

# Medicamentele biosimilare în UE

Ghid informativ pentru profesioniștii din  
domeniul sănătății

---

Elaborat în comun de către Agenția Europeană a Medicamentului  
și Comisia Europeană





# Cuprins

<b>Cuvânt înainte</b>	<b>2</b>
<b>Rezumat</b>	<b>3</b>
<b>Medicamentele biologice: prezentare generală</b>	<b>5</b>
Principalele caracteristici ale medicamentelor biologice	5
<b>Medicamentele biosimilare: definiție și caracteristici</b>	<b>8</b>
<b>Motivul pentru care medicamentele biosimilare nu sunt considerate medicamente generice</b>	<b>10</b>
<b>Dezvoltarea și aprobarea medicamentelor biosimilare în UE</b>	<b>12</b>
Un cadru de reglementare robust pentru medicamentele biosimilare	12
Procedura de aprobare a medicamentelor biosimilare în UE	12
Cerințele privind datele necesare pentru aprobare: un pachet adaptat pe baze științifice	12
Imunogenitatea	20
Extrapolarea	22
<b>Siguranța medicamentelor biosimilare</b>	<b>24</b>
Considerații generale privind siguranța medicamentelor biosimilare	24
Monitorizarea siguranței tuturor medicamentelor biologice, inclusiv a celor biosimilare	24
Trasabilitatea: importanța identificării medicamentelor biologice în funcție de denumirea comercială și de numărul seriei	25
Modurile în care profesioniștii din domeniul sănătății pot contribui la îmbunătățirea farmacovigilenței pentru medicamentele biologice	26
<b>Date incluse în informațiile necesare pentru prescriere și în rapoartele de evaluare realizate de EMA pentru medicamentele biosimilare</b>	<b>27</b>
Date necesare prescrierii: rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)	27
Date privind biosimilaritatea: publicate în raportul de evaluare	27
<b>Implicațiile disponibilității medicamentelor biosimilare</b>	<b>28</b>
<b>Interschimbabilitatea, schimbarea cu un medicament care are aceeași indicație și substituirea: Responsabilitățile EMA și ale statelor membre</b>	<b>29</b>
Definiții	29
Responsabilitățile EMA și ale statelor membre	29
<b>Comunicarea cu pacienții în ceea ce privește medicamentele biosimilare</b>	<b>30</b>
<b>Contribuția UE la reglementarea medicamentelor biosimilare la nivel mondial</b>	<b>31</b>
<b>Referințe</b>	<b>32</b>
<b>Abrevieri</b>	<b>33</b>
<b>Glosar</b>	<b>34</b>



## Cuvânt înainte

de Prof. Guido Rasi,  
directorul executiv al EMA

Medicamentele biologice, deseori fabricate cu ajutorul unor biotehnologii ultramoderne, au transformat perspectivele de viitor ale unor pacienți care suferă de numeroase afecțiuni cronice, care pot produce dizabilități. Un număr tot mai mare de medicamente biologice sunt „biosimilare” – medicamente cu un grad înalt de similaritate, în toate aspectele esențiale, cu un medicament biologic deja aprobat.

Uniunea Europeană (UE) este pionieră în ceea ce privește reglementarea medicamentelor biosimilare, prin instituirea unui cadru solid pentru aprobarea lor și prin modelarea planului global de dezvoltare a acestora. De la aprobarea de către UE a primului medicament biosimilar în 2006, profesioniștii din domeniul sănătății au dobândit tot mai multă experiență în utilizarea acestora. În prezent, medicamentele biosimilare sunt o parte integrală din terapiile biologice disponibile în UE, fiind sprijinite de garanții adecvate care protejează siguranța pacienților.

Deoarece profesioniștii din domeniul sănătății se află în prima linie a îngrijirii pacienților, este esențial ca ei să aibă acces la informații încredere cu privire la aceste medicamente: ce sunt acestea și care sunt principiile științifice care susțin dezvoltarea clinică, aprobarea și monitorizarea siguranței lor. Prin urmare, prezentul ghid a fost elaborat cu scopul important de a pune la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății informații de referință privind atât datele științifice, cât și reglementările care stau la baza utilizării medicamentelor biosimilare.

## Contribuții

Prezentul ghid a fost elaborat de Agenția Europeană pentru Medicamente în colaborare cu Comisia Europeană și cu experți științifici din statele membre ale UE.

Pe parcursul procesului de elaborare a acestui document au fost luate în considerare necesitatea de informații și comentariile primite de la organizațiile profesioniștilor din domeniul sănătății din UE.



# Rezumat

- ▶ Din momentul aprobării în UE a primului medicament biosimilar în 2006, UE a desfășurat o activitate de pionierat în ceea ce privește reglementarea acestor medicamente. Pe parcursul ultimilor 10 ani, UE a aprobat cel mai mare număr de medicamente biosimilare la nivel mondial, acumulând o experiență considerabilă în ceea ce privește utilizarea și siguranța acestora.
- ▶ Dovezile obținute **pe parcursul a 10 ani de experiență clinică** demonstrează că medicamentele biosimilare aprobate prin intermediul EMA pot fi utilizate, în toate indicațiile lor aprobate, cu aceeași **siguranță și eficacitate** ca și alte **medicamente biologice**.
- ▶ Un medicament biosimilar este un medicament biologic înalt similar cu un alt medicament biologic deja aprobat în UE (cunoscut ca „medicament de referință”).
- ▶ Deoarece medicamentele biosimilare sunt produse în organisme vii, este posibil să existe câteva diferențe minore față de medicamentul de referință. Aceste diferențe minore nu sunt relevante din punct de vedere clinic – cu alte cuvinte, **nu este de așteptat să existe diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea**. Variabilitatea naturală este inerentă tuturor medicamentelor biologice și sunt instituite întotdeauna controale stricte pentru a se sigura că aceasta nu afectează modul de acțiune sau siguranța acestor medicamente.
- ▶ Medicamentele biosimilare sunt aprobate în conformitate cu **aceleași standarde de calitate farmaceutică, siguranță și eficacitate** aplicate tuturor medicamentelor biologice aprobate în UE.
- ▶ Scopul scopul fazei de dezvoltare a medicamentelor biosimilare este acela de a demonstra biosimilaritatea – **un grad înalt de similaritate în ceea ce privește structura, activitatea biologică și eficacitatea, siguranța și profilul de imunogenitate**.
- ▶ Prin demonstrarea biosimilarității, un medicament biosimilar se poate baza pe experiența în materie de siguranță și eficacitate dobândită în cursul utilizării medicamentului de referință. În acest mod se evită repetarea inutilă a studiilor clinice efectuate deja cu medicamentul de referință.
- ▶ Demonstrarea biosimilarității se bazează pe studii cuprinzătoare de comparabilitate cu medicamentul de referință.
- ▶ Dacă un medicament biosimilar prezintă un grad ridicat de similaritate cu un medicament de referință și are o siguranță și o eficacitate comparabilă într-o anumită indicație terapeutică, datele privind siguranța și eficacitatea pot fi extrapolate și la alte indicații deja aprobate pentru medicamentul de referință. **Extrapolarea** trebuie să fie **susținută de toate dovezile științifice** obținute în cadrul studiilor de comparabilitate (studii de calitate, non-clinice și clinice).
- ▶ Extrapolarea nu este un concept nou, ci un principiu științific consacrat, utilizat în mod curent în cazul efectuării unor modificări majore în procesul de fabricație al medicamentelor biologice cu mai multe indicații aprobate (de exemplu, pentru introducerea unei noi formulări). În majoritatea acestor cazuri, nu se repetă studiile clinice pentru toate indicațiile, iar modificările sunt aprobate pe baza unor studii de comparabilitate referitoare la calitate și *in vitro*.

- ▶ Toate indicațiile medicamentelor biologice (inclusiv ale celor biosimilare) au fost aprobate pe baza unor dovezi științifice solide.
- ▶ Siguranța medicamentelor biosimilare este monitorizată prin activități de farmacovigilență, la fel ca în cazul oricărui alt medicament. Nu există cerințe specifice de siguranță aplicabile exclusiv medicamentelor biosimilare ca urmare a căii lor diferite de dezvoltare.
- ▶ Pe parcursul ultimilor 10 ani, sistemul UE de monitorizare a siguranței medicamentelor **nu a identificat nicio diferență relevantă** între medicamentele biosimilare și medicamentele lor de referință **în ceea ce privește natura, severitatea sau frecvența efectelor adverse**.
- ▶ Concurența oferită de medicamentele biosimilare poate aduce avantaje sistemelor de sănătate din UE, întrucât este de așteptat ca astfel să se îmbunătățească accesul pacienților la medicamente biologice sigure și eficiente, de o calitate dovedită.
- ▶ EMA nu reglementează **interschimbabilitatea, schimbarea cu un medicament care are aceeași indicație și substituirea** unui medicament de referință cu corespondentul său biosimilar. Aceste aspecte țin de competența statelor membre ale UE.

# Medicamentele biologice: prezentare generală

Medicamentele biologice conțin substanțe active provenite dintr-o sursă biologică, de exemplu din celule sau organisme vii. Medicamentele biologice au o utilizare bine stabilită în practica clinică, fiind în multe cazuri indispensabile pentru tratamentul unor afecțiuni grave și cronice, precum diabetul sau diferitele tipuri de boli autoimune și de cancer.

## Principalele caracteristici ale medicamentelor biologice

Majoritatea medicamentelor biologice aflate în prezent în uz clinic conțin substanțe active alcătuite din proteine. Acestea pot să difere ca dimensiune și complexitate structurală, variind de la proteine simple, ca insulina sau hormonul de creștere, până la proteine mai complexe, precum factorii de coagulare sau anticorpii monoclonali (figura 1).

## Reglementarea strictă a procesului de fabricație a medicamentelor biologice

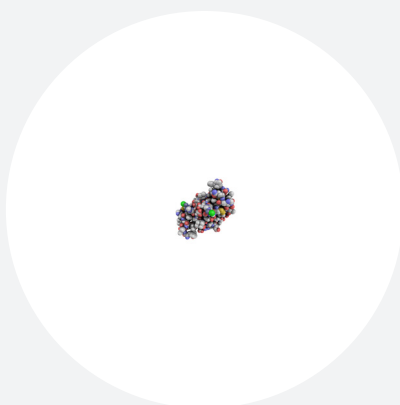
Fabricația medicamentelor biologice tinde să fie mai complexă decât cea a moleculelor obținute prin procedee chimice. Majoritatea medicamentelor

biologice sunt obținute prin biotehnologie, utilizând adesea sisteme sofisticate de celule și Tehnologia ADN-ului recombinant. Legislația UE impune cerințe stricte pentru fabricația tuturor medicamentelor:

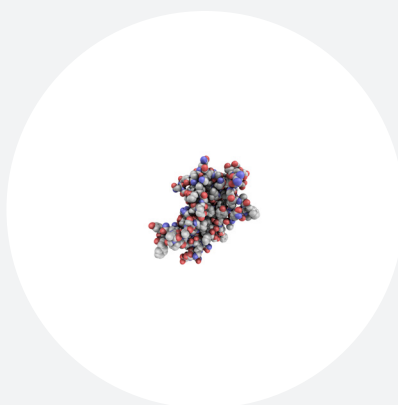
- ▶ Producătorii din UE trebuie să dețină o autorizație de fabricație și sunt obligați prin lege să respecte bunele practici de fabricație (BPF), standardele convenite pentru obținerea de medicamente de o calitate dovedită.
- ▶ Autoritățile naționale de reglementare din UE inspectează periodic locurile de producție, pentru a verifica respectarea cerințelor BPF.
- ▶ În cazul în care unele etape de fabricație se desfășoară în afara UE, producătorii din afara UE, importatorii și distribuitorii angro sunt obligați să îndeplinească aceleași cerințe stricte, fiind și ei supuși unor inspecții periodice.

În cazul medicamentelor biologice, unele dintre cerințele BPF au fost adaptate pentru a ține seama de natura specifică a acestor medicamente (de exemplu, utilizarea unor tehnici aseptice corespunzătoare, refrigerarea și alte condiții de păstrare, stabilitatea, transportul etc.).

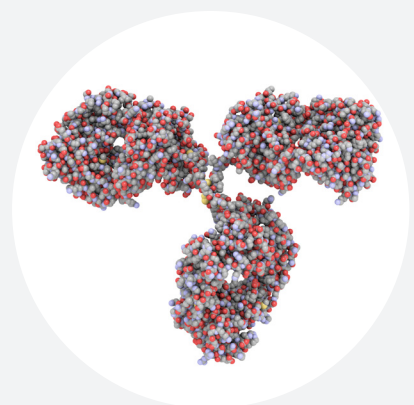
**Figura 1.** Exemple de tipuri de proteine care intră în componența medicamentelor biologice aprobate în UE



**Insulină**  
5,808 daltoni



**Hormon de creștere**  
22,000 daltoni



**Anticorp monoclonal**  
150,000 daltoni

## Structură moleculară de mari dimensiuni

În comparație cu substanțele chimice cu moleculă mică, medicamentele biologice sunt alcătuite din structuri moleculare mari și adesea complexe. Pentru a le studia proprietățile fizico-chimice și funcționale, cum ar fi structura moleculară, modificările proteinelor și activitatea biologică, se utilizează metode analitice sofisticate (de exemplu, cartografierea peptidelor, spectrometria de masă și teste efectuate în celule).

## Gradul inerent de variabilitate

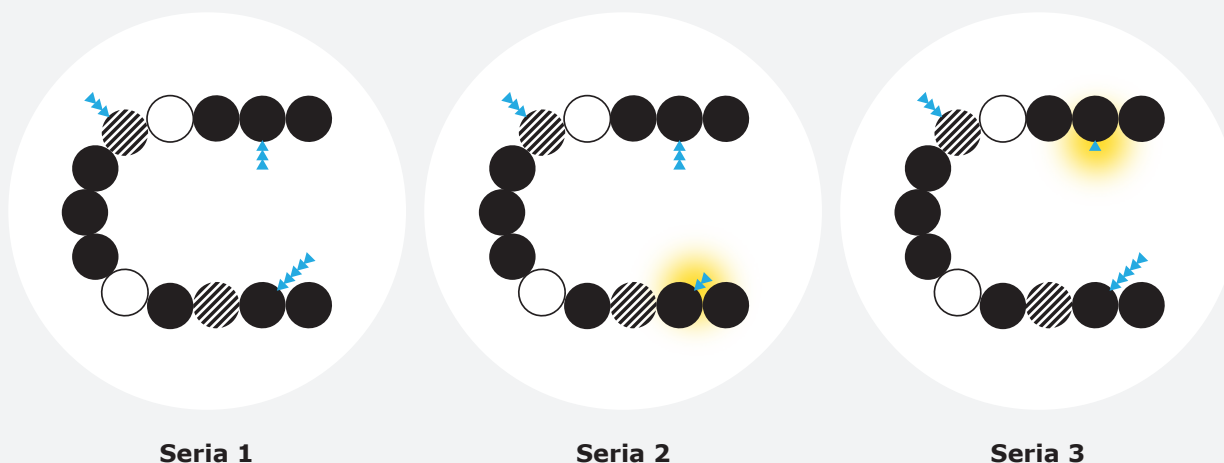
Medicamentele biologice sunt produse în organisme vii, care sunt variabile prin natura lor. Astfel, substanța activă din medicamentul biologic final poate avea un grad inerent de variabilitate minoră („microeterogenitate”). Pentru a garanta

consecvența siguranței și a eficacității, această variabilitate minoră trebuie să se încadreze într-un interval prestabilit. Acest lucru se realizează prin ajustarea procesului de fabricație astfel încât să se asigure încadrarea substanței active în intervalul specificațiilor dorite.

Acest minor grad de variabilitate poate apărea în cadrul aceleiași serii sau între diferite serii ale aceluiași medicament biologic (figura 2), în special atunci când pe parcursul comercializării medicamentului se modifică procesele de fabricație (de exemplu, prin creșterea scării de producție). Se aplică întotdeauna controale stricte astfel încât, în pofida acestei variabilități, să existe consecvență între serii, iar diferențele să nu afecteze siguranța sau eficacitatea. În practică, variabilitatea (în cadrul aceleiași serii sau între serii) este foarte mică atunci când se utilizează același proces de fabricație.

**Figura 2.** Exemplu de variabilitate între diferite serii ale unui medicament biologic

Seriile consecutive ale aceluiași medicament biologic pot prezenta un mic grad de variabilitate (umbra galbenă) încadrat în intervale acceptate, de exemplu în ceea ce privește glicozilarea (moleculă de zaharuri atașate proteinei, reprezentate prin mici triunghiuri albastre). Secvența de aminoacizi (reprezentată prin cercuri) și activitatea biologică a proteinei rămân identice în toate seriile, chiar și atunci când catenele de zaharuri prezintă aceste diferențe minore.





## **Controlul strict al calității medicamentelor biologice**

Calitatea tuturor medicamentelor (biologice și non-biologice) aprobate în UE este dovedită în mod riguros. În cazul medicamentelor biologice, aceasta presupune, printre altele, studierea proprietăților fizico-chimice specifice, a activității biologice, a purității, a sterilității și a stabilității acestora, pentru a se asigura îndeplinirea tuturor standardelor obligatorii înainte de eliberarea seriilor în vederea comercializării.

*Variabilitatea naturală este inerentă tuturor medicamentelor biologice, iar în cursul fabricației sunt instituite întotdeauna controale stricte pentru ca aceasta să nu afecteze modul de acțiune sau siguranța medicamentului.*

## **Potențialul de imunogenitate**

Sistemul imunitar are capacitatea de a recunoaște proteinele străine și de a reacționa împotriva acestora. De regulă, medicamentele biologice nu generează niciun răspuns imunologic sau generează unul de mică amploare (de exemplu, apariția temporară a anticorpilor). În mod normal, reacțiile adverse de natură imunitară (de exemplu, reacțiile asociate perfuziei sau reacțiile la locul de injectare) nu sunt severe. Totuși, în cazuri rare, o reacție imunologică la un medicament biologic poate fi gravă și poate pune viața în pericol.

De asemenea, anticorpii produși împotriva unui medicament biologic („anticorpi împotriva medicamentului” sau AIM) îi pot neutraliza activitatea și îi pot reduce eficacitatea. De aceea, potențialul de imunogenitate trebuie evaluat întotdeauna, pentru toate medicamentele biologice.

# Medicamentele biosimilare: definiție și caracteristici

Un medicament biosimilar este un medicament înalt similar cu un alt medicament biologic deja comercializat în UE (cunoscut ca „medicament de referință”)<sup>1,2</sup>. Companiile pot pune pe piață medicamentele biosimilare aprobate după expirarea perioadei de protecție pe piață a medicamentului de referință (10 ani).

Deoarece medicamentele biosimilare sunt un tip de medicamente biologice, li se aplică toate caracteristicile relevante ale medicamentelor biologice.

Având în vedere variabilitatea naturală a sursei biologice și faptul că fiecare producător aplică un proces de fabricație diferit, pot apărea diferențe minore între medicamentul biosimilar și medicamentul său de referință (tabelul 1 și figura 3). În cursul fabricației sunt instituite întotdeauna controale stricte pentru ca diferențele minore să nu afecteze modul de acțiune sau siguranța medicamentului. Prin urmare, aceste diferențe nu sunt semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea.

**Tabelul 1.** Caracteristici specifice ale medicamentelor biosimilare

<b>Grad înalt de similaritate cu medicamentul de referință</b>	Medicamentul biosimilar are proprietăți fizice, chimice și biologice foarte similare cu cele ale medicamentului de referință. Pot exista diferențe minore față de medicamentul de referință, care nu sunt semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea.
<b>Fără diferențe semnificative din punct de vedere clinic față de medicamentul de referință</b>	Nu este de așteptat să existe diferențe de performanță clinică. Studiile clinice care susțin aprobarea unui medicament biosimilar confirmă că eventualele diferențe nu vor avea efect asupra siguranței și eficacității.
<b>Variabilitatea medicamentului biosimilar se menține în limite stricte</b>	Este permisă o variabilitate minoră numai atunci când dovezile științifice arată că aceasta nu afectează siguranța și eficacitatea medicamentului biosimilar. Intervalul de variabilitate permis pentru un medicament biosimilar este același cu cel permis între seriile diferite ale medicamentului de referință. Acest lucru se realizează printr-un proces de fabricație riguros, astfel încât toate seriile medicamentului să prezinte calitatea dovedită.
<b>Aceleași standarde stricte în materie de calitate, siguranță și eficacitate</b>	Medicamentele biosimilare sunt aprobate în conformitate cu aceleași standarde stricte în materie de calitate, siguranță și eficacitate care se aplică oricărui alt medicament.

În cazul în care substanța activă este o proteină, atât medicamentul biosimilar, cât și medicamentul de referință trebuie să conțină aceeași proteină (adică aceeași secvență de aminoacizi) și aceeași structură „3D” (pliere a proteinei). Secvența de aminoacizi și pliarea sunt principalii factori determinanți ai activității biologice, care trebuie să fie identică pentru medicamentul biosimilar și pentru cel de referință.

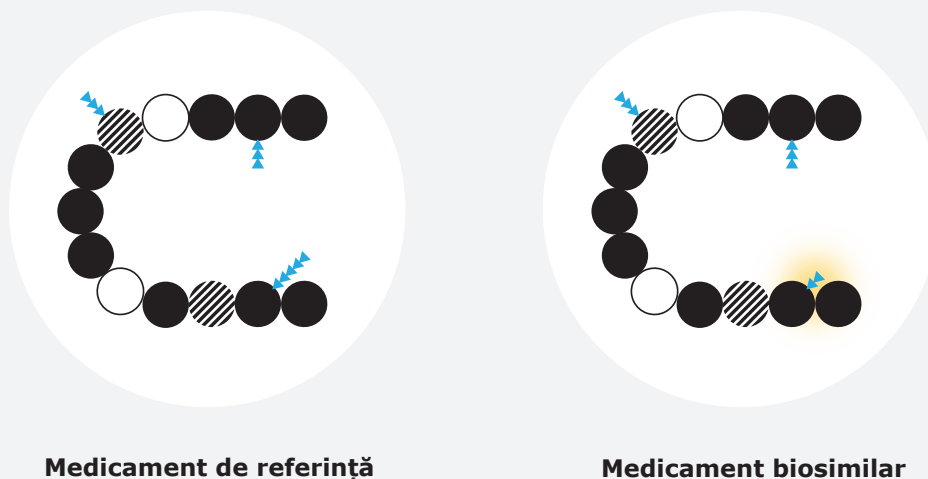
În ceea ce privește medicamentul finit, atât medicamentul biosimilar, cât și cel de referință trebuie să aibă aceeași posologie și aceeași cale de administrare. Pot fi permise unele diferențe,

dacă acestea nu au niciun efect asupra siguranței și eficacității – cum ar fi diferențe în ceea ce privește formularea medicamentului (de exemplu, excipienții), forma de prezentare (de exemplu, pulbere care trebuie reconstituită versus soluție gata de injectare) și dispozitivul de administrare (de exemplu, tipul de stilou injector).

Până în prezent, marea majoritate a medicamentelor biosimilare aprobate în UE conțin proteine ca substanțe active. Tabelul 2 prezintă clasele de medicamente biologice pentru care au fost aprobate medicamente biosimilare în Uniunea Europeană.

**Figura 3.** Exemplu de variabilitate între un medicament biosimilar și medicamentul de referință

Variabilitatea (umbra galbenă) dintre un medicament biosimilar și medicamentul de referință este comparabilă cu cea care poate apărea între diferitele serii ale aceluiași medicament biologic (figura 2). Poate fi permisă o variabilitate minoră, de exemplu în ceea ce privește glicozilarea (reprezentată prin mici triunghiuri albastre), în timp ce secvența de aminoacizi (cercurile) și activitatea biologică a proteinei sunt identice.



**Tabelul 2.** Clasele de medicamente biologice pentru care este aprobat în prezent un medicament biosimilar în UE

Clase de medicamente biologice	Medicament biosimilar aprobat în UE (09/2019)
Polizaharide	
Heparine cu greutate moleculară mică	▶ Enoxaparină sodică
Proteine	
Factori de creștere	▶ Epoetină ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormoni	▶ Folitropină alfa ▶ Insulină glargin ▶ Somatotropină (hormon de creștere) ▶ Teriparatid ▶ Insulină lispro
Proteine de fuziune	▶ Etanercept

Clase de medicamente biologice	Medicament biosimilar aprobat în UE (09/2019)
Polizaharide	
Anticorpi monoclonali	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adalimumab</li> <li>▶ Infliximab</li> <li>▶ Rituximab</li> <li>▶ Bevacizumab</li> <li>▶ Trastuzumab</li> </ul>

## Motivul pentru care medicamentele biosimilare nu sunt considerate medicamente generice

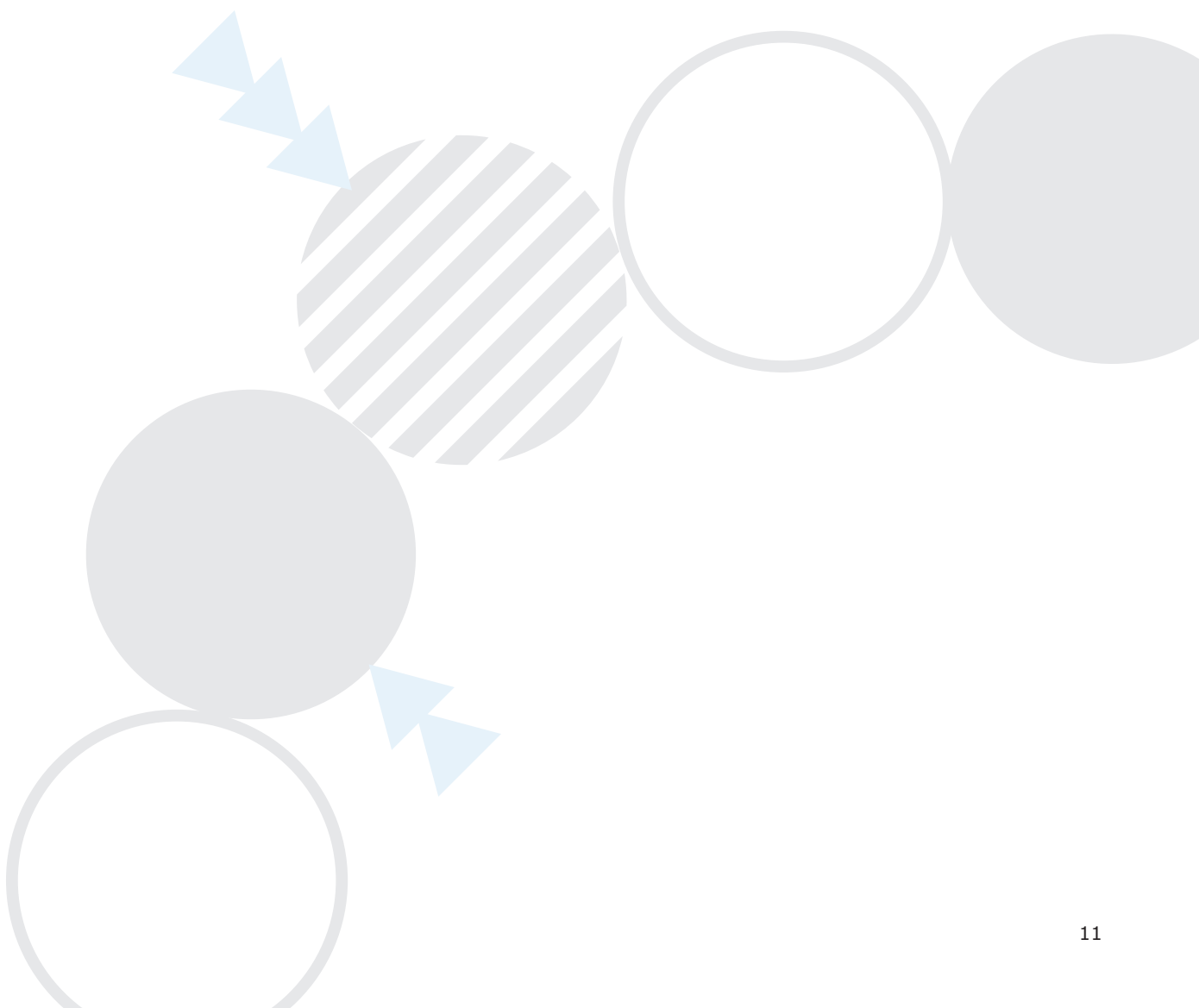
Medicamentele biosimilare nu sunt considerate ca generice ale unor medicamente biologice. Acest lucru se datorează în principal faptului că variabilitatea naturală și procesul mai complex de fabricație a medicamentelor biologice nu permit replicarea exactă a microeterogenității moleculare.

În consecință, pentru aprobarea medicamentelor biosimilare de către autoritățile de reglementare sunt necesare mai multe studii decât în cazul medicamentelor generice, pentru a se garanta că diferențele minore nu afectează siguranța sau eficacitatea. Tabelul 3 prezintă o comparație între modul de dezvoltare și caracteristicile medicamentelor generice și cele ale medicamentelor biosimilare.

**Tabelul 3.** Comparație între modul de dezvoltare și caracteristicile medicamentelor generice și cele ale medicamentelor biosimilare

Medicament generic	Medicament biosimilar
Este produs de regulă prin sinteză chimică	Este obținut dintr-o sursă biologică
În general, este posibil să se obțină exact aceeași moleculă	Molecula poate fi reprodusă cu un grad înalt de similaritate, datorită unor metode unice de fabricație și variabilității biologice naturale
În principal, molecule mai mici, mai ușor de caracterizat	În general, molecule mai mari și mai complexe din punct de vedere structural, a căror caracterizare necesită tehnologii multiple
Cerințe complete în materie de date privind calitatea farmaceutică	Cerințe complete în materie de date privind calitatea farmaceutică, plus studii în materie de calitate suplimentare care compară structura și activitatea biologică a medicamentului biosimilar cu cele ale medicamentului de referință

Medicament generic	Medicament biosimilar
Dezvoltare bazată pe demonstrarea bioechivalenței (adică a faptului că medicamentul generic și cel de referință eliberează substanța activă în organism cu aceeași viteză și în aceeași cantitate în condiții similare)	Dezvoltare bazată pe demonstrarea biosimilarității, utilizând studii de comparabilitate (comparație a fiecărei caracteristici a unui medicament biosimilar cu cea a medicamentului său de referință, pentru a arăta un grad înalt de similaritate a structurii chimice, a funcției biologice, a eficacității, a siguranței și a imunogenității)
Cerințele în materie de date clinice constau în principal în studii farmacocinetice de bioechivalență	Pe lângă studiile comparative farmacocinetice și farmacodinamice, pot fi necesare date privind siguranța și eficacitatea, în special pentru medicamentele biologice mai complexe
Toate indicațiile aprobate pentru medicamentul de referință pot fi admise pe baza bioechivalenței demonstrate, fără să fie nevoie de date clinice suplimentare	Pentru fiecare indicație trebuie să se justifice eficacitatea și siguranța. Totuși, de regulă nu este necesar ca pentru medicamentul biosimilar să se efectueze studii clinice de confirmare a fiecărei indicații care a fost aprobată pentru medicamentul de referință. După demonstrarea biosimilarității, este posibilă extrapolarea datelor și la alte indicații, dacă dovezile științifice disponibile abordează toate aspectele specifice ale acestor indicații



# Dezvoltarea și aprobarea medicamentelor biosimilare în UE

## Un cadru de reglementare robust pentru medicamentele biosimilare

Aprobarea medicamentelor în UE se bazează pe un cadru juridic solid, care a introdus în 2004 o procedură specifică pentru aprobarea medicamentelor biosimilare. UE a avut un rol de pionierat în ceea ce privește reglementarea medicamentelor biosimilare chiar de la aprobarea primului medicament de acest tip (hormonul de creștere somatotropină) în 2006. De atunci, UE a aprobat cel mai mare număr de medicamente biosimilare la nivel mondial, dobândind, în consecință, cea mai vastă experiență cu privire la utilizarea și siguranța acestora.

De-a lungul anilor, EMA a publicat ghiduri științifice menite să ajute dezvoltatorii să se conformeze cerințelor stricte de reglementare pentru aprobarea medicamentelor biosimilare. Ghidurile au evoluat pentru a ține pasul cu progresele rapide înregistrate în domeniul biotehnologiei și al științelor analitice, luând în considerare și experiența tot mai vastă acumulată în cursul utilizării clinice.

*Expertiza dobândită în cursul ultimilor 10 ani a permis autorităților de reglementare din UE să integreze cunoștințele bazate pe experiența acumulată în conceptul inițial bazat pe teorii științifice. Acest lucru a contribuit la conturarea cerințelor actuale pentru aprobare.*

## Procedura de aprobare a medicamentelor biosimilare în UE

Toate medicamentele produse cu ajutorul biotehnologiei și cele cu anumite indicații (de exemplu, medicamentele pentru cancer, boli neurodegenerative și boli autoimune) trebuie aprobate în UE prin intermediul EMA (prin așa-numita „procedură centralizată”). Aproape toate

medicamentele biosimilare a căror utilizare a fost aprobată în UE au fost aprobate centralizat, deoarece au fost produse cu ajutorul biotehnologiei. Unele medicamente biosimilare pot fi aprobate la nivel național – de exemplu, unele heparine cu greutate moleculară mică derivate din mucoasa intestinală porcină.

Atunci când o companie aplică pentru o autorizație de punere pe piață prin intermediul EMA o autorizație de punere pe piață, datele sunt evaluate de comitetele științifice ale EMA pentru medicamente de uz uman și pentru siguranță (CHMP și PRAC), precum și de experții UE în domeniul medicamentelor biologice (Grupul de lucru pentru medicamente biologice) și de specialiștii în domeniul medicamentelor biosimilare (Grupul de lucru pentru medicamente biosimilare).

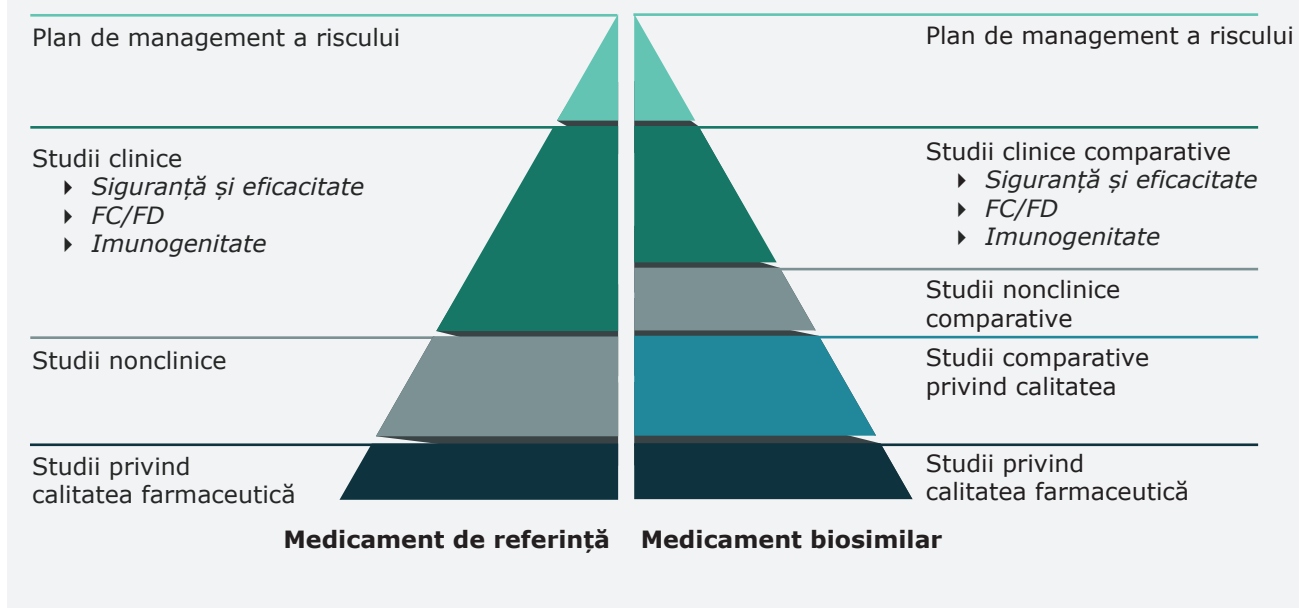
Examinarea de către EMA are ca rezultat elaborarea unei opinii științifice, care este apoi transmisă Comisiei Europene, instituția care acordă în cele din urmă autorizația de punere pe piață în întreaga UE.

## Cerințele privind datele necesare pentru aprobare: un pachet adaptat pe baze științifice

Medicamentele sunt aprobate atunci când studiile privind calitatea, siguranța și eficacitatea farmaceutică a acestora demonstrează în mod convingător că beneficiile unui medicament sunt mai mari decât riscurile asociate („raport pozitiv beneficiu-risc”). În cazul oricărui medicament biologic cu o substanță activă nouă, raportul pozitiv beneficiu-risc este determinat în principal pe baza dovezilor privind siguranța și eficacitatea obținute în cadrul studiilor clinice pivot (figura 4), susținute de date solide privind calitatea farmaceutică și siguranța non-clinică.

În cazul medicamentelor biosimilare, raportul pozitiv beneficiu-risc se bazează pe demonstrarea biosimilarității, adică a faptului că substanța

**Figura 4.** Comparație între datele necesare pentru aprobarea unui medicament biosimilar și a unui medicament de referință



activă este înalt similară cu cea din medicamentul de referință (figura 4). Acest lucru se realizează prin studii cuprinzătoare de comparabilitate cu medicamentul de referință (figura 5) și pe baza unor date solide privind calitatea farmaceutică. Prin demonstrarea unui grad înalt de similaritate cu medicamentul de referință, medicamentul biosimilar se poate baza în mare măsură pe experiența în materie de eficacitate și siguranță dobândită în cursul utilizării medicamentului de referință.

Tabelul 4 oferă o prezentare generală a dezvoltării medicamentelor biosimilare, în comparație cu dezvoltarea medicamentelor de referință.

*Datele non-clinice și clinice necesare pentru aprobarea unui medicament biosimilar sunt diferite de cele necesare pentru aprobarea unui medicament biologic cu o substanță activă nouă.*

*Acest lucru se datorează faptului că, prin demonstrarea biosimilarității, medicamentul biosimilar se bazează pe experiența în materie de siguranță și eficacitate dobândită în cursul utilizării medicamentului de referință.*

**Tabelul 4.** Prezentare generală a procesului de dezvoltare a unui medicament biosimilar, în comparație cu medicamentul de referință

Medicament biologic cu substanță activă nouă (de exemplu, medicament de referință)	Medicament biosimilar
Nu există cunoștințe anterioare cu privire la siguranță și eficacitate	Se bazează pe cunoștințele cu privire la siguranță și eficacitate dobândite în anii de utilizare clinică a medicamentului de referință
Dezvoltarea vizează demonstrarea siguranței și a eficacității direct pe pacienți	Dezvoltarea vizează demonstrarea unui nivel comparabil de siguranță și eficacitate prin stabilirea biosimilarității
Studii de comparabilitate numai pentru modificările aduse procesului de fabricație în cursul dezvoltării medicamentului (de exemplu, producerea unor serii mai mari pentru studiile clinice)	Studii cuprinzătoare de comparabilitate cu medicamentul de referință
Date non-clinice complete (farmacologie și toxicologie)	Cantitatea de date non-clinice este determinată de rezultatele studiilor referitoare la calitate
Studii clinice convenționale pentru a demonstra eficacitatea și siguranța în toate indicațiile terapeutice pentru care se solicită aprobarea	Studii clinice comparative pentru a exclude diferențele semnificative din punct de vedere clinic
Studiile concepute în principal pentru compararea cu placebo sau cu terapia standard actuală, utilizând criterii finale de evaluare „dure” (de exemplu, rezultatele pe termen lung, mortalitatea, leziunile structurale) și o populație relevantă de pacienți pentru demonstrarea beneficiilor	Studii concepute în principal pentru demonstrarea echivalenței clinice cu medicamentul de referință, utilizând criterii finale de evaluare sensibile, pe o populație în cadrul căreia se pot detecta diferențe în ceea ce privește performanța clinică a medicamentului
Raport pozitiv beneficiu-risc stabilit în principal pe baza studiilor de siguranță și eficacitate în rândul populației vizate	Raport pozitiv beneficiu-risc bazat pe demonstrarea biosimilarității (utilizând studii de comparabilitate)



## **Aceleași standarde de calitate farmaceutică pentru toate medicamentele**

Companiile care dezvoltă medicamente în UE, inclusiv medicamente biosimilare, trebuie să demonstreze cu ajutorul unui volum mare de date că medicamentul este fabricat în conformitate cu standardele agreate și că este potrivit pentru utilizarea clinică dorită (ceea ce se cunoaște sub denumirea de „calitate farmaceutică”).

Studiile de demonstrare a calității farmaceutice trebuie să furnizeze date detaliate privind:

- ▶ caracterizarea structurală și alte proprietăți fizico-chimice;
- ▶ puritatea (urmele de reziduuri rezultate din procesul de fabricație trebuie să fie controlate și să nu depășească nivelurile acceptabile);
- ▶ activitatea biologică;
- ▶ excipienții și materiile prime;
- ▶ concentrația și forma farmaceutică;
- ▶ controlul procesului de fabricație (pentru a asigura conformitatea substanței active și a medicamentului finit cu intervalele acceptate pentru specificațiile tehnice);
- ▶ stabilitatea substanței active și a medicamentului finit pe perioada de valabilitate, în condițiile de păstrare definite.

## **Studiile de comparabilitate: piatra de temelie a dezvoltării medicamentelor biosimilare**

Dezvoltarea medicamentelor biosimilare se bazează în mare măsură pe „studii de comparabilitate” pentru stabilirea biosimilarității cu medicamentul de referință. Acestea presupun o comparație a fiecărei caracteristici a unui medicament biosimilar cu cea a medicamentului său de referință (figura 5).

Comparabilitatea este concepută ca un proces în etape, adaptat pentru fiecare medicament (figura 5); cunoștințele obținute în urma studiilor inițiale de comparabilitate a calității<sup>1</sup> (etapa 1) sunt utilizate pentru a determina amploarea și tipul studiilor non-clinice (etapa 2) și clinice<sup>2</sup> (etapa 3) necesare în următoarea etapă de dezvoltare, urmărind întotdeauna scopul de a exclude diferențele de performanță clinică dintre medicamentul biosimilar și cel de referință.

*Comparabilitatea este un principiu științific consacrat al datelor științifice care stau la baza reglementării: studiile cuprinzătoare de comparare a calității atestă că proprietățile fizico-chimice și activitatea biologică sunt înalt similare.*

*Studiile clinice și non-clinice comparative care susțin aprobarea unui medicament biosimilar elimină diferențele care ar putea afecta siguranța și eficacitatea medicamentului.*

### **Etapa 1 - Studii comparative în materie de calitate**

Studiile *in vitro* compară structura și funcția biologică a proteinelor utilizând tehnici cu sensibilitate mare, capabile să depisteze diferențe minore cu relevanță clinică între medicamentul biosimilar și medicamentul său de referință. Aceste studii au o sensibilitate mult mai mare decât studiile clinice în ceea ce privește depistarea acestor diferențe, deoarece adesea există variabilitate între subiecții umani care participă la studiile clinice. Diferențele care pot afecta siguranța clinică, eficacitatea sau imunogenitatea trebuie să fie studiate mai aprofundat (de exemplu, în cadrul studiilor non-clinice sau clinice comparative, etapele 2 și 3).

### **Etapa 2 - Studii non-clinice comparative**

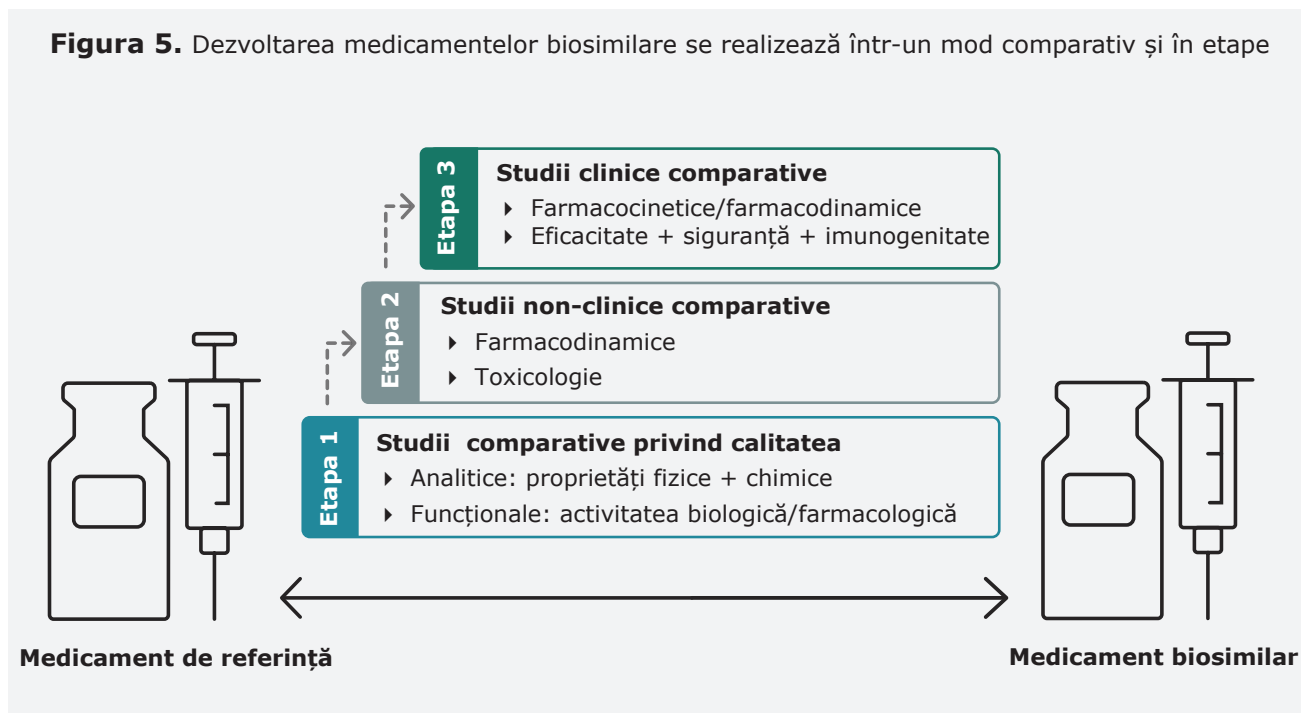
În categoria acestor studii sunt incluse studiile farmacodinamice *in vitro*, care examinează legarea și activarea (sau inhibarea) țintelor

fiziologice și efectele fiziologice imediate la nivelul celulelor. Studiile farmacodinamice *in vivo* (modele animale) sunt efectuate numai dacă nu există niciun model adecvat *in vitro*. Studiile toxicologice *in vivo* sunt necesare numai în anumite cazuri, de exemplu atunci când medicamentul biosimilar este produs într-un tip nou de celulă sau de organism sau când formularea include excipienți noi, care nu au mai fost utilizați anterior.

### **Etapa 3 - Studii clinice comparative**

Obiectivul studiilor pe oameni nu este acela de a demonstra siguranța și eficacitatea la pacienți, deoarece acestea au fost deja stabilite pentru medicamentul de referință. Studiile clinice sunt adaptate pentru a confirma biosimilaritatea și pentru a răspunde la eventualele întrebări rămase în urma studiilor analitice sau funcționale anterioare.

**Figura 5.** Dezvoltarea medicamentelor biosimilare se realizează într-un mod comparativ și în etape



*Aprobarea medicamentelor biosimilare se bazează pe cunoștințele științifice existente privind siguranța și eficacitatea medicamentului de referință dobândite în cursul utilizării clinice a acestuia, motiv pentru care sunt necesare mai puține date clinice.*

*Din punct de vedere științific și normativ, nu este necesar să se repete întregul program de dezvoltare clinică a medicamentului de referință. Aceasta înseamnă că pacienții și voluntarii sănătoși nu vor fi supuși unor studii clinice inutile.*

**Comparabilitatea: principiu științific utilizat în mod curent după modificarea procesului de fabricație al medicamentelor de pe piață**

Comparabilitatea nu este un concept de reglementare nou, ci un principiu științific

consacrat, care este utilizat de zeci de ani în fabricația medicamentelor produse cu ajutorul biotehnologiei<sup>3,4,5</sup>. Companiile care produc medicamente biologice tind să adapteze sau să îmbunătățească procesul de fabricație de mai multe ori pe parcursul vieții comerciale a unui medicament (de exemplu, prin creșterea scalei de fabricație). Compararea seriilor înainte și după introducerea unei modificări de fabricație asigură consecvența, astfel încât să nu existe modificări ale siguranței sau ale eficacității.

O modificare a procesului de fabricație trebuie aprobată întotdeauna de autoritățile de reglementare. Amploarea studiilor de comparabilitate necesare în urma unei modificări de fabricație aduse unui medicament biologic va depinde de impactul preconizat asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului. Cel mai adesea sunt suficiente date analitice și funcționale, nefiind nevoie de studii clinice care să demonstreze siguranța și eficacitatea (tabelul 5, scenariile 1 și 2). Studiile clinice sunt necesare numai atunci când se anticipează un impact asupra siguranței și eficacității (scenariul 3).

**Tabelul 5.** Studii de comparabilitate necesare în urma introducerii de modificări în procesul de fabricație a unui medicament produs cu ajutorul biotehnologiei

Tipul modificării de fabricație	Impactul preconizat	Studii de comparabilitate necesare
1. Modificare minoră (de exemplu, adăugarea unei metode de testare mai sensibile pentru caracterizarea substanței active)	Nu afectează calitatea farmaceutică a medicamentului (nu are impact asupra specificațiilor acestuia)	Studii fizico-chimice restrânse, care compară seriile înainte și după introducerea modificării
2. Modificare semnificativă (de exemplu, modificări aduse sistemului de celule utilizat pentru producerea substanței active)	Poate afecta caracteristicile sau specificațiile medicamentului, dar nu este de așteptat să afecteze siguranța sau eficacitatea	Studii cuprinzătoare fizico-chimice și funcționale in vitro
3. Modificare majoră (de exemplu, anumite modificări în formularea medicamentului)	Este posibil să afecteze siguranța sau eficacitatea	Studii cuprinzătoare fizico-chimice și funcționale in vitro, însoțite după caz de studii non-clinice și clinice

*Majoritatea medicamentelor biologice utilizate pe scară largă pe piață au suferit mai multe modificări ale procesului de fabricație, care adesea au ca rezultat diferențe minore față de versiunea aprobată inițial sau față de versiunea utilizată în studiile clinice prezentate în vederea aprobării.*

*Autoritățile de reglementare au acumulat o experiență vastă concluzionând că asemenea diferențe nu afectează calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului.*

### **Studiile comparative sunt concepute să confirme biosimilaritatea și performanța clinică**

Compararea medicamentului biosimilar cu cel de referință presupune studii ample de comparabilitate pentru evaluarea oricărui impact posibil asupra siguranței și eficacității. Abordarea este echivalentă celei utilizate în situația în care se introduc modificări majore în procesul de fabricație al unui medicament produs cu ajutorul biotehnologiei (scenariul 3 din tabelul 5).

*Nu este necesar ca studiile clinice pentru medicamentele biosimilare să includă toate studiile pivot efectuate pentru medicamentul de referință pentru a demonstra siguranța și eficacitatea la oameni.*

*Studiile clinice comparative sunt concepute special pentru a exclude diferențele relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului biosimilar și ale celui de referință, precum și pentru a confirma biosimilaritatea.*

Există anumite aspecte esențiale care trebuie luate în considerare la conceperea studiilor clinice comparative:

- ▶ Obiectivul este acela de a elimina potențialele diferențe dintre medicamente care ar putea

afecta farmacocinetica (FC), eficacitatea sau siguranța, inclusiv imunogenitatea.

- ▶ Studiile farmacocinetice trebuie efectuate pe o populație omogenă și sensibilă (voluntari sănătoși sau pacienți) pentru a depista eventualele diferențe dintre medicamentul biosimilar și medicamentul său de referință. Se pot selecta voluntari sănătoși dacă aceștia reprezintă cea mai adecvată populație pentru depistarea diferențelor respective și dacă toxicitatea medicamentului nu constituie un motiv de îngrijorare.
- ▶ Pentru compararea efectelor farmacologice trebuie selectat un criteriu final de evaluare cu o sensibilitate mare, care să permită depistarea diferențelor specifice dintre medicamente.
- ▶ Se pot utiliza unele criterii finale de evaluare care măsoară activitatea farmacodinamică („criterii finale de evaluare FD”), dacă sunt disponibile și prezintă relevanță pentru efectul clinic al medicamentului. În multe situații, aceste criterii finale de evaluare sunt mai sensibile decât rezultatele clinice în ceea ce privește depistarea potențialelor diferențe dintre un medicament biosimilar și medicamentul de referință. De regulă, criteriile finale de evaluare FD se bazează pe teste de laborator. Se pot menționa ca exemple:
  - ▶ rata de perfuzare a glucozei în cadrul unui studiu de fixare a glicemiei (glucose clamp) pentru insulinele biosimilare (în locul măsurării măsurarea nivelului de HbA1c sau consecințelor pe termen lung ale diabetului);
  - ▶ numărul absolut de neutrofile pentru factorul de creștere a coloniilor granulocitare biosimilar (în locul numărului de infecții grave);
  - ▶ numărul de ovocite recuperate în cursul fertilizării *in vitro* pentru hormonul foliculostimulant biosimilar (în locul numărului sarcinilor sau al copiilor născuți vii).
- ▶ În cazul în care nu există criterii finale de evaluare FD adecvate, în general este necesar un studiu de eficacitate clinică pentru compararea medicamentului biosimilar cu medicamentul său de referință. Acest studiu trebuie să aibă

putere statistică adecvată, să fie randomizat, cu grupuri paralele, preferabil de tip dublu-orb, și să utilizeze criterii finale de evaluare a eficacității.

De preferință, aceste criterii finale de evaluare trebuie să măsoare activitatea farmacologică a medicamentului și să fie mai puțin influențate de factorii legați de pacient sau de boală.

- ▶ Pentru criteriul final principal de evaluare a eficacității trebuie selectate intervale de echivalență adecvate. Intervale se stabilesc pe baza cunoștințelor privind eficacitatea medicamentului de referință, precum și pe baza raționamentului clinic. Intervale de echivalență se stabilesc în mod specific pentru indicația studiată și depind de criteriul final de evaluare ales. Ele trebuie să reprezinte cea mai mare diferență de eficacitate care nu ar conta în practica

clinică; astfel, diferențele de tratament care se încadrează în acest interval ar fi acceptabile, deoarece nu prezintă relevanță clinică. Principiile de selectare a intervale de echivalență nu sunt specifice testării medicamentelor biosimilare: ele sunt utilizate în mod curent în studiile clinice la compararea tratamentelor alternative sau la compararea aceluiași medicament înainte și după introducerea modificărilor de fabricație care ar putea produce un efect clinic<sup>3</sup>.

- ▶ La fel ca în cazul tuturor studiilor clinice, trebuie îndeplinite cerințele legale (de exemplu, Bunele practici clinice).

Amplerea studiilor clinice necesare în vederea aprobării depinde de mai mulți factori, printre care se regăsesc și cei prezentați în tabelul 6.

**Tabelul 6.** Factori care influențează numărul și tipurile de studii clinice care trebuie efectuate în vederea aprobării

Factor determinant	Motivul variației volumului/tipului de date
Complexitatea moleculei și datele de comparabilitate disponibile	În cazul moleculelor mai simple, cu acțiune bine stabilită (de exemplu, filgrastimul) și pentru care există date comparative solide în materie de calitate, poate fi suficient să se compare efectul medicamentului biosimilar și al celui de referință prin studii FC și FD la voluntari sănătoși.  În cazul moleculelor mai mari (de exemplu, anticorpii monoclonali), chiar dacă sunt furnizate date solide de comparabilitate în materie de calitate și <i>in vitro</i> , de regulă este necesar un studiu comparativ efectuat la pacienți, cu utilizarea unui criteriu final convențional de evaluare a eficacității clinice.
Disponibilitatea unui criteriu final de evaluare FD corelat cu eficacitatea	În general nu este nevoie de criterii finale convenționale de evaluare a eficacității clinice dacă criteriul final de evaluare FD este corelat cu beneficiul clinic.
Profilul de siguranță al medicamentului de referință sau a clasei farmacologice	Datele privind siguranța sunt colectate pe tot parcursul programului de dezvoltare clinică, inclusiv în timpul studiilor FC și FD. De regulă, volumul de date depinde de tipul și de severitatea problemelor de siguranță identificate pentru medicamentul de referință. În principiu, este de așteptat să existe o frecvență similară a reacțiilor adverse asociate cu acțiunea farmacologică în cazul medicamentului biosimilar și al celui de referință, dacă datele de comparabilitate funcționale, analitice, privind FC, FD și eficacitatea sunt solide.

Factor determinant	Motivul variației volumului/tipului de date
Potențialul de imunogenitate	Studiile analitice constituie prima etapă în evaluarea potențialului de imunogenitate. În general, în completarea acestora sunt necesare date clinice privind imunogenitatea; studiile la animale au o valoare limitată în estimarea răspunsului imun la oameni.
Posibilitatea de extrapolare la alte indicații	Indicațiile medicamentului de referință pot fi aprobate pentru medicamentul biosimilar și în lipsa unor date clinice specifice generate pentru medicamentul biosimilar („extrapolarea indicațiilor”). Acest demers poate fi acceptat dacă toate dovezile științifice disponibile în urma studiilor de comparabilitate stabilesc biosimilaritatea și pot aborda aspectele specifice ale indicației „extrapolate” (de exemplu, modul de acțiune, aspectele potențial unice legate de siguranță sau de imunogenitate).  Extrapolarea datelor la alte indicații este întotdeauna susținută de studii fizico-chimice și <i>in vitro</i> solide care evaluează toate mecanismele de acțiune posibile.

## Imunogenitatea

Imunogenitatea este întotdeauna studiată în cazul medicamentelor biologice<sup>6,7</sup>, dată fiind capacitatea intrinsecă a proteinelor și a altor medicamente biologice de a cauza un răspuns imun nedorit care, în cazuri rare, poate cauza o reacție adversă gravă (de exemplu, anafilaxie sau hipersensibilitate întârziată) sau reducerea eficacității.

### Considerații principale privind imunogenitatea potențială a medicamentelor biologice

Deși imunogenitatea poate constitui un potențial motiv de îngrijorare în cazul tuturor medicamentelor biologice, trebuie menționate câteva considerații importante:

#### *Imunogenitatea nu constituie în sine un motiv de îngrijorare privind siguranța*

Reacțiile severe cauzate de un răspuns imun crescut sunt foarte rare, iar cel mai adesea un răspuns imun împotriva unui medicament biologic nu este asociat cu consecințe clinice (de exemplu, anticorpii împotriva medicamentului pot fi temporari).

#### *Natura reacțiilor imunologice depinde de numeroși factori*

Imunogenitatea poate fi influențată de caracteristicile medicamentului (de exemplu, pot apărea modificări în structura proteinei în cursul păstrării sau al transportării în condiții necorespunzătoare sau proteinele pot forma agregate), dar și de factori legați de tratament (de exemplu, riscul poate diferi la administrarea subcutanată față de cea intravenoasă sau în cazul unei scheme de tratament continuu față de una de tratament intermitent) și de factori legați de pacient sau de boală (de exemplu, vârsta, starea genetică și imunitară sau tratamentele concomitente).

***Imunogenitatea nocivă este improbabilă în urma modificărilor de fabricație sau a schimbării cu un medicament care are aceeași indicație***

Numeroase medicamente biologice sunt concepute pentru gestionarea pe termen lung a afecțiunilor cronice și, prin urmare, pacientul poate primi de-a lungul timpului medicamente biologice care prezintă mici diferențe.

Experiența arată că apariția unui răspuns imunologic nociv este improbabilă după introducerea unei modificări în procesul de fabricație a unui medicament biologic, deoarece studiile de comparabilitate dovedesc că seria obținută prin noul proces este de aceeași calitate și nu conține impurități sau agregate care ar putea declanșa imunogenitatea<sup>8</sup>.

De asemenea, nu există motive care să indice posibilitatea de apariție a imunogenității nocive după schimbarea medicamentului biologic cu un alt medicament biologic înalt similar.

***Imunogenitatea este întotdeauna monitorizată după punerea pe piață***

Imunogenitatea medicamentelor biologice este întotdeauna monitorizată de autoritățile de reglementare după punerea pe piață a acestor medicamente. Este deosebit de important să se cunoască reacțiile imunologice rare, care nu pot fi depistate decât după o lungă perioadă de monitorizare a unui număr mare de pacienți.

**Date privind imunogenitatea necesare pentru aprobarea unui medicament biosimilar**

În general, pentru medicamentele biologice sunt necesare studii clinice de imunogenitate. În cazul anticorpilor monoclonali, aceste studii sunt întotdeauna necesare, deoarece este mai dificil să se estimeze incidența imunogenității nedorite, caracteristicile răspunsului imun sau consecințele clinice. Aceste studii examinează atât răspunsurile imunologice pe termen scurt (de exemplu, reacțiile

asociate perfuziei), cât și pe cele pe termen lung (de exemplu, răspunsurile întârziate cauzate de o reacție imunologică în evoluție).

Datele privind imunogenitatea necesare pentru aprobare includ incidența, titrul și persistența anticorpilor împotriva medicamentului biologic (AIM), teste de neutralizare (deoarece anticorpii neutralizanți pot reduce efectul medicamentului), evaluarea impactului clinic și măsuri de gestionare a riscului potențial de imunogenitate (de exemplu, monitorizarea specială a reacțiilor adverse mediate imun sau utilizarea unei medicații concomitente pentru atenuarea reacțiilor la perfuzie).

În general, volumul și tipul datelor vor depinde de mai mulți factori, printre care se numără:

- ▶ tipul medicamentului biologic și indicația preconizată;
- ▶ caracteristicile medicamentului: marea majoritate a studiilor de imunogenitate se axează pe modul în care diferențele la nivel de medicament pot afecta un răspuns imun. Acestea includ analiza modificărilor în structura proteinei a variabilității minore a acesteia (microeterogenitatea) sau analiza modului în care poate avea loc agregarea proteinelor datorită componentelor derivate din formulare sau din ambalare;
- ▶ cunoștințele anterioare privind imunogenitatea: de regulă, în cazul medicamentelor biologice cu potențial mic de imunogenitate (de exemplu, filgrastimul), pacienții sunt testați frecvent în vederea depistării anticorpilor la începutul și la sfârșitul studiului clinic, cu o perioadă de urmărire mai scurtă și cu măsuri de farmacovigilență de rutină în vederea gestionării oricărui risc potențial. În cazurile în care s-au observat răspunsuri imunologice relevante din punct de vedere clinic (de exemplu, în cazul epoetinelor), testarea imunogenității este mai frecventă, pacienții sunt urmăriți pe o perioadă mai lungă, cu monitorizare clinică intensificată, și pot fi necesare studii specifice ulterioare punerii pe piață.



## Extrapolarea

Dacă un medicament biosimilar prezintă un grad înalt de similaritate cu un medicament de referință și are o siguranță și o eficacitate comparabilă într-o anumită indicație terapeutică, datele privind siguranța și eficacitatea pot fi extrapolate și la alte indicații aprobate pentru medicamentul de referință. Aceasta înseamnă că trebuie efectuate mai puține studii clinice sau nu trebuie efectuate deloc studii pentru anumite indicații ale medicamentului biosimilar. Extrapolarea datelor la alte indicații este întotdeauna susținută de dovezi științifice obținute în cadrul unor studii solide de comparabilitate (studii referitoare la calitate, non-clinice și clinice).

Extrapolarea este un principiu științific consacrat care este utilizat de mulți ani<sup>9</sup>, de exemplu ori de câte ori se introduc modificări majore în procesul de fabricație al unui medicament biologic cu mai multe indicații aprobate (cum ar fi un nou loc de producție sau dezvoltarea de noi formulări). Efectul potențial al acestor modificări asupra performanței clinice a medicamentului biologic este atent evaluat în cadrul studiilor de comparabilitate (în principal studii de calitate și *in vitro*). Dacă este nevoie de studii clinice, acestea se efectuează pentru o singură indicație relevantă, iar pe baza tuturor acestor date se poate face, de regulă, o extrapolare la celelalte indicații.

*Extrapolarea nu este un concept nou, ci un principiu științific consacrat, utilizat în mod curent în momentul introducerii unor modificări majore în procesul de fabricație al medicamentelor biologice cu mai multe indicații aprobate.*

*În majoritatea cazurilor, autoritățile de reglementare aprobă modificările de fabricație pe baza studiilor de comparabilitate, studiile clinice nefiind repetate pentru toate indicațiile.*

## Criterii de extrapolare

Înainte ca o indicație a unui medicament biosimilar să poată fi aprobată pe baza extrapolării datelor privind siguranța și eficacitatea trebuie avute în vedere câteva aspecte importante. Printre acestea se numără:

### **Mecanismul de acțiune**

Mecanismul de acțiune al substanței active trebuie să fie mediat de același (aceiași) receptor(i) atât în indicația inițială, cât și în cea extrapolată.

Dacă modul de acțiune al substanței active este complex și implică receptori sau situs-uri de legare multiple (cum este adesea cazul anticorpilor monoclonali), poate fi dificil să se stabilească contribuția fiecărui receptor sau situs de legare pentru fiecare indicație. În acest caz, vor fi necesare studii suplimentare (non-clinice sau clinice) care să demonstreze că medicamentul biosimilar și cel de referință vor avea un comportament similar în indicația extrapolată.

### **Populația relevantă care face obiectul studiului**

Studiile cuprinzătoare de comparabilitate trebuie să arate că medicamentul biosimilar este înalt similar cu medicamentul de referință (prin intermediul datelor privind siguranța, eficacitatea și imunogenitatea) într-o indicație-cheie pe o populație în rândul căreia se pot depista eventuale diferențe de performanță clinică.

### **Extrapolarea între situații clinice diferite**

Este posibil ca datele obținute pentru o indicație specifică (de exemplu, poliartrita reumatoidă) să nu fie direct aplicabile, din punctul de vedere al siguranței sau al eficacității, unei indicații care se încadrează în alt domeniu terapeutic și în cazul căreia modul de acțiune, posologia sau farmacocinetica pot fi diferite (de exemplu, oncologia). În acest caz, pot fi necesare studii suplimentare.



### **Extrapolarea datelor privind siguranța**

Datele privind siguranța nu pot fi extrapolate decât după stabilirea unui profil de siguranță comparabil pentru medicamentul biosimilar într-o anumită indicație terapeutică. Dacă se demonstrează comparabilitatea la nivel structural, funcțional, farmacocinetic și farmacodinamic, iar eficacitatea este comparabilă, atunci este de așteptat ca reacțiile adverse cauzate de acțiunea farmacologică a medicamentului biosimilar să fie identice și să apară cu o frecvență similară.

### **Extrapolarea datelor privind imunogenitatea**

Extrapolarea datelor privind imunogenitatea nu se realizează automat, deoarece necesită întotdeauna o justificare. Acest lucru se datorează faptului că imunogenitatea este determinată și de alte aspecte decât caracteristicile medicamentului.

Trebuie să se ia în considerare și factorii legați de pacienți (vârsta, starea imunitară), de boli (comorbiditățile, tratamentele concomitente) sau de tratament (calea de administrare, durata expunerii).

*De asemenea, extrapolarea este susținută de vasta experiență a autorităților de reglementare în evaluarea de rutină a modificărilor aduse procesului de fabricație a medicamentelor biologice, cel mai adesea fără a fi necesară repetarea studiilor clinice pentru toate indicațiile.*

*Medicii pot să utilizeze cu încredere medicamentele biologice (inclusiv pe cele biosimilare) în toate indicațiile lor aprobate, deoarece toate indicațiile aprobate ale unui medicament sunt acordate pe baza dovezilor științifice.*

*Criteriale științifice de extrapolare a datelor privind eficacitatea și siguranța sunt susținute de peste 10 ani de experiență în utilizarea sigură și eficace a medicamentelor biosimilare în UE.*

# Siguranța medicamentelor biosimilare

## Considerații generale privind siguranța medicamentelor biosimilare

De la introducerea în utilizarea clinică a primului medicament biosimilar, în 2006, în UE au fost aprobate și utilizate în condiții de siguranță tot mai multe astfel de medicamente.

În afară de reacțiile de natură imunologică, majoritatea reacțiilor adverse la medicamente pot fi estimate pe baza acțiunii farmacologice și apar atât la utilizarea medicamentului de referință, cât și a celui biosimilar (de exemplu, niveluri ridicate de hemoglobină în cazul epoetinelor). Dintre cele peste [50 de medicamente biosimilare](#) aprobate în UE până în prezent, niciunul nu a fost retras sau suspendat din motive legate de siguranță sau de eficacitate.

*Pe parcursul ultimilor 10 ani, sistemul UE de farmacovigilență nu a identificat nicio diferență relevantă între medicamentele biosimilare și medicamentele lor de referință în ceea ce privește natura, severitatea sau frecvența efectelor adverse.*

## Monitorizarea siguranței tuturor medicamentelor biologice, inclusiv a celor biosimilare

### Un cadru de reglementare solid pentru protejarea siguranței pacienților

UE dispune de un sistem bine stabilit de monitorizare, raportare, evaluare și prevenire a reacțiilor adverse pentru toate medicamentele, inclusiv pentru toate medicamentele biologice. Autoritățile evaluează în mod continuu raportul beneficiu-risc al tuturor medicamentelor și iau măsurile de reglementare necesare (de exemplu, prin introducerea unor noi atenționări în informațiile referitoare la medicament sau prin restricționarea utilizării) pentru a proteja sănătatea publică.

### Același tip de monitorizare a siguranței pentru toate medicamentele biologice

Monitorizarea siguranței medicamentelor biosimilare respectă aceleași cerințe care se aplică tuturor medicamentelor biologice<sup>10</sup>. Nu există nicio cerință specifică aplicabilă exclusiv medicamentelor biosimilare.

### Existența în permanență a unui plan de management a riscului

Companiile care solicită o autorizație de punere pe piață în UE trebuie să prezinte un plan de gestionare a riscurilor (RAM) pentru fiecare medicament nou, inclusiv pentru medicamentele biologice. Planul de management al riscurilor (Risk Management Plan (RMP)), care este adaptat pentru fiecare medicament, include un plan de farmacovigilență și măsuri de minimizare a riscurilor în vederea identificării, a descrierii și a minimizării riscurilor importante pe care le prezintă medicamentul. Planul de management al riscurilor (Risk Management Plan (RMP)) întocmit pentru un medicament biosimilar se bazează pe experiența și cunoștințele dobândite în cazul medicamentului de referință.

În cazul tuturor medicamentelor aprobate în UE, pe lângă condițiile de utilizare din informațiile referitoare la medicament, pentru gestionarea unui risc specific pot fi necesare și măsuri suplimentare (de exemplu, broșuri educative, carduri de avertizare pentru pacienți sau includerea pacienților în registre). Atunci când se adoptă o măsură suplimentară în cazul medicamentului de referință (de exemplu, se realizează un material educativ), ea trebuie avută în vedere și pentru medicamentul biosimilar.

### Studii de siguranță după punerea pe piață

Studiile ulterioare punerii pe piață permit monitorizarea riscurilor cunoscute, precum și depistarea reacțiilor adverse rare la medicamente care apar numai atunci când sunt tratați mulți pacienți pe o perioadă îndelungată. Din acest motiv, la momentul aprobării, autoritățile de reglementare pot impune companiei obligația de a efectua un studiu de siguranță post-autorizare (Post-authorisation safety study (PASS)). Aceasta include și obligația companiei de a înregistra studiul în Registrul studiilor post-autorizare al UE, pus

la dispoziția publicului la adresa: [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Criteriile aplicate pentru a decide dacă este nevoie de un studiu de siguranță post-autorizare sunt aceleași pentru toate medicamentele, inclusiv pentru medicamentele biosimilare și medicamentele lor de referință. Dacă a fost solicitat un studiu de siguranță post-autorizare pentru un medicament de referință, în mod normal se va solicita unul și pentru medicamentul biosimilar.

### **Colectarea reacțiilor adverse spontane la medicamente și transmiterea de rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor, companiile care comercializează medicamente biosimilare trebuie să colecteze toate raportările de reacții adverse suspectate la medicamente și să prezinte autorităților de reglementare rapoarte periodice actualizate privind siguranța (periodic safety update reports (PSUR)). Autoritățile de reglementare analizează rapoartele pentru a depista orice semnal care sugerează un posibil efect nedorit. Dacă se suspectează existența unui semnal, acesta este evaluat de comitetele științifice ale EMA, care vor stabili dacă este necesară adoptarea vreunei măsuri.

### **Monitorizarea suplimentară și triunghiul negru**

Toate medicamentele noi sunt monitorizate strict după punerea pe piață. Medicamentele biologice aprobate după 1 ianuarie 2011 fac obiectul așa-numitei „monitorizări suplimentare” și sunt incluse într-o listă a medicamentelor supuse „monitorizării suplimentare”. Această listă cuprinde medicamentele autorizate în UE care sunt monitorizate deosebit de strict de autoritățile de reglementare, de exemplu pentru că substanța activă este nouă pe piață sau pentru că există date limitate cu privire la utilizarea

sa pe termen lung. În acest caz, medicamentele sunt monitorizate deosebit de strict în cursul primilor ani de după aprobare.

Simbolul sub forma unui triunghi negru identifică medicamentele care fac obiectul monitorizării suplimentare. Acesta este afișat în RCP și în prospect împreună cu fraza:

**„Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare.”**

Monitorizarea suplimentară îi încurajează pe profesioniștii din domeniul sănătății și pe pacienți să raporteze orice reacții adverse suspectate la medicamentele noi. Acest lucru permite identificarea și analiza promptă a informațiilor despre medicamente, în vederea extinderii cunoștințelor dobândite pe parcursul studiilor clinice. Faptul că un medicament biologic (sau biosimilar) este etichetat cu un triunghi negru nu înseamnă neapărat că există motive suplimentare de îngrijorare privind siguranța lui.

### **Monitorizarea evenimentelor adverse pe termen lung sau cu latență lungă**

Monitorizarea siguranței medicamentelor biologice din perspectiva evenimentelor pe termen lung sau cu latență lungă se face pe baza aceluiași principii ca și în cazul medicamentelor cu moleculă mică. Totuși, depistarea și descrierea reacțiilor adverse pe termen lung la medicamentele biologice se pot dovedi dificile dacă se recurge numai la raportarea spontană. De aceea, în anumite cazuri, pot fi necesare activități suplimentare de farmacovigilență (cum ar fi includerea pacienților în registre).

### **Trasabilitatea: importanța identificării medicamentelor biologice în funcție de denumirea comercială și de numărul seriei**

O cerință importantă pentru monitorizarea siguranței tuturor medicamentelor biologice este necesitatea trasabilității medicamentului și a seriei pe parcursul utilizării clinice și la toate nivelurile lanțului de distribuție<sup>10</sup>. Trasabilitatea vizează timpul scurs de la punerea pe piață de către producător până la momentul în care medicamentul este administrat pacientului, trecând prin întregul lanț de distribuție.



Conform cerințelor cuprinse în legislația UE, fiecare medicament va avea o denumire inventată (denumire comercială sau denumire de marcă) pe lângă numele substanței active (adică denumirea comună internațională, sau DCI, alocată de către OMS).

În vederea identificării și a urmăririi medicamentelor biologice în UE, acestea trebuie diferențiate prin denumirea comercială și prin numărul seriei, lucru deosebit de important în cazurile în care pe piață există mai multe medicamente cu aceeași DCI. Aceste elemente garantează că, în conformitate cu cerințele UE privind raportarea reacțiilor adverse la medicamente, medicamentul poate fi identificat corect în cazul în care apar eventuale motive de îngrijorare privind siguranța (sau imunogenitatea) unui anumit medicament.

Profesioniștii din domeniul sănătății au o contribuție esențială la înțelegerea profilului de siguranță al unui medicament pe parcursul utilizării clinice a acestuia.

Medicamentele biologice se aprobă pe baza unui profil de siguranță acceptabil și trebuie utilizate conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și din prospect. În cazul în care se identifică o RAM suspectată la un medicament biologic, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să o raporteze, având grijă să includă denumirea comercială și numărul lotului din care face parte medicamentul. Este important ca profesioniștii din domeniul sănătății să raporteze orice reacție adversă la medicament suspectată la un medicament biosimilar, chiar dacă reacția este deja inclusă în RCP-ul medicamentului de referință.

Denumirea comercială, DCI și numărul seriei unui medicament biologic se găsesc pe ambalajul medicamentului. În RCP a fost inclusă o mențiune care le amintește profesioniștilor din domeniul sănătății necesitatea de a consemna în mod clar denumirea comercială și numărul seriei în fișa medicală a pacientului.

### **Moduri în care profesioniștii din domeniul sănătății pot contribui la îmbunătățirea farmacovigilenței în cazul medicamentelor biologice:**

- ▶ *Este important ca denumirea comercială și numărul seriei medicamentului să fie înregistrate de profesioniștii din domeniul sănătății la toate nivelurile, inclusiv în momentul eliberării și al administrării la pacient.*
- ▶ *Medicii ar trebui să includă denumirea comercială a medicamentului în rețeta medicală.*
- ▶ *Profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să se asigure că, în cazul reacțiilor adverse suspectate la medicamente, se raportează denumirea comercială și numărul seriei, conform practicilor locale și reglementărilor naționale.*
- ▶ *În cazurile în care medicamentul se eliberează într-o farmacie comunitară, pacientului ar trebui să îi fie comunicate denumirea comercială a medicamentului biologic și numărul seriei.*
- ▶ *În cazul în care pacientului i se schimbă un medicament biologic cu un alt medicament biologic având aceeași substanță activă, este important să se înregistreze denumirea comercială și numărul seriei fiecărui medicament.*
- ▶ *Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să contacteze autoritățile naționale de reglementare a medicamentelor pentru recomandări privind modul de raportare a reacțiilor adverse la medicamente.*

# Date incluse în informațiile necesare pentru prescriere și în rapoartele de evaluare realizate de EMA pentru medicamentele biosimilare

## Date necesare prescrierii: rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

RCP-ul utilizat în UE include informații și recomandări care să permită profesioniștilor din domeniul sănătății să prescrie medicamentul și să le ofere pacienților recomandări cu privire la utilizarea acestuia.

Punctul 5.1 (proprietăți farmacodinamice) din RCP va identifica un medicament ca fiind biosimilar prin următoarea formulare:

*[Denumirea comercială] este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.*

În UE, RCP-ul unui medicament biosimilar este concordant cu cel al medicamentului de referință. RCP-ul medicamentului biosimilar menționează numele substanței active (adică DCI), și nu denumirea comercială a medicamentului de referință. Detaliile studiilor efectuate cu medicamentul biosimilar, precum și denumirea comercială a medicamentului de referință, se găsesc în raportul de evaluare întocmit de EMA, disponibil pe site-ul agenției.

Un medicament biosimilar poate fi aprobat pentru toate indicațiile autorizate ale medicamentului de referință sau pentru câteva dintre acestea, dat fiind că o companie poate opta să nu solicite aprobare pentru toate indicațiile medicamentului de referință. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să verifice dacă medicamentul biosimilar este autorizat pentru indicația avută în vedere.

În situația în care o companie nu solicită aprobare pentru toate indicațiile medicamentului de referință, în RCP-ul medicamentului biosimilar nu se includ date privind eficacitatea în indicațiile suplimentare, însă se menționează datele privind siguranța.

## Date privind biosimilaritatea: publicate în raportul de evaluare

Pentru fiecare medicament aprobat prin intermediul EMA, inclusiv pentru medicamentele biosimilare, EMA publică un grup de documente cunoscute sub denumirea de „raport european public de evaluare” (European Public Assessment Report – EPAR). În plus față de informațiile referitoare la medicamentul aprobat în UE (RCP, etichetarea ambalajului și prospectul), documentele EPAR conțin rapoarte privind evaluarea științifică a medicamentului la momentul aprobării și la momentul introducerii unor modificări majore (de exemplu, la adăugarea unei indicații noi).

Detaliile privind modul de dezvoltare a fiecărui medicament biosimilar și privind studiile de comparabilitate efectuate pentru demonstrarea biosimilarității sunt indicate în rapoartele de evaluare respective. Acestea includ informații privind comparabilitatea analitică și funcțională, farmacocinetica, comparabilitatea clinică și imunogenitatea. După caz, raportul de evaluare poate include și justificarea științifică a extrapolării datelor.

Până în aprilie 2017, prin intermediul EMA [au fost aprobate 50 de medicamente biosimilare](#) în vederea utilizării în UE. Rapoartele de evaluare ale acestora pot fi accesate pe site-ul EMA, pe pagina medicamentului în cauză, la fila „Assesment history” (Istoricul evaluării).



## Implicațiile disponibilității medicamentelor biosimilare

După expirarea perioadei de protecție pe piață a medicamentului de referință (de regulă 10 ani), companiile pot pune pe piață medicamente biosimilare aprobate. În general, este de așteptat ca medicamentele biosimilare să fie introduse pe piață la un preț mai mic decât medicamentul lor de referință. Astfel, se estimează că acestea sunt mai puțin costisitoare pentru sistemele de asistență medicală din UE. Acest lucru se datorează în parte programului de dezvoltare adaptat, care se bazează pe cunoștințele științifice dobândite pentru medicamentul de referință, evitându-se astfel repetarea inutilă a studiilor non-clinice și clinice. Un alt motiv poate fi și concurența sporită de pe piață.

Experiența acumulată în ultimii 10 ani<sup>11</sup> arată că sistemele de asistență medicală din UE pot obține avantaje în urma concurenței realizate de medicamentele biosimilare, deoarece se preconizează că disponibilitatea mai multor alternative de tratament va îmbunătăți accesul pacienților la medicamente biologice de calitate farmaceutică dovedită.



# Interschimbabilitatea, schimbarea cu un medicament care are aceeași indicație și substituirea: Responsabilitățile EMA și ale statelor membre

## Definiții

În contextul medicamentelor biosimilare și al medicamentelor de referință, este important ca profesioniștii din domeniul sănătății să cunoască terminologia atunci când se referă la practicile de interschimbabilitate și de substituire din UE.

**Interschimbabilitatea** se referă la posibilitatea înlocuirii unui medicament cu un altul despre care se preconizează că va avea același efect clinic. Aceasta poate însemna înlocuirea unui medicament de referință cu unul biosimilar (sau viceversa) sau înlocuirea unui medicament biosimilar cu altul. Înlocuirea se poate face prin:

- ▶ **schimbarea cu un medicament care are aceeași indicație** atunci când medicul decide să înlocuiască un medicament cu un alt medicament, în același scop terapeutic.
- ▶ **substituire** (automată), aceasta fiind practica de eliberare a unui medicament în locul altui medicament echivalent și interschimbabil la nivel de farmacie, fără consultarea medicului.

## Responsabilitățile EMA și ale statelor membre

Atunci când EMA realizează revizuirea științifică a unui medicament biosimilar, evaluările nu includ recomandări cu privire la interschimbabilitatea medicamentului biosimilar cu cel de referință, deci nici cu privire la posibilitatea schimbării sau substituirii medicamentului de referință cu cel biosimilar.

Decizia de a permite utilizarea interschimbabilă și substituirea medicamentului biologic de referință cu cel biosimilar se adoptă la nivel național. Pe site-ul EMA sunt disponibile informații privind evaluarea științifică realizată de comitetele științifice ale EMA, care pot fi utilizate în sprijinul luării acestor decizii.

În UE, practicile de prescriere și recomandările pentru medici intră în sfera de responsabilitate a statelor membre, care dispun de cadrul juridic necesar și care emit reglementări, ghiduri și recomandări în domeniile lor de competență. La fel ca în cazul oricărui medicament, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aleagă cu atenție atunci când prescriu, luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului.

*Pentru întrebări referitoare la practicile de prescriere sau de interschimbabilitate, pot exista informații disponibile la autoritatea națională competentă din statul membru în cauză (lista se găsește pe site-ul EMA).*

*Orice decizie de schimbare a unui medicament cu un alt medicament care are aceeași indicație ar trebui să fie luată de medic în consultare cu pacientul și să ia în considerare eventualele politici naționale cu privire la prescrierea și utilizarea medicamentelor biologice.*

Această secțiune trebuie citită împreună cu Declarația de interschimbabilitate și cu documentul de însoțire "Întrebări și răspunsuri" disponibil [aici](#).



## Comunicarea cu pacienții în ceea ce privește medicamentele biosimilare

În cazul în care pacienții doresc să știe dacă un anumit medicament biologic este un medicament biosimilar, profesioniștii din domeniul sănătății pot găsi această informație la punctul 5.1 din RCP. Prospectul, care conține recomandări esențiale pentru pacienți cu privire la modul adecvat de utilizare a medicamentului, nu include nicio mențiune despre biosimilaritate, deoarece aceasta se referă numai la calea de dezvoltare a medicamentului și nu are legătură cu utilizarea acestuia.

Dacă pacienții cărora li se administrează medicamente biosimilare într-o unitate clinică (de exemplu, în spital) doresc să obțină informații despre medicamentul biosimilar, pot solicita prospectul personalului medico-sanitar. O altă opțiune este să îl descarce de pe [site-ul EMA](#).

Pentru întrebări referitoare la definiția unui medicament biosimilar și la modul de asigurare a siguranței și eficacității acestuia, pacienții pot consulta un document cu întrebări și răspunsuri<sup>12</sup> redactat într-un limbaj ușor de înțeles de către pacienți, disponibil pe [site-ul Comisiei Europene](#).

Atunci când Comisia Europeană aprobă un medicament nou, EMA publică și un rezumat destinat publicului larg, în care se explică de ce a fost aprobat medicamentul respectiv în UE. Aceste rezumate (denumite „rezumate EPAR”) sunt disponibile pe site-ul EMA, pe pagina medicamentului în cauză, sub formă de documente cu întrebări și răspunsuri, în toate limbile oficiale ale UE. Rezumatele EPAR pentru medicamentele biosimilare pot fi accesate prin căutarea medicamentului după denumire pe pagina de start a site-ului EMA. Ca alternativă, se poate consulta lista actualizată a rezumatelor EPAR pentru toate medicamentele biosimilare, disponibilă [pe site-ul EMA](#).

De asemenea, mai multe autorități naționale de reglementare furnizează informații despre medicamentele biosimilare în limba locală.





## Contribuția UE la reglementarea medicamentelor biosimilare la nivel mondial

Reglementarea medicamentelor biosimilare în UE a influențat decisiv dezvoltarea medicamentelor biosimilare pe plan mondial, prin stabilirea principiilor fundamentale care stau la baza dezvoltării medicamentelor biosimilare în alte zone puternic reglementate din lume.

În SUA, cerințele pentru aprobarea medicamentelor biosimilare de către FDA se bazează pe aceeași justificare științifică folosită și de UE, deși este posibil ca cerințele specifice în materie de date să difere între cele două regiuni, ca urmare a cadrelor juridice diferite. Alte autorități de reglementare internaționale, cum ar fi TGA din Australia, pun în aplicare în mod direct principiile stabilite în legislația UE pentru dezvoltarea și aprobarea medicamentelor biosimilare.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a elaborat ghiduri proprii cu privire la medicamentele biosimilare (denumite „medicamente bioterapeutice similare” sau „MBS”) și la anticorpii monoclonali biosimilari, cu scopul de a oferi ghiduri agențiilor de reglementare din întreaga lume. Aceste ghiduri ale OMS încorporează multe dintre principiile științifice utilizate de EMA și de comitetele sale științifice în ghidurile UE, deoarece experții UE au fost implicați îndeaproape în elaborarea ghidurilor OMS.

EMA continuă să împărtășească vasta experiență dobândită în UE în domeniul medicamentelor biosimilare cu alte autorități de reglementare din întreaga lume și participă la o serie de forumuri internaționale, cum ar fi Forumul internațional al autorităților de reglementare din sectorul farmaceutic (International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP)).

# Referințe

1. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Similar biological medicinal products (overarching guideline)* [Medicamentele biologice similare (ghid general)]. 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). Document accesat la 6 martie 2017.
2. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (Medicamente biologice similare care conțin ca substanță activă proteine obținute prin biotehnologie: aspecte preclinice și clinice). EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. [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). Document accesat la 6 martie 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. *Biosimilars: what clinicians should know* (Medicamentele biosimilare: ce ar trebui să știe clinicienii). *Blood* 2012;120(26):5111-7.
4. Agenția Europeană pentru Medicamente: *ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products* (ICH Q5E: Produse biotehnologice/biologice care fac obiectul unor modificări ale procesului de fabricație: comparabilitatea produselor biotehnologice/biologice). CPMP/ICH/5721/03. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf). Document accesat la 6 martie 2017.
5. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues* (Comparabilitatea medicamentelor obținute prin biotehnologie după introducerea unei modificări în procesul de fabricație – aspecte non-clinice și clinice). EMA/CHMP/ BMWP/101695/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf). Document accesat la 6 martie 2017.
6. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins* (Evaluarea imunogenității proteinelor terapeutice obținute prin biotehnologie). EMA/CHMP/ BMWP/14327/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf). Document accesat la 6 martie 2017.
7. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use* (Evaluarea imunogenității anticorpilor monoclonali destinați utilizării clinice in vivo). EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf). Document accesat la 6 martie 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. *Interchangeability of biosimilars: a European perspective* (Interschimbabilitatea medicamentelor biosimilare: o perspectivă europeană). *BioDrugs* 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. *Biosimilars: the science of extrapolation* (Medicamentele biosimilare: știința extrapolării). *Blood* 2014;124(22):3191-6.
10. Agenția Europeană pentru Medicamente: *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products* (Ghid de bune practici de farmacovigilență, Considerații specifice medicamentelor sau populației II: medicamentele biologice). EMA/168402/2014. [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). Document accesat la 14 martie 2017.
11. IMS Health, *The impact of biosimilar competition* (Impactul concurenței reprezentate de medicamentele biosimilare), iunie 2016. [http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en). Document accesat la 10 aprilie 2017.
12. Comisia Europeană: *What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients* (Ce trebuie să știi despre medicamentele biosimilare. Informații pentru pacienți). 2016. [http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en). Document accesat la 6 martie 2017.

# Abrevieri

<b>ADN</b>	Acid dezoxiribonucleic
<b>AIM</b>	Anticorpi împotriva medicamentului
<b>BMWP</b>	Grupul de lucru pentru medicamente biosimilare (grupul de lucru al EMA alcătuit din experți ai UE în domeniul medicamentelor biosimilare)
<b>BPF</b>	Bună practică de fabricație
<b>CHMP</b>	Comitetul pentru medicamente de uz uman (comitetul științific al EMA alcătuit din experți ai UE care realizează evaluări și recomandă aprobarea în vederea punerii pe piață)
<b>DCI</b>	Denumire comună internațională
<b>EMA</b>	Agenția Europeană pentru Medicamente
<b>EPAR</b>	Raport european public de evaluare
<b>FC</b>	Farmacocinetic/farmacocinetică
<b>FD</b>	Farmacodinamic/farmacodinamie
<b>FDA</b>	Agenția pentru Alimente și Medicamente (Food and Drug Administration – autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor din SUA)
<b>MBS</b>	Medicamente bioterapeutice similare (termenul utilizat de OMS pentru medicamentele biosimilare)
<b>OMS</b>	Organizația Mondială a Sănătății
<b>PMR</b>	Plan de management a riscului
<b>PRAC</b>	Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee – comitetul științific al EMA alcătuit din experți ai UE în domeniul siguranței medicamentelor)
<b>RAM</b>	Reacție adversă la medicament
<b>RCP</b>	Rezumatul caracteristicilor produsului (informațiile necesare pentru prescriere în UE)
<b>Registrul SPA al UE</b>	Registrul UE al studiilor post-autorizare
<b>RPAS</b>	Raport periodic actualizat privind siguranța
<b>SSPA</b>	Studiu de siguranță post-autorizare
<b>TGA</b>	Agenția pentru produse terapeutice (Therapeutic Goods Administration – autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor din Australia)

<b>Anticorpi împotriva medicamentului</b>	Anticorpi produși de sistemul imunitar al organismului împotriva unei substanțe active (în special împotriva unei molecule de mari dimensiuni, cum ar fi o proteină). Anticorpii împotriva unui medicament pot cauza pierderea eficacității acestuia sau reacții imunologice.
<b>Bioechivalență</b>	Caracteristica a două medicamente de a elibera în organism aceeași substanță activă, cu aceeași viteză și în aceeași cantitate în condiții similare.
<b>Biosimilaritate</b>	Manifestarea unui grad înalt de similaritate cu un medicament biologic de referință, din punctul de vedere al structurii chimice, al activității și eficacității biologice, al siguranței și al profilului de imunogenitate, constatat în principal pe baza unor studii cuprinzătoare de comparabilitate.
<b>Biotehnologie</b>	<p>Tehnologie care se bazează pe sisteme biologice, pe organisme vii sau pe componente obținute din organisme vii (de exemplu, gene sau enzime) pentru a obține un produs specific.</p> <p>Medicamentele obținute prin biotehnologie sunt adesea produse prin introducerea unei gene în celule, pentru ca acestea să poată produce proteina dorită.</p>
<b>Comparabilitate</b>	Comparație a fiecărei caracteristici a unui medicament biosimilar cu cea a medicamentului său de referință, destinată excluderii oricăror diferențe semnificative dintre acestea din punctul de vedere al structurii și al funcției. Acest principiu științific se utilizează în mod curent atunci când se introduce o modificare în procesul de fabricație a medicamentelor obținute prin biotehnologie, pentru a se garanta că modificarea nu afectează siguranța și eficacitatea.
<b>DCI</b>	Denumire comună internațională, o denumire unică prin care sunt identificate substanțele active. Lista DCI-urilor, care este recunoscută la nivel mondial și este proprietate publică, este menținută de OMS.
<b>Extrapolarea</b>	Extinderea datelor privind eficacitatea și siguranța de la o indicație terapeutică pentru care s-au efectuat studii clinice asupra medicamentului biosimilar la altă indicație terapeutică aprobată pentru medicamentul de referință.
<b>Farmacovigilență</b>	Activități de detectare și evaluare a reacțiilor adverse și a altor efecte ale medicamentelor aflate în uz.
<b>Glicozilare</b>	Modificarea unei proteine după producerea acesteia, prin adăugarea de grupări glucidice (zaharuri). În funcție de cantitatea și de tipul grupărilor de zaharuri adăugate, activitatea biologică se poate modifica.
<b>Interschimbabilitate</b>	Se referă la posibilitatea de a schimba un medicament cu un altul despre care se preconizează că va avea același efect clinic.

---

\* Definițiile cuprinse în prezentul document și în glosar reprezintă descrieri, nu definiții normative.

<b>Medicament de referință</b>	Medicament biologic aprobat în UE, ales de compania care dezvoltă un medicament biosimilar ca referință pentru compararea element cu element a calității, a siguranței și a eficacității.
<b>Microeterogenitate</b>	Variabilitate moleculară minoră în rândul substanțelor biologice, datorată variabilității biologice naturale și unor ușoare modificări ale metodelor de producție.
<b>Modificare post-transcripție</b>	Modificarea unei proteine după producerea acesteia, prin atașarea de molecule sau grupări precum fosfații sau glucidele (zaharurile).
<b>Procedură centralizată</b>	Proces de aprobare a medicamentelor care implică o cerere unică, o evaluare unică și, în cazul cererilor aprobate, o autorizație unică valabilă în întreaga Uniune Europeană. Este obligatorie pentru anumite tipuri de medicamente, printre care se regăsesc toate medicamentele produse prin biotehnologie și medicamentele pentru afecțiuni specifice cum sunt cancerul, bolile neurodegenerative și cele autoimune.
<b>Raport periodic actualizat privind siguranța</b>	Raport pe care o companie care comercializează medicamente în UE trebuie să îl transmită periodic autorităților de reglementare (de exemplu, o dată la șase luni) și care cuprinde noile raportări de reacții adverse suspectate la medicamente.
<b>Reacție adversă la medicament</b>	Eveniment medical nedorit survenit în urma utilizării unui medicament. RAM suspectate sunt acele reacții care au fost raportate autorităților, dar care nu sunt neapărat cauzate de medicament.
<b>Schimbarea cu un medicament care are aceeași indicație</b>	Înlocuirea de către medic a unui medicament cu alt medicament, în același scop terapeutic.
<b>Specificații</b>	Limite de acceptabilitate pentru standardele importante de calitate pe care trebuie să le îndeplinească o substanță activă sau un medicament finit.
<b>Studii farmacodinamice</b>	Studii privind efectele biochimice și fiziologice ale unui medicament în organism, inclusiv privind mecanismul de acțiune.
<b>Studii farmacocinetice</b>	Studii privind modul în care un medicament este prelucrat de organism, inclusiv privind absorbția, distribuția, metabolizarea și excreția acestuia.
<b>Substituire</b>	Practică de eliberare a unui medicament în locul altui medicament echivalent și interschimbabil la nivel de farmacie, fără consultarea medicului.
<b>Tehnologia ADN recombinant</b>	Tehnologie care presupune combinarea unor secvențe de ADN care nu se întâlnesc în mod natural, de exemplu introducerea unei gene pentru producerea unei proteine terapeutice.







**Agenția Europeană pentru Medicamente**

Domenico Scarlattilaan 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands

Address for visits and deliveries:  
Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Telefon** +31 (0)88 781 6000

**Trimiteti o întrebare:** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

**[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)**