

Jak přistupovat k biosimilar přípravkům v léčbě onkologických pacientů

Onkologie je po gastroenterologii a revmatologii dalším oborem, který čeká příchod biosimilar přípravků. Biosimilar přípravky mohou snížit náklady na léčbu a vytvořit tak prostor pro inovativní léčbu. Protože ovšem záměna originálního biologického přípravku za biosimilar přípravek může mít u onkologických pacientů svá specifika, je třeba, aby lékaři zaujali k této otázce zodpovědný přístup s cílem co největšího prospěchu pro pacienta. Na konci roku 2018 proto uspořádala společnost Solen semináře věnované záměně biologických léků za biosimilars v onkologii. Problematiku rozebírali účastníci seminářů z pohledu farmakologických, právních a etických aspektů na základě prezentací odborníků z těchto oblastí, PharmDr. Irena Štenglové Netíkové, Ph.D. (Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN, Praha, vědecká sekretářka České odborné společnosti klinické farmacie) a JUDr. Ing. Lukáše Prudila, Ph.D. (AK Prudil, Brno). Na seminář v Praze přijala pozvání a osobně se ujala předsednictví doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA (Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, předsedkyně ČOS ČLS JEP). Přinášíme shrnutí přednášek a diskusí, které vám může pomoci správně uchopit možnosti a výzvy, jaké biosimilar přípravky v léčbě onkologických pacientů představují.

Hlavní výstupy jednání týkající se biosimilar přípravků v onkologii

- Biosimilar přípravky jsou léky podobné originálním biologickým přípravkům. Vzhledem k biologickému způsobu výroby nelze dosáhnout úplné shody charakteristik účinných látek, a proto není možné biosimilars považovat za generika ve smyslu generik chemicky vyráběných léčiv.
- Biosimilar přípravek se může od originálního léčiva lišit z hlediska účinnosti, biologické dostupnosti, tvorby protilátek a profilu nežádoucích účinků. To vyžaduje zvláštní pozornost u pacientů s kritickým onemocněním, jaké představují malignity.
- Česká onkologická společnost a Česká společnost klinické farmacie shodně doporučují nepovolit záměnu biologického léku v onkologické indikaci za biosimilar přípravek v lékárně. Takovou změnu může provést pouze lékař.
- Z medicínského hlediska je důrazně doporučeno podávat danému pacientovi pouze 1 přípravek a neměnit ho v průběhu léčby. Tedy po celou dobu léčby originální

přípravek nebo po celou dobu biosimilar přípravek.

- Při změně přípravku ze strany lékaře je třeba, aby pacient podepsal informovaný souhlas.
- Finanční úspora, kterou může přinést používání biosimilar přípravků, nebude vzhledem k náročnosti jejich vývoje a výroby tak vysoká, jako tomu je u generik.
- U biosimilar přípravků je vyžadována jen jedna klinická studie, přičemž případné další indikace jsou extrapolovány na základě výsledků studií s originálním přípravkem. Výrobce by měl ideálně poskytnout informaci o tom, které indikace jsou extrapolovány a jak vysoká je míra podobnosti s originálním přípravkem.
- Biosimilar přípravek může mít odlišnou imunogenicitu než originální lék. Protilátky se vytvářejí v průběhu 1–2 let. Při záměně přípravků (originálního za biosimilar či naopak) nelze zjistit, který z nich tvorbu protilátek vyvolal.
- V situaci, kdy je lékař nucen kvůli ekonomickým pravidlům nastaveným nemocnicí předepsat pacientovi s již nasazeným originálním biologickým lékem biosimilar přípravek, je třeba pacientovi vysvětlit dů-

vod a požádat o podpis informovaného souhlasu. Pokud pacient odmítne, je další možností ukončení léčby nebo převedení léčby na jiné pracoviště.

Biosimilar přípravky

Biosimilar přípravky (nebo také biosimilars) jsou léky podobné originálním biologickým přípravkům. Jde o látky, které smějí být na trh uvedeny po skončení patentu původního biologického léčiva. Vyrábět je může jiná farmaceutická společnost nebo sám výrobce originálního přípravku. Nejedná se o generika, protože biologický proces výroby těchto látek nemůže zaručit naprosto shodné charakteristiky účinné látky jako u chemicky vyráběných léčiv.

Ve 21. století jsme v onkologii svědky rozvoje cílené léčby, biologické léčby a individualizace terapie. Inovativní molekuly výrazně rozšiřují možnosti léčby nádorových onemocnění, současně ale znamenají značné zvýšení nákladů na léčbu. Určité snížení „finanční toxicity“ léčby mohou přinést generika, v případě biologické léčby biosimilar přípravky. Vzhledem k náročnosti vývoje a výroby biologických látek včetně biosimilar přípravků ale nebude používání biosimilars

znamenat takovou finanční úsporu, jako jsme zvyklí u generik. Rozdíl ceny mezi originálním biologickým léčivem a biosimilar přípravkem se v Evropě pohybuje od 10 do 35 %.

Biologická léčiva

Biologická léčba dnes zahrnuje polypeptidy, jako jsou hormony, růstové faktory, cytokiny, a také monoklonální protilátky. Vyrábějí se biotechnologickým procesem, který závisí na funkci živého organismu nebo jeho části. Samotná výroba je velmi náročná, vyžaduje kultivaci vhodného buněčného klonu za konkrétních stálých podmínek (teplota, pH, živný roztok, syčení plyny), mezioperační kontroly a výstupní kontroly. Obtížné je dodržet i shodu mezi jednotlivými šaržemi výrobku v jednom výrobním závodu. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) vydala podrobné pokyny pro vývoj, výrobu, charakterizaci a specifikaci monoklonálních protilátek a souvisejících přípravků, které platí pro biosimilar přípravky. V rámci preklinických testů je nutné prokázat mechanismus účinku, fyzikálně-chemické vlastnosti, stabilitu, čistotu, biologickou aktivitu a imunochemické vlastnosti. Při výrobě je pak nutné zajistit eliminaci veškerých nečistot a virů (např. vyvolavatele spongiformní encefalopatie z důvodu použití telecího séra jako kultivačního media).

Míra podobnosti biosimilar přípravků

Biosimilar přípravek musí prokázat určitou významnou míru podobnosti s originálním biologickým lékem. Biosimilar látky pak mohou být identické, vysoce podobné nebo podobné originálnímu přípravku. Porovnává se struktura, molekulární a funkční charakteristika, farmakokinetika a farmakodynamika po dobu několika týdnů, čistota, imunogenita aj. Pro biosimilar přípravky to znamená provedení rozsáhlých preklinických testů.

I přes shodu v uvedených parametrech se může biosimilar přípravek lišit z hlediska účinnosti, biologické dostupnosti, tvorby protilátek a profilu nežádoucích účinků. To vyžaduje zvláštní pozornost u pacientů s kritickým onemocněním, jaké představují malignity.

Extrapolace indikací

Pokud se týká klinických hodnocení, u biosimilar přípravků je vyžadována pouze jedna

studie, přičemž případné další indikace jsou extrapolovány na základě výsledků klinických studií s originálním přípravkem. EMA tento přístup povoluje na základě shodného mechanismu účinku originálního a biosimilar přípravku. V ideálním případě by měl výrobce poskytnout informaci o tom, které indikace jsou extrapolovány, a jak vysoká je míra podobnosti, aby mohli lékaři při preskripci biosimilar přípravku učinit informované rozhodnutí.

Výsledky klinického výzkumu jsou na rozdíl od preklinických testů veřejně přístupné. Proto někteří výrobci biosimilar přípravků provádějí i další klinické studie se svým výrobkem u dalších indikací, aby lékaře přesvědčili o kvalitě svého výrobku a jeho shodě s originální látkou.

Imunogenita

Biosimilar přípravek se může od originálního léčiva lišit z hlediska imunogenicity, tedy schopnosti vyvolat tvorbu protilátek. I když klinický význam těchto protilátek není zcela jasný, je u léčených pacientů jejich tvorbu třeba v klinické praxi hlídat. Odlišnosti v imunogenitě mohou být dány samotným přípravkem (odlišnost sekvencí aminokyselin, glykosylace, hostitelská buňka, kontaminace a nečistoty ve výrobním procesu, léková forma, skladovací podmínky a zacházení), pacientem (genetická predispozice, průvodní onemocnění a léčba, stav imunity) nebo způsobem léčby (cesta podání, dávka, frekvence podávání, délka léčby). Protilátky nevznikají po 1. dávce, ale vytvářejí v průběhu 1–2 let. Proto nelze závěry o imunogenitě přípravku často vyvodit z klinických studií fáze III, ale je třeba monitorovat tvorbu protilátek po uvedení přípravku na trh a zjištěné případy hlásit. Dalším významným faktem, který z toho vyplývá, je, že při záměně přípravků (originálního za biosimilar či naopak) nebudeme schopni zjistit, který z nich tvorbu protilátek vyvolal.

Záměna v lékárně

Vzhledem k řadě aspektů, ve kterých se může originální a biosimilar přípravek lišit, a rizikosti onkologických pacientů nebude povolena možnost záměny těchto přípravků v onkologické indikaci na úrovni lékárny bez vědomí ani bez rozhodnutí lékaře. Jde o společné stanovisko České onkologické společnosti a České společnosti klinické farmacie, které odpovídá postupům ve vyspělých státech.

Diskuse

V diskusi účastníků se objevily názory, že cena originálních biologických léků může s příchodem generik klesnout.

Ohledně extrapolace indikací vyjádřili lékaři názor, že tento postup bude třeba vyzkoušet v praxi. Shodli se na tom, že 1 pacient by měl být po celou dobu léčen 1 přípravkem, tedy buď originálním přípravkem, nebo jen biosimilar přípravkem od začátku až do konce léčby. Změna přípravku může mít na pacienta i psychologický dopad.

Podrobněji byla diskutována otázka informovaného souhlasu pacientů se záměnou originálního biologického léku za biosimilar přípravek. Takový souhlas by měl pacient před změnou léčby podepsat poté, co mu bude vysvětlen důvod změny. Otázkou je praktická proveditelnost takového postupu.

Objevil se názor, že při výběru biologického přípravku pro léčbu onkologických pacientů se bude muset lékař řídit rozhodnutím komise daného zdravotnického zařízení, které často z ekonomických důvodů dovolí předepisovat jen jednu verzi dané látky, obvykle tu nejlevnější. V době široké dostupnosti informací, např. na internetu, může v takovém případě lékař čelit žádosti pacienta o originální biologický lék.

Může nastat i situace, kdy bude záměna léčby nutná, např. z důvodu výpadku dodávek původního léčiva. I zde je třeba se rozhodnout, co je menší zlo, zda stav bez léčby, nebo záměna za biosimilar přípravek.

Právní aspekty péče o pacienta

JUDr. Prudil se zabýval právními aspekty péče o pacienta jak obecně, tak specificky ve vztahu k záměně originálního biologického léčiva za biosimilar přípravek. Jak uvedl, i když je onkologie oborem s relativně nízkým počtem stížností a žalob na lékařskou péči, v poslední době i zde právních sporů přibývá. Legislativně upravují lékařskou péči dva právní předpisy (Zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník a Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách), které bohužel řeší stejnou problematiku trochu jinak. Lékař je při péči o pacienta povinen vždy postupovat lege artis (tedy s náležitou odbornou úrovní), ovšem s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti, jak uvádí jeden z uvedených právních předpisů.

Péče o pacienta pod časovým tlakem

Často se objevují stížnosti na práci lékařů vyvolané nikoliv tím, že by lékař nevěděl, jak správně postupovat, ale že správný postup nemohl dodržet z důvodu nedostatku času, neboli nadměrného množství pacientů či nedostatku zdravotnického personálu v danou chvíli. Právni rada pro případy, kdy takováto situace nastává opakovaně, nebo kdy jde o chronický stav, zní písemně upozornit nadřízeného. I když nelze situaci ihned řešit, poskytne písemný doklad lékaři při případném právním sporu doklad, že na danou situaci upozorňoval.

Postup *lege artis*

Někdy je lékař tlačěn pacientem k tomu, aby postupoval jinak než *lege artis*. Často je to z finančních nebo časových důvodů, především v oborech, kde pacient za péči doplácí nemalé částky (stomatologie, plastická chirurgie). Velmi často tato situace nastává, když je pacientem příbuzný, známý nebo kolega. Ani v takovém případě nemá lékař postupovat jinak než *lege artis*. Právníci upozorňují na to, že v případě komplikací každá ústní i písemná dohoda ustupuje do pozadí (podle vyhlášky z roku 2014 se k takovému ujednání v případě soudního sporu nepřihlíží) a lékař je obviněn z nesprávného postupu. Pacient žádá zpět peníze za zákrok a požaduje náhradu újmy. Není tedy vhodné odchylovat se od standardního postupu.

Postupy *lege artis* nejsou nikde závazně definovány. Vycházejí z odborné literatury a individuální případy se posuzují podle znaleckých posudků. Vzhledem k nedostatku znalců v mnoha oborech nemusí být odborná správnost posudků vždy adekvátní situaci. Možností je nechat si vypracovat protiposudek. Zde lékaři opět narážejí na nedostatek znalců. Pro doložení správnosti odborného postupu právníci radí použít aktuální literaturu vycházející z posledních vědeckých poznatků.

Stížnosti na komunikaci s pacientem

Zhruba polovina stížností pacientů se týká vlastního provedení péče, ve druhé polovině případů si pacienti stěžují na komunikaci se zdravotníky. Pacientům nejvíce vadí, když s nimi zdravotníci nekomunikují vůbec či komunikují jen nedostatečně. Když nemají možnost se

na lékaře/primáře/ředitele nemocnice obrátit, zbývá jim jen podat stížnost. Právníci proto radí zlepšit komunikaci s pacienty a vše zaznamenávat do zdravotní dokumentace. Znalec často při posuzování případu vychází pouze z této dokumentace.

Informovaný souhlas

Veškerou péči smí zdravotník pacientovi poskytnout jen s jeho informovaným souhlasem (samozřejmě kromě případů, kdy to objektivně není možné). Každý postup je tedy nutné pacientovi srozumitelně vysvětlit s použitím laických pojmů. Je třeba poskytnout i informace o jiných možnostech léčby, rizicích, přínosech a důvodech výběru daného postupu. Vysvětlení končí podpisem formuláře. Informovaný souhlas pacient nemá podepisovat pod tíhou své zdravotní situace (např. v době, kdy je premedikován, mezi kontrakcemi ve 2. době porodní apod.). Pokud je vysvětlení postupu v rámci získání informovaného souhlasu pacientovi předkládáno v písemné formě, měl by srozumitelnost tohoto textu validovat laik.

Změna poskytovatele zdravotní péče

Právem pacienta je výběr poskytovatele zdravotní péče, tedy i jeho změna. Pacient má také právo navržený léčebný postup konzultovat s jiným lékařem (tzv. second opinion). Právníci ale varují před poskytováním takovýchto konzultací pouze na základě informací od pacienta. Konzultující lékař by měl znát celou dosavadní anamnézu a průběh onemocnění včetně zdravotní dokumentace. Velmi ožehavým může být toto téma při rozhodnutí o paliativní péči.

Diskuse

Informovaný souhlas

Část diskuse se týkala rozsahu informovaného souhlasu, konkrétně povinnosti uvést všechny možné komplikace. Sdělení a vysvětlení takového množství informací by v mnoha případech bylo neúnosné. Dr. Prudil uvedl, že při případné soudní při je samozřejmě toto bráno v potaz. Pacienta je tedy třeba informovat o nejběžnějších komplikacích. Platí zde ovšem, že čím je komplikovanější terapeutický zásah, tím musí být pacient podrobněji informován, a to včetně časově vzdálenějších potenciálních komplikací.

Lékaři se také ptali na povinnost písemné formy informovaného souhlasu. Tato forma není povinná. Lékař ale musí prokázat, že byl pacient předem poučen a s postupem souhlasil. Poučený souhlas pacienta je třeba zaznamenat do zdravotní dokumentace. Pokud pacient podepíše informovaný souhlas v tištěné podobě, může si odnést jeden stejnopis tohoto dokumentu domů, ale nejdůležitější je založit jeden podepsaný stejnopis do zdravotní dokumentace.

E-mailové konzultace

V souvislosti s konzultacemi se lékaři ptali na poskytování rad jako odpovědi na e-mailový dotaz. Rada ze strany právníků zní poskytovat takové konzultace pouze vlastním pacientům, kdy je možné se na e-mailové komunikaci i předem domluvit a stvrdit to písemně. Pokud přijde e-mailový dotaz od cizího pacienta, měl by lékař takového člověka nejprve identifikovat, nejlépe se s ním setkat osobně. Konzultace na základě neúplných informací od pacienta je zneužitelná. Na žádost o konzultaci zaslou e-mailem lze odpovědět pozváním pacienta k osobní konzultaci po objednání. Na e-mailový dotaz od neznámého pacienta není lékař povinen odpovídat. Je to obdobná situace, jako když lékař odmítne dalšího pacienta kvůli nedostatečné kapacitě. Právníci ale doporučují odpovědět na e-mail od kolegy nebo vlastního pacienta.

Zvukový záznam rozhovoru s lékařem

Dnes mohou nastat situace, kdy si pacient nahraje zvukový záznam své konzultace u lékaře např. na mobilní telefon. Lékaři se proto ptali, zda je takový záznam v případné soudní při možné použít jako důkaz. Z právního hlediska je konzultace u lékaře obchodní jednání, a proto je možné takový zvukový záznam jako případný důkaz použít. Pacient by měl lékaře upozornit, že si zvukový záznam pořizuje, ale nemusí tomu tak být. Objevily se i případy, kdy byl zvukový záznam použit ve spojení s cílenou provokací lékaře např. pro doložení diskriminačního chování z důvodu rasy. Právníci proto doporučují hovořit s pacientem vždy tak, jako by byl rozhovor nahráván.

Postup *non lege artis*

Jak lékaři uvedli, v onkologii může být příkladem žádosti pacienta o postup *non lege artis* péče v kombinaci s alternativním léčením.

Přechod na biosimilars z ekonomických důvodů

Další dotaz se týkal situace, kdy lékař nemůže kvůli pravidlům nastaveným nemocnicí pacientovi předepsat určitý biologický přípravek a je nucen použít biosimilar přípravek. Pokud jde o nového dosud neléčeného pacienta, nenese to s sebou zásadní problém. V případě pacienta s nasazeným originálním biologickým přípravkem je pacientovi třeba vysvětlit důvod, proč lékař navrhuje změnu terapie. Pokud se jedná ryze o ekonomické důvody, pacient je nemusí akceptovat, může odmítnout podepsat informovaný souhlas se změnou léčby na biosimilar přípravek. Jestliže lékař jinou možnost nemá, může pacientovi

nabídnout ukončení péče, převedení péče na jiné pracoviště nebo odeslat pacienta do zdravotní pojišťovny k projednání případu. Právníci ale upozorňují, že v případě, že dojde k soudnímu sporu ohledně poskytnuté lékařské péče, soud ekonomická stránka věci nezajímá, pokud byl pacient poškozen léčbou, která u něj nebyla nejlepším možným postupem.

Záměna přípravku v lékárně

K možnosti záměny předepsaného biologického přípravku v lékárně dr. Prudil upozornil, že ten je možný pouze s informovaným souhlasem pacienta. Lékárník může vydat stejnou účinnou látku ve stejné lékové formě, pouze pokud

pacienta poučí o všech rozdílech mezi oběma přípravky a pacient bude se záměnou souhlasit.

Paragraf 16

Další otázka se týkala paragrafu 16, který je v onkologické léčbě hojně využíván, ačkoliv by měl být vyhrazen pouze pro výjimečné případy. Lékaři navrhuji jednotný způsob posouzení žádostí o schválení léčby na paragraf 16, aby nebylo stanovisko nepředvídatelné a nevycházelo pouze z rozhodnutí 1 posuzovatele (revizního lékaře). Pokud je zamítnutí odůvodněno nedostatečným vysvětlením důvodů, měl by ošetřující lékař požádat revizního lékaře o konkretizaci údajů, které v žádosti chybějí.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová