



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Europos
Komisija

Biologiškai panašūs vaistai ES

Informacinis vadovas sveikatos priežiūros specialistams

Europos vaistų agentūros ir Europos Komisijos
bendrai parengtas dokumentas



Turinys

Pratarmė	2
Santrauka	3
Biologiniai vaistai. Apžvalga	5
Pagrindinės biologinių vaistų ypatybės	5
Biologiškai panašūs vaistai. Sąvoka ir savybės	8
Kodėl biologiškai panašūs vaistai nelaikomi generiniais vaistais	10
Biologiškai panašių vaistų kūrimas ir registravimas ES	12
Patikima biologiškai panašių vaistų reglamentavimo sistema	12
Biologiškai panašių vaistų registravimo ES procesas	12
Vaistams registruoti būtini duomenys. Mokslinius reikalavimus atitinkantis duomenų rinkinys	12
Imunogeniškumas	20
Ekstrapoliacija	22
Biologiškai panašių vaistų saugumas	24
Su biologiškai panašių vaistų saugumu susijusios bendrosios aplinkybės	24
Visų biologinių vaistų, įskaitant biologiškai panašius vaistus, saugumo stebėseną	24
Atsekamumas. Galimybės nustatyti biologinius vaistus pagal prekinį pavadinimą ir serijos numerį svarba	25
Kaip sveikatos priežiūros specialistai gali padėti gerinti biologinių vaistų farmakologinį budrumą	26
Į informaciją apie biologiškai panašių vaistų skyrimo tvarką ir EVA rengiamus jų vertinimo protokolus įtraukiami duomenys	27
Skiriant vaistą reikalingi duomenys. Vaisto Preparato charakteristikų santrauka (PCS)	27
Vertinimo protokole skelbiami duomenys apie biologinį panašumą	27
Galimybės įsigyti biologiškai panašių vaistų reikšmė	28
Vaistų pakeičiamumas, perėjimas prie gydymo kitu vaistu ir vieno vaisto pakeitimas kitu. EVA ir valstybių narių pareigos	29
Sąvokos	29
EVA ir valstybių narių pareigos	29
Bendravimas su pacientais biologiškai panašių vaistų klausimais	30
ES indėlis į biologiškai panašių vaistų reglamentavimą pasauliniu mastu	31
Nuorodos	32
Santrumpos	33
Žodynėlis	34



Pratarmė

EVA vykdomasis direktorius
prof. Guido Rasi

Biologiniai vaistai, kurie dažnai gaminami naudojant pažangiausias biotechnologijas, neatpažįstamai pakeitė pacientų, sergančių daugeliu lėtinių ir neretai negalią sukeliančių ligų, perspektyvas. Vis daugiau biologinių vaistų yra vadinamieji biologiškai panašūs vaistai – vaistai, kurie visais esminiais aspektais labai panašūs į jau patvirtintą biologinį vaistą.

ES pirmoji pradėjo reglamentuoti biologiškai panašius vaistus, sukurdamą patikimą jų registravimo sistemą ir apibrėždama biologiškai panašių vaistų kūrimo standartus pasauliniu mastu. Nuo 2006 m., kai ES buvo patvirtintas pirmasis biologiškai panašus vaistas, sveikatos priežiūros specialistai įgyja vis daugiau su tokių vaistų vartojimu susijusios patirties. Šiuo metu biologiškai panašūs vaistai yra neatsiejama ES taikomos veiksmingos biologinės terapijos dalis, kuriai taikomos atitinkamos apsaugos priemonės pacientų saugumui užtikrinti.

Kadangi sveikatos priežiūros specialistams tenka didžiausia atsakomybė už pacientų priežiūrą, gyvybiškai svarbu, kad jie turėtų galimybę susipažinti su patikima informacija apie šiuos vaistus: kokie tai vaistai ir kokiais moksliniais principais pagrįsti jų klinikiniai tyrimai, registravimas ir saugumo stebėseną. Todėl buvo parengtas šis vadovas, kurio svarbus tikslas yra suteikti sveikatos priežiūros specialistams pagrindinę informaciją tiek apie mokslinius principus, tiek apie reglamentavimo nuostatas, kuriomis pagrįstas biologiškai panašių vaistų vartojimas.



Prie šio vadovo rengimo prisidėję asmenys

Šį vadovą rengė Europos vaistų agentūra, bendradarbiaudama su Europos Komisija ir ES valstybių narių moksliniais ekspertais.

Viso šio dokumento rengimo proceso metu prireikus informacijos ir dėl grįžamojo ryšio buvo bendraujama su ES sveikatos priežiūros specialistų organizacijomis.

- ▶ Nuo 2006 m., kai ES buvo patvirtintas pirmasis biologiškai panašus vaistas, ES pirmauja šių vaistų reglamentavimo srityje. Per pastaruosius 10 metų ES patvirtino didžiausią pasaulyje biologiškai panašių vaistų skaičių ir kartu sukaupė didelę su jų vartojimu ir saugumu susijusią patirtį.
- ▶ Iš duomenų, sukaupėtų **per 10 klinikinės patirties metų**, matyti, kad biologiškai panašius vaistus, registruotus tarpininkaujant EVA, galima **saugiai ir veiksmingai** vartoti pagal visas patvirtintas jų indikacijas, kaip ir kitus **biologinius vaistus**.
- ▶ Biologiškai panašus vaistas – tai biologinis vaistas, labai panašus į kitą ES jau registruotą biologinį vaistą (vadinamąjį referencinį vaistą).
- ▶ Kadangi biologiškai panašūs vaistai gaminami naudojant gyvus organizmus, jie gali truputį skirtis nuo referencinio vaisto. Šie nedideli skirtumai nėra kliniškai reikšmingi, t. y. dėl jų biologiškai panašūs vaistai **savo saugumu ir veiksmingumu neturėtų skirtis nuo referencinio vaisto**. Natūralus kintamumas būdingas visiems biologiniams vaistams, todėl visada taikomos griežtos kontrolės priemonės, kuriomis siekiama užtikrinti, kad jis neturėtų įtakos tam, kaip vaistas veikia, arba jo saugumui.
- ▶ Biologiškai panašūs vaistai registruojami taikant **tuos pačius vaistų kokybės, saugumo ir veiksmingumo standartus**, kurie taikomi visiems ES patvirtinamiems biologiniams vaistams.
- ▶ Biologiškai panašių vaistų kūrimo etapo tyrimų tikslas – įrodyti biologinį panašumą, t. y. kad savo **struktūra, biologiniu aktyvumu, taip pat veiksmingumu, saugumu ir imunogeniškumo charakteristikomis šie vaistai labai panašūs** į referencinį biologinį vaistą.
- ▶ Įrodžius biologinį panašumą, vertinant biologiškai panašų vaistą, galima pasikliauti vartojant referencinį vaistą sukaupta saugumo ir veiksmingumo patirtimi. Taip išvengiama nebūtino su referenciniu vaistu jau atliktų klinikinių tyrimų kartojimo.
- ▶ Biologinio panašumo įrodymas pagrindžiamas išsamiais panašumo su referenciniu vaistu tyrimais.
- ▶ Jeigu biologiškai panašus vaistas labai panašus į referencinį vaistą ir pasižymi panašiu saugumu ir veiksmingumu vienoje terapinėje indikacijoje, saugumo ir veiksmingumo duomenis galima ekstrapoliuoti kitoms jau registruotoms referencinio vaisto indikacijoms. **Ekstrapoliacija** turi būti **pagrįsta visais moksliniais duomenimis**, gautais atliekant panašumo įrodymo tyrimus (kokybės, neklininius ir klininius).
- ▶ Ekstrapoliacija, tai - ne nauja sąvoka, o visuotinai pripažintas mokslinis principas, kuris paprastai taikomas, kai smarkiai keičiamas biologinių vaistų, vartojamų pagal kelias patvirtintas indikacijas, gamybos procesas (pvz., siekiant pradėti gaminti naujos farmacinės formos ir sudėties vaistą). Dauguma tokių atvejų klinikiniai tyrimai nekartojami pagal visas indikacijas ir pakeitimai patvirtinami remiantis kokybės ir in vitro panašumo įrodymo tyrimais.
- ▶ Visos biologinių vaistų (įskaitant biologiškai panašius vaistus) indikacijos patvirtinamos remiantis tvirtais moksliniais įrodymais.
- ▶ Biologiškai panašių vaistų saugumas stebimas vykdant farmakologinio budrumo veiklą – taip pat, kaip stebint bet kurio kito vaisto saugumą. Nėra jokių ypatingų saugumo reikalavimų, kurie būtų taikomi tik biologiškai panašiesiems vaistams dėl to, kad jie kuriami kitaip.

- ▶ Per pastaruosius 10 metų ES saugumo stebėsenos sistemoje jokių **svarbių nepageidaujamų reiškinių pobūdžio, sunkumo ar dažnumo skirtumų** tarp biologiškai panašių vaistų ir jų referencinių vaistų **nenustatyta**.
- ▶ Biologiškai panašių vaistų kuriama konkurencija gali būti naudinga ES sveikatos priežiūros sistemoms, nes dėl jos turėtų gerėti pacientų galimybės gauti saugią ir veiksmingą patvirtintos kokybės biologinių vaistų.
- ▶ EVA nereguliuoja referencinių ir biologiškai panašių vaistų **sukeičiamumo, perėjimo** nuo gydymo referenciniu vaistu prie gydymo biologiškai panašiu vaistu **ir** galimybės referencinius vaistus **pakeisti** biologiškai panašiais vaistais. Šie klausimai yra ES valstybių narių kompetencijos sritis.



Biologiniai vaistai. Apžvalga

Biologinių vaistų sudėtyje yra veiklių medžiagų, gautų iš biologinio šaltinio, pvz., gyvų ląstelių arba organizmų. Biologiniai vaistai visuotinai pripažįstami klinikinėje praktikoje ir daugeliu atveju jie yra nepakeičiami gydant rimtas ir lėtines ligas, tokias kaip diabetą, autoimunines ligas ir vėžinius susirgimus.

Pagrindinės biologinių vaistų ypatybės

Daugumos šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojamų biologinių vaistų veikliosios medžiagos yra baltyminės kilmės medžiagos. Baltymai gali skirtis savo dydžiu ir struktūros sudėtingumu – tai gali būti ir paprasti baltymai, tokie kaip insulinas ar augimo hormonas, ir sudėtingesni kompleksai, kaip krešėjimo faktoriai arba monokloniniai antikūnai (1 pav.).

Griežtai reglamentuojama biotechnologijomis pagrįsta gamyba

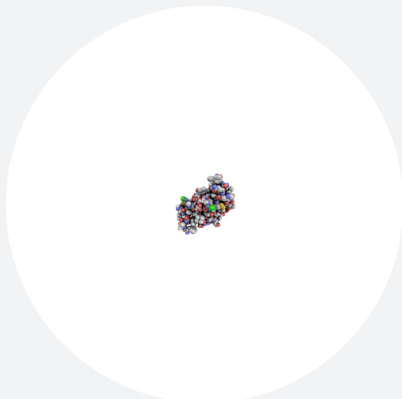
Paprastai biologinių vaistų gamybos procesas yra sudėtingesnis, nei cheminės kilmės molekulių. Dauguma biologinių vaistų gaminami taikant

biotechnologijas, neretai tuo tikslu naudojant itin sudėtingas ląstelių sistemas ir taikant rekombinacinės DNR technologiją. ES teisės aktuose visų vaistų gamybai nustatyti griežti reikalavimai:

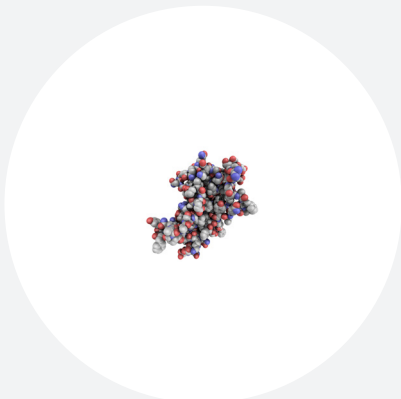
- ▶ ES gamintojai privalo turėti gamintojo licenciją ir yra teisiškai įpareigoti laikytis gerosios gamybos praktikos (GGP) – suderintų standartų, kurių būtina laikytis siekiant pagaminti įrodytos kokybės vaistą;
- ▶ ES nacionalinės reguliavimo institucijos nuolat tikrina, ar vaistų gamybos vietose laikomasi GGP reikalavimų;
- ▶ jeigu tam tikri gamybos etapai vykdomi ne ES, ES nepriklausančių valstybių gamintojai, importuotojai ir didmeniniai platintojai turi laikytis tų pačių griežtų reikalavimų ir jie taip pat nuolat tikrinami.

Kai kurie biologiniams vaistams taikomi GGP reikalavimai buvo pritaikyti atsižvelgiant į tam tikrus šių vaistų ypatumus (pvz., turi būti taikomi atitinkami sterilumą užtikrinantys metodai, vaistai turi būti laikomi šaltais ir laikantis kitų tokių vaistų laikymo sąlygų, turi būti užtikrinamas vaistų stabilumas, tam tikros gabenimo sąlygos ir kt.).

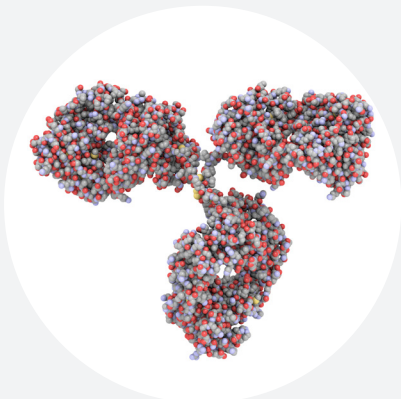
1 pav. ES patvirtintų biologinių vaistų sudėtyje esančių baltymų rūšių pavyz.iai pavyzdžiai.



Insulinas
5808 daltonai



Augimo hormonas
22 000 daltonų



Monokloninis antikūnas
150 000 daltonų

Didelė molekulinė struktūra

Palyginti su cheminėmis medžiagomis, kurios sudarytos iš mažų molekulių, biologiniai vaistai yra sudaryti iš didelių ir neretai sudėtingų molekulinė struktūrų. Tiriant jų fizikines ir chemines bei funkcines savybes, kaip antai molekulinę struktūrą, baltymų modifikacijas ir biologinį aktyvumą, taikomi itin pažangūs analizės metodai (pvz., peptidų žemėlapių sudarymas, masių spektrometrija ir tyrimai ląstelių viduje).

Būdingasis kintamumas

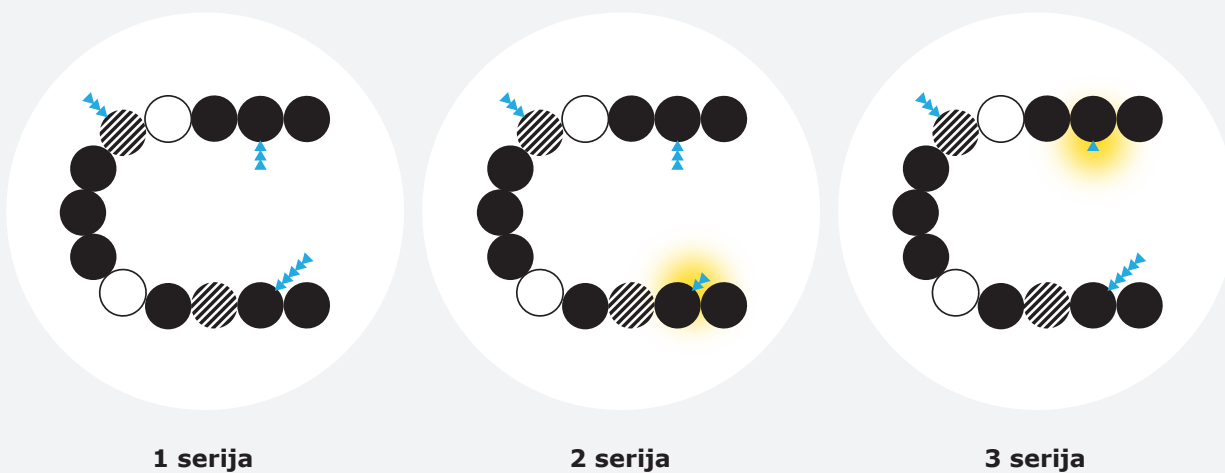
Biologiniai vaistai gaminami naudojant gyvus organizmus, kuriems būdingas natūralus kintamumas. Taigi, dėl savo kilmės galutiniame biologiniame vaiste esanti veiklioji medžiaga gali būti šiek tiek kintama (mikroheterogeniška).

Toks nedidelis veikliosios medžiagos kintamumas turi atitikti tam tikras ribas, kad būtų užtikrintas pastovus vaisto saugumas ir veiksmingumas. Tai daroma koreguojant gamybos procesą, siekiant užtikrinti, kad veiklioji medžiaga atitiktų specifikacijose nustatytas reikiamas ribas.

Toks nedidelis kintamumas gali lemti tos pačios serijos arba skirtingų to paties biologinio vaisto serijų vaistų skirtumus (2 pav.), ypač jei gamybos procesai koreguojami vaisto komercinio gyvavimo ciklo metu (pvz., didinant gamybos apimtį). Visais atvejais yra taikomos griežtos kontrolės priemonės, kad nepaisant tokio kintamumo būtų užtikrintas pastovumas tarp kiekvienos serijos vaistų ir tie skirtumai neturėtų įtakos nei jų saugumui, nei veiksmingumui. Iš esmės, taikant tokį pat gamybos procesą, kintamumas (lyginant tos pačios serijos ar skirtingų serijų vaistus) yra labai nedidelis.

2 pav. Skirtingų serijų biologinio vaisto kintamumo pavyzdys

Viena po kitos pagamintos to paties biologinio vaisto serijos gali būti šiek tiek kintamos (geltonas šešėlis), atitikdamos nustatytas ribas, pvz., vykstant glikozilinimui (kai cukrų molekulės jungiasi prie baltymo; jos pavaizduotos kaip mėlyni trikampėliai). Baltymo aminorūgščių seka (jos pavaizduotos kaip apskritimai) ir biologinis aktyvumas išlieka tokie patys visose serijose, net ir esant šiems nedideliems cukrų grandinių skirtumams.



Griežta biologinių vaistų kokybės kontrolė

Visų ES registruotų vaistų (biologinių ir nebiologinių) kokybė griežtai tikrinama. Tikrinant biologinių vaistų kokybę, tiriamos jų būdingosios fizikinės ir cheminės savybės, biologinis aktyvumas, grynumas, sterilumas ir stabilumas, siekiant užtikrinti, kad prieš išleidžiant serijas į rinką, jos atitiktų visus būtinus standartus.

Natūralus kintamumas būdingas visiems biologiniams vaistams, todėl gamybos proceso metu visada taikomos griežtos kontrolės priemonės, kuriomis siekiama užtikrinti, kad jis neturėtų įtakos tam, kaip vaistas veikia, arba jo saugumui.

Galimas imunogeniškumas

Imuninė sistema geba atpažinti svetimus baltymus ir į juos reaguoti. Paprastai biologiniai vaistai nesukelia jokio arba tik nestiprų imuninį atsaką (pvz., kraujyje laikinai atsiranda antikūnų). Imuninio pobūdžio nepageidaujamos reakcijos (pvz., su infuzija susijusios reakcijos arba reakcijos injekcijos vietoje) paprastai būna nestiprios. Vis dėlto retais atvejais gali pasireikšti sunki ir grėsmę gyvybei kelianti imuninė reakcija į biologinį vaistą.

Be to, reaguojant į biologinį vaistą gaminami antikūnai (vadinamieji antikūnai prieš vaistą, APV) gali neutralizuoti vaistą ir sumažinti jo veiksmingumą. Todėl visada reikia įvertinti visų biologinių vaistų galimą imunogeniškumą.

Biologiškai panašūs vaistai. Sąvoka ir savybės

Biologiškai panašus vaistas – tai biologinis vaistas, labai panašus į kitą biologinį vaistą, kuriuo jau teikiamas į ES rinką (vadinamąjį referencinį vaistą)^{1, 2}. Registruotus biologiškai panašius vaistus bendrovės gali pateikti rinkai pasibaigus referencinio vaisto rinkos apsaugos laikotarpiui (po 10 metų).

Kadangi biologiškai panašūs vaistai yra biologinių vaistų rūšis, jie turi visas biologinių vaistų savybes.

Dėl biologinio šaltinio natūralaus kintamumo ir kiekvieno gamintojo taikomo savito gamybos proceso biologiškai panašus vaistas ir jo referencinis vaistas gali šiek tiek skirtis (1 lentelė ir 3 pav.). Gamybos proceso metu visada taikomos griežtos kontrolės priemonės, siekiant užtikrinti, kad tie nedideli skirtumai neturėtų įtakos tam, kaip vaistas veikia, arba jo saugumui. Tad šie skirtumai nėra kliniškai reikšmingi nei saugumo, nei veiksmingumo požiūriu.

1 lentelė. Būdingieji biologiškai panašių vaistų požymiai.

Labai panašūs į referencinį vaistą	Biologiškai panašaus vaisto fizikinės, cheminės ir biologinės savybės labai panašios į referencinio vaisto. Jos gali šiek tiek skirtis nuo referencinio vaisto, tačiau nei saugumo, nei veiksmingumo požiūriu tie skirtumai nėra kliniškai reikšmingi.
Kliniškai reikšmingai nesiskiria nuo referencinio vaisto	Savo klinikiu veiksmingumu biologiškai panašūs vaistai neturėtų skirtis nuo referencinio vaisto. Klinikiniai tyrimai, kuriais remiantis tvirtinamas biologiškai panašus vaistas, patvirtina, kad jokie skirtumai neturės įtakos jo saugumui ir veiksmingumui.
Biologiškai panašaus vaisto kintamumui nustatytos griežtos ribos	Nedidelis kintamumas leidžiamas tik tais atvejais, kai remiantis moksliniais duomenimis įrodoma, kad jis neturi įtakos biologiškai panašaus vaisto saugumui ir veiksmingumui. Biologiškai panašaus vaisto kintamumo diapazonas gali būti toks pat, koks gali būti skirtingų serijų referencinio vaisto kintamumo diapazonas. Šis tikslas pasiekiamas taikant patikimą gamybos procesą, kuriuo užtikrinama, kad visos vaisto serijos būtų įrodytos kokybės.
Tie patys griežti kokybės, saugumo ir veiksmingumo standartai	Biologiškai panašūs vaistai registruojami taikant tuos pačius griežtus kokybės, saugumo ir veiksmingumo standartus, kurie taikomi bet kuriam kitam vaistui.

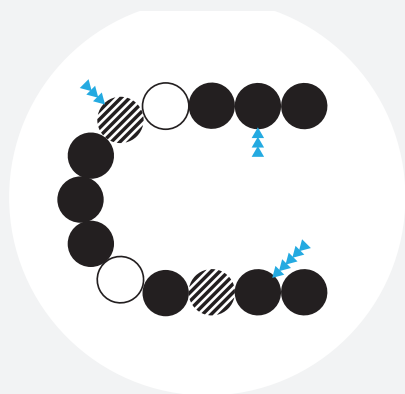
Jei veiklioji medžiaga yra baltymas, biologiškai panašiam vaiste ir referenciniame vaiste turi būti tas pats baltymas (t. y. aminorūgščių seka) ir jų trimatė struktūra (baltymo susilankstymas) turi būti tokia pati. Aminorūgščių seka ir baltymo susilankstymas yra pagrindiniai biologinių aktyvumą lemiantys veiksniai ir biologiškai panašiam vaiste ir referenciniame vaiste jie turi būti vienodi.

Galutinio biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto dozavimas ir vartojimo būdas turi būti tokie patys. Kai kurie skirtumai gali būti leidžiami, jeigu

jie neturi įtakos saugumui ir veiksmingumui, pvz., vaisto farmacinės formos ir sudėties (pvz., pagalbinių medžiagų), pateikimo formos (pvz., milteliai, kuriuos reikia ištirpinti, ir švirkšti paruoštas tirpalas) ir vartojimo prietaiso (pvz., švirkštiklio tipo) skirtumai.

Didžiosios daugumos ES lig šiol patvirtintų biologiškai panašių vaistų veikliosios medžiagos yra baltymai. 2 lentelėje išvardytos biologinių vaistų klasės, prie kurių priskiriami ES patvirtinti biologiškai panašūs vaistai.

Kintamumo lemiami biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto skirtumai (geltonas šešėlis) panašūs į tuos, kurių gali būti tarp skirtingų to paties biologinio vaisto serijų vaistų (2 pav.). Nedidelis kintamumas, pvz., vykstant glikozilinimui (mėlyni trikampėliai), gali būti leidžiamas, o baltymo aminorūgščių seka (apskritimai) ir biologinis aktyvumas yra tokie patys.

[illegible]

Biologiškai panašus vaistas

Biologinių vaistų klasės

ES patvirtinti biologiškai panašūs vaistai
(09/2019)

Polisacharidai

Mažos molekulinės masės heparinai

- ▶ Enoksaparino natrio druska

Proteins

Augimo faktoriai

- ▶ Epoetinas
- ▶ Filgrastimas
- ▶ Pegfilgrastimas

Hormonai

- ▶ Folitropinas alfa
- ▶ Insulinas glarginas
- ▶ Somatropinas (augimo hormonas)
- ▶ Teriparatidas
- ▶ Insulinas lispro

Sulieti baltymai

▶ Etanerceptas

Biologinių vaistų klasės	ES patvirtinti biologiškai panašūs vaistai (09/2019)
Proteins	
Monokloniniai antikūnai	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumabas ▶ Infliksimabas ▶ Rituksimabas ▶ Bevacizumabas ▶ Trastuzumabas

Kodėl biologiškai panašūs vaistai nelaikomi generiniais vaistais

Biologiškai panašus vaistas nelaikomas generiniu biologinio vaisto atitikmeniu. Tokį sprendimą daugiausia lemia tai, kad dėl natūralaus kintamumo ir sudėtingesnio biologinių vaistų gamybos proceso neįmanoma tiksliai atkartoti molekulių mikroheterogeniškumo.

Todėl, siekiant registruoti biologiškai panašius vaistus, kaip nustatyta teisės aktuose, reikia atlikti daugiau tyrimų, nei siekiant registruoti generinius vaistus, kad būtų galima užtikrinti, jog nedideli skirtumai neturi įtakos saugumui ar veiksmingumui. 3 lentelėje palyginami generinių vaistų ir biologiškai panašių vaistų kūrimo etapo tyrimai ir charakteristikos.

3 lentelė. Generinių vaistų ir biologiškai panašių vaistų kūrimo proceso ir charakteristikų palyginimas

Generinis vaistas	Biologiškai panašus vaistas
Paprastai gaminamas cheminės sintezės būdu.	Gaunamas iš biologinio šaltinio.
Paprastai įmanoma sukurti visiškai tokią pat molekulę.	Dėl unikalių biotechnologijomis pagrįstų gamybos metodų ir natūralaus biologinio kintamumo galima atkurti labai panašią molekulę.
Daugiausia mažesnės molekulės, lengviau ištirti jų charakteristikas.	Paprastai didesnės, savo struktūra sudėtingesnės molekulės; siekiant apibrėžti jų charakteristikas, būtina taikyti kelių rūšių technologijas.
Būtina pateikti išsamius duomenis apie farmacinę kokybę.	Būtina pateikti išsamius duomenis apie farmacinę kokybę, taip pat atlikti papildomus kokybės tyrimus, kad būtų palyginta biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto struktūra ir biologinis aktyvumas.
Kūrimo procesas grindžiamas biologinio ekvivalentiškumo įrodymu (t. y. reikia įrodyti, kad panašiomis sąlygomis į organizmą iš generinio vaisto ir referencinio vaisto veiklioji medžiaga atpalaiduojama tokiu pat greičiu ir jos atpalaiduojama tiek pat).	Kūrimo procesas grindžiamas biologinio panašumo įrodymu atliekant palyginamumo tyrimus (biologiškai panašus vaistas visapusiškai lygiagrečiai lyginamas su referenciniu vaistu, siekiant įrodyti, kad savo chemine struktūra, biologine funkcija, veiksmingumu, saugumu ir imunogeniškumu jie yra labai panašūs).

Generinis vaistas	Biologiškai panašus vaistas
Klinikinių tyrimų duomenys, kuriuos reikia pateikti, – daugiausia farmakokinetiniai biologinio ekvivalentiškumo tyrimai.	Be lyginamųjų farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų, gali būti reikalaujama pateikti saugumo ir veiksmingumo duomenis, ypač jei tai yra sudėtingesni biologiniai vaistai.
Remiantis įrodytu biologiniu ekvivalentiškumu, gali būti registruotos visos registruotos referencinio vaisto indikacijos – nepateikiant išsamesnių klinikinių tyrimų duomenų.	Veiksmingumas ir saugumas turi būti pagrįsti pagal kiekvieną indikaciją. Tačiau paprastai su biologiškai panašiu vaistu nereikia atlikti patvirtinamųjų klinikinių tyrimų pagal visas registruotas referencinio vaisto indikacijas. Įrodžius biologinį panašumą, duomenis galima ekstrapoliuoti kitoms indikacijoms, jeigu turimi moksliniai duomenys apima visus specifinius šių indikacijų aspektus.



Biologiškai panašių vaistų kūrimas ir registravimas ES

Patikima biologiškai panašių vaistų reglamentavimo sistema

Vaistų registravimas ES grindžiamas tvirta teisine sistema, kurioje 2004 m. buvo nustatyta speciali biologiškai panašių vaistų registravimo tvarka. Nuo 2006 m., kai buvo registruotas pirmasis biologiškai panašus vaistas (augimo hormonas somatropinas), ES pirmauja šių vaistų reglamentavimo srityje. Per šį laikotarpį ES registravo didžiausią pasaulyje biologiškai panašių vaistų skaičių, todėl yra sukaupusi daugiausia su jų vartojimu ir saugumu susijusios patirties.

Per tuos metus EVA ne kartą skelbė mokslines gaires, kuriomis siekia padėti vaistų kūrėjams įvykdyti griežtus teisės aktuose nustatytus biologiškai panašių vaistų registravimo reikalavimus. Šios gairės nuolat tobulinamos siekiant neatsilikti nuo sparčios biotechnologijų ir analitinių mokslų pažangos, į jas taip pat įtraukiama vis didesnė šių vaistų vartojimo klinikinėje praktikoje patirtis.

Per pastaruosius 10 metų sukaupta praktinė patirtis suteikė galimybę ES reguliavimo institucijoms į vieną visumą sujungti patirtimi pagrįstas žinias ir pirminę mokslinės žiniomis pagrįstą koncepciją. Tai padėjo apibrėžti šiuo metu taikomų vaistų registravimo reikalavimų principus.

Biologiškai panašių vaistų registravimo ES procesas

Visi naudojant biotechnologijas gaminami ir vartoti pagal konkrečias indikacijas skirti vaistai (pvz., vaistai nuo vėžio, neurodegeneracinių ir autoimuninių ligų) turi būti registruoti ES tarpininkaujant Europos vaistų agentūrai (taikant vadinamąją centralizuotą procedūrą). Beveik visi biologiškai panašūs vaistai, kuriuos leista vartoti ES, buvo registruoti centralizuotai, kadangi jie gaminami naudojant biotechnologijas. Tam tikrus biologiškai panašius vaistus, pvz., kai kuriuos nedidelės molekulinės

masės heparinus, kurie gaunami iš kiaulių žarnyno gleivinės, galima registruoti nacionaliniu lygmeniu.

Kai bendrovė Europos vaistų agentūrai pateikia paraišką gauti rinkodaros teisę, duomenis vertina šios agentūros žmonėms skirtų vaistų ir saugumo moksliniai komitetai (Žmonėms skirtų vaistų komitetas (CHMP) ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC)), taip pat ES biologinių vaistų ekspertai (Biologinių vaistų darbo grupė) ir biologiškai panašių vaistų srities specialistai (Biologiškai panašių vaistų darbo grupė).

Europos vaistų agentūrai peržiūrėjus duomenis, parengiama mokslinė nuomonė, kuri vėliau nusiunčiama Europos Komisijai; ji galiausiai suteikia visoje ES galiojantį rinkodaros leidimą.

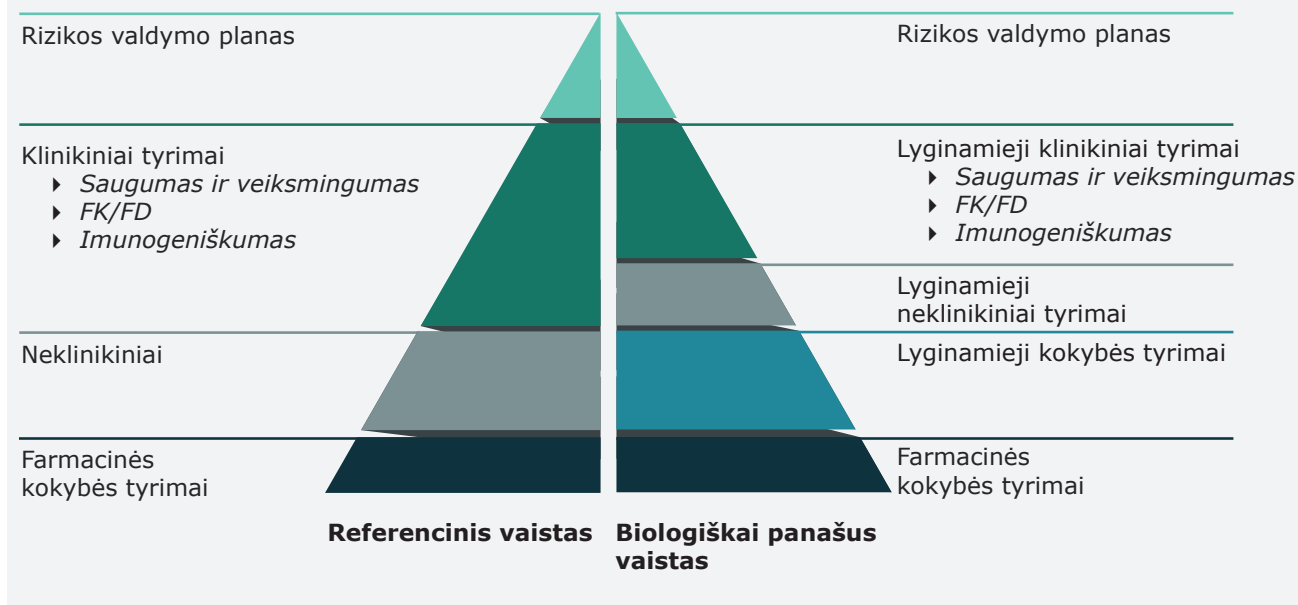
Vaistams registruoti būtini duomenys. Mokslinius reikalavimus atitinkantis duomenų rinkinys

Vaistai registruojami, kai jų farmacinės kokybės, saugumo ir veiksmingumo tyrimais įtikinamai įrodoma, kad vaisto nauda yra didesnė už jo keliamą riziką (įrodomas teigiamas naudos ir rizikos santykis). Vertinant bet kokį biologinį vaistą, kurio sudėtyje yra naujos veikliosios medžiagos, teigiamas naudos ir rizikos santykis nustatomas daugiausia remiantis saugumo ir veiksmingumo duomenimis, surinktais atliekant pagrindinius tyrimus su žmonėmis (4 pav.), kurių rezultatai papildomai registruojami patikimais farmacinės kokybės ir neklinikinių tyrimų duomenimis.

Vertinant biologiškai panašius vaistus, teigiamas naudos ir rizikos santykis grindžiamas biologinio panašumo įrodymu, t. y. tuo, kad veiklioji medžiaga labai panaši į referencinį vaistą (4 pav.). Šiuo tikslu atliekami išsamūs panašumo su referenciniu vaistu įrodymo tyrimai (5 pav.), taip pat remiamasi patikimais farmacinės kokybės duomenimis. Įrodžius, kad biologiškai panašus vaistas labai panašus į referencinį vaistą, vertinant jo veiksmingumą ir saugumą, iš esmės galima remtis su referencinio vaisto vartojimu susijusia patirtimi.

Biologiškai panašių vaistų ir referencinių vaistų kūrimo etapo tyrimų lyginamoji apžvalga pateikta 4 lentelėje.

4 pav. Duomenų, kuriuos reikia pateikti, kad būtų patvirtintas biologiškai panašus ir referencinis vaistas, palyginimas.



Neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenys, kuriuos reikia pateikti, kad būtų registruotas biologiškai panašus vaistas, skiriasi nuo duomenų, kuriuos reikia pateikti, kad būtų registruotas biologinis vaistas su nauja veikliąja medžiaga.

Taip yra todėl, kad, įrodžius biologinį panašumą, vertinant biologiškai panašaus vaisto saugumą ir veiksmingumą, remiamasi su referencinio vaisto vartojimu susijusia patirtimi.

4 lentelė. Biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto kūrimo proceso lyginamoji apžvalga

Biologinis vaistas su nauja veikliąja medžiaga (pvz., referencinis vaistas)	Biologiškai panašus vaistas
Nėra anksčiau sukaupę žinių apie saugumą ir veiksmingumą.	Grindžiamas per kelerius referencinio vaisto vartojimo klinikinėje praktikoje metus sukauptomis žiniomis apie saugumą ir veiksmingumą.
Tyrimais siekiama įrodyti vaisto saugumą ir veiksmingumą jį tiriant tiesiogiai su pacientais.	Tyrimais siekiama įrodyti, kad savo saugumu ir veiksmingumu biologiškai panašus vaistas yra panašus į referencinį vaistą, įrodant jų biologinį panašumą.
Panašumo įrodymo tyrimai atliekami tik jei vaisto kūrimo etape keičiamas gamybos procesas (pvz., pradedant gaminti didesnes vaistų serijas klinikiniais tyrimams).	Išsamūs panašumo su referenciniu vaistu įrodymo tyrimai.
Išsamūs neklinikinių tyrimų duomenys (farmakologija ir toksikologija).	Neklinikinių tyrimų duomenų kiekis priklauso nuo kokybės tyrimų rezultatų.
Įprasti klinikiniai tyrimai veiksmingumui ir saugumui pagal visas paraiškoje nurodytas terapines indikacijas įrodyti.	Lyginamieji klinikiniai tyrimai, kuriais siekiama atmesti kliniškai reikšmingų skirtumų galimybę.
Tyrimai, kurie visų pirma skirti palyginti vaistą su placebo arba tuo metu taikoma standartine terapija, naudojant vadinamąsias „kietąsias“ vertinamąsias baigtis (pvz., ilgalaikius gydymo rezultatus, mirtingumą, struktūrinį pažeidimą) ir atitinkamą pacientų populiaciją naudai įrodyti.	Tyrimai, kurie visų pirma skirti įrodyti klinikinį lygiavertiškumą referenciniam vaistui, naudojant jautrias vertinamąsias baigtis tokioje populiacijoje, kurioje galima nustatyti su preparatu susijusius klinikinio veiksmingumo skirtumus.
Teigiamas naudos ir rizikos santykis įrodomas remiantis daugiausia numatytoje populiacijoje atliekamais saugumo ir veiksmingumo tyrimais.	Teigiamas naudos ir rizikos santykis grindžiamas biologinio panašumo įrodymu (atliekant panašumo įrodymo tyrimus).

Visiems vaistams taikomi vienodi farmacinės kokybės standartai

Europos Sąjungoje vaistus, įskaitant biologiškai panašius vaistus, kuriančios bendrovės turi, pateikdamos daug duomenų, įrodyti, kad vaistas gaminamas laikantis suderintų standartų ir kad jis tinkamas vartoti klinikinėje praktikoje taip, kaip numatyta (t. y. įrodyti vadinamąją jo farmacinę kokybę).

Tyrimai, kurie atliekami siekiant įrodyti vaisto farmacinę kokybę, turėtų suteikti išsamių duomenų apie:

- ▶ vaisto struktūros charakteristikas ir kitas jo fizikines ir chemines savybes;
- ▶ grynumą (dėl gamybos proceso susidariusių liekanų pėdsakai turi būti kontroliuojami ir jų kiekis negali viršyti leistinos normos);
- ▶ biologinį aktyvumą;
- ▶ pagalbines ir pradines medžiagas;
- ▶ stiprumą ir farmacinę formą bei sudėtį;
- ▶ gamybos proceso kontrolę (kuria siekiama užtikrinti, kad veiklioji medžiaga ir galutinis produktas atitiktų techninėse specifikacijose nustatytas ribas);
- ▶ veikliosios medžiagos ir galutinio produkto stabilumą tam tikromis laikymo sąlygomis nustatytu tinkamumo vartoti laikotarpiu.

Panašumo įrodymo tyrimai – biologiškai panašių vaistų kūrimo etapo kertinis akmuo

Biologiškai panašių vaistų kūrimo procesas daugiausia grindžiamas vadinamaisiais panašumo įrodymo tyrimais, kuriais siekiama įrodyti jų biologinį panašumą į referencinį vaistą. Šiuo tikslu biologiškai panašus vaistas visapusiškai lygiagrečiai lyginamas su referenciniu vaistu (5 pav.).

Panašumo įrodymas – tai tam tikrais etapais atliekamas procesas, kuris pritaikomas atsižvelgiant į kiekvieno vaisto ypatumus (5 pav.); remiantis žiniomis, sukauptomis atlikus pirminius kokybės panašumo įrodymo tyrimus¹ (1 etapas), nustatoma, kiek ir kokių neklinikinių tyrimų (2 etapas) ir klinikinių tyrimų² (3 etapas) reikia atlikti kitoje kūrimo etapo pakopoje, visais atvejais siekiant atmesti klinikinio veiksmingumo skirtumų tarp biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto galimybę.

Panašumo įrodymas yra reguliavimo moksle tvirtai nusistovėjęs mokslinis principas: išsamiais lyginamaisiais kokybės tyrimais įrodoma, kad vaistų fizikinės ir cheminės savybės ir biologinis aktyvumas labai panašūs.

Lyginamaisiais klinikiniais ir neklinikiniais tyrimais, kuriais remiantis registruojamas biologiškai panašus vaistas, atmetama skirtumų, kurie gali turėti įtakos vaisto saugumui ir veiksmingumui, galimybė.

1 etapas. Lyginamieji kokybės tyrimai

Atliekant in vitro tyrimus, baltymo struktūra ir biologinė funkcija lyginama naudojant jautrius metodus, kuriais galima nustatyti nedidelius, bet kliniškai svarbius skirtumus tarp biologiškai panašaus vaisto ir jo referencinio vaisto. Siekiant nustatyti tokius skirtumus, šie tyrimai yra daug jautresni nei klinikiniai tyrimai, nes juose dalyvaujantys žmonės neretai skiriasi vienas nuo kito tam tikromis savo charakteristikomis. Skirtumus, kurie gali turėti įtakos klinikiniam saugumui, veiksmingumui arba imunogeniškumui, reikia išsamiau ištirti (pvz., atliekant lyginamuosius neklinikinius arba klininius tyrimus (2 ir 3 etapai)).

2 etapas. Lyginamieji neklinikiniai tyrimai

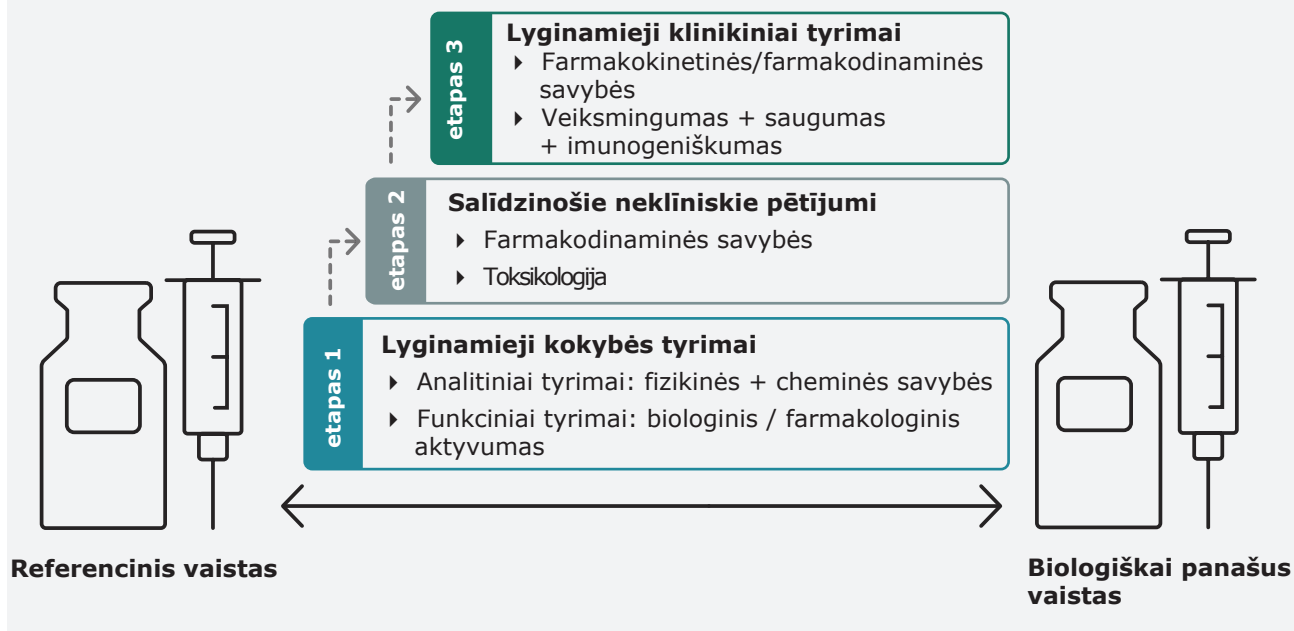
Prie šių tyrimų priskiriami farmakodinaminiai in vitro tyrimai, kuriuos atliekant tirama, kaip vaistas jungiasi prie fiziologinių taikinių ir juo aktyvina

(arba slopina), taip pat vertinamas tiesioginis fiziologinis poveikis ląstelėse. Farmakodinaminiai in vivo tyrimai (gyvūnų modeliai) atliekami tik nesant tinkamų in vitro tyrimo modelių. Toksikologinius in vivo tyrimus reikalaujama atlikti tik tam tikrais atvejais, pvz., kai biologiškai panašus vaistas gaminamas naudojant naujos rūšies ląsteles ar organizmus arba į jo sudėtį įtraukiamos naujos anksčiau nenaudotos pagalbinės medžiagos.

3 etapas. Lyginamieji klininiai tyrimai

Su žmonėmis atliekamais tyrimais nesiekama įrodyti vaisto saugumo ir veiksmingumo pacientams, kadangi tai jau įrodyta atliekant tyrimus su referenciniu vaistu. Klinikiniai tyrimai skirti registruoti biologinį panašumą ir atsakyti į klausimus, į kuriuos galbūt nebuvo atsakyta atliekant ankstesnius analitinius arba funkcinius tyrimus.

5 pav. Biologiškai panašių vaistų kūrimo etapo tyrimai yra lyginamieji ir jie atliekami tam tikrais etapais.



Biologiškai panašūs vaistai registruojami remiantis esamomis mokslinėmis žiniomis apie referencinio vaisto saugumą ir veiksmingumą, sukauptomis jį vartojant klinikinėje praktikoje, todėl šiuo tikslu reikia pateikti mažiau klinikinių tyrimų duomenų.

Moksliniu ir reguliavimo požiūriu, nereikia kartoti visos referencinio vaisto klinikinių tyrimų programos. Tai reiškia, kad pacientams ir sveikiems savanoriams neteks dalyvauti nebūtinuose klinikiniuose tyrimuose.

Panašumo įrodymas. Mokslinis principas, paprastai taikomas pakeitus rinkoje esančių vaistų gamybos procesą

Panašumo įrodymas – tai ne nauja teisės aktuose apibrėžta sąvoka, bet tvirtai nusistovėjęs

mokslinis principas, kuris jau kelis dešimtmečius taikomas gaminant vaistus^{3, 4, 5}, kurių gamybos procese naudojamos biotechnologijos. Biologinius vaistus gaminančios bendrovės neretai kelis kartus per vaisto komercinį gyvavimo ciklą pritaiko arba patobulina jo gamybos procesą (pvz., padidindamos gamybos apimtį). Lyginant vaistų serijas, pagamintas iki gamybos proceso pakeitimo ir jį pakeitus, užtikrinamas nuoseklumas, kad nepasikeistų gaminamo vaisto saugumas ar veiksmingumas.

Gamybos proceso pakeitimui visada turi pritarti reguliavimo institucijos. Kokius panašumo įrodymo tyrimų reikės atlikti pakeitus biologinio vaisto gamybos procesą, priklauso nuo numatyto poveikio vaisto kokybei, saugumui ir veiksmingumui. Dažniausiai pakanka analitinių ir funkcinių tyrimų duomenų ir nereikia atlikti klinikinių tyrimų saugumui ir veiksmingumui įrodyti (5 lentelė, 1-as ir 2-as scenarijai). Klinikinius tyrimus reikia atlikti tik jei numatomas poveikis saugumui ir veiksmingumui (3-ias scenarijus).

5 lentelė. Panašumo įrodymo tyrimai, kuriuos reikia atlikti pakeitus naudojant biotechnologijas gaminamo vaisto gamybos procesą

Gamybos proceso pakeitimo rūšis	Numatomas poveikis	Panašumo įrodymo tyrimai, kuriuos reikia atlikti
1. Nedidelis pakeitimas (pvz., gamybos procesas papildytas jautresniu analizės metodu veikliosios medžiagos charakteristikoms nustatyti).	Neturi įtakos vaisto farmacinei kokybei (neturi poveikio preparato specifikacijoms).	Nedidelės apimties fizikinių ir cheminių savybių tyrimai, kuriuos atliekant lyginamos iki gamybos proceso pakeitimo ir jį pakeitus pagamintos vaistų serijos.
2. Reikšmingas pakeitimas (pvz., pakeista veikliosios medžiagos gamybai naudojama ląstelių sistema).	Gali turėti įtakos preparato charakteristikoms arba specifikacijoms, bet neturėtų turėti įtakos vaisto saugumui ar veiksmingumui.	Išsamūs fizikinių ir cheminių savybių ir funkciniai in vitro tyrimai.
3. Labai svarbus pakeitimas (pvz., tam tikri vaisto farmacinės formos ir sudėties pakeitimai).	Gali turėti įtakos saugumui arba veiksmingumui.	Išsamūs fizikinių ir cheminių savybių ir funkciniai in vitro tyrimai, kurie, jei reikia, papildomi neklinikiniais ir klinikiniais tyrimais.

Daugumos šiuo metu rinkoje esančių plačiai vartojamų biologinių vaistų gamybos procesas buvo pakeistas kelis kartus; šie pakeitimai dažnai lemia nedidelius skirtumus, palyginti su iš pradžių registruotu vaistu arba vaistu, kuris buvo naudojamas atliekant klinikinius tyrimus, kurių duomenys buvo pateikti siekiant, kad vaistas būtų registruotas.

Sukaupusios daug patirties, reguliavimo institucijos priėjo išvados, kad tokie skirtumai neturi įtakos vaisto kokybei, saugumui ir veiksmingumui.

Lyginamieji tyrimai skirti registruoti biologinį panašumą ir klinikinį veiksmingumą

Biologiškai panašų vaistą lyginant su referenciniu vaistu, atliekami išsamūs panašumo įrodymo tyrimai, kuriais siekiama įvertinti galimą poveikį saugumui ir veiksmingumui. Lygiavertis metodas taikomas, kai daromi labai svarbūs naudojant biotechnologijas gaminamo vaisto gamybos proceso pakeitimai (3-ias scenarijus 5 lentelėje).

Atliekant biologiškai panašių vaistų klinikinius tyrimus, nereikia kartoti visų pagrindinių tyrimų, kurie buvo atlikti su referenciniu vaistu, siekiant įrodyti jo saugumą ir veiksmingumą žmonėms.

Lyginamieji klinikiniai tyrimai atliekami siekiant atmesti kliniškai reikšmingų saugumo arba veiksmingumo skirtumų tarp biologiškai panašaus vaisto ir referencinio vaisto galimybę bei registruoti jų biologinį panašumą.

Planuojant lyginamuosius klinikinius tyrimus, reikia atsižvelgti tam tikrus pagrindinius aspektus:

- ▶ šių tyrimų tikslas – atmesti galimų su vaistu susijusių skirtumų, kurie gali turėti įtakos farmakokinetinėms (FK) savybėms, veiksmingumui arba saugumui (įskaitant imunogeniškumą), galimybę;
- ▶ FK tyrimai turėtų būti atliekami su vientisa ir jautria populiacija (sveikais savanoriais arba pacientais), kad būtų galima nustatyti galimus biologiškai panašaus vaisto ir jo referencinio vaisto skirtumus. Sveikus savanorius galima rinktis, jeigu jie yra tinkamiausia populiacija tokiems skirtumams nustatyti ir jeigu vaisto toksiškumas nekelia susirūpinimo;
- ▶ siekiant palyginti farmakologinį poveikį, reikėtų pasirinkti jautrią vertinamąją baigtį, kurią naudojant būtų galima nustatyti vaisto skirtumus;
- ▶ vertinamąsias baigtis, kuriomis matuojamas farmakodinaminis aktyvumas (toliau – FD vertinamosios baigtys), galima naudoti, kai jos yra apibrėžtos ir tiesiogiai susijusios su vaisto klinikiniu poveikiu. Esant daugeliui aplinkybių, šios vertinamosios baigtys yra jautresnės nei klinikiniai gydymo rezultatai siekiant nustatyti galimus biologiškai panašaus ir referencinio vaistų skirtumus. Paprastai FD vertinamosios baigtys pagrįstos laboratoriniais tyrimais. Pavyzdžiai:
 - ▶ gliukozės infuzijos greitis atliekant gliukozės klampo tyrimą, kai tiriami biologiškai panašūs insulino (o ne HbA1c rodikliai arba ilgalaikiai diabeto padariniai);
 - ▶ absoliutus neutrofilų skaičius tiriant biologiškai panašų granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (o ne sunkių infekcijų skaičius);
 - ▶ apvaisinimo in vitro procedūros metu paimtų ovocitų skaičius tiriant biologiškai panašų folikulus stimuliuojantį hormoną (o ne nėštumų ar gyvagimių skaičius).
- ▶ Nesant tinkamų FD vertinamųjų baigčių, paprastai reikia atlikti klinikinį tyrimą biologiškai panašaus vaisto ir jo referencinio vaisto veiksmingumui palyginti. Šis tyrimas turėtų būti tinkamos statistinės galios ir atliekamas

pagal atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, geriau abipusiai aklo tyrimo modelį, naudojant veiksmingumo vertinamąsias baigtis. Geriau, kad šiomis vertinamosios baigtimis būtų matuojamas vaisto farmakologinis poveikis ir kad su pacientu ar liga susiję veiksniai joms turėtų mažiau įtakos.

- ▶ Pirminei veiksmingumo vertinamajai baigčiai turėtų būti parinktos atitinkamos lygiavertiškumo ribos. Ribos nustatomos remiantis žiniomis apie referencinio vaisto veiksmingumą, taip pat remiantis kliniškai pagrįstu sprendimu. Lygiavertiškumo ribos nustatomos konkrečiai tiriamai indikacijai ir priklauso nuo pasirinktos vertinamosios baigties. Šios ribos turėtų atitikti didžiausią veiksmingumo skirtumą, kuris neturėtų

reikšmės klinikinėje praktikoje; taigi, į šį intervalą patenkantys vaistų skirtumai būtų priimtini, nes jie nėra kliniškai svarbūs. Lygiavertiškumo ribų pasirinkimo principai taikomi ne tik tiriant biologiškai panašius vaistus – paprastai jie taikomi atliekant klinikinius tyrimus, kai lyginami alternatyvūs vaistai arba kai lyginamas tas pats vaistas prieš atliekant gamybos proceso pakeitimus, kurie gali turėti klinikinį poveikį³, ir juos padarius.

- ▶ Kaip ir atliekant visus klinikinius tyrimus, turi būti įvykdyti teisiniai reikalavimai (pvz., Gerosios klinikinės praktikos).

Kokius klinikinius tyrimus reikia atlikti, kad vaistas būtų registruotas, priklauso nuo kelių veiksnių, įskaitant nurodytus 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos klinikinių tyrimų, kuriuos reikia atlikti, kad vaistas būtų registruotas, skaičiui ir rūšims.

Lemiamas veiksnys	Priežastis, dėl kurios skiriasi duomenų kiekis ir (arba) rūšis
Molekulės sudėtingumas ir turimi panašumo įrodymo tyrimų duomenys	Jeigu tai yra paprastesnės molekulės, kurių veikimas plačiai pripažįstamas, (pvz., filgrastimas) ir jeigu lyginamieji kokybės tyrimų duomenys yra patikimi, gali pakakti palyginti biologiškai panašaus ir referencinio vaistų poveikį, atliekant FK ir FD tyrimus su sveikais savanoriais. Jeigu tai yra didesnės molekulės (pvz., monokloniniai antikūnai), net jei pateikiami tvirti kokybės ir in vitro panašumo įrodymo tyrimų duomenys, paprastai reikalaujama atlikti lyginamąjį tyrimą su pacientais, naudojant įprastinę klinikinio veiksmingumo vertinamąją baigtį.
Su veiksmingumu susijusi FD vertinamoji baigtis	Paprastai įprastinių klinikinio veiksmingumo vertinamųjų baigčių nereikia, jeigu FD vertinamoji baigtis susijusi su klinicine nauda.
Susirūpinimą dėl referencinio vaisto ar tam tikros farmakologinės klasės vaistų saugumo keliantys klausimai.	Saugumo duomenys renkami atliekant visus klinikinius tyrimus, įskaitant FK ir FD tyrimus. Duomenų kiekis paprastai priklauso nuo nustatytų susirūpinimą dėl referencinio vaisto saugumo keliančių klausimų tipo ir jų rimtumo. Jeigu funkcinių, analitinių, FK, FD ir veiksmingumo panašumo įrodymo tyrimų duomenys yra patikimi, iš esmės galima tikėtis, kad su farmakologiniu veikimu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnumas vartojant biologiškai panašų vaistą ir referencinį vaistą bus panašus.

Lemiamas veiksnys	Priežastis, dėl kurios skiriasi duomenų kiekis ir (arba) rūšis
Imunogeniškumo potencialas	Analitiniai tyrimai yra pirmasis žingsnis vertinant imunogeniškumo potencialą. Siekiant papildyti šiuos duomenis, paprastai reikalaujama pateikti klinikinių tyrimų duomenis apie imunogeniškumą; tyrimai su gyvūnais yra menkaverčiai siekiant numatyti žmogaus imuninį atsaką.
Galimybė ekstrapoliuoti duomenis kitoms indikacijoms	<p>Tvirtinant biologiškai panašaus vaisto indikacijas, nesant su juo atliktų specialių klinikinių tyrimų duomenų, galima registruoti referencinio vaisto indikacijas (t. y. indikacijas galima ekstrapoliuoti). Tai gali būti priimtina, jeigu visi atliekant panašumo įrodymo tyrimus surinkti moksliniai duomenys įrodo biologinį panašumą ir jie apima konkrečius vadinamosios ekstrapoliuotos indikacijos aspektus (pvz., veikimo būdą, galimus savitus saugumo ar imunogeniškumo aspektus).</p> <p>Duomenų ekstrapoliacija kitoms indikacijoms visada grindžiama patikimais fizikinių ir cheminių savybių ir in vitro tyrimais, kurie atliekami siekiant įvertinti visus galimus veikimo mechanizmus.</p>

Imunogeniškumas

Vertinant biologinius vaistus, visada tiriamas jų imunogeniškumas^{6, 7}. Tai daroma todėl, kad baltymams ir kitiems biologiniams vaistams būdingas gebėjimas sukelti nepageidaujamą imuninį atsaką, kuris retais atvejais gali lemti sunkią nepageidaujamą reakciją (pvz., anafilaksiją arba uždelstą padidėjusį jautrumą) arba sumažinti vaisto veiksmingumą.

Pagrindinės aplinkybės, susijusios su galimu biologinių vaistų imunogeniškumu

Nors imunogeniškumas gali kelti susirūpinimą vartojant visus biologinius vaistus, yra kelios svarbios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti.

Imunogeniškumas savaime nėra saugumo problema

Dėl sustiprėjusio imuninio atsako pasireiškiančios sunkios reakcijos yra labai retos ir dažniausiai imuninis atsakas į biologinį vaistą nesusijęs su klinikiniais padariniais (pvz., antikūnai prieš vaistą gali gamintis laikinai).

Imuninių reakcijų pobūdis priklauso nuo daugelio veiksnių

Įtakos imunogeniškumui gali turėti vaisto charakteristikos (pvz., netinkamai laikant arba gabenant vaistą, gali pasikeisti baltymo struktūra arba baltymai gali susijungti į agregatus), taip pat su gydymu susiję veiksniai (pvz., pacientui kylanti rizika gali priklausyti nuo to, ar vaistas vartojamas po oda ar į veną ir ar jam taikomas nepertraukiamas ir pertraukiamas gydymo režimas) ir su pacientu arba liga susiję veiksniai (pvz., amžius, genetika ir imuniteto būklė arba tuo pat metu vartojami vaistai).

Žalingas imunogeniškumas pakeitus gamybos procesą arba perėjus prie gydymo kitu vaistu mažai tikėtinas

Daugelis biologinių vaistų yra skirti ilgalaikiam lėtinių ligų gydymui, todėl laikui bėgant pacientui gali tekti vartoti biologinius vaistus, kurie šiek tiek skirsis.

Iš sukauptos patirties matyti, kad žalingas imuninis atsakas, pakeitus biologinio vaisto gamybos procesą, mažai tikėtinas, kadangi panašumo įrodymo tyrimais įrodoma, kad taikant naują procesą pagamintos vaistų serijos yra tokios pat kokybės ir juose nėra priemaišų ar agregatų, kurie galėtų paskatinti imunogeniškumą⁸.

Taip pat nėra pagrindo manyti, kad žalingas imunogeniškumas pasireikš, perėjus nuo gydymo vienu biologiniu vaistu prie gydymo didelio panašumo biologiniu vaistu⁸.

Vaistą pateikus rinkai, jo imunogeniškumas visada stebimas

Reguliavimo institucijos visada stebi biologinių vaistų imunogeniškumą, kai vaistas pateikiamas rinkai. Tai yra itin svarbu, siekiant surinkti duomenų apie retas imunines reakcijas, kurias galima nustatyti tik ilgai stebint vaisto vartojimą didesnėse pacientų grupėse.

Biologiškai panašiam vaistui registruoti būtini imunogeniškumo duomenys

Paprastai siekiant, kad biologinis vaistas būtų registruotas, reikalaujama atlikti klinikinius imunogeniškumo tyrimus. Jeigu tai yra monokloniniai antikūnai, tokius tyrimus visada būtina atlikti, nes vartojant šiuos vaistus, sunkiau numatyti nepageidaujamo imunogeniškumo atvejų dažnumą, imuninio atsako charakteristikas arba klinikinius padarinius. Atliekant tokius tyrimus, vertinamos tiek trumpalaikės (pvz., su infuzija susijusios reakcijos), tiek ilgalaikės (pvz., dėl besivystančios imuninės reakcijos uždelstas atsakas) imuninės reakcijos.

Siekiant, kad vaistas būtų registruotas, reikia pateikti šiuos su imunogeniškumu susijusius duomenis: antikūnų prieš biologinį vaistą (APV) susidarymo atvejų dažnumą, titrą ir šio reiškinio trukmę, neutralizavimo tyrimų rezultatus (nes neutralizuojantys antikūnai gali sumažinti vaisto poveikį), klinikinio poveikio vertinimą ir priemones, kuriomis galima kontroliuoti galimą imunogeniškumo riziką (pvz., speciali imuniteto sukeliamų nepageidaujamų reakcijų stebėseną arba gretutinių vaistų vartojimas siekiant susilpninti reakcijas į infuziją).

Paprastai duomenų, kuriuos reikia pateikti, kiekis ir rūšis priklauso nuo kelių veiksnių, įskaitant:

- ▶ biologinio vaisto rūšį ir numatytą jo paskirtį;
- ▶ vaisto charakteristikas – atliekant didžiąją daugumą imunogeniškumo tyrimų, dėmesys sutelkiamas į tai, kokią įtaką imuniniam atsakui gali turėti vaisto skirtumai. Tuo tikslu tiriami struktūros pokyčiai arba nedidelis baltymo kintamumas (mikroheterogeniškumas) arba tai, kaip baltymų agregaciją gali paskatinti vaisto sudėtyje esančios medžiagos arba pakuotė;
- ▶ anksčiau sukauptas žinias apie imunogeniškumą – vartojant biologinius vaistus, kuriems būdingas nestiprus imunogeniškumas (pvz., filgrastimą), paprastai pacientams atliekami tyrimai dėl antikūnų; neretai tai daroma klinikinio tyrimo pradžioje ir pabaigoje, numatant trumpesnę tolesnį stebėjimo laikotarpį ir taikant įprastines farmakologinio budrumo priemones galimai rizikai kontroliuoti. Tais atvejais, kai nustatomos kliniškai svarbios imunogeninės reakcijos (pvz., vartojant epoetinus), imunogeniškumas tiriamas dažniau, pacientai stebimi ilgesnį laiką ir vykdoma intensyvesnė klinikinė jų stebėseną, be to, gali būti reikalaujama atlikti specialius poregistracinius tyrimus.

Ekstrapoliacija

Jeigu biologiškai panašus vaistas labai panašus į referencinį vaistą ir vartojami pagal vieną terapinę indikaciją jie panašiai saugūs ir veiksmingi, saugumo ir veiksmingumo duomenis galima ekstrapoliuoti kitoms registruotoms referencinio vaisto indikacijoms. Tai reiškia, kad pagal tam tikras indikacijas su biologiškai panašiu vaistu gali reikėti atlikti mažiau klinikinių tyrimų arba nereikėti atlikti nė vieno tokio tyrimo. Duomenų ekstrapoliacija kitoms indikacijoms visada grindžiama moksliniais duomenimis, gautais atliekant patikimus panašumo įrodymo tyrimus (kokybės, neklinikinius ir klinikinius).

Ekstrapoliacija – tai tvirtai nusistovėjęs mokslinis principas, kuris taikomas jau daugelį metų⁹, pvz., kai daromi svarbūs pagal kelias registruotas indikacijas vartojamo biologinio vaisto gamybos proceso pakeitimai (pvz., vaistas gaminamas naujoje gamybos vietoje arba kuriami naujos farmacinės formos ir sudėties vaistai). Galimas šių pakeitimų poveikis biologinio vaisto klinikiniam veiksmingumui atidžiai vertinamas atliekant panašumo įrodymo tyrimus (daugiausia kokybės ir in vitro tyrimus). Jeigu reikia atlikti klinikinius tyrimus, jie atliekami pagal vieną atitinkamą indikaciją ir paprastai, remiantis visais šiais duomenimis, tų tyrimų rezultatus galima ekstrapoliuoti kitoms indikacijoms.

Ekstrapoliacija – tai ne nauja sąvoka, o tvirtai nusistovėjęs mokslinis principas, kuris paprastai taikomas, kai iš esmės keičiamas biologinių vaistų, vartojamų pagal kelias registruotas indikacijas, gamybos procesas.

Dauguma tokių atvejų reguliavimo institucijos registruoja gamybos proceso pakeitimus, remdamosi panašumo įrodymo tyrimais, ir nereikia kartoti klinikinių tyrimų pagal visas indikacijas.

Ekstrapoliacijos kriterijai

Svarbios aplinkybės, į kurias reikia atsižvelgti prieš registruojant biologiškai panašaus vaisto indikaciją remiantis ekstrapoliuotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis:

Veikimo mechanizmas

Vaistą vartojant tiek pagal pirminę, tiek pagal ekstrapoliuotą indikaciją, veikliosios medžiagos veikimo mechanizmas turėtų būti skatinamas to paties receptoriaus (-ių).

Jeigu veikliosios medžiagos veikimo būdas yra sudėtingas ir šiame procese dalyvauja keli receptoriai arba jungimosi centrai (būtent taip dažnai veikia monokloniniai antikūnai), gali būti sunku nustatyti kiekvieno receptoriaus arba jungimosi centro įtaką esant kiekvienai indikacijai. Tokiu atveju reikia atlikti papildomus tyrimus (neklinikinius arba klinikinius tyrimus), kad būtų galima įrodyti, jog vartojami pagal ekstrapoliuotą indikaciją biologiškai panašus vaistas ir referencinis vaistas veiks panašiai.

Atitinkama tyrimo populiacija

Išsamiais panašumo įrodymo tyrimais turi būti įrodyta, kad pagal pagrindinę indikaciją populiacijoje, kurioje galima nustatyti galimus klinikinio veiksmingumo skirtumus, vartojamas biologiškai panašus vaistas yra labai panašus į referencinį vaistą (remiantis saugumo, veiksmingumo ir imunogeniškumo duomenimis).

Ekstrapoliacija skirtingomis klinikinėmis aplinkybėmis

Pagal tam tikrą indikaciją (pvz., reumatoidinio artrito) vartojamo vaisto saugumo ir veiksmingumo duomenų negalima tiesiogiai taikyti kitai terapinei sričiai (pvz., onkologijos) priskiriamai indikacijai, pagal kurią vartojamo vaisto veikimo būdas, dozavimas ar farmakokinetinės savybės gali būti kitokios. Šiuo atveju gali reikėti atlikti papildomus tyrimus.

Saugumo duomenų ekstrapoliacija

Saugumo duomenis galima ekstrapoliuoti tik įrodžius, kad pagal vieną terapinę indikaciją vartojamo biologiškai panašaus vaisto saugumo charakteristikos yra panašios. Jeigu panašumas įrodomas remiantis struktūrinių, funkcinių, farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenimis ir veiksmingumas yra panašus, tai galima tikėtis, kad biologiškai panašaus vaisto farmakologinio veikimo lemiamos nepageidaujamos reakcijos bus tokios pat ir pasireikš panašiu dažnumu.

Vaistus skiriantys gydytojai gali nedvejodami skirti biologinius vaistus (įskaitant biologiškai panašius vaistus) savo pacientams pagal visas jų registruotas indikacijas, kadangi visos registruotos vaisto indikacijos yra pagrįstos moksliniais įrodymais.

Imunogeniškumo duomenų ekstrapoliacija

Imunogeniškumo duomenų negalima automatiškai ekstrapoliuoti, nes šiuos duomenis visais atvejais būtina pagrįsti, kadangi imunogeniškumą lemia ne tik su vaistu susijusios charakteristikos.

Taip pat reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su pacientais (jų amžių, imuniteto būklę), liga (gretutines ligas, tuo pat metu vartojamus vaistus), ar su gydymu susijusius veiksnius (vaisto vartojimo būdą, vartojimo trukmę).

Šie moksliniai veiksmingumo ir saugumo duomenų ekstrapoliacijos kriterijai pagrįsti daugiau kaip 10 metų saugaus ir veiksmingo biologiškai panašių vaistų vartojimo ES patirtimi.

Ekstrapoliacija taip pat grindžiama reguliavimo institucijų sukaupta didele patirtimi atliekant įprastinį biologinių vaistų gamybos proceso pakeitimų vertinimą, ir dažniausiai šiuo tikslu nereikalaujama kartoti klinikinių tyrimų pagal visas indikacijas.

Biologiškai panašių vaistų saugumas

Su biologiškai panašių vaistų saugumu susijusios bendrosios aplinkybės

Nuo 2006 m., kai klinikinėje praktikoje pradėta vartoti pirmąjį biologiškai panašų vaistą, ES registruojama ir saugiai vartojama vis daugiau biologiškai panašių vaistų.

Be imunologinio pobūdžio reakcijų, daugumą nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) galima numatyti pagal vaisto farmakologinį veikimą, ir jos pasireiškia vartojant tiek referencinį, tiek biologiškai panašų vaistą (pvz., padidėjęs hemoglobino kiekis vartojant epoetinus). Nė vieno iš daugiau kaip [50 biologiškai panašių vaistų](#), kurie lig šiol buvo registruoti ES, rinkodaros leidimų galiojimas nebuvo sustabdytas ir nė vieno tokio vaisto rinkodaros leidimas nebuvo panaikintas dėl su saugumu ar veiksmingumu susijusių priežasčių.

Per pastaruosius 10 metų ES saugumo stebėsenos sistemoje svarbių nepageidaujamų reiškinių pobūdžio, sunkumo ar dažnumo skirtumų tarp biologiškai panašių vaistų ir jų referencinių vaistų nenustatyta.

Visų biologinių vaistų, įskaitant biologiškai panašius vaistus, saugumo stebėseną

Patikima reglamentavimo sistema pacientų saugumui užtikrinti

Europos Sąjungoje veikia nusistovėjusi visų vaistų, įskaitant visus biologinius vaistus, sukeliamų nepageidaujamų reakcijų stebėsenos, pranešimo, vertinimo ir prevencijos sistema. Institucijos nuolat vertina visų vaistų naudos ir rizikos santykį ir imasi būtinų reguliavimo veiksmų (pvz., į vaisto informacinius dokumentus įtraukia naujus įspėjimus arba apriboja vaisto vartojimą), kad apsaugotų visuomenės sveikatą.

Vykdoma vienoda visų biologinių vaistų saugumo stebėseną

Biologiškai panašių vaistų saugumo stebėseną vykdoma laikantis tų pačių reikalavimų, kurie taikomi visiems biologiniams vaistams¹⁰. Biologiškai panašiams vaistams netaikoma jokių ypatingų tik jiems nustatytų reikalavimų.

Visada yra parengtas rizikos valdymo planas

Teikdamos paraišką gauti rinkodaros ES leidimą, bendrovės turi pateikti kiekvieno naujo vaisto, įskaitant biologinius vaistus, Rizikos valdymo planą (RVP). RVP, kuris pritaikomas atsižvelgiant į kiekvieną vaistą, apima farmakologinio budrumo planą ir rizikos mažinimo priemones, kurios taikomos siekiant nustatyti, įvertinti ir sumažinti svarbius vaisto keliamas rizikas. Biologiškai panašaus vaisto RVP grindžiamas su referencinio vaisto vartojimu susijusiomis žiniomis ir patirtimi.

Be vaisto informaciniuose dokumentuose nurodytų vartojimo sąlygų, visų ES registruojamų vaistų RVP kartais reikia numatyti papildomas priemones tam tikrai rizikai kontroliuoti (pvz., šviečiamuosius lankstinukus, paciento įspėjamąsias korteles arba pacientų įtraukimą į registrus). Jeigu referenciniam vaistui taikoma tam tikra papildoma priemonė (pvz., parengta su juo susijusi šviečiamoji medžiaga), reikėtų apsispręsti, ar jos nereikėtų taikyti ir biologiškai panašiam vaistui.

Pateikus vaistą rinkai atliekami saugumo tyrimai

Poregistraciniai tyrimai suteikia galimybę stebėti žinomus vaisto keliamus pavojus, taip pat nustatyti retas nepageidaujamas reakcijas, kurias galima pastebėti tik tuo vaistu ilgą laiką gydant daug pacientų. Būtent dėl šios priežasties registruodamos vaistą reguliavimo institucijos gali nustatyti bendrovei prievolę atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PRST). Šia prievole bendrovė taip pat įpareigojama užregistruoti tyrimą viešai prieinamame ES poregistracinių tyrimų (PT) registre: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Visiems vaistams, įskaitant biologiškai panašius vaistus ir jų referencinius vaistus, taikomi tiek patys kriterijai, pagal kuriuos sprendžiama, ar reikia atlikti PRST. Jeigu reikalauja atlikti referencinio vaisto PRST, paprastai tokį tyrimą prašoma atlikti ir su biologiškai panašiu vaistu.

Spontaninių pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas rinkimas ir periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimas

Kaip ir visų kitų vaistų atveju, biologiškai panašiais vaistais prekiaujančios bendrovės turi rinkti visus pranešimus apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas ir reguliavimo institucijoms pateikti periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PSUR). Reguliavimo institucijos peržiūri protokolus dėl galimo nepageidaujamo poveikio signalų. Įtarus tokį signalą, šie duomenys vertinami EVA moksliniuose komitetuose, kurie sprendžia, ar reikia imtis kokių nors veiksmų.

Papildoma stebėseną ir juodasis trikampis

Po pateikimo rinkai visi nauji vaistai yra atidžiai stebimi. Po 2011 m. sausio 1 d. registruotiems biologiniams vaistams taikoma vadinamoji papildoma stebėseną ir jie yra įtraukti į papildomai stebimų vaistų sąrašą. Į šį sąrašą įtraukiami ES registruojami vaistai, kuriuos reguliavimo institucijos itin atidžiai stebi, pvz., todėl, kad tai yra nauja rinkai pateikta veiklioji medžiaga arba todėl, kad yra surinkta nedaug duomenų apie jos ilgalaikį vartojimą. Šiuo atveju šie vaistai itin atidžiai stebimi pirmuosius metus po registravimo.

Juodojo trikampio simboliu pažymėti papildomai stebimi vaistai. Jis pavaizduotas vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje šalia sakinio:

„Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną“

Vykdamą papildomą stebėseną, sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai raginami pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias vartojant naujus vaistus. Tai suteikia galimybę greitai nustatyti ir išanalizuoti informaciją apie vaistus, kuria galima papildyti klinikinių tyrimų metu surinktas žinias. Jeigu biologinis vaistas (arba biologiškai panašus vaistas) paženklintas juodoju trikampiu, tai nebūtinai reiškia, kad yra papildomų rūpestį keliančių klausimų dėl jo saugumo.

Ilgalaikių arba ilgo latentiško nepageidaujamų reiškinių stebėseną

Biologinių vaistų sukeltų ilgalaikių arba ilgo latentiško reiškinių saugumo stebėseną vykdoma vadovaujantis tais pačiais principais, kurie taikomi stebint mažų molekulių vaistus.

Tačiau nustatyti biologinių vaistų sukeltas ilgalaikes nepageidaujamas reakcijas ir įvertinti jų ypatumus remiantis vien spontaniniais pranešimais gali būti nelengva. Būtent todėl tam tikrais atvejais gali būti reikalaujama vykdyti papildomą farmakologinio budrumo veiklą (pvz., įtraukti pacientus į registrus.

Atsekamumas. Galimybės nustatyti biologinius vaistus pagal prekinį pavadinimą ir serijos numerį svarba

Vykdamą visų biologinių vaistų saugumo stebėseną, svarbu, kad būtų užtikrinama galimybė atsekti vaistą ir jo seriją vaisto vartojimo klinikinėje praktikoje laikotarpiu ir visuose jo tiekimo grandinės etapuose¹⁰. Tai apima laikotarpį nuo serijos išleidimo iki vaisto skyrimo pacientui, įskaitant visą prekių platinimo grandinę.



Pagal ES teisės nuostatas kiekvienas vaistas turi turėti sugalvotą pavadinimą (prekinį pavadinimą arba prekinį ženklą) ir veikliosios medžiagos pavadinimą (t. y. tarptautinį vaisto pavadinimą arba INN, kurį suteikia Pasaulio sveikatos organizacija (PSO)).

Kad biologinius vaistus būtų galima identifikuoti ir atsekti ES, turėtų būti užtikrinta galimybė atskirti vaistus pagal prekinį pavadinimą ir serijos numerį, ir tai ypač svarbu tais atvejais, kai rinkoje yra daugiau kaip vienas vaistas tokiu pat INN. Tai užtikrina galimybę, iškilus susirūpinimą keliantiems klausimams dėl vaisto saugumo (ar imunogeniškumo), vadovaujantis ES nustatytais reikalavimais dėl pranešimo apie nepageidaujamas reakcijas, teisingai nustatyti reikiamą vaistą.

Sveikatos priežiūros specialistai atlieka esminį vaidmenį siekiant sukaupti duomenų apie vaisto saugumo charakteristikas jo vartojimo

klinikinėje praktikoje laikotarpiu. Biologiniai vaistai tvirtinami atsižvelgiant į priimtinas jų saugumo charakteristikas ir jie turėtų būti vartojami pagal vaisto charakteristikų santraukoje (PCS) ir pakuotės lapelyje pateiktas rekomendacijas. Įtarę, kad biologinis vaistas galėjo sukelti NRV, sveikatos priežiūros specialistai turėtų pranešti apie ją, nurodydami vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį. Svarbu, kad sveikatos priežiūros specialistai praneštų apie visas įtariamas biologiškai panašaus vaisto sukeltas NRV, net jei ta reakcija jau nurodyta referencinio vaisto PCS.

Biologinio vaisto prekinis pavadinimas, INN ir serijos numeris nurodyti ant vaisto pakuotės. Į PCS įtrauktas sakinytis, kuriuo sveikatos priežiūros specialistams siekiama priminti, kad paciento sveikatos priežiūros dokumentuose reikia aiškiai nurodyti vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Kaip sveikatos priežiūros specialistai gali padėti gerinti biologinių vaistų farmakologinį budrumą:

- ▶ *Svarbu, kad visais lygmenimis, pvz., išduodami vaistą arba skirdami jį pacientui, sveikatos priežiūros specialistai užregistruotų vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.*
- ▶ *Vaistus skiriantys gydytojai turėtų nurodyti vaisto prekinį pavadinimą recepte.*
- ▶ *Sveikatos priežiūros specialistai turėtų užtikrinti, kad įtarus nepageidaujamą reakciją, vadovaujantis vietos praktika ir nacionalinės teisės aktais, būtų pranešta apie to vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.*

- ▶ *Jeigu vaistas išduodamas visuomenės vaistinėje, pacientui turėtų būti nurodytas biologinio vaisto prekinis pavadinimas ir serijos numeris.*
- ▶ *Jeigu pacientas pereina nuo gydymo vienu biologiniu vaistu prie gydymo kitu vaistu su ta pačia veikliąja medžiaga, svarbu, kad būtų užregistruotas kiekvieno iš tų vaistų prekinis pavadinimas ir serijos numeris.*
- ▶ *Norėdami pasikonsultuoti dėl pranešimo apie nepageidaujamas reakcijas, sveikatos priežiūros specialistai turėtų kreiptis į savo nacionalines vaistų reguliavimo institucijas.*

Į informaciją apie biologiškai panašių vaistų skyrimo tvarką ir EVA rengiamus jų vertinimo protokolus įtraukiami duomenys

Skiriant vaistą reikalingi duomenys. Vaisto Preparato charakteristikų santrauka (PCS)

ES registruotoje PCS pateikiama informacija ir rekomendacijos, kuriomis remdamiesi sveikatos priežiūros specialistai gali išrašyti vaistą ir patarti pacientui dėl jo vartojimo.

PCS 5.1 skyriuje „Farmakodinaminės savybės“ nurodoma, kad vaistas yra biologiškai panašus vaistas, vartojant tokią formuluotę:

[Prekių ženklas] yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Europos Sąjungoje biologiškai panašaus vaisto PCS suvienodinama su referencinio vaisto PCS. Biologiškai panašaus vaisto PCS nurodomas veikliosios medžiagos pavadinimas (t. y., INN), o ne referencinio vaisto prekybinis pavadinimas. Išsamius biologiškai panašaus vaisto tyrimų duomenis, taip pat referencinio vaisto prekybinį pavadinimą galima rasti EVA vertinimo protokoluose, kurie skelbiami EVA svetainėje.

Biologiškai panašus vaistas gali būti registruotas pagal kai kurias arba pagal visas įregistruotas referencinio vaisto indikacijas, kadangi bendrovė gali nuspręsti teikti paraišką ne dėl visų referencinio vaisto indikacijų. Sveikatos priežiūros specialistai turėtų patikrinti, ar tam tikrą biologiškai panašų vaistą leista vartoti pagal numatytą indikaciją.

Jeigu bendrovė teikia paraišką ne dėl visų referencinio vaisto indikacijų, į biologiškai panašaus vaisto PCS neįtraukiami veiksmingumo duomenys, susiję su paraiškoje nenurodytomis indikacijomis, tačiau pateikiami su jomis susiję saugumo duomenys.

Vertinimo protokole skelbiami duomenys apie biologinį panašumą

Europos vaistų agentūra paskelbia kiekvieno jai tarpininkaujant registruoto vaisto, įskaitant biologiškai panašius vaistus, dokumentų rinkinį, vadinamą Europos viešu vertinimo protokolu (EPAR). Be ES registruotų vaisto informacinių dokumentų (PCS, pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio), į EPAR dokumentų rinkinį įtraukiami vertinimo protokolai, kuriuose pateikiama informacija apie vaisto mokslinį vertinimą, kuris atliekamas vaisto registravimo procedūros metu ir padarius svarbius pakeitimus (pvz., išplėtus indikacijų sąrašą).

Išsamūs duomenys apie tai, kaip kiekvienas biologiškai panašus vaistas buvo tiriamas, ir apie panašumo įrodymo tyrimus, kurie buvo atliekami siekiant įrodyti biologinį panašumą, pateikiami jų vertinimo protokoluose. Tai apima informaciją apie analitinius ir funkcinius panašumo įrodymo, farmakokinetinių savybių, klinikinio panašumo įrodymo ir imunogeniškumo tyrimus. Kai taikytina, į vertinimo protokolą taip pat įtraukiamas mokslinis loginis pagrindas, kuriuo remiantis buvo ekstrapoliuoti duomenys.

2017 m. balandžio mėn. duomenis, tarpininkaujant EMA, Europos Sąjungoje [buvo registruoti daugiau kaip 50 biologiškai panašūs vaistai](#). Šių vaistų vertinimo protokolus galima rasti EMA svetainėje, kiekvieno vaisto įėjimo tinklalapyje, spustelėjus kortelę „Assessment history“ (liet. vertinimo istorija).



Galimybės įsigyti biologiškai panašių vaistų reikšmė

Pasibaigus referencinio vaisto rinkos apsaugos laikotarpiui (paprastai po 10 metų), bendrovės gali rinkai pateikti registruotus biologiškai panašius vaistus. Paprastai tikimasi, kad biologiškai panašūs vaistai bus pateikti rinkai mažesne kaina, nei jų referencinis vaistas. Taigi, jie turėtų mažiau kainuoti ES sveikatos priežiūros sistemoms. Iš dalies tai lemia sustyguota tyrimų programa, kuri grindžiama tiriant referencinį vaistą sukauptomis mokslinėmis žiniomis ir suteikia galimybę nekartoti nebūtinų neklinikinių ir klinikinių tyrimų. Mažesnes kainas taip pat gali lemti padidėjusi konkurencija rinkoje.

Iš pastarųjų 10 metų patirties¹¹ matyti, kad biologiškai panašių vaistų kuriama konkurencija gali būti naudinga ES sveikatos priežiūros sistemoms, nes turint daugiau vaistų pasirinkimo galimybių, turėtų gerėti pacientų galimybės gydytis registruotos farmacinės kokybės biologiniais vaistais.

Vaistų pakeičiamumas, perėjimas prie gydymo kitu vaistu ir vieno vaisto pakeitimas kitu. EVA ir valstybių narių pareigos

Sąvokos

Kalbant apie biologiškai panašius ir referencinius vaistus, svarbu, kad sveikatos priežiūros specialistai žinotų vaistų pakeičiamumo ir pakeitimo kitais terminus, vartojamus ES praktikoje.

Pakeičiamumas – tai galimybė pakeisti vieną vaistą kitu vaistu, kuris turėtų turėti tokį pat klinikinį poveikį. Tai gali reikšti referencinio vaisto pakeitimą biologiškai panašiu vaistu (ir atvirkščiai) arba vieno biologiškai panašaus vaisto pakeitimą kitu biologiškai panašiu vaistu. Vieną vaistą galima pakeisti kitu:

- ▶ **Spereinant prie gydymo kitu vaistu**, t. y., kai vaistus skiriantis gydytojas nusprendžia pakeisti vieną vaistą kitu tos pačios terapinės paskirties vaistu;
- ▶ (automatiškai) **pakeičiant vieną vaistą kitu**, t. y. kai vaistinėje, nepasitarus su vaistus skiriančiu gydytoju, vienas vaistas išduodamas vietoj kito lygiavertčio ir sukeičiamo vaisto.

EVA ir valstybių narių pareigos

Kai EVA atlieka biologiškai panašaus vaisto mokslinę peržiūrą, vertinimuose nepateikiamos rekomendacijos dėl perėjimo nuo gydymo referenciniu vaistu į gydymą biologiškai panašiu vaistu ir ar referencinį vaistą galima pakeisti vietomis su biologiškai panašiu vaistu.

Sprendimas dėl galimybės pakaitomis vartoti referencinį biologinį vaistą ir biologiškai panašų vaistą arba pakeisti referencinį vaistą biologiškai panašiu vaistu priimamas nacionaliniu lygmeniu. Informacija apie EVA mokslinių komitetų atliktą mokslinį vertinimą skelbiama EVA svetainėje ir ją galima remtis priimant sprendimus.

Europos Sąjungoje vaistų skyrimo praktika ir vaistus skiriančių gydytojų konsultavimas priskiriamas valstybių narių atsakomybės sričiai; valstybėse narėse yra būtina teisinė sistema ir tvirtina teisės aktus, gaires ir teikia konsultacijas jų kompetencijos sričiai priskiriamais klausimais. Kaip ir bet kurio kito vaisto atveju, skirdami biologinius vaistus sveikatos priežiūros specialistai turėtų atidžiai rinktis vaistą, atsižvelgdami į paciento ligos istoriją.

Iškilus klausimams dėl vaistų skyrimo arba pakeičiamumo praktikos, informacijos gali suteikti atitinkamos valstybės narės nacionalinė kompetentinga institucija (sąrašą rasite [EVA svetainėje](#)).

Priimant bet kokią sprendimą dėl perėjimo prie gydymo kitu vaistu, turėtų dalyvauti vaistus skiriantis gydytojas, kuris turėtų pasitarti su pacientu, taip pat reikėtų atsižvelgti į šalyje galbūt vykdomą atitinkamą politiką biologinių vaistų skyrimo ir vartojimo klausimais.



Bendravimas su pacientais biologiškai panašių vaistų klausimais

Jeigu pacientams iškiltų klausimų, ar tam tikras biologinis vaistas yra biologiškai panašus vaistas, šią informaciją jų sveikatos priežiūros specialistai gali rasti PCS 5.1 skyriuje. Pakuotės lapelyje, kuriame pacientams pateikiamos pagrindinės rekomendacijos, kaip tinkamai vartoti vaistą, nėra šios apie biologinį panašumą, nes tai susiję tik su tuo, kaip vaistas buvo kuriamas, o ne su jo vartojimu.

Jeigu biologiškai panašius vaistus gydymo įstaigoje (pvz. ligoninėje) vartojantys pacientai norėtų gauti informacijos apie jų vartojamą biologiškai panašų vaistą, jie gali paprašyti savo sveikatos priežiūros specialistų to vaisto pakuotės lapelio. Jie taip pat gali parsisiųsti pakuotės lapelį iš [EVA svetainės](#).

Iškilius klausimams, kas yra biologiškai panašus vaistas ir kaip užtikrinamas jo saugumas ir veiksmingumas, pacientai gali pasiskaityti klausimų ir atsakymų dokumentą¹², kurį kiekvienam pacientui suprantama kalba galima rasti [Europos Komisijos svetainėje](#).

Registravusi naują vaistą, EVA taip pat paskelbia santrauką plačiai visuomenei, kurioje paaiškinama, kodėl vaistas registruotas ES. Šios santraukos (vadinamosios EPAR santraukos) visomis oficialiosiomis ES kalbomis parengtų klausimų ir atsakymų dokumentų forma skelbiamos [EVA svetainėje](#), kiekvieno vaisto įėjimo tinklalapyje. Biologiškai panašių vaistų EPAR santraukas galima rasti pagal vaisto pavadinimą EVA pradžios tinklalapyje. Taip pat EVA svetainėje galima rasti nuolat pildomą visų biologiškai panašių vaistų EPAR santraukų sąrašą.

Be to, kelios nacionalinės reguliavimo institucijos teikia informaciją apie biologiškai panašius vaistus vietos kalba.



ES indėlis į biologiškai panašių vaistų reglamentavimą pasauliniu mastu

ES biologiškai panašių vaistų reglamentavimo sistemoje buvo nustatyti esminiai principai, kuriais dabar pagrįstas biologiškai panašių vaistų kūrimas kituose pasaulio regionuose, kuriuose šį sritį griežtai reguliuojama; taip buvo apibrėžti biologiškai panašių vaistų kūrimo etapo standartai pasauliniu mastu.

JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) biologiškai panašių vaistų registravimui JAV keliama reikalavimai pagrįsti tuo pačiu moksliniu loginiu pagrindu, kaip ir ES taikomi reikalavimai, nors dėl skirtingų teisinių sistemų konkretūs duomenys, kuriuos reikia pateikti šiuose dviejuose regionuose, gali skirtis. Kitos tarptautinės reguliavimo institucijos, kaip antai Australijos terapinių prekių administracija (TGA), tiesiogiai taiko ES teisės aktuose dėl biologiškai panašių vaistų kūrimo ir registravimo nustatytus principus.

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) parengė savo gaires dėl biologiškai panašių vaistų (šiam dokumente jie vadinami panašiais bioterapiniais preparatais) ir biologiškai panašių monokloninių antikūnų, siekdama pateikti rekomendacijos visų pasaulio valstybių reguliavimo agentūroms. Į šias PSO gaires įtraukta daug ES gairėse nustatytų EVA ir jos mokslinių komitetų taikomų mokslinių principų, kadangi ES ekspertai aktyviai dalyvavo rengiant PSO gaires.

EVA toliau dalijasi su įvairių pasaulio valstybių reguliavimo institucijomis ES sukaupta didele patirtimi, susijusia su biologiškai panašiais vaistais, ir dalyvauja kelete tarptautinių forumų, kaip antai Tarptautiniame vaistų reguliavimo institucijų forume.

Nuorodos

1. Europos vaistų agentūra. Panašūs biologiniai vaistiniai preparatai (kompleksinės gairės) (angl. Similar biological medicinal products (overarching guideline)). CHMP/437/04 Red. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
2. Europos vaistų agentūra. Panašūs biologiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje kaip veikliosios medžiagos yra naudojant biotechnologijas pagamintų baltymų. Su neklinikiniais ir klinikiniais tyrimais susiję klausimai (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Europos vaistų agentūra. Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairės, Nr. Q5E. Naudojant biotechnologijas gaminami (biologiniai) preparatai, kurių gamybos procesas keičiamas. Naudojant biotechnologijas gaminamų (biologinių) preparatų panašumo įrodymas (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
5. Europos vaistų agentūra. Naudojant biotechnologijas gaminamų vaistinių preparatų panašumo įrodymas pakeitus gamybos procesą. Su neklinikiniais ir klinikiniais tyrimais susiję klausimai (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
6. Europos vaistų agentūra. Naudojant biotechnologijas gaminamų terapinių baltymų imunogeniškumo vertinimas (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
7. Europos vaistų agentūra. Naudoti in vivo klinikuose tyrimuose skirtų monokloninių antikūnų imunogeniškumo vertinimas (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.
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. Europos vaistų agentūra. Geros farmakologinio budrumo praktikos gairės. Su preparatu arba populiacija susijusios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti – II dalis. Biologiniai vaistiniai preparatai (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 14 d.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Prisijungta 2017 m. balandžio 10 d.
12. Europos Komisija. Ką turėtų žinoti apie biologiškai panašius vaistus. Informacija pacientams (angl. 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. Prisijungta 2017 m. kovo 6 d.

Santrumpos

APV	Antikūnas prieš vaistą
BMWP	Biologiškai panašių vaistų darbo grupė (EVA darbo grupė, sudaryta iš ES biologiškai panašių vaistų ekspertų)
CHMP	Žmonėms skirtų vaistų komitetas (EVA mokslinis komitetas, sudarytas iš ES ekspertų, kurie peržiūri išduotus rinkodaros leidimus ir rekomenduoja leisti prekiauti tam tikrais vaistais)
DNR	Deoksiribonukleorūgštis
EPAR	Europos viešas vertinimo protokoląs
ES PT registras	ES poregistracinių tyrimų registras
EVA	Europos vaistų agentūra
FD	Farmakodinaminis (-iai)
FDA	JAV Maisto ir vaistų administracija (JAV vaistų reguliavimo institucija)
FK	Farmakokinetinis (-iai)
GGP	Geroji gamybos praktika
INN	Tarptautinis vaisto pavadinimas
NRV	Nepageidaujama reakcija į vaistą
PBP	Panašūs bioterapiniai preparatai (PSO vartojamas terminas biologiškai panašiams vaistams apibūdinti)
PCS	Vaisto charakteristikų santrauka (ES registruota informacija apie vaisto skyrimo tvarką)
PRAC	Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (EVA mokslinis komitetas, sudarytas iš ES vaistų saugumo ekspertų)
PRST	Poregistracinis saugumo tyrimas
PSO	Pasaulio sveikatos organizacija
PSUR	Periodiškai atnaujinamas saugumo protokoląs
RVP	Rizikos valdymo planas
TGA	Terapinių prekių administracija (Australijos vaistų reguliavimo institucija)

Antikūnas prieš vaistą	Organizmo imuninei sistemai reaguojant į veikliąją medžiagą (ypač didelę molekulę, kaip antai baltymą) gaminami antikūnai. Pradėjus gamintis antikūnams prieš vaistą, vaistas gali tapti neveiksmingas arba gali pasireikšti imunologinės reakcijos.
Biologinis ekvivalentiškumas	Kai panašiomis sąlygomis į organizmą iš dviejų vaistų ta pati veiklioji medžiaga atpalaiduojama vienodu greičiu ir jos atpalaiduojama tiek pat.
Biologinis panašumas	Vaisto didelio panašumo į referencinį biologinį vaistą savo chemine struktūra, biologiniu aktyvumu ir veiksmingumu, taip pat saugumo ir imunogeniškumo charakteristikomis įrodymas, daugiausia pagrįstas išsamiais panašumo įrodymo tyrimais.
Biotechnologijos	<p>Technologijos, kurias taikant konkrečiam vaistui pagaminti naudojamos biologinės sistemos, gyvi organizmai arba gyvų organizmų dalys (pvz., genai arba fermentai).</p> <p>Naudojant biotechnologijas gaunami vaistai neretai gaminami į ląsteles įterpiant tam tikrą geną, kad jos galėtų gaminti pageidaujamą baltymą.</p>
Centralizuota procedūra	Vaistų registravimo procesas, kurio metu pateikiama ir nagrinėjama viena paraiška, atliekamas vienas vertinimas ir, jeigu paraiška patenkinama, išduodamas vienas visoje Europoje Sąjungoje galiojantis leidimas. Ši procedūra yra privaloma tam tikrų rūšių vaistams, įskaitant visus vaistus, kurie gaminami naudojant biotechnologijas, ir vaistams nuo konkrečių ligų, kaip antai vėžio, neurodegeneracinių ir autoimuninių ligų.
Ekstrapoliacija	Veiksmingumo ir saugumo duomenų, susijusių su terapine indikacija, pagal kurią biologiškai panašus vaistas buvo vartojamas atliekant jo klinikinį tyrimą, išplėtimas kitai registruotai referencinio vaisto indikacijai.
Farmakodinaminiai tyrimai	Biocheminio ir fiziologinio vaisto poveikio organizme, įskaitant jo veikimo mechanizmą, tyrimai.
Farmakokinetiniai tyrimai	Tyrimai, kurie atliekami siekiant nustatyti, kaip vaistas apdorojamas organizme, įskaitant jo absorbciją, pasiskirstymą, biotransformaciją ir ekskreciją.
Farmakologinis budrumas	Veikla, kuri vykdoma siekiant nustatyti ir įvertinti nepageidaujamas reakcijas ir kitus vartojamų vaistų sukeltus reiškinius.
Glikozilinimas	Baltymo modifikacija jį pagaminus, kurią atliekant prie baltymo prijungiamos angliavandenių (cukrų) grupės. Biologinis aktyvumas gali keistis ir tai priklauso nuo prijungiamų cukrų grupių kiekio ir rūšies.

* Šiame dokumente ir žodynėlyje pateiktos sąvokos yra apibūdinimai, o ne teisės aktuose nustatytos sąvokos.

INN	Tarptautinis vaisto pavadinimas, unikalus pavadinimas, pagal kurį atpažįstama veiklioji medžiaga. Tarptautinių vaistų pavadinimų sąrašą, kuris pripažįstamas pasauliniu mastu ir yra viešoji nuosavybė, tvarko PSO.
Mikroheterogeniškumas	Nedideli molekuliniai skirtumai tarp biologinių medžiagų, kuriuos lemia natūralus biologinis kintamumas ir nežymūs gamybos metodų pakeitimai.
Nepageidaujama reakcija į vaistą	Nepageidaujamas medicininis reiškiny, kuris pasireiškia pavartojus vaisto. Įtariamos NRV – tai tokios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta institucijoms, bet kurias nebūtinai sukėlė vaistas.
Pakeičiamumas	Galimybė pakeisti vieną vaistą kitu vaistu, kuris turėtų turėti tokį pat klinikinį poveikį.
Panašumo įrodymas	Lygiagretus biologiškai panašaus vaisto palyginimas su jo referenciniu vaistu, siekiant atmesti bet kokių reikšmingų struktūros ir funkcijos skirtumų galimybę. Šis mokslinis principas paprastai taikomas, kai keičiamas naudojant biotechnologijas gaminamų vaistų gamybos procesas, siekiant užtikrinti, kad, padarius tokį pakeitimą, vaisto saugumas ir veiksmingumas nepasikeis.
Perėjimas prie gydymo kitu vaistu	Kai vaistus skiriantis gydytojas nusprendžia pakeisti vieną vaistą kitu tos pačios terapinės paskirties vaistu.
Periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas	Ataskaita, kurią Europos Sąjungoje vaistais prekiaujanti bendrovė turi periodiškai (pvz., kas šešis mėnesius) pateikti reguliavimo institucijoms ir į kurią įtraukiami nauji pranešimai apie įtariamas nepageidaujamas vaistų reakcijas.
Potransliacinė modifikacija	Baltymo modifikacija jį pagaminus, kurią atliekant prie baltymo prijungiamos tam tikros molekulės arba grupės, pvz., fosfatai arba angliavandeniai (cukrai).
Referencinis vaistas	ES registruotas biologinis vaistas, kurį biologiškai panašų vaistą kurianti bendrovė pasirenka kaip etaloną lygiagrečiam kokybės, saugumo ir veiksmingumo palyginimui.
Rekombinantinės DNR technologija	Technologija, kurią taikant sujungiamos DNR sekos, kurios natūraliai neegzistuoja, pvz., įterpiamas terapinio baltymo gamybos genas.
Specifikacijos	Svarbiuose kokybės standartuose, kuriuos turi atitikti veiklioji medžiaga arba gatavas vaistas, nustatyti priimtini dydžiai.
Vieno vaisto pakeitimas kitu	Tokia praktika, kai vaistinėje, nepasitarus su vaistus skiriančiu gydytoju, vienas vaistas išduodamas vietoj kito lygiavertio ir pakeičiamo vaisto.

**Europos vaistų agentūra**

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

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

Telefonas +31 (0)88 781 6000

Klausimus siųskite adresu www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu