

Kulatý stůl se zástupci odborných společností, ČLnK, nemocničních a klinických farmaceutů k problematice biosimilars**22. 11. 2022****13:00 – 15:00****SÚKL, místnost 528**

Dne 22. 11. 2022 proběhlo ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“) setkání u kulatého stolu se zástupci vybraných odborných společností ČLS JEP, České lékařské komory (ČLnK) a klinických farmaceutů k problematice biologicky podobných léčiv (tzv. „biosimilars“). Cílem tohoto jednání bylo diskutovat současný stav dostupnosti biosimilars na trhu v ČR, zkušenosti s předepisováním biosimilars ze strany odborníků a možné obavy i benefity spojené s narůstajícím podílem biosimilars v ČR a výhled do budoucnosti v této oblasti.

Za SÚKL se jednání účastnili:

Mgr. Irena Storová, MHA (ředitelka SÚKL)

MUDr. Tomáš Boráň (ředitel sekce registrací)

Ing. Milan Vocolka (ředitel sekce cenové a úhradové regulace)

PharmDr. Jakub Velík (vedoucí oddělení koordinace odborných činností)

Ing. Pavel Šimek (posuzovatel farmaceutické dokumentace, člen evropské Biosimilar Working Group při HMA)

PharmDr. Eva Doleželová, Ph.D. (vedoucí oddělení hodnocení léčiv sekce cenové a úhradové regulace).

Za zástupce odborných společností přijali pozvání:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA (Česká dermatovenerologická společnost)

prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. (Česká diabetologická společnost)

MUDr. Roman Kocián, Ph.D. (Česká gynekologická a porodnická společnost)

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA (Česká neurologická společnost)

MUDr. Klára Marešová, Ph.D., FEBO (Česká oftalmologická společnost)

Prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D. (Česká oftalmologická společnost)

MUDr. Tomáš Milota, Ph.D. (Česká společnost alergologie a klinické imunologie)

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc. (Společnost pro metabolická onemocnění skeletu)

Doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D. (Česká společnost všeobecného lékařství)

Za Českou lékárnickou komoru (ČLnK) a zástupce klinických farmaceutů a farmaceutů se účastnili diskuze:

Mgr. Aleš Krebs, Ph.D. (prezident ČLnK)

PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D. (Vedoucí oddělení klinické farmacie; FN Bulovka)

PharmDr. Šárka Kozáková, MBA; (vedoucí Nemocniční lékárny FN Brno)

PharmDr. Renata Semeráková (Vedoucí Nemocniční lékárny Nemocnice Na Homolce), připojena online.

Ředitelka Mgr. Irena Storová uvedla setkání a přivítala všechny účastníky. Dále uvedla, že nedávne prohlášení o odborných důvodech podporujících zaměnitelnost biologicky podobných léčivých přípravků, které bylo vydáno Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Sítí ředitelů lékových agentur (HMA) a bylo poté uveřejněno také v českém jazyce na webových stránkách SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/prohlaseni-o-odbornych-duvodech-podporujicich-zamenitelnost>) významně rezonovalo mezi odborníky. Na to navázal MUDr. Tomáš Boráň s přednáškou, která je přílohou tohoto zápisu, o současném stavu biologicky podobných přípravků v EU a specifikách jejich použití v ČR. Zmínil, že drtivá většina biologicky podobných přípravků je vyvinuta biotechnologickými procesy, a tak podléhá povinně centralizované registraci v EU a uvedl, že aktuálně je registrovaných v EU 70 biologicky podobných léčivých přípravků. Dále v přehledu ukázal poměr registrovaných biologicky podobných a dostupných přípravků na trhu v ČR oproti originálním přípravkům na trhu, na kterém demonstroval významné rozdíly v používání biologických přípravků v závislosti na indikační skupině. Uvedl seznam nově biologicky podobných přípravků, kterým byla udělena registrace v EU v roce 2022. Poukázal také na fakt, že kvalita, bezpečnost a účinnost je v rámci registračního řízení pro biologicky podobné léčivé přípravky stejně přísně kontrolována jako pro léčiva obsahující nové látky, a tak se v tomto roce musel uchýlit Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k vydání negativního stanoviska ke dvěma biologicky podobným přípravkům. Dále Dr. Boráň ukázal, že počty nově registrovaných biologicky podobných přípravků v USA a v EU jsou souhrnně v posledních letech srovnatelné a uvedl seznam biologických léčivých přípravků s předpokladem vypršení patentové ochrany v roce 2023 a 2024, u kterých očekáváme vstup nových biologicky podobných přípravků na trh (afibercept pro oftalmologii, denosumab pro léčbu osteoporózy, ustekinumab pro léčbu Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, golimumab pro léčbu juvenilní idiopatické artritidy, darbepoetin alfa pro léčbu symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin a u pacientů s maligním nádorovým onemocněním a pertuzumab pro léčbu karcinomu prsu).

Pro odborníky z řad lékařů a farmaceutů byly připraveny otázky jako podklad pro diskuzi, tedy zejména jak je z pohledu odborníků vnímána zaměnitelnost („interchangeability“) a převod v průběhu terapie („switch“) u biologicky podobných přípravků, jaké jsou z pohledu odborníků úskalí například při automatické záměně za biologicky podobné přípravky v lékárně („substitution“) nebo jaká je situace z pohledu reálného používání v klinické praxi, zda jsou pozorovány rozdíly v bezpečnosti a účinnosti biologicky podobných léčiv oproti referenčním přípravkům. Dále byly odborníci dotazováni, zda je pro oblast biologicky podobných přípravků dostatek odborných informací, jaké jsou okolnosti, které brání většímu využívání biologicky podobných přípravků v praxi a zda jsou rozdíly v používání v nemocniční a ambulantní péči. V neposlední řadě bylo diskutováno, zda existují z pohledu klinické praxe důvody pro upřednostňování předepisování originálního léčivého přípravku oproti biologicky podobnému přípravku například s ohledem na uživatelskou přívětivost aplikační formy pro pacienty.

Za **dermatovenerologickou společnost** promluvil zástupce prof. Arenberger, který uvedl, že nejsou registrovány obavy z použití biologicky podobných přípravků a jsou vnímány přínosy, a to zejména v indikační skupině léčby psoriázy a do budoucna také pro onkologické indikace. V současné době jsou již vypisována výběrová řízení na léčivou látku nikoliv na konkrétní léčivý přípravek, tedy z tohoto pohledu nevnímá, že by existovala významná bariéra pro využití biologicky podobných přípravků v praxi. Zejména dobré zkušenosti byly zmíněny s použitím biologicky podobného přípravku s léčivou látkou adalimumab, na druhou stranu biologicky podobné přípravky s infliximabem nejsou využívány. Nicméně mohou existovat indikace, jako například hidradenitis suppurativa, kde se na základě recentní publikace jeví použití referenčního přípravku s adalimumabem jako vhodnější. V tomto kontextu prof. Arenberger zmínil, že na přelomu prosince a ledna je plánována aktualizace odborných informací. Automatická záměna na úrovni lékáren není v současné době doporučována, je nutné zajistit, aby měl lékař kontrolu nad medikací pacienta.

Prof. Prázný, zástupce **diabetologické společnosti** uvedl, že zatím s použitím biologicky podobných přípravků není v této odbornosti tolik zkušeností, nicméně do budoucna jsou vnímány jednoznačné benefity, které spočívají v úsporách, a tedy větší dostupnosti léčby pro více pacientů. Uvedl také příklad, že v případě léčivého přípravku s látkou insulin glargin je nevhodný převod na biologicky podobný přípravek, pokud obsahuje jinou koncentraci léčivé látky. Automatická záměna na úrovni lékáren není z pohledu diabetologů podporována. Potenciální záměna by mohla pacientům způsobit komplikace s aplikací léčivého přípravku, pokud by byl vydán v lékárně léčivý přípravek s jiným aplikátorem, než na který byl pacient edukován v ordinaci. V tomto kontextu uvedl Mgr. Aleš Krebs, že edukaci může provádět i lékárník při výdeji léčivého přípravku.

V **oblasti neurologie** v současnosti chybí větší zkušenosti s použitím biologicky podobných přípravků, jak uvedl prof. Jan Mareš, nicméně je vnímáno případné riziko v kontinuitě léčby v případě nedostupnosti biologicky podobného přípravku na trhu. Do budoucna se očekává většího využití biologicky podobných přípravků například s léčivou látkou natalizumab nebo s interferony pro využití v terapii roztroušené sklerózy.

MUDr. Klára Marešová za **oftalmologickou společnost** zmínila, že biologicky podobné přípravky jsou vnímány pozitivně, obecně většího použití biologických přípravků brzdí jejich vysoká cena a technické limitace klinických center (zejména léčba makulární degenerace). Pro léčbu uveitidy se nyní jeví použití referenčního přípravku s adalimumabem jako vhodnější oproti dostupným biologicky podobným léčivým přípravkům, a to z důvodu odlišného složení pomocných látek (citrát), bezcitrátová forma snižuje diskomfort pacienta při aplikaci léčivého přípravku a způsobuje menší lokální bolestivost nebo iritaci. PharmDr. Šárka Kozáková uvedla, že obavy z citrátu v tomto případě jsou přeceňovány.

Prof. Palička, zástupce **společnosti pro metabolická onemocnění skeletu**, vnímá jasný posun k použití biologicky podobných přípravků (zejména teriparatid), které se používají v oblasti nemocniční i ambulantní péče a jsou nyní výhradně předepisovány v centrech lékaři. Potvrdil, že případné rozdíly mezi léčivými přípravky v aplikační formě mohou mít nepříjemný vliv na uživatelskou přívětivost. Automatická záměna léčivého přípravku je vnímána jako problematická, zejména kdyby to mělo za následek, že by docházelo k vícenásobnému převodu pacienta na jiný léčivý přípravek.

MUDr. Tomáš Milota, zástupce **společnosti alergologie a klinické imunologie**, uvedl, že biologicky podobné přípravky lze očekávat zejména v terapii astmatu (omalizumab). Opakované převody jsou vnímány jako nežádoucí, protože ošetřující lékař ztrácí kontrolu nad medikací pacienta.

Dále účastníci diskuze zmínili, že biologicky podobný přípravek může být vhodnou alternativou při výpadku referenčního léčiva na trhu a jednoznačným benefitem také zůstává postupné snižování ceny biologické léčby v případě vstupu dalších biologicky podobných přípravků na trh. Obecně jsou také vnímána potenciální omezení použití biologicky podobných přípravků, a to v případě rozdílného složení pomocných látek, jiné aplikační formy nebo potenciální uživatelský diskomfort pro pacienta v případě použití aplikační formy s jinými bezpečnostními prvky. Automatická záměna na úrovni lékáren pro biologicky podobné léčivé přípravky může v mnoha ohledech narážet na podobná úskalí jako generická substituce, zazněl však také názor, že v případě generické substituce (u chemických léčivých přípravků) je riziko „nepodobnosti“ léčivého přípravku ještě vyšší, jelikož je možná poměrně velká variabilita s ohledem na biologickou dostupnost léčivé látky (v rozmezí 80 – 120 % oproti referenčnímu léčivému přípravku). V rámci diskuze také zazněl příklad pegfilgrastimu, kde biologicky podobné přípravky se již nyní používají běžně bez toho, aniž by lékař přímo rozhodoval, jaký konkrétní léčivý přípravek bude pacientovi aplikován. Je nutné dbát na to, aby byla vhodně stanovena kritéria při vypisování výběrových řízení pro jednotlivé indikační skupiny. V současné době nejsou ze strany odborníků vnímány žádné problémy v hlášení nežádoucích účinků, podané léčivé přípravky jsou ve všech případech jasně dohledatelné, je jednoznačně identifikovatelný konkrétní léčivý přípravek i šarže, a to jak pro biologické léčivé přípravky podávané v rámci nemocniční, tak ambulantní péče.

Byla zmíněna i problematika tzv. „biobetter“ přípravků, tedy takových biologických přípravků, které mají oproti referenčnímu přípravku určitou přidanou hodnotu (jako typický příklad je třeba pegfilgrastim, tedy pegylovaný derivát filgrastimu, který jeví vhodnější farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti oproti filgrastimu).

PharmDr. Semeráková upozornila na potřebu dostupnosti biosimilars v podobě „přívětivých aplikačních forem“.

Vzrůstající podíl biologicky podobných přípravků je vnímán obecně jako pozitivní, avšak není očekáván úplný převod všech pacientů. Obecně mezi zástupci odborných společností panuje obava z vícenásobného převodu v průběhu léčby, pro který nejsou dostupná přesvědčivá data. Dále bylo doplněno ze strany diskutujících, že pro převod pacienta na biologicky podobný přípravek není vyžadován informovaný souhlas. Bylo také zmíněno, že převod na biologicky podobný přípravek může být vnímán ze strany pacienta i pozitivně, pokud je pacient informován o tom, že vlivem převodu na biologicky podobný přípravek je zajištěno, že se léčba dostane k většímu počtu pacientů. Ing. Pavel Šimek sdílel zkušenosti z jednání evropské skupiny zabývající se problematikou biologicky podobných přípravků na národní úrovni jednotlivých členských států, kde zejména v severských státech jako je Finsko nebo Norsko je zcela běžný převod pacientů na biologicky podobné přípravky, je považován obecně za bezpečný a nepanuje obava z vícenásobného převodu v průběhu léčby.

Závěrem Mgr. Irena Storová poděkovala všem za účast a navrhla, že by podobné setkání mohla nabýt periodického charakteru.

Zapsal: Ing. Pavel Šimek

Revidoval: MUDr. Tomáš Boráň

Zápis byl zaslán k revizi jednotlivým účastníkům.

Finální revidovaný zápis ze dne: 25. 1. 2023