



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Evropská
komise

Biologicky podobné léčivé přípravky v EU

Informační příručka pro zdravotnické pracovníky

Připravila Evropská léková agentura společně s Evropskou komisí



Obsah

Předmluva	2
Shrnutí	3
Biologické léčivé přípravky: přehled	5
Klíčové charakteristiky biologických léčivých přípravků	5
Biologicky podobné léčivé přípravky: definice a charakteristiky	8
Proč nejsou biologicky podobné léčivé přípravky považovány za generické léčivé přípravky	10
Vývoj a schvalování biologicky podobných léčivých přípravků v EU	12
Pevný regulační rámec pro biologicky podobné léčivé přípravky	12
Proces schvalování biologicky podobných léčivých přípravků v EU	12
Požadavky na dokumentaci ke schválení: vědecky sestavený balíček	12
Imunogenita	20
Extrapolace	22
Bezpečnost biologicky podobných léčivých přípravků	24
Obecné úvahy k bezpečnosti biologicky podobných léčivých přípravků	24
Monitorování bezpečnosti všech biologických léčivých přípravků, včetně biologicky podobných léčivých přípravků	24
Údaje uvedené v informacích o předepisování a v hodnotících zprávách biologicky podobných léčivých přípravků vypracovávaných Evropskou lékovou agenturou	27
Údaje pro předepisování: souhrn údajů o přípravku	27
Údaje o biologické podobnosti: publikovány v hodnotící zprávě	27
Dopady dostupnosti biologicky podobných léčivých přípravků	28
Zaměnitelnost, výměna a substitute: povinnosti Evropské lékové agentury a členských států	29
Definice	29
Povinnosti Evropské lékové agentury a členských států	29
Komunikace o biologicky podobných léčivých přípravcích s pacienty	30
Příspěvek EU k celosvětové regulaci biologicky podobných léčivých přípravků	31
Literatura	32
Zkratky	33
Slovníček pojmů*	34



Předmluva

Prof. Guido Rasi,
výkonný ředitel Evropské
lékové agentury

Biologické léčivé přípravky, které se často vyrábí prostřednictvím nejmodernějších biotechnologií, změnily vyhlídky pacientů s mnoha chronickými chorobami či zdravotním postižením. Stále větší počet biologických léčivých přípravků představují „biologicky podobné léčivé přípravky“, tedy léčivé přípravky ve všech významných ohledech velmi podobné již schváleným biologickým léčivým přípravkům.

EU se stala průkopnicí regulace biologicky podobných léčivých přípravků, a to tím, že vytvořila pevný rámec pro jejich schvalování a určovala vývoj biologicky podobných léčivých přípravků po celém světě. Od chvíle, kdy EU v roce 2006 schválila první biologicky podobný léčivý přípravek, získávají zdravotničtí pracovníci s jejich užíváním stále větší zkušenosti. Dnes jsou biologicky podobné léčivé přípravky nedílnou součástí účinných biologických léčebných postupů dostupných v EU a opírají se o odpovídající opatření na ochranu bezpečnosti pacientů.

Jelikož zdravotničtí pracovníci zaujímají v péči o pacienty vedoucí pozici, je zásadní, aby měli přístup ke spolehlivým informacím o těchto léčivých přípravcích; zejména o tom, jaká je jejich podstata a na jakých vědeckých principech stojí jejich klinický vývoj, schvalování a monitorování jejich bezpečnosti. Tato příručka byla proto vypracována s cílem poskytnout zdravotnickým pracovníkům referenční informace o vědeckých poznatcích i regulačních východištích pro užívání biologicky podobných léčivých přípravků.



Příspěvatelé

Tuto příručku vypracovala Evropská léková agentura ve spolupráci s Evropskou komisí a vědeckými odborníky z členských států EU.

V průběhu příprav tohoto dokumentu byly zjišťovány informační potřeby a zpětná vazba od profesních organizací zdravotnických pracovníků EU.

Shrnutí

- ▶ Od chvíle, kdy EU v roce 2006 schválila první biologicky podobný léčivý přípravek, je průkopnicí v oblasti regulace těchto přípravků. Během posledních deseti let EU schválila nejvyšší počet biologicky podobných léčivých přípravků na celém světě a nasbírala značné zkušenosti s jejich užíváním a bezpečností.
- ▶ Z důkazů získaných **za deset let klinické praxe** vyplývá, že biologicky podobné léčivé přípravky schválené Evropskou lékovou agenturou lze ve všech schválených indikacích užívat stejně **bezpečně a účinně** jako jiné **biologické léčivé přípravky**.
- ▶ Biologicky podobné léčivé přípravky jsou biologické léčivé přípravky velmi podobné jiným biologickým léčivým přípravkům, které v EU již byly schváleny (tzv. „referenční léčivé přípravky“).
- ▶ Jelikož se biologicky podobné léčivé přípravky tvoří v živých organismech, mohou se od referenčních léčivých přípravků mírně lišit. Tyto mírné odlišnosti však nejsou klinicky významné, tj. **nepředpokládají se odlišnosti v oblasti bezpečnosti a účinnosti**. Protože veškeré biologické přípravky vykazují přirozenou variabilitu, vždy se uplatňují přísné kontroly s cílem zajistit, aby tato variabilita neměla vliv na to, jak léčivé přípravky fungují, ani na jejich bezpečnost.
- ▶ Biologicky podobné léčivé přípravky jsou schvalovány na základě **stejných standardů farmaceutické kvality, bezpečnosti a účinnosti**, jaké se vztahují na všechny biologické léčivé přípravky schválené v EU.
- ▶ Cílem vývoje biologicky podobných léčivých přípravků je prokázat biologickou podobnost – tj. **vysokou podobnost** struktury, biologické aktivity a účinnosti, bezpečnosti a profilu imunogenity.
- ▶ Prokázáním biologické podobnosti je možné se z hlediska bezpečnosti a účinnosti biologicky podobných léčivých přípravků spolehnout na zkušenost s referenčními léčivými přípravky. Předejde se tak zbytečným opakováním klinických hodnocení, která již byla provedena u referenčních léčivých přípravků.
- ▶ Prokazování biologické podobnosti vychází z rozsáhlých srovnávacích studií s referenčními léčivými přípravky.
- ▶ Je-li biologicky podobný léčivý přípravek velmi podobný referenčnímu léčivému přípravku a vykazuje-li v jedné léčebné indikaci srovnatelnou bezpečnost a účinnost, pak lze údaje o bezpečnosti a účinnosti extrapolovat na další indikace, které jsou pro referenční léčivý přípravek již schválené. **Extrapolace** musí být **podložena veškerými vědeckými důkazy** získanými v rámci srovnávacích studií (studie kvality, neklinické a klinické studie).

- ▶ Extrapolace není novým konceptem – jde o zavedený vědecký princip, který se běžně používá v případech, kdy výrobní proces biologických léčivých přípravků s několika schválenými indikacemi projde zásadními změnami (např. při změně složení). Ve většině těchto případů se klinická hodnocení neopakují u všech indikací a změny jsou schváleny na základě studií kvality a srovnávacích studií *in vitro*.
- ▶ Všechny indikace biologických léčivých přípravků (včetně biologicky podobných léčivých přípravků) byly schváleny na základě spolehlivých vědeckých důkazů.
- ▶ Bezpečnost biologicky podobných léčivých přípravků je monitorována prostřednictvím farmakovigilančních postupů stejným způsobem, jak je tomu u jakýchkoli jiných léčivých přípravků. Neexistuje žádný specifický požadavek na bezpečnost, který by se vztahoval pouze na biologicky podobné léčivé přípravky z důvodu jejich odlišného způsobu vývoje.
- ▶ Monitorovací systém EU pro otázky bezpečnosti během posledních deseti let **nezjistil** mezi biologicky podobnými léčivými přípravky a jejich referenčními léčivými přípravky **žádné relevantní rozdíly v povaze, závažnosti nebo četnosti nežádoucích účinků**.
- ▶ Konkurence biologicky podobných léčivých přípravků může systémům zdravotní péče EU přinést řadu výhod, neboť se očekává, že zlepší přístup pacientů k bezpečným a účinným přípravkům s prokázanou kvalitou.
- ▶ Evropská léková agentura nereguluje **zaměnitelnost, výměnu a substituci** referenčních léčivých přípravků za biologicky podobné léčivé přípravky. Tato oblast spadá do kompetence členských států EU.



Biologické léčivé přípravky: přehled

Biologické léčivé přípravky obsahují léčivé látky z biologického zdroje, například z živých buněk nebo organismů. Biologické léčivé přípravky jsou v klinické praxi zavedené a v mnoha případech nezbytné pro léčbu závažných a chronických chorob, kupříkladu cukrovky, autoimunitních onemocnění a rakoviny.

Klíčové charakteristiky biologických léčivých přípravků

Většina biologických léčivých přípravků v současném klinickém užití obsahuje léčivé látky tvořené proteiny. Ty se mohou co do velikosti a složitosti struktury lišit, od jednoduchých proteinů jako inzulin nebo růstový hormon po složitější, jakými jsou faktory srážení krve nebo monoklonální protilátky (obrázek 1).

Přísná regulace výroby biologických léčivých přípravků

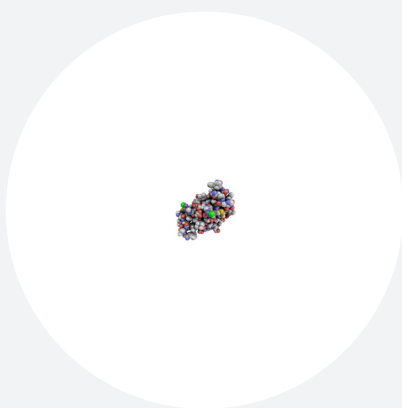
Výroba biologických léčivých přípravků bývá složitější než výroba chemických léčiv. Většina biologických léčivých přípravků je vyráběna pomocí biotechnologií, často za využití složitých buněčných

systémů a technologie rekombinantní DNA. Právní předpisy EU kladou na výrobu všech léčivých přípravků přísné požadavky:

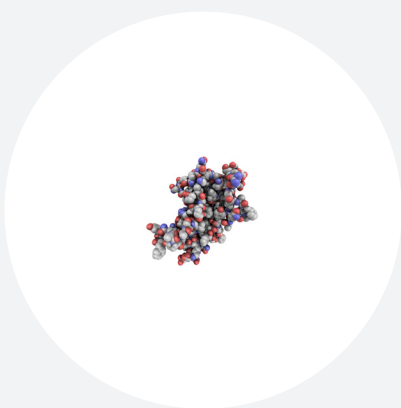
- ▶ Výrobci v EU musí mít povolení k výrobě a jsou ze zákona povinni dodržovat správnou výrobní praxi (SVP), tj. soubor pokynů k zajištění léčivých přípravků prokázané kvality.
- ▶ Dodržování požadavků správné výrobní praxe ve výrobních závodech v EU pravidelně kontrolují národní regulační orgány (inspektoráty).
- ▶ Pokud se některé z výrobních kroků uskutečňují mimo EU, pak jsou výrobci mimo EU, dovozci a distributoři povinni dodržovat stejně přísné požadavky a rovněž se u nich provádějí pravidelné inspekce.

U biologických léčivých přípravků byly některé požadavky správné výrobní praxe upraveny tak, aby zohledňovaly specifickou povahu těchto přípravků (např. užívání odpovídajících aseptických technik, chlazení a jiné podmínky skladování, stabilita, přeprava atd.).

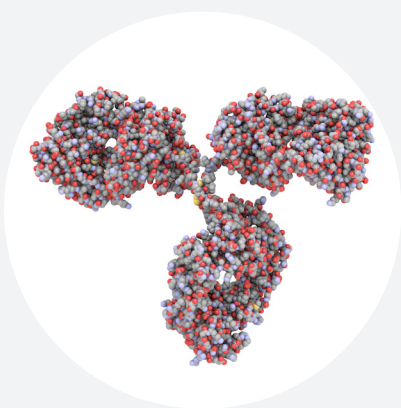
Obrázek 1. Příklady druhů proteinů v biologických léčivých přípravcích



Inzulin
5808 daltonů



Růstový hormon
22 000 daltonů



Monoklonální protilátka
150 000 daltonů

Velikost molekuly

Ve srovnání s malými molekulami chemických látek se biologické léčivé přípravky skládají z velkých a často složitých molekulárních struktur. Ke studiu jejich fyzikálně-chemických a funkčních vlastností, například molekulární struktury, modifikace proteinů a biologické účinnosti, se využívají náročné analytické metody (např. peptidové mapování, hmotnostní spektrometrie a testy na buňkách).

Přirozená variabilita

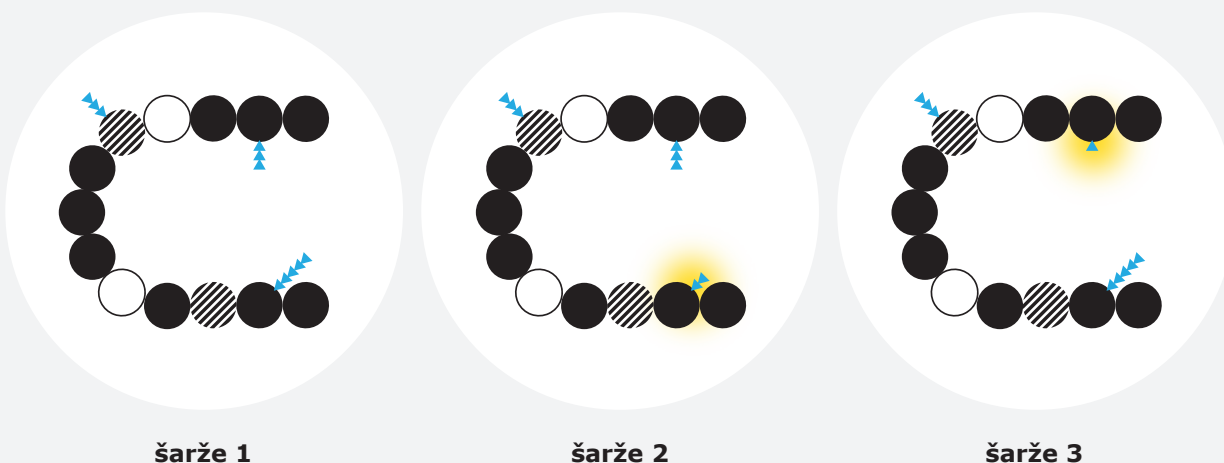
Biologické léčivé přípravky jsou vyráběny na živých organismech, které jsou přirozeně variabilní. Léčivá látka ve výsledném biologickém léčivém přípravku tak může mít určitou přirozenou míru variability

(„mikroheterogenita“). Tato mírná variabilita musí být v přijatelných mezích, aby byla konzistentně zajištěna bezpečnost a účinnost této látky. Toho lze dosáhnout úpravou výrobního procesu tak, aby výsledná léčivá látka vyhovovala specifikacím.

Tato variabilita se může projevovat v rámci jedné šarže nebo mezi jednotlivými šaržemi stejného biologického léčivého přípravku (obrázek 2), především tehdy, dojde-li během obchodního cyklu léčivého přípravku k úpravě výrobních procesů (např. navýšení produkce). Aby bylo zajištěno, že šarže budou mezi sebou konzistentní i přes tuto variabilitu a rozdíly nebudou mít vliv na bezpečnost nebo účinnost, jsou vždy uplatňovány přísné kontroly. V praxi je variabilita (v rámci šarže nebo mezi šaržemi) při použití stejného výrobního procesu velmi nízká.

Obrázek 2. Příklad variability mezi různými šaržemi biologického léčivého přípravku

Po sobě jdoucí šarže stejného biologického léčivého přípravku mohou vykazovat malou míru variability (žluté stínování) v přijatelných mezích, například u glykosylace (navázání molekul cukru, které jsou znázorněny malými modrými trojúhelníky, na protein). Sekvence aminokyselin (znázorněna kruhy) a biologická účinnost proteinu zůstávají ve všech šaržích stejné, i když se v řetězcích cukrů vyskytují tyto mírné rozdíly.



Přísná kontrola kvality biologických léčivých přípravků

Kvalita všech léčivých přípravků (biologických i nebiologických) schválených v EU se důsledně kontroluje. U biologických léčivých přípravků se jedná o zkoumání jejich specifických fyzikálně-chemických vlastností, biologické účinnosti, čistoty, sterility a stability, a to s cílem zajistit, aby byly dodrženy všechny požadované standardy ještě před uvedením šarží na trh.

Protože veškeré biologické přípravky vykazují přirozenou variabilitu, při jejich výrobě se vždy uplatňují přísné kontroly s cílem zajistit, aby tato variabilita neměla vliv na to, jak léčivé přípravky fungují, ani na jejich bezpečnost.

Potenciální imunogenita

Imunitní systém má schopnost rozpoznat cizí proteiny a působit proti nim. Biologické léčivé přípravky obvykle nezpůsobují žádnou nebo způsobují jen omezenou imunitní reakci (např. přechodný výskyt protilátek). Nežádoucí reakce imunitní povahy (např. reakce související s infuzí nebo reakce v místě vpichu injekce) většinou nebývají závažné. Vzácně se však na biologický léčivý přípravek může vyskytnout vážná a život ohrožující imunitní reakce.

Protilátky zaměřené proti biologickému léčivému přípravku („protilátky proti léčivému přípravku“) mohou také neutralizovat aktivitu léčivého přípravku a snížit jeho účinnost. Potenciální imunogenita musí být proto vždy hodnocena u všech biologických léčivých přípravků.

Biologicky podobné léčivé přípravky: definice a charakteristiky

Biologicky podobné léčivé přípravky jsou léčivé přípravky velmi podobné jiným biologickým léčivým přípravkům, které již v EU byly uvedeny na trh (tzv. „referenční léčivé přípravky“)^{1,2}. Firmy mohou biologicky podobné léčivé přípravky uvádět na trh poté, co uplyne doba tržní ochrany referenčních léčivých přípravků (po deseti letech).

Protože biologicky podobné léčivé přípravky jsou druhem biologických léčivých přípravků, vztahují se na ně všechny charakteristiky související s biologickými léčivými přípravky.

Z důvodu přirozené variability biologických zdrojů a výrobního procesu, jenž je u každého výrobce jedinečný, se mohou mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a jeho referenčním léčivým přípravkem vyskytnout mírné rozdíly (tabulka 1 a obrázek 3). Při výrobě se vždy uplatňují přísné kontroly s cílem zajistit, aby tato variabilita neměla vliv na to, jak léčivý přípravek funguje, ani na jeho bezpečnost. Tyto rozdíly proto nejsou z hlediska bezpečnosti ani účinnosti klinicky významné.

Tabulka 1. Specifické charakteristiky biologicky podobných léčivých přípravků

Velmi podobné referenčním léčivým přípravkům	Biologicky podobný léčivý přípravek vykazuje takové fyzikální, chemické a biologické vlastnosti, které se velmi podobají vlastnostem referenčního léčivého přípravku. Mezi tímto přípravkem a referenčním léčivým přípravkem se mohou vyskytovat mírné rozdíly, které však nejsou z hlediska bezpečnosti ani účinnosti klinicky významné.
Žádné klinicky významné rozdíly v porovnání s referenčním léčivým přípravkem	V klinickém použití nejsou očekávány žádné rozdíly. Klinické studie, které jsou podkladem pro schválení biologicky podobného léčivého přípravku, potvrzují, že případné rozdíly nebudou mít na bezpečnost ani účinnost vliv.
Variabilita biologicky podobného léčivého přípravku je udržována v přísném rozmezí	Mírná variabilita je povolena pouze tehdy, je-li vědecky dokázáno, že neovlivňuje bezpečnost ani účinnost biologicky podobného léčivého přípravku. Rozsah variability povolený u biologicky podobného léčivého přípravku odpovídá rozsahu, který je povolen mezi šaržemi referenčního léčivého přípravku. Dosahuje se ho spolehlivým výrobním procesem, kterým se zajistí kvalita u všech šarží léčivého přípravku.
Stejně přísné standardy kvality, bezpečnosti a účinnosti	Biologicky podobné léčivé přípravky jsou schvalovány na základě stejných přísných standardů kvality, bezpečnosti a účinnosti, jaké se vztahují na jakékoli jiné léčivé přípravky.

Je-li léčivou látkou protein, pak musí biologicky podobný léčivý přípravek i referenční léčivý přípravek obsahovat stejný protein (tj. sekvenci aminokyselin) a stejnou „3D“ strukturu (prostorové uspořádání molekuly proteinu). Sled aminokyselin a prostorové uspořádání jsou hlavními faktory, které jsou rozhodující pro biologickou účinnost, jež se u biologicky podobného léčivého přípravku a u referenčního léčivého přípravku musí shodovat.

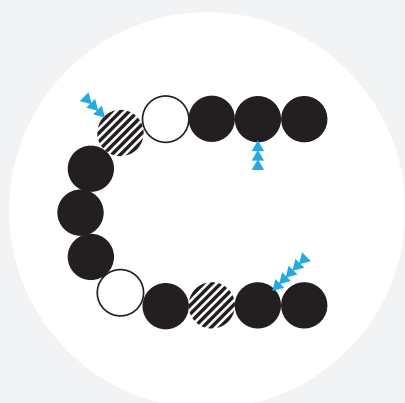
U konečného léčivého přípravku se musí dávkování a cesta podání biologicky podobného léčivého přípravku i referenčního léčivého přípravku shodovat.

Jisté rozdíly mohou být povoleny tehdy, nemají-li žádný vliv na bezpečnost a účinnost – kupříkladu rozdíly ve složení léčivého přípravku (např. pomocné látky), podobě lékové formy (např. prášek k rekonstituci versus injekční roztok) a aplikátoru (např. typ injekčního pera).

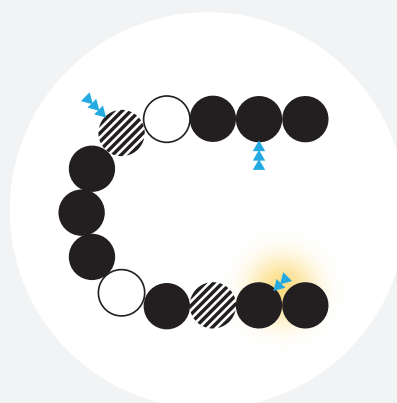
V současné době obsahuje velká většina biologicky podobných léčivých přípravků schválených v EU jako léčivé látky proteiny. V tabulce 2 jsou uvedeny třídy biologických léčivých přípravků, pro něž byly v EU schváleny biologicky podobné léčivé přípravky.

Obrázek 3. Příklad variability mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem

Variabilita (žluté stínování) mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem je srovnatelná s tou, která se smí vyskytnout mezi různými šaržemi jednoho biologického léčivého přípravku (obrázek 2). Mírná variabilita, např. v glykosylaci (navázání molekul cukru, které jsou znázorněny malými modrými trojúhelníky, na protein), může být přípustná, zatímco sled aminokyselin proteinu (kruhy) a biologická účinnost jsou stejné.



Referenční léčivý přípravek



**Biologicky podobný
léčivý přípravek**

Tabulka 2. Třídy biologických léčivých přípravků, pro něž jsou v současnosti v EU schváleny biologicky podobné léčivé přípravky

Třídy biologických léčivých přípravků	Biologicky podobný léčivý přípravek schválený v EU (09/2019)
Polysacharidy	
Hepariny s nízkou molekulární hmotností	▶ Enoxaparin sodium
Proteiny	
Růstové faktory	▶ Epoetin
	▶ Filgrastim
	▶ Pegfilgrastimum
Hormony	▶ Folitropin alfa
	▶ Inzulin glargin
	▶ Somatotropin (růstový hormon)
	▶ Teriparatid
	▶ Insulinum lisprum
Fúzní proteiny	▶ Etanercept

Třídy biologických léčivých přípravků	Biologicky podobný léčivý přípravek schválený v EU (09/2019)
Proteins	
Monoklonální protilátky	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumabum ▶ Trastuzumabum

Proč nejsou biologicky podobné léčivé přípravky považovány za generické léčivé přípravky

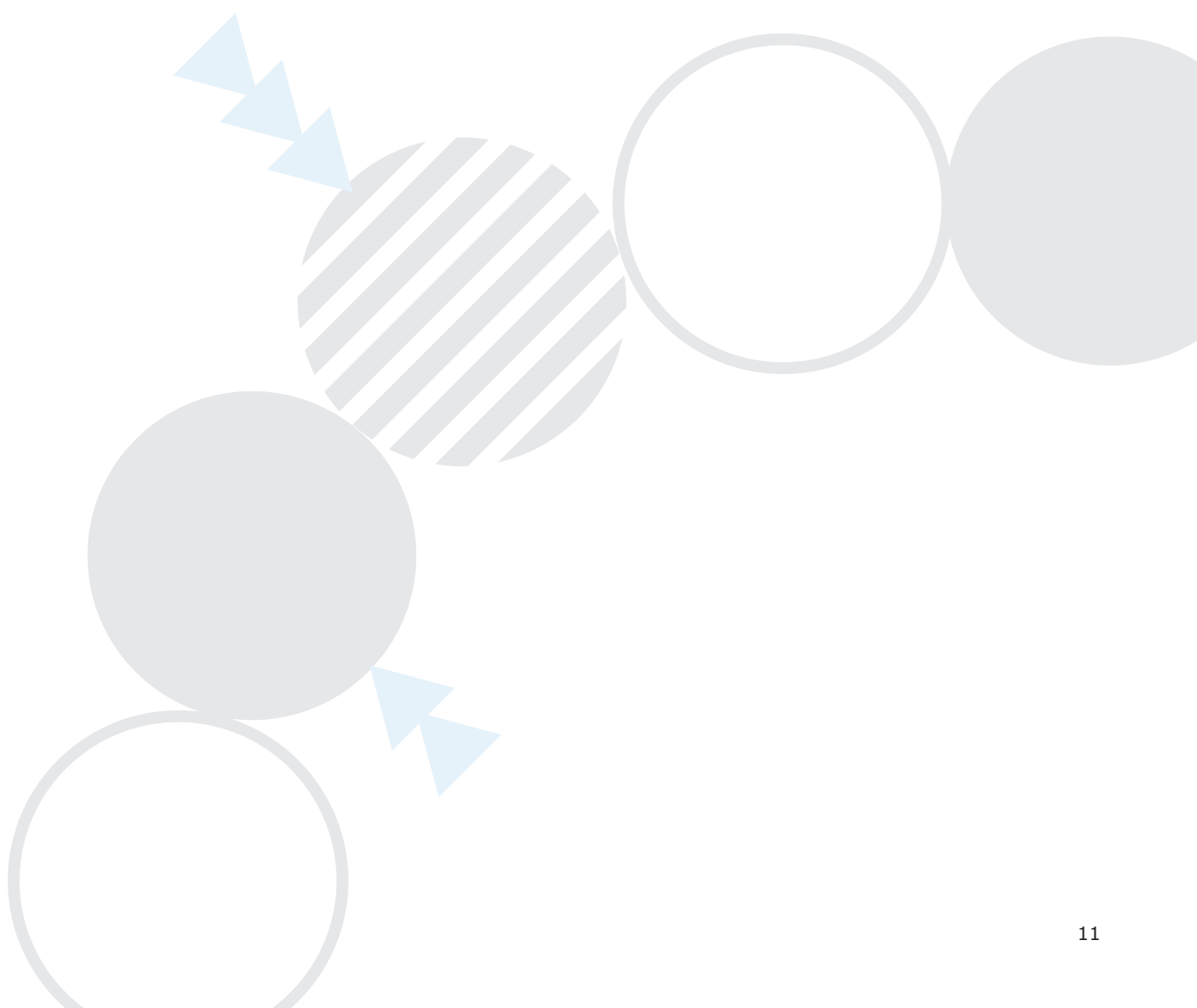
Biologicky podobné léčivé přípravky nejsou považovány za generické biologické léčivé přípravky. Je tomu tak zejména proto, že přirozená variabilita a složitější výroba biologických léčivých přípravků neumožňují přesnou replikaci molekulární mikroheterogenity.

V důsledku toho je třeba ke schválení biologicky podobných léčivých přípravků více studií než u generických léčivých přípravků, a to s cílem zajistit, aby mírné rozdíly neovlivnily jejich bezpečnost ani účinnost. V tabulce 3 je uvedeno srovnání vývoje a charakteristik generických léčivých přípravků a biologicky podobných léčivých přípravků.

Tabulka 3. Srovnání vývoje a charakteristik generických léčivých přípravků a biologicky podobných léčivých přípravků

Generický léčivý přípravek	Biologicky podobný léčivý přípravek
Obvykle se vyrábí chemickou syntézou	Získává se z biologického zdroje
Obecně je možné získat přesně tutéž molekulu	Díky jedinečným metodám výroby biologických léčivých přípravků a přirozené biologické variabilitě je možné reprodukovat molekulu s vysokou mírou podobnosti
Většinou menší molekuly, které se snáze charakterizují	Obecně větší, strukturálně složitější molekuly, jejichž charakterizace si vyžaduje několikero technologií
Požadavky na úplné údaje týkající se farmaceutické kvality	Požadavky na úplné údaje týkající se farmaceutické kvality plus další studie kvality srovnávající strukturu a biologickou účinnost biologicky podobného léčivého přípravku a referenčního léčivého přípravku
Vývoj založený na prokázání bioekvivalence (tj. důkaz toho, že generický léčivý přípravek i referenční léčivý přípravek uvolňují do těla léčivou látku ve stejném množství stejnou rychlostí za podobných podmínek)	Vývoj založený na prokázání biologické podobnosti za využití srovnávacích studií (rozsáhlé přímé porovnání („jedna ku jedné“) biologicky podobného léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem s cílem dokázat velkou podobnost jejich chemické struktury, biologické funkce, účinnosti, bezpečnosti a imunogenity)

Generický léčivý přípravek	Biologicky podobný léčivý přípravek
Požadavky na klinické údaje jsou především farmakokinetické studie bioekvivalence	Vedle srovnávacích farmakokinetických a farmakodynamických studií mohou být vyžadovány údaje o bezpečnosti a účinnosti, a to především u složitějších biologických léčivých přípravků
Všechny indikace schválené u referenčního léčivého přípravku lze udělit na základě prokázané bioekvivalence, aniž by bylo třeba předkládat další klinické údaje	Účinnost a bezpečnost musí být zdůvodněny v každé indikaci. Potvrzující klinická hodnocení biologicky podobného léčivého přípravku však obvykle nejsou třeba v každé indikaci, která byla u referenčního léčivého přípravku schválena. Po prokázání biologické podobnosti je možné extrapolovat údaje na další indikace za předpokladu, že dostupné vědecké důkazy zohledňují všechny specifické aspekty těchto indikací.



Vývoj a schvalování biologicky podobných léčivých přípravků v EU

Pevný regulační rámec pro biologicky podobné léčivé přípravky

Schvalování léčivých přípravků v EU probíhá v pevném právním rámci, v němž byl v roce 2004 zaveden speciální způsob schvalování biologicky podobných léčivých přípravků. EU je průkopnicí regulace biologicky podobných léčivých přípravků již od schválení prvního z nich (růstového hormonu somatotropinu) v roce 2006. Od té doby EU schválila nejvyšší počet biologicky podobných léčivých přípravků na světě, díky čemuž má nejširší zkušenosti s jejich užíváním a bezpečností.

Během let Evropská léková agentura vydala odborné pokyny s cílem pomoci subjektům v oblasti vývoje splňovat přísné požadavky pro schvalování biologicky podobných léčivých přípravků. Pokyny se aktualizují tak, aby jejich obsah držel krok s rychlým vývojem v oblasti biotechnologií a analytických věd, a odrážel se v nich rostoucí zkušenost s klinickým užitím.

Know-how získané za posledních deset let umožnilo regulačním orgánům EU integrovat znalosti založené na zkušenosti s původním vědeckým konceptem. Přispělo tak k vytvoření současné podoby požadavků pro schválení.

Proces schvalování biologicky podobných léčivých přípravků v EU

Všechny léčivé přípravky, při jejichž výrobě se využívají biotechnologie, a ty, které jsou určeny pro specifické indikace (např. rakovina, neurodegenerativní a autoimunitní onemocnění), musí v EU schválit Evropská léková agentura (prostřednictvím tzv. „centralizované procedury“). Téměř všechny biologicky podobné léčivé

přípravky schválené k užívání v EU byly schváleny centralizovaně, neboť se při jejich výrobě využívají biotechnologie. Některé biologicky podobné léčivé přípravky mohou být schváleny na národní úrovni, například některé hepariny s nízkou molekulární hmotností získané ze střevní sliznice prasat.

Požádá-li farmaceutická společnost Evropskou lékovou agenturu o registraci, registrační dokumentaci hodnotí výbory Evropské lékové agentury specializované na humánní léčivé přípravky a bezpečnost (CHMP a PRAC), dále odborníci EU na biologické léčivé přípravky (pracovní skupina pro biologické léčivé přípravky) a specialisté na biologicky podobné léčivé přípravky (pracovní skupina pro biologicky podobné léčivé přípravky).

Výsledkem posuzování výsledků ze strany EMA je odborné stanovisko, které se následně zasílá Evropské komisi, která nakonec udělí registraci pro celou EU.

Požadavky na dokumentaci ke schválení: vědecky sestavený balíček

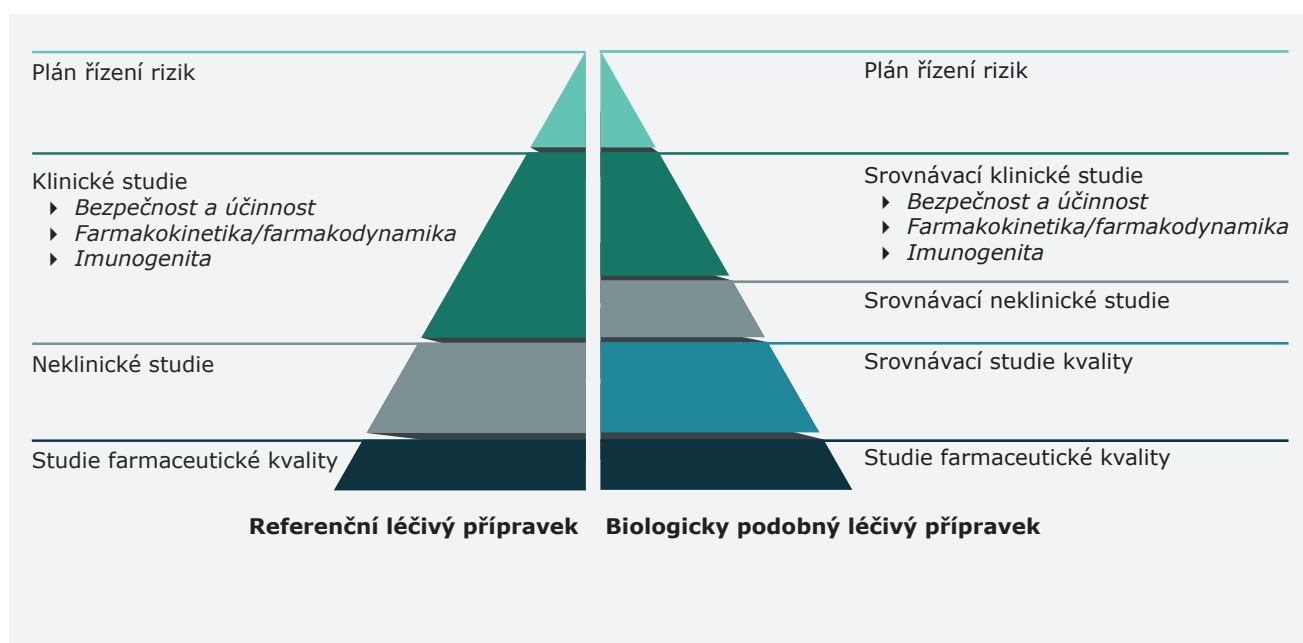
Léčivé přípravky jsou schváleny, pokud studie jejich farmaceutické kvality, bezpečnosti a účinnosti přesvědčivě prokazují, že přínosy léčivého přípravku převažují nad riziky („pozitivní poměr přínosů a rizik“). U jakéhokoli biologického léčivého přípravku s novou léčivou látkou se pozitivní poměr přínosů a rizik zjišťuje především na základě důkazů bezpečnosti a účinnosti z pivotních hodnocení na člověku (obrázek 4) podložených spolehlivými údaji o farmaceutické kvalitě a neklinickými údaji.

U biologicky podobných léčivých přípravků je pozitivní poměr přínosů a rizik založen na prokázání biologické podobnosti, tj. toho, že léčivá látka je velmi podobná referenčnímu léčivému přípravku (obrázek 4). Toho se dosahuje prostřednictvím

rozsáhlých studií srovnatelnosti s referenčním léčivým přípravkem (obrázek 5) a na základě spolehlivých údajů o farmaceutické kvalitě. Prokázáním velké podobnosti s referenčním léčivým přípravkem lze u biologicky podobného léčivého přípravku vycházet ze zkušenosti s účinností a bezpečností získanou s referenčním léčivým přípravkem.

V tabulce 4 je uveden přehled vývoje biologicky podobných léčivých přípravků ve srovnání s vývojem referenčních léčivých přípravků.

Obrázek 4. Srovnání požadavků na údaje pro schvalování biologicky podobných léčivých přípravků a referenčních léčivých přípravků medicíny



Neklinické a klinické údaje potřebné ke schválení biologicky podobného léčivého přípravku se liší od těch, které jsou třeba u biologického léčivého přípravku s novou léčivou látkou.

Je tomu tak proto, že prokázáním biologické podobnosti je možné se z hlediska bezpečnosti a účinnosti biologicky podobných léčivých přípravků spolehnout na zkušenost s referenčními léčivými přípravky.

Tabulka 4. Přehled vývoje biologicky podobného léčivého přípravku ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem

Biologický léčivý přípravek s novou léčivou látkou (např. referenční léčivý přípravek)	Biologicky podobný léčivý přípravek
Žádné předchozí poznatky ohledně bezpečnosti a účinnosti	Vychází z poznatků ohledně bezpečnosti a účinnosti získaných během let klinického užívání referenčního léčivého přípravku
Vývoj se zaměřuje na prokázání bezpečnosti a účinnosti přímo u pacientů	Cílem vývoje je prokázání srovnatelné bezpečnosti a účinnosti na základě biologické podobnosti
Srovnávací studie pouze při změnách ve výrobě v průběhu vývoje (např. výroba větších šarží pro klinická hodnocení)	Rozsáhlé srovnávací studie s referenčními léčivými přípravky
Úplné neklinické údaje (farmakologie a toxikologie)	Množství neklinických údajů dáno výsledky studií kvality
Běžná klinická hodnocení pro prokázání účinnosti a bezpečnosti ve všech nárokových léčebných indikacích	Srovnávací klinická hodnocení pro vyloučení klinicky významných rozdílů
Hodnocení koncipována především tak, aby bylo možné srovnání s placebem nebo se současnou standardní terapií za využití „tvrdých“ cílových ukazatelů (např. dlouhodobé výsledky, úmrtnost, strukturální poškození) za účelem prokázání přínosu relevantní patientské populace.	Hodnocení koncipována především tak, aby bylo možné prokázat klinickou rovnocennost s referenčním léčivým přípravkem za využití citlivých cílových ukazatelů v relevantní patientské populaci, u níž lze zjistit s přípravkem spojené rozdíly v klinickém účinku
Pozitivní poměr přínosů a rizik zjištěný zejména na základě studií bezpečnosti a účinnosti v základním souboru	Pozitivní poměr přínosů a rizik založený na prokázání biologické podobnosti (za využití srovnávacích studií)

Stejné standardy farmaceutické kvality pro všechny léčivé přípravky

Firmy vyvíjející léčivé přípravky v EU, včetně biologicky podobných léčivých přípravků, musí na základě rozsáhlé dokumentace prokázat, že je léčivý přípravek vyroben v souladu s dohodnutými standardy a že je vhodný pro určené klinické používání (známé pod pojmem „farmaceutická kvalita“).

Studie k prokázání farmaceutické kvality by měly poskytovat podrobné informace o:

- ▶ strukturální charakterizaci a dalších fyzikálně-chemických vlastnostech
- ▶ čistotě (stopy reziduí z výrobního procesu musí být kontrolovány a nesmí překročit přijatelnou úroveň)
- ▶ biologické účinnosti
- ▶ pomocných látkách a výchozích surovinách
- ▶ síle a složení
- ▶ kontrole výrobního procesu (aby bylo zaručeno, že léčivá látka i konečný přípravek budou vyhovovat specifikacím)
- ▶ stabilitě léčivé látky a konečného přípravku během doby použitelnosti za stanovených podmínek skladování

Srovnávací studie: základní kámen vývoje biologicky podobných léčivých přípravků

Vývoj biologicky podobných léčivých přípravků z velké části vychází ze „srovnávacích studií“, na jejichž základě se zjišťuje biologická podobnost s referenčním léčivým přípravkem. Součástí je rozsáhlé přímé porovnání („jedna ku jedné“) biologicky podobného léčivého přípravku a referenčního léčivého přípravku (obrázek 5).

Srovnatelnost je považována za proces, který se skládá z několika kroků a je každému přípravku ušitý na míru (obrázek 5), přičemž poznatky z původních srovnávacích studií kvality¹ (1. krok) jsou využity k určení rozsahu a druhu neklinických (2. krok) a klinických studií² (3. krok), jež jsou nezbytné pro další krok ve vývoji, a to vždy s cílem vyloučit rozdíly v klinickém účinku mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem.

Srovnatelnost je zavedeným vědeckým principem v regulační oblasti: rozsáhlými srovnávacími studiemi kvality lze dokázat, že fyzikálně-chemické vlastnosti a biologická účinnost jsou velmi podobné.

Srovnávacími klinickými a neklinickými studiemi, které jsou podkladem pro schválení biologicky podobného léčivého přípravku, lze vyloučit rozdíly, které mohou ovlivnit bezpečnost a účinnost léčivého přípravku.

1. krok: Srovnávací studie kvality

Studie *in vitro* srovnávají proteinovou strukturu a biologickou aktivitu za využití citlivých technik schopných zjistit mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem mírné rozdíly s klinickou relevancí. Tyto studie jsou při zjišťování takových rozdílů mnohem citlivější než klinická hodnocení, neboť mezi lidskými subjekty účastníky se hodnocení se také často vyskytuje variabilita. Rozdíly, které mohou mít vliv na klinickou bezpečnost, účinnost nebo imunogenitu, je třeba dále zkoumat (např. v rámci srovnávacích neklinických nebo klinických studií, 2. a 3. krok).

2. krok: Srovnávací neklinické studie

Tyto studie zahrnují farmakodynamické studie *in vitro*, které zkoumají vazbu a aktivaci (nebo inhibici) fyziologicky aktivních cílových míst a bezprostřední

fyziologické účinky v buňkách. Farmakodynamické studie *in vivo* (na zvířecích modelech) se provádějí pouze tehdy, když neexistuje vhodný model *in vitro*. Toxikologické studie *in vivo* jsou nezbytné pouze v jistých případech, například tehdy, když je biologicky podobný léčivý přípravek vyráběn v novém druhu buňky či organismu, nebo tehdy, když složení obsahuje nové pomocné látky, které dříve nebyly užity v léčivých přípravcích.

3. krok: Srovnávací klinické studie

Cílem studií na člověku není prokázání bezpečnosti a účinnosti u pacientů, neboť to už bylo zjištěno u referenčního léčivého přípravku. Klinická hodnocení jsou koncipována tak, aby potvrdila biologickou podobnost a poskytla odpovědi na jakékoli otevřené otázky z dřívějších analytických nebo funkčních studií.

Obrázek 5. Vývoj biologicky podobných léčivých přípravků je srovnávací a skládá se z několika kroků



Schvalování biologicky podobných léčivých přípravků staví na stávajících vědeckých poznatcích o bezpečnosti a účinnosti referenčních léčivých přípravků získaných během klinického používání, je tedy zapotřebí menšího množství klinických údajů.

Z odborného hlediska a z hlediska regulace není třeba znovu opakovat celý program klinického vývoje referenčního léčivého přípravku. To znamená, že pacienti ani zdraví dobrovolníci nebudou podrobováni zbytečným klinickým hodnocením.

Srovnatelnost: vědecký princip využívaný běžně poté, co dojde ke změnám ve výrobě léčivých přípravků, které jsou již na trhu

Srovnatelnost není novým regulačním konceptem, nýbrž zavedeným vědeckým principem, kterého se již celá desetiletí využívá při výrobě léčivých přípravků vyráběných pomocí biotechnologií^{3,4,5}.

Je pravděpodobné, že firmy vyrábějící biologické léčivé přípravky výrobní proces během obchodního cyklu přípravku několikrát upraví či zlepší (např. navýšením objemu výroby). Šarže přípravku před změnou a po změně výrobního procesu jsou srovnávány; takto prokázaná konzistence vylučuje změny v účinnosti a bezpečnosti.

Změnu ve výrobním procesu musí vždy schválit regulační orgány. Rozsah srovnávacích studií nezbytných po změně ve výrobě biologického léčivého přípravku závisí na předpokládaném dopadu na kvalitu, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku. Většinou postačují analytická data a funkční údaje, přičemž klinické studie na dokázání bezpečnosti a účinnosti nejsou třeba (tabulka 5, scénář 1 a 2). Klinická hodnocení jsou třeba jen v případě, že je očekáván dopad na bezpečnost a účinnost (scénář 3).

Tabulka 5. Srovnávací studie nezbytné po změnách ve výrobním procesu léčivého přípravku vyráběného pomocí biotechnologií

Druh změny ve výrobě	Předpokládaný dopad	Nezbytné srovnávací studie
1. Drobná změna (např. přidání citlivější testovací metody pro charakterizaci léčivé látky)	Nemá vliv na farmaceutickou kvalitu léčivého přípravku (žádný dopad na specifikace přípravku)	Omezené fyzikálně-chemické studie srovnávající šarže před změnou a po ní
2. Významná změna (např. změna buněčného systému užitého při výrobě léčivé látky)	Může ovlivnit charakteristiku nebo specifikace přípravku, ale neočekává se vliv na bezpečnost ani účinnost	Rozsáhlé fyzikálně-chemické a funkční studie <i>in vitro</i>
3. Velká změna (např. jisté změny ve složení nebo výrobě léčivého přípravku)	Může mít vliv na bezpečnost nebo účinnost	Rozsáhlé fyzikálně-chemické a funkční studie <i>in vitro</i> doplněné dle potřeby neklinickými a klinickými studiemi

U většiny široce používaných biologických léčivých přípravků na trhu došlo již k několika změnám ve výrobním procesu a tyto změny mají často za následek drobné rozdíly od původně schválené verze nebo verze užití při klinických hodnoceních, které byly předloženy ke schválení.

Regulační orgány získaly rozsáhlé zkušenosti, z nichž lze učinit závěr, že takové rozdíly neovlivňují kvalitu, bezpečnost ani účinnost léčivého přípravku.

Srovnávací hodnocení jsou koncipována tak, aby na jejich základě bylo možné potvrdit biologickou podobnost a klinický účinek.

Srovnání biologicky podobného léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem zahrnuje rozsáhlé srovnávací studie nutné ke zhodnocení jakéhokoli možného vlivu na bezpečnost a účinnost. Tento přístup odpovídá situaci, kdy jsou v procesu výroby léčivého přípravku vyráběného pomocí biotechnologií zavedeny velké změny (scénář 3 v tabulce 5).

Klinická hodnocení biologicky podobných léčivých přípravků nemusí zahrnovat všechny pivotní studie k prokázání bezpečnosti a účinnosti na člověku provedené u referenčních léčivých přípravků.

Komparativní klinická hodnocení jsou specificky koncipována tak, aby na jejich základě bylo možné vyloučit klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem a potvrdit biologickou podobnost.

Při koncipování srovnávacích klinických hodnocení je třeba uvážit jisté klíčové aspekty:

- ▶ Cílem je vyloučit potenciální rozdíly spojené s přípravkem, které by mohly mít vliv na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, a to včetně imunogenity.
- ▶ Farmakokinetické studie by měly být prováděny u homogenní a citlivé populace (zdraví dobrovolníci nebo pacienti), aby mohly být zjištěny jakékoli možné rozdíly mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a jeho referenčním léčivým přípravkem. Zdravé dobrovolníky lze zvolit tehdy, představují-li nejvhodnější základní soubor ke zjištění takových rozdílů a není-li problémem toxicita léčivého přípravku.
- ▶ Ke srovnání farmakologických účinků by měl být vybrán citlivý cílový ukazatel, na němž bude možné zjistit rozdíly konkrétního přípravku.
- ▶ Cílové ukazatele měřící farmakodynamické působení („farmakodynamické ukazatele“) lze využít, pokud jsou k dispozici a pokud jsou pro klinický účinek léčivého přípravku relevantní. V mnoha situacích jsou tyto cílové ukazatele při zjišťování potenciálních rozdílů mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem citlivější než klinické výsledky. Farmakodynamické ukazatele jsou obvykle založeny na laboratorních testech. Může se jednat např. o:
 - ▶ rychlost infuze glukózy ve studii glykemického clampu u biologicky podobných inzulinů (namísto měření HbA1c nebo dlouhodobých následků diabetu)
 - ▶ absolutní počet neutrofilů u biologicky podobného faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (namísto počtu závažných infekcí)
 - ▶ počet oocytů získaných během oplodnění *in vitro* u biologicky podobného hormonu stimulujícího folikuly (namísto těhotenství nebo narození živého dítěte)
- ▶ Pokud neexistují vhodné farmakodynamické cílové ukazatele, je obecně třeba provést klinické

hodnocení účinnosti, které srovná biologicky podobný léčivý přípravek s referenčním léčivým přípravkem. Toto hodnocení by mělo využívat příslušných prostředků, mělo by být randomizované, paralelně uspořádané a nejlépe dvojité slepé a mělo by využívat cílové ukazatele týkající se účinnosti. Tyto cílové ukazatele by v ideálním případě měly měřit farmakologickou účinnost léčivého přípravku a měly by být méně ovlivněny faktory souvisejícími s pacienty nebo chorobami.

- ▶ U primárního cílového ukazatele pro účinnost by měl být zvolen adekvátní limit rovnocennosti. Limity jsou stanovovány na základě poznatků o účinnosti referenčního léčivého přípravku a na základě klinického úsudku. Limity rovnocennosti se stanovují specificky pro zkoumanou indikaci a záleží na zvoleném cílovém ukazateli. Měly by představovat největší rozdíl v účinnosti, který

by v klinické praxi neměl význam. Rozdíly ve zpracování spadající do tohoto rozsahu by tedy byly přijatelné, neboť nemají žádnou klinickou relevanci. Principy výběru limitu rovnocennosti se nepoužívají jen pro testování biologicky podobných léčivých přípravků: využívají se běžně v klinických hodnoceních, která srovnávají léčebné alternativy, nebo takových, která srovnávají stejný léčivý přípravek před změnami ve výrobě s potenciálním klinickým účinkem a po nich³.

- ▶ Stejně jako u všech ostatních klinických hodnocení, i zde musí být dodrženy všechny právní požadavky (např. správná klinická praxe).

Rozsah klinických studií nezbytných pro schválení záleží na několika faktorech, včetně těch, které jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Faktory ovlivňující počet a druh klinických studií, které je nutné provést před schválením

Určující faktor	Důvod různého množství/druhu požadovaných údajů
Složitost molekuly a dostupnost srovnávacích údajů	<p>Jde-li o jednodušší molekuly s prokázaným účinkem (např. filgrastim) a jsou-li srovnávací údaje o kvalitě spolehlivé, může postačovat srovnání účinku biologicky podobného léčivého přípravku a referenčního léčivého přípravku na základě farmakokinetických a farmakodynamických studií na zdravých dobrovolnících.</p> <p>U větších molekul (např. monoklonálních protilátek), je obvykle požadována srovnávací studie na pacientech využívající běžný cílový ukazatel klinické účinnosti, i kdyžpokud jsou poskytnuty spolehlivé srovnávací údaje o kvalitě a <i>in vitro</i>.</p>
Dostupnost farmakodynamického cílového ukazatele, který koreluje s účinností	Pokud farmakodynamický cílový ukazatel koreluje s klinickým přínosem, běžné cílové ukazatele klinické účinnosti nejsou obecně potřeba.

Určující faktor	Důvod různého množství/druhu požadovaných údajů
Bezpečnost referenčního léčivého přípravku nebo farmakologické skupiny	Údaje o bezpečnosti se sbírají během celého programu klinického vývoje, a to včetně farmakokinetických a farmakodynamických studií. Množství údajů obvykle záleží na druhu a závažnosti bezpečnostních rizik zjištěných u referenčního léčivého přípravku. Nežádoucí účinky související s farmakologickým účinkem lze v zásadě očekávat v podobné četnosti u biologicky podobného léčivého přípravku i u referenčního přípravku, za předpokladu, že jsou funkční, analytické, farmakokinetické, farmakodynamické údaje a srovnávací údaje o účinnosti spolehlivé.
Potenciál pro imunogenitu	Prvním krokem při hodnocení potenciálu pro imunogenitu jsou analytické studie. K nim jsou navíc obecně požadovány klinické údaje o imunogenitě, přičemž studie na zvířatech mají při předvídání lidské imunitní reakce omezenou hodnotu.
Možnost extrapolace na jiné indikace	<p>Indikace referenčního léčivého přípravku mohou být schváleny u biologicky podobného léčivého přípravku i bez specifických klinických údajů získaných u biologicky podobného léčivého přípravku („extrapolace indikací“). To je přijatelné v případě, že veškeré vědecké důkazy dostupné ze srovnávacích studií zjistily biologickou podobnost a mohou vyhovět specifickým požadavkům „extrapolovaných“ indikací (např. způsob účinku, potenciálně jedinečné aspekty týkající se bezpečnosti nebo imunogenity).</p> <p>Extrapolace údajů na další indikace vždy vychází ze spolehlivých fyzikálně-chemických studií a studií <i>in vitro</i>, jejichž prostřednictvím se hodnotí všechny možné mechanismy účinku.</p>

Imunogenita

Imunogenita se u biologických léčivých přípravků zkoumá vždy^{6, 7}. Je tomu tak z důvodu základní schopnosti proteinů a jiných biologických léčivých přípravků způsobovat nechtěnou imunitní reakci, která by mohla ve vzácných případech zapříčinit závažný nežádoucí účinek (např. anafylaxi nebo pozdní přecitlivělost) nebo sníženou účinnost.

Klíčové úvahy o potenciální imunogenitě biologických léčivých přípravků

Ačkoli by imunogenita mohla být potenciálním rizikem u všech biologických léčivých přípravků, je třeba uvážit několik důležitých bodů:

Imunogenita sama o sobě není bezpečnostním rizikem

Závažné příznaky z důvodu zvýšené imunitní reakce jsou velmi vzácné a imunitní reakce na biologický léčivý přípravek nejčastěji není spojena s klinickými následky (např. protilátky proti léčivým přípravkům mohou být přechodné).

Povaha imunitních reakcí záleží na mnoha faktorech

Imunogenitu mohou ovlivnit charakteristiky přípravku (např. změny struktury proteinu, ke kterým může dojít během nevhodného skladování nebo při přepravě, nebo mohou proteiny vytvářet shluky), ale také faktory související s léčbou (např. riziko může být rozdílné mezi subkutánním a nitrožilním podáním nebo mezi průběžným a intermitentním léčebným režimem) a faktory související s pacientem či chorobou. (např. věk, genetický a imunitní stav nebo souběžná léčba).

Poškozující imunogenita po změnách ve výrobě nebo po výměně medikace není pravděpodobná.

Mnoho biologických léčivých přípravků je určeno pro dlouhodobé zvládání chronických stavů, a pacientovi tak mohou být v průběhu času podávány biologické léčivé přípravky s mírnými rozdíly.

Ze zkušeností vyplývá, že poškozující imunitní reakce po změně ve výrobním procesu biologického léčivého přípravku je nepravděpodobná, neboť srovnávací studie prokázují, že šarže z nového procesu je stejné kvality a prosta nečistot a shluků, které mohou vyvolat imunogenitu⁸.

Rovněž neexistuje důvod se domnívat, že bychom měli poškozující imunogenitu očekávat po změně medikace mezi velmi podobnými biologickými léčivými přípravky⁸.

Imunogenita je po uvedení přípravku na trh vždy monitorována.

Imunogenitu biologických léčivých přípravků po uvedení léčivého přípravku na trh vždy monitorují regulační orgány. To je obzvláště důležité pro získání poznatků o vzácných imunitních reakcích, které lze zjistit pouze po dlouhém období sledování velkého počtu pacientů.

Údaje o imunogenitě nezbytné pro schválení biologicky podobného léčivého přípravku

U biologických léčivých přípravků se obecně požadují klinické studie imunogenity. V případě monoklonálních protilátek jsou požadovány vždy, neboť je obtížnější odhadnout výskyt nechtěné imunogenity, typ imunitní reakce nebo klinické následky. Takové studie sledují krátkodobé imunitní reakce (např. reakce spojené s infuzí) i dlouhodobé imunitní reakce (např. opožděná reakce z důvodu vyvíjející se imunitní reakce).

Údaje o imunogenitě požadované pro schválení zahrnují výskyt, titer a perzistenci protilátek vůči biologickému léčivému přípravku, neutralizační testy (neboť neutralizace protilátek může snížit účinek léčivého přípravku), hodnocení klinického dopadu a opatření na řízení potenciálního rizika imunogenity (např. speciální monitorování nežádoucích účinků způsobených imunitní odpovědí nebo užívání souběžné medikace pro zmírnění reakcí na infuzi).

Množství a typ údajů obecně záleží na několika faktorech, a to včetně:

- ▶ druhu biologického léčivého přípravku a jeho zamýšleného použití.
- ▶ charakteristiky přípravku: velká většina studií imunogenity se zaměřuje na to, jak rozdíly na úrovni přípravku mohou ovlivnit imunitní reakci. Zahrnují zkoumání změn struktury nebo mírné variability proteinu (mikroheterogenity) nebo toho, jak by mohlo dojít ke shlukování proteinů z důvodu přítomnosti příbuzných látek nebo látek uvolněných z obalu.

- ▶ dříve získaných poznatků o imunogenitě: u biologických léčivých přípravků s nízkým profilem imunogenity (např. filgrastim) se obvykle u pacientů opakovaně testuje přítomnost protilátek na začátku a na konci klinické studie, přičemž následuje krátké období sledování a rutinní farmakovigilanční opatření k řízení jakéhokoli potenciálního rizika. V případech, ve kterých byly zaznamenány klinicky relevantní imunogenní reakce (např. u epoetinů), je testování imunogenity častější; nastupuje delší období sledování pacienta se zesíleným klinickým monitorováním a mohou být nutné zvláštní studie po uvedení na trh.

Extrapolace

Pokud je biologicky podobný léčivý přípravek velmi podobný referenčnímu léčivému přípravku a má srovnatelnou bezpečnost a účinnost v jedné léčebné indikaci, mohou být údaje o bezpečnosti a účinnosti extrapolovány na další indikace schválené pro referenční léčivý přípravek. To znamená, že u biologicky podobného léčivého přípravku je v jistých indikacích třeba provést méně klinických hodnocení nebo dokonce vůbec žádná. Extrapolace údajů na další indikace je vždy podložena vědeckými důkazy získanými v rámci spolehlivých srovnávacích studií (studie kvality, neklinické a klinické studie).

Extrapolace je zavedeným vědeckým principem, který se využívá už mnoho let⁹, například tehdy, když výrobní proces biologického léčivého přípravku s několika schválenými indikacemi projde velkými změnami (např. nový výrobní závod nebo vývoj nové lékové formy). Potenciální účinek těchto změn na klinický účinek biologického léčivého přípravku se pečlivě hodnotí prostřednictvím srovnávacích studií (především studií kvality a *in vitro*). Pokud jsou nezbytné klinické studie, provádí se pro jednu relevantní indikaci. Na základě veškerých těchto údajů je obvykle možná extrapolace na další indikace.

Extrapolace není novým konceptem – jde o zavedený vědecký princip, který se běžně používá v případech, kdy výrobní proces biologických léčivých přípravků s několika schválenými indikacemi projde zásadními změnami.

Ve většině těchto případů schvalují regulační orgány změny ve výrobě na základě srovnávacích studií a klinická hodnocení se již neopakují pro všechny indikace.

Kritéria extrapolace

Než je možné schválit indikaci biologicky podobného léčivého účinku na základě extrapolovaných údajů o bezpečnosti a účinnosti, je třeba zvážit tyto faktory:

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku léčivé látky by měl být zprostředkován v původní i extrapolované indikaci stejným receptorem / stejnými receptory.

Pokud je mechanismus účinku léčivé látky složitý a zahrnuje několik receptorů nebo vazebných míst (jak je tomu často u monoklonálních protilátek), může být obtížné zjistit přínos každého receptoru nebo vazebného místa ke každé indikaci. V takovém případě je třeba provést další studie (neklinické nebo klinické) na důkaz toho, že se biologicky podobný léčivý přípravek a referenční léčivý přípravek chovají v extrapolované indikaci podobně.

Relevantní vzorek populace

Rozsáhlé srovnávací studie musí prokázat, že biologicky podobný léčivý přípravek je velmi podobný referenčnímu léčivému přípravku (prostřednictvím údajů o bezpečnosti, účinnosti a imunogenitě), a to v klíčové indikaci v takovém vzorku populace, v němž je možné zjistit potenciální rozdíly v klinickém účinku.

Extrapolace napříč různými klinickými oblastmi

Údaje související s danou indikací (např. revmatoidní artritida) nemusí být přímo použitelné z hlediska bezpečnosti nebo účinnosti u indikace spadající do jiné terapeutické oblasti, v níž se může lišit způsob účinku, dávkování nebo farmakokinetika (např. v onkologii). V takovém případě mohou být třeba další studie.

Extrapolace údajů o bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti lze extrapolovat pouze tehdy, když byl u biologicky podobného

léčivého přípravku v jedné léčebné indikaci zjištěn srovnatelný bezpečnostní profil. Pokud je srovnatelnost prokázána na strukturální, funkční, farmakokinetické a farmakodynamické úrovni a účinnost je rovněž srovnatelná, pak je možné očekávat, že nežádoucí účinky způsobené farmakologickým účinkem biologicky podobného léčivého přípravku budou stejné a nastanou podobně často.

Extrapolace údajů o imunogenitě

Extrapolace údajů o imunogenitě není automatická, neboť si vždy vyžaduje zdůvodnění. Je tomu tak proto, že pro imunogenitu je určujících faktorů více než jen charakteristiky spojené s přípravkem. Je rovněž nutné uvážit faktory související s pacientem (věk, stav imunitního systému), chorobami (komorbidita, souběžná léčba) nebo faktory spojené s léčbou (cesta podání, doba, po kterou je pacient přípravku vystaven).

Odborná kritéria pro extrapolaci údajů o účinnosti a bezpečnosti stojí na více než desetileté zkušenosti bezpečného a účinného užívání biologicky podobných léčivých přípravků v EU.

Extrapolace je rovněž opřena o rozsáhlou zkušenost regulačních orgánů s běžným hodnocením změn ve výrobě biologických léčivých přípravků, nejčastěji bez potřeby opakovat klinické studie pro všechny indikace.

Předepisující osoby mohou biologickým léčivým přípravkům (včetně biologicky podobných léčivých přípravků) důvěřovat u všech schválených indikací, neboť všechny schválené indikace léčivých přípravků jsou udělovány na základě vědeckých důkazů.

Bezpečnost biologicky podobných léčivých přípravků

Obecné úvahy k bezpečnosti biologicky podobných léčivých přípravků

Od zavedení prvního biologicky podobného léčivého přípravku do klinického užívání v roce 2006 se v EU schvaluje a bezpečně užívá rostoucí počet biologicky podobných léčivých přípravků.

Kromě reakcí imunologické povahy lze většinu nežádoucích účinků léčivého přípravku odhadnout z farmakologického účinku a dochází k nim u referenčního léčivého přípravku i u biologicky podobného léčivého přípravku (např. vysoká úroveň hemoglobinu u epoetinů). Z více než [50 biologicky podobných léčivých přípravků](#) dosud schválených v EU nebyl z důvodů bezpečnosti nebo účinnosti stažen ani pozastaven žádný.

Během posledních deseti let nezjistil monitorovací systém EU pro otázky bezpečnosti žádné relevantní rozdíly v povaze, závažnosti ani četnosti nežádoucích účinků mezi biologicky podobnými léčivými přípravky a jejich referenčními léčivými přípravky.

Monitorování bezpečnosti všech biologických léčivých přípravků, včetně biologicky podobných léčivých přípravků

Spolehlivý regulační rámec pro zajištění bezpečnosti pacienta

EU má zavedený systém pro monitorování, hlášení, hodnocení a prevenci nežádoucích účinků u všech léčivých přípravků, a to včetně všech biologických léčivých přípravků. Regulační orgány průběžně hodnotí poměr rizika a přínosů všech léčivých přípravků a zavádí nezbytná regulační opatření (např. přidávání nových upozornění v informacích

o přípravku nebo omezování užití) na ochranu veřejného zdraví.

Stejné monitorování bezpečnosti všech biologických léčivých přípravků

Monitorování bezpečnosti biologicky podobných léčivých přípravků podléhá stejným požadavkům, jaké platí pro všechny biologické léčivé přípravky¹⁰. Neexistuje žádný specifický požadavek pouze pro biologicky podobné léčivé přípravky.

Vždy existuje plán řízení rizik

Firmy, které žádají o registraci v EU, musí pro každý nový léčivý přípravek, včetně biologických léčivých přípravků, předložit plán řízení rizik. Plán řízení rizik speciálně vytvořený pro každý přípravek zahrnuje plán farmakovigilance a opatření na minimalizaci rizik, a to za účelem zjištění, charakterizace a minimalizace významných rizik daného léčivého přípravku. Plán řízení rizik biologicky podobného léčivého přípravku vychází z poznatků a zkušeností získaných u referenčního léčivého přípravku.

U všech léčivých přípravků schválených v EU mohou být vedle podmínek užívání uvedených v informacích o přípravku potřeba další opatření k řízení určitého známého rizika (např. vzdělávací brožury, letáky s upozorněním pro pacienty nebo zařazení pacientů do registrů). Je-li u referenčního léčivého přípravku uplatňováno nové opatření (např. vzdělávací materiál), je třeba jeho zavedení zvážit i u biologicky podobného léčivého přípravku.

Studie bezpečnosti po uvedení na trh

Studie po uvedení na trh umožňují monitorovat známá rizika i zjišťovat vzácné nežádoucí účinky léčivého přípravku, které se objeví až poté, co bylo léčbě podrobena velké množství pacientů po dlouhou dobu. Proto mohou regulační orgány při schválení přípravku firmě stanovit povinnost provést

poregistrační studii bezpečnosti. To také zavazuje firmu studii zaregistrovat ve veřejně přístupném registru EU PAS: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kritéria pro rozhodování, zda je třeba provést poregistrační studii bezpečnosti, jsou stejná pro všechny léčivé přípravky, včetně biologicky podobných léčivých přípravků a jejich referenčních léčivých přípravků. Pokud byla vyžádána poregistrační studie bezpečnosti u referenčního léčivého přípravku, bude za normálních okolností vyžádána také u biologicky podobného léčivého přípravku.

Sběr spontánních nežádoucích účinků léčivého přípravku a podávání pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Firmy uvádějící na trh biologicky podobné léčivé přípravky musí shromažďovat veškerá hlášení o podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku a pravidelně předkládat regulačním orgánům aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), tak jako u všech léčivých přípravků. Regulační orgány přezkoumají zprávy s cílem objevit známky možného nežádoucího účinku. Je-li taková podezřelá známka zaznamenána, zhodnotí ji odborné výbory Evropské lékové agentury a rozhodnou, zda je nezbytné podniknout nějaké kroky.

Další sledování a černý trojúhelník

Všechny nové léčivé přípravky jsou po uvedení na trh pečlivě sledovány. Biologické léčivé přípravky schválené po 1. lednu 2011 podléhají tzv. „dalšímu sledování“ a jsou uvedeny na seznamu léčivých přípravků, které jsou "dále sledovány". Tento seznam obsahuje léčivé přípravky registrované v

EU, které regulační orgány monitorují obzvláště pečlivě, například proto, že léčivá látka je na trhu nová nebo že existují pouze omezené údaje o dlouhodobém užívání. V takovém případě jsou takto pečlivě monitorovány zejména v prvních letech po schválení.

