceluiași reglementări de preț ca și medicamentele de sinteză. Există totuși o diferență, respectiv prin reglementarea de la art. 3, lit. l) din Ordinul Ministerului Sănătății nr. 75/2009 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul al prețurilor la medicamentele de uz uman, conform căruia prețul medicamentului biosimilar, reprezintă maximum 80% din prețul produsului biologic de referință (față de maximum 65% în cazul medicamentelor generice).

Farmacovigilența

Complexitatea terapiei biologice impune supravegherea permanentă a pacientului din perspectiva riscurilor și siguranței acestuia. Din perspectiva procesului de farmacovigilență (așa cum este reglementat de Art. 102(e) din Directiva 2001/83/EC), trebuie luate toate măsurile pentru o identificare clară a oricărui produs biologic care este subiectul unui raport de reacții adverse posibile, cu referire specifică la denumirea comercială și numărul lotului căruia îi aparține medicamentul respectiv [11].

În cazul biosimilarului, există obligativitatea urmării permanente a posibilelor efecte adverse, chiar dacă medicamentul original a dovedit siguranță în utilizare, date fiind variațiile care pot apărea în procesul de producție. Această urmărire suplimentară nu este aplicabilă în cazul medicamentelor generice [12].

IV. MEDICAMENTELE BIOLOGICE ÎN ROMÂNIA

În România există încă un *grad scăzut de utilizare a biotehnologiilor medicale* comparativ cu alte țări, atât din cadrul UE, cât și la nivel global, de aici derivând și nivelul general mai scăzut de informare despre implicațiile și specificitatea acestor terapii. Cele mai întâlnite

informații despre medicamentele biologice vizează compararea medicamentelor biologice originale cu cele biosimilare, în schimb, se găsesc foarte puține informații privind specificitatea medicamentelor biologice, aspecte privind siguranța pacienților și asigurarea trasabilității acestora.

În contextul în care până în prezent în România nu a existat nicio analiză a gradului de cunoaștere a medicamentelor biologice sau a percepțiilor generale asupra acestora, în anul 2014 asociația Local American Working Group împreună cu Roche România au avut inițiativa unei evaluări cu privire la informarea asupra utilizării medicamentelor biologice. Cercetarea care are la bază opiniile reprezentanților autorităților și părților interesate, a relevat faptul că este nevoie de o informare mai amplă și mai amănunțită (în cazul celor care le utilizează sau le reglementează) asupra specificității medicamentelor biologice.

Având în vedere contextul prezentat mai sus, coroborat cu opiniile culese în urma consultărilor avute cu factorii interesați, considerăm oportun efortul creșterii gradului de cunoaștere al decidenților și părților interesate despre tratamentele biologice și specificitatea acestora, în vederea unui acces mai mare al pacienților la astfel de tratamente și utilizarea lor în condiții de siguranță maximă.

V. RECOMANDĂRI DE ACȚIUNE

Medicamentele biologice reprezintă o descoperire esențială pentru sănătatea pacienților, cu beneficii terapeutice greu de atins, dacă nu imposibil, de către medicamentele convenționale. De aceea, având în vedere specificitatea și complexitatea acestora, considerăm necesare următoarele recomandări de acțiune:

1. Creșterea gradului de informare despre medicamentele biologice

- În contextul mondial al progresului tehnologic în dezvoltarea acestor terapii și al recunoașterii beneficiilor lor, considerăm că subiectul medicamentelor biologice trebuie *inclus pe agenda publică*, pentru ca informațiile despre originalitatea și impactul acestei clase de medicamente să ajungă la nivelul structurilor de decizie, structurilor medicale, dar și al pacienților.
- S-a remarcat faptul că există *confuzie între medicamentele biosimilare și cele biologice de referință*, datorită faptului că au aceeași denumire comună internațională (DCI). Este important să precizăm că deși substanța activă care stă la bază este similară, celulele utilizate în compoziție sunt diferite. Prin urmare, biosimilarele nu sunt copii identice ale medicamentelor de referință.
- De asemenea, *medicamentele biosimilare nu sunt generice*. Medicamentele generice (cu molecule mici) sunt de obicei fabricate prin sinteză chimică, în timp ce cele mai multe medicamente biologice sunt realizate în sisteme vii, cum ar fi microorganisme sau celule de animale purificate printr-un proces complex de fabricație. În cazul medicamentelor generice, studiile realizate pot caracteriza aceste molecule

ca fiind identice cu cel original (substanța activă este întotdeauna aceeași), variația în efectele clinice și efectele secundare este minimă, iar reglementările acceptă echivalența. În cazul medicamentelor biosimilare, substanța activă poate să aibă variații iar structura să difere de biologicul de referință, există posibilitatea unor variații în procesul de producție în funcție de organismul utilizat și de aceea reglementările nu acceptă echivalența și sunt necesare date clinice.

2. Prescrierea medicamentelor biologice trebuie să se facă în continuare pe denumire comercială

- Medicamentele *biologice se prescriu pe denumirea lor comercială* (nu pe DCI), conform legislației naționale actuale și a directivei transfrontaliere, motivul principal fiind legat de siguranța pacienților și asigurarea trasabilității acestora. Considerăm că această măsură este benefică deoarece oferă medicului posibilitatea de decizie asupra tratamentului cel mai potrivit pentru pacient, ci nu invers (pacientul să aleagă), precum și o trasabilitate mai bună în cazul acestor medicamente.

3. Substituția automată în farmacie nu este recomandată, medicamentele biologice putând fi substituite doar sub supravegherea directă și cu consimțământul medicului

- Din considerente legate de siguranța pacienților, medicamentele biologice *nu pot fi schimbate la nivel de farmacie (substituție automată)*, ci doar în baza prescrierii medicului curant. Suntem de părere că actuala procedură de prescriere a medicamentelor (pe denumire comercială) de către medici este corectă, datorită expertizei acestora și motivației științifice, dar mai ales pentru siguranța pacienților și asigurarea trasabilității medicamentelor biologice.
- Substituția automată ar putea interfera cu obligațiile asumate de companiile producătoare după obținerea autorizației de marketing (Post Marketing Commitments), obligații asumate pentru o implementare corectă și completă a Planului de Management al Riscului (Risk Management Plan) cerut de autoritățile de reglementare.
- Colectarea datelor din practica clinică („real-world data”) este importantă pentru toate indicațiile medicamentelor biologice și biosimilare, mai ales pentru indicațiile aprobate prin extrapolare. De importanță majoră este asigurarea unor activități de fază IV robuste, pentru a putea colecta date clare și transparente care să confirme profilul de eficacitate și siguranță al acestor medicamente.

4. Schimbarea tratamentului de către medic necesită existența unor ghiduri clare care să precizeze condițiile în care să fie făcută modificarea

- Având în vedere riscurile asupra sănătății pacienților în cazul schimbării nejustificate a tratamentului recomandăm *introducerea unor ghiduri* privind condițiile în care medicul curant poate opta pentru schimbarea medicamentului la un pacient aflat în tratament cu un medicament biologic (inovativ sau similar).

- Pe această cale încurajăm și informarea corectă a pacienților de către medic cu privire la schimbările aduse tratamentului existent.
- Suntem de părere că *decizia de alegere a tratamentului nu trebuie să aibă la bază numai considerente legate de cost*, ci să se bazeze pe justificarea clinică și pe efectele terapeutice benefice pentru fiecare pacient.

5. Accesul pe lista de medicamente compensate a medicamentelor biosimilare trebuie să se facă în urma unui proces simplificat de evaluare a tehnologiilor medicale

- În pofida unor diferențieri din punct de vedere al procesului de obținere a autorizației de marketing pentru medicamentele biosimilare față de medicamentele generice, actualele reglementări privind condițiile de includere în lista medicamentelor compensate și gratuite, nu există nicio diferență în procesul de evaluare a medicamentelor biosimilare comparativ cu cel aplicabil medicamentelor generice, pentru includerea lor în această listă. Pentru acest motiv semnalăm necesitatea *parcurgerii de către medicamentele biosimilare a unui proces de evaluare a tehnologiilor medicale (HTA)*, ca și medicamentele biologice inovative. Plecând de la premisa că se doresc beneficii maxime pentru pacienți, existența unui proces distinct și simplificat de HTA pentru biosimilare ar asigura o utilizare optimă a acestor terapii conform eficienței și eficacității dovedite și ar ușura accesul pacienților la aceste terapii.

6. Farmacovigilența și trasabilitatea sunt esențiale pentru siguranța pacienților aflați în tratament cu medicamente biologice, fiind necesare registre de pacienți cât mai funcționale

- Din perspectiva siguranței pacienților, vigilența față de efectele medicamentelor biologice asupra organismului și *raportarea acestor efecte trebuie să fie crescută*. Medicamentele biologice (cum ar fi vaccinurile sau produsele derivate din plasmă) aprobate în Uniunea Europeană după 2011 sunt marcate cu un triunghi negru inversat, ce simbolizează necesitatea monitorizării atente de către medici a tratamentului pacienților cu aceste medicamente. Acest lucru nu înseamnă că medicamentul are riscuri ridicate, ci doar încurajează raportarea posibilelor efecte secundare. Siguranța pacienților rămâne un element esențial, testele clinice fiind necesare și obligatorii pentru fiecare produs individual, chiar dacă au aceleași componente active.
- Încurajăm de asemenea, realizarea *Registrelor de pacienți pe arii terapeutice*, documente ce ar permite monitorizarea mai facilă a numărului de bolnavi, a tratamentelor administrate, efectelor semnalate, schimbărilor de tratament, dar și a costurilor implicate în actul medical. În România această practică este la început, însă un proiect de referință este *Registrul național al pacienților cu poliartrită reumatoidă [13]* care a presupus implementarea la nivel național a unui sistem dedicat automatizării și

eficientizării procesului complex de înregistrare și urmărire a dosarelor celor peste 4000 de pacienți tratați pentru diferite forme de poliartrită reumatoidă.

7. Este necesară folosirea unui nume unic pentru fiecare medicament biosimilar, pentru o mai bună identificare a acestora

- Medicamentele biosimilare și cele biologice de referință sunt suficient de diferite cât să **necesite o denumire distinctă**. Acest lucru va face ca pacienții și medicii să știe că:
 - ◆ (i) biosimilarul nu este o copie exactă a medicamentului biologic original și
 - ◆ (ii) trebuie să citească instrucțiunile de prescriere a medicamentului biosimilar. În plus, având nume diferite, va fi posibil de aflat dacă există vreo diferență în eficacitatea și siguranța produsului biosimilar.
- Această propunere se bazează pe recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, care propun marcarea produselor biologice similare cu coduri unice de identificare (Biological Qualifier [14], distincte pentru fiecare DCI, astfel încât monitorizarea pacienților tratați cu aceste produse să se realizeze mai ușor. În eventualitatea implementării unui asemenea sistem de către Organizația Mondială a Sănătății și Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), vom sprijini implementarea acestuia în România considerând că va crește siguranța pacienților prin asigurarea unei trasabilități superioare.

8. Este necesară transparența totală în disponibilitatea informațiilor pentru medicamentele biosimilare în Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Este important ca medicul curant să poată identifica ușor, în secțiunea clinică a Rezumatului Caracteristicilor Produsului, ce date au fost generate direct cu medicamentul biosimilar. Aprobarea acestuia se bazează în primul rând pe dovezile comparative calitative/non-clinice, dar este, de asemenea, important pentru medic să fie complet informat atât asupra datelor de siguranță și eficiență din studiile comparative directe biosimilare – medicament de referință, cât și asupra datelor din studiile pivotale de siguranță și eficiență ale medicamentului de referință.
- De aceea, credem în necesitatea unei abordări transparente din partea autorităților de reglementare în ceea ce privește Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele biosimilare ce vor fi autorizate și comercializate în UE și implicit, în România. Considerăm ideal ca Rezumatul Caracteristicilor Produsului să includă o combinație a datelor produsului biologic de referință (din RCP-ul acestuia) și a datelor medicamentului biosimilar. RCP-ul medicamentului biosimilar trebuie să includă și datele generate de compania producătoare a acestuia în programul de dezvoltare clinică din perioada dinaintea autorizării, care stă la baza acordării autorizației de marketing [15].

9. Este necesară informarea completă a pacienților asupra medicației biologice pe care o primesc și consultarea acestora pentru orice modificări ale terapiei

- Conform unei lucrări de consens a Comisiei Europene din anul 2013: „Este important ca pacienții să aibă o discuție complexă cu medicul curant despre toate opțiunile terapeutice disponibile, siguranța acestora, beneficii și riscuri, precum și diferențele dintre medicamente, înainte de a ajunge la o decizie în ceea ce privește tratamentul” [16]. Pacienții au dreptul de a fi informați despre medicația lor și trebuie consultați dacă se fac orice schimbări ale tratamentului.

VI. CONCLUZII

Viitorul terapiilor aparține medicamentelor biologice, fie că vorbim de originale sau biosimilare. În martie 2013, companiile biofarmaceutice americane aveau în dezvoltare mai mult de 900 de medicamente biologice care se adresează unui număr de peste 100 boli [17].

Local American Working Group (LAWG), asociația companiilor farmaceutice cu capital american, lidere în cercetare și biotehnologie, împreună cu Roche România, dorește prin inițiativa acestui document să contribuie la creșterea gradului de cunoaștere asupra medicamentelor biologice. Poziția Local American Working Group și Roche România vine în consonanță cu alte numeroase teze la nivel European.)

VII. Anexa 1: Legislația privind medicamentele biologice

Legislație europeană:

- Directiva 2012/52/CE de stabilire a unor măsuri pentru facilitarea recunoașterii prescripțiilor medicale emise în alt stat membru;
- Directiva 83/2001 privind instituirea unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman;
- Regulamentul Comisiei Europene nr. 726/2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene a Medicamentului.

Ghidurile EMA:

- Ghidul privind produsele similare biologice care conțin proteine derivate din biotehnologie, ca substanță activă: aspecte non-clinice și clinice (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1);
- Ghidul privind medicamentele biologice similare (CHMP/437/04 Rev 1);
- Ghidul privind medicamentele biologice similare care conțin proteine derivate din biotehnologie ca substanță activă - probleme de calitate (EMA / CHMP / PPV / 247713/2012).

Legislația națională:

- HG 400/2014 pentru aprobarea pachetelor de servicii și a Contractului-cadru care reglementează condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anii 2014-2015, Art.145;
- HG 124/2013 privind aprobarea programelor naționale de sănătate pentru anii 2013 și 2014, Art.23;
- OMS/CNAS/619/300/2014, Ordin pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare în anul 2014 a Hotărârii de Guvern nr.400/2014 pentru aprobarea pachetelor de servicii medicale →

și a Contractului-cadru care reglementează condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anii 2014 – 2015, Art.5 alin.5 ;

- OMS 75/2009 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul al prețurilor la medicamentele de uz uman;
- OMS 1301/500/2008 pentru aplicarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor;
- Ordinul CNAS Nr. 190 din 29 martie 2013 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative pentru anii 2013 și 2014 (OPCNAS 190/2013, Art. 30).

VIII. Anexa 2: Surse utilizate

Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) Position on Biosimilar medicines, mai 2014 <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/Documents/ABPI%20position%20on%20biosimilar%20medicines.pdf>

EuropaBio, Guide to Biological Medicines. A Focus on Biosimilar Medicines http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

European Biopharmaceutical Enterprises, "Tell me the whole story: the role of product labelling in building user confidence in biosimilars in Europe", Generics and Biosimilars Initiative Journal, GaBI Journal, 2014 <http://gabi-journal.net/tell-me-the-whole-story-the-role-of-product-labelling-in-building-user-confidence-in-biosimilars-in-europe.html>

European Commission, What you need to know about biosimilar medicinal products, 2013 http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf

European Medicines Agency website / Human regulatory / Scientific guidelines / Biosimilar http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

European Medicines Agency, Întrebări și răspunsuri despre medicamentele biosimilare (medicamente biologice similare), sept 2012 http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf

European Medicines Agency, Human regulatory, Inspections, Good-manufacturing-practice and good-distribution-practice compliance http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp

European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products, 23 October 2014, CHMP/437/04 Rev 1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

Giezen S, Pharmacovigilance of biosimilars from a regulatory point of view: Is there a need for a specific approach? International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2009; 53–57

<http://iospress.metapress.com/content/lt7p722471g3k2x8/>

Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA), Balancing access to biologics with patient safety and well-being, mai 2014, <http://www.ipha.ie/>

Martina Weise, Biosimilars – why terminology matters, Nature Biotechnology, Volumul 29, Nr 8, Aug. 2011, pg 690 http://www.nature.com/nbt/journal/v29/n8/pdf/nbt.1936.pdf?WT.ec_id=NBT-201108

Office of Health Economics (OHE), Biosimilar competition: lessons from Europe, Henry Grabowski, Rahul Guha and Maria Salgado, Nature reviews, Drug discovery, vol.13, Feb.2014

<https://www.ohe.org/news/biosimilar-competition-lessons-europe-and-prospects-us>

Pharmacy Practice News, Understanding the Difference between Biosimilar and Small Molecules Generics, Special Report, May 2013, pg.4

http://www.pharmacypracticenews.com/download/SR1229_WM.pdf

Studiul de caz YMENS TeamNet, Registrul național al pacienților cu poliartrită reumatoidă, 2014

http://www.eurocloud.ro/wp-content/uploads/ymens_registrul-national_al-pacientilor.pdf

The Royal Society Publishing, Standardization of biological medicines: the first hundred years, 2006

<http://rsnr.royalsocietypublishing.org/content/60/3/271>

WHO, Biological Qualifier, An INN Proposal, Programme on International Nonproprietary Names (INN), Draft, 2014, http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf

Mulumiri: "Document susținut de Asociația Local American Working Group din care fac parte companiile farmaceutice Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen of Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, precum și de către compania Roche România".

Bibliografie

1. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) *Position on Biosimilar medicines*, mai 2014;
2. The Royal Society Publishing, *Standardization of biological medicines: the first hundred years*, 2006;
3. EMA, *Întrebări și răspunsuri despre medicamentele biosimilare (medicamente biologice similare)*, sept 2012;
4. EuropaBio, *Guide to Biological Medicines. A Focus on Biosimilar Medicines*;
5. Pharmacy Practice News, *Understanding the Difference between Biosimilar and Small Molecules Generics*;
6. EMA, *Întrebări și răspunsuri despre medicamentele biosimilare (medicamente biologice similare)*, sept 2012;
7. Coord. WEISE, Martina.-*Biosimilars – why terminology matters*, Nature Biotechnology, Volumul 29, Nr 8, pg 690, Aug. 2011;
8. EMA website / *Human regulatory* / Scientific guidelines / Biosimilar;
9. EMA *Guideline on similar biological medicinal products*, CHMP/437/04 Rev 1, 23 October 2014;
10. *Biosimilar competition: lessons from Europe*, GRABOWSKI, Henry, GUHA, Rahul and SALGADO, Maria,- *Nature Review*, Drug Discovery, vol.13, Feb.2014;
11. EMA, *Guideline on similar biological medicinal products*, CHMP/437/04 Rev 1, 23 October 2014;
12. GIEZEN, S.,-*Pharmacovigilance of biosimilars from a regulatory point of view: Is there a need for a specific approach?* International Journal of Risk & Safety in Medicine. 53–57, 2009;
13. Studiul de caz YMENS TeamNet- *Registrul national al pacienților cu poliartrită reumatoidă*, 2014;
14. WHO, *Biological Qualifier, An INN Proposal, Programme on International Nonproprietary Names (INN)*, 2014;
15. European Biopharmaceutical Enterprises, *Tell me the whole story: the role of product labelling in building user confidence in biosimilars in Europe*, 2014;
16. EC, *What you need to know about biosimilar medicinal products*, 2013;
17. *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*.