



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Ευρωπαϊκή
Επιτροπή

Τα βιοομοειδή στην ΕΕ

Ενημερωτικός οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας

Εκπονήθηκε από κοινού από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό
Φαρμάκων και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή



Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος	2
Συνοπτική παρουσίαση	3
Βιολογικά φάρμακα: επισκόπηση	5
Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων	5
Βιομοειδή φάρμακα: ορισμός και χαρακτηριστικά	8
Γιατί τα βιομοειδή δεν θεωρούνται γενόσημα φάρμακα	10
Ανάπτυξη και έγκριση των βιομοειδών στην ΕΕ	12
Ένα άρτιο ρυθμιστικό πλαίσιο για τα βιομοειδή	12
Διαδικασία έγκρισης των βιομοειδών στην ΕΕ	12
Απαιτήσεις δεδομένων για την έγκριση: ένα επιστημονικά σχεδιασμένο πακέτο	12
Ανοσογονικότητα	20
Παρέκταση	22
Ασφάλεια των βιομοειδών	24
Γενικές παρατηρήσεις για την ασφάλεια των βιομοειδών	24
Παρακολούθηση της ασφάλειας για όλα τα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιομοειδών	24
Ιχνηλασιμότητα: η σημασία της ταυτοποίησης των βιολογικών φαρμάκων σύμφωνα με την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας	25
Πώς μπορούν οι επαγγελματίες υγείας να συμβάλλουν στη βελτίωση της φαρμακοεπαγρύπνησης για τα βιολογικά φάρμακα	26
Δεδομένα που περιλαμβάνονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης και στις εκθέσεις αξιολόγησης του EMA για τα βιομοειδή	27
Δεδομένα για τη συνταγογράφηση: περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)	27
Δεδομένα για τη βιομοιότητα: δημοσίευση στην έκθεση αξιολόγησης	27
Επιπτώσεις της διαθεσιμότητας των βιομοειδών	28
Ανταλλαξιμότητα, αντικατάσταση και αυτόματη υποκατάσταση: οι αρμοδιότητες του EMA και των κρατών μελών	29
Ορισμοί	29
Αρμοδιότητες του EMA και των κρατών μελών	29
Επικοινωνία με ασθενείς σχετικά με τα βιομοειδή	30
Η συμβολή της ΕΕ στη ρύθμιση των βιομοειδών παγκοσμίως	31
Παραπομπές	32
Συντομογραφίες	33
Γλωσσάριο	34



Πρόλογος

από τον καθηγητή Guido Rasi,
Εκτελεστικό Διευθυντή του EMA

Τα βιολογικά φάρμακα, τα οποία συχνά προέρχονται από την εφαρμογή πρωτοποριακών βιοτεχνολογικών μεθόδων, έχουν αλλάξει ριζικά τις προοπτικές για τους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και νόσους που προξενούν αναπηρίες. Ένα ολόένα και μεγαλύτερο ποσοστό των βιολογικών φαρμάκων είναι «βιοομοειδή». Πρόκειται για φάρμακα σε μεγάλο βαθμό παρόμοια, σε όλες τις ουσιώδεις παραμέτρους, με ένα ήδη εγκεκριμένο βιολογικό φάρμακο.

Η ΕΕ άνοιξε τον δρόμο της ρύθμισης των βιοομοειδών φαρμάκων αφενός θεσπίζοντας ένα σταθερό πλαίσιο για την έγκρισή τους, και αφετέρου διαμορφώνοντας την ανάπτυξη των βιοομοειδών σε παγκόσμια κλίμακα. Το 2006, η ΕΕ ενέκρινε το πρώτο βιοομοειδές. Έκτοτε, οι επαγγελματίες υγείας αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη πείρα στη χρήση τους. Σήμερα, τα βιοομοειδή αποτελούν αναπόσπαστο μέρος των διαθέσιμων στην ΕΕ αποτελεσματικών βιολογικών θεραπειών και υποστηρίζονται από επαρκείς εγγυήσεις που προστατεύουν την ασφάλεια των ασθενών.

Καθώς οι επαγγελματίες υγείας βρίσκονται στην εμπροσθοφυλακή της φροντίδας των ασθενών, είναι απαραίτητο να έχουν πρόσβαση σε αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα: τι είναι και ποιες επιστημονικές αρχές διέπουν την κλινική ανάπτυξη, την έγκριση και την παρακολούθηση της ασφάλειάς τους. Ο παρών οδηγός εκπονήθηκε έχοντας ως σημαντικό στόχο να παρέχει στους επαγγελματίες υγείας πληροφορίες αναφοράς τόσο για την επιστημονική βάση όσο και για τους κανονισμούς που διέπουν τη χρήση των βιοομοειδών.

Συντελεστές

Ο παρών οδηγός εκπονήθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και επιστημονικούς εμπειρογνώμονες από τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Πληροφορίες και ανατροφοδότηση από οργανισμούς επαγγελματιών υγείας της ΕΕ αναζητήθηκαν καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης του παρόντος.



Συνοπτική παρουσίαση

- ▶ Από το 2006, οπότε και ενέκρινε το πρώτο βιοομοειδές φάρμακο, η ΕΕ άνοιξε τον δρόμο για τη ρύθμιση των βιοομοειδών. Την τελευταία δεκαετία, η ΕΕ έχει εγκρίνει τον μεγαλύτερο αριθμό βιοομοειδών παγκοσμίως και έχει, ως εκ τούτου, συσσωρεύσει σημαντική πείρα όσον αφορά τη χρήση και την ασφάλειά τους.
- ▶ Τα στοιχεία που προκύπτουν **από τη δεκαετή κλινική πείρα** καταδεικνύουν ότι τα βιοομοειδή που έχουν εγκριθεί μέσω του EMA μπορούν να χρησιμοποιούνται **με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα** σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους όπως τα υπόλοιπα **βιολογικά φάρμακα**.
- ▶ Βιοομοειδές είναι ένα βιολογικό φάρμακο σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με άλλο βιολογικό φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί στην ΕΕ (το λεγόμενο «φάρμακο αναφοράς»).
- ▶ Επειδή τα βιοομοειδή παράγονται σε ζώντες οργανισμούς ενδέχεται να υπάρχουν μερικές ελάχιστονες διαφορές από το φάρμακο αναφοράς. Αυτές οι ελάχιστονες διαφορές είναι άνευ σημασίας από κλινική άποψη, δηλαδή **δεν αναμένονται διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα**. Η φυσική μεταβλητότητα είναι εγγενής σε όλα τα βιολογικά φάρμακα και πάντοτε εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι προκειμένου να διασφαλίζεται ότι αυτή δεν επηρεάζει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου ή την ασφάλειά του.
- ▶ Τα βιοομοειδή εγκρίνονται σύμφωνα με τα **ίδια πρότυπα φαρμακευτικής ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας** που ισχύουν για όλα τα εγκεκριμένα στην ΕΕ βιολογικά φάρμακα.
- ▶ Στόχος της ανάπτυξης των βιοομοειδών είναι να αποδειχθεί η βιοομοιότητα **-μεγάλου βαθμού ομοιότητα ως προς τη δομή, τη βιολογική δραστηριότητα και την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το προφίλ ανοσογονικότητας**.
- ▶ Όταν αποδεικνύεται η βιοομοιότητα, ένα βιοομοειδές μπορεί να βασίζεται στην πείρα που έχει αποκτηθεί από το φάρμακο αναφοράς όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Έτσι αποφεύγεται η περιττή επανάληψη των κλινικών δοκιμών που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί με το φάρμακο αναφοράς.
- ▶ Η βιοομοιότητα βασίζεται σε ολοκληρωμένες μελέτες συγκρισιμότητας με τα φάρμακα αναφοράς.
- ▶ Εάν ένα βιοομοειδές είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με ένα φάρμακο αναφοράς και έχει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για μία θεραπευτική ένδειξη, τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μπορούν να παρεκταθούν σε άλλες ενδείξεις ήδη εγκεκριμένες για το φάρμακο αναφοράς. **Η παρέκταση πρέπει να υποστηρίζεται από όλα τα επιστημονικά στοιχεία** που προέρχονται από μελέτες συγκρισιμότητας (ποιότητας, μη κλινικές και κλινικές).
- ▶ Η παρέκταση δεν αποτελεί καινοφανή έννοια, αλλά μια καθιερωμένη επιστημονική αρχή που χρησιμοποιείται συστηματικά όταν βιολογικά φάρμακα με αρκετές εγκεκριμένες ενδείξεις υπόκεινται σε μείζονες αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής τους (π.χ. για την εισαγωγή μιας νέας σύνθεσης). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι κλινικές δοκιμές δεν επαναλαμβάνονται για όλες τις ενδείξεις και οι αλλαγές εγκρίνονται με βάση την ποιότητα και τις *in vitro* μελέτες συγκρισιμότητας.
- ▶ Όλες οι ενδείξεις των βιολογικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών) έχουν χορηγηθεί με βάση έγκυρα επιστημονικά στοιχεία.

- ▶ Η ασφάλεια των βιοομοειδών παρακολουθείται μέσω των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη απαίτηση ασφάλειας εφαρμόσιμη μόνο στα βιοομοειδή λόγω της διαφορετικής διαδικασίας ανάπτυξής τους.
- ▶ Την τελευταία δεκαετία, το σύστημα παρακολούθησης της ΕΕ για τα θέματα σχετικά με την ασφάλεια **δεν έχει εντοπίσει σχετική διαφορά ως προς τη φύση, τη σοβαρότητα ή τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών** ανάμεσα στα βιοομοειδή και τα φάρμακα αναφοράς τους.
- ▶ Ο ανταγωνισμός των βιοομοειδών μπορεί να αποφέρει πλεονεκτήματα στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης της ΕΕ, καθώς αναμένεται να βελτιωθεί η πρόσβαση των ασθενών σε ασφαλή και αποτελεσματικά βιολογικά φάρμακα αποδεδειγμένης ποιότητας.
- ▶ Ο EMA δεν προβαίνει σε ρυθμίσεις όσον αφορά **την ανταλλαξιμότητα, την αλλαγή και την υποκατάσταση** ενός φαρμάκου αναφοράς από το βιοομοειδές του. Αυτές οι διαδικασίες εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών της ΕΕ.

Βιολογικά φάρμακα: επισκόπηση

Τα βιολογικά φάρμακα περιέχουν δραστικές ουσίες από βιολογική πηγή, όπως ζωντανά κύτταρα ή ζώντες οργανισμούς. Τα βιολογικά φάρμακα έχουν καθιερωθεί στην κλινική πρακτική και σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητα για τη θεραπεία σοβαρών και χρόνιων παθήσεων όπως ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος.

Βασικά χαρακτηριστικά των βιολογικών φαρμάκων

Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σε κλινικό επίπεδο περιέχουν δραστικές ουσίες που αποτελούνται από πρωτεΐνες. Αυτές μπορεί να διαφέρουν ως προς το μέγεθος και την πολυπλοκότητα της δομής τους και ποικίλουν από απλές πρωτεΐνες, όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη, έως και πιο πολύπλοκες πρωτεΐνες όπως οι παράγοντες πήξης ή τα μονοκλωνικά αντισώματα (σχήμα 1).

Αυστηρές ρυθμίσεις στην παρασκευή βιολογικών φαρμάκων

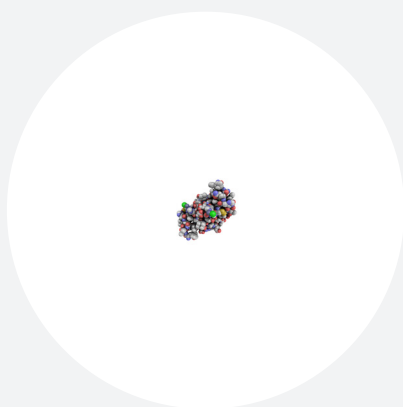
Η παραγωγή βιολογικών φαρμάκων τείνει να είναι πιο περίπλοκη σε σύγκριση με τα μόρια που προέρχονται από χημικές διαδικασίες. Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα παρασκευάζονται με βιοτεχνολογικές μεθόδους,

συχνά με τη χρήση εξελιγμένων κυτταρικών συστημάτων και τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Η νομοθεσία της ΕΕ επιβάλλει αυστηρές απαιτήσεις για την παρασκευή όλων των φαρμάκων:

- ▶ Οι παρασκευαστές φαρμάκων της ΕΕ πρέπει να κατέχουν άδεια παρασκευαστή και είναι υποχρεωμένοι εκ του νόμου να συμμορφώνονται με τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ), δηλαδή τα συμφωνηθέντα πρότυπα για την παρασκευή φαρμάκων με αποδεδειγμένη ποιότητα.
- ▶ Οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές στην ΕΕ επιθεωρούν τακτικά τις εγκαταστάσεις παρασκευής ώστε να διαπιστώνουν τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της ΚΚΠ.
- ▶ Εάν ορισμένα στάδια παρασκευής λαμβάνουν χώρα εκτός ΕΕ, οι μη Ευρωπαίοι παρασκευαστές, εισαγωγείς και χονδρέμποροι-διανομείς είναι υποχρεωμένοι να τηρούν τις ίδιες αυστηρές απαιτήσεις, ενώ υπόκεινται επίσης σε τακτική επιθεώρηση.

Όσον αφορά τα βιολογικά φάρμακα, ορισμένες από τις απαιτήσεις της ΟΠΠ έχουν προσαρμοστεί ώστε να συνεκτιμάται η ιδιαίτερη φύση τους (π.χ. χρήση κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, ψύξη και άλλες συνθήκες αποθήκευσης, σταθερότητα, μεταφορά κλπ).

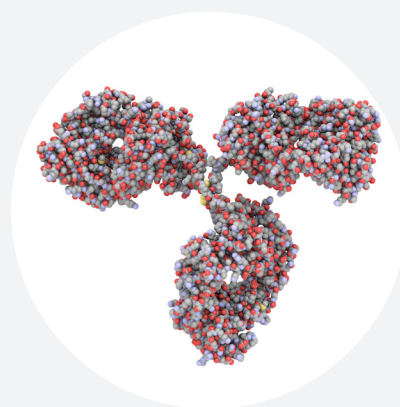
Σχήμα 1. Παραδείγματα τύπων πρωτεϊνών σε εγκεκριμένα στην ΕΕ βιολογικά φάρμακα



Ινσουλίνη
5,808 dalton



Αυξητική ορμόνη
22,000 dalton



Μονοκλωνικό αντίσωμα
150,000 dalton

Μεγάλη μοριακή δομή

Σε σύγκριση με τις μικρές χημικές ουσίες, τα βιολογικά φάρμακα αποτελούνται από μεγάλες και συχνά πολύπλοκες μοριακές δομές. Για τη μελέτη των φυσικοχημικών και των λειτουργικών ιδιοτήτων τους, όπως η μοριακή δομή, οι τροποποιήσεις πρωτεϊνών και η βιολογική δραστηριότητα, χρησιμοποιούνται πολύπλοκες προηγμένες αναλυτικές μέθοδοι (π.χ. χαρτογράφηση πεπτιδίων, φασματομετρία μάζας και δοκιμασίες σε κύτταρα).

Εγγενής βαθμός μεταβλητότητας

Τα βιολογικά φάρμακα προέρχονται από ζώντες οργανισμούς, οι οποίοι είναι εκ φύσεως μεταβλητοί. Επομένως, η δραστική ουσία στο τελικό βιολογικό φάρμακο μπορεί να διαθέτει έναν εγγενή βαθμό ελάσσονος μεταβλητότητας («μικροετερογένεια»). Αυτή η ελάσσονα μεταβλητότητα πρέπει να

παραμένει εντός του αποδεκτού εύρους τιμών ώστε να εγγυάται σταθερό επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή της διαδικασίας παρασκευής προκειμένου η δραστική ουσία να εμπίπτει στο επιδιωκόμενο εύρος των προδιαγραφών.

Αυτός ο βαθμός ελάσσονος μεταβλητότητας μπορεί να υπάρχει εντός παρτίδας ή μεταξύ παρτίδων του ίδιου βιολογικού φαρμάκου (σχήμα 2), ιδίως όταν οι διαδικασίες παραγωγής τροποποιούνται κατά τη διάρκεια της εμπορικής ζωής του φαρμάκου (π.χ. αυξανόμενη παραγωγική κλίμακα). Πάντοτε εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι, παρά τη μεταβλητότητα, υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των παρτίδων και ότι οι διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Στην πράξη, η μεταβλητότητα (σε μία παρτίδα ή μεταξύ παρτίδων) είναι πολύ περιορισμένη όταν χρησιμοποιείται η ίδια διαδικασία παρασκευής.

Σχήμα 2. Παράδειγμα μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός βιολογικού προϊόντος

Οι διαδοχικές παρτίδες του ίδιου βιολογικού φαρμάκου μπορεί να εμφανίσουν μικρό βαθμό μεταβλητότητας (κίτρινη σκιά) εντός των αποδεκτών τιμών, για παράδειγμα στη γλυκοζυλίωση (μόρια σακχάρου προσδεμένα στην πρωτεΐνη που απεικονίζονται με μικρά μπλε τρίγωνα). Η αλληλουχία αμινοξέων (που απεικονίζεται με κύκλους) και η βιολογική δραστηριότητα της πρωτεΐνης παραμένουν ίδιες σε όλες τις παρτίδες, ακόμη και όταν υπάρχουν ελάσσονες διαφορές στις αλυσίδες σακχάρου.



Αυστηρός έλεγχος της ποιότητας των βιολογικών φαρμάκων

Η ποιότητα όλων των φαρμάκων (βιολογικών και μη) που λαμβάνουν έγκριση στην ΕΕ αποδεικνύεται μέσω εμπεριστατωμένων ελέγχων. Για τα βιολογικά φάρμακα, ο έλεγχος περιλαμβάνει τη μελέτη των ειδικών φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους, της βιολογικής δραστηρότητας, της καθαρότητας, της στείροτητας και της σταθερότητας, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι πληρούνται όλα τα απαιτούμενα πρότυπα πριν από τη διάθεση των παρτίδων στην αγορά.

Η φυσική μεταβλητότητα είναι εγγενής σε όλα τα βιολογικά φάρμακα και πάντοτε εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι κατά τη διαδικασία παρασκευής ώστε να διασφαλίζεται ότι αυτή δεν επηρεάζει τον τρόπο δράσης ή την ασφάλεια του φαρμάκου.

Δυνητική ανοσογονικότητα

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει τις ξένες πρωτεΐνες και να αντιδρά εναντίον τους. Τα βιολογικά φάρμακα συνήθως προκαλούν μηδενική ή περιορισμένη ανοσολογική απόκριση (π.χ. προσωρινή εμφάνιση αντισωμάτων). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσολογικής φύσης (π.χ. αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης) συνήθως δεν είναι σοβαρές. Σπανίως, ωστόσο, μια ανοσολογική αντίδραση ενάντια σε ένα βιολογικό φάρμακο μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή.

Επιπλέον, τα αντισώματα που στρέφονται κατά των βιολογικών φαρμάκων («αντισώματα κατά του φαρμάκου» - ADAs) θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν τη δραστηρότητα του φαρμάκου και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του. Τούτέστιν, η δυνητική ανοσογονικότητα πρέπει να αξιολογείται πάντοτε για όλα τα βιολογικά φάρμακα.

Βιοομοειδή φάρμακα: ορισμός και χαρακτηριστικά

Βιοομοειδές φάρμακο («βιοομοειδές») είναι ένα φάρμακο με μεγάλο βαθμό ομοιότητας προς άλλο βιολογικό φάρμακο που κυκλοφορεί ήδη στην αγορά της ΕΕ (το λεγόμενο «φάρμακο αναφοράς»)^{1,2}. Οι εταιρείες μπορούν να διαθέτουν στην αγορά εγκεκριμένα βιοομοειδή, εφόσον έχει λήξει η περίοδος προστασίας του φαρμάκου αναφοράς (ύστερα από 10 χρόνια).

Δεδομένου ότι τα βιοομοειδή είναι ένας τύπος βιολογικού φαρμάκου, ισχύουν για αυτά όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούν τα βιολογικά φάρμακα.

Λόγω της φυσικής μεταβλητότητας της βιολογικής πηγής και της διαδικασίας παρασκευής που είναι μοναδική για κάθε παρασκευαστή, ανάμεσα στο βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του μπορεί να προκύπτουν ελάχιστονες διαφορές (πίνακας 1 και σχήμα 3). Κατά τη διάρκεια της παρασκευής εφαρμόζονται πάντοτε αυστηροί έλεγχοι ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ελάχιστονες διαφορές δεν επηρεάζουν τον τρόπο δράσης ή την ασφάλεια του φαρμάκου. Συνεπώς, οι διαφορές αυτές είναι άνευ σημασίας από κλινική άποψη ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Πίνακας 1. Ειδικά χαρακτηριστικά των βιοομοειδών φαρμάκων

Μεγάλος βαθμός ομοιότητας με το φάρμακο αναφοράς	Το βιοομοειδές διαθέτει φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες που μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με τις ιδιότητες του φαρμάκου αναφοράς. Ενδέχεται να υπάρχουν ελάχιστονες διαφορές από το φάρμακο αναφοράς, οι οποίες δεν είναι κλινικά ουσιαστικές όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητά τους.
Απουσία ουσιαστικών διαφορών από κλινικής άποψης σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς	Δεν αναμένονται διαφορές στις κλινικές επιδόσεις. Οι κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν την έγκριση ενός βιοομοειδούς επιβεβαιώνουν ότι τυχόν διαφορές δεν έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Η μεταβλητότητα του βιοομοειδούς διατηρείται εντός αυστηρών ορίων	Ελάχιστο μεταβλητότητα επιτρέπεται μόνο όταν τα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι δεν επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βιοομοειδούς. Το επιτρεπτό εύρος τιμών της μεταβλητότητας για ένα βιοομοειδές είναι το ίδιο με αυτό που επιτρέπεται μεταξύ των παρτίδων του φαρμάκου αναφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται χάρη σε μια άρτια διαδικασία παρασκευής που διασφαλίζει ότι όλες οι παρτίδες του φαρμάκου είναι αποδεδειγμένης ποιότητας.
Ίδια αυστηρά πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας	Τα βιοομοειδή εγκρίνονται σύμφωνα με τα ίδια αυστηρά πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που εφαρμόζονται για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Όταν η δραστική ουσία είναι πρωτεΐνη, τόσο το βιοομοειδές όσο και το φάρμακο αναφοράς πρέπει να περιέχουν την ίδια πρωτεΐνη (δηλαδή, αλληλουχία αμινοξέων) και την ίδια τρισδιάστατη δομή (αναδίπλωση της πρωτεΐνης). Η αλληλουχία αμινοξέων και η αναδίπλωση είναι οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν τη βιολογική δραστηριότητα, η οποία πρέπει να είναι ίδια για το βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς.

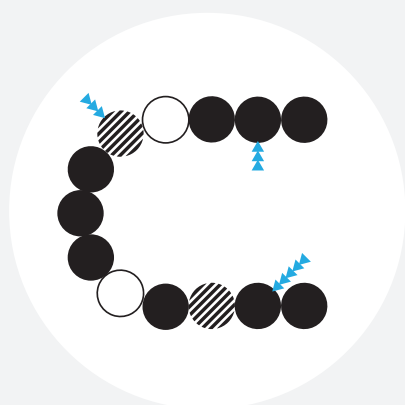
Όσον αφορά τα τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο το βιοομοειδές όσο και το φάρμακο αναφοράς πρέπει να έχουν την ίδια δοσολογία και οδό χορήγησης. Ορισμένες διαφορές μπορούν

να γίνουν αποδεκτές, αν δεν έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα — για παράδειγμα διαφορές στη σύνθεση του φαρμάκου (π.χ. έκδοχα), στην φαρμακευτική μορφή (π.χ. κόνις προς ανασύσταση έναντι διαλύματος για ένεση) και στη συσκευή χορήγησης (π.χ. είδος συσκευής χορήγησης τύπου πένας).

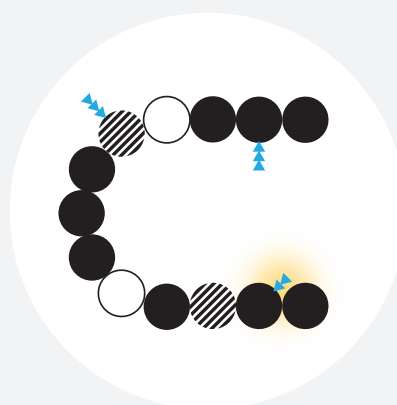
Μέχρι στιγμής, τα εγκεκριμένα στην ΕΕ βιοομοειδή περιέχουν, στη συντριπτική πλειονότητά τους, πρωτεΐνες ως δραστικές ουσίες. Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι κατηγορίες των βιολογικών φαρμάκων για τις οποίες έχουν εγκριθεί βιοομοειδή στην ΕΕ.

Σχήμα 3. Παράδειγμα μεταβλητότητας ανάμεσα σε ένα βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς

Η μεταβλητότητα (κίτρινη σκιά) ανάμεσα σε ένα βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του είναι συγκρίσιμη με αυτή που μπορεί να προκύψει μεταξύ διαφορετικών παρτίδων του ίδιου βιολογικού φαρμάκου (σχήμα 2). Ελάσσονα μεταβλητότητα, π.χ. στην γλυκοζυλίωση (που απεικονίζεται με μικρά μπλε τρίγωνα), μπορεί να είναι αποδεκτή, εφόσον η αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης (κύκλοι) και η βιολογική δράση είναι ίδιες.



Φάρμακο αναφοράς



Βιοομοειδές φάρμακο

Πίνακας 2. Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων για τις οποίες έχει εγκριθεί βιοομοειδές στην ΕΕ

Κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων	Βιοομοειδές εγκεκριμένο στην ΕΕ (κατάσταση τον 09/2019)
Πολυσακχαρίτες	
Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους	▶ Νατριούχος ενοξαπαρίνη
Πρωτεΐνες	
Αυξητικοί παράγοντες	▶ Εποετίνη ▶ Φιλγραστίμη ▶ Πεγκφιλγραστίμη
Ορμόνες	▶ Θυλακιοτροπίνη άλφα ▶ Ινσουλίνη glargine ▶ Σωματοτροπίνη (αυξητική ορμόνη) ▶ Τεριπαρατίδη ▶ Ινσουλίνη lispro
Πρωτεΐνες σύντηξης	▶ Ετανερόσπητη
Μονοκλωνικά αντισώματα	▶ Αδαλιμουμάμπη ▶ Ινφλιξιμάμπη ▶ Ριτουξιμάμπη ▶ Μπεβασιζουμάμπη ▶ Τραστουζουμάμπη

Γιατί τα βιοομοειδή δεν θεωρούνται γενόσημα φάρμακα

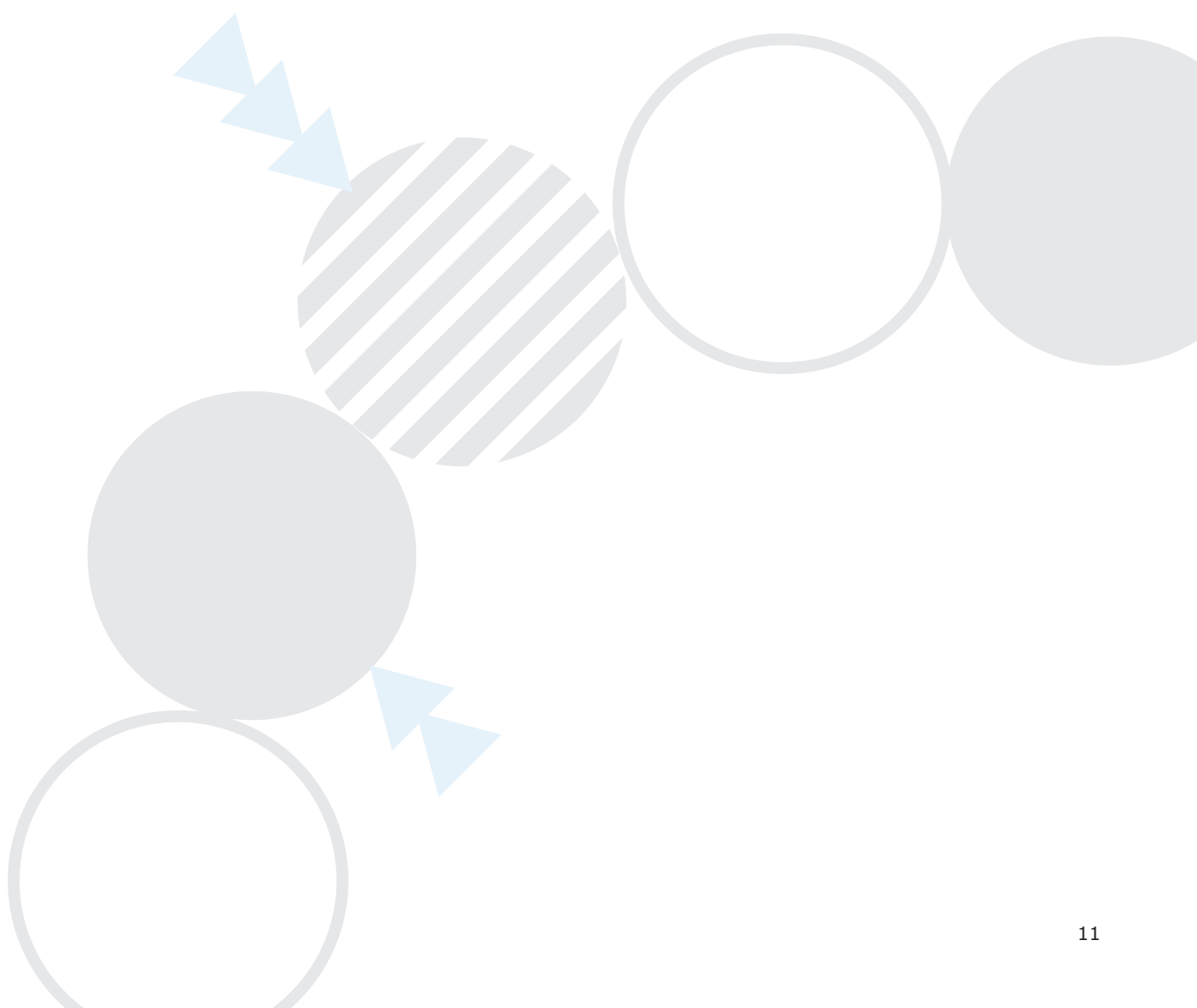
Ένα βιοομοειδές δεν θεωρείται γενόσημο ενός βιολογικού φαρμάκου. Τούτο ισχύει κυρίως επειδή η φυσική μεταβλητότητα και η πιο περίπλοκη διαδικασία παρασκευής των βιολογικών φαρμάκων δεν επιτρέπουν την ακριβή αντιγραφή της μοριακής μικροετερογένειας.

Τουτέστιν, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη κανονιστική έγκριση των βιοομοειδών σε σύγκριση με τα γενόσημα, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ελάχιστονες διαφορές δεν επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Ο πίνακας 3 συγκρίνει την ανάπτυξη και τα χαρακτηριστικά των γενόσημων και των βιοομοειδών.

Πίνακας 3. Σύγκριση της ανάπτυξης και των χαρακτηριστικών μεταξύ γενόσημων και βιοομοειδών

Γενόσημα φάρμακα	Βιοομοειδή φάρμακα
Συνήθως παράγονται με χημική σύνθεση	Προέρχονται από βιολογική πηγή
Γενικά, η σύνθεση ακριβώς του ίδιου μορίου είναι δυνατή	Η αναπαραγωγή του μορίου με μεγάλο βαθμό ομοιότητας είναι δυνατή, λόγω των μοναδικών μεθόδων βιοπαρασκευής και της φυσιολογικής βιολογικής μεταβλητότητας
Κυρίως μικρότερα μόρια, ευκολότερα στον χαρακτηρισμό	Γενικά, μεγαλύτερα μόρια με πολυπλοκότερη δομή, τα οποία προϋποθέτουν πολλαπλές τεχνολογίες για τον χαρακτηρισμό τους
Απαιτήσεις πλήρων δεδομένων σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα	Απαιτήσεις πλήρων δεδομένων σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα, και επιπρόσθετες ποιοτικές μελέτες που συγκρίνουν τη δομή και τη βιολογική δραστηριότητα των βιοομοειδών με τα φάρμακα αναφοράς
Η ανάπτυξη βασίζεται στην κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας (δηλαδή ότι το γενόσημο και το φάρμακο αναφοράς αποδεδειγμένα έχουν τη δραστηριότητα στο σώμα με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό υπό παρόμοιες συνθήκες)	Η ανάπτυξη βασίζεται στην κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας με τη χρήση μελετών συγκρισιμότητας (ολοκληρωμένη συγκριτική αντιπαραβολή του βιοομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς ώστε να καταδειχθεί μεγάλος βαθμός ομοιότητας στη χημική δομή, τη βιολογική λειτουργία, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα)

Γενόσημα φάρμακα	Βιοομοειδή φάρμακα
Οι απαιτήσεις κλινικών δεδομένων περιλαμβάνουν κυρίως τις μελέτες φαρμακοκινητικής βιοϊσοδυναμίας	Επιπλέον των συγκριτικών μελετών φαρμακοκινητικής (PK) και φαρμακοδυναμικής (PD), ενδέχεται να απαιτούνται δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, ιδίως για πιο πολύπλοκα βιολογικά φάρμακα
Όλες οι ενδείξεις που έχουν εγκριθεί για το φάρμακο αναφοράς μπορούν να χορηγηθούν με βάση την καταδειχθείσα βιοϊσοδυναμία, χωρίς ανάγκη για περαιτέρω κλινικά δεδομένα	Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια πρέπει να αιτιολογούνται σε κάθε ένδειξη. Ωστόσο, οι επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμές με το βιοομοειδές δεν είναι συνήθως απαραίτητες σε κάθε ένδειξη που έχει εγκριθεί για το φάρμακο αναφοράς. Μετά την κατάδειξη της βιοομοιότητας, η παρέκταση των δεδομένων σε άλλες ενδείξεις είναι δυνατή, εάν τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία καλύπτουν όλες τις ειδικές πτυχές αυτών των ενδείξεων



Ανάπτυξη και έγκριση των βιοομοειδών στην ΕΕ

Ένα άρτιο ρυθμιστικό πλαίσιο για τα βιοομοειδή

Η έγκριση των φαρμάκων στην ΕΕ εδράζεται σε ένα στέρεο νομικό πλαίσιο που, το 2004, εισήγαγε μια ειδική διαδικασία έγκρισης των βιοομοειδών. Η ΕΕ άνοιξε τον δρόμο για τη ρύθμιση των βιοομοειδών φαρμάκων το 2006, με την έγκριση του πρώτου βιοομοειδούς (της αυξητικής ορμόνης σωματοτροπίνης). Έκτοτε, η ΕΕ έχει εγκρίνει τον μεγαλύτερο αριθμό βιοομοειδών παγκοσμίως, και συνεπώς διαθέτει την εκτενέστερη πείρα ως προς τη χρήση και την ασφάλειά τους.

Με την πάροδο των ετών, ο EMA έχει εκδώσει επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές ώστε να συνδράμει όσους ασχολούνται με την ανάπτυξη φαρμάκων να συμμορφώνονται με τις αυστηρές ρυθμιστικές απαιτήσεις για την έγκριση των βιοομοειδών. Οι κατευθυντήριες γραμμές έχουν εξελιχθεί ώστε να συμβαδίζουν με τις ταχείες προόδους στη βιοτεχνολογία και τις αναλυτικές επιστήμες και συνεκτιμούν την αυξανόμενη πείρα της κλινικής χρήσης.

Η εμπειρογνωμοσύνη που έχει αποκτηθεί την τελευταία δεκαετία έχει δώσει τη δυνατότητα στις ρυθμιστικές αρχές της ΕΕ να συγκεράσουν τη γνώση που αποκτήθηκε μέσω της εμπειρίας με την αρχική, επιστημονικά καθηγούμενη ιδέα. Αυτό συνέβαλε στη διαμόρφωση των τρεχουσών απαιτήσεων για την έγκριση.

Διαδικασία έγκρισης των βιοομοειδών στην ΕΕ

Όλα τα φάρμακα που παράγονται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας και όσα έχουν ειδικές ενδείξεις (π.χ. για τον καρκίνο, για νευροεκφυλιστικές παθήσεις και αυτοάνοσα νοσήματα) πρέπει να λαμβάνουν έγκριση στην ΕΕ μέσω του EMA (μέσω της λεγόμενης «κεντρικής διαδικασίας»). Σχεδόν όλα τα εγκεκριμένα για χρήση στην ΕΕ βιοομοειδή έχουν εγκριθεί κεντρικά, καθώς η παρασκευή τους προϋποθέτει τη χρήση της βιοτεχνολογίας. Ορισμένα βιοομοειδή ενδέχεται να εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο, όπως κάποιες χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες που προέρχονται από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο.

Όταν μια εταιρεία υποβάλλει αίτηση άδειας κυκλοφορίας στον EMA, τα δεδομένα αξιολογούνται από τις επιστημονικές επιτροπές του EMA για τα ανθρώπινα φάρμακα και την ασφάλεια (Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση-CHMP και Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου-PRAC), καθώς και από ευρωπαίους εμπειρογνώμονες σε βιολογικά φάρμακα (Ομάδα εργασίας για τα βιολογικά φάρμακα) και ειδικούς στα βιοομοειδή (Ομάδα εργασίας για τα βιοομοειδή).

Η αξιολόγηση του EMA οδηγεί σε επιστημονική γνωμοδότηση που, κατόπιν, αποστέλλεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία τελικά χορηγεί άδεια κυκλοφορίας για ολόκληρη την ΕΕ.

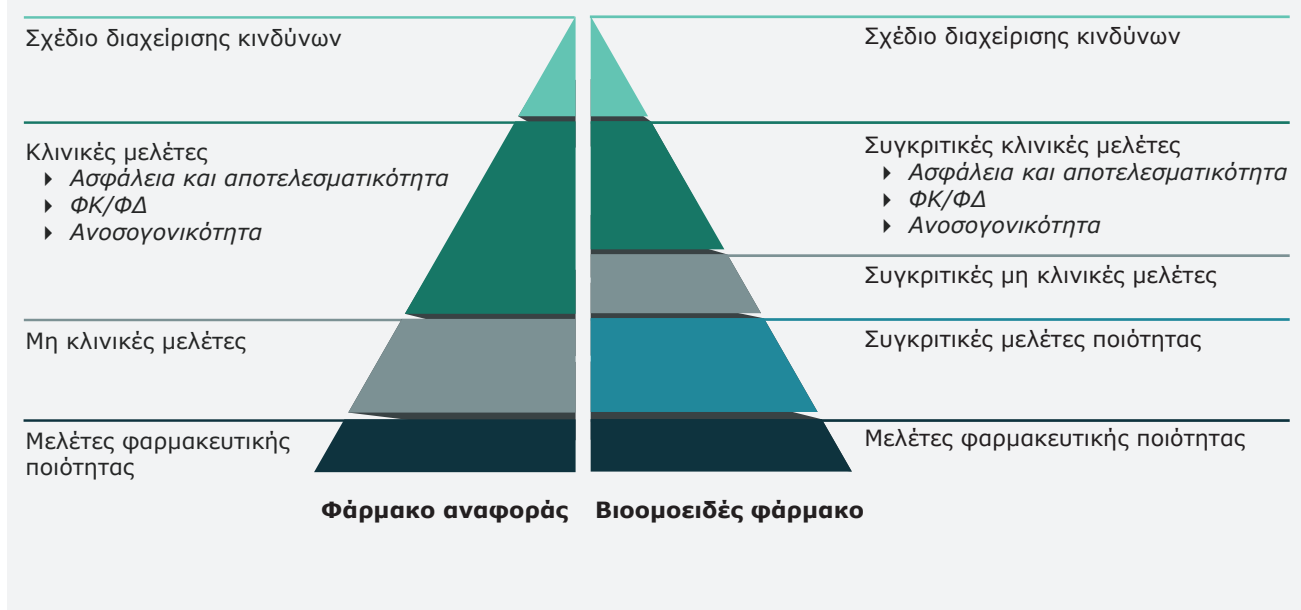
Απαιτήσεις δεδομένων για την έγκριση: ένα επιστημονικά σχεδιασμένο πακέτο

Τα φάρμακα εγκρίνονται όταν οι μελέτες για τη φαρμακευτική ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους αποδεικνύουν με πειστικό τρόπο ότι τα οφέλη του φαρμάκου υπερτερούν των κινδύνων («θετική σχέση οφέλους-κινδύνου»). Για οποιοδήποτε βιολογικό φάρμακο με νέα δραστική ουσία, η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου προσδιορίζεται κυρίως από δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μέσα από τις κύριες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους (σχήμα 4), που υποστηρίζονται από αξιόπιστα δεδομένα για τη φαρμακευτική ποιότητα και από μη κλινικά δεδομένα.

Για τα βιοομοειδή, μια θετική σχέση οφέλους-κινδύνου βασίζεται στην κατάδειξη της βιοομοιότητας, δηλαδή ότι η δραστική ουσία είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια με το φάρμακο αναφοράς (σχήμα 4). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ολοκληρωμένων μελετών συγκρισιμότητας με το φάρμακο αναφοράς (σχήμα 5) και βάσει αξιόπιστων δεδομένων για τη φαρμακευτική ποιότητα. Καταδεικνύοντας μεγάλο βαθμό ομοιότητας με το φάρμακο αναφοράς, το βιοομοειδές μπορεί να βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εμπειρία ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που έχει αποκτηθεί με το φάρμακο αναφοράς.

Μια επισκόπηση της ανάπτυξης των βιοομοειδών σε σύγκριση με την ανάπτυξη των φαρμάκων αναφοράς παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Σχήμα 4. Σύγκριση απαιτήσεων δεδομένων για την έγκριση ενός βιοομοειδούς έναντι ενός φαρμάκου αναφοράς



Τα μη κλινικά και τα κλινικά δεδομένα που απαιτούνται για την έγκριση ενός βιοομοειδούς διαφέρουν από αυτά που είναι απαραίτητα για ένα βιολογικό φάρμακο με μια νέα δραστική ουσία.

Αυτό συμβαίνει επειδή, με την κατάδειξη της βιοομοιότητας, το βιοομοειδές βασίζεται στην εμπειρία που έχει αποκτηθεί με το φάρμακο αναφοράς ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Πίνακας 4. Επισκόπηση της ανάπτυξης ενός βιοομοειδούς σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς

Βιολογικό φάρμακο με νέα δραστική ουσία (π.χ. φάρμακο αναφοράς)	Βιοομοειδές φάρμακο
Καμία προηγούμενη γνώση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα	Βασίζεται στις γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που έχουν αποκτηθεί από την πολυετή κλινική χρήση με το φάρμακο αναφοράς
Στόχος της ανάπτυξης είναι να καταδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα άμεσα στους ασθενείς	Στόχος της ανάπτυξης είναι να καταδείξει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα θεμελιώνοντας τη βιοομοιότητα
Μελέτες συγκρισιμότητας μόνο για αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής κατά την ανάπτυξη (π.χ. παραγωγή μεγαλύτερων παρτίδων για κλινικές δοκιμές)	Ολοκληρωμένες μελέτες συγκρισιμότητας με το φάρμακο αναφοράς
Πλήρη μη κλινικά δεδομένα (φαρμακολογία και τοξικολογία)	Η ποσότητα των μη κλινικών δεδομένων καθορίζεται από το αποτέλεσμα των μελετών ποιότητας
Συμβατικές κλινικές δοκιμές για την κατάδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε όλες τις διεκδικούμενες θεραπευτικές ενδείξεις	Συγκριτικές κλινικές δοκιμές για τον αποκλεισμό των κλινικά ουσιαστικών διαφορών
Οι δοκιμές αποσκοπούν κυρίως στη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το τρέχον πρότυπο θεραπείας και χρησιμοποιούν «σκληρά» καταληκτικά σημεία (endpoints) (π.χ. μακροχρόνια έκβαση, θνησιμότητα, δομική βλάβη) και έναν σχετικό πληθυσμό ασθενών ώστε να καταδεικνύεται το όφελος	Οι δοκιμές αποσκοπούν κυρίως στο να αποδείξουν την κλινική ισοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς μέσω της χρήσης ευαίσθητων καταληκτικών σημείων σε έναν πληθυσμό όπου είναι δυνατόν να ανιχνευθούν οι σχετιζόμενες με τα προϊόντα διαφορές στις κλινικές επιδόσεις
Η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου προσδιορίζεται κυρίως βάσει μελετών για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό στόχο	Η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου βασίζεται στην κατάδειξη της βιοομοιότητας (μέσω της χρήσης μελετών συγκρισιμότητας)

Ίδια πρότυπα φαρμακευτικής ποιότητας για όλα τα φάρμακα

Οι εταιρείες που αναπτύσσουν φάρμακα στην ΕΕ, συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών, οφείλουν να αποδεικνύουν μέσα από εκτεταμένο σύνολο δεδομένων ότι το φάρμακο παρασκευάζεται σύμφωνα με συμφωνηθέντα πρότυπα και ότι είναι κατάλληλο για την προβλεπόμενη κλινική χρήση του (πρόκειται για τη λεγόμενη «φαρμακευτική ποιότητα»).

Οι μελέτες που αποδεικνύουν τη φαρμακευτική ποιότητα θα πρέπει να παρέχουν λεπτομερή δεδομένα σχετικά με τα εξής:

- ▶ χαρακτηρισμό της δομής και άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες
- ▶ καθαρότητα (τα ίχνη καταλοίπων από τη διαδικασία παρασκευής πρέπει να ελέγχονται και να μην υπερβαίνουν τα αποδεκτά επίπεδα)
- ▶ βιολογική δραστητικότητα
- ▶ έκδοχα και αρχικό υλικό
- ▶ περιεκτικότητα και σύνθεση
- ▶ έλεγχο της διαδικασίας παρασκευής (ώστε να διασφαλίζεται ότι η δραστική ουσία και το τελικό προϊόν συμμορφώνονται με τα αποδεκτά εύρη τιμών για τις τεχνικές προδιαγραφές)
- ▶ σταθερότητα της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος κατά τη διάρκεια ζωής τους υπό καθορισμένες συνθήκες αποθήκευσης

Μελέτες συγκρισιμότητας: ο ακρογωνιαίος λίθος στην ανάπτυξη των βιοομοειδών

Η ανάπτυξη των βιοομοειδών βασίζεται κυρίως σε «μελέτες συγκρισιμότητας» που θεμελιώνουν τη βιοομοιότητα προς το φάρμακο αναφοράς. Αυτό προϋποθέτει μια ολοκληρωμένη συγκριτική αντιπαραβολή του βιοομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς (σχήμα 5).

Η συγκρισιμότητα έχει σχεδιαστεί ως μια κλιμακωτή διαδικασία ειδικά διαμορφωμένη για κάθε προϊόν (σχήμα 5) οι γνώσεις από τις αρχικές μελέτες¹ συγκρισιμότητας για την ποιότητα (βήμα 1) χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί η έκταση και το είδος των μη κλινικών (βήμα 2) και των κλινικών μελετών² (βήμα 3) που απαιτούνται στο επόμενο στάδιο της ανάπτυξης, πάντοτε με στόχο τον αποκλεισμό των διαφορών στις κλινικές επιδόσεις μεταξύ βιοομοειδούς και φαρμάκου αναφοράς.

Η συγκρισιμότητα είναι μια καθιερωμένη επιστημονική αρχή της ρυθμιστικής επιστήμης: ολοκληρωμένες συγκριτικές μελέτες ποιότητας αποδεικνύουν ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η βιολογική δραστητικότητα είναι σε μεγάλο βαθμό όμοιες.

Οι συγκριτικές κλινικές και μη κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν την έγκριση ενός βιοομοειδούς αποκλείουν διαφορές που ενδέχεται να επηρεάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Βήμα 1 Συγκριτικές μελέτες ποιότητας

Οι *in vitro* μελέτες συγκρίνουν τη δομή των πρωτεϊνών και τη βιολογική λειτουργία με τη χρήση ευαίσθητων τεχνικών ικανών να ανιχνεύουν ελάχιστονες διαφορές με κλινική συνάφεια ανάμεσα στο βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του. Αυτές οι μελέτες είναι πολύ πιο ευαίσθητες ως προς την ανίχνευση τέτοιων διαφορών από τις κλινικές δοκιμές, δεδομένου ότι συχνά υπάρχει μεταβλητότητα μεταξύ των ανθρώπων που συμμετέχουν στις δοκιμές. Οι διαφορές που ενδέχεται να επηρεάζουν την κλινική ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα ή την ανοσογονικότητα χρήζουν περαιτέρω μελέτης (π.χ. σε συγκριτικές μη κλινικές ή κλινικές μελέτες, βήμα 2 και 3).

Βήμα 2 Συγκριτικές μη κλινικές μελέτες

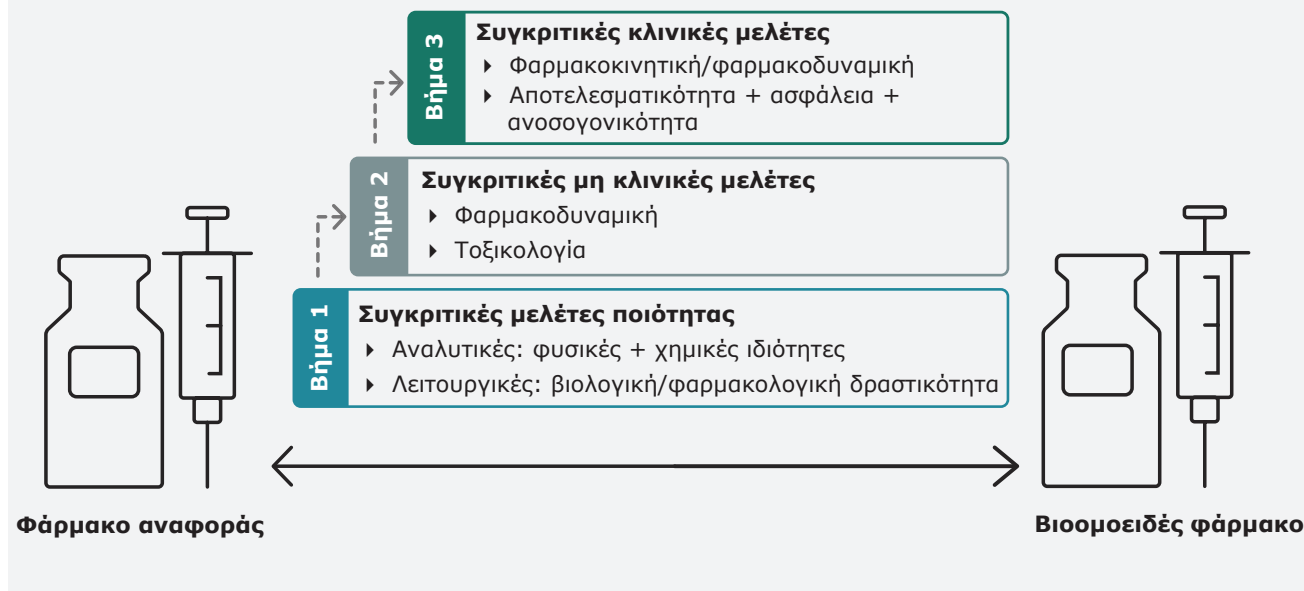
Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν τις *in vitro* μελέτες φαρμακοδυναμικής, οι οποίες εξετάζουν τη δέσμευση

και την ενεργοποίηση (ή την αναστολή) φυσιολογικών στόχων και άμεσων φυσιολογικών επιδράσεων σε κύτταρα. Οι *in vivo* μελέτες φαρμακοδυναμικής (ζωικά μοντέλα) διενεργούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει κατάλληλο *in vitro* μοντέλο. *In vivo* τοξικολογικές μελέτες απαιτούνται μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις, για παράδειγμα όταν το βιοομοειδές παράγεται σε ένα νέο τύπο κυττάρου ή οργανισμού ή όταν η σύνθεση περιλαμβάνει νέα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά.

Βήμα 3 Συγκριτικές κλινικές μελέτες

Στόχος των μελετών σε ανθρώπους δεν είναι η τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς, αφού αυτές έχουν ήδη διαπιστωθεί για το φάρμακο αναφοράς. Οι κλινικές δοκιμές είναι προσαρμοσμένες ώστε να επιβεβαιώνουν τη βιοομοιότητα και να εξετάζουν τυχόν ζητήματα που παραμένουν άλυτα από προηγούμενες αναλυτικές ή λειτουργικές μελέτες.

Σχήμα 5. Η ανάπτυξη των βιοομοειδών είναι συγκριτική και προχωρά με σταδιακό τρόπο



Η έγκριση των βιοομοειδών βασίζεται στις υφιστάμενες επιστημονικές γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αναφοράς που έχουν αποκτηθεί κατά την κλινική χρήση του, επομένως χρειάζονται λιγότερα κλινικά δεδομένα.

Από επιστημονικής και ρυθμιστικής άποψης, το συνολικό πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του φαρμάκου αναφοράς δεν χρειάζεται να επαναληφθεί. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς και οι υγιείς εθελοντές δεν υποβάλλονται σε περιττές κλινικές δοκιμές.

Συγκρισιμότητα: επιστημονική αρχή που χρησιμοποιείται συστηματικά μετά από τυχόν αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής των φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά

Η συγκρισιμότητα δεν είναι μια νέα κανονιστικού χαρακτήρα έννοια, αλλά μια καθιερωμένη επιστημονική αρχή που χρησιμοποιείται εδώ και

δεκαετίες στην παραγωγή των φαρμάκων που παράγονται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας^{3,4,5}. Οι εταιρείες που παράγουν βιολογικά φάρμακα ενδέχεται να προσαρμόσουν ή να βελτιώσουν τη διαδικασία παρασκευής αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της εμπορικής ζωής ενός προϊόντος (π.χ. αυξάνοντας την κλίμακα παραγωγής). Η σύγκριση των παρτίδων πριν και μετά από μια αλλαγή στη διαδικασία παρασκευής διασφαλίζει τη συνεκτικότητα, ούτως ώστε να μην υπάρχουν αλλαγές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

Μια αλλαγή στη διαδικασία παρασκευής πρέπει πάντοτε να εγκρίνεται από τις ρυθμιστικές αρχές. Η έκταση των μελετών συγκρισιμότητας που απαιτούνται σε συνέχεια μιας αλλαγής στη διαδικασία παρασκευής ενός βιολογικού φαρμάκου εξαρτάται από τις αναμενόμενες επιπτώσεις στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Συνήθως, τα δεδομένα από τις αναλυτικές και τις λειτουργικές μελέτες επαρκούν. Ως εκ τούτου οι κλινικές δοκιμές που αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν είναι απαραίτητες (πίνακας 5, σενάριο 1 και 2). Οι κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες μόνο εάν αναμένονται επιπτώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (σενάριο 3).

Πίνακας 5. Μελέτες συγκρισιμότητας που απαιτούνται μετά τις αλλαγές στη διαδικασία παραγωγής ενός φαρμάκου που παράγεται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας

Τύπος αλλαγής στη διαδικασία παρασκευής	Αναμενόμενες επιπτώσεις	Απαραίτητες μελέτες συγκρισιμότητας
1. Ελάχιστο αλλαγή (π.χ. προσθήκη μιας πιο ευαίσθητης μεθόδου δοκιμής για τον χαρακτηρισμό της δραστικής ουσίας)	Δεν επηρεάζει τη φαρμακευτική ποιότητα του φαρμάκου (καμία επίπτωση στις προδιαγραφές του προϊόντος)	Περιορισμένες φυσικοχημικές μελέτες που συγκρίνουν παρτίδες πριν και μετά την αλλαγή
2. Σημαντική αλλαγή (π.χ. αλλαγές στο κυτταρικό σύστημα που χρησιμοποιείται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας)	Μπορεί να επηρεάσει τα χαρακτηριστικά ή τις προδιαγραφές του προϊόντος, αλλά δεν αναμένεται να επηρεάσει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα	Ολοκληρωμένες <i>in vitro</i> φυσικοχημικές και λειτουργικές μελέτες
3. Μείζονα αλλαγή (π.χ. ορισμένες αλλαγές στη σύνθεση του φαρμάκου)	Μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα	Ολοκληρωμένες φυσικοχημικές και <i>in vitro</i> λειτουργικές μελέτες που συμπληρώνονται ανάλογα με τις ανάγκες από μη κλινικές και κλινικές μελέτες

Τα περισσότερα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα βιολογικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά έχουν υποστεί αρκετές αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής τους, οι οποίες συχνά καταλήγουν σε ελάσσονες διαφορές σε σύγκριση με την έκδοση που είχε αρχικά εγκριθεί ή την έκδοση που χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές που έχουν υποβληθεί προς έγκριση.

Οι ρυθμιστικές αρχές έχουν συσσωρεύσει εκτενή πείρα ώστε να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι τέτοιες διαφορές δεν επηρεάζουν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Οι συγκριτικές δοκιμές αποσκοπούν στο να επιβεβαιώσουν τη βιοομοιότητα και τις κλινικές επιδόσεις

Η σύγκριση του βιοομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς συνεπάγεται εκτεταμένες μελέτες συγκρισιμότητας ώστε να αξιολογούνται τυχόν επιπτώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η προσέγγιση είναι ισοδύναμη προς την εισαγωγή μειζόνων αλλαγών στη διαδικασία παρασκευής για ένα φάρμακο που παράγεται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας (σενάριο 3 στον πίνακα 5).

Οι κλινικές δοκιμές για τα βιοομοειδή δεν χρειάζεται να περιλαμβάνουν όλες τις βασικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για το φάρμακο αναφοράς ώστε να αποδεικνύεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στους ανθρώπους.

Οι συγκριτικές κλινικές δοκιμές έχουν σχεδιαστεί ειδικά ώστε να αποκλείουν κλινικά συναφείς διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ του βιοομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς, και να επιβεβαιώνουν τη βιοομοιότητα.

Στον σχεδιασμό των συγκριτικών κλινικών δοκιμών πρέπει να συνεκτιμώνται ορισμένες βασικές πτυχές:

- ▶ Στόχος είναι να αποκλείονται οι δυνητικές σχετιζόμενες με το προϊόν διαφορές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας.
- ▶ Οι μελέτες φαρμακοκινητικής πρέπει να διενεργούνται σε ομοιογενή και ευαίσθητο πληθυσμό (υγιείς εθελοντές ή ασθενείς), ώστε να ανιχνεύεται κάθε ενδεχόμενη διαφορά ανάμεσα στο βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς του. Υγιείς εθελοντές μπορούν να επιλεγούν εφόσον εκπροσωπούν τον πλέον κατάλληλο πληθυσμό για την ανίχνευση τέτοιων διαφορών, καθώς και εφόσον η τοξικότητα των φαρμάκων δεν προκαλεί ανησυχία.
- ▶ Για τη σύγκριση των φαρμακολογικών επιπτώσεων, πρέπει να επιλέγεται ένα ευαίσθητο καταληκτικό σημείο (endpoint) που επιτρέπει την ανίχνευση σχετικών με τα προϊόντα διαφορών.
- ▶ Τα καταληκτικά σημεία για τη μέτρηση της φαρμακοδυναμικής δράσης («καταληκτικά σημεία ΦΔ») μπορούν να χρησιμοποιούνται όταν είναι διαθέσιμα και όπου είναι συναφή με τις κλινικές επιπτώσεις του φαρμάκου. Σε πολλές περιπτώσεις, αυτά τα καταληκτικά σημεία είναι πιο ευαίσθητα από τα κλινικά αποτελέσματα, ώστε να ανιχνεύουν τις δυνητικές διαφορές ανάμεσα σε ένα βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς. Τα καταληκτικά σημεία ΦΔ βασίζονται συνήθως σε εργαστηριακές δοκιμασίες. Παραδείγματα αποτελούν, μεταξύ άλλων:
 - ▶ ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης σε μια μελέτη καθήλωσης (clamp) της γλυκόζης για τις βιοομοειδείς ινσουλίνες (αντί των μετρήσεων HbA1c ή των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του διαβήτη)
 - ▶ ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων για τον βιοομοειδή παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (αντί του αριθμού των σοβαρών λοιμώξεων)
 - ▶ ο αριθμός ωοκυττάρων που ανακτώνται κατά την *in vitro* γονιμοποίηση για την βιοομοειδή ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (αντί των κυήσεων ή των γεννήσεων ζώντων)
- ▶ Εάν δεν υπάρχουν κατάλληλα καταληκτικά σημεία ΦΔ, απαιτείται γενικά μια μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας που συγκρίνει το βιοομοειδές με το φάρμακο αναφοράς του. Αυτή η δοκιμή πρέπει να έχει επαρκή

στατιστική ισχύ, να είναι τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, κατά προτίμηση διπλά-τυφλή και να χρησιμοποιεί καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας. Αυτά τα καταληκτικά σημεία πρέπει κατά προτίμηση να μετρούν τη φαρμακολογική δραστηριότητα του φαρμάκου και να επηρεάζονται λιγότερο από σχετιζόμενους με τον ασθενή —ή την ασθένεια— παράγοντες.

- ▶ Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας πρέπει να επιλέγονται επαρκή περιθώρια ισοδυναμίας. Τα περιθώρια καθορίζονται με βάση τις γνώσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αναφοράς, καθώς και την κρίση των κλινικών εμπειρογνομόνων. Τα περιθώρια ισοδυναμίας ορίζονται ειδικά για την υπό μελέτη ένδειξη και εξαρτώνται από το καταληκτικό σημείο που έχει επιλεγεί. Τα περιθώρια πρέπει να αντιπροσωπεύουν τη μέγιστη διαφορά στην αποτελεσματικότητα που δεν έχει σημασία στην

κλινική πρακτική· οι διαφορές στη θεραπεία εντός αυτού του εύρους θα είναι επομένως αποδεκτές, αφού δεν έχουν κλινική συνάφεια. Οι αρχές επιλογής των περιθωρίων ισοδυναμίας δεν αφορούν μόνο τις δοκιμές για τα βιοομοειδή: χρησιμοποιούνται συστηματικά στις κλινικές δοκιμές κατά τη σύγκριση θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων ή κατά τη σύγκριση του ίδιου φαρμάκου πριν και μετά τις αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής που ενδέχεται να έχουν κλινικές επιπτώσεις³.

- ▶ Όπως και με όλες τις κλινικές δοκιμές, πρέπει να πληρούνται οι νομικές απαιτήσεις (π.χ. ορθή κλινική πρακτική).

Η έκταση των κλινικών μελετών που απαιτούνται για την έγκριση εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό και τους τύπους των κλινικών δοκιμών που πρέπει να διενεργούνται στο πλαίσιο της έγκρισης

Καθοριστικός παράγοντας	Λόγος για τον διαφορετικό αριθμό/τύπο δεδομένων
Πολυπλοκότητα του μορίου και διαθέσιμα δεδομένα συγκρισιμότητας	<p>Για τα απλούστερα μόρια με αποδεδειγμένη δράση (π.χ. φιλγραστίμη) και όπου τα συγκριτικά δεδομένα ποιότητας είναι αδιάσειστα, μπορεί να επαρκεί η σύγκριση της δράσης του βιοομοειδούς και του φαρμάκου αναφοράς με μελέτες ΦΚ και ΦΔ σε υγιείς εθελοντές.</p> <p>Για μεγαλύτερα μόρια (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα), ακόμη και στις περιπτώσεις όπου παρέχονται εμπειριστικά δεδομένα ποιότητας και <i>in vitro</i> συγκρισιμότητας, συνήθως απαιτείται συγκριτική σε ασθενείς μελέτη με ένα συμβατικό καταληκτικό σημείο κλινικής αποτελεσματικότητας.</p>
Διαθεσιμότητα ενός καταληκτικού σημείου ΦΔ που σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα	Τα συμβατικά καταληκτικά σημεία κλινικής αποτελεσματικότητας δεν είναι γενικά απαραίτητα εάν το καταληκτικό σημείο ΦΔ σχετίζεται με το κλινικό όφελος.
Θέματα σχετικά με την ασφάλεια ως προς το φάρμακο αναφοράς ή τη φαρμακολογική κατηγορία	Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια συλλέγονται καθόλη τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένων των μελετών ΦΚ και ΦΔ. Ο αριθμός των δεδομένων συνήθως εξαρτάται από το είδος και τη σοβαρότητα των θέματα που αφορούν την ασφάλεια του φαρμάκου αναφοράς. Καταρχήν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη φαρμακολογική δράση μπορούν να αναμένονται με παρόμοια συχνότητα για το βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς, εάν τα λειτουργικά και αναλυτικά δεδομένα, καθώς και τα δεδομένα ΦΚ, ΦΔ και συγκρισιμότητας ως προς την αποτελεσματικότητα είναι εμπεριστατωμένα.

Καθοριστικός παράγοντας	Λόγος για τον διαφορετικό αριθμό/τύπο δεδομένων
Πιθανότητα ανοσογονικότητας	Οι αναλυτικές μελέτες είναι το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση της πιθανότητας ανοσογονικότητας. Συμπληρωματικά, απαιτούνται συνήθως τα κλινικά δεδομένα για την ανοσογονικότητα· οι μελέτες σε ζώα είναι περιορισμένης αξίας στην πρόβλεψη της ανοσολογικής απόκρισης στους ανθρώπους.
Δυνατότητα παρέκτασης σε άλλες ενδείξεις	Οι ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς μπορούν να εγκριθούν για το βιοομοειδές απουσία συγκεκριμένων κλινικών δεδομένων που προκύπτουν με το βιοομοειδές («παρέκταση ενδείξεων»). Αυτό μπορεί να είναι αποδεκτό εάν όλα τα επιστημονικά στοιχεία που είναι διαθέσιμα από τις μελέτες συγκρισιμότητας θεμελιώνουν τη βιοομοιότητα και μπορούν να καλύψουν τις συγκεκριμένες παραμέτρους της «παρεκταθείσας» ένδειξης (π.χ. τρόπος δράσης, δυνητικά μοναδικές παράμετροι ασφάλειας ή ανοσογονικότητας). Η παρέκταση δεδομένων σε άλλες ενδείξεις υποστηρίζεται πάντοτε από εμπειριστάτες φυσικοχημικές και <i>in vitro</i> μελέτες ώστε να αξιολογούνται όλοι οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα μελετάται πάντοτε για τα βιολογικά φάρμακα^{6,7}. Ο λόγος είναι η εγγενής ικανότητα των πρωτεϊνών και άλλων βιολογικών φαρμάκων να προκαλούν μια ανεπιθύμητη ανοσολογική απόκριση, η οποία, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. αναφυλαξία ή καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας) ή περιορισμένη αποτελεσματικότητα.

Σημαντικές παρατηρήσεις σχετικά με τη δυνητική ανοσογονικότητα των βιολογικών φαρμάκων

Μολονότι η ανοσογονικότητα μπορεί να αποτελέσει δυνητική πηγή ανησυχίας για όλα τα βιολογικά φάρμακα, πρέπει να ληφθούν υπόψη σημαντικά ζητήματα όπως:

Η ανοσογονικότητα δεν αποτελεί αυτή καθαυτή πηγή ανησυχίας για την ασφάλεια

Οι σοβαρές αντιδράσεις λόγω αυξημένης ανοσολογικής απόκρισης είναι πολύ σπάνιες, και συνήθως μια ανοσολογική απόκριση ενάντια σε ένα βιολογικό φάρμακο δεν συσχετίζεται με κλινικές επιπτώσεις (π.χ. τα αντισώματα κατά ενός φαρμάκου μπορεί να είναι παροδικά).

Η φύση των ανοσολογικών αποκρίσεων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες

Η ανοσογονικότητα μπορεί να επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά των προϊόντων (π.χ. αλλαγές στη δομή της πρωτεΐνης μπορεί να προκύψουν κατά την ακατάλληλη αποθήκευση ή μεταφορά, ή οι πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίσουν συσσωματώματα), αλλά και από σχετιζόμενους με τη θεραπεία παράγοντες (π.χ. ο κίνδυνος μπορεί να ποικίλει με την υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ή με τη συνεχή έναντι της διαλείπουσας θεραπευτικής αγωγής) και παράγοντες που συνδέονται με τον ασθενή ή την ασθένεια (π.χ. ηλικία, γονιδιακή και ανοσολογική κατάσταση ή συγχωρηγούμενες θεραπείες).

Η επιβλαβής ανοσογονικότητα δεν θεωρείται πιθανή ύστερα από αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής ή την αλλαγή θεραπείας (switching)

Πολλά βιολογικά φάρμακα προορίζονται για μακροχρόνια διαχείριση χρόνιων καταστάσεων και, επομένως, με το πέρασμα του χρόνου ο ασθενής μπορεί να λαμβάνει βιολογικά φάρμακα με ασήμαντες διαφορές.

Η πείρα δείχνει ότι έπειτα από αλλαγή στη διαδικασία παρασκευής ενός βιολογικού φαρμάκου δεν είναι πιθανή μια επιβλαβής ανοσογονική απόκριση, δεδομένου ότι οι μελέτες συγκρισιμότητας αποδεικνύουν ότι η παρτίδα από τη νέα διαδικασία έχει την ίδια ποιότητα και είναι απαλλαγμένη από προσμίξεις ή συσσωματώματα που μπορούν να πυροδοτήσουν την ανοσογονικότητα⁸.

Επιπλέον, δεν υπάρχει λόγος να θεωρείται ότι πρέπει να αναμένεται επιβλαβής ανοσογονικότητα μετά την αλλαγή θεραπείας μεταξύ βιολογικών φαρμάκων με μεγάλο βαθμό ομοιότητας⁸.

Η ανοσογονικότητα παρακολουθείται πάντοτε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Η ανοσογονικότητα των βιολογικών φαρμάκων παρακολουθείται πάντοτε από τις ρυθμιστικές αρχές μόλις το φάρμακο κυκλοφορήσει στην αγορά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό προκειμένου να υπάρχει ενημέρωση για τις σπάνιες ανοσολογικές αποκρίσεις που μπορούν να ανιχνευθούν μόνο ύστερα από μακρά περίοδο παρακολούθησης σε μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών.

Δεδομένα ανοσογονικότητας που απαιτούνται για την έγκριση ενός βιομορφικού

Για τα βιολογικά φάρμακα απαιτούνται γενικά κλινικές μελέτες ανοσογονικότητας. Στην περίπτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, απαιτούνται πάντοτε μελέτες, δεδομένου ότι είναι πιο δύσκολο να γίνει πρόβλεψη για τη συχνότητα εμφάνισης της ανεπιθύμητης ανοσογονικότητας, τα χαρακτηριστικά της ανοσολογικής απόκρισης ή τις κλινικές επιπτώσεις. Τέτοιες μελέτες εξετάζουν τόσο τις βραχυχρόνιες (π.χ. αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση), όσο και τις μακροχρόνιες ανοσολογικές αποκρίσεις (καθυστερημένες αντιδράσεις λόγω εξελισσόμενης ανοσολογικής απόκρισης).

Τα δεδομένα σχετικά με την ανοσογονικότητα που απαιτούνται για την έγκριση περιλαμβάνουν τη συχνότητα εμφάνισης, τον τίτλο και την επιμονή των αντισωμάτων κατά του βιολογικού φαρμάκου (ADA), τις δοκιμασίες εξουδετέρωσης (επειδή τα εξουδετερωτικά αντισώματα ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση του φαρμάκου), την αξιολόγηση των κλινικών επιπτώσεων και των μέτρων για τη διαχείριση του δυνητικού κινδύνου ανοσογονικότητας (π.χ. ειδική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών ή χρήση συγχωρηγούμενων φαρμάκων για τον μετριασμό των αντιδράσεων από την έγχυση).

Γενικά, ο αριθμός και ο τύπος των δεδομένων εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- ▶ ο τύπος του βιολογικού φαρμάκου και η προβλεπόμενη χρήση του
- ▶ τα χαρακτηριστικά του προϊόντος: η μεγάλη πλειονότητα των μελετών ανοσογονικότητας εστιάζονται στο πώς οι διαφορές σε επίπεδο προϊόντος μπορούν να επηρεάσουν μια ανοσολογική απόκριση. Αυτές περιλαμβάνουν τη μελέτη των αλλαγών στη δομή ή της ελάσσονος μεταβλητότητας στην πρωτεΐνη (μικροετερογένεια) ή το πώς μπορεί να συμβεί συσσωμάτωση πρωτεϊνών λόγω των συστατικών που προέρχονται από τη σύνθεση ή τη συσκευασία.
- ▶ οι προηγούμενες γνώσεις για την ανοσογονικότητα: για τα βιολογικά φάρμακα με χαμηλό προφίλ ανοσογονικότητας (π.χ. φιλγραστίμη), συνήθως οι ασθενείς ελέγχονται τακτικά για αντισώματα στην αρχή και στο τέλος της κλινικής μελέτης με συντομότερη περίοδο παρακολούθησης και τυπικά μέτρα φαρμακοεπαγρύπνησης για τη διαχείριση δυνητικών κινδύνων. Σε περιπτώσεις όπου έχουν παρατηρηθεί κλινικά συναφείς αποκρίσεις ανοσογονικότητας (π.χ. εποετίνες), ο έλεγχος της ανοσογονικότητας είναι πιο συχνός, υπάρχει μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης των ασθενών με εντατικοποιημένη κλινική παρακολούθηση και ενδέχεται να χρειαστούν ειδικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Παρέκταση

Εάν ένα βιοομοειδές παρουσιάζει μεγάλου βαθμού ομοιότητα προς ένα φάρμακο αναφοράς και έχει συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μία θεραπευτική ένδειξη, τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μπορούν να παρεκταθούν σε άλλες ενδείξεις εγκεκριμένες για το φάρμακο αναφοράς. Αυτό σημαίνει ότι, για ορισμένες ενδείξεις, όσον αφορά το βιοομοειδές, χρειάζεται να διενεργηθούν λιγότερες κλινικές μελέτες ή δεν χρειάζεται καμία μελέτη. Η παρέκταση δεδομένων σε άλλες ενδείξεις υποστηρίζεται πάντοτε από επιστημονικά στοιχεία που προέρχονται από εμπεριστατωμένες μελέτες συγκρισιμότητας (ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές).

Η παρέκταση είναι μια καθιερωμένη επιστημονική αρχή που χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια⁹, για παράδειγμα όποτε ένα βιολογικό φάρμακο με αρκετές εγκεκριμένες ενδείξεις υπόκειται σε μείζονες αλλαγές όσον αφορά τη διαδικασία παρασκευής του (π.χ. νέα μονάδα παραγωγής ή ανάπτυξη νέων μορφών). Οι ενδεχόμενες επιδράσεις αυτών των αλλαγών στις κλινικές επιδόσεις του βιολογικού φαρμάκου αξιολογούνται με προσοχή μέσω μελετών συγκρισιμότητας (κυρίως ποιοτικές και *in vitro* μελέτες). Εάν απαιτούνται κλινικές μελέτες, αυτές διενεργούνται σε μία συναφή ένδειξη και, με βάση όλα αυτά τα δεδομένα, είναι συνήθως δυνατή η παρέκταση σε άλλες ενδείξεις.

Η παρέκταση δεν είναι καινοφανής έννοια, αλλά μια καθιερωμένη επιστημονική αρχή, η οποία χρησιμοποιείται συστηματικά όταν βιολογικά φάρμακα με αρκετές εγκεκριμένες ενδείξεις υπόκεινται σε μείζονες αλλαγές ως προς τη διαδικασία παρασκευής τους.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ρυθμιστικές αρχές εγκρίνουν τις αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής με βάση μελέτες συγκρισιμότητας, οπότε οι κλινικές δοκιμές δεν επαναλαμβάνονται για όλες τις ενδείξεις.

Κριτήρια παρέκτασης

Προτού καταστεί δυνατή η έγκριση μιας ένδειξης για ένα βιοομοειδές βάσει των παρεκταθέντων δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σημαντικά ζητήματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της δραστικής ουσίας πρέπει να διαμεσολαβείται από τον(τους) ίδιο(ιδίους) υποδοχέα(υποδοχείς) τόσο στην αρχική όσο και στην παρεκταθείσα ένδειξη.

Εάν ο τρόπος δράσης της δραστικής ουσίας είναι πολύπλοκος και εμπεριέχει πολλαπλούς υποδοχείς ή θέσεις σύνδεσης (όπως συμβαίνει συχνά με τα μονοκλωνικά αντισώματα), ίσως είναι δύσκολο να καθοριστεί η συμβολή κάθε υποδοχέα ή θέσης πρόσδεσης για κάθε ένδειξη. Στην προκειμένη περίπτωση, απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες (κλινικές και μη κλινικές), ώστε να αποδειχθεί ότι το βιοομοειδές και το φάρμακο αναφοράς συμπεριφέρονται με παρόμοιο τρόπο στην παρεκταθείσα ένδειξη.

Σχετικός πληθυσμός της μελέτης

Οι ολοκληρωμένες μελέτες συγκρισιμότητας πρέπει να καταδεικνύουν ότι το βιοομοειδές είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με το φάρμακο αναφοράς (μέσω των δεδομένων για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ανοσογονικότητα) σε μια βασική ένδειξη σε έναν πληθυσμό, στον οποίο είναι δυνατόν να ανιχνευθούν πιθανές διαφορές στις κλινικές επιδόσεις.

Παρέκταση σε διαφορετικά κλινικά πλαίσια

Τα δεδομένα από μια συγκεκριμένη ένδειξη (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) μπορεί να μην είναι άμεσα εφαρμόσιμα ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα σε μια ένδειξη που ανήκει σε άλλη θεραπευτική περιοχή όπου ο τρόπος δράσης, η δοσολογία ή οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδέχεται να διαφέρουν (π.χ. ογκολογία). Στην προκειμένη περίπτωση, ενδέχεται να χρειαστούν επιπρόσθετες μελέτες.

Παρέκταση δεδομένων για την ασφάλεια

Τα δεδομένα για την ασφάλεια μπορούν να παρεκταθούν μόνο αφού διαπιστωθεί ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας για το βιοομοειδές σε μία θεραπευτική ένδειξη. Εάν καταδειχθεί η συγκρισιμότητα σε δομικό, λειτουργικό, φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό επίπεδο, και η αποτελεσματικότητα είναι συγκρίσιμη, τότε οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της φαρμακολογικής δράσης του βιοομοειδούς αναμένονται να είναι ίδιες και να εμφανίζονται σε παρόμοιες συχνότητες.

Παρέκταση δεδομένων για την ανοσογονικότητα

Η παρέκταση των δεδομένων για την ανοσογονικότητα δεν είναι αυτόματη, καθώς απαιτεί πάντοτε τεκμηρίωση. Αυτό επειδή η ανοσογονικότητα καθορίζεται από περισσότερα χαρακτηριστικά, πέραν αυτών που σχετίζονται με το προϊόν. Πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς (ηλικία, κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος), με ασθένειες (συννοσηρότητες, συγχρησιμοποιούμενες θεραπείες) ή παράγοντες που συνδέονται με τη θεραπεία (οδός χορήγησης, διάρκεια έκθεσης).

Τα επιστημονικά κριτήρια για την παρέκταση των δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα υποστηρίζονται από 10ετή και πλέον πείρα ως προς την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των βιοομοειδών στην ΕΕ.

Η παρέκταση επίσης υποστηρίζεται από την εκτενή πείρα των ρυθμιστικών αρχών σε σχέση με στη συστηματική αξιολόγηση των αλλαγών στη διαδικασία παρασκευής των βιολογικών φαρμάκων, συνηθέστερα δε χωρίς να υπάρχει ανάγκη για επανάληψη των κλινικών μελετών σε όλες τις ενδείξεις.

Οι συνταγογράφοι μπορούν να δείχνουν εμπιστοσύνη στα βιολογικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών) για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, καθώς όλες οι εγκεκριμένες ενδείξεις ενός φαρμάκου χορηγούνται βάσει επιστημονικών στοιχείων.

Ασφάλεια των βιοομοειδών

Γενικές παρατηρήσεις για την ασφάλεια των βιοομοειδών

Από την εισαγωγή του πρώτου βιοομοειδούς στην κλινική χρήση το 2006, ένας αυξανόμενος αριθμός βιοομοειδών έχει εγκριθεί και χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην ΕΕ.

Εκτός από τις ανοσολογικής φύσης αντιδράσεις, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογική δράση και να συμβούν τόσο με το φάρμακο αναφοράς όσο και με το βιοομοειδές (π.χ. υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης με τις εποετίνες). Από τα άνω των [50 βιοομοειδών](#) που έχουν εγκριθεί στην ΕΕ έως σήμερα, κανένα δεν έχει ανακληθεί ή ανασταλεί για λόγους ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας.

Κατά την τελευταία δεκαετία, το σύστημα παρακολούθησης της ΕΕ για τις θέματα ως προς την ασφάλεια δεν έχει εντοπίσει σχετική διαφορά στη φύση, τη σοβαρότητα ή τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των βιοομοειδών και των φαρμάκων αναφοράς τους.

Παρακολούθηση της ασφάλειας για όλα τα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών

Ένα άρτιο ρυθμιστικό πλαίσιο για την προστασία της ασφάλειας των ασθενών

Η ΕΕ διαθέτει ένα καθιερωμένο σύστημα για την παρακολούθηση, την αναφορά, την αξιολόγηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών για όλα τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων. Οι αρχές διαρκώς αξιολογούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου για όλα τα φάρμακα και προβαίνουν στις απαραίτητες ρυθμιστικές ενέργειες (π.χ. εισαγωγή νέων προειδοποιήσεων στις πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή περιορισμός χρήσης) ώστε να διαφυλάττουν τη δημόσια υγεία.

Ίδια παρακολούθηση της ασφάλειας για όλα τα βιολογικά φάρμακα

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιοομοειδών τηρεί τις ίδιες απαιτήσεις που διέπουν όλα τα βιολογικά φάρμακα¹⁰. Δεν υπάρχει ειδική απαίτηση μόνο για τα βιοομοειδή.

Υπαρξη ενός σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνων

Οι εταιρείες που υποβάλλουν αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ οφείλουν επίσης να υποβάλλουν ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνων (ΣΔΚ) για κάθε νέο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων. Το ΣΔΚ, το οποίο είναι ειδικό για κάθε προϊόν, περιλαμβάνει ένα σχέδιο φαρμακοεπαγρύπνησης και μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνων, με στόχο τον εντοπισμό, τον χαρακτηρισμό και την ελαχιστοποίηση των σημαντικών κινδύνων ενός φαρμάκου. Το ΣΔΚ ενός βιοομοειδούς βασίζεται στις γνώσεις και στην πείρα που έχουν αποκτηθεί με το φάρμακο αναφοράς.

Για όλα τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην ΕΕ, επιπλέον των όρων χρήσης στις πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, ενδέχεται να απαιτούνται επιπρόσθετα μέτρα (π.χ. εκπαιδευτικά φυλλάδια, κάρτες προειδοποίησης ασθενούς ή εισαγωγή ασθενών σε μητρώα) για τη διαχείριση ενός συγκεκριμένου κινδύνου. Όταν εφαρμόζεται κάποιο επιπρόσθετο μέτρο στο φάρμακο αναφοράς (π.χ. εκπαιδευτικό υλικό), αυτό πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για το βιοομοειδές.

Μελέτες ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Οι μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά επιτρέπουν την παρακολούθηση των γνωστών κινδύνων και τον εντοπισμό σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που συμβαίνουν μόνο όταν μεγάλοι αριθμοί ασθενών λαμβάνουν θεραπεία για μεγάλο διάστημα. Για τον λόγο αυτό, τη στιγμή της έγκρισης, οι ρυθμιστικές αρχές μπορεί να επιβάλουν στην εταιρεία την υποχρέωση διενέργειας μιας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS). Αυτή η υποχρέωση δεσμεύει επίσης την εταιρεία να καταχωρίζει τη μελέτη στο διαθέσιμο στο κοινό Μητρώο PAS της ΕΕ: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Τα κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία αποφασίζεται εάν απαιτείται η διενέργεια μελέτης ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, είναι ίδια για όλα τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών και των φαρμάκων αναφοράς τους. Εάν έχει ζητηθεί PASS για ένα φάρμακο αναφοράς, κατά κανόνα ζητείται επίσης για το βιοομοειδές.

Συλλογή αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου και υποβολή ΕΠΠΑ

Όπως για όλα τα φάρμακα, οι εταιρείες που διαθέτουν στην αγορά τα βιοομοειδή πρέπει να συλλέγουν όλες τις αναφορές για πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και να υποβάλλουν εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) στις ρυθμιστικές αρχές. Οι ρυθμιστικές αρχές επανεξετάζουν τις εκθέσεις για τυχόν σήμα που υποδηλώνει πιθανή ανεπιθύμητη δράση. Εάν υπάρχει τέτοιο σήμα, αυτό αξιολογείται από τις επιστημονικές επιτροπές του EMA, οι οποίες καθορίζουν τις τυχόν απαιτούμενες ενέργειες.

Συμπληρωματική παρακολούθηση και μαύρο τρίγωνο

Όλα τα νέα φάρμακα παρακολουθούνται προσεκτικά μετά την εισαγωγή τους στην αγορά. Τα βιολογικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί μετά την 1η Ιανουαρίου 2011 υπόκεινται στη λεγόμενη «συμπληρωματική παρακολούθηση» και συμπεριλαμβάνονται σε έναν κατάλογο φαρμάκων που τελούν υπό «συμπληρωματική παρακολούθηση». Αυτός ο κατάλογος περιλαμβάνει εγκεκριμένα στην ΕΕ φάρμακα που υπόκεινται σε στενή παρακολούθηση από τις ρυθμιστικές αρχές, για παράδειγμα επειδή η δραστική ουσία είναι νέα στην αγορά ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη μακροχρόνια χρήση της. Στην προκειμένη περίπτωση, τα φάρμακα υποβάλλονται σε εξαιρετικά στενή παρακολούθηση κατά τα πρώτα χρόνια από την έγκρισή τους.

Το σύμβολο του μαύρου τριγώνου προσδιορίζει τα φάρμακα που υπόκεινται σε συμπληρωματική παρακολούθηση. Εμφανίζεται στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης και συνοδεύεται από την πρόταση:

«Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση»

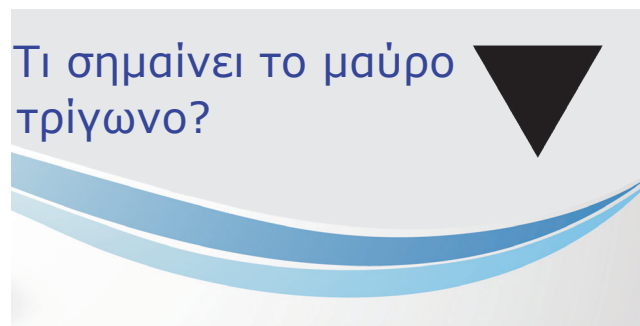
Η συμπληρωματική παρακολούθηση ενθαρρύνει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αναφέρουν πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για τα νέα φάρμακα. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει τον άμεσο εντοπισμό και την ανάλυση των πληροφοριών σχετικά με τα φάρμακα οι οποίες προστίθενται στις γνώσεις που αποκτώνται κατά τις κλινικές δοκιμές. Σε περίπτωση που ένα βιολογικό φάρμακο (ή βιοομοειδές) φέρει το μαύρο τρίγωνο, αυτή η σήμανση δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι υπάρχουν πρόσθετα θέματα ως προς την ασφάλειά του.

Παρακολούθηση των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων συμβάντων ή των ανεπιθύμητων συμβάντων με μακρά λανθάνουσα περίοδο

Η παρακολούθηση της ασφάλειας των βιολογικών φαρμάκων ως προς τα μακροχρόνια ανεπιθύμητα συμβάντα ή τα συμβάντα με μακρά λανθάνουσα περίοδο ακολουθεί τις ίδιες αρχές με τα φάρμακα που περιέχουν ως δραστική ουσία μικρά χημικά μόρια. Ωστόσο, η αποκλειστική χρήση των αυθόρμητων αναφορών δυσχεραίνει τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών των βιολογικών φαρμάκων. Ως εκ τούτου, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης (όπως η ενσωμάτωση ασθενών σε μητρώα).

Ιχνηλασιμότητα: η σημασία της ταυτοποίησης των βιολογικών φαρμάκων σύμφωνα με την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας

Μια σημαντική απαίτηση για την παρακολούθηση της ασφάλειας όλων των βιολογικών φαρμάκων είναι η ανάγκη για ιχνηλασιμότητα προϊόντος και παρτίδας κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης και σε όλα τα επίπεδα της αλυσίδας εφοδιασμού¹⁰. Αυτή καλύπτει τον χρόνο από την αποδέσμευση της παρτίδας από τον παραγωγό και φτάνει μέσω ολόκληρης της αλυσίδας διανομής έως τη χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή.



Όπως απαιτείται από τη νομοθεσία της ΕΕ, κάθε φάρμακο έχει μια επινοηθείσα ονομασία (εμπορική ονομασία ή εμπορικό σήμα) μαζί με την ονομασία της δραστικής ουσίας (δηλαδή, τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN), η οποία δίδεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)).

Για την ταυτοποίηση και την ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμάκων στην ΕΕ, τα φάρμακα πρέπει να διακρίνονται με βάση την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις περιπτώσεις όπου στην αγορά υπάρχει πάνω από ένα φάρμακο με την ίδια INN. Έτσι εξασφαλίζεται ότι, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ΕΕ για την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου, το φάρμακο μπορεί να ταυτοποιείται σωστά εάν προκύπτει θέμα που σχετίζεται με την ασφάλεια (ή την ανοσογονικότητά) του.

Οι επαγγελματίες υγείας παίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά τη συμβολή στην κατανόηση του προφίλ ασφάλειας ενός φαρμάκου κατά την κλινική

χρήση. Τα βιολογικά φάρμακα εγκρίνονται βάσει ενός αποδεκτού προφίλ ασφάλειας και πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις συστάσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Εάν εντοπίζεται μια πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια για ένα βιολογικό φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να την αναφέρουν, φροντίζοντας να συμπεριλάβουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του φαρμάκου. Είναι σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν τυχόν πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ενός βιοομοειδούς ακόμη και στην περίπτωση που η ενέργεια είναι ήδη καταχωρημένη στην ΠΧΠ του φαρμάκου αναφοράς.

Σε κάθε βιολογικό φάρμακο, η εμπορική ονομασία, η INN και ο αριθμός παρτίδας βρίσκονται στη συσκευασία του προϊόντος. Στην ΠΧΠ έχει προστεθεί μια δήλωση που υπενθυμίζει στους επαγγελματίες υγείας την ανάγκη να καταγράφουν με σαφήνεια την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας στα μητρώα υγείας κάθε ασθενούς.

Πώς μπορούν οι επαγγελματίες υγείας να συμβάλουν στη βελτίωση της φαρμακοεπαγρύπνησης για τα βιολογικά φάρμακα:

- ▶ Είναι σημαντικό η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του φαρμάκου να καταχωρίζονται από τους επαγγελματίες υγείας σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης της διάθεσης και της χορήγησης στους ασθενείς.
- ▶ Οι συνταγογράφοι πρέπει να περιλαμβάνουν στη συνταγή την εμπορική ονομασία του φαρμάκου.
- ▶ Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας αναφέρονται σε περίπτωση πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, σύμφωνα με τις τοπικές πρακτικές και τους εθνικούς κανονισμούς.
- ▶ Σε περιπτώσεις όπου το προϊόν διατίθεται σε ανοιχτό στο κοινό φαρμακείο, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας πρέπει να παρέχονται στον ασθενή.
- ▶ Εάν ο ασθενής αλλάξει θεραπεία από ένα βιολογικό φάρμακο σε άλλο με την ίδια δραστική ουσία, είναι σημαντικό να καταχωρείται η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας για καθένα από τα φάρμακα.
- ▶ Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επικοινωνούν με τις αρμόδιες εθνικές ρυθμιστικές αρχές για τα φάρμακα ώστε να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τον τρόπο αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Δεδομένα που περιλαμβάνονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης και στις εκθέσεις αξιολόγησης του EMA για τα βιοομοειδή

Δεδομένα για τη συνταγογράφηση: περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)

Η ΠΧΠ της ΕΕ περιλαμβάνει πληροφορίες και συστάσεις που επιτρέπουν στους επαγγελματίες υγείας να συνταγογραφούν το φάρμακο και να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη χρήση του.

Η παράγραφος 5.1 (φαρμακοδυναμικές ιδιότητες) της ΠΧΠ χαρακτηρίζει ένα φάρμακο ως βιοομοειδές με την ακόλουθη διατύπωση:

Το [εμπορικό σήμα] είναι βιοομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Στην ΕΕ, η ΠΧΠ ενός βιοομοειδούς ευθυγραμμίζεται με την ΠΧΠ του φαρμάκου αναφοράς. Η ΠΧΠ του βιοομοειδούς αναφέρει την ονομασία της δραστικής ουσίας (δηλαδή, την INN) και όχι την εμπορική ονομασία του φαρμάκου αναφοράς. Λεπτομερείς πληροφορίες για τις μελέτες με το βιοομοειδές καθώς και η εμπορική ονομασία του φαρμάκου αναφοράς περιλαμβάνονται στην έκθεση αξιολόγησης του EMA, η οποία είναι διαθέσιμη στον δικτυακό τόπο του EMA.

Ένα βιοομοειδές μπορεί να λάβει έγκριση για μερικές από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς ή το σύνολο αυτών, καθώς μια εταιρεία μπορεί να επιλέξει να μην υποβάλει αίτηση για όλες τις ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ελέγχουν ότι το βιοομοειδές έχει άδεια κυκλοφορίας για την προβλεπόμενη ένδειξη.

Όταν μια εταιρεία δεν υποβάλει αίτηση για όλες τις ενδείξεις του φαρμάκου αναφοράς, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τις πρόσθετες ενδείξεις δεν περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ του βιοομοειδούς, ωστόσο τα δεδομένα για την ασφάλεια εμφανίζονται στην ΠΧΠ.

Δεδομένα για τη βιοομοιότητα: δημοσίευση στην έκθεση αξιολόγησης

Για κάθε φάρμακο που λαμβάνει έγκριση μέσω του EMA, συμπεριλαμβανομένων των βιοομοειδών, ο EMA δημοσιεύει ένα σύνολο εγγράφων γνωστό ως ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης (EPAR). Επιπροσθέτως των ενωσιακών πληροφοριών σχετικά με το προϊόν (ΠΧΠ, επισήμανση συσκευασίας και φύλλο οδηγιών χρήσης), τα έγγραφα EPAR περιέχουν εκθέσεις αξιολόγησης σχετικά με την επιστημονική αξιολόγηση του φαρμάκου κατά την έγκριση και την πραγματοποίηση μειζόνων τροποποιήσεων (π.χ. όταν προστίθεται νέα ένδειξη).

Οι λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο ανάπτυξης κάθε βιοομοειδούς και τις μελέτες συγκρισιμότητας για την κατάδειξη της βιοομοιότητας δίνονται στις εκθέσεις αξιολόγησης. Αυτές περιλαμβάνουν πληροφορίες για την αναλυτική και τη λειτουργική συγκρισιμότητα, τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, την κλινική συγκρισιμότητα και την ανοσογονικότητα. Κατά περίπτωση, η έκθεση αξιολόγησης περιλαμβάνει επίσης την επιστημονική συλλογιστική για την παρέκταση των δεδομένων.

Μέχρι τον Απρίλιο του 2017 [πάνω από 50 βιοομοειδή έχουν λάβει έγκριση](#) μέσω του EMA για χρήση στην ΕΕ. Οι εκθέσεις αξιολόγησής τους είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του EMA, στη σελίδα προορισμού κάθε φαρμάκου, κάτω από την καρτέλα «assessment history» (ιστορικό αξιολόγησης).



Επιπτώσεις της διαθεσιμότητας των βιοομοειδών

Μόλις λήξει η περίοδος προστασίας του φαρμάκου αναφοράς (συνήθως δεκαετής), οι εταιρείες μπορούν να διαθέτουν στην αγορά εγκεκριμένα βιοομοειδή. Γενικά, αναμένεται ότι τα βιοομοειδή θα εισάγονται στην αγορά σε τιμή κατώτερη από αυτή του φαρμάκου αναφοράς τους. Κατά συνέπεια, αναμένεται να είναι λιγότερο δαπανηρά για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στην ΕΕ. Αυτό εν μέρει οφείλεται σε ένα ειδικό πρόγραμμα ανάπτυξης, το οποίο βασίζεται στις επιστημονικές γνώσεις που αποκτώνται με το φάρμακο αναφοράς, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η περιττή επανάληψη των κλινικών και μη κλινικών μελετών. Επίσης, μπορεί να οφείλεται στον αυξημένο ανταγωνισμό στην αγορά.

Η πείρα που έχει αποκτηθεί την τελευταία δεκαετία¹¹ δείχνει ότι ο ανταγωνισμός από τα βιοομοειδή μπορεί να αποβεί προς όφελος των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης της ΕΕ, δεδομένου ότι ο μεγαλύτερος αριθμός διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπευτικών λύσεων αναμένεται να βελτιώσει την πρόσβαση των ασθενών σε βιολογικά φάρμακα με αποδεδειγμένη φαρμακευτική ποιότητα.

Ανταλλαξιμότητα, αντικατάσταση και αυτόματη υποκατάσταση: οι αρμοδιότητες του EMA και των κρατών μελών

Ορισμοί

Στο πλαίσιο των βιοομοειδών και των φαρμάκων αναφοράς, είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες υγείας να γνωρίζουν την ορολογία που αναφέρεται στις πρακτικές ανταλλαξιμότητας και υποκατάστασης στην ΕΕ.

Ως ανταλλαξιμότητα νοείται η δυνατότητα ανταλλαγής ενός φαρμάκου με άλλο φάρμακο που αναμένεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να σημαίνει την αντικατάσταση ενός φαρμάκου αναφοράς με ένα βιοομοειδές (ή αντιστρόφως) ή την αντικατάσταση ενός βιοομοειδούς με άλλο. Η αντικατάσταση μπορεί να γίνει με:

- ▶ **Αντικατάσταση**, η οποία συμβαίνει όταν ο συνταγογράφος αποφασίζει να αλλάξει ένα φάρμακο με άλλο το οποίο έχει την ίδια θεραπευτική πρόθεση.
- ▶ **Αυτόματη υποκατάσταση** (αυτόματη), η οποία αφορά τη διάθεση ενός φαρμάκου αντί άλλου ισοδύναμου και ανταλλάξιμου φαρμάκου σε επίπεδο φαρμακείου χωρίς να ζητηθεί η γνώμη του συνταγογράφου.

Αρμοδιότητες του EMA και των κρατών μελών

Όταν ο EMA πραγματοποιεί την επιστημονική αξιολόγηση ενός βιοομοειδούς, η αξιολόγηση δεν περιλαμβάνει συστάσεις σχετικά με το αν το βιοομοειδές είναι ανταλλάξιμο με το φάρμακο αναφοράς και, ως εκ τούτου, αν το φάρμακο αναφοράς μπορεί να αλλάξει ή να υποκατασταθεί με το βιοομοειδές.

Η απόφαση σχετικά με το αν είναι αποδεκτή η ανταλλάξιμη χρήση και η υποκατάσταση του βιολογικού φαρμάκου αναφοράς και του βιοομοειδούς λαμβάνεται σε εθνικό επίπεδο.

Οι πληροφορίες σχετικά με την επιστημονική αξιολόγηση που διενεργούν οι επιστημονικές επιτροπές του EMA είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του EMA και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη στήριξη των αποφάσεων.

Στην ΕΕ, οι πρακτικές συνταγογράφησης και η παροχή συμβουλών στους συνταγογράφους εμπίπτουν στην αρμοδιότητα των κρατών μελών, τα οποία διαθέτουν το απαραίτητο νομικό πλαίσιο και εκδίδουν κανονισμούς, κατευθυντήριες γραμμές και συμβουλές στα πεδία της αρμοδιότητάς τους. Όπως για κάθε φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επιλέγουν προσεκτικά τα φάρμακα που συνταγογραφούν, συνεκτιμώντας το ιατρικό ιστορικό κάθε ασθενούς.

Για τα ζητήματα της συνταγογράφησης ή τις πρακτικές ανταλλαξιμότητας, μπορείτε να ζητήσετε πληροφορίες από την αρμόδια εθνική αρχή του αντίστοιχου κράτους μέλους (ο κατάλογος υπάρχει [στον δικτυακό τόπο του EMA](#)).

Κάθε απόφαση του συνταγογράφου σχετικά με την αλλαγή θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται σε συνεννόηση με τον ασθενή και να συνεκτιμά τυχόν πολιτικές που μπορεί να έχει η χώρα όσον αφορά τη συνταγογράφηση και τη χρήση βιολογικών φαρμάκων.



Επικοινωνία με ασθενείς σχετικά με τα βιοομοειδή

Εάν οι ασθενείς έχουν ερωτήσεις σχετικά με το εάν ένα συγκεκριμένο βιολογικό φάρμακο είναι βιοομοειδές, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να αναζητήσουν τις σχετικές πληροφορίες στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ. Το φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο περιλαμβάνει βασικές συστάσεις για τους ασθενείς σχετικά με τη σωστή χρήση του φαρμάκου, δεν περιλαμβάνει αναφορά στη βιοομοιότητα, καθώς η έννοια αυτή αναφέρεται μόνο στη διαδικασία ανάπτυξης του φαρμάκου και δεν σχετίζεται με τη χρήση του.

Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν βιοομοειδή σε κλινικό πλαίσιο (π.χ. νοσοκομείο) αναζητούν πληροφορίες σχετικά με το βιοομοειδές τους, μπορούν να ζητήσουν από τους επαγγελματίες υγείας το φύλλο οδηγιών χρήσης. Εναλλακτικά, μπορούν να το μεταφορτώσουν από τον [δίκτυακό τόπο του EMA](#).

Για ερωτήσεις σχετικά με το τι είναι βιοομοειδές και πώς διασφαλίζονται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του, οι ασθενείς μπορούν να συμβουλευονται ένα έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων¹² σε γλώσσα φιλική προς τον ασθενή το οποίο είναι διαθέσιμο στον [δίκτυακό τόπο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής](#).

Όταν ένα νέο φάρμακο εγκρίνεται μέσω του EMA, ο Οργανισμός δημοσιεύει επίσης μια περίληψη για το ευρύ κοινό όπου εξηγεί γιατί το φάρμακο έχει λάβει έγκριση στην ΕΕ. Αυτές οι περιλήψεις (που καλούνται «περιλήψεις EPAR») είναι διαθέσιμες στη σελίδα προορισμού κάθε φαρμάκου στον δικτυακό τόπο του EMA υπό μορφή εγγράφου ερωτήσεων και απαντήσεων σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ. Η πρόσβαση στις περιλήψεις EPAR για τα βιοομοειδή καθίσταται δυνατή μέσω της αναζήτησης της ονομασίας του φαρμάκου στην κεντρική σελίδα του EMA. Εναλλακτικά, ένας ενεργός κατάλογος των περιλήψεων EPAR για όλα τα βιοομοειδή είναι διαθέσιμος [στον δικτυακό τόπο του EMA](#).

Αρκετές εθνικές ρυθμιστικές αρχές παρέχουν επίσης πληροφορίες σχετικά με τα βιοομοειδή στην τοπική γλώσσα.

Η συμβολή της ΕΕ στη ρύθμιση των βιοομοειδών παγκοσμίως



Η νομοθεσία της ΕΕ για τα βιοομοειδή έχει διαμορφώσει την ανάπτυξη των βιοομοειδών παγκοσμίως, καθιερώνοντας τις θεμελιώδεις αρχές που αποτελούν τη βάση της ανάπτυξης των βιοομοειδών σε άλλες περιοχές του κόσμου που εφαρμόζουν αυστηρές ρυθμίσεις.

Οι απαιτήσεις για την έγκριση των βιοομοειδών από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) βασίζονται στην επιστημονική συλλογιστική της ΕΕ, μολονότι οι ειδικές απαιτήσεις δεδομένων μπορεί να διαφέρουν ανάμεσα σε αυτές τις δύο περιοχές λόγω διαφορετικών νομικών πλαισίων. Άλλες διεθνείς ρυθμιστικές αρχές, όπως η αυστραλιανή TGA, εφαρμόζουν άμεσα τις αρχές που ορίζονται στη νομοθεσία της ΕΕ σχετικά με την ανάπτυξη και την έγκριση των βιοομοειδών.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει καταρτίσει τις δικές του κατευθυντήριες γραμμές για τα βιοομοειδή φάρμακα (τα οποία καλούνται «παρόμοια βιοθεραπευτικά προϊόντα» ή SBP) και τα βιοομοειδή μονοκλωνικά αντισώματα, με στόχο την παροχή οδηγιών στους ρυθμιστικούς οργανισμούς παγκοσμίως. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ ενσωματώνουν πολλές από τις επιστημονικές αρχές που χρησιμοποιούν ο EMA και οι επιστημονικές επιτροπές του, καθώς οι εμπειρογνώμονες της ΕΕ έχουν συμμετάσχει ενεργά στην εκπόνηση των κατευθυντήριων γραμμών του ΠΟΥ.

Ο EMA συνεχίζει να μοιράζεται με άλλες ρυθμιστικές αρχές παγκοσμίως την εκτενή πείρα που έχει αποκτήσει στην ΕΕ σχετικά με τα βιοομοειδή και συμμετέχει σε πολλά διεθνή φόρα, όπως το International Pharmaceutical Regulators Programme (Διεθνές φόρουμ φαρμακευτικών ρυθμιστικών αρχών).

Παραπομπές

1. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (πρωταρχική κατευθυντήρια γραμμή). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
2. European Medicines Agency: 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. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. European Medicines Agency: 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. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
5. European Medicines Agency: 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. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
6. European Medicines Agency: 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. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
7. European Medicines Agency: 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. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf. Πρόσβαση στις 14 Μαρτίου 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, Ιούnius 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Πρόσβαση στις 10 Απριλίου 2017.
12. European Commission: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Πρόσβαση στις 6 Μαρτίου 2017.

Συντομογραφίες

ADA	Αντίσωμα κατά του φαρμάκου
ADR-ΑΕΦ	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
BMWP	Ομάδα εργασίας για τα βιοομοειδή (η ομάδα εργασίας του EMA απαρτίζεται από εμπειρογνώμονες της ΕΕ για τα βιοομοειδή)
CHMP-ΕΦΑΧ	Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (επιστημονική επιτροπή του EMA που απαρτίζεται από εμπειρογνώμονες της ΕΕ, οι οποίοι επανεξετάζουν και προτείνουν τις εγκρίσεις σχετικά με την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων στην αγορά)
DNA	Δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
ΕΠΠΑ	Έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας
EPAR-ΕΔΕΑ	Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης
FDA	Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (η ρυθμιστική αρχή των ΗΠΑ για τα φάρμακα)
GMP-ΚΚΠ	Κανόνες καλής παραγωγής
INN	Διεθνής κοινόχρηστη ονομασία
Μητρώο PAS της ΕΕ	Μητρώο μετεγκριτικών μελετών της ΕΕ
PASS	Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας
PRAC	Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (επιστημονική επιτροπή του EMA που απαρτίζεται από εμπειρογνώμονες της ΕΕ για την ασφάλεια των φαρμάκων)
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΧΠ	Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (πληροφορίες της ΕΕ για τη συνταγογράφηση)
RMP-ΣΔΚ	Σχέδιο διαχείρισης κινδύνων
SBP	Παρόμοια βιοθεραπευτικά προϊόντα (όρος του ΠΟΥ για τα βιοομοειδή)
TGA	Διεύθυνση Θεραπευτικών Αγαθών (η ρυθμιστική αρχή φαρμάκων της Αυστραλίας)
ΦΔ	Φαρμακοδυναμική
ΦΚ	Φαρμακοκινητική

Αλλαγή θεραπείας	Όταν ο συνταγογράφος αποφασίζει να αλλάξει ένα φάρμακο με άλλο φάρμακο, με την ίδια θεραπευτική πρόθεση.
Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου	Ανεπιθύμητο ιατρικό συμβάν που ακολουθεί τη χρήση ενός φαρμάκου. Πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις αρχές, αλλά δεν οφείλονται απαραίτητα στο φάρμακο.
Ανταλλαξιμότητα	Αναφέρεται στη δυνατότητα αλλαγής ενός φαρμάκου με άλλο φάρμακο που αναμένεται να έχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα.
Αντίσωμα κατά του φαρμάκου	Αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ενάντια σε μια δραστική ουσία (ιδίως σε ένα μεγάλο μόριο, όπως μια πρωτεΐνη). Τα αντισώματα κατά του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσουν απώλεια της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ή ανοσολογικές αντιδράσεις.
Βιοϊσοδυναμία	Όταν δύο φάρμακα απελευθερώνουν στον οργανισμό την ίδια δραστική ουσία με τον ίδιο ρυθμό και στην ίδια έκταση υπό παρόμοιες συνθήκες.
Βιοομοιότητα	Μεγάλος βαθμός ομοιότητας με ένα βιολογικό φάρμακο αναφοράς ως προς τη χημική δομή, τη βιολογική δραστηριότητα και το προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοσογονικότητας, που βασίζεται κυρίως σε ολοκληρωμένες μελέτες συγκρισιμότητας.
Βιοτεχνολογία	Η τεχνολογία που βασίζεται σε βιολογικά συστήματα, ζώντες οργανισμούς ή συστατικά ζώντων οργανισμών (όπως τα γονίδια ή τα ένζυμα) για τη δημιουργία ενός ειδικού προϊόντος.
Γλυκοζυλίωση	Ένα φάρμακο που αποκτάται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας συχνά παράγεται με την εισαγωγή ενός γονιδίου σε κύτταρα ώστε αυτά να είναι ικανά να παράγουν την επιθυμητή πρωτεΐνη.
Έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας	Τροποποίηση πρωτεΐνης μετά την παραγωγή της, η οποία περιλαμβάνει την προσθήκη ομάδων υδατανθράκων (σακχάρων). Ανάλογα με την ποσότητα και το είδος των προστιθέμενων ομάδων σακχάρων, μπορεί να αλλάξει η βιολογική δραστηριότητα.
INN-ΔΚΟ	Έκθεση που περιλαμβάνει νέες αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και την οποία μια εταιρεία που διαθέτει φάρμακα στην αγορά της ΕΕ πρέπει να υποβάλλει στις ρυθμιστικές αρχές σε περιοδική βάση (π.χ. κάθε εξάμηνο).
Κεντρική διαδικασία	Διαδικασία έγκρισης φαρμάκων που περιλαμβάνει μια αίτηση, μια αξιολόγηση και, για τις επιτυχημένες αιτήσεις, μια έγκυρη άδεια κυκλοφορίας σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Η διαδικασία είναι υποχρεωτική για ορισμένους τύπους φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων όλων των φαρμάκων που παράγονται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας και των φαρμάκων που προορίζονται για συγκεκριμένες παθήσεις όπως ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές και αυτοάνοσες παθήσεις.

* Οι ορισμοί που περιλαμβάνονται στο παρόν έγγραφο και το γλωσσάριο είναι περιγραφές και όχι κανονιστικοί ορισμοί.

Μελέτες φαρμακοδυναμικής	Μελέτες των βιοχημικών και φυσιολογικών επιπτώσεων ενός φαρμάκου στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών δράσης.
Μελέτες φαρμακοκινητικής	Μελέτες σχετικά με το πώς ο οργανισμός επεξεργάζεται ένα φάρμακο, μεταξύ άλλων όσον αφορά την απορρόφηση, την κατανομή, τον βιομετασχηματισμό και την απέκκρισή του.
Μετα-μεταγραφική αλλαγή	Τροποποίηση μιας πρωτεΐνης μετά την παραγωγή της, η οποία περιλαμβάνει την πρόσδεση μορίων ή ομάδων π.χ. φωσφορικών αλάτων ή υδατανθράκων (σακχάρων).
Μικροετερογένεια	Ελάσσονα μοριακή μεταβλητότητα μεταξύ βιολογικών ουσιών λόγω φυσικής βιολογικής μεταβλητότητας και μικρών μεταβολών στις μεθόδους παραγωγής.
Παρέκταση	Η επέκταση των δεδομένων (extrapolation) για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από μια θεραπευτική ένδειξη για την οποία το βιοομοειδές έχει κλινικώς ελεγχθεί σε άλλη θεραπευτική ένδειξη εγκεκριμένη για το φάρμακο αναφοράς.
Προδιαγραφές	Αποδεκτά όρια για σημαντικά πρότυπα ποιότητας που πρέπει να πληροί μια δραστική ουσία ή ένα τελικό φάρμακο.
Συγκρισιμότητα	Συγκριτική αντιπαραβολή ενός βιοομοειδούς με το φάρμακο αναφοράς του με σκοπό τον αποκλεισμό τυχόν σημαντικών διαφορών ανάμεσά τους ως προς τη δομή και τη λειτουργία. Αυτή η επιστημονική αρχή χρησιμοποιείται συστηματικά όταν τροποποιείται η διαδικασία παρασκευής των φαρμάκων που παράγονται με τη χρήση της βιοτεχνολογίας, ώστε να εξασφαλίζεται ότι η αλλαγή δεν μεταβάλλει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA	Τεχνολογία που αφορά τον συνδυασμό αλληλουχιών DNA που δεν συμβαίνουν με φυσικό τρόπο, για παράδειγμα την εισαγωγή ενός γονιδίου για την παραγωγή μιας θεραπευτικής πρωτεΐνης.
Υποκατάσταση (αυτόματη)	Πρακτική διάθεσης ενός φαρμάκου αντί άλλου ισοδύναμου και ανταλλάξιμου φαρμάκου σε επίπεδο φαρμακείου χωρίς να ζητηθεί η συμβουλή του συνταγογράφου.
Φάρμακο αναφοράς	Ένα βιολογικό φάρμακο εγκεκριμένο στην ΕΕ, το οποίο επιλέγεται ως φάρμακο αναφοράς από μια εταιρεία που αναπτύσσει ένα βιοομοειδές με σκοπό τη συγκριτική αντιπαραβολή τους ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Φαρμακοεπαγρύπνηση	Δραστηριότητες με σκοπό την ανίχνευση και την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων επιπτώσεων των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων.



Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Τηλέφωνο +31 (0)88 781 6000
**Μπορείτε να υποβάλετε την ερώτησή σας
στη διεύθυνση:** www.ema.europa.eu/contact
www.ema.europa.eu