Symbol černého trojúhelníku označuje léčivé přípravky, které podléhají dalšímu sledování. Je uveden v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci, a to spolu s větou:

„Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování“

Další sledování vede zdravotnické pracovníky a pacienty k tomu, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky nových léčivých přípravků. To umožňuje rychlou identifikaci a analýzu informací o daném léčivém přípravku, a tím rozšíření poznatků získaných během klinických hodnocení. Je-li biologický léčivý přípravek (nebo biologicky podobný léčivý přípravek) označen černým trojúhelníkem, nemusí to nutně znamenat, že u něj existují další bezpečnostní rizika.

Monitorování dlouhodobých nebo po dlouhou dobu latentních nežádoucích účinků

Monitorování bezpečnosti dlouhodobých nebo po dlouhou dobu latentních nežádoucích účinků u biologických léčivých přípravků se řídí stejnými principy jako u léčivých přípravků s malými molekulami.

Zjištění a charakterizace dlouhodobých nežádoucích účinků biologických léčivých přípravků za využití pouhého spontánního hlášení však může být obtížné. V některých případech tak mohou být nezbytné další farmakovigilanční činnosti (např. zařazení pacientů do registrů).



Sledovatelnost: význam identifikace biologických léčivých přípravků podle obchodního názvu a čísla šarže

Důležitým požadavkem v souvislosti s monitorováním bezpečnosti všech biologických léčivých přípravků je potřeba sledovatelnosti přípravků a šarží během klinického užívání, a to na všech úrovních

dodavatelského řetězce¹⁰. Začíná uvedením léčivého přípravku do oběhu a pokračuje přes postup celým dodavatelským řetězcem až po chvíli, kdy je léčivý přípravek podán pacientovi.

V souladu s právem EU musí mít každý léčivý přípravek obchodní název spolu s názvem léčivé látky (tj. mezinárodní nechráněný název neboli INN, který přiděluje Světová zdravotnická organizace).

V zájmu identifikace a sledovatelnosti biologických léčivých přípravků v EU musí být léčivé přípravky odlišeny obchodním názvem a číslem šarže, přičemž je toto obzvláště důležité v případech, kdy na trhu existuje více než jeden léčivý přípravek se stejným INN. Tak je v souladu s požadavky EU na hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků zajištěna možnost správné identifikace léčivého přípravku v případě, že se objeví jakýkoli problém související s bezpečností konkrétního přípravku (nebo s imunogenitou).

Zdravotničtí pracovníci přispívají významným dílem k porozumění bezpečnostnímu profilu léčivého

přípravku během klinického užívání. Biologické léčivé přípravky jsou schvalovány na základě přijatelného bezpečnostního profilu a měly by být užívány v souladu s doporučeními v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. Pokud je u biologického léčivého přípravku zjištěno podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku, zdravotničtí pracovníci by ho měli nahlásit a dbát přitom na to, aby uvedli obchodní název a číslo šarže daného léčivého přípravku. Je důležité, aby zdravotničtí pracovníci hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinek biologicky podobného léčivého přípravku, a to i v případě, že reakce je již uvedena v souhrnu údajů o referenčním přípravku.

Obchodní název, INN a číslo šarže lze u biologického léčivého přípravku nalézt na obalu přípravku. Do souhrnu údajů o přípravku bylo předáno upozornění, které zdravotnickým pracovníkům připomíná, že musí do pacientových zdravotních záznamů zaznamenávat obchodní názvy a čísla šarží.

Jak mohou zdravotničtí pracovníci pomoci zlepšit farmakovigilanci biologických léčivých přípravků:

- ▶ *Je důležité, aby zdravotničtí pracovníci zaznamenávali obchodní jméno a číslo šarže léčivého přípravku na všech úrovních, a to i při výdeji a podání přípravku pacientům.*
- ▶ *Předepisující osoba by měla uvést obchodní název léčivého přípravku na receptu.*
- ▶ *Zdravotničtí pracovníci by měli dbát na to, aby bylo v souladu s místní praxí a národní legislativou v případě podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášeno obchodní jméno a číslo šarže.*
- ▶ *V případě, že je přípravek vydáván v lékárně, mělo by být obchodní jméno a číslo šarže biologického léčivého přípravku poskytnuto pacientovi.*
- ▶ *Pokud je pacientovi změněna léčba z jednoho biologického léčivého přípravku na jiný léčivý přípravek se stejnou léčivou látkou, je důležité zaznamenat obchodní název a číslo šarže každého z těchto léčivých přípravků.*
- ▶ *Zdravotničtí pracovníci by se měli obrátit na své národní regulační orgány pro léčivé přípravky s žádostí o radu ohledně způsobu hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku.*

Údaje uvedené v informacích o předepisování a v hodnotících zprávách biologicky podobných léčivých přípravků vypracovávaných Evropskou lékovou agenturou

Údaje pro předepisování: souhrn údajů o přípravku

Evropský souhrn údajů o přípravku obsahuje informace a doporučení, která zdravotnickým pracovníkům umožňují předepisovat léčivý přípravek a poskytovat pacientům poradenství ohledně jeho užívání.

V sekci 5.1 (farmakodynamické vlastnosti) souhrnu údajů o přípravku je biologicky podobný léčivý přípravek označen následujícím textem:

[Obchodní název] je biologicky podobný léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

V EU je znění souhrnu údajů o biologicky podobném léčivém přípravku v souladu se souhrnem údajů referenčního léčivého přípravku. V souhrnu údajů biologicky podobného léčivého přípravku se uvádí název léčivé látky (tj. INN), nikoli obchodní název referenčního léčivého přípravku. Podrobnosti o studiích provedených s biologicky podobným léčivým přípravkem i o obchodním názvu referenčního léčivého přípravku lze nalézt v hodnotící zprávě, kterou vypracovává Evropská léková agentura a která je k dispozici na webových stránkách agentury.

Biologicky podobný léčivý přípravek může být schválen pro všechny nebo jen některé registrované indikace referenčního léčivého přípravku, neboť se firma může rozhodnout nežádat o registraci pro všechny indikace tohoto referenčního léčivého přípravku. Zdravotničtí pracovníci by měli zkontrolovat, zda je biologicky podobný léčivý přípravek pro danou indikaci registrován.

Pokud firma nepožádá o registraci všech indikací referenčního léčivého přípravku, pak v souhrnu údajů o přípravku daného biologicky podobného léčivého pří-

pravku nejsou uvedeny údaje o účinnosti zbývajících indikací, jsou tam však uvedeny údaje o bezpečnosti.

Údaje o biologické podobnosti: publikovány v hodnotící zprávě

Evropská léková agentura u každého léčivého přípravku, který schválí, a to včetně biologicky podobných léčivých přípravků, publikuje řadu dokumentů známou pod pojmem „Evropská veřejná hodnotící zpráva (EPAR)“. Evropská veřejná hodnotící zpráva obsahuje vedle informací o přípravku (souhrnu údajů o přípravku, informací na obalu a příbalové informace) také hodnotící zprávy týkající se vědeckého hodnocení léčivého přípravku v době schvalování a v době, kdy byly provedeny zásadní poregistrační změny (např. pokud je přidána indikace).

V hodnotících zprávách se uvádí podrobnosti o tom, jak byl každý biologicky podobný léčivý přípravek vyvinut, a dále podrobnosti o srovnávacích studiích dokazujících biologickou podobnost. Ty obsahují informace o analytické a funkční srovnatelnosti, farmakokinetice, klinické srovnatelnosti a imunogenitě. Kde je to třeba, obsahuje hodnotící zpráva také vědecké zdůvodnění extrapolace údajů.

Do dubna 2017 bylo prostřednictvím Evropské lékové agentury pro užití v EU [schváleno více než 50 biologicky podobných léčivých přípravků](#). Hodnotící zprávy, které se jich týkají, lze najít na webových stránkách Evropské lékové agentury, a to na hlavní stránce každého z léčivých přípravků pod záložkou „assessment history“ (historie hodnocení).



Dopady dostupnosti biologicky podobných léčivých přípravků

Jakmile uplyne doba tržní ochrany referenčních léčivých přípravků (obvykle deset let), mohou firmy uvádět na trh schválené biologicky podobné léčivé přípravky. Zpravidla se předpokládá, že biologicky podobné léčivé přípravky uváděné na trh budou v nižší cenové hladině než jejich referenční léčivé přípravky. Očekává se tedy, že budou pro zdravotní systémy v EU méně nákladné. Důvodem je částečně upravený program vývoje, který staví na vědeckých poznatcích získaných u referenčního léčivého přípravku, a nevyžaduje tak opakování neklinických a klinických studií. Důvodem může být rovněž větší konkurence na trhu.

Ze zkušeností za posledních deset let¹¹ vyplývá, že hospodářská soutěž v oblasti biologicky podobných léčivých přípravků může pro zdravotní systémy EU znamenat přínos, neboť se očekává, že dostupnost většího množství alternativ v léčbělepší přístup pacientů k biologickým léčivým přípravkům s prokázanou farmaceutickou kvalitou.

Zaměnitelnost, výměna a substituce: povinnosti Evropské lékové agentury a členských států

Definice

V souvislosti s biologicky podobnými léčivými přípravky a referenčními léčivými přípravky je důležité, aby zdravotničtí pracovníci byli obeznámeni s terminologií, která se v EU využívá k označení zaměnitelnosti a substituční praxe.

Zaměnitelnost („interchangeability“) označuje možnost výměny jednoho léčivého přípravku za jiný léčivý přípravek, u kterého se očekává, že bude mít stejný klinický účinek. Může to znamenat nahrazení referenčního přípravku biologicky podobným léčivým přípravkem (nebo obráceně) nebo nahrazení jednoho biologicky podobného léčivého přípravku jiným. Toto nahrazení lze provést:

- ▶ **výměnou** („switching“), kdy se předepisující osoba rozhodne vyměnit jeden léčivý přípravek za jiný léčivý přípravek se stejným léčebným záměrem
- ▶ **substitucí** (automatickou), což je praxe, při níž je v lékárně vydán léčivý přípravek místo jiného ekvivalentního a zaměnitelného léčivého přípravku, aniž by došlo ke konzultaci s předepisující osobou.

Povinnosti Evropské lékové agentury a členských států

Když Evropská léková agentura provede odborné hodnocení biologicky podobného léčivého přípravku, takové hodnocení neobsahuje doporučení ohledně toho, zda je daný biologicky podobný léčivý přípravek zaměnitelný s referenčním léčivým přípravkem a zda je možné u něj provést změnu či substituci za biologicky podobný léčivý přípravek.

Rozhodnutí, zda povolit zaměnitelné užití a substituci referenčního biologického léčivého přípravku a biologicky podobného léčivého přípravku, je

činěno na národní úrovni. Informace z odborného hodnocení provedeného vědeckými výbory Evropské lékové agentury je dostupné na webových stránkách agentury a lze jej využít jako podklad pro rozhodnutí.

V EU patří praxe předepisování léků a poradenství předepisujícím osobám k povinnostem členských států, které mají zavedeny nezbytné právní rámce a vydávají předpisy, pokyny a poskytují poradenství v rámci své působnosti. Stejně jako u jakéhokoli jiného léčivého přípravku by zdravotničtí pracovníci měli při předepisování postupovat opatrně a zohledňovat anamnézu pacienta.

V případě dotazů ohledně předepisování nebo zaměnitelnosti mohou být informace k dispozici u příslušného vnitrostátního orgánu daného členského státu (seznam naleznete [na webových stránkách Evropské lékové agentury](#)).

Případnému rozhodnutí o změně medikace by měla předcházet konzultace předepisující osoby s pacientem a měla by zohlednit všechna opatření týkající se předepisování a užívání biologických léčivých přípravků v dané zemi.



Komunikace o biologicky podobných léčivých přípravcích s pacienty

Pokud mají pacienti dotazy ohledně toho, zda je konkrétní biologický léčivý přípravek biologicky podobným léčivým přípravkem, zdravotnickí pracovníci tuto informaci naleznou v části 5.1 souhrnu údajů o přípravku. Příbalová informace, která obsahuje klíčová doporučení pro pacienty týkající způsobu řádného užívání léčivého přípravku, neobsahuje údaj o biologické podobnosti, neboť ten se týká pouze způsobu vývoje léčivého přípravku a nesouvisí s jeho užíváním.

Pokud pacienti, kterým je podáván biologicky podobný léčivý přípravek v klinickém prostředí (např. v nemocnici), chtějí informace o daném biologicky podobném léčivém přípravku, mohou u zdravotnické pracovníky požádat o příbalovou informaci. Mohou si ji rovněž stáhnout z [webových stránek Evropské lékové agentury](#).

Pokud jde o otázky pacientů ohledně toho, co je biologicky podobný léčivý přípravek a jak je zajišťována jeho bezpečnost a účinnost, mohou si pacienti prostudovat dokument se zodpovězenými dotazy¹² psaný v jazyce srozumitelném laikům, který je k dispozici na [webových stránkách Evropské komise](#).

Když se přes Evropskou lékovou agenturu schválí nový léčivý přípravek, agentura zároveň publikuje stručný souhrn hodnocení pro širokou veřejnost, v němž je vysvětleno, proč je daný léčivý přípravek v EU schválen. Tento souhrn (zvaný „souhrn evropské hodnotící zprávy EPAR“) je dostupný na hlavní stránce každého léčivého přípravku na webových stránkách Evropské lékové agentury, a to ve formě dokumentu s otázkami a odpověďmi ve všech oficiálních jazycích EU. Souhrny hodnotících zpráv EPAR o biologicky podobných léčivých přípravcích lze nalézt vyhledáním názvu léčivého přípravku na webové stránce Evropské lékové agentury. Na [webových stránkách Evropské lékové agentury](#) lze rovněž najít aktuální seznam souhrnů hodnotících zpráv EPAR ke všem biologicky podobným léčivým přípravkům.

Informace o biologicky podobných léčivých přípravcích také poskytuje několik národních regulačních orgánů, a to ve svém místním jazyce.



Příspěvek EU k celosvětové regulaci biologicky podobných léčivých přípravků

Regulace biologicky podobných léčivých přípravků EU ovlivnila podobu vývoje biologicky podobných léčivých přípravků na celém světě, a to tím, že stanovila základní principy, o které je opřen vývoj biologicky podobných léčivých přípravků i v jiných vysoce regulovaných oblastech světa.

Požadavky Úřadu pro potraviny a léčiva pro schválení biologicky podobných léčivých přípravků ve Spojených státech jsou založeny na stejném vědeckém zdůvodnění jako v EU, ačkoli se konkrétní požadavky na dokumentaci vzhledem k odlišným právním rámcům mohou mezi těmito dvěma oblastmi lišit. Jiné mezinárodní regulační orgány, např. australský regulační orgán pro léčivé přípravky, přímo používá principy pro vývoj a schvalování biologicky podobných léčivých přípravků stanovené právními předpisy EU.

Světová zdravotnická organizace vyvinula své vlastní pokyny ohledně biologicky podobných léčivých přípravků (zvaných „podobné bioterapeutické přípravky“) a biologicky podobných monoklonálních protilátek, a to s cílem poskytnout vodítko regulačním agenturám po celém světě. Tyto pokyny Světové zdravotnické organizace obsahují mnoho vědeckých principů, které pro pokyny EU používá Evropská léková agentura a její odborné výbory, neboť odborníci z EU byli úzce zapojeni do příprav pokynů Světové zdravotnické organizace.

Evropská léková agentura nadále sdílí své rozsáhlé zkušenosti o biologicky podobných léčivých přípravcích získané v EU s jinými regulačními orgány po celém světě a účastní se hned několika mezinárodních fór, například Mezinárodního programu farmaceutických regulačních orgánů.

Literatura

1. Evropská léková agentura: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. cit. 6. března 2017.
2. Evropská léková agentura: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. cit. 6. března 2017.
3. Weise M., Bielsky M.C., De Smet K. a kol.: Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Evropská léková agentura: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. cit. 6. března 2017.
5. Evropská léková agentura: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. cit. 6. března 2017.
6. Evropská léková agentura: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. cit. 6. března 2017.
7. Evropská léková agentura: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. cit. 6. března 2017.
8. Kurki P., van Aerts L., Wolff-Holz E. a kol.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E. a kol.: Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Evropská léková agentura: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. cit. 14. března 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, červen 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. cit. 10. dubna 2017.
12. Evropská komise: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en. cit. 6. března 2017.

Zkratky

ADA	Protilátka proti léčivému přípravku
ADR	Nežádoucí účinek léčivého přípravku
BMWP	Pracovní skupina pro biologicky podobné léčivé přípravky (pracovní skupina EMA složená z odborníků EU na biologicky podobné léčivé přípravky)
CHMP	Výbor pro humánní léčivé přípravky (odborný výbor Evropské lékové agentury složený z odborníků EU, kteří posuzují a doporučují schválení k uvedení na trh)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EMA	Evropská léková agentura
EPAR	Evropská veřejná hodnotící zpráva
Registr EU PAS	Registr poregistračních studií EU
FDA	Úřad pro potraviny a léčiva (regulační orgán Spojených států amerických pro léčivé přípravky)
GMP	Správná výrobní praxe (česky SVP)
INN	Mezinárodní nechráněný název
PASS	Poregistrační studie bezpečnosti
PD	Farmakodynamika
PK	Farmakokinetika
PRAC	Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (odborný výbor Evropské lékové agentury složený z odborníků EU na bezpečnost léčivých přípravků)
PSUR	Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti
RMP	Plán řízení rizik
SBP	Podobné bioterapeutické přípravky (termín pro biologicky podobné léčivé přípravky užívaný WHO)
SmPC	Souhrn údajů o přípravku (souhrnná informace o přípravku v EU)
TGA	Správa léčivých přípravků (australský regulační orgán pro léčivé přípravky)
WHO	Světová zdravotnická organizace

Slovníček pojmů*

Bioekvivalence	Situace, kdy dva léčivé přípravky uvolňují do těla stejnou léčivou látku ve stejném množství stejnou rychlostí za podobných podmínek.
Biologická podobnost	Prokázání velké podobnosti s referenčním léčivým přípravkem, pokud jde o chemickou strukturu, biologickou aktivitu a účinnost, bezpečnost a profil imunogenity, a to především na základě rozsáhlých srovnávacích studií.
Biotechnologie	Technologie, která při výrobě specifických přípravků spoléhá na biologické systémy, živé organismy nebo části živých organismů (např. geny nebo enzymy). Léčivý přípravek získaný biotechnologií je často vyráběn vložením genu do buněk tak, aby vyrobily požadovaný protein.
Centralizovaná procedura	Proces schvalování léčivých přípravků, který zahrnuje jedinou žádost, jediné hodnocení a u úspěšných žádostí také jediné schválení platné napříč Evropskou unií. Je povinný u jistých typů léčivých přípravků, a to včetně všech léčivých přípravků vyrobených biotechnologií a léčivých přípravků pro určitá onemocnění, například rakovinu či neurodegenerativní a autoimunitní onemocnění.
Extrapolace	Rozšíření údajů o účinnosti a bezpečnosti z jedné léčebné indikace, na kterou byl biologicky podobný léčivý přípravek klinicky testován, na další léčebnou indikaci schválenou pro referenční léčivý přípravek.
Farmakodynamické studie	Studie biochemických a fyziologických účinků léčivého přípravku v těle, a to včetně mechanismu účinku.
Farmakokinetické studie	Studie toho, jak tělo zpracovává léčivý přípravek, a to včetně vstřebávání, distribuce, metabolismu a vylučování.
Farmakovigilance	Činnosti zaměřené na zjišťování a hodnocení nežádoucích a jiných účinků užívaných léčivých přípravků.
Glykosylace	Modifikace proteinu po jeho vzniku, která zahrnuje přidání skupin sacharidů (cukrů). V závislosti na množství a druhu přidaných skupin cukrů se může biologická účinnost měnit.
INN	Mezinárodní nechráněný název, jedinečný název k identifikaci léčivých látek. Seznam mezinárodních nechráněných názvů, který je celosvětově uznávaný a je veřejným majetkem, vede Světová zdravotnická organizace.
Mikroheterogenita	Mírná molekulární variabilita mezi biologickými látkami způsobená přirozenou biologickou variabilitou a mírnými úpravami výrobních metod.
Nežádoucí účinek léčivého přípravku	Nechtěná zdravotní příhoda následující po užití léčivého přípravku. Podezřením na nežádoucí účinek léčivého přípravku je taková příhoda, která byla ohlášena orgánům, jejíž příčinou však nemusí být daný léčivý přípravek.

* Definice uvedené v tomto dokumentu a ve slovníčku jsou popisné, nikoli právní.

Posttranslační modifikace	Modifikace proteinu po jeho vzniku, která zahrnuje připojení molekul nebo skupin, jako jsou fosfáty nebo sacharidy (cukry).
Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti	Zpráva, kterou firma uvádějící léčivé přípravky na trh v EU musí pravidelně (např. každých šest měsíců) předkládat regulačním orgánům a která obsahuje nová hlášení týkající se podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků.
Protilátka proti léčivému přípravku	Protilátky vytvořené imunitním systémem těla proti léčivé látce (obzvláště velké molekule, například proteinu). Protilátky proti léčivému přípravku mohou vést ke ztrátě účinnosti nebo imunitním reakcím.
Referenční léčivý přípravek	Biologický léčivý přípravek schválený v EU, který si zvolí firma vyvíjející biologicky podobný léčivý přípravek jako referenční přípravek k přímému („jedna ku jedné“) porovnání kvality, bezpečnosti a účinnosti.
Specifikace	Limity přijatelnosti důležitých parametrů kvality, které léčivá látka nebo konečný léčivý přípravek musí splňovat.
Srovnatelnost	Přímé porovnání („jedna ku jedné“) biologicky podobného léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem s cílem vyloučit mezi nimi jakékoli významné rozdíly z hlediska jejich struktury a funkce. Tento vědecký princip se běžně užívá, dojde-li ke změně výrobního procesu léčivých přípravků vyráběných biotechnologií, a to s cílem zajistit, aby daná změna neovlivnila bezpečnost a účinnost.
Substituce	Praxe, při níž je v lékárně vydán léčivý přípravek místo jiného ekvivalentního a zaměnitelného léčivého přípravku, aniž by došlo ke konzultaci s předepisující osobou.
Technologie rekombinantní DNA	Technologie, která zahrnuje kombinování sekvencí DNA, které se přirozeně nevyskytují, například vložení genu k vytvoření terapeutického proteinu.
Zaměnitelnost	Označuje možnost výměny jednoho léčivého přípravku za jiný, u kterého se očekává stejný klinický účinek.
Výměna (medikace)	Situace, kdy se předepisující osoba rozhodne vyměnit jeden léčivý přípravek za jiný se stejným léčebným záměrem.



Evropská léková agentura

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
Nizozemsko

Telefon +31 (0)88 781 6000

Zasílání dotazů www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu