

Il-Bijosimili fl-UE

Gwida ta' informazzjoni għall-professjonisti fil-kura medika

Imħejjija b'mod kongunt mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u mill-Kummissjoni Ewropea



Werrej

Daħla	2
Sommarju	3
Mediċini bijoloġiċi: ħarsa ġenerali	5
Karatteristiċi ewlenin tal-mediċini bijoloġiċi	5
Mediċini bijosimili: definizzjoni u karatteristiċi	8
Għaliex il-bijosimili mhumiex meqjusa bħala mediċini ġeneriċi	10
L-iżvilupp u l-approvazzjoni tal-bijosimili fl-UE	12
Qafas regolatorju robust għall-bijosimili	12
Il-proċess għall-approvazzjoni tal-bijosimili fl-UE	12
Ir-rekwiżiti tad-data għall-approvazzjoni: pakkett imfassal xjentifikament	12
Immunogeniċità	20
Estrapolazzjoni	22
Is-sikurezza tal-bijosimili	24
Kunsiderazzjonijiet ġenerali dwar is-sikurezza għall-bijosimili	24
Monitoraġġ tas-sikurezza għall-mediċini bijoloġiċi kollha, inklużi l-bijosimili	24
Traċċabilità: l-importanza li l-mediċini bijoloġiċi jiġu identifikati mill-isem kummerċjali u min-numru tal-lott	25
Kif il-professjonisti fil-kura medika jistgħu jgħinu biex itejbu l-farmakoviġilanza għall-mediċini bijoloġiċi	26
Id-data inkluża fl-informazzjoni tal-ħruġ ta' riċetta u fir-rapporti ta' valutazzjoni tal-EMA għall-bijosimili	27
Id-data għall-ħruġ ta' riċetta: sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)	27
Id-data dwar il-bijosimilarità: ippubblikata fir-rapport ta' valutazzjoni	27
L-implikazzjonijiet tad-disponibilità tal-bijosimili	28
Interkambjabbiltà, qlib u sostituzzjoni: Ir-responsabbiltajiet tal-EMA u tal-Istati Membri	29
Definizzjonijiet	29
Ir-responsabbiltajiet tal-EMA u tal-Istati Membri	29
Il-komunikazzjoni mal-pazjenti dwar il-bijosimili	30
Il-kontribuzzjoni tal-UE għar-regolamentazzjoni tal-bijosimili madwar id-dinja	31
Referenzi	32
Abbrevjazzjonijiet	33
Glossarju	34



Daħla

mill-Prof. Guido Rasi,
Direttur Eżekuttiv tal-EMA

Il-mediċini bijoloġiċi, spiss prodotti b'bijoteknoloġija tal-aħħar generazzjoni, ittrasformaw il-prospetti għal pazjenti b'ħafna kundizzjonijiet kroniċi u spiss diżabilitanti. Numru dejjem ikbar ta' mediċini bijoloġiċi huma "bijosimili" - mediċini ferm simili fl-aspetti essenzjali kollha għal mediċina bijoloġika diġà approvata.

L-UE kienet il-pijunier tar-regolamentazzjoni tal-mediċini bijosimili billi stabbiliet qafas solidu għall-approvazzjoni tagħhom u billi sawret l-iżvilupp tal-bijosimili f'livell globali. Mindu l-UE approvat l-ewwel bijosimili fl-2006, il-professjonisti fil-kura medika kisbu esperjenza dejjem ikbar bl-użu tagħhom. Illum, il-bijosimili huma parti integrali mit-terapiji bijoloġiċi effettivi disponibbli fl-UE, appoġġjati minn salvagwardji adegwati li jiproteġu s-sikurezza tal-pazjenti.

Peress li l-professjonisti fil-kura medika jinsabu fuq quddiem nett għall-indukrar tal-pazjenti, hu vitali li dawn ikollhom aċċess għal informazzjoni affidabbli dwar dawn il-mediċini: x'inhuma u liema prinċipji xjentifiċi jappoġġjaw l-iżvilupp kliniku, l-approvazzjoni u l-monitoraġġ tas-sikurezza tagħhom. Għalhekk, din il-gwida tħejjiet bl-objettiv importanti li tipprovdi lill-professjonisti fil-kura medika informazzjoni ta' riferiment kemm dwar ix-xjenza kif ukoll dwar ir-regolamentazzjoni li huma l-bażi tal-użu tal-bijosimili.



Kontributuri

Din il-gwida tħejjiet mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini f'kollaborazzjoni mal-Kummissjoni Ewropea u mal-esperti xjentifiċi mill-Istati Membri tal-UE.

Il-ħtiġijiet ta' informazzjoni u l-feedback mingħand l-organizzazzjonijiet tal-UE tal-professjonisti fil-kura medika tfttxew tul it-tħejjija kollha ta' dan id-dokument.

Sommarju

- ▶ Peress li l-UE approvat l-ewwel medicina bijosimili ("bijosimili") fl-2006, l-UE kienet il-pijunier tar-regolamentazzjoni tal-bijosimili. Tul l-aħħar 10 snin, l-UE approvat l-ogħla numru ta' bijosimili madwar id-dinja kollha, u rawmet esperjenza konsiderevoli fl-użu u fis-sikurezza tagħhom.
- ▶ L-evidenza miksuba **tul 10 snin ta' esperjenza klinika** turi li l-bijosimili approvati permezz tal-EMA jistgħu jintużaw b'mod **sikur u effettiv** fl-indikazzjonijiet approvati kollha tagħhom bħall-**medicini bijoloġiċi oħra**.
- ▶ Bijosimili hi medicina bijoloġika ferm simili għal medicina bijoloġika oħra diġà approvata fl-UE (l-hekk imsejha "medicina ta' referenza").
- ▶ Peress li l-bijosimili jsiru f'organizmi ħajjin, jista' jkun hemm xi differenzi minuri mill-medicina ta' referenza. Dawn id-differenzi minuri ma jkunux klinikament sinifikanti, jiġifieri **ma tkun mistennija l-ebda differenza fis-sikurezza u fl-effikaċja**. Il-varjabbiltà naturali hi inerenti għall-medicini bijoloġiċi kollha u dejjem ikun hemm kontrolli stretti fis-seħħ li jiżguraw li din ma taffettwax il-mod kif taħdem il-medicina jew is-sikurezza tagħha.
- ▶ Il-bijosimili huma approvati skont l-**istess standards ta' kwalità, ta' sikurezza u ta' effikaċja farmaċewtiċi** li japplikaw għall-medicini bijoloġiċi kollha approvati fl-UE.
- ▶ L-għan tal-iżvilupp bijosimili hu li tintwera l-bijosimilarità - **similarità għolja f'termini tal-istruttura, tal-attività bijoloġika u tal-profil tal-effikaċja, tas-sikurezza u tal-immunoġenicità**.
- ▶ Billi tintwera l-bijosimilarità, bijosimili tkun tista' tibbaża fuq l-esperjenza tas-sikurezza u tal-effikaċja miksuba bil-medicina ta' referenza. Dan jevita ripetizzjoni żejda ta' provi kliniċi diġà mwettqa bil-medicina ta' referenza.
- ▶ Il-wiri tal-bijosimilarità jibbaża fuq studji komprensivi tal-komparabilità bil-medicina ta' referenza.
- ▶ Jekk bijosimili hi ferm simili għal medicina ta' referenza, u jkollha sikurezza u effikaċja komparabbli f'indikazzjoni terapewtika waħda, id-data dwar is-sikurezza u l-effikaċja tista' tiġi estrapolata għal indikazzjonijiet oħrajn diġà approvati għall-medicina ta' referenza. **L-estrapolazzjoni** trid tkun **appoġġjata mill-evidenza xjentifika kollha** ġġenerata fl-istudji ta' komparabilità (studji tal-kwalità, studji mhux kliniċi u studji kliniċi).
- ▶ L-estrapolazzjoni mhix kuncett ġdid iżda prinċipju xjentifiku li ilu ferm stabbilit u li jintuża spiss meta medicini bijoloġiċi b'diversi indikazzjonijiet approvati jsirulhom tibdiliet kbar fil-proċess tal-manifattura tagħhom (eż. biex tiġi introdotta formulazzjoni ġdida). F'ħafna minn dawn il-każijiet, il-provi kliniċi ma jerġgħux isiru għall-indikazzjonijiet kollha u t-tibdiliet jiġu approvati fuq il-bażi ta' studji ta' komparabilità tal-kwalità u *in vitro*.

- ▶ L-indikazzjonijiet kollha tal-mediċini bijoloġiċi (inklużi l-bijosimili) ingħataw fuq il-bażi ta' evidenza xjentifika solida.
- ▶ Is-sikurezza tal-bijosimili hi ssoveljata permezz tal-attivitajiet tal-farmakoviġilanza, bl-istess mod bħal kwalunkwe mediċina oħra. M'hemm ebda rekwiżit speċifiku tas-sikurezza applikabbli biss għall-bijosimili minhabba r-rotta ta' żvilupp differenti tagħhom.
- ▶ Tul l-aħħar 10 snin, is-sistema ta' monitoraġġ tal-UE **ma identifikat l-ebda differenza rilevanti fin-natura, fis-severità jew fil-frekwenza tal-effetti avversi** bejn il-bijosimili u l-mediċini ta' referenza tagħhom.
- ▶ Il-kompetizzjoni fil-bijosimili tista' toffri vantaġġi lis-sistemi tal-kura tas-saħħa tal-UE, peress li hu mistenni li din ittejjeb l-aċċess tal-pazjenti għal mediċini bijoloġiċi sikuri u effettivi bi kwalità murija bil-provi.
- ▶ L-EMA ma tirregolax **l-interkambjabbiltà, il-qlib u s-sostituzzjoni** ta' mediċina ta' referenza mill-bijosimili tagħha. Dawn jaqgħu taħt il-mandat tal-Istati Membri tal-UE.

Mediċini bijoloġiċi: ħarsa ġenerali

Il-mediċini bijoloġiċi ("bijoloġiċi") fihom sustanzi attivi minn sors bijoloġiku, bħal ċelloli jew organiżmi ħajjin. Il-mediċini bijoloġiċi huma ferm stabbiliti fil-prattika klinika u f'ħafna każijiet huma indispensabbli għat-trattament ta' kundizzjonijiet serji u kroniċi bħad-dijabete, il-mard awtoimmuni u l-kanċers.

Karatteristiċi ewlenin tal-mediċini bijoloġiċi

Ħafna mill-mediċini bijoloġiċi fl-użu kliniku attwali fihom sustanzi attivi magħmula mill-proteini. Dawn jistgħu jvarjaw fid-daqs u fil-kumplessità strutturali, minn proteini sempliċi bħall-insulina jew ormon tat-tkabbir sa dawg iktar kumplessi bħal fatturi tal-koagulazzjoni jew antikorpi monoklonali (figura 1).

Il-bijomanifattura regolata strettament

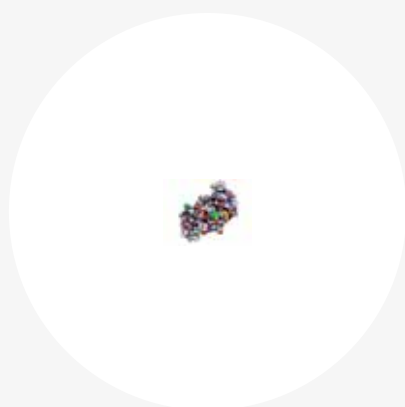
Il-manifattura tal-mediċini bijoloġiċi għandha t-tendenza li tkun iktar kumplessa minn dik ta' molekuli derivati kimikament. Ħafna mill-mediċini bijoloġiċi huma magħmula bil-bijoteknoloġija, spiss

bl-użu ta' sistemi ta' ċelloli sofisticati u teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Il-leġiżlazzjoni tal-UE timponi rekwiżiti stretti għall-manifattura tal-mediċini kollha:

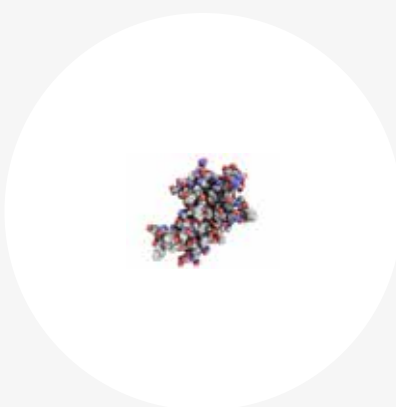
- ▶ Il-manifatturi tal-UE irid ikollhom liċenzja ta' manifattur u huma legalment obbligati jikkonformaw mal-Prassi Tajba ta' Manifattura (PTM) u mal-istandards miftiehma biex jiksbu mediċina bi kwalità murija bil-provi.
- ▶ L-awtoritajiet regolatorji nazzjonali fl-UE jispezzjonaw is-siti tal-manifattura b'mod regolari għall-konformità mar-rekwiżiti tal-PTM.
- ▶ Jekk xi stadji tal-manifattura jsiru barra mill-UE, il-manifatturi, l-importaturi u d-distributuri tal-operaturi mhux tal-UE huma obbligati jsegwu l-istess rekwiżiti stretti u jiġu spezzjonati b'mod regolari wkoll.

Għal mediċini bijoloġiċi, uħud mir-rekwiżiti tal-PTM ġew adattati biex iqisu n-natura speċifika tagħhom (eż. l-użu ta' tekniki asettici xierqa, tkessiħ u kundizzjonijiet ta' ħzin oħra, stabbiltà, trasport, eċċ.).

Figura 1. Eżempji ta' tipi ta' proteini f'mediċini bijoloġiċi approvati fl-UE



Insulina
5,808 daltons



Ormon tat-tkabbir
22,000 daltons



Antikorp monoklonali
150,000 daltons

Struttura molekulari kbira

Imqabbla ma' sustanzi kimiċi żgħar, il-mediċini bijoloġiċi jikkonsistu fi strutturi molekulari kbar u spiss kumplessi. Jintużaw metodi analitiċi sofistikati (eż. immappjar tal-peptidi, spettrometrija ta' massa u assaġġi f'ċelloli) biex jiġu studjati l-karatteristiċi fiżikokimiċi u funzjonali tagħhom bħall-istruttura molekulari, il-modifiki tal-proteini u l-attività bijoloġika.

Grad inerenti ta' varjabbiltà

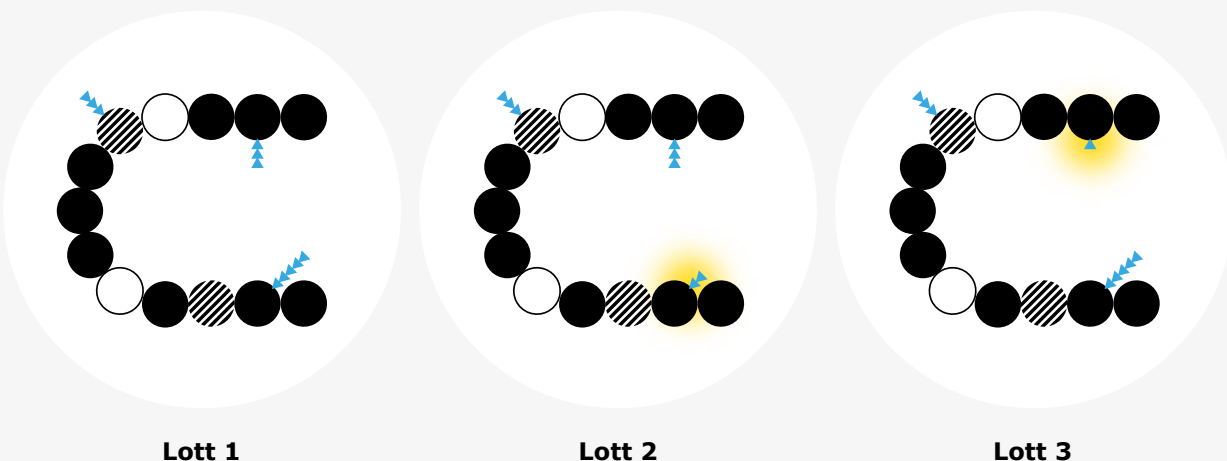
Il-mediċini bijoloġiċi jsiru minn organiżmi ħajjin, li huma varjabbli fin-natura tagħhom. B'hekk, is-sustanza attiva fil-mediċina bijoloġika finali jista' jkollha grad inerenti ta' varjabbiltà minuri

("mikroeteroġenità"). Din il-varjabbiltà minuri trid taqaf fi ħdan il-medda aċċettabbli biex jiġu żgurati sikurezza u effikaċja konsistenti. Dan isir billi l-proċess tal-manifattura jiġi aġġustat biex jiġi ggarantit li s-sustanza attiva tidhol fil-medda ta' speċifikazzjonijiet mixtieqa.

Dan il-grad ta' varjabbiltà minuri jista' jkun preżenti fi ħdan jew bejn lottijiet tal-istess mediċina bijoloġika (figura 2), b'mod partikolari meta l-proċessi tal-manifattura jiġu mmodifikati matul il-ħajja kummerċjali tal-mediċina (eż. żieda tal-iskala ta' produzzjoni). Dejjem jiġu applikati kontrolli stretti biex jiġi żgurat li, minkejja din il-varjabbiltà, hemm konsistenza bejn il-lottijiet u li d-differenzi ma jaffettwawx is-sikurezza jew l-effikaċja. Fil-prattika, il-varjabbiltà (fi ħdan lott jew bejn il-lottijiet) hi baxxa ħafna meta jintuża l-istess proċess tal-manifattura.

Figura 2. Eżempju ta' varjabbiltà bejn lottijiet differenti ta' mediċina bijoloġika

Lottijiet konsekuttivi tal-istess mediċina bijoloġika jistgħu juru grad baxx ta' varjabbiltà (dell isfar) fi ħdan il-medda aċċettata, pereżempju fil-glikosilazzjoni (molekuli taz-zokkor imqabbdha mal-proteina, li huma rappreżentati minn triangoli blu żgħar). Is-sekwenza tal-amminoacidu (rappreżentata minn ċrieki) u l-attività bijoloġika tal-proteina jibqgħu l-istess fil-lottijiet kollha, anki meta jkunu preżenti dawn id-differenzi minuri fil-ktajjen taz-zokkor.



Kontroll strett tal-kwalità tal-mediċini bijoloġiċi

Il-kwalità tal-mediċini kollha (bijoloġiċi u mhux bijoloġiċi) approvati fl-UE hi pprovata b' mod rigoruż. Għal mediċini bijoloġiċi, dan jinkludi l-istudjar tal-karatteristiċi fiżikokimiċi speċifiċi, tal-attività bijoloġika, tal-purità, tal-isterilità u tal-istabilità tagħhom biex jiġi żgurat li jkunu ssodisfati l-istandards meħtieġa kollha qabel ma jinħarġu lottijiet għat-tqeghid fis-suq.

Il-varjabbiltà naturali hi inerenti għall-mediċini bijoloġiċi kollha u dejjem ikun hemm kontrolli stretti fis-seħħ matul il-manifattura li jiżguraw li din ma taffettwax il-mod kif taħdem il-mediċina jew is-sikurezza tagħha.

Immunogeniċità potenzjali

Is-sistema immunitarja għandha l-ħila li tagħraf proteini esterni u tirreaġixxi kontrihom. Normalment, il-mediċini bijoloġiċi ma jikkaġunaw ebda rispons immuni jew inkella wieħed limitat biss (eż. dehra temporanja ta' antikorpi). Ir-reazzjonijiet avversi ta' natura immuni (eż. reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni) normalment ma jkunux severi. Madankollu, f'każijiet rari, reazzjoni immuni kontra mediċina bijoloġika tista' tkun serja u ta' periklu għall-ħajja.

Barra minn hekk, l-antikorpi mmirati kontra l-mediċina bijoloġika ("antikorpi kontra l-mediċina" jew ADAs) jistgħu jinnewtralizzaw l-attività tal-mediċina u jnaqqsu l-effikaċja tagħha. B'hekk, l-immunogeniċità potenzjali dejjem trid tiġi evalwata għall-mediċini bijoloġiċi kollha.

Mediċini bijosimili: definizzjoni u karatteristiċi

Mediċina bijosimili ("bijosimili") hi mediċina ferm simili għal mediċina bijoloġika oħra diġà mqiegħda fis-suq fl-UE (l-hekk imsejha "mediċina ta' referenza")^{1,2}. Il-kumpaniji jistgħu jqiegħdu fis-suq bijosimili approvati ladarba jiskadi l-perjodu ta' protezzjoni tas-suq tal-mediċina ta' referenza (wara 10 snin).

Peress li l-bijosimili huma tip ta' mediċina bijoloġika, japplikaw il-karatteristiċi pertinenti kollha għall-mediċini bijoloġiċi.

Minhabba l-varjabbiltà naturali tas-sors bijoloġiku u minhabba l-proċess tal-manifattura uniku għal kull manifattur, jistgħu jinstabu differenzi żgħar bejn il-bijosimili u l-mediċina ta' referenza tagħha (tabella 1 u figura 3). Dejjem ikun hemm kontrolli stretti fis-seħħ matul il-manifattura biex jiġi żgurat li d-differenzi minuri ma jaffettwawx il-mod li bih taħdem il-mediċina jew is-sikurezza tagħha. B'hekk, dawn id-differenzi mhumiex klinikament sinifikanti f'termini tas-sikurezza jew tal-effikaċja.

Tabella 1. Karatteristiċi speċifiċi tal-mediċini bijosimili

Ferm simili għall-mediċina ta' referenza	Il-bijosimili għandha karatteristiċi fiżiċi, kimiċi u bijoloġiċi li huma ferm simili għal dawk tal-mediċina ta' referenza. Jista' jkun hemm differenzi minuri mill-mediċina ta' referenza li mhumiex klinikament sinifikanti f'termini tas-sikurezza u tal-effikaċja.
L-ebda differenza klinikament sinifikanti meta mqabbla mal-mediċina ta' referenza	Mhi mistennija l-ebda differenza fil-prestazzjoni klinika. Studji kliniċi li jappoġġjaw l-approvazzjoni ta' bijosimili jikkonfermaw li kwalunkwe differenza mhix se jkollha effett fuq is-sikurezza u fuq l-effikaċja.
Varjabbiltà tal-bijosimili miżmuma fi ndan limiti stretti	Varjabbiltà minuri hi permessa biss meta l-evidenza xjentifika turi li din ma taffettwax is-sikurezza u l-effikaċja tal-bijosimili. Il-medda tal-varjabbiltà permessa għal bijosimili hi l-istess bħal dik permessa bejn lottijiet tal-mediċina ta' referenza. Dan jinkiseb bi proċess tal-manifattura robust biex jiġi żgurat li l-lottijiet kollha tal-mediċina huma ta' kwalità pprova.
L-istess standards stretti tal-kwalità, tas-sikurezza u tal-effikaċja	Il-bijosimili huma approvati skont l-istess standards stretti tal-kwalità, tas-sikurezza u tal-effikaċja li japplikaw għal kwalunkwe mediċina oħra.

Meta s-sustanza attiva tkun proteina, kemm il-bijosimili kif ukoll il-mediċina ta' referenza jrid ikun fihom l-istess proteina (jiġifieri s-sekwenza tal-amminoacidi) u l-istess struttura "3D" (tiwi tal-proteina). Is-sekwenza tal-amminoacidi u t-tiwi huma l-fatturi ewlenin li jiddeterminaw l-attività bijoloġika, li trid tkun l-istess għall-bijosimili u għall-mediċina ta' referenza.

Għall-mediċina lesta, kemm il-bijosimili kif ukoll il-mediċina ta' referenza jrid ikollhom l-istess pożoloġija u rotta tal-amministrazzjoni.

Xi differenzi jistgħu jkunu permessi jekk ma jkollhomx effett fuq is-sikurezza u fuq l-effikaċja - pereżempju differenzi fil-formulazzjoni tal-mediċina (eż. l-eċċipjenti), fil-preżentazzjoni (eż. trab li jrid jiġi rikostitwit imqabbel ma' soluzzjoni lesta għall-injezzjoni) u fl-apparat tal-amministrazzjoni (eż. it-tip ta' pinna tal-ġhoti).

Sal-lum, il-maġġoranza assoluta tal-bijosimili approvati fl-UE fiha proteini bħala sustanzi attivi. It-Tabella 2 telenka l-klassijiet ta' mediċini bijoloġiċi li għalihom ġew approvati bijosimili fl-UE.

Figura 3. Eżempju ta' varjabbiltà bejn bijosimili u l-mediċina ta' referenza

Il-varjabbiltà (dell isfar) bejn bijosimili u l-mediċina ta' referenza hi komparabbli għal dik li tista' sseħh bejn lottijiet differenti tal-istess mediċina bijoloġika (figura 2). Varjabbiltà minuri, eż. fil-glikosilazzjoni (rappreżentata minn triangoli blu żgħir) tista' tkun permessa, filwaqt li s-sekwenza tal-amminoacidi tal-proteina (ċrieki) u l-attività bijoloġika huma l-istess.

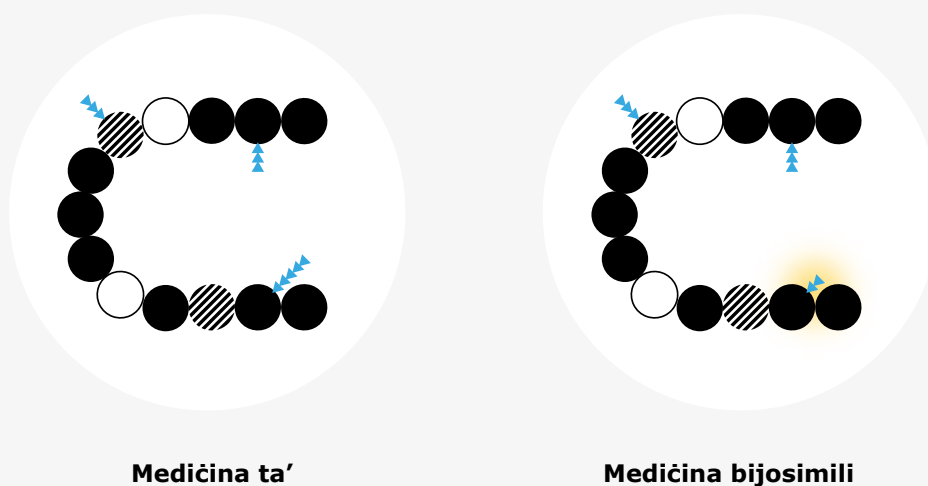


Tabella 2. Klassijiet ta' mediċini bijoloġiċi li għalihom bħalissa hemm bijosimili approvata fl-UE

Klassijiet ta' mediċini bijoloġiċi	Bijosimili approvata l-UE (09/2019)
Polisakkaridi	
Eparini b'piż molekulari baxx	▶ Enoxaparin sodium
Proteini	
Fatturi ta' tkabbir	▶ Epoetin ▶ Filgrastim; Pegfilgrastim
Ormoni	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargine ▶ Somatropin (ormon tat-tkabbir) ▶ Teriparatide; Insulin lispro
Proteini tal-fużjoni	▶ Etanercept
Antikorpi monoklonali	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab; Bevacizumab; Trastuzumab

Għaliex il-bijosimili mhumiex meqjusa bħala mediċini ġeneriċi

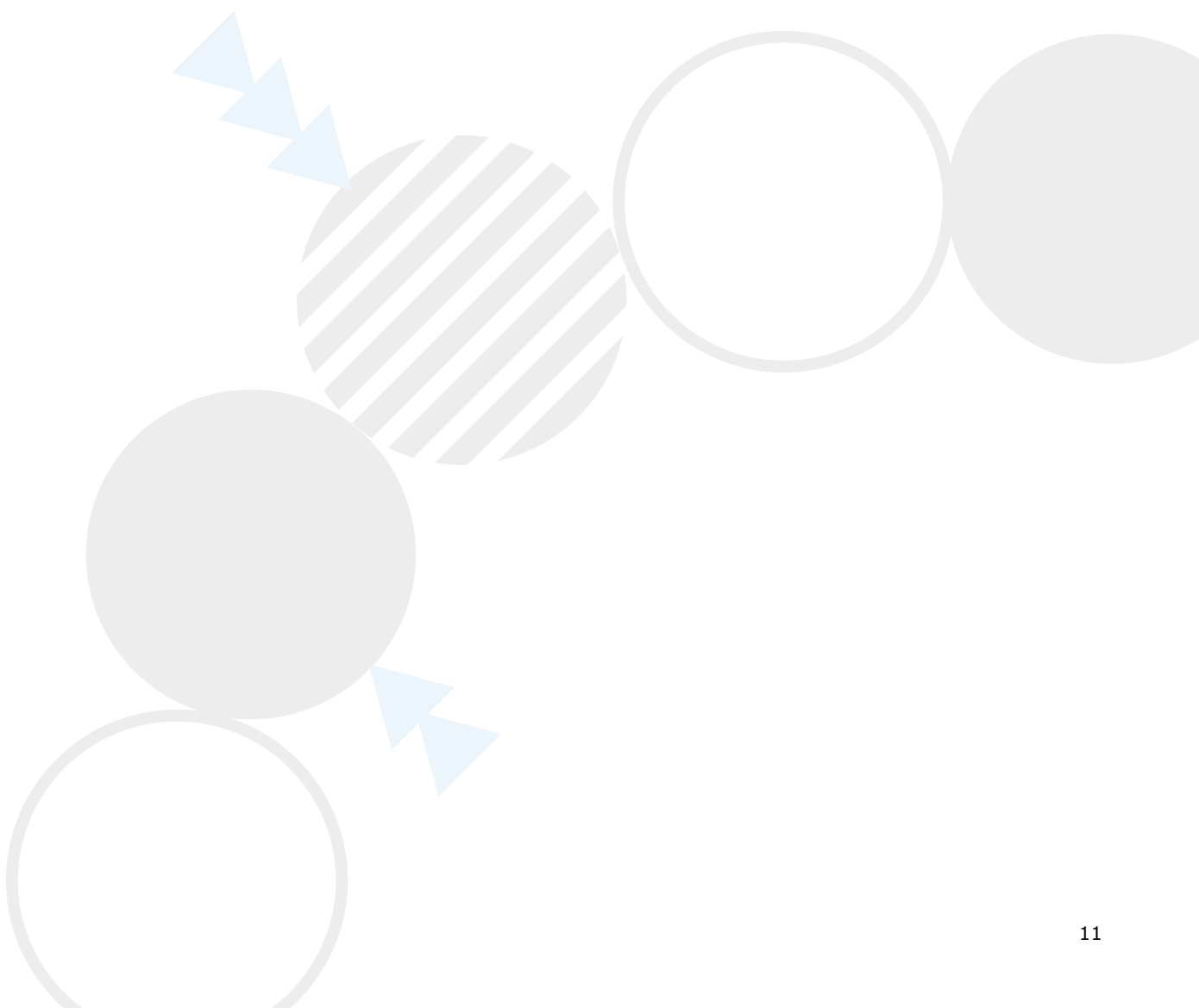
Bijosimili mhix meqjusa bħala ġeneriku ta' mediċina bijoloġika. Dan l-aktar għaliex il-varjabbiltà naturali u l-manifattura iktar kumplessa tal-mediċini bijoloġiċi ma jippermettux replika eżatta tal-mikroeterogenità molekulari.

Konsegwentement, hemm bżonn ta' iktar studji għall-approvazzjoni regolatorja tal-bijosimili milli għall-ġeneriċi biex jiġi żgurat li d-differenzi minuri ma jaffettwawx is-sikurezza jew l-effikaċja. It-Tabella 3 tqabbal l-iżvilupp u l-karatteristiċi tal-ġeneriċi u tal-bijosimili.

Tabella 3. Tqabbil tal-iżvilupp u tal-karatteristiċi bejn i-ġeneriċi u l-bijosimili

Mediċina ġenerika	Mediċina bijosimili
Normalment prodotta b'sintezi kimika	Miksuba minn sors bijoloġiku
Ġeneralment possibbli li tinkiseb l-istess molekula eżatta	Possibbli li tiġi riprodotta l-molekula sa grad għoli ta' similarità minħabba l-metodi uniċi tal-bijomanifattura u l-varjabbiltà bijoloġika naturali
Primarjament molekuli iżgħar, b'karatterizzazzjoni iktar faċli	B'mod ġenerali, molekuli ikbar u iktar strutturalment kumplessi, li jeħtieġu diversi teknoloġiji biex jiġu kkaratterizzati
Rekwiżiti tad-data sħaħ dwar il-kwalità farmaċewtika	Rekwiżiti tad-data sħaħ dwar il-kwalità farmaċewtika, flimkien ma' studji tal-kwalità addizzjonali li jqabblu l-istruttura u l-attività bijoloġika tal-bijosimili mal-mediċina ta' referenza
Żvilupp ibbażat fuq il-wiri tal-bioekwivalenza (jiġifieri li l-ġeneriku u l-mediċina ta' referenza jeħilsu s-sustanza attiva fil-ġisem bl-istess rata u sal-istess livell f'kundizzjonijiet simili)	Żvilupp ibbażat fuq il-wiri tal-bijosimilarità bl-użu ta' studji tal-komparabilità (tqabbil komprensiv ras imb'ras tal-bijosimili mal-mediċina ta' referenza biex tintwera similarità għolja fl-istruttura kimika, fil-funzjoni bijoloġika, fl-effikaċja, fis-sikurezza u fl-immunogeniċità)

Mediċina ġenerika	Mediċina bijosimili
<p>Ir-rekwiżiti tad-data klinika huma primarjament studji tal-bijoekwivalenza farmakokinetika</p>	<p>Minbarra l-istudji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi komparattivi, tista' tkun meħtieġa data dwar is-sikurezza u l-effikaċja, b'mod partikolari għal mediċini bijoloġiċi iktar kumplessi</p>
<p>L-indikazzjonijiet kollha approvati għall-mediċina ta' referenza jistgħu jingħataw fuq il-bażi tal-bijoekwivalenza murija, mingħajr il-bżonn ta' iktar data klinika</p>	<p>L-effikaċja u s-sikurezza jridu jiġu ġġustifikati f'kull indikazzjoni. Madankollu, provi kliniċi ta' konferma bil-bijosimili normalment ma jkunux meħtieġa f'kull indikazzjoni li giet approvata għall-mediċina ta' referenza. Wara l-wiri tal-bijosimilarità, hu possibbli li s-sir estrapolazzjoni tad-data għal indikazzjonijiet oħra jekk l-evidenza xjentifika disponibbli tindirizza l-aspetti kollha ta' dawn l-indikazzjonijiet</p>



L-iżvilupp u l-approvazzjoni tal-bijosimili fl-UE

Qafas regolatorju robust għall-bijosimili

L-approvazzjoni tal-medicini fl-UE hi bbażata fuq qafas legali solidu, li fl-2004 introduċa rotta ddedikata għall-approvazzjoni tal-bijosimili. L-UE kienet pijuniera tar-regolamentazzjoni tal-bijosimili mindu ġiet approvata l-ewwel waħda (l-ormon tat-tkabbir somatropin) fl-2006. Minn dak iż-żmien, l-UE approvat l-ikbar numru ta' bijosimili fid-dinja, u konsegwentement għandha l-iktar esperjenza estensiva fl-użu u fis-sikurezza ta' dawn.

Tul is-snin, l-EMA ħarġet linji gwida xjentifiċi biex tgħin lill-iżviluppaturi jikkonformaw mar-rekwiżiti regolatorji stretti għall-approvazzjoni tal-bijosimili. Il-linji gwida evolwew biex iżommu l-pass mal-avvanzi rapidi fil-bijoteknoloġiji u fix-xjenzi analitiċi, u jisfruttaw l-esperjenza dejjem ikbar fl-użu kliniku.

L-għarfien espert miksub tul l-aħħar 10 snin ippermetta lir-regolaturi tal-UE jintegraw l-għarfien ibbażat fuq l-esperjenza mal-kuncett inizjali xprunat mix-xjenza. Dan għen biex jissawru r-rekwiżiti attwali għall-approvazzjoni.

Il-proċess għall-approvazzjoni tal-bijosimili fl-UE

Il-medicini kollha prodotti bil-bijoteknoloġija u dawk għal indikazzjonijiet speċifiċi (eż. għall-kanċer, għan-newrodeġenerazzjoni u għall-mard awtoimmuni) iridu jiġu approvati fl-UE permezz tal-EMA (bl-hekk imsejha "proċedura ċentralizzata"). Kważi l-bijosimili kollha approvati għall-użu fl-UE ġew approvati ċentralment, peress li dawn jużaw il-bijoteknoloġija għall-produzzjoni tagħhom. Ċerti bijosimili jistgħu jiġu approvati f'livell nazzjonali, bħal ċerti eparini b'piż molekulari baxx derivati mill-mukoża intestinali tal-ħnieżer.

Meta kumpanija tapplika għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għand l-EMA, id-data tiġi evalwata mill-kumitati xjentifiċi tal-EMA dwar il-medicini għall-bniedem u dwar is-sikurezza (is-CHMP u l-PRAC), kif ukoll minn esperti tal-UE dwar il-medicini bijoloġiċi (Grupp ta' Ħidma tal-Bijoloġija) u minn speċjalisti fil-bijosimili (Grupp ta' Ħidma tal-Bijosimili).

Ir-rieżami mill-EMA jirriżulta f'opinjoni xjentifika, li mbagħad tintbagħat lill-Kummissjoni Ewropea, li finalment tagħti awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq madwar l-UE.

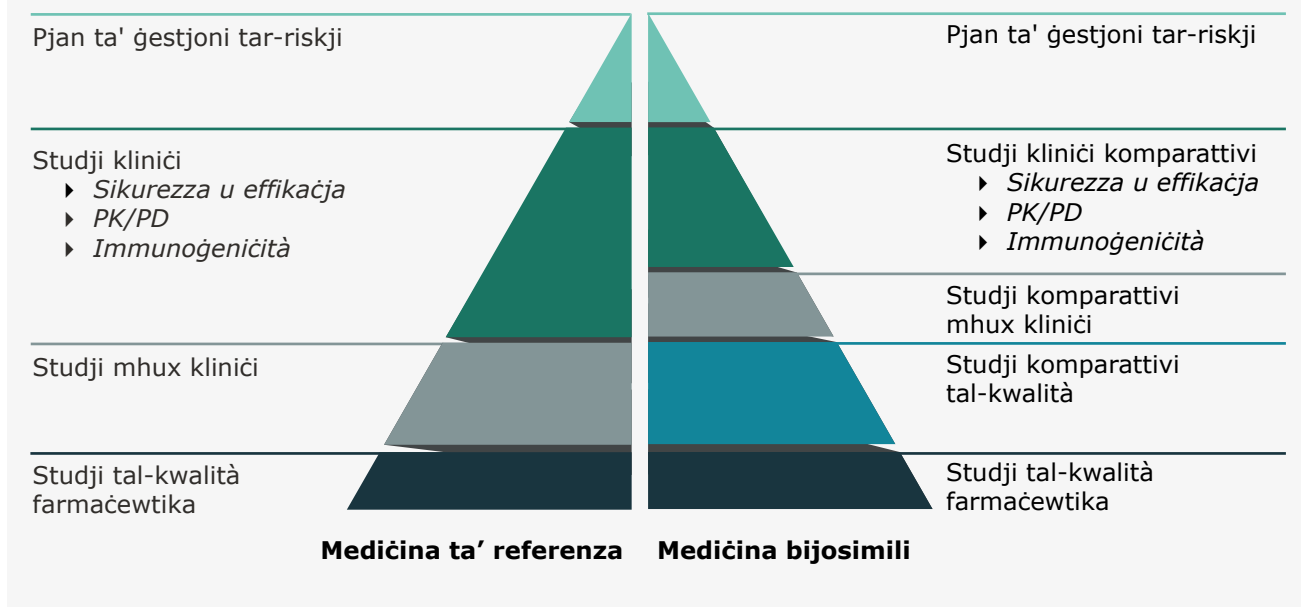
Ir-rekwiżiti tad-data għall-approvazzjoni: pakkett imfassal xjentifikament

Il-medicini jiġu approvati meta l-istudji dwar il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja farmaċewtika tagħhom juru b'mod konvinċenti li l-benefiċċji tal-medicina jisbqu r-riskji ("bilanċ pożittiv bejn ir-riskji u l-benefiċċji"). Għal kwalunkwe medicina bijoloġika b'sustanza attiva ġdida, bilanċ pożittiv bejn ir-riskji u l-benefiċċji hu ddeterminat primarjament minn evidenza tas-sikurezza u tal-effikaċja fi provi pivotali fil-bniedem (figura 4), sostnuta minn data solida dwar il-kwalità farmaċewtika u data mhux klinika.

Għall-bijosimili, bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċji u r-riskji hu bbażat fuq il-wiri tal-bijosimilarità, jiġifieri li s-sustanza attiva hi ferm simili għall-medicina ta' referenza (figura 4). Dan jinkiseb permezz ta' studji komprensivi ta' komparabilità mal-medicina ta' referenza (figura 5), u fuq il-baži ta' data solida dwar il-kwalità farmaċewtika. Billi tintwera similarità għolja mal-medicina ta' referenza, il-bijosimili tista' tibbaża fil-parti l-kbira fuq l-esperjenza dwar l-effikaċja u s-sikurezza miksuba bil-medicina ta' referenza.

Fit-tabella 4 hemm ipprovdut ħarsa ġenerali lejn l-iżvilupp tal-bijosimili meta mqabbla mal-iżvilupp ta' medicini ta' referenza.

Figura 4. Tqabbil tar-rekwiżiti tad-data għall-approvazzjoni ta' bijosimili meta mqabbla mal-medicina ta' referenza



Id-data mhux klinika u d-data klinika meħtieġa għall-approvazzjoni ta' bijosimili huma differenti minn dawk meħtieġa għal medicina bijoloġika b'sustanza attiva ġdida.

Dan għaliex, billi tintwera l-bijosimilarità, il-bijosimili tibbaża fuq l-esperjenza tas-sikurezza u tal-effikacija miksuba bil-medicina ta' referenza.

Tabella 4. Harsa ġenerali lejn l-iżvilupp tal-bijosimili mqabbla mal-mediċina ta' referenza

Mediċina bijoloġika b'sustanza attiva ġdida (eż. mediċina ta' referenza)	Mediċina bijosimili
Ebda għarfien preċedenti dwar is-sikurezza u l-effikaċja	Tibni fuq l-għarfien tas-sikurezza u tal-effikaċja mis-snin ta' użu kliniku bil-mediċina ta' referenza
L-iżvilupp għandu l-għan li juri s-sikurezza u l-effikaċja direttament fil-pazjenti	L-iżvilupp għandu l-għan li juri s-sikurezza u l-effikaċja komparabbli billi jstabilixxi l-bijosimilarità
Studji tal-komparabilità għal tibdiliet fil-manifattura matul l-iżvilupp biss (eż. produzzjoni ta' lottijiet ikbar għal provi kliniċi)	Studji komprensivi tal-komparabilità mal-mediċina ta' referenza
Data sħiħa mhux klinika (farmakoloġija u tossikoloġija)	Ammont ta' data mhux klinika ddeterminat mill-eżitu tal-istudji tal-kwalità
Provi kliniċi konvenzjonali għall-wiri tal-effikaċja u tas-sikurezza fl-indikazzjonijiet terapewtiċi ddikjarati kollha	Provi kliniċi komparattivi biex jiġu esklużi differenzi sinifikanti
Provi mfassla primarjament biex iqabblu mal-placebo jew ma' standard attwali tat-terapija bl-użu ta' punti ta' tmiem "ibsin" (eż. eżitu fit-tul, mortalità, ħsara strutturali) u popolazzjoni tal-pazjenti rilevanti biex jintwera l-benefiċċju	Provi mfassla primarjament biex juru l-ekwivalenza klinika mal-mediċina ta' referenza bl-użu ta' punti ta' tmiem sensitivi f'popolazzjoni li fiha jkun jistgħu jiġu individwati d-differenzi relatati mal-prodott fil-prestazzjoni klinika
Benefiċċju-riskju pożittiv stabbilit b'mod primarju fuq il-bażi ta' studji tas-sikurezza u tal-effikaċja fil-popolazzjoni maħsuba	Benefiċċju-riskju pożittiv ibbażat fuq il-wiri tal-bijosimilarità (bl-użu ta' studji tal-komparabilità)

L-istess standards tal-kwalità farmaċewtika għall-mediċini kollha

Il-kumpaniji li jiżviluppaw mediċini fl-UE, inklużi bijosimili, iridu juru b'korp kbir ta' data li l-mediċina hi mmanifatturata skont standards maqbula u li din hi xierqa għall-użu kliniku maħsub tagħha (dik li hi magħrufa bħala "kwalità farmaċewtika").

L-istudji li juru l-provi tal-kwalità farmaċewtika jenħtieġ li jipprovdu data dettaljata dwar:

- ▶ il-karatterizzazzjoni strutturali u kwalunkwe proprjetà fiżikokimika oħra
- ▶ il-purità (traċċi ta' residwi mill-proċess tal-manifattura jridu jiġu kkontrollati u ma jistgħux jaqbużu livelli aċċettabbli)
- ▶ l-attività bijoloġika
- ▶ l-eċċipjenti u l-materjali tal-bidu
- ▶ il-qawwa u l-formulazzjoni
- ▶ il-kontroll tal-proċess tal-manifattura (biex jiġi żgurat li s-sustanza attiva u l-prodott finali jikkonformaw mal-meded aċċettati għall-ispeċifikazzjonijiet tekniċi)
- ▶ l-istabbiltà tas-sustanza attiva u tal-prodott finali matul il-ħajja tal-prodott fuq l-ixkaffa fil-kundizzjonijiet ta' ħżin iddefiniti

Studji tal-komparabilità: il-pedament tal-iżvilupp tal-bijosimili

L-iżvilupp tal-bijosimili jibbaża ħafna fuq "studji tal-komparabilità" biex tiġi stabbilita l-bijosimilarità għall-mediċina ta' referenza. Dan jinvolvi tqabbil komprensiv ras imb'ras tal-bijosimili u tal-mediċina ta' referenza (figura 5).

Il-komparabilità hi kkonċepita bħala proċess imqassam fuq stadji li hu mfassal għal kull prodott (figura 5); l-għarfien mill-istudji inizjali tal-komparabilità tal-kwalità¹ (stadju 1) jintuża biex jiġu ddeterminati l-firxa u t-tip tal-istudji mhux kliniċi (stadju 2) u kliniċi² (stadju 3) meħtieġa fl-istadju tal-iżvilupp li jmiss, dejjem bl-għan li jiġu eliminati l-possibbiltajiet ta' differenzi fil-prestazzjoni klinika bejn il-bijosimili u l-mediċina ta' referenza.

Il-komparabilità hi prinċipju xjentifiku ferm stabbilit tax-xjenza regolatorja: studji komparattivi komprensivi tal-kwalità juru bil-provi li l-karatteristiċi fiżikokimiċi u l-attività bijoloġika huma ferm simili.

Studji kliniċi u mhux kliniċi komparattivi li jappoġġjaw l-approvazzjoni ta' bijosimili jeliminaw il-possibbiltajiet ta' differenzi li jistgħu jaffettwaw is-sikurezza u l-effikaċja tal-mediċina.

Stadju 1 Studji komparattivi tal-kwalità

Studji *in vitro* jgabbli l-istruttura tal-proteini u l-funzjoni bijoloġika billi jużaw tekniki sensittivi li kapaċi jindividwaw differenzi minuri b' rilevanza klinika bejn il-bijosimili u l-mediċina ta' referenza tagħha. Dawn l-istudji huma ferm iktar sensittivi mill-provi kliniċi għall-individwar tat-tali differenzi, peress li spiss ikun hemm varjabbiltà fost is-suġġetti umani li jieħdu sehem fil-provi. Differenzi li jstgħu jaffettwaw is-sikurezza, l-effikaċja jew l-immunoġenicità klinika jridu jkomplu jiġu studjati (eż. fi studji mhux kliniċi jew kliniċi komparattivi l-istadji 2 u 3).

Stadju 2 Studji mhux kliniċi komparattivi

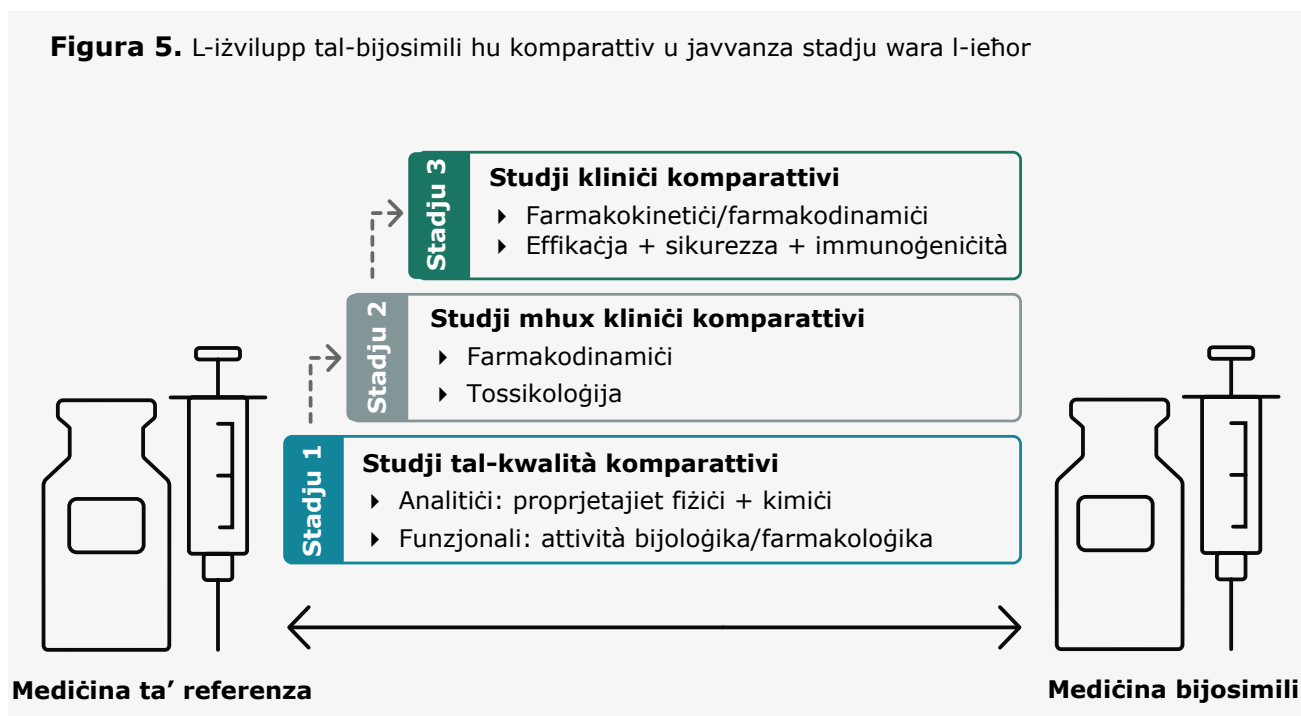
Dawn l-istudji jinkludu studji farmakodinamiċi *in vitro*, li jħarsu lejn il-legatura u l-attivazzjoni

(jew l-inibizzjoni) tal-miri fiżjoloġiċi u l-effetti fiżjoloġiċi immedjati fiċ-ċelloli. L-istudji farmakodinamiċi *in vivo* (mudelli ta' animali) isiru biss jekk ma jkun jeżisti ebda mudell *in vitro* xieraq. L-istudji tossikoloġiċi *in vitro* huma meħtieġa f'ċerti każijiet biss, pereżempju meta l-bijosimili tiġi prodotta f'tip ġdid ta' ċellola jew ta' organiżmu, jew meta l-formulazzjoni tkun tinkludi eċċipjenti ġodda li ma jkunux intużaw qabel.

Stadju 3 Studji kliniċi komparattivi

L-għan tal-istudji fil-bniedem mhuwiex li juru s-sikurezza u l-effikaċja fil-pazjenti, peress li dawn diġà jkunu ġew stabbiliti għall-mediċina ta' referenza. Il-provi kliniċi huma mfassla biex jikkonfermaw il-bijosimilarità u jindirizzaw kwalunkwe mistoqsija li jista' jkun fadal minn studji analitiċi jew funzjonali preċedenti.

Figura 5. L-iżvilupp tal-bijosimili hu komparattiv u javvanza stadju wara l-ieħor



L-approvazzjoni tal-bijosimili tibni fuq l-għarfien xjentifiku eżistenti dwar is-sikurezza u l-effikaċja tal-medicina ta' referenza miksuba matul l-użu kliniku ta' din, u b'hekk ikun hemm bżonn ta' inqas data klinika.

Minn perspettiva xjentifika u regolatorja, il-programm sħiħ ta' żvilupp kliniku tal-medicina ta' referenza m'għandux bżonn jiġi ripetut. Dan ifisser li l-pazjenti u l-voluntiera f'saħħithom mhumiex se jkunu soġġetti għal provi kliniċi żejda.

Komparabbiltà: principju xjentifiku użat ta' spiss wara tibdiliet fil-manifattura tal-medicini fis-suq

Il-komparabbiltà mhix kuncett regolatorju ġdid, iżda principju xjentifiku ferm stabbilit li ilu

jintuża deċennji sħaħ fil-manifattura tal-medicini magħmula bil-bijoteknoloġija^{3,4,5}. Kumpaniji li jipproduċu medicini bijoloġiċi aktarx li jadattaw jew itejbu l-proċess tal-manifattura diversi drabi matul il-ħajja kummerċjali ta' prodott (eż. billi jżidu l-iskala tal-produzzjoni). It-tqabbil tal-lottijiet qabel u wara tibdil fil-manifattura jiżgura konsistenza, u b'hekk m'hemm ebda bidla fis-sikurezza jew fl-effikaċja.

Tibdil fil-proċess tal-manifattura dejjem irid jiġi approvat mir-regolaturi. Il-firxa tal-istudji tal-komparabbiltà meħtieġa wara tibdil fil-manifattura ta' medicina bijoloġika se tiddependi fuq l-impatt mistenni fuq il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-medicina. Spiss ħafna, id-data analitika u funzjonali tkun biżżejjed, u ma jkunx hemm bżonn ta' provi kliniċi li juru s-sikurezza u l-effikaċja (tabella 5, xenarji 1 u 2). Il-provi kliniċi huma meħtieġa biss jekk ikun antiċipat impatt fuq is-sikurezza u l-effikaċja (xenarju 3).

Table 5. L-istudji tal-komparabbiltà meħtieġa wara tibdiliet fil-proċess tal-manifattura ta' medicina prodotta bil-bijoteknoloġija

Tip ta' tibdil fil-manifattura	L-impatt mistenni	Studji tal-komparabbiltà meħtieġa
1. Tibdil minuri (eż. zieda ta' metodu ta' ttestjar iktar sensitiv għall-karatterizzazzjoni tas-sustanza attiva)	Ma taffettwax il-kwalità farmaċewtika tal-medicina (ebda impatt fuq l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott)	Studji fiżikokimiċi limitati li jqabblu l-lottijiet qabel u wara t-tibdil
2. Tibdil sinifikanti (eż. tibdiliet fis-sistema ta' ċelloli użata għall-produzzjoni tas-sustanza attiva)	Tista' taffettwa l-karatteristiċi jew l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott iżda mhix mistennija taffettwa s-sikurezza jew l-effikaċja	Studji fiżikokimiċi u funzjonali <i>in vitro</i> komprensivi
3. Tibdil kbir (eż. ċerti tibdiliet fil-formulazzjoni tal-medicina)	Hu possibbli li taffettwa s-sikurezza jew l-effikaċja	Studji fiżikokimiċi u funzjonali <i>in vitro</i> komprensivi kkomplimentati kif meħtieġ minn studji mhux kliniċi u kliniċi

Ħafna mill-medicini bijoloġiċi użati fis-suq għandhom sarulhom diversi tibdiliet fil-proċess tal-manifattura tagħhom u spiss dawn jirriżultaw f'differenzi minuri mill-verżjoni inizjalment approvata jew mill-verżjoni użata fil-provi kliniċi ppreżentati għall-approvazzjoni.

Ir-regolaturi bnew esperjenza estensiva biex jikkonkludu li tali differenzi ma jaffettwawx il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-medicina.

Il-provi kliniċi huma mfassla biex jikkonfermaw il-bijosimilarità u l-prestazzjoni klinika

It-tqabbil tal-bijosimili mal-medicina ta' referenza jinvolti studji estensivi ta' komparabbiltà għall-valutazzjoni ta' kwalunkwe impatt possibbli fuq is-sikurezza u l-effikaċja. L-approċċ hu ekwivalenti għal meta jiġu introdotti tibdiliet kbar fil-proċess tal-manifattura għal medicina magħmula bil-bijoteknoloġija (xenarju 3 fit-tabella 5).

Il-provi kliniċi għall-bijosimili m'għandhomx bżonn jinkludu l-istudji pivotali kollha mwettqa għall-medicina ta' referenza biex juru s-sikurezza u l-effikaċja fil-bniedem.

Provi kliniċi komparattivi huma mfassla b'mod speċifiku biex jeliminaw il-possibbiltà ta' differenzi klinikament rilevanti fis-sikurezza jew fl-effikaċja bejn il-bijosimili u l-medicina ta' referenza, u biex jikkonfermaw il-bijosimilarità.

Hemm ċerti aspetti ewlenin li jridu jiġu kkunsidrati għat-tfassil tal-provi kliniċi komparattivi:

- ▶ L-għan hu li tiġi eliminata l-possibbiltà ta' differenzi potenzjali relatati mal-prodott li jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetika (PK), l-effikaċja jew is-sikurezza, inkluża l-immunogeniċità.
- ▶ Jenħtieġ li l-istudji tal-PK isiru f'popolazzjoni omoġenja u sensitiva (voluntiera f'saħħithom jew pazjenti) biex tiġi identifikata kwalunkwe differenza possibbli bejn il-bijosimili u l-medicina ta' referenza tagħha. Il-voluntiera f'saħħithom jistgħu jintgħażlu jekk jirrapprezentaw l-iktar popolazzjoni xierqa għall-identifikazzjoni ta' differenzi bħal dawn u jekk it-tossiċità tal-medicini ma toħloqx tħassib.
- ▶ Biex jitqabblu l-effetti farmakoloġiċi, jenħtieġ li jintgħażel punt ta' tmiem sensitiv li jippermetti l-identifikazzjoni ta' differenzi speċifiċi għall-prodott.
- ▶ Jistgħu jintużaw punti ta' tmiem li jkejlu l-attività farmakodinamika ("punti ta' tmiem PD") meta jkunu disponibbli u rilevanti għall-effett kliniku tal-medicina. F'ħafna kuntesti, dawn il-punti ta' tmiem huma iktar sensitivi mill-eżiti kliniċi għall-identifikazzjoni tad-differenzi potenzjali bejn bijosimili u l-medicina ta' referenza. Il-punti ta' tmiem PD normalment ikunu bbażati fuq testijiet tal-laboratorju. L-eżempji jinkludu:
 - ▶ ir-rata ta' infużjoni tal-glukożju fi studju ta' kklampjar tal-glukożju għal insulini bijosimili (minflok kejl tal-HbA1c jew konsegwenzi fit-tul tad-dijabete)
 - ▶ għadd assolut tan-newtrofili għall-fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti tal-bijosimili (minflok in-numru ta' infezzjonijiet serji)
 - ▶ numru ta' oociti misjuba matul il-fertilizzazzjoni *in vitro* għall-ormon follikolu stimolanti tal-bijosimili (minflok in-numru ta' nisa tqal jew ta' twelid ħaj)

- ▶ Jekk m'hemm ebda punt ta' tmiem PD xieraq, ġeneralment ikun hemm bżonn ta' prova tal-effikaċja klinika li tqabbel il-bijosimili u l-medicina ta' referenza tagħha. Jenħtieġ li l-prova tkun msahħa b'mod adegwat, aleatorja, bi grupp parallel, idealment double-blind, u jenħtieġ li tuża l-punti ta' tmiem li juru effikaċja.
 - ▶ Jenħtieġ li idealment dawn il-punti ta' tmiem ikejlu l-attività farmakoloġika tal-medicina u jkunu inqas influwenzati minn fatturi relatati mal-pazjent jew mal-marda.
 - ▶ Jenħtieġ li jintgħażlu limiti ta' ekwivalenza adegwati għall-punt ta' tmiem primarju li juri effikaċja. Il-limiti huma stabbiliti fuq il-bażi tal-għarfien tal-effikaċja bil-medicina ta' referenza, kif ukoll fuq il-ġudizzju kliniku. Il-limiti ta' ekwivalenza huma stabbiliti b'mod speċifiku
 - ▶ għall-indikazzjoni studjata u jiddependu mill-punt ta' tmiem magħżul. Jenħtieġ li jirrappreżentaw l-ikbar differenza fl-effikaċja li ma tkunx sinifikanti fil-prattika klinika; b'hekk differenzi fit-trattament fi ħdan din il-medda jkunu aċċettabbli għax ma jkollhom ebda rilevanza klinika. Il-prinċipji tal-għażla tal-limiti ta' ekwivalenza mhumiex uniċi għall-ittestjar tal-bijosimili: dawn jintużaw ta' spiss fi provi kliniċi meta jitqabblu alternattivi ta' trattamenti, jew meta titqabbel l-istess medicina qabel u wara t-tibdiliet tal-manifattura li jista' jkollhom effett kliniku³.
 - ▶ Bħal fil-provi kliniċi kollha, ir-rekwiżiti legali (eż. il-Prassi Klinika Tajba) iridu jiġu ssodisfati.
- Il-firxa tal-istudji kliniċi meħtieġa għall-approvazzjoni tiddependi minn diversi fatturi, inklużi daww spjegati fit-tabella 6.

Table 6. Il-fatturi li jaffettwaw in-numru u t-tipi ta' studji kliniċi li għandhom isiru għall-approvazzjoni

Fattur determinanti	Raġuni għaliex ivarja l-ammont/it-tip ta' data
Il-komplessità tal-molekula u tad-data tal-komparabilità disponibbli	Għal molekuli iktar sempliċi b'azzjoni ferm stabbilita (eż. filgrastim) u meta d-data komparattiva dwar il-kwalità tkun solida, jista' jkun biżżejjed li jitqabbel l-effett tal-medicina biosimili u ta' referenza mal-istudji PK u PD f'voluntiera f'saħħithom. Għal molekuli ikbar (eż. antikorpi monoklonali), anki meta tiġi pprovduta data tal-kwalità u tal-komparabilità <i>in vitro</i> robusta, normalment ikun meħtieġ studju komparattiv f'pazjenti billi jintuża l-punt ta' tmiem konvenzjonali li juri effikaċja klinika.
Id-disponibilità ta' punt ta' tmiem PD li jikkorrelata mal-effikaċja	Ġeneralment il-punti ta' tmiem konvenzjonali li juru effikaċja klinika ma jkunux meħtieġa jekk il-punt ta' tmiem PD jikkorrelata mal-benefiċċju kliniku.
It-tħassib relatat mas-sikurezza bil-medicina ta' referenza jew bil-klassi farmakoloġika	Id-data dwar is-sikurezza tingabar fi ħdan il-programm ta' żvilupp kliniku, inkluż matul l-istudji PK u PD. L-ammont ta' data normalment jiddependi mit-tip u mis-severità tat-tħassib relatat mas-sikurezza identifikat għall-medicina ta' referenza. Fil-prinċipju, reazzjonijiet avversi relatati mal-azzjoni farmakoloġika jistgħu jkunu mistennija bi frekwenza simili għall-bijosimili u għall-prodott ta' referenza, jekk id-data ta' komparabbiltà funzjonali, analitika, PK, PD u tal-effikaċja tkun robusta.

Fattur determinanti	Raġuni għaliex ivarja l-ammont/it-tip ta' data
Potenzjal għal immunogeniċità	L-istudji analitiċi huma l-ewwel stadju fil-valutazzjoni tal-potenzjal għal immunogeniċità. B'mod kumplimentari, ġeneralment tkun meħtieġa data klinika dwar l-immunogeniċità; l-istudji dwar l-animali huma ta' valur limitat fit-tbassir tar-rispons immuni fil-bniedem.
Il-possibbiltà ta' estrapolazzjoni għal indikazzjonijiet oħra	L-indikazzjonijiet tal-medicina ta' referenza jistgħu jiġu approvati għall-bijosimili fin-nuqqas ta' data klinika speċifika ġġenerata bil-bijosimili ("estrapolazzjoni tal-indikazzjonijiet"). Dan jista' jkun aċċettat jekk l-evidenza xjentifika kollha disponibbli mill-istudji ta' komparabilità tistabbilixxi l-bijosimilarità u tista' tindirizza l-aspetti speċifiċi tal-indikazzjoni "estrapolata" (eż. modalità ta' azzjoni, aspetti tas-sikurezza jew tal-immunogeniċità potenzjalment uniċi). L-estrapolazzjoni tad-data għal indikazzjonijiet oħra dejjem hi appoġġjata minn studji fiżikokimiċi u <i>in vitro</i> robusti għall-valutazzjoni tal-mekkaniżmi ta' azzjoni possibbli kollha.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità dejjem tiġi studjata għall-medicini bijoloġiċi^{6,7}. Dan minħabba l-ħila intrinsika tal-proteini u ta' medicini bijoloġiċi oħra li jikkawwaw rispons immuni mhux mixtieq, li, f'każijiet rari, jista' jikkawża reazzjoni avversa serja (eż. anafilassi jew ipersensittività mdewma) jew effikaċja mnaqqsa.

Kunsiderazzjonijiet importanti dwar l-immunogeniċità potenzjali tal-medicini bijoloġiċi

Għalkemm l-immunogeniċità tista' tkun tħassib potenzjali għall-medicini bijoloġiċi kollha, hemm diversi kunsiderazzjonijiet importanti:

L-immunogeniċità mhix tħassib għas-sikurezza minnha nfisha

Diversi reazzjonijiet dovuti għal rispons immuni ikbar huma rari ħafna u spiss rispons immuni kontra medicina bijoloġika ma jkunx assoċjat ma' konsegwenzi kliniċi (eż. antikorpi kontra d-drogi jistgħu jkunu temporanji).

In-natura tar-reazzjonijiet immuni tiddependi minn ħafna fatturi

L-immunogeniċità tista' tkun influwenzata minn karatteristiċi tal-prodotti (eż. tibdiliet fl-istruttura tal-proteina jistgħu jseħħu matul ħzin jew trasport inadatt, jew il-proteini jistgħu jiffurmaw aggregati), iżda anki minn fatturi relatti mat-trattament (eż. ir-riskju jista' jvarja bejn amministrazzjoni taħt il-ġilda u dik intravenuża jew bejn reġimen ta' trattament kontinwu u dak intermittenti) u minn fatturi relatati mal-pazjenti jew mal-mardiet (eż. età, status ġenetiku u immuni jew trattamenti konkomitanti).

L-immunogeniċità dannuża hi improbabbli wara tibdiliet fil-manifattura jew wara l-qlib

Ħafna mediċini bijoloġiċi huma maħsuba għall-ġestjoni fit-tul ta' kundizzjonijiet kroniċi, u għalhekk maż-żmien il-pazjent jista' jirċievi mediċini bijoloġiċi b'differenzi żgħar.

L-esperjenza turi li rispons immuni ta' ħsara hu improbabbli wara tibdil fil-proċess tal-manifattura ta' mediċina bijoloġika, peress li l-istudji tal-komparabilità juru bil-provi li l-lott mill-proċess il-ġdid hu tal-istess kwalità u ħieles minn impuritajiet jew minn aggregati li jistgħu jiskattaw l-immunogeniċità⁸.

Lanqas ma hemm raġuni għaliex wieħed għandu jemmen li tkun mistennija immunogeniċità dannuża wara l-qlib bejn mediċini bijoloġiċi ferm simili⁸.

L-immunogeniċità dejjem tiġi ssorveljata wara t-tqegħid fis-suq

L-immunogeniċità ta' mediċini bijoloġiċi dejjem tiġi ssorveljata mill-awtoritajiet regolatorji ladarba l-mediċina tkun fis-suq. Dan hu partikolarment importanti biex wieħed jitgħallem dwar reazzjonijiet immuni rari li jistgħu jiġu identifikati biss wara perjodu ta' segwitu twil f'numri kbar ta' pazjenti.

Id-data dwar l-immunogeniċità meħtieġa għall-approvazzjoni ta' bijosimili

Ġeneralment studji tal-immunogeniċità klinika huma meħtieġa għal mediċini bijoloġiċi. Fil-każ ta' antikorpi monoklonali dawn dejjem huma meħtieġa, peress li hu iktar diffiċli li jitbassru l-inċidenza ta' immunogeniċità mhux mixtieqa, il-karatteristiċi tar-rispons immuni jew il-konsegwenzi kliniċi. Studji bħal dawn iħarsu lejn ir-risponsi immuni fit-terminu qasir (eż. reazzjonijiet relatati mal-infużjoni), kif ukoll fit-tul (eż. risponsi tard dovuti għal reazzjoni immuni li tevolvi).

Id-data dwar l-immunogeniċità meħtieġa għall-approvazzjoni tinkludi l-inċidenza, *it-titre* u l-persistenza tal-antikorpi kontra l-mediċina bijoloġika (ADAs), l-assaġġi ta' newtralizzazzjoni (għaliex il-korpi newtralizzanti jistgħu jnaqqsu l-effett tal-mediċina), valutazzjoni tal-impatt kliniku u miżuri għall-ġestjoni tar-riskju potenzjali tal-immunogeniċità (eż. monitoraġġ speċjali tar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja jew l-użu ta' mediċina konkomitanti għall-mitigazzjoni ta' reazzjonijiet għall-infużjoni).

B'mod ġenerali, l-ammont u t-tip ta' data se jiddependu fuq diversi fatturi, inklużi:

- ▶ it-tip ta' mediċina bijoloġika u l-użu maħsub tagħha
- ▶ il-karatteristiċi tal-prodotti: il-maġġoranza assoluta tal-istudji tal-immunogeniċità tiffoka fuq kif id-differenzi fil-livell tal-prodotti jistgħu jaffettwaw rispons immuni. Dawn jinkludu l-istudju ta' tibdiliet fl-istruttura jew il-varjabbiltà minuri fil-proteina (mikroeterogenità), jew kif l-aggregazzjoni tal-proteini tista' sseħħ minħabba komponenti derivati mill-formulazzjoni jew mill-imballaġġ.
- ▶ għarfien preċedenti tal-immunogeniċità: għal mediċini bijoloġiċi bi profil tal-immunogeniċità baxx (eż. filgrastim), il-pazjenti normalment jiġu ttestjati għal antikorpi ta' spiss fil-bidu u fi tmiem l-istudju kliniku b'perjodu ta' segwitu iqsar u miżuri ta' farmakoviġilanza ta' rutina għall-ġestjoni ta' kwalunkwe riskju potenzjali. F'każijiet li fihom jiġu osservati risponsi immunogeniċi klinikament rilevanti (eż. epoetini), l-ittestjar tal-immunogeniċità hu iktar frekwenti, hemm segwitu itwal tal-pazjenti b'monitoraġġ kliniku intensifikat, u jistgħu jkunu meħtieġa studji speċifiċi ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Estrapolazzjoni

Jekk bijosimili hu ferm simili għal medicina ta' referenza u jkollu sikurezza u effikaċja komparabbli f'indikazzjoni terapewtika waħda, id-data dwar is-sikurezza u l-effikaċja tista' tiġi estrapolata għal indikazzjonijiet oħra approvati għall-medicina ta' referenza. Dan ifisser li f'ċerti kundizzjonijiet se jkun meħtieġ li jsiru inqas provi kliniċi jew ebda prova klinika affattu bil-bijosimili. L-estrapolazzjoni tad-data għal indikazzjonijiet oħra dejjem hi appoġġjata minn evidenza xjentifika kollha ġġenerata fi studji robusti ta' komparabilità (tal-kwalità, mhux kliniċi u kliniċi).

L-estrapolazzjoni hi prinċipju xjentifiku stabbilit ferm li ilu jintuża għal ħafna snin⁹, pereżempju kull meta medicina bijoloġika b'diversi indikazzjonijiet approvati jsirulha tibdiliet kbar fil-proċess tal-manifattura tagħha (eż. sit tal-manifattura ġdid jew l-iżvilupp ta' formulazzjonijiet ġodda). L-effett potenzjali ta' dawn it-tibdiliet fuq il-prestazzjoni klinika tal-medicina bijoloġika jiġi evalwat bir-reqqa bi studji ta' komparabilità (l-iktar studji tal-kwalità u *in vitro*). Jekk ikun hemm bżonn li jsiru studji kliniċi, dawn isiru f'indikazzjoni rilevanti waħda u, fuq il-bażi ta' din id-data kollha, normalment tkun possibbli li ssir estrapolazzjoni għall-indikazzjonijiet l-oħra.

L-estrapolazzjoni mhix kuncett ġdid iżda prinċipju xjentifiku li ilu stabbilit ferm u li jintuża spiss meta medicini bijoloġiċi b'diversi indikazzjonijiet approvati jsirulhom tibdiliet kbar fil-proċess tal-manifattura tagħhom.

F'ħafna minn dawn il-każijiet, ir-regolaturi japprovaw it-tibdiliet fil-manifattura fuq il-bażi ta' studji tal-komparabilità u l-provi kliniċi ma jiġux ripetuti għall-indikazzjonijiet kollha.

Kriterji għall-estrapolazzjoni

Iridu jitqiesu kunsiderazzjonijiet importanti qabel ma indikazzjoni għal bijosimili tkun tista' tiġi approvata fuq il-bażi ta' data estrapolata dwar is-sikurezza u l-effikaċja. Dawn jinkludu:

Il-mekkanizmu ta' azzjoni

Jenħtieġ li l-mekkanizmu ta' azzjoni tas-sustanza attiva jiġi medjat mill-istess riċettur(i) kemm fl-indikazzjoni inizjali kif ukoll f'dik estrapolata.

Jekk il-modalità ta' azzjoni tas-sustanza attiva hi kumplessa u tinvolvi diversi riċetturi jew siti ta' rbit (bħalma spiss ikun il-każ b'antikorpi monoklonali), jista' jkun diffiċli li tiġi stabbilita l-kontribuzzjoni ta' kull riċettur jew sit ta' rbit għal kull indikazzjoni. F'dan il-każ, se jkun hemm bżonn li jsiru studji addizzjonali (mhux kliniċi jew kliniċi) biex jintwera li l-bijosimili u l-medicina ta' referenza se jgħibu ruħhom b'mod simili fl-indikazzjoni estrapolata.

Popolazzjoni rilevanti tal-istudju

L-istudji komprensivi tal-komparabilità jridu juru li l-bijosimili hi simili ħafna għall-medicina ta' referenza (permezz ta' data dwar is-sikurezza, l-effikaċja u l-immunogeniċità) f'indikazzjoni importanti f'popolazzjoni li fiha jistgħu jiġu identifikati d-differenzi potenzjali fil-prestazzjoni klinika.

Estrapolazzjoni fost kuntesti kliniċi differenti

Data minn indikazzjoni partikolari (eż. artrite reumatoidje) tista' ma tkunx direttament applikabbli f'termini tas-sikurezza jew tal-effikaċja għal indikazzjoni li taqa' taht qasam terapewtiku ieħor li fih il-modalità ta' azzjoni, il-pożoloġija jew il-farmakokinetika tista' tkun differenti (eż. onkoloġija). F'dan il-każ, jistgħu jkunu meħtieġa studji addizzjonali.

Estrapolazzjoni tad-data dwar is-sikurezza

Id-data dwar is-sikurezza tista' tkun estrapolata biss wara li jkun għe stabbilit profil tas-sigurtà komparabbli għall-bijosimili f'indikazzjoni terapewtika waħda. Jekk il-komparabilità tintwera f'livell strutturali, funzjonali, farmakokinetiku u farmakodinamiku, u l-effikaċja tkun komparabbli, f'dak il-każ jista' jkun mistenni li r-reazzjonijiet avversi dovuti għall-azzjoni farmakoloġika tal-bijosimili jkunu l-istess u li se jseħħu bi frekwenzi simili.

Estrapolazzjoni tad-data dwar l-immunogeniċità

L-estrapolazzjoni tad-data dwar l-immunogeniċità mhix awtomatika, peress li dejjem teħtieġ ġustifikazzjoni. Dan għaliex l-immunogeniċità hi ddeterminata minn iktar mill-karatteristiċi relatati mal-prodotti biss. Fatturi relatati mal-pazjenti (età, status immuni), mard (komorbiditajiet, trattamenti konkomitanti) jew fatturi relatati mat-trattament (rotta tal-amministrazzjoni, tul tal-esponiment) iridu jiġu kkunsidrati wkoll.

Il-kriterji xjentifiċi għall-estrapolazzjoni tad-data dwar l-effikaċja u s-sikurezza huma sostnuti minn iktar minn 10 snin esperjenza ta' użu sikur u effettiv tal-bijosimili fl-UE.

L-estrapolazzjoni hi appoġġjata wkoll mill-esperjenza estensiva tar-regolaturi fl-evalwazzjoni ta' rutina tat-tibdiliet tal-manifattura għall-bijoloġiċi, spiss mingħajr il-bżonn li l-istudji kliniċi jiġu ripetuti fl-indikazzjonijiet kollha.

Il-preskriventi jistgħu jkunu kunfidenti fl-użu ta' mediċini bijoloġiċi (inklużi l-bijosimili) għall-indikazzjonijiet approvati kollha tagħhom, peress li l-indikazzjonijiet approvati kollha ta' medicina jingħataw fuq il-bażi ta' evidenza xjentifika.

Is-sikurezza tal-bijosimili

Kunsiderazzjonijiet ġenerali dwar is-sikurezza għall-bijosimili

Mill-introduzzjoni tal-ewwel bijosimili f'uzu kliniku fl-2006, numru dejjem ikbar ta' bijosimili ġie approvat u ntuża b'mod sikur fl-UE.

Apparti mir-reazzjonijiet ta' natura immunologika, l-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) jistgħu jibassru mill-azzjoni farmakologika, u jseħħu kemm bil-medicina ta' referenza kif ukoll bil-bijosimili (eż. livelli għolja ta' emoglobina b'epotini). Minn iktar minn [50 bijosimili](#) approvati fl-UE sal-lum, l-ebda minnhom ma ġie rtirat jew sospiż għal raġunijiet ta' sikurezza jew ta' effikaċja.

Tul l-aħħar 10 snin, is-sistema ta' monitoraġġ tal-UE ma identifikat ebda differenza rilevanti fin-natura, fis-severità jew fil-frekwenza tal-effetti avversi bejn il-medicini bijosimili u l-medicini ta' referenza tagħhom.

Monitoraġġ tas-sikurezza għall-medicini bijoloġiċi kollha, inklużi l-bijosimili

Qafas regolatorju robust għall-protezzjoni tas-sikurezza tal-pazjenti

L-UE għandha sistema stabbilita ferm għall-monitoraġġ, għar-rapportar, għall-valutazzjoni u għall-prevenzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina għall-medicini kollha, inklużi l-medicini bijoloġiċi kollha. L-awtoritajiet kontinwament jevalwaw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-medicini kollha u jieħdu l-azzjoni regolatorja neċessarja (eż. jintroduċu twissijiet godda fl-informazzjoni dwar il-prodott jew jirrestringu l-użu) biex jissalvagwardjaw is-saħħa pubblika.

L-istess monitoraġġ tas-sikurezza għall-medicini bijoloġiċi kollha

Il-monitoraġġ tas-sikurezza tal-bijosimili jsegwi l-istess rekwiżiti li japplikaw għall-medicini bijoloġiċi kollha¹⁰. M'hemm ebda rekwiżit speċifiku għall-bijosimili biss.

Pjan għall-ġestjoni tar-riskji dejjem fis-seħħ

Il-kumpaniji li japplikaw għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-UE jridu jissottomettu pjan ta' ġestjoni tar-riskji (RMP) għal kull medicina ġdida, inklużi l-medicini bijoloġiċi. L-RMP, li hu mfassal għal kull prodott, jinkludi pjan ta' farmakovigilanza u miżuri ta' mminimizzar tar-riskji biex jiġu identifikati, ikkaratterizzati u mminimizzati r-riskji importanti ta' medicina. L-RMP ta' bijosimili hu bbażat fuq l-għarfien u l-esperjenza miksuba bil-medicina ta' referenza.

Għall-medicini kollha approvati fl-UE, minbarra l-kundizzjonijiet tal-użu fl-informazzjoni dwar il-prodott, jistgħu jkunu meħtieġa miżuri addizzjonali (eż. fuljetti edukattivi, karti ta' twissija għall-pazjenti jew l-inklużjoni ta' pazjenti f'reġistri) biex jiġi ġestit riskju speċifiku. Meta tiġi applikata xi miżura żejda għall-medicina ta' referenza (eż. materjal edukattiv), jenħtieġ li din tiġi kkunsidrata għall-bijosimili wkoll.

Studji dwar is-sikurezza wara t-tqegħid fis-suq

L-istudji ta' wara t-tqegħid fis-suq jippermettu l-monitoraġġ ta' riskji magħrufa u jippermetti wkoll l-identifikazzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina li jfeġġu biss meta numri kbar ta' pazjenti jkunu ġew ittrattati għal perjodu twil. Din hi r-raġuni għaliex fi żmien l-approvazzjoni, ir-regolaturi jistgħu jimponu fuq il-kumpanija obbligu li twettaq studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS). Dan jorbot lill-kumpanija wkoll sabiex tirreġistra l-istudju fir-Registru tal-PAS tal-UE li hu disponibbli pubblikament: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Il-kriterji għad-deċiżjoni ta' jekk studju dwar is-sikurezza wara t-tqegħid fis-suq hux meħtieġ huma l-istess għall-mediċini kollha, inklużi l-bijosimili u l-mediċini ta' referenza tagħhom. Jekk jintalab PASS għal mediċina ta' referenza, normalment din tintalab għall-bijosimili wkoll.

Il-ġbir ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina spontanji u s-sottomissjoni ta' PSURs

Bħalma jsir għall-mediċini kollha, il-kumpaniji li jqiegħdu bijosimili fis-suq iridu jiġbru r-rapporti kollha ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina ssuspettati u jissottomettu rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sikurezza (PSURs) lir-regolaturi. L-awtoritajiet regolatorji jirrieżaminaw ir-rapporti għal kwalunkwe sinjal li jissuġġerixxi effett potenzjali mhux mixtieq. Jekk jiġi ssuspettat sinjal, jiġi evalwat mill-kumitati xjentifiċi tal-EMA, li jiddeterminaw jekk hemmx bżonn li tittiehed xi azzjoni.

Monitoraġġ addizzjonali u triangolu iswed

Il-mediċini kollha jiġu ssorveljati mill-qrib wara li jiddaħħlu fis-suq. Il-mediċini bijoloġiċi approvati wara l-1 ta' Jannar 2011 huma soġġetti għall-hekk imsejjaħ "monitoraġġ addizzjonali" u huma inklużi f'lista ta' mediċini taħt "monitoraġġ addizzjonali". Din il-lista tinkludi mediċini awtorizzati fl-UE li qed jiġu ssorveljati partikolarment mill-qrib mill-awtoritajiet regolatorji, pereżempju għaliex is-sustanza attiva hi ġdida għas-suq jew hemm data limitata dwar l-użu fit-tul tagħha. F'dan il-każ, dawn jiġu ssorveljati partikolarment mill-qrib matul l-ewwel snin wara l-approvazzjoni.

Xi jfisser
it-triangolu iswed?



Is-simbolu tat-triangolu iswed jidentifika l-mediċini taħt monitoraġġ addizzjonali. Jintwera fl-SmPC u fil-fuljett ta' tagħrif flimkien mas-sentenza:

"Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali"

Il-monitoraġġ addizzjonali jhegġeg lill-professjonisti fil-kura medika u lill-pazjenti jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata tal-mediċina għall-mediċini l-ġodda. Dan jippermetti li l-mediċini jiġu identifikati minnufih u li tiġi analizzata informazzjoni dwarhom biex jiżdied l-għarfien miksub matul il-provi kliniċi. Jekk mediċina bijoloġika (jew bijosimili) tiġi ttikkettata bi triangolu iswed, dan mhux bilfors ifisser li hemm tħassib addizzjonali relatat mas-sikurezza tagħha.

Il-monitoraġġ fit-tul jew avvenimenti avversi b'latenza twila

Il-monitoraġġ tas-sikurezza ta' avvenimenti fit-tul jew b'latenza twila għall-mediċini bijoloġiċi jsegwi l-istess principji bħal fir-rigward ta' mediċini b'molekuli żgħar. Madankollu, l-identifikazzjoni u l-karatterizzazzjoni tar-reazzjonijiet avversi fit-tul tal-mediċini bijoloġiċi jistgħu jkunu diffiċli jekk jintuża r-rapportar spontanju biss. Din hi r-raġuni għaliex jistgħu jkunu meħtieġa attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza (bħall-inklużjoni tal-pazjenti fir-registri).

Traċċabilità: l-importanza li l-mediċini bijoloġiċi jiġu identifikati mill-isem kummerċjali u min-numru tal-lott

Rekwiżit importanti għall-monitoraġġ tas-sikurezza tal-mediċini bijoloġiċi kollha hu l-ħtieġa ta' traċċabilità tal-prodott u tal-lott matul l-użu kliniku u fil-livelli kollha fil-katina ta' provvista¹⁰. Din tkopri ż-żmien mir-rilaxx mill-manifattur u ssegwi tul il-katina ta' distribuzzjoni sħiħa sakemm il-mediċina tiġi amministrata lill-pazjent.

Kif teħtieġ il-liġi tal-UE, kull medicina se jkollha isem kummerċjali (isem tal-prodott jew isem tal-marka) flimkien mal-isem tas-sustanza attiva (jiġifieri denominazzjoni internazzjonali komuni, jew INN, li tiġi assenjata mid-WHO).

Għall-identifikazzjoni u għall-intraċċar tal-medicini bijoloġiċi fl-UE, il-medicini jridu jkunu jintgħarfu bejniethom mill-isem kummerċjali u min-numru tal-lott u dan hu partikolarment importanti f'każijiet li fihom tkun teħt iktar minn medicina waħda bl-istess INN fis-suq. Dan jiżgura li, f'konformità mar-rekwiżiti tal-UE għar-rapportar tal-ADR, il-medicina tkun tista' tiġi identifikata kif suppost jekk jinqala' xi thassib relatat mas-sikurezza (jew mal-immunogeniċità) speċifiku għall-prodott.

Il-professjonisti fil-kura medika jaqdu rwol essenzjali fil-kontribuzzjoni għall-fehim tal-profil tas-sigurtà ta' medicina matul l-użu kliniku. Il-

medicini bijoloġiċi jiġu approvati fuq il-bażi ta' profil tas-sigurtà aċċettabbli u jenħtieġ li jintużaw skont ir-rakkomandazzjonijiet fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) u fil-fuljett ta' tagħrif. Jekk tiġi identifikata ADR issuspettata għal medicina bijoloġika, jenħtieġ li l-professjonisti fil-kura medika jirrapportawha, filwaqt li jaraw li jinkludu l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina. Importanti li l-professjonisti fil-kura medika jirrapportaw kwalunkwe ADR issuspettata ta' bijosimili anki jekk ir-reazzjoni diġà tkun elenkata fl-SmPC tal-medicina ta' referenza.

Għal medicina bijoloġika, l-isem kummerċjali, l-INN u n-numru tal-lott tagħha jistgħu jinstabu fl-imballaġġ tal-prodott. Iddaħħlet dikjarazzjoni fl-SmPC li tfakkar lill-professjonisti fil-kura medika dwar il-bżonn li jdaħħlu b'mod ċar l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott fir-rekords dwar il-kura tas-saħħa tal-pazjenti.

Kif il-professjonisti fil-kura medika jistgħu jgħinu biex itejbu l-farmakoviġilanza għall-medicini bijoloġiċi:

- ▶ *Importanti li l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina jiġu rreġistrati mill-professjonisti fil-kura medika fil-livelli kollha, inkluż matul l-iddispensar u l-amministrazzjoni lill-pazjent.*
- ▶ *Jenħtieġ li l-preskriventi jinkludu l-isem kummerċjali tal-medicina fir-riċetta.*
- ▶ *Jenħtieġ li l-professjonisti fil-kura tas-saħħa jiżguraw li l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott jiġu rrapportati fil-każ ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina ssuspettati, skont il-prattika lokali u r-regolamenti nazzjonali.*
- ▶ *F'każijiet li fihom il-prodott jiġi ddispensat fi spiżerija, jenħtieġ li jiġu pprovduti l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina bijoloġika lill-pazjent.*
- ▶ *Jekk pazjent jinqaleb minn medicina bijoloġika għal oħra bl-istess sustanza attiva, importanti li jiġu rreġistrati l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott għal kull waħda mill-medicini.*
- ▶ *Jenħtieġ li l-professjonisti fil-kura tas-saħħa jikkuntattjaw lill-awtoritajiet regolatorji nazzjonali tal-medicini tagħhom għal pariri dwar kif jirrapportaw reazzjonijiet avversi tal-medicini.*

Id-data inkluża fl-informazzjoni tal-ħruġ ta' riċetta u fir-rapporti ta' valutazzjoni tal-EMA għall-bijosimili

Id-data għall-ħruġ ta' riċetta: sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)

L-SmPC tal-UE jinkludi informazzjoni u rakkomandazzjonijiet biex il-professjonisti fil-kura tas-saħħa jkunu jistgħu jippreskrivu l-medicina u jagħtu pariri lill-pazjenti dwar l-użu tagħha.

It-Taqsima 5.1 (karatteristiċi farmakodinamiċi) tal-SmPC se tidentifika medicina bħala bijosimili bil-kliem li ġej:

[Isem kummerċjali] hu prodott medicinali bijoloġiku simili. Informazzjoni ddettaljata tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Fl-UE, l-SmPC ta' bijosimili hu allinjat ma' dak tal-medicina ta' referenza. L-SmPC tal-bijosimili jsemmi l-isem tas-sustanza attiva (jiġifieri l-INN) u mhux l-isem kummerċjali tal-medicina ta' referenza. Dettalji tal-istudji bil-bijosimili kif ukoll l-isem kummerċjali tal-medicina ta' referenza jistgħu jinstabu fir-rapport ta' valutazzjoni tal-EMA, li hu disponibbli fuq is-sit web tal-EMA.

Bijosimili jista' jiġi approvat għal uħud mill-indikazzjonijiet awtorizzati jew għal kullindikazzjoni awtorizzata tal-medicina ta' referenza, peress li kumpanija tista' tagħzel li ma tapplikax għall-indikazzjonijiet kollha tal-medicina ta' referenza. Jenntieg li l-professjonisti fil-kura medika jivverifikaw li l-bijosimili hi awtorizzata għall-indikazzjoni maħsuba.

Meta kumpanija ma tapplikax għall-indikazzjonijiet kollha tal-medicina ta' referenza, id-data dwar l-effikaċja fuq l-indikazzjonijiet addizzjonali ma tiddaħħalx fl-SmPC tal-bijosimili, iżda d-data dwar is-sikurezza tiġi riflessa.

Id-data dwar il-bijosimilarità: ippubblikata fir-rapport ta' valutazzjoni

Għal kull medicina approvata permezz tal-EMA, inklużi l-bijosimili, l-EMA tippubblika grupp ta' dokumenti magħruf bħala r-rapport pubbliku Ewropew ta' valutazzjoni ("EPAR"). Minbarra l-informazzjoni dwar il-prodott tal-UE (SmPC, tikkettar tal-pakkett u fuljett ta' tagħrif), id-dokumenti tal-EPAR fihom rapporti ta' valutazzjoni dwar l-evalwazzjoni xjentifika tal-medicina fi żmien l-approvazzjoni u meta jiddaħħlu tibdiliet kbar (eż. meta tiżdied indikazzjoni ġdida).

Dettalji ta' kif kull bijosimili ġiet żviluppata u dwar l-istudji ta' komparabilità għall-wiri tal-bijosimili jingħataw fir-rapporti ta' valutazzjoni tagħhom. Dawn jinkludu informazzjoni dwar il-komparabilità analitika u funzjonali, il-farmakokinetika, il-komparabilità klinika u l-immunoġenicità. Meta applikabbli, ir-rapport ta' valutazzjoni jinkludi wkoll il-ħsieb xjentifiku għall-estrapolazzjoni tad-data.

[Ġew approvati iktar minn 50 bijosimili](#) permezz tal-EMA għall-użu fl-UE sa April 2017. Ir-rapporti ta' valutazzjoni jistgħu jiġu aċċessati fuq is-sit web tal-EMA, fuq l-ewwel paġna ta' kull medicina, taħt it-tab "assessment history".



L-implikazzjonijiet tad-disponibilità tal-bijosimili

Ladarba jiskadi l-perjodu ta' protezzjoni tas-suq tal-medicina ta' referenza (normalment 10 snin), il-kumpaniji jistgħu jqiegħdu bijosimili approvati fis-suq. B'mod ġenerali, hu mistenni li l-bijosimili jiddaħħlu fis-suq bi prezz orħos mill-medicina ta' referenza tagħhom. B'hekk, huma mistennija li jiswew inqas għas-sistemi tal-kura tas-saħħa fl-UE. Dan hu parzjalment dovut għal programm ta' żvilupp imfassal apposta li jibni fuq l-għarfien xjentifiku miksub bil-medicina ta' referenza li b'hekk jevita ripetizzjoni żejda ta' studji mhux kliniċi u kliniċi. Dan jista' jkun dovut għall-kompetizzjoni ikbar fis-suq ukoll.

L-esperjenza tul l-aħħar 10 snin¹¹ tindika li l-kompetizzjoni tal-bijosimili tista' toffri vantaġġi lis-sistemi tal-kura tas-saħħa tal-UE, għaliex il-fatt li jkun hemm iktar alternattivi għat-trattament disponibbli hu mistenni li jtejjeb l-aċċess tal-pazjenti għal medicini bijoloġiċi bi kwalità farmaċewtika pprovata.

Interkambjabbiltà, qlib u sostituzzjoni: Ir-responsabbiltajiet tal-EMA u tal-Istati Membri

Definizzjonijiet

Fil-kuntest tal-bijosimili u tal-medicini ta' referenza, importanti li l-professjonisti fil-kura tas-saħħa jkunu jafu t-terminologija biex jirreferu għall-prattiki ta' interkambjabbiltà u ta' sostituzzjoni fl-UE.

Interkambjabbiltà tirreferi għall-possibbiltà li tiġi skambjata medicina ma' oħra li hi mistennija jkollha l-istess effett kliniku. Din tista' tfisser is-sostituzzjoni ta' prodott ta' referenza ma' bijosimili (jew viċi versa) jew is-sostituzzjoni ta' bijosimili ma' oħra. Is-sostituzzjoni tista' ssir permezz ta':

- ▶ **Qlib**, li jsir meta l-preskrivent jiddeċiedi li jbidel medicina ma' oħra bl-istess intenzjoni terapewtika.
- ▶ **Sostituzzjoni** (awtomatika), li hi l-prattika ta' ddispensar ta' medicina minflok medicina ekwivalenti u interkambjabbli oħra fil-livell tal-ispizerija mingħajr ma jiġi kkonsultat il-preskrivent.

Ir-responsabbiltajiet tal-EMA u tal-Istati Membri

Meta l-EMA tagħmel rieżami xjentifiku ta' bijosimili, l-evalwazzjonijiet ma jinkludux rakkomandazzjonijiet fuq jekk il-bijosimili hux interkambjabbli mal-medicina ta' referenza, u b'hekk jekk il-medicina ta' referenza tistax tinqueleb jew tiġi sostitwita mal-bijosimili.

Id-deċiżjoni dwar jekk għandhomx jiġu permessi l-użu interkambjabbli u s-sostituzzjoni tal-medicina bijoloġika ta' referenza u l-bijosimili tittiehed fil-livell nazzjonali. Informazzjoni dwar l-evalwazzjoni xjentifika mwettqa mill-kumitati xjentifici tal-EMA hi disponibbli fuq is-sit web tal-EMA u tista' tintuża biex tappoġġja d-deċiżjonijiet.

Fl-UE, il-prattiki tal-ħruġ ta' riċetta u l-pariri lill-preskriventi jaqgħu taħt ir-responsabbiltà tal-Istati Membri, li għandhom il-qafas legali neċessarju fis-seħħ u li joħroġu regolamenti, linji gwida u pariri fl-oqsma ta' kompetenza tagħhom. Bħal kwalunkwe medicina, jenħtieġ li l-professjonisti fil-kura medika jagħzlu bir-reqqa meta joħroġu riċetta, filwaqt li jqisu l-istorja medika tal-pazjent.

Għal mistoqsijiet dwar il-prattiki ta' ħruġ ta' riċetti jew ta' interkambjabbiltà, jista' jkun hemm informazzjoni disponibbli mingħand l-awtorità nazzjonali kompetenti fl-Istat Membru rilevanti (il-lista tista' tinstab fuq is-sit web tal-EMA).

Kwalunkwe deċiżjoni dwar il-qlib jenħtieġ li tinvolvi lill-preskrivent f'konsultazzjoni mal-pazjent, u tqis kwalunkwe politika li l-pazjent jista' jkollha dwar il-ħruġ ta' riċetti u l-użu ta' medicini bijoloġiċi.



Il-komunikazzjoni mal-pazjenti dwar il-bijosimili

Jekk il-pazjenti għandhom mistoqsijiet dwar jekk medicina bijoloġika partikolari hijex bijosimili, il-professjonisti tagħhom fil-kura medika jistgħu jsibu din l-informazzjoni fis-sezzjoni 5.1 tal-SmPC. Il-fuljett ta' tagħrif, li fih rakkomandazzjonijiet importanti għall-pazjenti dwar kif jużaw il-medicina kif xieraq, ma jinkludix referenza għall-bijosimilarità, peress li dan jirreferi biss għar-rotta ta' żvilupp tal-medicina u mhuwiex relatat mal-użu tal-medicina.

Jekk il-pazjenti li jirċievu bijosimili f'kuntast kliniku (eż. fi sptar) jixtiequ informazzjoni dwar il-bijosimili tagħhom, jistgħu jistaqsu lill-professjonisti tagħhom fil-kura medika għall-fuljett ta' tagħrif. Inkella, jistgħu jniżżluh minn fuq is-[sit web tal-EMA](#).

Għal mistoqsijiet mingħand pazjenti dwar x'inhu bijosimili, u kif is-sikurezza u l-effikaċja tagħha huma żgurati, il-pazjenti jistgħu jikkonsultaw dokument ta' mistoqsijiet u tweġibiet¹² f'lingwa li jifhem il-pazjent disponibbli fuq is-[sit web tal-Kummissjoni Ewropea](#).

Meta l-EMA tapprova medicina ġdida, l-Aġenzija tippubblika wkoll sommarju għall-pubbliku ġenerali li jispjega għaliex il-medicina hi approvata fl-UE. Dawn is-sommarji (imsejha "sommarji tal-EPAR") huma disponibbli fuq l-ewwel paġna ta' kull medicina fuq is-sit web tal-EMA fil-forma ta' dokumenti ta' mistoqsijiet u tweġibiet bil-lingwi uffiċjali kollha tal-UE. Is-sommarji tal-EPAR għall-bijosimili jistgħu jiġu aċċessati billi ssir tiftixa għal isem il-medicina fuq il-paġna ewlenija tal-EMA. Inkella, lista diretta ta' sommarji tal-EPAR għall-bijosimili kollha tista' tinstab fuq is-[sit web tal-EMA](#).

Diversi awtoritajiet regolatorji nazzjonali jipprovdu wkoll informazzjoni dwar il-bijosimili bil-lingwa lokali tagħhom.



Il-kontribuzzjoni tal-UE għar-regolamentazzjoni tal-bijosimili madwar id-dinja

Ir-regolamentazzjoni mill-UE tal-bijosimili sawret l-iżvilupp tal-bijosimili madwar id-dinja, billi stabbilixxiet il-prinċipji ċentrali li huma l-bażi tal-iżvilupp tal-bijosimili f'żoni ferm irregolati oħrajn tad-dinja.

Ir-rekwiżiti għall-approvazzjoni tal-bijosimili fl-Istati Uniti mill-FDA huma bbażati fuq l-istess ħsieb xjentifiku bħal fl-UE għad li r-rekwiżiti speċifiċi tad-data jistgħu jvarjaw bejn dawn iż-żewġ reġjuni minħabba oqfsa legali differenti. Regolaturi internazzjonali oħra bħat-TGA tal-Awstralja japplikaw direttament il-prinċipji stabbiliti fil-legiżlazzjoni tal-UE għall-iżvilupp u għall-approvazzjoni tal-bijosimili.

L-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) żviluppat il-linji gwida tagħha stess għall-bijosimili (imsejha "prodotti bijoterapewtiċi simili" jew SBPs) u antikorpi monoklonali bijosimili, bl-għan li ttiprovdi gwida lill-aġenziji regolatorji madwar id-dinja. Dawn il-linji gwida tad-WHO jinkorporaw ħafna mill-prinċipji xjentifiċi użati mill-EMA u mill-kumitati xjentifiċi tagħha fil-linji gwida tal-UE, peress li l-esperti tal-UE kienu involuti mill-qrib fit-tnejn tal-linji gwida tad-WHO.

L-EMA tkompli taqsam l-esperjenza estensiva miksuba fl-UE dwar il-bijosimili ma' regolaturi oħrajn madwar id-dinja u tiegħu sehem f'numru ta' forums internazzjonali bħall-Forum Internazzjonali ta' Regolaturi Farmaċewtiċi.

Referenzi

1. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: Similar biological medicinal products (linja gwida globali). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.
2. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.
5. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.
6. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.
7. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 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. L-Aġenzija Ewropea tal-Medicini: 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. Aċċessat fl-14 ta' Marzu 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Aċċessat fl-10 ta' April 2017.
12. Il-Kummissjoni Ewropea: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9066. Aċċessat fis-6 ta' Marzu 2017.

Abbrevjazzjonijiet

ADA	Antikorp kontra d-droga
ADR	Reazzjoni avversa għal medicina
BMWP	Grupp ta' Ħidma tal-Bijosimili (grupp ta' ħidma tal-EMA ta' esperti tal-UE dwar il-bijosimili)
CHMP	Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (kumitat xjentifiku tal-EMA ffurmat minn esperti tal-UE li jirrieżaminaw u jirrakkomandaw l-approvazzjoni għat-tqegħid fis-suq)
DNA	Aċidu deossiribonuklejiku
EMA	L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini
EPAR	Rapport pubbliku Ewropew ta' valutazzjoni
FDA	Food and Drug Administration (l-awtorità regolatorja tal-Istati Uniti għall-mediċini)
INN	Denominazzjoni internazzjonali komuni
PASS	Studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni
PD	Farmakodinamika
PK	Farmakokinetika
PRAC	Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (kumitat xjentifiku tal-EMA ffurmat minn esperti tal-UE dwar is-sikurezza tal-mediċini)
PSUR	Rapport perjodiku ta' aġornament dwar is-sikurezza
PTM	Prassi tajba ta' manifattura
Reġistru tal-UE tal-PAS	Reġistru tal-UE ta' studji dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni
RMP	Pjan ta' ġestjoni tar-riskji
SBP	Prodotti bijoterapewtiċi simili (terminu tad-WHO għall-bijosimili)
SmPC	Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (l-informazzjoni tal-UE għall-ħruġ ta' riċetta)
TGA	Therapeutic Goods Administration (l-awtorità regolatorja tal-Awstrija għall-mediċini)
WHO	L-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa

Glossarju*

Antikorp kontra d-droga	Antikorpi prodotti mis-sistema immunitarja tal-ġisem kontra sustanza attiva (b'mod partikolari molekula kbira, b'hal proteina). ADAs kontra medicina jistgħu jirriżultaw f'telf tal-effikaċja jew f'reazzjonijiet immunoloġiċi.
Bijoeqwivalenza	Meta żewġ mediċini jeħilsu l-istess sustanza attiva fil-ġisem bl-istess rata u sal-istess limitu f'kundizzjonijiet simili.
Bijosimilarità	Il-wiri ta' similarità għolja għal medicina bijoloġika ta' referenza f'termini tal-istruttura kimika, tal-attività bijoloġika u tal-profil tal-effikaċja, tas-sikurezza u tal-immunogeniċità, l-iktar fuq il-bażi ta' studji komprensivi ta' komparabilità.
Bijoteknoloġija	<p>It-teknoloġija li tibbaża fuq sistemi bijoloġiċi, organiżmi ħajjin jew komponenti minn organiżmi ħajjin (b'hal ġeni jew enżimi) biex tagħmel prodott speċifiku.</p> <p>Medicina miksuba bil-bijoteknoloġija spiss ġiet prodotta billi jiddaħhal ġene f'ċelloli sabiex dawn ikunu jistgħu jipproduċu l-proteina mixtieqa.</p>
Estrapolazzjoni	Estensjoni tad-data dwar l-effikaċja u s-sikurezza minn indikazzjoni terapewtika li għaliha l-bijosimili ġie ttestjat klinikament għal indikazzjoni terapewtika oħra approvata għall-medicina ta' referenza.
Farmakoviġilanza	Attivitajiet li jidentifikaw u jivvalutaw reazzjonijiet avversi u effetti oħra tal-mediċini fl-użu.
Glikosilazzjoni	Modifika ta' proteina wara l-produzzjoni tagħha, li tinvolvi ż-żieda ta' gruppi ta' karboidrati (zokkor). Skont l-ammont u t-tip ta' gruppi ta' zokkor miżjuda, l-attività bijoloġika tista' tinbidel.
INN	Denominazzjoni internazzjonali komuni, isem uniku li jidentifika s-sustanzi attivi. Il-lista ta' INNs, li hi rikonoxxuta globalment u pubblika, hi miżmuma mid-WHO.
Interkambjabbiltà	Tirreferi għall-possibbiltà ta' skambju ta' medicina ma' medicina oħra li hi mistennija jkollha l-istess effett kliniku.
Komparabbiltà	Tqabbil ras imb'ras ta' biosimili mal-medicina ta' referenza tagħha biex tiġi eliminata kwalunkwe possibbiltà ta' differenza sinifikanti bejniethom f'termini tal-istruttura u tal-funzjoni. Dan il-prinċipju xjentifiku jintuża ta' spiss meta tiġi introdotta bidla fil-proċess tal-manifattura tal-mediċini magħmula bil-bijoteknoloġija, biex jiġi żgurat li l-bidla ma tbiddilx is-sikurezza u l-effikaċja.

* Id-definizzjonijiet inklużi f'dan id-dokument u fil-glossarju huma deskrizzjonijiet, mhux definizzjonijiet regolatorji.

Mediċina ta' referenza	Mediċina bijoloġika approvata fl-UE, li tintgħażel minn kumpanija li tiżviluppa bijosimili bħala referenza għat-tqabbil ras imb ras tal-kwalità, tas-sikurezza u tal-effikaċja.
Mikroeteroġenità	Varjabbiltà molekulari minuri fost is-sustanzi bijoloġiċi minħabba varjabbiltà bijoloġika naturali u alterazzjonijiet ħfief għall-metodi ta' produzzjoni.
Proċedura centralizzata	Il-proċess ta' approvazzjoni tal-mediċini li jinvolvi applikazzjoni unika, evalwazzjoni unika u, għal applikazzjonijiet li jirnexxu, awtorizzazzjoni unika valida madwar l-Unjoni Ewropea. Dan hu obbligatorju għal ċerti tipi ta' mediċini, inklużi l-mediċini kollha prodotti bil-bijoteknoloġija u mediċini għal kundizzjonijiet speċifiċi bħall-kanċer, in-newrodeġenrazzjoni u l-mard awtoimmuni.
Qlib	Meta l-preskrivent jiddeċiedi li jbidel mediċina m'oħra bl-istess intenzjoni terapewtika.
Rapport perjodiku ta' aġġornament dwar is-sikurezza	Rapport li kumpanija li tqiegħed mediċini fis-suq tal-UE trid tissottometti lill-awtoritajiet regolatorji kull ċertu żmien (eż. kull sitt xhur) li jinkludi rapporti ġodda ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati tal-mediċina.
Reazzjoni avversa għal mediċina	Avveniment mediku mhux mixtieq wara l-użu ta' mediċina. ADRs issuspettati huma dawk li ġew irrapportati lill-awtoritajiet iżda li mhux bilfors huma kkaġunati mill-mediċina.
Sostituzzjoni	Prattika ta' ddispensar ta' mediċina minflok mediċina ekwivalenti u interkambjabbli oħra fil-livell tal-ispizerija mingħajr ma jiġi kkonsultat il-preskrivent.
Speċifikazzjonijiet	Limiti ta' aċċettazzjoni għal standards tal-kwalità importanti li sustanza attiva jew mediċina lesta trid tissodisfa.
Studji farmakodinamiċi	Studji tal-effetti bijokimiċi u fiżjoloġiċi ta' mediċina fil-ġisem, inkluż mekkaniżmu ta' azzjoni.
Studji farmakokinetiċi	Studji ta' kif mediċina hi pproċessata mill-ġisem, inklużi l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-bijotrasformazzjoni u l-eskrezzjoni tagħha.
Teknoloġija tad-DNA rikombinanti	Teknoloġija li tinvolvi t-tgħaqqid ta' sekwenzi tad-DNA li ma jseħħu b'mod naturali, pereżempju billi jiddaħħal ġene għall-produzzjoni ta' proteina terapewtika.
Tibdil posttraduzzjonali	Modifika ta' proteina wara l-produzzjoni ta' din, li tinvolvi l-hemża ta' molekuli jew ta' gruppi bħal fosfati jew karboidrati (zokkrijiet).



European Medicines Agency

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

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

Telefown +31 (0)88 781 6000

Ibghat mistoqsija www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu