



## DOCUMENT DE POZIȚIE PE TEMA MEDICAMENTELOR BIOLOGICE

### Context

Acest document își propune să aducă în prim plan aspectele specifice ale medicamentelor biologice, respectiv biosimilare, și să susțină poziția exprimată de către opt Societăți Științifice cu privire la utilizarea acestor produse în condiții de siguranță pentru pacienți.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA – European Medicines Agency) definește produsele biologice drept „medicamente care conțin una sau mai multe substanțe active produse sau obținute dintr-o sursă biologică. Substanțele active din medicamentele biologice sunt structuri moleculare mai mari și mai complexe decât cele din medicamentele non-biologice, iar organismele vii sunt singurele care pot reproduce această complexitate”. Prin urmare, datorită variabilității structurii lor, produsele biologice nu pot fi replicate identic de către tulpini/structuri biologice diferite, iar răspunsul pacienților la tratamentele biologice poate fi diferit.

Produsele bioterapeutice aflate pe piață variază din punctul de vedere al complexității lor moleculare de la proteine relativ mici, neglicozilate (cum sunt insulina și hormonul de creștere - somatotropină), până la glicoproteine cu masă moleculară mare și structură complexă ce pot să aibă multiple funcții mediate de către diferite părți ale moleculei (de ex. anticorpii monoclonali) sau care sunt implicate în mai multe mecanisme biologice (de ex. interferonii).

Prezența medicamentelor biologice în România este în creștere și utilizarea lor în practica medicală a determinat o valoare adăugată pentru pacienți. Pe măsură ce brevetele de invenție și/sau datele de exclusivitate clinică ale medicamentelor originale expiră, pe piață apar produse biosimilare. Acestea nu sunt identice cu medicamentele biologice de referință și nu constituie „genericul originalului biologic”.

Acest document a fost realizat în contextul în care clasa medicamentelor biologice se diferențiază de cea a produselor de sinteză printr-o serie de caracteristici specifice, de care legislația națională ține cont, stabilind astfel rolul central al medicului ca decident al tratamentului, alături de fiecare pacient.

### Principii generale

**DCI-ul medicamentelor biologice:** medicamentele biosimilare ar trebui să aibă un DCI distinct de cel al medicamentelor originale ale căror biosimilare sunt. Susținem punctul de vedere al OMS cu privire la necesitatea identificării exacte a medicamentelor biologice/biosimilare prin introducerea unui identificator individual<sup>1</sup> (Biologic Qualifier) alături de DCI, având în vedere faptul că produsele biosimilare nu trebuie să fie asimilate genericelor.

<sup>1</sup> WHO, Biological Qualifier, An INN Proposal, Programme on International Nonproprietary Names (INN), 2015  
[http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO\\_INN\\_BQ\\_proposal\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf?ua=1)

**Prescrierea specifică pe denumire comercială:** legislația națională impune ca medicamentele biologice să fie prescrise pe denumire comercială<sup>2</sup> (nu pe DCI), datorită caracterului particular al fiecărui medicament și nevoii de urmărire corectă a tratamentului administrat pacienților. Este nevoie de extinderea (clarificarea) acestei legislații și pentru practica din spitale.

**Extrapolarea indicațiilor:** orice extrapolare a datelor de eficacitate clinică, siguranță sau imunogenicitate în indicații ale produsului original în care biosimilarul nu a fost studiat, necesită o solidă justificare științifică, inclusiv demonstrarea faptului că evaluarea respectivei similarități clinice a fost făcută în cea mai sensibilă populație de pacienți și astfel riscul oricărei diferențe relevante clinic a fost în mod corect evaluat<sup>3</sup>. În general extrapolarea trebuie privită cu precauție din cauza complexității bolilor tratate cu medicamente biologice, a profilului pacientului, liniilor și ciclurilor de tratament precum și a tratamentelor asociate/concomitente.

**Interschimbabilitatea tratamentelor biologice:** interschimbabilitatea<sup>4</sup> unui produs biosimilar cu produsul original nu se poate presupune, iar elementele care să probeze aceasta sunt în curs de dezvoltare. Recomandările EMA<sup>5</sup> în prezent menționează că schimbarea unui pacient de pe un produs original pe un produs biosimilar (și implicit între medicamentele biosimilare) ar trebui să fie gestionată de către medicul curant în parteneriat cu pacientul, cu o monitorizare adecvată în vigoare.

**Consimțământul informat al pacientului, inclusiv pentru schimbarea tratamentului:**

Trecerea repetată a pacienților de pe produsul biologic original pe unul sau mai multe biosimilare sau vice-versa poate să prezinte un risc suplimentar și de aceea ar trebui evitată. Acest lucru necesită înțelegerea faptului că atât comercializarea cât și utilizarea biosimilarelor nu permite substituția automată și/sau interschimbabilitatea fără acordul unui profesionist din domeniul sanitar, calificat să prescrie aceste medicamente. Pacienții bine controlați din punct de vedere clinic nu ar trebui să fie schimbați de pe produsul original pe produsul biosimilar sau vice-versa. Măsuri adaptate de farmacovigilență ar trebui să fie implementate în caz de schimbare, pacienților să li se solicite un consimțământ informat<sup>6</sup> și de asemenea aceștia ar trebui să fie monitorizați îndeaproape.

**Substituția automată la farmacie:** substituția automată<sup>7</sup> este interzisă de către legislația în vigoare la nivel național și este aliniată cu recomandările Agenției Europene a Medicamentului. Acest aspect ar trebui să fie respectat atât la nivel de ambulatoriu, cât și la nivel de spital. În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice denumirea comercială a produsului administrat trebuie să fie clar menționată în toate documentele medicale care însoțesc pacientul respectiv (foaie de observație, prescripție medicală, recomandări la externare, etc).

**Imunogenicitatea:** toate produsele bioterapeutice au potențial imunogenic<sup>8</sup> ce poate să necesite uneori ani până la declanșarea răspunsului imun respectiv, poate să apară rar, este probabil să se manifeste diferit în diferite indicații, însă poate să aibă consecințe clinice dintre cele mai profunde.

**Etichetarea specifică:** Rezumatul Caracteristicilor Produselor (RCP) biosimilare<sup>9</sup> trebuie să fie individualizat și ar trebui să indice în mod clar care dintre indicațiile pentru care are autorizare au avut la

<sup>2</sup> Contractul-cadru 2016-2017, din 16.03.2016, CAPITOLUL X, SECȚIUNEA a 5-a, Art. 145 (1)

<sup>3</sup> EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014, CHMP/437/04 Rev 1

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)

<sup>4</sup> EC Consensus document on Biosimilars, 2014

<sup>5</sup> Idem Ref 3, pg 3

<sup>6</sup> Reglementarea privind autorizarea de punere pe piață și supravegherea produselor medicamentoase de uz uman din 25.03.2003, Art 9 (2i)

<sup>7</sup> EC What you need to know about biosimilar medicinal products. A consensus information document, 2013

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/pdf>

<sup>8</sup> EMA - Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, Jan 2016

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/10/WC500194507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf)

<sup>9</sup> QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product

bază studii clinice cu produsul biosimilar și care dintre acestea se bazează pe extrapolarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile medicamentului original. De asemenea, ar trebui să comunice în mod explicit eventualele diferențe în profilul de siguranță față de produsul original. RCP-urile tuturor produselor bioterapeutice, inclusiv biosimilare, ar trebui să fie formulate într-un mod care să permită medicilor să ia o decizie de tratament informată și să respecte obligația de a informa pacienții prin intermediul prospectului medicamentului cu privire la caracteristicile și riscurile specifice unui produs, de asemenea, în comparație cu alte produse.

**Colectarea datelor în faza de după punerea pe piață (etapa post-autorizare):** toate medicamentele biologice nou autorizate continuă să fie monitorizate pentru siguranță, după ce au fost aprobate<sup>10</sup>. Acest lucru se aplică și pentru biosimilare, iar prin urmare, informațiile din RCP includ și simbolul triunghiului negru inversat însoțit de afirmația "Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare". Aceasta va permite identificarea rapidă a oricărui semnal nou de siguranță. Pacienții pot să ajute raportând orice eveniment advers direct la ANMDM și/sau medicului terapeut.

**Farmacovigilența:** din rațiuni legate de farmacovigilență și în acord cu recomandările autorităților de reglementare europene și locale, prescrierea medicamentelor biologice trebuie să menționeze denumirea comercială (inclusiv pentru pacienții aflați în spitale), indicând de asemenea și numărul de lot (seria) din care face parte ambalajul original<sup>11</sup>.

**Trasabilitatea:** există probleme specifice legate de trasabilitatea<sup>12</sup> și farmacovigilența tuturor medicamentelor biologice, inclusiv biosimilare. Acestea ar trebui să fie prescrise, distribuite și vândute într-un mod în care produsul furnizat pacientului este în mod clar identificabil. În mod similar, ar trebui să fie luate toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar orice medicament biologic care face obiectul unui raport privind reacțiile adverse suspectate, menționându-se denumirea comercială și numărul de lot.

**Practica în spitale:** în linie cu recomandările EMA, dreptul medicului ca unic decident al terapiei administrate pacienților trebuie să fie respectat inclusiv la nivel de spital<sup>13</sup>. De aceea, ca și în ambulatoriu, prescrierea medicamentelor biologice trebuie să fie făcută pe denumire comercială, iar substituția automată să fie interzisă în farmacia spitalului. Criteriile de achiziție a medicamentelor biologice în spitale trebuie să țină cont de aceste aspecte și să permită aprovizionarea cu o gamă variată de produse, pentru a evita apariția switch-ului/interschimbării pe criterii non-medicale. Acest lucru va da clinicienilor flexibilitatea de a prescrie produsul adecvat pentru pacienții lor, după consultare și cu aceștia.

## Concluzii

Tratamentul cu medicamentele biologice se face având în vedere principiile specifice prevăzute în legislația europeană și națională (ce acoperă prescrierea, eliberarea și urmărirea efectului acestor medicamente). Siguranța pacientului reprezintă criteriul principal de luare a deciziilor terapeutice, iar măsurile de control al costurilor trebuie să fie realizate prin mecanisme care să nu interfereze cu decizia medicală. Costul terapiei nu trebuie să fie singurul criteriu în alegerea terapiei.

---

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/05/WC500127589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf)

<sup>10</sup> EMA, Post-marketing authorisation: Regulatory and procedural guidance

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000090.jsp&mid=WCOB01ac0580023398](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000090.jsp&mid=WCOB01ac0580023398)

<sup>11</sup> EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)

<sup>12</sup> EMA/168402/2014 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf)

<sup>13</sup> Legea nr. 98/2016 privind achizițiile publice

Aceste recomandări se adresează în primul rând profesioniștilor din domeniul sănătății, însă sunt relevante și vor putea să fie făcute cunoscute și pentru alte entități cum ar fi autorități, asociații de pacienți, producători și distribuitori de medicamente, precum și personalului implicat în achizițiile de medicamente din spitale.

Avr 13 / 6.03.2017

Societatea de Științe Farmaceutice din România  
Președinte Prof. Univ. Farm. Dr. Dumitru Lupuliasa



Societatea Română de Hematologie  
Președinte Prof. Dr. Anca Lupu  
Vicepreședinte Prof. Dr. Hortensia Ioniță



Societatea Națională de Oncologie Medicală din România  
Președinte Cercetator Științific Gr.I Dr. Alexandru Grigorescu

Societatea Română de Dermatologie  
Președinte Prof. Dr. Călin Giurcăneanu

Clubul Român pentru Boala Crohn și Colită Ulcerativă  
Președinte Prof. Dr. Mircea Diculescu



Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie  
Președinte Prof. Dr. Dan Dumitrascu



Societatea Română de Reumatologie  
Președinte ales Conf. Dr. Cătălin Codreanu

Societatea Română de Pneumologie  
Președinte Prof. Dr. Ruxandra Ulmeanu  
Prof. Dr. Florin Mihălțan



Societatea Română de Radioterapie și Oncologie Medicală  
Președinte Șef lucr. Dr. Ovidiu Coza

