



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Európska
komisia

Biologicky podobné lieky v EÚ

Informačná príručka pre zdravotníckych pracovníkov

vypracovaná v spolupráci s Európskou liekovou agentúrou a Európskou komisiou



Obsah

Predslov	2
Zhrnutie	3
Biologické lieky: prehľad	5
Hlavné vlastnosti biologických liekov	5
Biologicky podobné lieky: definícia a vlastnosti	8
Prečo sa biologicky podobné lieky nepovažujú za generické lieky	10
Vývoj a povoľovanie biologicky podobných liekov v EÚ	12
Robustný regulačný rámec pre biologicky podobné lieky	12
Proces schvaľovania biologicky podobných liekov v EÚ	12
Požiadavky na údaje pre schválenie lieku: vedecky zostavený balíček	12
Imunogenicita	20
Extrapolácia	22
Bezpečnosť biologicky podobných liekov	24
Všeobecné úvahy o bezpečnosti biologicky podobných liekov	24
Monitorovanie bezpečnosti všetkých biologických liekov vrátane biologicky podobných liekov	24
Vysledovateľnosť: význam identifikovania biologických liekov podľa obchodného názvu a čísla šarže	25
Ako môžu zdravotnícki pracovníci pomôcť zlepšiť dohľad nad liekmi v prípade biologických liekov	26
Údaje uvedené v informáciách o predpisovaní lieku a hodnotiace správy EMA o biologicky podobných liekoch	27
Údaje potrebné na predpisovanie lieku: súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)	27
Údaje o biologickej podobnosti: uverejnené v hodnotiacej správe	27
Dôsledky dostupnosti biologicky podobných liekov	28
Zameniteľnosť, zmena a substitúcia lieku: povinnosti EMA a členských štátov	29
Definície	29
Povinnosti EMA a členských štátov	29
Komunikácia s pacientmi o biologicky podobných liekoch	30
Prínos EÚ k regulácii biologicky podobných liekov na celom svete	31
Referencie	32
Skratky	33
Slovník pojmov	34



Predslov

Prof. Guido Rasi,
výkonný riaditeľ
Európskej liekovej agentúry

Biologické lieky, často vyrábané prostredníctvom najmodernejšej biotechnológie, zmenili vyhliadky pacientov s mnohými chronickými a často obmedzujúcimi ochoreniami. V rámci biologických liekov je stále viac takzvaných biologicky podobných liekov, ktoré sa vo všetkých významných ohľadoch vysoko podobajú biologickému lieku, ktorý už bol schválený.

EÚ je priekopníkom v regulácii biologicky podobných liekov – vytvorila pevný rámec na ich povoľovanie a určuje vývoj biologicky podobných liekov na celom svete. Od roku 2006, keď bol v EÚ povolený prvý biologicky podobný liek, získavajú zdravotnícki pracovníci stále viac skúseností s ich používaním. V súčasnosti sú biologicky podobné lieky neoddeliteľnou súčasťou účinných biologických terapií dostupných v EÚ, pričom sú podporené primeranými opatreniami na ochranu bezpečnosti pacientov.

Keďže zdravotnícki pracovníci pôsobia v prvej línii starostlivosti o pacientov, je veľmi dôležité, aby mali prístup k spoľahlivým informáciám o týchto liekoch: aby vedeli, čo sú tieto lieky a na akých vedeckých princípoch stojí ich klinický vývoj, povoľovanie a monitorovanie ich bezpečnosti. Táto príručka bola teda vypracovaná s dôležitým cieľom – poskytnúť zdravotníckym pracovníkom referenčné informácie o vedeckých a regulačných východiskách pre používanie biologicky podobných liekov.



Prispievatelia

Túto príručku vypracovala Európska lieková agentúra v spolupráci s Európskou komisiou a vedeckými expertmi z členských štátov EÚ.

Počas prípravy tohto dokumentu sa zisťovali informačné potreby organizácií zdravotníckych pracovníkov v EÚ a vyžiadala sa od nich spätná väzba.

Zhrnutie

- ▶ EÚ je priekopníkom v oblasti regulácie biologicky podobných liekov od roku 2006, keď bol v EÚ povolený prvý biologicky podobný liek. Za posledných desať rokov bol v EÚ povolený najvyšší počet biologicky podobných liekov na svete, vďaka čomu je k dispozícii mnoho skúseností s ich používaním a bezpečnosťou.
- ▶ Z dôkazov získaných **počas desiatich rokov klinických skúseností** vyplýva, že biologicky podobné lieky povolené prostredníctvom EMA sa môžu používať pri všetkých schválených indikáciách rovnako **bezpečne a účinne** ako ostatné **biologické lieky**.
- ▶ Biologicky podobný liek je biologický liek, ktorý má vysokú podobnosť k inému biologickému lieku, ktorý je už v EÚ povolený (tzv. referenčný liek).
- ▶ Keďže biologicky podobné lieky sa tvoria v živých organizmoch, môžu sa od referenčného lieku mierne líšiť. Tieto mierne rozdiely nie sú klinicky významné, t. j. **neočakávajú sa žiadne rozdiely v bezpečnosti a účinnosti**. Pre všetky biologické lieky je charakteristická prirodzená variabilita, pričom sa vždy vykonávajú prísne kontroly s cieľom zabezpečiť, aby sa neovplyvnil mechanizmus účinku lieku ani jeho bezpečnosť.
- ▶ Biologicky podobné lieky sa schvaľujú podľa **rovnakých noriem farmaceutickej kvality, bezpečnosti a účinnosti**, aké platia pre všetky biologické lieky povolené v EÚ.
- ▶ Cieľom vývoja biologicky podobných liekov je preukázať biologickú podobnosť –**vysokú podobnosť, pokiaľ ide o štruktúru, biologický účinok a účinnosť, bezpečnosť a profil imunogenicity**.
- ▶ Pri preukazovaní biologickej podobnosti biologicky podobného lieku možno vychádzať zo skúseností s bezpečnosťou a účinnosťou získaných s referenčným liekom. Tak sa predíde zbytočnému opakovaniu klinických skúšaní, ktoré sa už uskutočnili s referenčným liekom.
- ▶ Preukázanie biologickej podobnosti sa opiera o komplexné štúdie porovnateľnosti s referenčným liekom.
- ▶ Ak je biologicky podobný liek vysoko podobný referenčnému lieku a vykazuje porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť pri jednej terapeutickú indikácii, údaje o bezpečnosti a účinnosti sa môžu extrapolovať na ďalšie indikácie, ktoré sú už pre referenčný liek schválené. **Extrapolácia** musí byť **podložená všetkými vedeckými dôkazmi** získanými v rámci štúdií porovnateľnosti (štúdie kvality, predklinické a klinické štúdie).
- ▶ Extrapolácia nie je nová koncepcia, ale zavedený vedecký princíp, ktorý sa bežne používa v prípade, že výrobný proces biologických liekov s niekoľkými schválenými indikáciami prejde veľkými zmenami (napr. pri zavedení nového zloženia). Vo väčšine týchto prípadov sa klinické skúšania neopakujú pre všetky indikácie a zmeny sa schvaľujú na základe štúdií kvality a štúdií porovnateľnosti *in vitro*.
- ▶ Povoľovanie všetkých indikácií biologických liekov (vrátane biologicky podobných liekov) prebieha na základe presvedčivých vedeckých dôkazov.

- ▶ Bezpečnosť biologicky podobných liekov sa monitoruje prostredníctvom farmakovigilančných postupov, rovnako ako v prípade každého iného lieku. Neexistuje žiadna špecifická požiadavka týkajúca sa bezpečnosti, ktorá by sa vzhľadom na odlišný spôsob vývoja biologicky podobných liekov vzťahovala len na tieto lieky.
- ▶ Za posledných desať rokov sa pomocou systému monitorovania bezpečnosti zavedeného v EÚ **neidentifikoval žiadny významný rozdiel v povahe, závažnosti alebo frekvencii nežiaducich účinkov** medzi biologicky podobnými liekmi a ich referenčnými liekmi.
- ▶ Konkurencia zo strany biologicky podobných liekov môže systémom zdravotnej starostlivosti v EÚ priniesť výhody, keďže sa očakáva, že sa vďaka nej zlepší prístup pacientov k bezpečným a účinným biologickým liekom s preukázanou kvalitou.
- ▶ EMA nereguluje **zameniteľnosť a zmenu** referenčných liekov **ani ich substitúciu** biologicky podobnými liekmi. To je v kompetencii členských štátov EÚ.



Biologické lieky: prehľad

Biologické lieky (tzv. biologiká) obsahujú účinné látky- liečivá z biologického zdroja, ako sú živé bunky alebo organizmy. Biologické lieky sú v klinickej praxi dobre zavedené a v mnohých prípadoch sú pri liečbe závažných a chronických ochorení ako cukrovka, autoimunitné ochorenia a rakovina nenahraditeľné.

Hlavné vlastnosti biologických liekov

Väčšina biologických liekov v súčasnom klinickom použití obsahuje liečivá tvorené proteínmi. Proteíny sa môžu líšiť veľkosťou a štruktúrnou zložitou, od jednoduchých proteínov, ako je inzulín alebo rastový hormón, až po zložitejšie, ako sú koagulačné faktory alebo monoklonálne protilátky (obrázok 1).

Výroba biologických liekov je prísne regulovaná

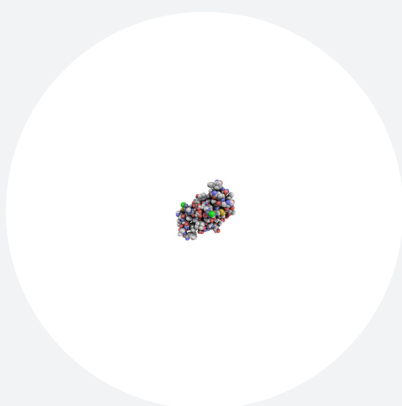
Výroba biologických liekov je zvyčajne zložitejšia než výroba chemicky odvodených molekúl. Väčšina biologických liekov sa vyrába biotechnologicky/ biotechnologickým postupom, pričom sa často používajú sofistikované bunkové systémy

a technológia rekombinantnej DNA. Právne predpisy EÚ ukladajú prísne požiadavky na výrobu všetkých liekov:

- ▶ Výrobcovia v EÚ musia mať povolenie na výrobu a sú právne viazaní dodržiavať požiadavky správnej výrobnéj praxe, teda dohodnuté normy na získanie lieku preukázanej kvality.
- ▶ Národné regulačné orgány v EÚ pravidelne kontrolujú výrobné závody z hľadiska dodržiavania požiadaviek správnej výrobnéj praxe.
- ▶ Ak niektoré fázy výroby neprebiehajú v EÚ, výrobcovia, dovozcovia a veľkoobchodní distribútori z krajín mimo EÚ sú povinní dodržiavať rovnaké prísne požiadavky a podliehajú tiež pravidelnej kontrole.

Pokiaľ ide o biologické lieky, niektoré požiadavky správnej výrobnéj praxe boli prispôsobené tak, aby sa zohľadnila špecifická povaha týchto liekov (napr. používanie vhodných aseptických metód, chladenie a iné podmienky skladovania, stabilita, preprava atď.).

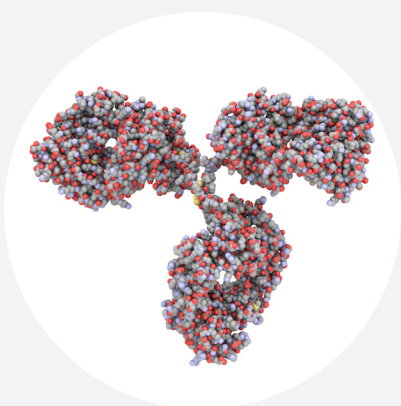
Obrázok 1. Príklady druhov proteínov v biologických liekoch povolených v EÚ



Inzulín
5808 daltonov



Rastový hormón
22 000 daltonov



Monoklonálna protilátka
150 000 daltonov

Veľké molekulárne štruktúry

V porovnaní s malými chemickými látkami sa biologické lieky skladajú z veľkých a často zložitých molekulárnych štruktúr. Na skúmanie ich fyzikálno-chemických a funkčných vlastností, ako je molekulárna štruktúra, modifikácie proteínov a biologický účinok, sa používajú sofistikované analytické metódy (napr. peptidové mapovanie, hmotnostná spektrometria a bunkové testy).

Prirodzený stupeň variability

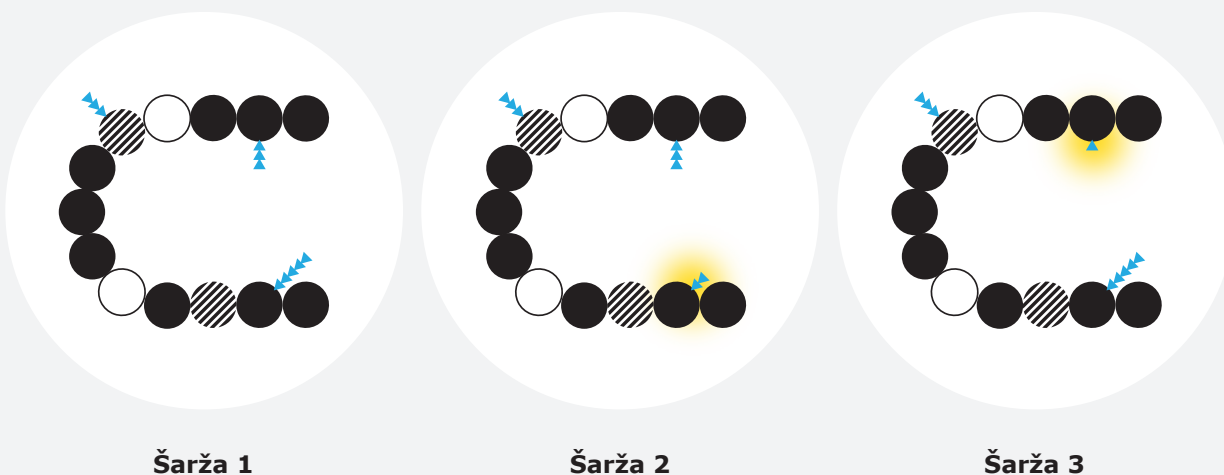
Biologické lieky sú vytvárané živými organizmami, ktoré sú prirodzene variabilné. Liečivo vo výslednom biologickom lieku teda môže mať prirodzený stupeň miernej variability (tzv. mikroheterogenita).

Táto mierna variabilita musí byť v prijateľnom rozsahu, aby sa zaistila konzistentná bezpečnosť a účinnosť. To sa dosiahne úpravou výrobného procesu, ktorej cieľom je zaručiť, aby liečivo zodpovedalo požadovaným špecifikáciám.

Tento stupeň miernej variability sa môže prejavovať v rámci šarže alebo medzi šaržami rovnakého biologického lieku (obrázok 2), najmä keď počas komerčného života lieku dôjde k zmene výrobných procesov (napr. k zvýšeniu produkcie). Vždy sa vykonávajú prísne kontroly, ktorých cieľom je zabezpečiť, aby šarže boli napriek tejto variabilite vzájomne konzistentné a aby rozdiely neovplyvnili bezpečnosť ani účinnosť. Pri použití rovnakého výrobného procesu je variabilita (v rámci šarže alebo medzi šaržami) v praxi veľmi malá.

Obrázok 2. Príklad variability medzi rôznymi šaržami biologického lieku

Následné šarže rovnakého biologického lieku môžu vykazovať malý stupeň variability (označené žltou) v rámci akceptovaných limitov, napríklad pri glykozylnácii (naviazanie molekúl cukrov, ktoré sú označené malými modrými trojuholníkmi, na proteín). Sekvencia aminokyselín (znázornená krúžkami) a biologický účinok proteínu zostávajú pri všetkých šaržach rovnaké, aj keď sa v reťazcoch cukrov vyskytujú tieto malé rozdiely.



Prísna kontrola kvality biologických liekov

Kvalita všetkých liekov (biologických aj nebiologických) povolených v EÚ sa dôsledne preukazuje. V prípade biologických liekov to zahŕňa skúmanie ich špecifických fyzikálno-chemických vlastností, biologického účinku, čistoty, sterility a stability s cieľom zabezpečiť, aby pred uvedením šarží na trh boli splnené všetky požadované normy.

Pre všetky biologické lieky je charakteristická prirodzená variabilita, pričom sa počas výroby vždy vykonávajú prísne kontroly s cieľom zabezpečiť, aby to neovplyvnilo spôsob účinku lieku ani jeho bezpečnosť.

Potenciálna imunogenicita

Imunitný systém má schopnosť rozoznávať cudzie proteíny a pôsobiť proti nim. Biologické lieky zvyčajne nespôsobujú imunitnú odpoveď, alebo spôsobujú len obmedzenú imunitnú odpoveď (napr. prechodný výskyt protilátok). Nežiaduce účinky imunitnej povahy (napr. reakcie súvisiace s infúziou alebo reakcie v mieste vpichu injekcie) nie sú väčšinou závažné. V zriedkavých prípadoch sa však môže vyskytnúť závažná a život ohrozujúca imunitná reakcia proti biologickému lieku.

Protilátky namierené proti biologickému lieku (tzv. protilátky proti lieku alebo ADA) by tiež mohli neutralizovať účinok lieku a znížiť jeho účinnosť. V prípade všetkých biologických liekov sa teda vždy musí vyhodnotiť potenciálna imunogenicita.

Biologicky podobné lieky: definícia a vlastnosti

Biologicky podobný liek (alebo biosimilárny liek) je liek, ktorý je veľmi podobný inému biologickému lieku, ktorý už bol v EÚ uvedený na trh (tzv. referenčný liek)^{1,2}. Spoločnosti môžu uvádzať povolené biologicky podobné lieky na trh až po uplynutí obdobia na ochranu referenčného lieku na trhu (po 10 rokoch).

Keďže biologicky podobné lieky sú druhom biologických liekov, vzťahujú sa na ne všetky charakteristiky biologických liekov.

Vzhľadom na prirodzenú variabilitu biologického zdroja a na výrobný proces, ktorý je špecifický pre každého výrobcu, sa môžu vyskytnúť mierne rozdiely medzi biologicky podobným liekom a jeho referenčným liekom (tabuľka 1 a obrázok 3). Počas výroby sa vždy vykonávajú prísne kontroly s cieľom zabezpečiť, aby mierne rozdiely nemali vplyv na spôsob účinku lieku ani jeho bezpečnosť. Tieto rozdiely preto nie sú z hľadiska bezpečnosti ani účinnosti klinicky významné.

Tabuľka 1. Špecifické vlastnosti biologicky podobných liekov

Veľmi podobný referenčnému lieku	Biologicky podobný liek má veľmi podobné fyzikálne, chemické a biologické vlastnosti ako referenčný liek. V porovnaní s referenčným liekom sa môžu vyskytnúť mierne rozdiely, ktoré nie sú klinicky významné pre bezpečnosť alebo účinnosť.
Rozdiely v porovnaní s referenčným liekom nie sú klinicky významné	Neočakávajú sa žiadne rozdiely v klinickom účinku. Klinické štúdie, ktoré sú podkladom pre povolenie biologicky podobného lieku, potvrdzujú, že prípadné rozdiely nebudú mať vplyv na bezpečnosť a účinnosť.
Variabilita biologicky podobného lieku sa udržiava v prísnom rozmedzí	Mierna variabilita biologicky podobného lieku je povolená len vtedy, keď z vedeckých dôkazov vyplýva, že neovplyvní bezpečnosť a účinnosť. Rozsah variability povolený pre biologicky podobný liek je rovnaký ako povolený rozsah variability medzi šaržami referenčného lieku. To sa dosiahne spoľahlivým výrobným procesom, ktorého cieľom je zabezpečiť, aby všetky šarže lieku mali preukázanú kvalitu.
Rovnaké prísne normy kvality, bezpečnosti a účinnosti	Biologicky podobné lieky sa povoľujú podľa rovnakých prísnych noriem kvality, bezpečnosti a účinnosti, aké platia pre každý iný liek.

Keď je účinnou látkou proteín, biologicky podobný liek aj referenčný liek musia obsahovať rovnaký proteín (t. j. sekvenciu aminokyselín) a musia mať rovnakú 3D štruktúru (skladanie proteínu). Sekvencia aminokyselín a skladanie sú hlavnými faktormi, ktoré sú rozhodujúce z hľadiska biologického účinku, ktorý musí byť v prípade biologicky podobného lieku aj referenčného lieku rovnaký.

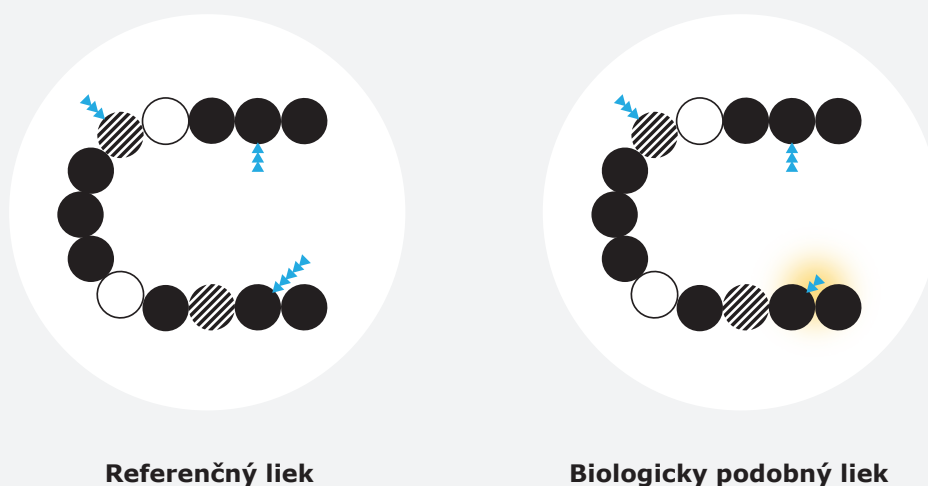
Pokiaľ ide o hotový liek, biologicky podobný liek aj referenčný liek musia mať rovnaké dávkovanie a rovnaký spôsob podávania. Môžu byť povolené

určité rozdiely, ak nemajú žiadny vplyv na bezpečnosť a účinnosť – napríklad rozdiely v zložení lieku (napr. pomocné látky), vo forme (napr. prášok na rozpustenie vo vode v porovnaní s predpripraveným roztokom na injekciu) a v aplikátore (napr. typ injekčného pera).

V súčasnosti veľká väčšina biologicky podobných liekov povolených v EÚ obsahuje ako účinné látky proteíny. V tabuľke 2 sú uvedené triedy biologických liekov, pre ktoré boli v EÚ povolené biologicky podobné lieky.

Obrázok 3. Príklad variability medzi biologicky podobným liekom a referenčným liekom

Variabilita (označená žltou) medzi biologicky podobným liekom a referenčným liekom je porovnateľná s variabilitou, ktorá sa môže vyskytnúť medzi rôznymi šaržami toho istého biologického lieku (obrázok 2). Môže byť povolená mierna variabilita, napr. pri glykozylácii (označená malými modrými trojuholníkmi), zatiaľ čo sekvencia aminokyselín v proteíne (označená krúžkami) a biologický účinok sú rovnaké.



Tabuľka 2. Triedy biologických liekov, pre ktoré je v súčasnosti v EÚ povolený biologicky podobný liek

Triedy biologických liekov	Biologicky podobný liek povolený v EÚ (09/2019)
Polysacharidy	
Nízkomolekulárne heparíny	▶ Enoxaparín sodný
Proteíny	
Rastové faktory	▶ Epoetín ▶ Filgrastim ▶ pegfilgrastím
Hormóny	▶ Folitropín alfa ▶ Inzulín glargín ▶ Somatropín (rastový hormón) ▶ Teriparatid ▶ Inzulín lispro
Fúzne proteíny	▶ Etanercept

Triedy biologických liekov	Biologicky podobný liek povolený v EÚ (09/2019)
Proteíny	
Monoklonálne protilátky	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Prečo sa biologicky podobné lieky nepovažujú za generické lieky

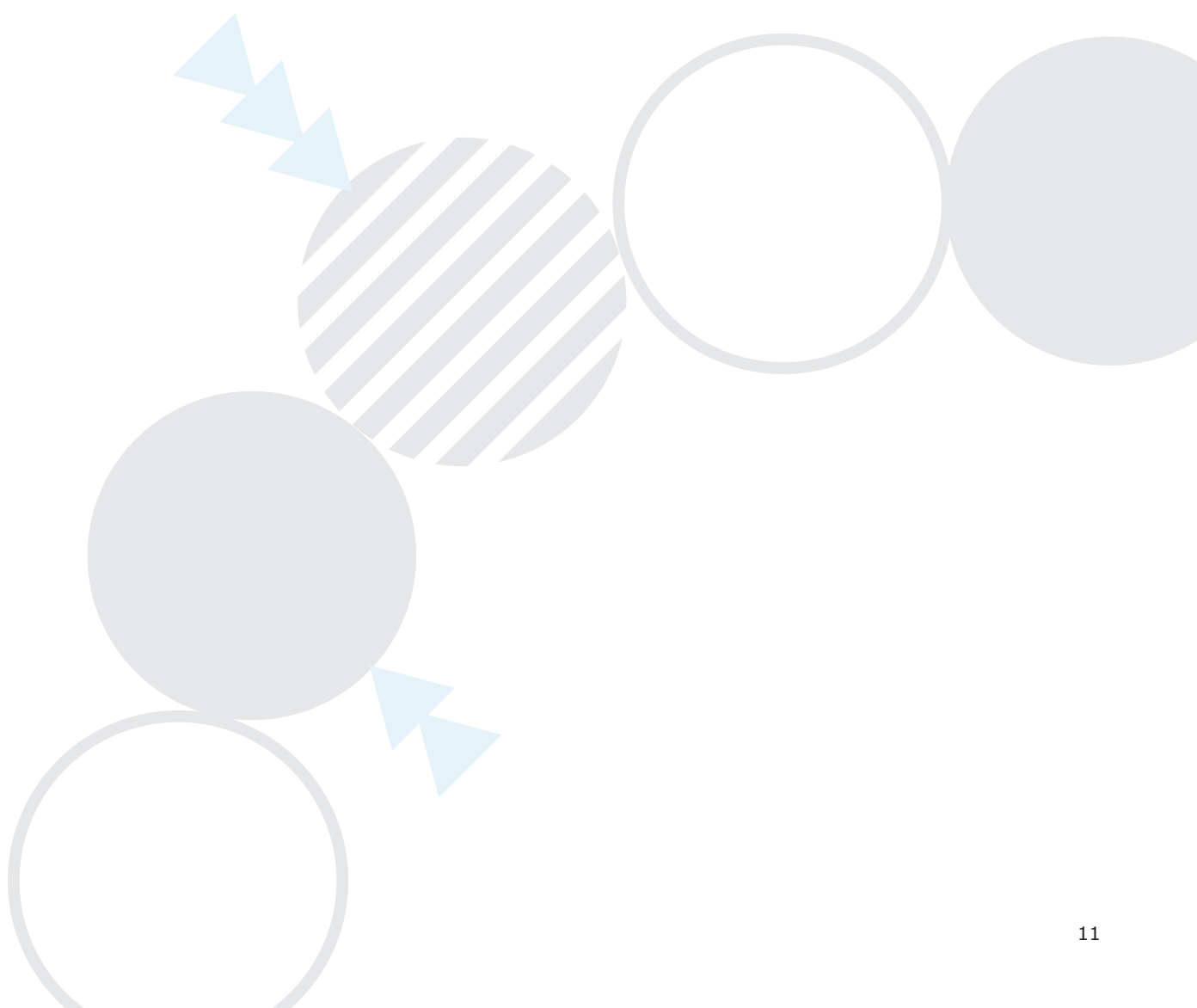
Biologicky podobný liek sa nepovažuje za generikum biologického lieku. Dôvodom je väčšinou to, že prirodzená variabilita a zložitejšia výroba biologických liekov neumožňujú presnú replikáciu molekulárnej mikroheterogenity.

Preto je na povolenie biologicky podobných liekov regulačnými orgánmi potrebných viac štúdií než v prípade generík, aby sa zabezpečilo, že mierne rozdiely nebudú ovplyvňovať bezpečnosť ani účinnosť. V tabuľke 3 je uvedené porovnanie vývoja a charakteristických vlastností generických liekov a biologicky podobných liekov.

Tabuľka 3. Porovnanie vývoja a charakteristických vlastností generických liekov a biologicky podobných liekov

Generický liek	Biologicky podobný liek
Zvyčajne sa vyrába chemickou syntézou	Získava sa z biologického zdroja
Zvyčajne možno získať presne tú istú molekulu	Vďaka jedinečným metódam výroby biologicky podobných liekov a prirodzenej biologickej variabilite možno reprodukovať molekulu s vysokým stupňom podobnosti
Väčšinou menšie, ľahšie charakterizovateľné molekuly	Zvyčajne väčšie, štrukturálne zložitejšie molekuly, ktorých charakterizácia si vyžaduje viacero technológií
Požiadavky na úplné údaje týkajúce sa farmaceutickej kvality	Požiadavky na úplné údaje týkajúce sa farmaceutickej kvality a ďalšie štúdie kvality, v ktorých sa porovnáva štruktúra a biologický účinok biologicky podobného lieku s referenčným liekom

Generický liek	Biologicky podobný liek
Vývoj na základe preukázania biologickej rovnocennosti (t. j. že generický a referenčný liek za podobných podmienok uvoľňujú liečivo do tela rovnakou rýchlosťou a v rovnakej miere)	Vývoj na základe preukázania biologickej podobnosti použitím štúdií porovnateľnosti (komplexné vzájomné porovnanie biologicky podobného lieku s referenčným liekom s cieľom preukázať vysokú podobnosť chemickej štruktúry, biologickej funkcie, účinnosti, bezpečnosti a imunogenicity)
Požiadavky na klinické údaje zahŕňajú najmä farmakokinetické štúdie biologickej rovnocennosti	Okrem porovnávacích farmakokinetických a farmakodynamických štúdií môžu byť potrebné údaje o bezpečnosti a účinnosti, najmä v prípade zložitejších biologických liekov
Liek sa môže na základe preukázanej biologickej rovnocennosti povoliť pre všetky indikácie, pre ktoré je povolený referenčný liek, bez potreby ďalších klinických údajov	Pri každej indikácii sa musí preukázať účinnosť a bezpečnosť. Zvyčajne však nie je potrebné vykonať s biologicky podobným liekom potvrdzujúce klinické skúšania pri každej indikácii, ktorá bola schválená pre referenčný liek. Po preukázaní biologickej podobnosti možno údaje extrapolovať na ďalšie indikácie, ak dostupné vedecké dôkazy pokrývajú všetky špecifické aspekty týchto indikácií



Vývoj a povoľovanie biologicky podobných liekov v EÚ

Robustný regulačný rámec pre biologicky podobné lieky

Povoľovanie liekov v EÚ sa opiera o pevný právny rámec, ktorého súčasťou je od roku 2004 osobitný spôsob povoľovania biologicky podobných liekov. EÚ je priekopníkom v regulácii biologicky podobných liekov od povolenia prvého takéhoto lieku (rastového hormónu somatropínu) v roku 2006. Odvtedy bolo v EÚ povolených najviac biologicky podobných liekov na svete, a preto sú tu k dispozícii najrozsiahlejšie skúsenosti s ich používaním a bezpečnosťou.

EMA priebežne vydáva vedecké usmernenia s cieľom pomôcť subjektom vyvíjajúcim lieky dodržiavať prísne regulačné požiadavky na povolenie biologicky podobných liekov. Tieto usmernenia sa aktualizovali tak, aby sa udržal krok s rýchlym pokrokom v biotechnológii a v analytických vedách a zohľadnili sa narastajúce skúsenosti s klinickým používaním.

Odborné znalosti získané za posledných desať rokov umožňujú regulačným orgánom v EÚ spájať poznatky získané na základe skúseností s pôvodnou vedeckou koncepciou. To prispelo k vytvoreniu súčasných požiadaviek na schvaľovanie.

Proces schvaľovania biologicky podobných liekov v EÚ

Všetky lieky vyrobené biotechnologicky a lieky na špecifické indikácie (napr. rakovinu, neurodegeneratívne a autoimunitné ochorenia) musia byť v EÚ povolené prostredníctvom EMA (tzv. centralizovaným postupom). Takmer všetky biologicky podobné lieky povolené na používanie v EÚ boli schválené centrálnou, keďže sa na ich

výrobu používa biotechnológia. Niektoré biologicky podobné lieky môžu byť povolené na národnej úrovni, napríklad niektoré nízkomolekulárne heparíny získané z črevnej sliznice ošípaných.

Keď farmaceutická spoločnosť predloží EMA žiadosť o povolenie na uvedenie lieku na trh, vedecké výbory EMA pre lieky na humánne použitie a pre bezpečnosť liekov (CHMP a PRAC), ako aj odborníci EÚ v oblasti biologických liekov (pracovná skupina pre biologické lieky) a špecialisti na biologicky podobné lieky (pracovná skupina pre biologicky podobné lieky) predložené údaje vyhodnotia.

EMA predložené údaje preskúma a vydá vedecké stanovisko, ktoré sa následne zašle Európskej komisii, ktorá nakoniec udelí povolenie na uvedenie na trh platné v celej EÚ.

Požiadavky na údaje pre schválenie lieku: vedecky zostavený balíček

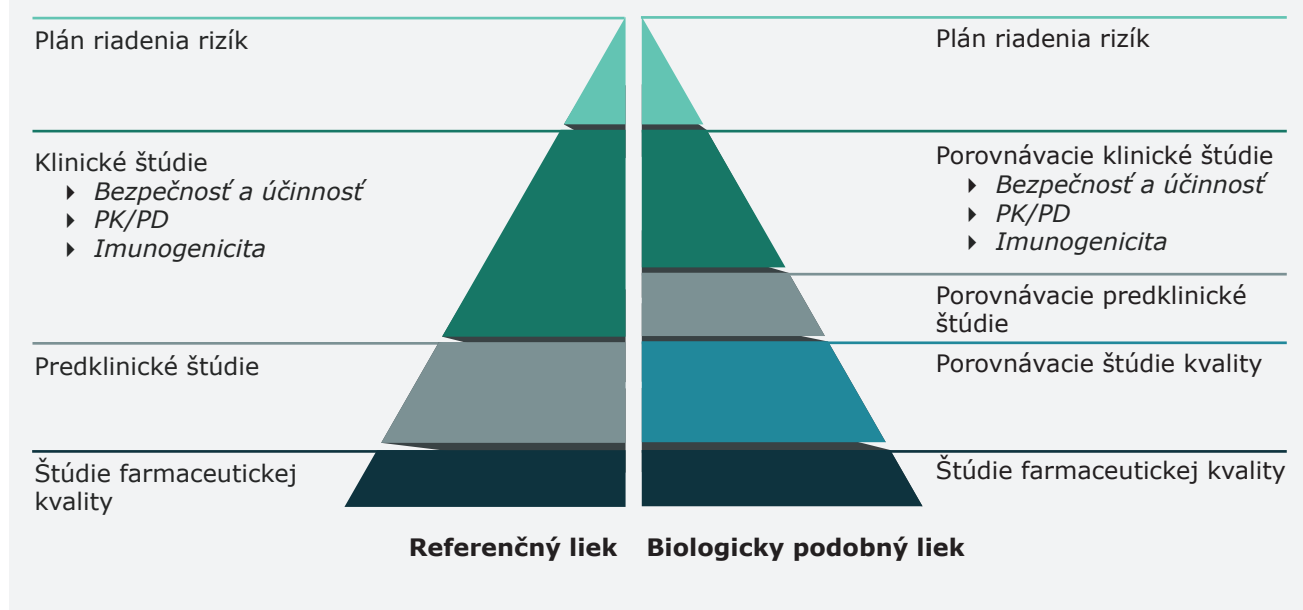
Lieky sa povolia, keď sa v štúdiách o ich farmaceutickej kvalite, bezpečnosti a účinnosti presvedčivo preukázalo, že prínosy lieku prevyšujú riziká (tzv. pozitívny pomer prínosov a rizík). V prípade každého biologického lieku s novou účinnou látkou sa pozitívny pomer prínosov a rizík určí najmä na základe dôkazov o bezpečnosti a účinnosti získaných zo základných skúšaní na ľuďoch (obrázok 4) podložených presvedčivými údajmi o farmaceutickej kvalite a predklinickými údajmi.

V prípade biologicky podobných liekov je pozitívny pomer prínosov a rizík založený na preukázaní biologickej podobnosti, t. j. že liečivo je vysoko podobné liečivu referenčného lieku (obrázok 4). To sa dosiahne prostredníctvom komplexných štúdií porovnateľnosti s referenčným liekom (obrázok 5) a na základe presvedčivých údajov o farmaceutickej kvalite. Vďaka preukázaniu vysokej podobnosti

s referenčným liekom sa v prípade biologicky podobného lieku možno vo veľkej miere oprieť o skúsenosti s účinnosťou a bezpečnosťou získané s referenčným liekom.

Prehľad vývoja biologicky podobných liekov v porovnaní s vývojom referenčných liekov je uvedený v tabuľke 4.

Obrázok 4. Porovnanie požiadaviek na údaje pre povolenie biologicky podobného lieku s požiadavkami v prípade referenčného lieku



Predklinické a klinické údaje potrebné na povolenie biologicky podobného lieku sa odlišujú od údajov potrebných v prípade biologického lieku s novou účinnou látkou.

Dôvodom je to, že po preukázaní biologickej podobnosti sa v prípade biologicky podobného lieku možno spoľahnúť na skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou získané s referenčným liekom.

Tabuľka 4. Prehľad vývoja biologicky podobného lieku v porovnaní s referenčným liekom

Biologický liek s novou účinnou látkou (napr. referenčný liek)	Biologicky podobný liek
Žiadne predchádzajúce poznatky o bezpečnosti a účinnosti	Stavia sa na poznatkoch o bezpečnosti a účinnosti z rokov klinického používania referenčného lieku
Cieľom vývoja je preukázať bezpečnosť a účinnosť priamo u pacientov	Cieľom vývoja je preukázať porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť stanovením biologickej podobnosti
Štúdie porovnateľnosti len v prípade výrobných zmien počas vývoja (napr. výroba väčších šarží pre klinické skúšania)	Komplexné štúdie porovnateľnosti s referenčným liekom
Úplné predklinické údaje (farmakológia a toxikológia)	Množstvo predklinických údajov je určené na základe výsledku štúdií kvality
Konvenčné klinické skúšania na preukázanie účinnosti a bezpečnosti vo všetkých deklarovaných terapeutických indikáciách	Porovnávacie klinické skúšania na vylúčenie klinicky významných rozdielov
Skúšania, pri ktorých sa na preukázanie prínosu uskutočňuje najmä porovnanie s placebom alebo so súčasnou štandardnou liečbou s použitím tzv. tvrdých koncových ukazovateľov (napr. dlhodobý výsledok, mortalita, štrukturálne poškodenie) a príslušnej populácie pacientov	Skúšania, ktorých cieľom je najmä preukázanie klinickej rovnocennosti s referenčným liekom použitím citlivých koncových ukazovateľov v populácii, v ktorej sa môžu zistiť rozdiely v klinickom účinku súvisiace s liekom
Pozitívny pomer prínosov a rizík stanovený najmä na základe štúdií bezpečnosti a účinnosti v určenej populácii	Pozitívny pomer prínosov a rizík na základe preukázania biologickej podobnosti (s použitím štúdií porovnateľnosti)

Rovnaké normy farmaceutickej kvality pre všetky lieky

Spoločnosti vyvíjajúce lieky v EÚ vrátane biologicky podobných liekov musia na základe veľkého množstva údajov preukázať, že liek sa vyrába podľa schválených noriem a je vhodný na určené klinické použitie (tzv. farmaceutická kvalita).

Štúdie na preukázanie farmaceutickej kvality by mali poskytnúť podrobné údaje o:

- ▶ štruktúrálnej charakterizácii a ďalších fyzikálno-chemických vlastnostiach,
- ▶ čistote (stopy rezíduí z výrobného procesu sa musia kontrolovať a nesmú prekročiť prijateľnú mieru),
- ▶ biologickom účinku,
- ▶ pomocných látkach a východiskových materiáloch,
- ▶ sile a zložení,
- ▶ kontrole výrobného procesu (s cieľom zabezpečiť, že liečivo a hotový liek zodpovedajú akceptovaným limitom pre technické špecifikácie),
- ▶ stabilite liečiva a hotového lieku v priebehu času použiteľnosti za vymedzených podmienok uchovávania.

Štúdie porovnateľnosti: základ vývoja biologicky podobných liekov

Vývoj biologicky podobných liekov je vo veľkej miere založený na tzv. štúdiách porovnateľnosti, ktorých cieľom je stanoviť biologickú podobnosť s referenčným liekom. To zahŕňa komplexné vzájomné porovnanie biologicky podobného lieku a referenčného lieku (obrázok 5).

Porovnateľnosť sa chápe ako proces zložený z niekoľkých krokov, ktorý je prispôbený každému lieku (obrázok 5); poznatky z pôvodných štúdií porovnateľnosti kvality¹ (1. krok) sa použijú na stanovenie rozsahu a druhu predklinických (2. krok) a klinických štúdií² (3. krok) potrebných v ďalšom kroku vývoja, vždy s cieľom vylúčiť rozdiely v klinickom účinku medzi biologicky podobným liekom a referenčným liekom.

Porovnateľnosť je zavedený vedecký princíp v oblasti regulačného výskumu: v komplexných porovnávacích štúdiách kvality sa preukazuje, že fyzikálno-chemické vlastnosti a biologický účinok sú vysoko podobné.

V porovnávacích klinických a predklinických štúdiách, ktoré sú podkladom pre povolenie biologicky podobného lieku, sa vylúčia rozdiely, ktoré môžu ovplyvniť bezpečnosť a účinnosť lieku.

1. krok Porovnávacie štúdie kvality

V štúdiách *in vitro* sa porovnáva štruktúra a biologická funkcia proteínu použitím citlivých techník, ktoré sú schopné odhaliť aj malé, klinicky významné rozdiely medzi biologicky podobným liekom a jeho referenčným liekom. Tieto štúdie sú na zistenie takýchto rozdielov oveľa citlivejšie než klinické skúšania, pretože medzi ľudskými účastníkmi klinického skúšania sa často vyskytuje variabilita. Rozdiely, ktoré môžu ovplyvniť klinickú bezpečnosť, účinnosť alebo imunogenicitu, sa musia ďalej skúmať (napr. v porovnávacích predklinických alebo klinických štúdiách, 2. A 3. krok).

2. krok Porovnávacie predklinické štúdie

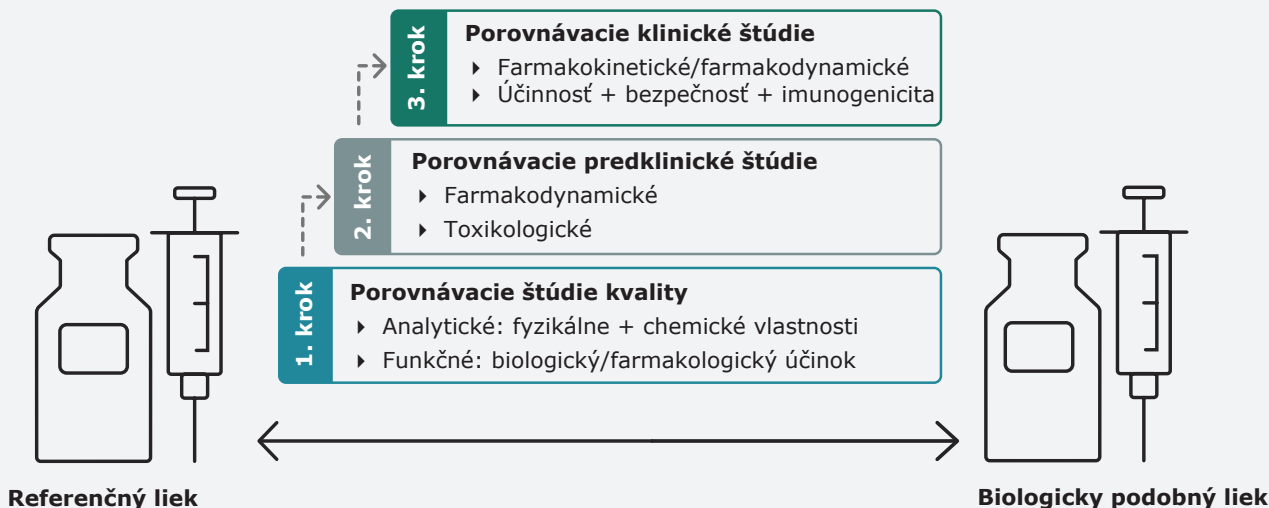
K týmto štúdiám patria farmakodynamické štúdie *in vitro*, v ktorých sa skúma viazanie a aktivácia

(alebo inhibícia) fyziologických cieľov a okamžité fyziologické účinky v bunkách. Farmakodynamické štúdie *in vivo* (zvieracie modely) sa vykonávajú len v prípade, že nie je k dispozícii žiadny vhodný model *in vitro*. Toxikologické štúdie *in vivo* sú potrebné len v určitých prípadoch, napríklad keď sa biologicky podobný liek vytvára v novom druhu bunky alebo organizmu, alebo keď zloženie zahŕňa nové pomocné látky, ktoré sa predtým nepoužívali.

3. krok Porovnávacie klinické štúdie

Cieľom štúdií na ľuďoch nie je preukázať bezpečnosť a účinnosť u pacientov, pretože tie sa už stanovili v prípade referenčného lieku. Klinické skúšania sú prispôbované tak, aby potvrdili biologickú podobnosť a poskytli odpovede na akékoľvek otázky, ktoré sa možno nevyriešili v predchádzajúcich analytických alebo funkčných štúdiách.

Obrázok 5. Vývoj biologicky podobného lieku je komparatívny a skladá sa z niekoľkých krokov



Schvaľovanie biologicky podobných liekov je založené na existujúcich vedeckých poznatkoch o bezpečnosti a účinnosti referenčného lieku získaných počas jeho klinického používania, a preto je potrebných menej klinických údajov.

Z vedeckého a regulačného hľadiska sa nemusí zopakovať celý program klinického vývoja referenčného lieku. To znamená, že pacienti a zdraví dobrovoľníci nebudú musieť podstúpiť nepotrebné klinické skúšania.

Porovnateľnosť: vedecký princíp bežne používaný pri zmenách vo výrobe liekov, ktoré sú na trhu

Porovnateľnosť nie je nová regulačná koncepcia, ale zavedený vedecký princíp, ktorý sa pri výrobe liekov vyrábaných biotechnológiou^{3,4,5} používa už niekoľko

desaťročí. Je pravdepodobné, že spoločnosti vyrábajúce biologické lieky výrobný proces počas komerčného života lieku niekoľkokrát upraví alebo zlepšia (napr. zvýšením rozsahu výroby). Porovnaním šarží pred zmenou vo výrobe a po nej sa zabezpečí konzistentnosť, takže nenastanú žiadne zmeny v bezpečnosti ani účinnosti.

Zmenu vo výrobnom procese musia vždy schváliť regulačné orgány. Rozsah štúdií porovnateľnosti, ktoré sa musia vykonať pri zmene vo výrobe biologického lieku, bude závisieť od očakávaného vplyvu na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku. Väčšinou stačia analytické a funkčné údaje, pričom klinické skúšania na preukázanie bezpečnosti a účinnosti nie sú potrebné (tabuľka 5, scenáre 1 a 2). Klinické skúšania sú potrebné len v prípade, že sa predpokladá vplyv na bezpečnosť a účinnosť (scenár 3).

Tabuľka 5. Štúdie porovnateľnosti potrebné pri zmenách vo výrobnom procese lieku vyrábaného biotechnológiou

Druh zmeny vo výrobe	Očakávaný vplyv	Potrebné štúdie porovnateľnosti
1. Menšia zmena (napr. pridanie citlivejšej metódy testovania na charakterizovanie účinnej látky)	Neovplyvní farmaceutickú kvalitu lieku (žiadny vplyv na špecifikácie lieku)	Obmedzené fyzikálno-chemické štúdie, v ktorých sa porovnávajú šarže pred zmenou a po nej
2. Významná zmena (napr. zmeny v bunkovom systéme používanom na výrobu účinnej látky)	Môže ovplyvniť charakteristiky alebo špecifikácie lieku, ale neočakáva sa, že ovplyvní bezpečnosť alebo účinnosť	Komplexné fyzikálno-chemické a funkčné štúdie <i>in vitro</i>
3. Veľká zmena (napr. určité zmeny v zložení lieku)	Môže ovplyvniť bezpečnosť alebo účinnosť	Komplexné fyzikálno-chemické a funkčné štúdie <i>in vitro</i> , v prípade potreby doplnené predklinickými a klinickými štúdiami

V prípade väčšiny bežne používaných biologických liekov, ktoré sú na trhu, došlo k niekoľkým zmenám vo výrobnom procese, ktoré často vedú k menším rozdielom oproti pôvodne schválenej verzii alebo verzii použitej pri klinických skúšaní predložených na účely povolenia.

Regulačné orgány majú rozsiahle skúsenosti, ktoré im umožňujú dospieť k záveru, že takéto rozdiely neovplyvnia kvalitu, bezpečnosť a ani účinnosť lieku.

Cieľom porovnávacích skúšaní je potvrdiť biologickú podobnosť a klinický účinok

Porovnanie biologicky podobného lieku s referenčným liekom zahŕňa rozsiahle štúdie porovnateľnosti na posúdenie akéhokoľvek možného vplyvu na bezpečnosť a účinnosť. Tento prístup je rovnaký ako v prípade, keď sa uskutočnia veľké zmeny v procese výroby lieku vyrábaného biotechnológiou (scenár 3 v tabuľke 5).

Klinické skúšania s biologicky podobnými liekmi nemusia zahŕňať všetky základné štúdie vykonané s referenčným liekom na preukázanie bezpečnosti a účinnosti u ľudí.

Cieľom porovnávacích klinických skúšaní je vylúčiť klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi biologicky podobným liekom a referenčným liekom a potvrdiť biologickú podobnosť.

Pri návrhu porovnávacích klinických skúšaní treba vziať do úvahy určité kľúčové aspekty:

- ▶ Cieľom je vylúčiť možné rozdiely týkajúce sa lieku, ktoré by mohli ovplyvniť farmakokinetiku

(PK), účinnosť alebo bezpečnosť vrátane imunogenicity.

- ▶ Farmakokinetické štúdie by sa mali uskutočniť u homogénnej a citlivej populácie (zdraví dobrovoľníci alebo pacienti), aby sa dali zistiť akékoľvek možné rozdiely medzi biologicky podobným liekom a jeho referenčným liekom. Zdraví dobrovoľníci môžu byť vybraní v prípade, že predstavujú najvhodnejšiu populáciu na zistenie takýchto rozdielov a toxicita porovnávaných liekov nevyvoláva obavy.
- ▶ Na porovnanie farmakologických účinkov by sa mal zvoliť citlivý koncový ukazovateľ, ktorý umožní zistiť rozdiely špecifické pre liek.
- ▶ Koncové ukazovatele, na základe ktorých sa meria farmakodynamický účinok (farmakodynamické koncové ukazovatele), sa môžu použiť v prípade, že sú k dispozícii a sú relevantné pre klinický účinok lieku. V mnohých podmienkach sú tieto koncové ukazovatele citlivejšie pri zisťovaní možných rozdielov medzi biologicky podobným liekom a referenčným liekom než klinické výsledky. Farmakodynamické koncové ukazovatele sú zvyčajne založené na laboratórnych testoch. Môže ísť napríklad o:
 - ▶ rýchlosť infúzie glukózy v štúdiu kontroly glukózy (glucose clamp) v prípade biologicky podobných inzulínov (namiesto meraní HbA1c alebo dlhodobých následkov diabetu),
 - ▶ absolútny počet neutrofilov v prípade biologicky podobného faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (namiesto počtu závažných infekcií),
 - ▶ počet oocytov získaných počas oplodnenia *in vitro* v prípade biologicky podobného folikulostimulačného hormónu (namiesto gravidít alebo živonarodených detí).

- ▶ Ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné farmakodynamické koncové ukazovatele,

zvyčajne je potrebné skúšanie klinickej účinnosti, v ktorom sa porovná biologicky podobný liek s referenčným liekom. Takáto štúdia by mala mať štatistickú silu, mala by byť randomizovaná, s paralelnou skupinou, preferenčne dvojito zaslepená a mala by použiť koncové ukazovatele účinnosti.

- ▶ Tieto koncové ukazovatele by mali prednostne merať farmakologický účinok lieku, pričom by mali byť menej ovplyvnené faktormi súvisiacimi s pacientom alebo ochorením. Pre primárny koncový ukazovateľ účinnosti by sa mali zvoliť primerané hranice rovnocennosti. Hranice sa stanovujú na základe poznatkov o účinnosti referenčného lieku, ako aj na základe klinického úsudku. Hranice rovnocennosti sú stanovené konkrétne pre skúmanú indikáciu a závisia od zvoleného koncového ukazovateľa. Mali by

predstavovať najväčší rozdiel v účinnosti, ktorý by v klinickej praxi nemal žiadny vplyv; rozdiely v liečbe v tomto rozsahu by tak boli prijateľné, pretože by nemali žiadny klinický význam. Zásady voľby hraníc rovnocennosti nie sú špecifické pre testovanie biologicky podobných liekov: bežne sa používajú pri klinických skúšaníach, keď sa porovnávajú liečebné alternatívy, alebo keď sa porovnáva ten istý liek pred zmenami a po zmenách vo výrobe, ktoré môžu mať klinický vplyv³.

- ▶ Tak, ako v prípade všetkých klinických skúšaní, musia byť splnené právne požiadavky (napr. požiadavky správnej klinickej praxe).

Rozsah klinických štúdií potrebných na schválenie závisí od niekoľkých faktorov vrátane faktorov uvedených v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Faktory ovplyvňujúce počet klinických štúdií potrebných na schválenie a ich druhy

Určujúci faktor	Dôvod variabilného množstva/druhu údajov
Komplexnosť molekuly a dostupnosť údajov o porovnateľnosti	<p>V prípade jednoduchších molekúl s preukázaným účinkom (napr. filgrastim) a keď sú porovnávacie údaje o kvalite spoľahlivé, môže postačovať porovnanie účinku biologicky podobného lieku a referenčného lieku na základe farmakokinetických a farmakodynamických štúdií u zdravých dobrovoľníkov.</p> <p>Aj keď sú v prípade väčších molekúl (napr. monoklonálne protilátky) predložené spoľahlivé údaje o kvalite a porovnateľnosti <i>in vitro</i>, zvyčajne je potrebná porovnávacia štúdia u pacientov s použitím bežného koncového ukazovateľa klinickej účinnosti.</p>
Dostupnosť farmakodynamického koncového ukazovateľa, ktorý koreluje s účinnosťou	Ak farmakodynamický koncový ukazovateľ koreluje s klinickým prínosom, bežné koncové ukazovatele klinickej účinnosti nie sú zvyčajne potrebné.
Obavy týkajúce sa bezpečnosti referenčného lieku alebo farmakologickej skupiny.	Údaje o bezpečnosti sa zbierajú v priebehu celého programu klinického vývoja, a to aj počas farmakokinetických a farmakodynamických štúdií. Množstvo údajov zvyčajne závisí od druhu obáv spojených s bezpečnosťou, ktoré sa zistili v prípade referenčného lieku, a od ich závažnosti. Ak sú funkčné, analytické, farmakokinetické, farmakodynamické údaje a údaje o porovnateľnej účinnosti spoľahlivé, možno v zásade očakávať, že sa nežiaduce účinky súvisiace s farmakologickým účinkom vyskytnú v podobnej frekvencii v prípade biologicky podobného lieku aj referenčného lieku.

Určujúci faktor	Dôvod variabilného množstva/druhu údajov
Potenciál imunogenicity	Prvým krokom pri posudzovaní potenciálu imunogenicity sú analytické štúdie. Preto sú zvyčajne potrebné klinické údaje o imunogenicitě, pričom štúdie na zvieratách majú pre predvídanie imunitnej odpovede u ľudí obmedzenú hodnotu.
Možnosť extrapolácie na ďalšie indikácie	Indikácie referenčného lieku sa môžu schváliť pre biologicky podobný liek aj bez špecifických klinických údajov o biologicky podobnom lieku (tzv. extrapolácia indikácií). To je prijateľné, ak sa na základe všetkých vedeckých dôkazov dostupných zo štúdií porovnateľnosti preukáže biologická podobnosť a môžu sa objasniť konkrétne aspekty extrapolovanej indikácie (napr. spôsob účinku, potenciálne jedinečné aspekty týkajúce sa bezpečnosti alebo imunogenicity). Extrapolácia údajov na iné indikácie vždy vychádza zo spoľahlivých fyzikálno-chemických štúdií a štúdií <i>in vitro</i> , prostredníctvom ktorých sa posudzujú všetky možné mechanizmy účinku.

Imunogenicita

V prípade biologických liekov sa vždy skúma imunogenicita^{6,7}. Dôvodom je prirodzená schopnosť proteínov a iných biologických liekov spôsobiť nežiaducu imunitnú odpoveď, ktorá by mohla v zriedkavých prípadoch viesť k závažnému nežiaducemu účinku (napr. K anafylaxii alebo oneskorenej precitlivenosti) alebo zníženej účinnosti.

Kľúčové úvahy týkajúce sa potenciálnej imunogenicity biologických liekov

Hoci by imunogenicita mohla predstavovať potenciálne riziko v prípade všetkých biologických liekov, treba zvážiť niekoľko dôležitých bodov:

Imunogenicita sama osebe nie je bezpečnostným rizikom

Závažné reakcie spôsobené zvýšenou imunitnou odpoveďou sú veľmi zriedkavé a imunitná odpoveď proti biologickému lieku väčšinou nie je spojená s klinickými dôsledkami (napr. protilátky proti lieku môžu byť prechodné).

Povaha imunitných odpovedí závisí od mnohých faktorov

Imunogenicitu môžu ovplyvniť charakteristiky lieku (napr. počas nevhodného uchovávaní alebo prepravy sa môžu vyskytnúť zmeny v štruktúre proteínu, alebo môžu proteíny vytvárať agregáty), ale aj faktory súvisiace s liečbou (napr. pri podkožnom versus vnútrožilovom podaní, alebo pri kontinuálnom versus prerušovanom liečebnom režime sa riziko môže líšiť) a faktory súvisiace s pacientom alebo ochorením (napr. vek, genetický a imunitný stav alebo súbežná liečba).

Škodlivá imunogenita po zmenách vo výrobe alebo zmene lieku nie je pravdepodobná

Veľa biologických liekov je určených na dlhodobú liečbu chronických ochorení, a preto môže pacient v priebehu času užívať biologické lieky s miernymi rozdielmi.

Zo skúseností vyplýva, že škodlivá imunitná odpoveď nie je po zmene procesu výroby biologického lieku pravdepodobná, pretože v štúdiách porovnateľnosti sa preukazuje, že šarža z nového procesu má rovnakú kvalitu a neobsahuje nečistoty ani zhluky, ktoré môžu vyvolať imunogenicitu⁸.

Takisto neexistuje žiadny dôvod domnievať sa, že po zmene medzi vysoko podobnými biologickými liekmi treba očakávať škodlivú imunogenicitu⁸.

Po uvedení lieku na trh sa vždy monitoruje imunogenita

Regulačné orgány vždy monitorujú imunogenicitu biologických liekov po ich uvedení na trh. To je mimoriadne dôležité na zistenie zriedkavých imunitných odpovedí, ktoré sa môžu zistiť len po dlhom období sledovania u väčšieho počtu pacientov.

Údaje o imunogenite potrebné na povolenie biologicky podobného lieku na trh

V prípade biologických liekov sa zvyčajne požadujú klinické štúdie imunogenicity. V prípade monoklonálnych protilátok sa požadujú vždy, keďže je ťažšie predpovedať výskyt nechcenej imunogenicity, povahu imunitnej odpovede alebo klinické následky. V takýchto štúdiách sa skúmajú krátkodobé imunitné odpovede (napr. reakcie súvisiace s infúziou), ako aj dlhodobé imunitné odpovede (napr. oneskorené reakcie v dôsledku vyvíjajúcej sa imunitnej odpovede).

Údaje o imunogenite požadované pre schválenie lieku zahŕňajú incidenciu, titer a perzistenciu protilátok proti biologickému lieku (ADA), neutralizačné testy (pretože neutralizačné protilátky môžu znížiť účinok lieku), posúdenie klinického vplyvu a opatrenia na riadenie potenciálneho rizika imunogenicity (napr. špeciálne monitorovanie nežiaducich účinkov sprostredkovaných imunitným systémom alebo užívanie súbežnej liečby na zmiernenie reakcií na infúziu).

Množstvo a druh údajov budú zvyčajne závisieť od niekoľkých faktorov vrátane:

- ▶ druhu biologického lieku a jeho určeného použitia,
- ▶ charakteristík lieku: veľká väčšina štúdií imunogenicity sa zameriava na to, ako môžu rozdiely na úrovni lieku ovplyvniť imunitnú odpoveď. To zahŕňa preskúmanie zmien štruktúry alebo miernej variability proteínu (mikroheterogenity), alebo ako by sa mohlo v dôsledku zložiek odvodených z formulácie alebo obalu vyskytnúť zhlukovanie proteínu.
- ▶ predchádzajúcich poznatkov o imunogenite: v prípade biologických liekov s nízkym profilom imunogenicity (napr. filgrastim) sú pacienti zvyčajne často testovaní na protilátky na začiatku a na konci klinickej štúdie, po čom nasleduje kratšie obdobie sledovania a bežné farmakovigilančné opatrenia na riadenie akéhokoľvek potenciálneho rizika. V prípadoch, keď sa zaznamenali klinicky významné imunogenické odpovede (napr. epoetíny), je testovanie imunogenicity častejšie, pacienti sa sledujú dlhšie s intenzívnejším klinickým monitorovaním a môžu byť potrebné špecifické štúdie po uvedení lieku na trh.

Extrapolácia

Ak je biologicky podobný liek vysoko podobný referenčnému lieku a vykazuje porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť pri jednej terapeutickej indikácii, údaje o bezpečnosti a účinnosti sa môžu extrapolovať na ďalšie indikácie schválené pre daný referenčný liek. To znamená, že pri určitých indikáciách je potrebných menej klinických skúšaní alebo sa nemusia uskutočniť vôbec žiadne skúšania s biologicky podobným liekom. Extrapolácia údajov na ďalšie indikácie je vždy podložená vedeckými dôkazmi získanými v rámci spoľahlivých štúdií porovnateľnosti (štúdie kvality, predklinické a klinické štúdie).

Extrapolácia je zavedený vedecký princíp, ktorý sa používa mnoho rokov⁹, napríklad vždy, keď výrobný proces biologického lieku s niekoľkými schválenými indikáciami prejde veľkými zmenami (napr. nový výrobný závod alebo vývoj nového zloženia). Možný vplyv týchto zmien na klinický účinok biologického lieku sa starostlivo hodnotí s použitím štúdií porovnateľnosti (najmä štúdie kvality a štúdie *in vitro*). Ak sú potrebné klinické štúdie, uskutočnia sa pri jednej relevantnej indikácii a na základe všetkých týchto údajov je zvyčajne možná extrapolácia na ďalšie indikácie.

Extrapolácia nie je nová koncepcia, ale zavedený vedecký princíp, ktorý sa bežne používa v prípade, že výrobný proces biologických liekov s niekoľkými schválenými indikáciami prejde veľkými zmenami.

Vo väčšine týchto prípadov regulačné orgány schvália výrobné zmeny na základe štúdií porovnateľnosti a klinické skúšania sa neopakujú pre všetky indikácie.

Kritériá extrapolácie

Pred schválením indikácie pre biologicky podobný liek na základe extrapolovaných údajov o bezpečnosti a účinnosti treba zvážiť dôležité faktory. Patrí k nim:

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku liečiva by mal byť v pôvodnej aj extrapolovanej indikácii sprostredkovaný rovnakým receptorom (receptormi).

Ak je mechanizmus účinku liečiva zložitý a zahŕňa viac receptorov alebo väzbových miest (čo je časté v prípade monoklonálnych protilátok), môže byť ťažké stanoviť zapojenie každého receptora alebo väzbového miesta do každej indikácie. V tomto prípade budú na preukázanie toho, že biologicky podobný liek a referenčný liek sa budú správať pri extrapolovanej indikácii podobne, potrebné ďalšie štúdie (predklinické alebo klinické).

Relevantná skúmaná populácia

V komplexných štúdiách porovnateľnosti sa musí preukázať, že biologicky podobný liek je pri hlavnej indikácii vysoko podobný referenčnému lieku (prostredníctvom údajov o bezpečnosti, účinnosti a imunogenicitě), a to v populácii, v ktorej sa môžu zistiť potenciálne rozdiely v klinickom účinku.

Extrapolácia v rôznych klinických podmienkach

Údaje o danej indikácii (napr. reumatoidná artritída) nemusia byť priamo aplikovateľné, pokiaľ ide o bezpečnosť alebo účinnosť, na indikáciu spadajúcu do inej terapeutickej oblasti, v ktorej môžu byť mechanizmus účinku, dávkovanie alebo farmakokinetika odlišné (napr. onkológia). V tomto prípade môžu byť potrebné ďalšie štúdie.

Extrapolácia údajov o bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti možno extrapolovať len vtedy, keď sa v prípade biologicky podobného lieku stanovil pri jednej terapeutickej indikácii porovnateľný profil bezpečnosti. Ak sa porovnateľnosť preukáže na štrukturálnej, funkčnej, farmakokinetickej a farmakodynamickej úrovni a účinnosť je porovnateľná, možno očakávať, že nežiaduce účinky v dôsledku farmakologického účinku biologicky podobného lieku budú rovnaké a budú sa vyskytovať podobne často.

Lekári predpisujúci liek môžu mať dôveru v používanie biologických liekov (vrátane biologicky podobných liekov) pri všetkých schválených indikáciách, keďže všetky indikácie lieku sa schvaľujú na základe vedeckých dôkazov.

Extrapolácia údajov o imunogenicitě

Extrapolácia údajov o imunogenicitě nie je automatická, pretože si vždy vyžaduje odôvodnenie. Je to preto, že imunogenicitu neurčujú len charakteristiky súvisiace s liekom. Treba vziať do úvahy aj faktory týkajúce sa pacientov (vek, stav imunity), ochorenia (komorbidity, súbežná liečba) alebo faktory súvisiace s liečbou (cesta podania, dĺžka vystavenia lieku).

Vedecké kritériá pre extrapoláciu údajov o účinnosti a bezpečnosti sú podporené vyše desaťročnými skúsenosťami s bezpečným a účinným používaním biologicky podobných liekov v EÚ.

Extrapolácia sa tiež opiera o rozsiahle skúsenosti regulačných orgánov s bežným hodnotením zmien vo výrobe biologických liekov, najčastejšie bez potreby opakovania klinických štúdií pri všetkých indikáciách.

Bezpečnosť biologicky podobných liekov

Všeobecné úvahy o bezpečnosti biologicky podobných liekov

Od zavedenia prvého biologicky podobného lieku do klinického používania v roku 2006 sa v EÚ povoľuje a bezpečne používa stále viac biologicky podobných liekov.

Okrem reakcií imunologickej povahy sa väčšina nežiaducich účinkov môže predpovedať na základe farmakologického účinku, pričom sa vyskytujú v prípade referenčného lieku aj biologicky podobného lieku (napr. vysoká hladina hemoglobínu pri použití epoetínov). Žiadny z vyše [50 biologicky podobných liekov](#), ktoré boli doteraz v EÚ povolené, nebol stiahnutý alebo pozastavený z dôvodov bezpečnosti alebo účinnosti.

Za posledných desať rokov sa pomocou systému monitorovania bezpečnosti zavedeného v EÚ neidentifikoval žiadny významný rozdiel v povahe, závažnosti alebo frekvencii nežiaducich účinkov medzi biologicky podobnými liekmi a ich referenčnými liekmi.

Monitorovanie bezpečnosti všetkých biologických liekov vrátane biologicky podobných liekov

Robustný regulačný rámec na zaistenie bezpečnosti pacientov

V EÚ je zavedený systém na monitorovanie nežiaducich účinkov, podávanie hlásení o nich, posudzovanie a predchádzanie nežiaducim účinkom, pre všetky lieky vrátane všetkých biologických liekov. Regulačné orgány priebežne hodnotia pomer prínosov a rizík všetkých liekov a prijímajú potrebné regulačné opatrenia (napr. uvedenie nových upozornení v informáciách o lieku alebo obmedzenie používania) na ochranu verejného zdravia.

Rovnaké monitorovanie bezpečnosti pre všetky biologické lieky

Na monitorovanie bezpečnosti biologicky podobných liekov sa vzťahujú rovnaké požiadavky ako na všetky biologické lieky¹⁰. Neexistuje žiadna špecifická požiadavka, ktorá by sa vzťahovala len na biologicky podobné lieky.

Vždy je zavedený plán na riadenie rizík

Spoločnosti, ktoré podávajú v EÚ žiadosť o povolenie na uvedenie lieku na trh, musia predložiť plán riadenia rizík pre každý nový liek vrátane biologických liekov. Plán riadenia rizík, ktorý je prispôbený každému lieku, zahŕňa farmakovigilančný plán a opatrenia na minimalizáciu rizík s cieľom identifikovať, charakterizovať a minimalizovať významné riziká lieku. Plán riadenia rizík biologicky podobného lieku je založený na poznatkoch a skúsenostiach získaných s referenčným liekom.

V prípade všetkých liekov povolených v EÚ môžu byť na riadenie konkrétneho rizika potrebné okrem podmienok používania uvedených v informáciách o lieku aj ďalšie opatrenia (napr. vzdelávacie brožúry, pohotovostné karty pre pacientov alebo zaradenie pacientov do registrov). Keď sa na referenčný liek vzťahuje ďalšie opatrenie (napr. vzdelávací materiál), malo by sa o ňom uvažovať aj v prípade biologicky podobného lieku.

Štúdie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh

Štúdie po uvedení lieku na trh umožňujú monitorovanie známych rizík, ako aj zistenie zriedkavých nežiaducich účinkov, ktoré sa objavia, až keď je počas dlhého obdobia liečený veľký počet pacientov. Preto môžu regulačné orgány v čase povoľovania uložiť spoločnosti povinnosť uskutočniť štúdiu bezpečnosti lieku po registrácii (post-authorisation safety study, PASS). To farmaceutickú spoločnosť takisto zaväzuje k tomu, aby štúdiu

zaregistrovala vo verejne dostupnom registri EU PAS: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kritériá pre rozhodnutie, či je potrebná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii, sú rovnaké pre všetky lieky vrátane biologicky podobných liekov a ich referenčných liekov. Ak sa pre referenčný liek vyžaduje štúdia PASS, zvyčajne sa bude vyžadovať aj pre biologicky podobný liek.

Zber spontánnych hlásení o nežiaducich účinkoch a predkladanie správ PSUR

Firmy uvádzajúce na trh biologicky podobné lieky musia zhromažďovať všetky hlásenia o podozrení na nežiaduce účinky a predkladať regulačným orgánom periodicky aktualizované správy o bezpečnosti lieku (periodic safety update reports, PSUR), tak ako v prípade všetkých liekov. Regulačné orgány skúmajú správy s cieľom objaviť akýkoľvek náznak svedčiaci o možnom nežiaducom účinku. Ak objavia podozrivý náznak, vedecké výbory EMA ho vyhodnotia a určia, či je potrebné nejaké opatrenie.

Ďalšie monitorovanie a čierny trojuholník

Všetky nové lieky sa po uvedení na trh starostlivo sledujú. Biologické lieky povolené po 1. januári 2011 sú predmetom takzvaného ďalšieho monitorovania a sú uvedené v zozname liekov, ktoré sú predmetom ďalšieho monitorovania. Tento zoznam zahŕňa lieky povolené v EÚ, ktoré regulačné orgány sledujú mimoriadne pozorne, napríklad preto, že liečivo je na trhu nové alebo že sú k dispozícii iba obmedzené údaje o jeho dlhodobom používaní. V takomto prípade sa lieky počas prvých rokov po povolení sledujú mimoriadne pozorne.



Symbol čierneho trojuholníka označuje lieky, ktoré sú predmetom ďalšieho monitorovania. Je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa spolu s poznámkou:

„Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.“

Ďalšie monitorovanie povzbudzuje zdravotníckych pracovníkov a pacientov k tomu, aby nahlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce účinky nových liekov. To umožní rýchlu identifikáciu a analýzu informácií o danom lieku a rozšíri poznatky získané počas klinických skúšaní. Ak je biologický liek (alebo biologicky podobný liek) označený čiernym trojuholníkom, nemusí to nevyhnutne znamenať, že sú s ním spojené ďalšie bezpečnostné riziká.

Monitorovanie dlhodobých nežiaducich udalostí alebo nežiaducich udalostí s dlhou latenciou

Bezpečnostné monitorovanie dlhodobých udalostí alebo udalostí s dlhou latenciou v prípade biologických liekov sa riadi rovnakými zásadami ako v prípade liekov s malou molekulou. Identifikovať dlhodobé nežiaduce účinky biologických liekov a charakterizovať ich len na základe spontánnych hlásení však môže byť náročné. Preto by v určitých prípadoch mohli byť potrebné ďalšie farmakovigilančné činnosti (napríklad zaradenie pacientov do registrov).

Vysledovateľnosť: význam identifikovania biologických liekov podľa obchodného názvu a čísla šarže

Dôležitou požiadavkou z hľadiska bezpečnostného monitorovania všetkých biologických liekov je potreba vysledovateľnosti lieku a šarží počas klinického používania a na všetkých úrovniach distribučného reťazca¹⁰. To zahŕňa čas od uvedenia lieku do obehu výrobcom cez postup celým distribučným reťazcom, až kým liek nie je podaný pacientovi.

Podľa požiadaviek vyplývajúcich z právnych predpisov EÚ musí mať každý liek vymyslený názov (obchodný názov alebo názov značky) a tiež názov liečiva [t. j. medzinárodný nechránený názov alebo INN, ktorý prideluje Svetová zdravotnícka organizácia (WHO)].

V záujme identifikovania a vysledovania biologických liekov v EÚ musia byť lieky odlišené obchodným názvom a číslom šarže, čo je mimoriadne dôležité v prípadoch, keď je na trhu viac než jeden liek s rovnakým názvom INN. Tým sa zabezpečí, aby bolo v prípade akéhokoľvek problému s bezpečnosťou (alebo imunogenicitou) konkrétneho lieku možné liek správne identifikovať v súlade s požiadavkami EÚ na podávanie hlásení o nežiaducich účinkoch (ADR).

Zdravotnícki pracovníci významnou mierou prispievajú k pochopeniu bezpečnostného profilu

lieku počas klinického používania. Biologické lieky sú povolené na základe prijateľného bezpečnostného profilu a mali by sa používať podľa odporúčaní uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa. Ak sa v prípade biologického lieku zistí podozrenie na nežiaduci účinok, zdravotnícki pracovníci by ho mali nahlásiť, pričom by mali dbať na to, aby uviedli obchodný názov a číslo šarže lieku. Je dôležité, aby zdravotnícki pracovníci nahlásili každé podozrenie na nežiaduci účinok biologicky podobného lieku, aj keď je tento účinok už v súhrne charakteristických vlastností referenčného lieku uvedený.

Pokiaľ ide o biologický liek, jeho obchodný názov, INN a číslo šarže sú uvedené na obale lieku. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa zdravotníckym pracovníkom výslovne pripomína, že musia do zdravotných záznamov pacienta jasne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže.

Ako môžu zdravotnícki pracovníci pomôcť zlepšiť dohľad nad liekmi v prípade biologických liekov:

- ▶ *Je dôležité, aby zdravotnícki pracovníci na všetkých úrovniach zaznamenávali obchodný názov lieku a číslo šarže, a to aj pri vydávaní lieku a jeho podávaní pacientovi.*
- ▶ *Lekári predpisujúci liek by mali uvádzať obchodný názov lieku na lekárskom predpise.*
- ▶ *Zdravotnícki pracovníci by mali zabezpečiť, aby bol v prípade podozrenia na nežiaduce účinky lieku nahlásený obchodný názov a číslo šarže podľa miestnej praxe a národných predpisov.*
- ▶ *V prípadoch, keď sa liek vydáva v lekárni, by sa mal pacientovi poskytnúť obchodný názov a číslo šarže biologického lieku.*
- ▶ *Ak sa u pacienta zamení jeden biologický liek za iný s rovnakým liečivom, je dôležité zaznamenať obchodný názov a číslo šarže každého z liekov.*
- ▶ *Zdravotnícki pracovníci by sa mali obrátiť na národné regulačné orgány pre lieky, ktoré im poskytnú informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky liekov.*

Údaje uvedené v informáciách o predpisovaní lieku a hodnotiace správy EMA o biologicky podobných liekoch

Údaje potrebné na predpisovanie lieku: súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)

Súhrn charakteristických vlastností lieku na úrovni EÚ obsahuje informácie a odporúčania s cieľom umožniť zdravotníckym pracovníkom predpisovať liek a poskytnúť pacientom odporúčania týkajúce sa použitia lieku.

V časti 5.1 (farmakodynamické vlastnosti) súhrnu bude liek identifikovaný ako biologicky podobný liek nasledovne:

[Názov značky] je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

Súhrn charakteristických vlastností biologicky podobného lieku je v EÚ zosúladený so súhrnom referenčného lieku. V SmPC biologicky podobného lieku sa uvádza názov liečiva (t. j. INN), a nie obchodný názov referenčného lieku. Podrobnosti o štúdiách s biologicky podobným liekom, ako aj obchodný názov referenčného lieku sú uvedené v hodnotiacej správe EMA dostupnej na webovej stránke EMA.

Biologicky podobný liek môže byť registrovaný pre niektoré alebo pre všetky schválené indikácie referenčného lieku, keďže farmaceutická spoločnosť sa môže rozhodnúť nežiadať o registráciu pre všetky indikácie referenčného lieku. Zdravotnícki pracovníci by si mali overiť, či je biologicky podobný liek registrovaný pre príslušnú indikáciu.

Keď farmaceutická spoločnosť nepožiadala o registráciu biologicky podobného lieku pre všetky indikácie referenčného lieku, údaje o účinnosti pre ďalšie indikácie sa v SmPC biologicky podobného lieku neuvedú, zahrnú sa tam však údaje o bezpečnosti.

Údaje o biologickej podobnosti: uverejnené v hodnotiacej správe

EMA uverejňuje pre každý liek, ktorý je schválený prostredníctvom EMA, vrátane biologicky podobných liekov skupinu dokumentov známeho ako európska verejná hodnotiacia správa (european public assessment report, EPAR). Okrem informácií o lieku na úrovni EÚ (súhrn charakteristických vlastností lieku, informácie na obale a písomná informácia pre používateľa) dokumenty EPAR obsahujú hodnotiace správy o vedeckom hodnotení lieku v čase schvaľovania a pri uskutočnení závažných zmien (napr. keď je pridaná nová indikácia).

V hodnotiacich správach biologicky podobných liekov sú uvedené podrobnosti o tom, ako bol každý liek vyvinutý a o štúdiách porovnateľnosti na preukázanie biologickej podobnosti. Patria k nim informácie o analytickej a funkčnej porovnateľnosti, farmakokinetike, klinickej porovnateľnosti a imunogenicitě. Hodnotiacia správa v prípade potreby zahŕňa aj vedecké odôvodnenie extrapolácie údajov.

Do apríla 2017 EMA schválila na použitie v EÚ vyše [50 biologicky podobných liekov](#). Hodnotiace správy týchto liekov sú k dispozícii na webovej stránke EMA, konkrétne na hlavnej stránke každého lieku pod záložkou „assessment history“ (história posúdenia).



Dôsledky dostupnosti biologicky podobných liekov

Po uplynutí obdobia na ochranu referenčného lieku na trhu (zvyčajne 10 rokov) môžu farmaceutické spoločnosti uvádzať na trh povolené biologicky podobné lieky. Zvyčajne sa očakáva, že biologicky podobné lieky budú uvedené na trh s nižšou cenou než ich referenčný liek. Preto sa očakáva, že budú pre zdravotnícke systémy v EÚ menej nákladné. To je čiastočne spôsobené cieľným programom vývoja, ktorý stavia na vedeckých poznatkoch získaných v prípade referenčného lieku, čím sa predíde zbytočnému opakovaniu predklinických a klinických štúdií. Môže to byť spôsobené aj väčšou konkurenciou na trhu.

Zo skúseností získaných za posledných desať rokov¹¹ vyplýva, že konkurencia zo strany biologicky podobných liekov môže priniesť zdravotníckym systémom v EÚ výhody, pretože sa očakáva, že keď bude k dispozícii viac liečebných alternatív,lepší sa prístup pacientov k biologickým liekom s preukázanou farmaceutickou kvalitou.

Zameniteľnosť, zmena a substitúcia lieku: povinnosti EMA a členských štátov

Definície

V súvislosti s biologicky podobnými liekmi a referenčnými liekmi je dôležité, aby zdravotnícki pracovníci poznali terminológiu týkajúcu sa postupov zameniteľnosti a substitúcie v EÚ.

Zameniteľnosť je možnosť výmeny jedného lieku za iný liek, v prípade ktorého sa očakáva, že bude mať rovnaký klinický účinok. To by mohlo znamenať nahradenie referenčného lieku biologicky podobným liekom (alebo naopak), alebo nahradenie jedného biologicky podobného lieku iným biologicky podobným liekom. Nahradenie sa môže vykonať:

- ▶ **zmenou**, ktorá nastane v prípade, že lekár predpisujúci liek sa rozhodne vymeniť jeden liek za iný liek s rovnakým terapeutickým zámerom.
- ▶ **substitúciou** (automatickou), čo je postup, keď lekáreň bez konzultácie s lekárom predpisujúcim liek vydá určitý liek namiesto iného, rovnocenného a zameniteľného lieku.

Povinnosti EMA a členských štátov

Keď EMA uskutočňuje vedecké skúmanie biologicky podobného lieku, hodnotenia nezahŕňajú odporúčania k tomu, či je biologicky podobný liek zameniteľný s referenčným liekom, a teda či sa referenčný liek môže zameniť s biologicky podobným liekom alebo sa ním môže nahradiť.

Rozhodnutie, či umožniť zameniteľné použitie a substitúciu referenčného biologického lieku a biologicky podobného lieku, sa prijíma na národnej úrovni. Informácie o vedeckom hodnotení, ktoré vykonávajú vedecké výbory EMA, sú k dispozícii na webovej stránke EMA a môžu sa použiť ako podklad pre rozhodnutie.

V rámci EÚ sú postupy predpisovania liekov a poradenstvo pre lekárov predpisujúcich lieky zodpovednosťou členských štátov, ktoré majú zavedený potrebný právny rámec a v rámci svojej pôsobnosti vydávajú predpisy, pokyny a odporúčania. Zdravotnícki pracovníci by mali byť, tak ako v prípade každého lieku, pri predpisovaní obozretní a mali by vziať do úvahy lekársku anamnézu pacienta.

Informácie o otázkach týkajúcich sa postupov predpisovania alebo zameniteľnosti liekov môže poskytnúť príslušný národný orgán v príslušnom členskom štáte (zoznam je uvedený [na webovej stránke EMA](#)).

Súčasťou každého rozhodnutia o zmene lieku by mala byť konzultácia lekára s pacientom, pričom treba vziať do úvahy všetky postupy, ktoré sa v danej krajine môžu v súvislosti s predpisovaním a používaním biologických liekov uplatňovať.



Komunikácia s pacientmi o biologicky podobných liekoch

Ak majú pacienti otázky o tom, či je konkrétny biologický liek biologicky podobným liekom, zdravotnícki pracovníci môžu túto informáciu nájsť v časti 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku. V písomnej informácii pre používateľa, ktorá obsahuje kľúčové odporúčania pre pacientov k tomu, ako liek správne používať, sa nehovorí o biologickej podobnosti, keďže tá sa týka len spôsobu vývoja lieku, a nie použitia lieku.

Ak pacienti užívajúci biologicky podobné lieky v klinických podmienkach (napr. V nemocnici) chcú získať informácie o svojom biologicky podobnom lieku, môžu zdravotníckych pracovníkov požiadať o písomnú informáciu pre používateľa. Túto informáciu si tiež môžu stiahnuť z [webovej stránky EMA](#).

Pokiaľ ide o otázky pacientov k tomu, čo je to biologicky podobný liek a ako sa zaisťuje jeho bezpečnosť a účinnosť, pacienti si môžu prečítať dokument s otázkami a odpoveďami¹² v jazyku, ktorému rozumejú, na [webovej stránke Európskej komisie](#).

Keď je nový liek povolený prostredníctvom EMA, EMA uverejní aj súhrn pre širokú verejnosť, v ktorom sa vysvetľuje, prečo je liek v EÚ povolený. Tieto súhrny (EPAR) sú k dispozícii na hlavnej stránke každého lieku na webovej stránke EMA vo forme dokumentov s otázkami a odpoveďami dostupnými vo všetkých oficiálnych jazykoch EÚ. Súhrny EPAR pre biologicky podobné lieky sú dostupné po vyhľadání názvu lieku na domovskej stránke EMA. Živý zoznam súhrnov EPAR pre všetky biologicky podobné lieky sa nachádza na [webovej stránke EMA](#).

Niektoré národné regulačné orgány tiež poskytujú informácie o biologicky podobných liekoch v miestnom jazyku.



Prínos EÚ k regulácii biologicky podobných liekov na celom svete

Predpisy EÚ o biologicky podobných liekoch ovplyvnili vývoj biologicky podobných liekov na celom svete, a to tým, že určujú hlavné zásady, o ktoré sa opiera vývoj biologicky podobných liekov v iných vysoko regulovaných oblastiach sveta.

Požiadavky na povolenie biologicky podobných liekov Americkým úradom pre potraviny a lieky (FDA) sú založené na rovnakom vedeckom odôvodnení ako v EÚ, aj keď v dôsledku odlišných právnych rámcov sa môžu konkrétne požiadavky na údaje medzi týmito dvoma oblasťami líšiť. Iné medzinárodné regulačné orgány, ako je TGA v Austrálii, priamo uplatňujú zásady stanovené v právnych predpisoch EÚ pre vývoj a povoľovanie biologicky podobných liekov.

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vypracovala vlastné usmernenia pre biologicky podobné lieky (nazývajú sa podobné bioterapeutické prípravky alebo SBP) a biologicky podobné monoklonálne protilátky s cieľom poskytnúť usmernenia pre regulačné orgány na celom svete. Tieto usmernenia WHO zahŕňajú mnoho vedeckých princípov, ktoré používa EMA a jej vedecké výbory v usmerneniach na úrovni EÚ, keďže odborníci v EÚ sa vo veľkej miere podieľajú na príprave usmernení WHO.

EMA sa o rozsiahle skúsenosti s biologicky podobnými liekmi získané v EÚ delí s ďalšími regulačnými orgánmi na celom svete a je účastníkom rôznych medzinárodných fór, ako je napríklad Medzinárodný program regulačných orgánov farmaceutického priemyslu.

Referencie

1. Európska lieková agentúra: Similar biological medicinal products (zastrešujúce usmernenie). CHMP/437/04 rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Cit. 6. marec 2017.
2. Európska lieková agentúra: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Cit. 6. marec 2017.
3. Weise, M., Bielsky, M. C., De Smet, K., a ďalší, Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Európska lieková agentúra: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Cit. 6. marec 2017.
5. Európska lieková agentúra: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Cit. 6. marec 2017.
6. Európska lieková agentúra: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Cit. 6. marec 2017.
7. Európska lieková agentúra: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Cit. 6. marec 2017.
8. Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holz, E., a ďalší, Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise, M., Kurki, P., Wolff-Holz, E., a ďalší, Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Európska lieková agentúra: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Cit. 14. marec 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, jún 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Cit. 10. apríl 2017.
12. Európska komisia: Čo potrebujem vedieť o biologicky podobných liekoch. Informácie pre pacientov. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Cit. 6. marec 2017.

Skratky

ADA	Protilátka proti lieku
ADR	Nežiaduci účinok lieku
BMWP	Pracovná skupina pre biologicky podobné lieky (pracovná skupina EMA zložená z odborníkov EÚ na biologicky podobné lieky)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (vedecký výbor EMA zložený z odborníkov EÚ, ktorí skúmajú a odporúčajú povolenie na uvedenie lieku na trh)
DNA	Kyselina deoxyribonukleová
EMA	Európska lieková agentúra
EPAR	Európska verejná hodnotiaca správa
EU PAS Register	Register EÚ obsahujúci štúdie po registrácii lieku
FDA	Americký úrad pre potraviny a lieky (americký regulačný orgán pre lieky)
GMP	Správna výrobná prax
INN	Medzinárodný nechránený názov
PASS	Štúdia o bezpečnosti lieku po registrácii
PD	Farmakodynamický (farmakodynamika)
PK	Farmakokinetický (farmakokinetika)
PRAC	Výbor pre hodnotenie rizík liekov (vedecký výbor EMA zložený z odborníkov EÚ na bezpečnosť liekov)
PSUR	Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti lieku
RMP	Plán riadenia rizík
SBP	Podobné bioterapeutické prípravky (výraz WHO pre biologicky podobné lieky)
SmPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (informácie o predpisovaní lieku v EÚ)
TGA	Úrad pre terapeutický tovar (austrálsky regulačný orgán pre lieky)
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Biologická podobnosť	Preukázanie vysokej podobnosti s referenčným biologickým liekom, pokiaľ ide o chemickú štruktúru, biologický účinok a účinnosť, bezpečnosť a profil imunogenicity, najmä na základe komplexných štúdií porovnateľnosti.
Biologická rovnocennosť	Keď dva lieky uvoľňujú do tela rovnakú účinnú látku rovnakou rýchlosťou a v rovnakom rozsahu za podobných podmienok.
Biotechnológia	Technológia, pri ktorej sa na výrobu konkrétneho lieku používajú biologické systémy, živé organizmy alebo časti živých organizmov (ako sú gény alebo enzýmy). Liek získaný biotechnologicky sa často vytvára tak, že sa do buniek vloží gén, vďaka ktorému môžu vytvárať požadovaný proteín.
Centralizovaný postup	Proces schvaľovania liekov, ktorý zahŕňa jednu žiadosť, jedno hodnotenie a v prípade úspešných žiadostí jedno povolenie platné v celej Európskej únii. Tento postup je povinný pre určité druhy liekov vrátane všetkých liekov vytvorených biotechnológiou a liekov na určité ochorenia, ako je rakovina, neurodegeneratívne a autoimunitné ochorenia.
Extrapolácia	Rozšírenie údajov o účinnosti a bezpečnosti z terapeutickej indikácie, pre ktorú bol biologicky podobný liek klinicky testovaný, na ďalšiu terapeutickú indikáciu schválenú pre referenčný liek.
Farmakodynamické štúdie	Štúdie biochemických a fyziologických účinkov lieku v tele vrátane mechanizmu účinku.
Farmakokinetické štúdie	Štúdie spracovania lieku v tele vrátane jeho absorpcie, distribúcie, biotransformácie a exkrécie.
Farmakovigilancia	Činnosti vykonávané s cieľom zistiť a posúdiť nežiaduce účinky a iné účinky užívaných liekov.
Glykozylácia	Zmena proteínu po jeho vytvorení, ktorá zahŕňa pridanie skupín sacharidov (cukrov). V závislosti od množstva a druhu pridaných skupín sacharidov sa môže zmeniť biologický účinok.
INN	Medzinárodný nechránený názov, jedinečný názov, pomocou ktorého sa identifikuje účinná látka. Zoznam názvov INN, ktorý je celosvetovo uznávaný a je verejným vlastníctvom, vedie WHO.
Mikroheterogenita	Menšia molekulárna variabilita medzi biologickými látkami v dôsledku prirodzenej biologickej variability a miernych úprav výrobných metód.

* Definície uvedené v tomto dokumente a v slovníku pojmov sú opismi, nie definíciami regulačných orgánov.

Nežiaduci účinok lieku	Nechcená zdravotná udalosť nasledujúca po použití lieku. Podozrenie na nežiaduci účinok je udalosť, ktorá bola nahlásená zodpovedným orgánom, ale ktorá nemusí byť nevyhnutne spôsobená liekom.
Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti lieku	Správa, ktorú musí spoločnosť uvádzajúca lieky na trh v EÚ pravidelne (napr. každých šesť mesiacov) predkladať regulačným orgánom a ktorá zahŕňa nové hlásenia o podozreniach na nežiaduce účinky.
Porovnateľnosť	Vzájomné porovnanie biologicky podobného lieku s referenčným liekom s cieľom vylúčiť akékoľvek významné rozdiely medzi nimi, pokiaľ ide o štruktúru a funkciu. Tento vedecký princíp sa bežne používa v prípade, že do procesu výroby lieku vyrábaného biotechnológiami sa zavedie zmena. Jeho cieľom je zaistiť, že táto zmena neovplyvní bezpečnosť a účinnosť.
Posttranslačná zmena	Zmena proteínu po jeho vytvorení, ktorá zahŕňa naviazanie molekúl alebo skupín, ako sú fosfáty alebo sacharidy (cukry).
Protilátka proti lieku	Protilátky vytvorené imunitným systémom tela proti účinnej látke (najmä veľkej molekule, ako je proteín). Protilátky proti lieku môžu spôsobiť stratu účinnosti alebo imunitné reakcie.
Referenčný liek	Biologický liek povolený v EÚ, ktorý si vybrala spoločnosť vyvíjajúca biologicky podobný liek za referenčný liek na vzájomné porovnanie kvality, bezpečnosti a účinnosti.
Špecifikácie	Hranice prijateľnosti pre dôležité normy kvality, ktoré musí spĺňať liečivo alebo hotový liek.
Substitúcia lieku	Postup, keď lekár bez konzultácie s lekárom predpisujúcim liek vydá určitý liek namiesto iného, rovnocenného a zameniteľného lieku.
Technológia rekombinantnej DNA	Technológia zahŕňajúca kombinovanie sekvencií DNA, ktoré sa nevyskytujú prirodzene, napríklad vloženie génu na vytvorenie terapeutického proteínu.
Zameniteľnosť	Označuje možnosť zámény jedného lieku za iný liek, v prípade ktorého sa očakáva, že bude mať rovnaký klinický účinok.
Zmena lieku	Keď sa lekár predpisujúci liek rozhodne vymeniť jeden liek za iný liek s rovnakým terapeutickým zámerom.

**Európska lieková agentúra**

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

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

Telefón: +31 (0)88 781 6000

Pošlite otázku www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu