



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Evropska
komisija

Podobna biološka zdravila v EU

Informativni priročnik za zdravstvene delavce

Skupaj pripravili Evropska agencija za zdravila in Evropska komisija



Vsebina

Uvodna beseda	2
Povzetek	3
Biološka zdravila: pregled	5
Ključne značilnosti bioloških zdravil	5
Podobna biološka zdravila: definicija in značilnosti	8
Zakaj podobnih bioloških zdravil ne obravnavamo kot generična zdravila	10
Razvoj in odobritev podobnih bioloških zdravil v EU	12
Trden regulativni okvir za biološko podobna zdravila	12
Proces odobritve podobnih bioloških zdravil v EU	12
Zahtevani podatki za odobritev: znanstveno prilagojeni nabor	12
Imunogenost	20
Ekstrapolacija	22
Varnost podobnih bioloških zdravil	24
Splošni vidiki glede varnosti podobnih bioloških zdravil	24
Spremljanje varnosti vseh bioloških zdravil, vključno s podobnimi biološkimi zdravili	24
Sledljivost: pomen identifikacije bioloških zdravil z zaščitenim imenom in številko serije	25
Kako lahko zdravstveni delavci pomagajo izboljšati farmakovigilanco bioloških zdravil	26
Podatki, vključeni v informacije za predpisovanje zdravila in poročila Evropske agencije za zdravila o oceni podobnega biološkega zdravila	27
Podatki za predpisovanje zdravila: povzetek glavnih značilnosti zdravila	27
Podatki o biološki podobnosti: objavljeni v poročilu o oceni zdravila	27
Pomen razpoložljivosti podobnih bioloških zdravil	28
Medsebojna zamenljivost, preklap in lekarniško nadomeščanje: odgovornosti Evropske agencije za zdravila in držav članic EU	29
Definicije	29
Pristojnosti Evropske agencije za zdravila in držav članic EU	29
Komuniciranje s pacienti o podobnih bioloških zdravilih	30
Prispevek EU k regulaciji podobnih bioloških zdravil na svetovni ravni	31
Viri	32
Kratice	33
Slovar	34



Uvodna beseda

prof. Guido Rasi,
izvršni direktor Evropske
agencije za zdravila

Biološka zdravila, ki se pogosto proizvajajo z najsodobnejšo tehnologijo, so spremenila obete za številne paciente z različnimi kroničnimi boleznimi, ki jim pogosto onemogočajo normalno življenje. Med biološkimi zdravili je vse več „podobnih bioloških zdravil“, tj. zdravil, ki so v vseh bistvenih vidikih zelo podobna predhodno odobrenemu biološkemu zdravilu.

EU je z vzpostavitvijo trdnega okvira za odobritev podobnih bioloških zdravil in s svojim vplivom na njihov razvoj postala v regulatornem pogledu vodilna regija na svetovni ravni. Odkar je EU leta 2006 odobrila prvo podobno biološko zdravilo, so zdravstveni delavci pridobili številne izkušnje z njihovo uporabo. Danes so podobna biološka zdravila sestavni del učinkovitih bioloških terapij, ki so na voljo v EU in so podprta z ustreznimi zaščitnimi ukrepi za varnost pacientov.

Zdravstveni delavci imajo vodilno vlogo pri oskrbi pacientov, zato je ključnega pomena, da imajo dostop do zanesljivih informacij o teh zdravilih: kakšna so in katera znanstvena načela podpirajo njihov klinični razvoj, odobritev in spremljanje varnosti. Pomemben namen priprave tega priročnika je bil zato zagotoviti zdravstvenim delavcem verodostojne informacije o znanstvenih podlagah in regulativnih vidikih, na katerih temelji uporaba podobnih bioloških zdravil.

Sodelujoči

Ta priročnik je pripravila Evropska agencija za zdravila v sodelovanju z Evropsko komisijo in strokovnjaki iz držav članic EU.

Potrebe po vrstah informacij in povratne predloge so sodelujoči pridobivali s strani organizacij zdravstvenih delavcev iz EU med celotno pripravo tega dokumenta.



Povzetek

- ▶ Odkar je EU leta 2006 odobrila prvo podobno biološko zdravilo, je vodilna na področju regulacije podobnih bioloških zdravil. V zadnji desetih letih bilo v EU odobrenih največ podobnih bioloških zdravil na svetu, s čimer smo pridobili veliko izkušenj o njihovi uporabi in varnosti.
- ▶ Dokazi, pridobljeni **v desetih letih kliničnih izkušenj**, kažejo, da se podobna biološka zdravila, odobrena preko Evropske agencije za zdravila **lahko enako varno in učinkovito** kot druga **biološka zdravila** uporabljajo za vse odobrene indikacije.
- ▶ Podobno biološko zdravilo je biološko zdravilo, ki je zelo podobno drugemu, v EU že odobrenemu biološkemu zdravilu (tako imenovanemu „referenčnemu zdravilu“).
- ▶ Ker se podobna biološka zdravila proizvajajo z uporabo živih organizmov, se lahko od referenčnega zdravila nekoliko razlikujejo. Te manjše razlike niso klinično pomembne, kar pomeni, da **ni pričakovati razlik v varnosti in učinkovitosti**. Naravna variabilnost je značilna za vsa biološka zdravila. Izvaja se trajen in strog nadzor z namenom, da zagotovimo, da ta variabilnost ne vpliva na učinek zdravila ali na njegovo varnost.
- ▶ Podobna biološka zdravila so odobrena na podlagi **enakih standardov farmacevtske kakovosti, varnosti in učinkovitosti**, kot se uporabljajo za vsa biološka zdravila, odobrena v EU.
- ▶ Cilj razvoja podobnih bioloških zdravil je dokazati biološko podobnost – **visoko stopnjo podobnosti v smislu strukture, biološke aktivnosti in učinkovitosti, varnosti ter profila imunogenosti**.
- ▶ Z dokazom biološke podobnosti „je mogoče pri podobnem biološkem zdravilu uporabiti izkušnje v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo, pridobljene pri referenčnem zdravilu. Ponavljanje kliničnih preskušanj, ki so bila že izvedena z referenčnim zdravilom, s tem postane nepotrebno.
- ▶ Dokazi biološke podobnosti temeljijo na zahtevnih primerjalnih študijah z referenčnim zdravilom.
- ▶ Kadar je podobno biološko zdravilo zelo podobno referenčnemu zdravilu ter ima primerljivo varnost in učinkovitost pri določeni terapevtski indikaciji, se lahko podatki o varnosti in učinkovitosti ekstrapolirajo na druge indikacije, ki so že odobrene za referenčno zdravilo. **Ekstrapolacija mora biti podprta z vsemi znanstvenimi dokazi**, pridobljenimi v primerjalnih študijah (študije kakovosti ter klinične in neklinične študije).
- ▶ Ekstrapolacija ni nov pojem, temveč dobro uveljavljeno znanstveno načelo, ki se rutinsko uporablja pri večjih spremembah postopka proizvodnje bioloških zdravil z več potrjenimi indikacijami (npr. pri uvedbi nove farmacevtske oblike). V večini takih primerov se klinična preskušanja ne ponovijo za vse indikacije, spremembe pa se odobrijo na podlagi študij kakovosti in primerjalnih študij *in vitro*.

- ▶ Vse indikacije bioloških zdravil (vključno s podobnimi biološkimi zdravili) so bile odobrene na podlagi zanesljivih znanstvenih dokazov.
- ▶ Varnost podobnih bioloških zdravil se spremlja s farmakovigilančnimi aktivnostmi enako kot za vsa druga zdravila. Ne obstajajo posebne varnostne zahteve, ki bi veljale samo za podobna biološka zdravila zaradi njihovih drugačnih poti razvoja.
- ▶ V zadnjih desetih letih med podobnimi biološkimi zdravili in njihovimi referenčnimi zdravili v okviru sistema EU za spremljanje varnosti **ni bilo ugotovljenih pomembnih razlik v vrsti, resnosti ali pogostosti neželenih učinkov.**
- ▶ Konkurenčnost podobnih bioloških zdravil lahko prinese ugodnosti za zdravstvene sisteme v EU, saj pričakovano izboljša dostop pacientov do varnih in učinkovitih bioloških zdravil z dokazano kakovostjo.
- ▶ Evropska agencija za zdravila ne ureja **medsebojne zamenljivosti, preklopov in lekarniškega nadomeščanja** referenčnega zdravila s podobnim biološkim zdravilom. Te odločitve spadajo v pristojnost držav članic EU.



Biološka zdravila: pregled

Biološka zdravila vsebujejo zdravilne učinkovine biološkega izvora, ki ga na primer predstavljajo žive celice ali organizmi. V klinični praksi so dobro uveljavljena in so v številnih primerih nepogrešljiva za zdravljenje hudih in kroničnih bolezni, kot so sladkorna bolezen, avtoimunske bolezni in rak.

Ključne značilnosti bioloških zdravil

Večina bioloških zdravil v sedanji klinični uporabi vsebuje zdravilne učinkovine, ki so beljakovine. Te se lahko razlikujejo po svoji velikosti in strukturni kompleksnosti ter segajo od enostavnih beljakovin, kot sta inzulin in rastni hormon, do bolj kompleksnih, kot so koagulacijski faktorji ali monoklonska protitelesa (slika 1).

Bioproizvodnja je strogo urejena

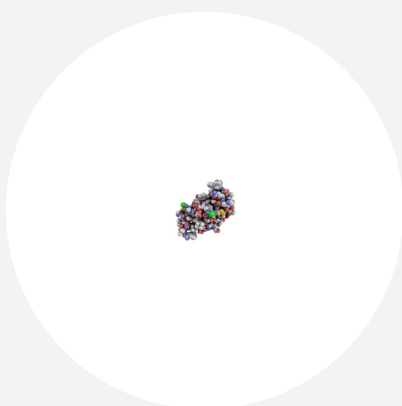
Proizvodnja bioloških zdravil je običajno bolj zapletena kot proizvodnja zdravil z učinkovinami, pridobljenimi s kemijsko sintezo. Večina bioloških zdravil se proizvaja z biotehnologijo, pogosto z uporabo visoko razvitih celičnih sistemov in

tehnologijo rekombinantne DNK. Zakonodaja EU vsebuje stroge zahteve za proizvodnjo vseh zdravil:

- ▶ proizvajalci v EU morajo imeti dovoljenje za proizvodnjo in so po zakonu dolžni spoštovati dobro proizvodno prakso, tj. uveljavljene standarde za izdelavo zdravila dokazane kakovosti;
- ▶ nacionalni regulativni organi v EU redno nadzorujejo proizvodne obrate glede skladnosti z zahtevami dobre proizvodne prakse;
- ▶ če nekatere faze proizvodnje potekajo zunaj EU, morajo proizvajalci s sedežem zunaj EU, uvozniki in veletrgovci z zdravili upoštevati enako stroge zahteve, prav tako pa se pri njih redno opravljajo inšpekcijski pregledi.

Za biološka zdravila so bile nekatere zahteve dobre proizvodne prakse prilagojene z namenom, da bi se upoštevale njihove posebne značilnosti (npr. uporaba ustreznih aseptičnih tehnik, hlajenje oz. zamrzovanje in drugi pogoji shranjevanja, stabilnost, prevoz itd.).

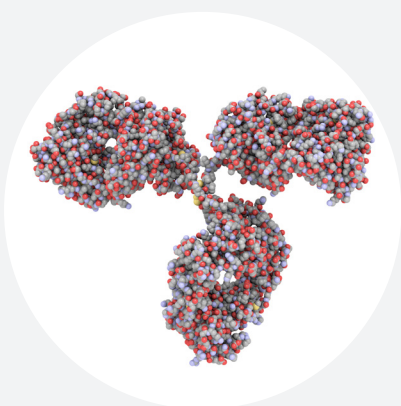
Slika 1. Primeri vrst beljakovin v bioloških zdravilih, odobrenih v EU



Inzulin
5808 daltonov



Rastni hormon
22 000 daltonov



Monoklonsko protitelo
150 000 daltonov

Velika molekularna struktura

V primerjavi z majhnimi kemičnimi molekulami biološka zdravila vsebujejo velike in pogosto zapletene molekularne strukture. Za proučevanje njihovih fizikalno-kemičnih in funkcijskih lastnosti, kot so molekularna struktura, spreminjanje beljakovin in biološka aktivnost, se uporabljajo izpopolnjene analitske metode (npr. kartiranje peptidov, masna spektrometrija in celični testi).

Prisotna stopnja variabilnosti

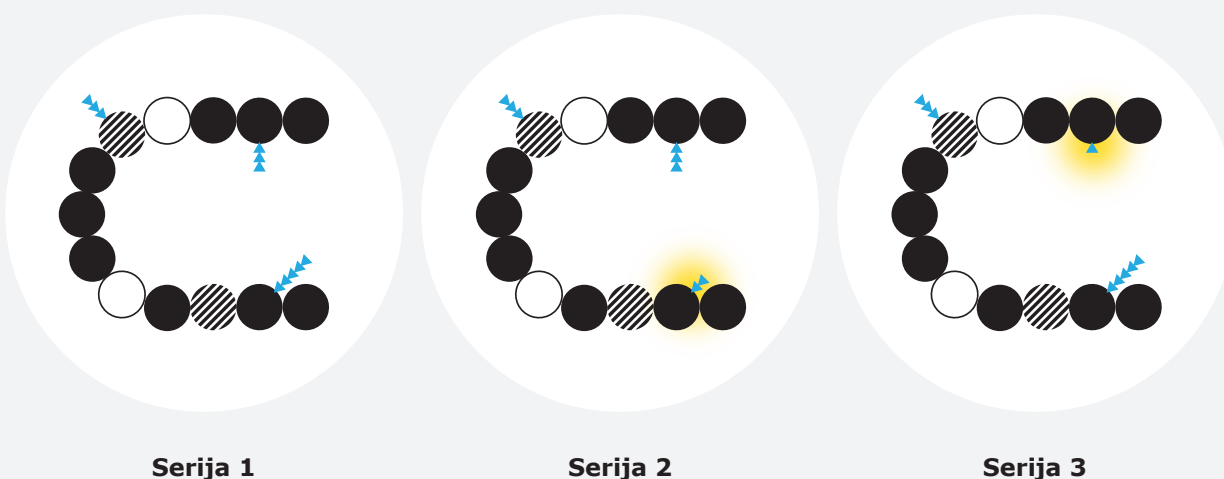
Biološka zdravila proizvajajo živi organizmi, ki so že po svoji naravi spremenljivi. Zato lahko zdravilna učinkovina v končnem biološkem zdravilu izraža določeno manjšo stopnjo variabilnosti

(tj. „mikroheterogenosti“). Ta manjša variabilnost mora biti znotraj sprejemljivega razpona, da bi dosledno zagotavljali varnost in učinkovitost. To dosegamo s prilagoditvijo proizvodnega postopka, s ciljem, da zagotovimo, da zdravilna učinkovina ustreza dovoljenim razponom v specifikacijah.

Ta manjša stopnja variabilnosti lahko obstaja znotraj posamezne serije zadevnega biološkega zdravila ali med serijami (slika 2), zlasti če se proizvodni postopki med obdobjem dajanja zdravila v promet spremenijo (npr. pri povečevanju obsega proizvodnje). Stalno se izvaja strog nadzor, da bi zagotovili, da kljub tej variabilnosti obstaja konsistentnost med serijami in da razlike ne vplivajo na varnost ali učinkovitost. V praksi je variabilnost (znotraj serije ali med serijami) zelo majhna, če se uporablja enak proizvodni postopek.

Slika 2. Primer variabilnosti med različnimi serijami biološkega zdravila

Pri zaporednih serijah določenega biološkega zdravila se lahko pokaže manjša stopnja variabilnosti (osenčeno z rumeno) znotraj dovoljenih območij, na primer pri glikozilaciji (molekule sladkorja so vezane na beljakovino, kot jih ponazarjajo majhni modri trikotniki). Zaporedje aminokislin (ki so ponazorjene s krogi) in biološka aktivnost beljakovine ostaneta enaka v vseh serijah, kljub tovrstnim manjšim razlikam v verigah sladkorja.



Strog nadzor kakovosti bioloških zdravil

Kakovost vseh zdravil (bioloških in nebioloških), ki so odobrena v EU, se dokazuje s strogim preverjanem. Za biološka zdravila to vključuje proučevanje njihovih posebnih fizikalno-kemijskih lastnosti, biološke aktivnosti, čistote, sterilnosti in stabilnosti, z namenom zagotovitve, da so pred sprostitvijo serij zdravila v promet izpolnjeni vsi zahtevani standardi.

Naravna variabilnost je značilna za vsa biološka zdravila. Med proizvodnjo zdravila se vedno izvaja strog nadzor za zagotovitev, da ta variabilnost ne vpliva na delovanje ali varnost zdravila.

Potencialna imunogenost

Imunski sistem ima sposobnost, da prepozna tuje beljakovine in se odzove nanje. Biološka zdravila običajno ne povzročajo imunskega odziva ali pa je ta omejen (npr. prehodni pojav protiteles). Neželene imunske reakcije (npr. reakcije, povezane z infundiranjem ali reakcije na mestu injiciranja) običajno niso hude. V redkih primerih pa je lahko imunska reakcija na biološko zdravilo tudi resna in smrtno nevarna.

Poleg tega lahko protitelesa, ki so usmerjena proti biološkemu zdravilu (tim. ADA), nevtralizirajo delovanje zdravila in zmanjšajo njegovo učinkovitost. Zato je treba potencialno imunogenost vedno ovrednotiti za vsa biološka zdravila.

Podobna biološka zdravila: definicija in značilnosti

Podobno biološko zdravilo je zdravilo, ki je zelo podobno drugemu biološkemu zdravilu, ki je že v prometu v EU (tako imenovano „referenčno zdravilo“)^{1,2}. Poslovni subjekti lahko dajo v promet odobrena podobna biološka zdravila po izteku obdobja tržne zaščite referenčnega zdravila (po desetih letih).

Ker so podobna biološka zdravila ena od vrst bioloških zdravil, zanje veljajo vse značilnosti, ki so pomembne za biološka zdravila.

Zaradi naravne variabilnosti biološkega vira in proizvodnega postopka, značilnega za vsakega proizvajalca, se lahko pojavijo manjše razlike med podobnim biološkim zdravilom in njegovim referenčnim zdravilom (preglednica 1 in slika 3). Med proizvodnjo se stalno izvaja strog nadzor s ciljem zagotovitve, da te manjše razlike ne vplivajo na delovanje zdravila ali na njegovo varnost. Tovrstne razlike zato niso klinično pomembne v smislu varnosti ali učinkovitosti.

Preglednica 1. Značilnosti podobnih bioloških zdravil

Visoka podobnost referenčnemu zdravilu	Podobno biološko zdravilo ima fizikalne, kemijske in biološke lastnosti, ki so zelo podobne lastnostim referenčnega zdravila. Med njim in referenčnim zdravilom lahko obstajajo manjše razlike, ki pa niso klinično pomembne v smislu varnosti ali učinkovitosti.
Odsotnost klinično pomembnih razlik v primerjavi z referenčnim zdravilom	Razlik v doseganju kliničnih izidov ne pričakujemo. Klinične študije, ki so podlaga za odobritev podobnega biološkega zdravila, morajo potrditi, da morebitne razlike ne bodo vplivale na varnost in učinkovitost.
Variabilnost biološko podobnega zdravila je strogo zamejena	Manjša variabilnost je dovoljena izključno, kadar znanstveni dokazi izkazujejo odsotnost njenega vpliva na varnost in učinkovitost podobnega biološkega zdravila. Dopusetni razpon variabilnosti za podobno biološko zdravilo, je enak razponu, ki je dovoljen med serijami referenčnega zdravila. Doseže se z zanesljivim proizvodnim postopkom, ki zagotavlja, da imajo vse serije zdravila dokazano kakovost.
Enaki strogi standardi kakovosti, varnosti in učinkovitosti	Podobna biološka zdravila so odobrena na podlagi enako strogih standardov kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ki se uporabljajo za katero koli drugo zdravilo.

Kadar je zdravilna učinkovina beljakovina, morata podobno biološko zdravilo in referenčno zdravilo vsebovati enako beljakovino (tj. zaporedje aminokislin) in imeti enako tridimenzionalno strukturo (zvitje beljakovine). Zaporedje aminokislin in zvitje sta glavna dejavnika, ki določata biološke aktivnosti in ki morata biti pri podobnem biološkem in referenčnem zdravilu enaka.

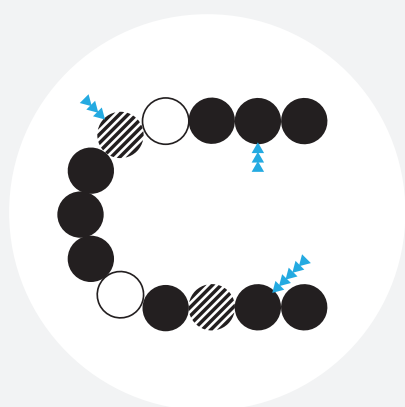
V svoji končni obliki morata imeti podobno biološko in referenčno zdravilo enako odmerjanje in pot uporabe. Nekatere razlike so lahko dopustne, če ne

vplivajo na varnost in učinkovitost – na primer razlike v oblikovanju zdravila (npr. v sestavi pomožnih snovi), v predstavitvi farmacevtske oblike npr. prašek, ki se rekonstituira, v primerjavi z raztopino za injiciranje) in v pripomočku za aplikacijo zdravila (npr. tip napolnjenega injekcijskega peresnika).

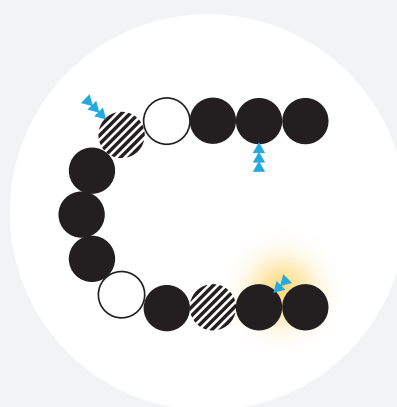
Večina podobnih bioloških zdravil, ki so bila doslej odobrena v EU, vsebuje učinkovine, ki so beljakovine. V preglednici 2 so navedene vrste bioloških zdravil, v katerih so bila v EU doslej odobrena podobna biološka zdravila.

Slika 3. Primer variabilnosti med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom

Variabilnost (osenčeno z rumeno) med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom je primerljiva variabilnosti med različnimi serijami določenega biološkega zdravila (slika 2). Dovoljena je lahko manjša variabilnost, npr. pri glikozilaciji (ki jo ponazarjajo majhni modri trikotniki), medtem ko sta zaporedje aminokislin (krogi) in biološka aktivnost enaka.



Referenčno zdravilo



Podobno biološko zdravilo

Preglednica 2. Vrste bioloških zdravil, za katere so v EU trenutno odobrena podobna biološka zdravila

Vrste bioloških zdravil	Podobna biološka zdravila, odobrena v EU (09/2019)
polisaharidi	
heparini z majhno molekulsko maso	▶ natrijev enoksaparinat
beljakovine	
rastni faktorji	▶ epoetin ▶ filgrastim ▶ pegfilgrastim
hormoni	▶ folitropin alfa ▶ inzulin glargin ▶ somatropin (rastni hormon) ▶ teriparatid ▶ insulin lispro
fuzijske beljakovine	▶ etanercept

Vrste bioloških zdravil	Podobna biološka zdravila, odobrena v EU (09/2019)
beljakovine	
monoklonska protitelesa	<ul style="list-style-type: none"> ▶ adalimumab ▶ infliksimab ▶ rituksimab ▶ bevacizumab ▶ trastuzumab

Zakaj podobnih bioloških zdravil ne obravnavamo kot generična zdravila

Podobnega biološkega zdravila ne moremo obravnavati kot generik biološkega zdravila, to pa predvsem iz razloga, ker naravna variabilnost in zapletena proizvodnja bioloških zdravil ne omogočata natančne ponovitve molekularne mikroheterogenosti.

Za regulatorno odobritev podobnih bioloških zdravil je zato potrebnih več študij kot za generična zdravila, da bi se zagotovilo, da manjše razlike ne bodo vplivale na varnost ali učinkovitost. Preglednica 3 vsebuje primerjavo razvoja in značilnosti generičnih zdravil in podobnih bioloških zdravil.

Preglednica 3. Primerjava razvoja in značilnosti generičnih zdravil in podobnih bioloških zdravil

Generično zdravilo	Podobno biološko zdravilo
Običajno pridobljeno s kemično sintezo	Pridobljeno iz biološkega vira
V splošnem je mogoče izdelati povsem enako molekulo	Molekulo je mogoče zaradi naravne biološke variabilnosti reproducirati z visoko stopnjo podobnosti z uporabo edinstvenih metod bioproizvodnje
Večinoma manjše molekule z enostavnejšo karakterizacijo	V splošnem večje in strukturno bolj kompleksne molekule, katerih karakterizacija zahteva uporabo širšega nabora tehnologij
Poln obseg zahtevanih podatkov o farmacevtski kakovosti	Poln obseg zahtevanih podatkov o farmacevtski kakovosti in dodatne študije kakovosti, v katerih se struktura in biološka aktivnost podobnega biološkega zdravila primerjata z referenčnim zdravilom

Generično zdravilo	Podobno biološko zdravilo
Razvoj, ki temelji na dokazovanju bioekvivalence (tj. da generično in referenčno zdravilo v podobnih razmerah enako hitro in v enakem obsegu sprostita v telo enako količino zdravilne učinkovine)	Razvoj, ki temelji na dokazovanju biološke podobnosti z uporabo primerjalnih študij (celovita neposredna primerjava podobnega biološkega zdravila z referenčnim zdravilom, da se dokaže visoka podobnost v kemični strukturi, biološkem delovanju, učinkovitosti, varnosti in imunogenosti)
Zahteve glede kliničnih podatkov so v prvi vrsti farmakokinetične bioekvivalenčne študije	Poleg primerjalnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih študij se lahko zahtevajo tudi podatki o varnosti in učinkovitosti, zlasti za kompleksnejša biološka zdravila
Vse indikacije, odobrene za referenčno zdravilo, se lahko odobrijo na podlagi dokazane bioekvivalence, pri čemer dodatni klinični podatki niso potrebni	Učinkovitost in varnost je treba utemeljiti pri vsaki indikaciji. Vendar potrditvena klinična preskušanja podobnega biološkega zdravila običajno niso potrebna za vsako indikacijo, ki je bila potrjena za referenčno zdravilo. Po ugotovitvi biološke podobnosti je ekstrapolacija podatkov na druge indikacije mogoča, če razpoložljivi znanstveni dokazi obravnavajo vse posebne vidike teh indikacij



Razvoj in odobritev podobnih bioloških zdravil v EU

Trden regulativni okvir za biološko podobna zdravila

Odobritev zdravil v EU temelji na trdnem pravnem okviru, s katerim je bil leta 2004 uveden poseben postopek odobritve podobnih bioloških zdravil. Od leta 2006 je EU odobrila prvo podobno biološko zdravilo (rastni hormon somatropin), je vodilna na področju regulacije podobnih bioloških zdravil. Od takrat je bilo v EU odobrenih največ podobnih bioloških zdravil na svetu, zaradi česar imamo največ izkušenj z njihovo uporabo in varnostjo.

V zadnjih letih je Evropska agencija za zdravila izdala znanstvene smernice za pomoč razvojnim poslovnim subjektom pri njihovem prilagajanju strogim regulativnim zahtevam za odobritev podobnih bioloških zdravil. Smernice se spreminjajo, da tako sledijo hitremu napredku na področju biotehnologije in analitskih znanosti ter pridobivajo vse večje izkušnje s klinično uporabo.

Strokovno znanje, pridobljeno v zadnjih desetih letih, je regulativnim organom v EU omogočilo integracijo znanj, ki temeljijo na izkušnjah, v prvotni znanstveno naravnani koncept. To je prispevalo k oblikovanju aktualnih zahtev za odobritev.

Proces odobritve podobnih bioloških zdravil v EU

Vsa zdravila, izdelana z uporabo biotehnologije, in tista za posebne indikacije (npr. za zdravljenje raka, nevrodegenerativnih in avtoimunskih bolezni) se morajo v EU odobriti preko Evropske agencije za zdravila (s tako imenovanim „centraliziranim postopkom“). Skoraj vsa podobna biološka zdravila, odobrena za uporabo v EU, so bila odobrena s centraliziranim postopkom, saj se

za njihovo izdelavo uporablja biotehnologija. Nekatera podobna biološka zdravila se lahko odobrijo na nacionalni ravni, na primer nekateri heparini z majhno molekulsko maso, pridobljeni iz prašičje črevesne sluznice.

Kadar poslovni subjekt zaprosi za dovoljenje za promet pri Evropski agenciji za zdravila, podatke ocenita znanstvena odbora agencije, tj. odbor za zdravila za uporabo v humani medicini in odbor za varnost (CHMP in PRAC) kot tudi strokovnjaki EU za biološka zdravila (delovna skupina za biološka zdravila) in strokovnjaki za podobna biološka zdravila (delovna skupina za podobna biološka zdravila).

Rezultat ovrednotenja Evropske agencije za zdravila je znanstveno mnenje, ki se nato pošlje Evropski komisiji, ki na koncu izda dovoljenje za promet, veljavno v celotni EU.

Zahtevani podatki za odobritev: znanstveno prilagojeni nabor

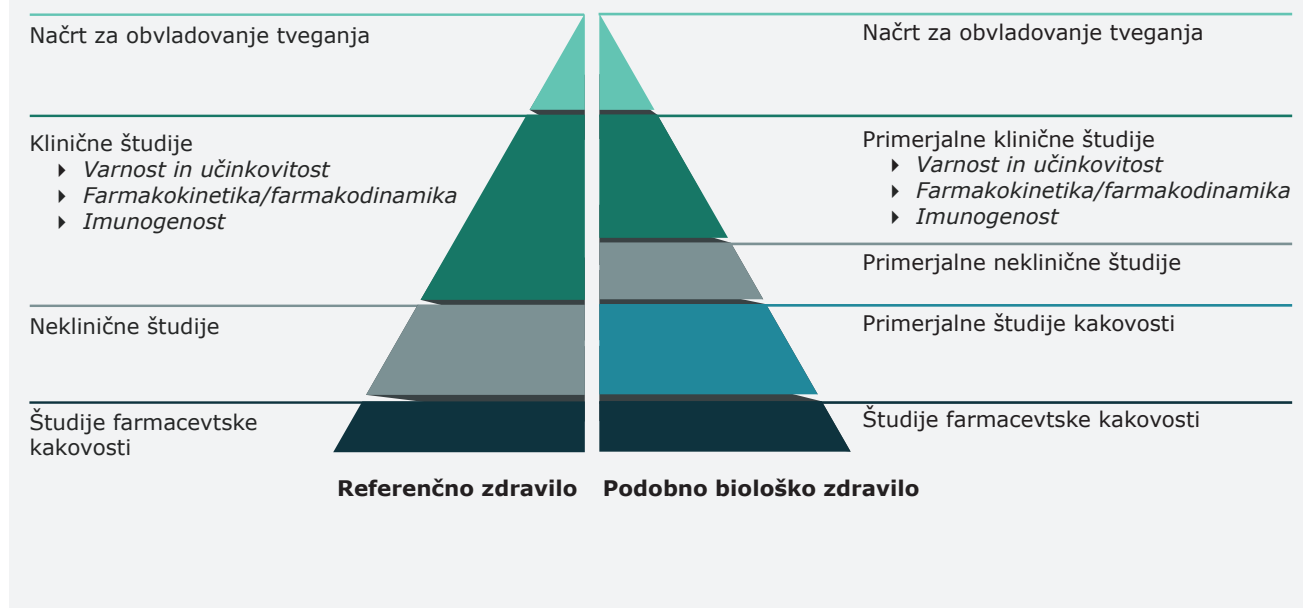
Zdravila se odobrijo, če študije o njihovi farmacevtski kakovosti, varnosti in učinkovitosti prepričljivo dokazujejo, da so koristi zdravila večje od tveganj („pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem“). Za vsako biološko zdravilo z novo zdravilno učinkovino se pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem ugotovi večinoma na podlagi dokazov o varnosti in učinkovitosti, pridobljenih s ključnimi kliničnimi preskušnji na ljudeh (slika 4), ki so podprti z zanesljivimi podatki o farmacevtski kakovosti in z nekliničnimi podatki.

Za podobna biološka zdravila pozitivno razmerje med koristmi in tveganji temelji na dokazovanju biološke podobnosti, tj. da je zdravilna učinkovina visoko podobna tisti v referenčnem zdravilu (slika 4). To se doseže s celovitimi primerjalnimi študijami z referenčnim zdravilom (slika 5) in na podlagi zanesljivih podatkov o farmacevtski kakovosti. Če dokažemo visoko podobnost

z referenčnim zdravilom, se lahko pri podobnem biološkem zdravilu v veliki meri zanesemo na izkušnje z učinkovitostjo in varnostjo, pridobljene z referenčnim zdravilom.

Pregled razvoja podobnih bioloških zdravil v primerjavi z razvojem referenčnih zdravil je prikazan v preglednici 4.

Slika 4. Primerjava zahtevanih podatkov za odobritev podobnega biološkega zdravila v primerjavi z referenčnim zdravilom



Neklinični in klinični podatki, ki so potrebni za odobritev podobnega biološkega zdravila, se razlikujejo od tistih, ki so potrebni za biološko zdravilo z novo zdravilno učinkovino.

To izhaja iz dejstva, da se v primeru ugotovljene biološke podobnosti pri podobnem biološkem zdravilu lahko zanesemo na izkušnje o varnosti in učinkovitosti, pridobljene z referenčnim zdravilom.

Preglednica 4. Pregled razvoja podobnega biološkega zdravila v primerjavi z referenčnim zdravilom

Biološko zdravilo z novo zdravilno učinkovino (npr. referenčno zdravilo)	Podobno biološko zdravilo
Brez predhodnega znanja o varnosti in učinkovitosti	Temelji na poznavanju varnosti in učinkovitosti, pridobljenem skozi večletno klinično uporabo referenčnega zdravila.
Cilj razvoja je dokazati varnost in učinkovitost neposredno pri pacientih	Cilj razvoja je dokazati primerljivo varnost in učinkovitost z ugotovitvijo biološke podobnosti
Primerjalne študije samo za spremembe proizvodnje med razvojem (npr. proizvodnja večjih serij za klinična preskušanja)	Celovite primerjalne študije z referenčnim zdravilom
Popolni neklinični podatki (farmakologija in toksikologija)	Količina nekliničnih podatkov je določena na podlagi izidov študij kakovosti
Uveljavljene oblike kliničnih preskušanj z namenom dokazovanja učinkovitosti in varnosti pri vseh navedenih terapevtskih indikacijah	Primerjalna klinična preskušanja za izključitev klinično pomembnih razlik
Preskušanja, zasnovana predvsem za primerjavo s placebom ali z veljavnim standardom zdravljenja z uporabo dobro definiranih končnih točk (npr. dolgoročni izid, smrtnost, strukturna poškodba) in ustrezne populacije pacientov za dokazovanje koristi	Preskušanja, ki so zasnovana večinoma za dokazovanje klinične enakovrednosti z referenčnim zdravilom z uporabo občutljivih končnih točk v populaciji in s katerimi je mogoče odkriti z zdravilom povezane razlike v klinični učinkovitosti
Pozitivno razmerje med koristmi in tveganji, ugotovljeno v prvi vrsti na podlagi študij varnosti in učinkovitosti v ciljni populaciji	Pozitivno razmerje med koristmi in tveganji, ki temelji na dokazovanju biološke podobnosti (z uporabo primerjalnih študij)

Enaki standardi farmacevtske kakovosti za vsa zdravila

Poslovni subjekti, ki razvijajo zdravila v EU, vključno z podobnimi biološkimi zdravili, morajo dokazati z veliko količino podatkov, da zdravilo proizvajajo v skladu z dogovorjenimi standardi in da je primerno za predvideno klinično uporabo (kar je znano kot „farmacevtska kakovost“).

Študije za dokazovanje farmacevtske kakovosti morajo zagotoviti podrobne podatke o:

- ▶ strukturni karakterizaciji in drugih fizikalno-kemijskih lastnostih;
- ▶ čistoti (sledi nečistot iz proizvodnega postopka je treba nadzorovati in ne smejo presegati sprejemljivih ravni);
- ▶ biološki aktivnosti;
- ▶ pomožnih in vhodnih snoveh;
- ▶ jakosti in farmacevtski obliki;
- ▶ nadzoru proizvodnega postopka (z namenom zagotovitve, da sta zdravilna učinkovina in končno izdelano zdravilo skladna s tehničnimi specifikacijami, t.j. znotraj njihovih dopustnih razponov);
- ▶ stabilnosti zdravilne učinkovine in končno izdelanega zdravila izdelka do izteka roka uporabnosti v določenih pogojih shranjevanja.

Primerjalne študije: temelj razvoja podobnih bioloških zdravil

Razvoj podobnih bioloških zdravil večinoma temelji na „primerjalnih študijah“ za določitev biološke podobnosti z referenčnim zdravilom. To vključuje celovito in neposredno primerjavo podobnega biološkega zdravila in referenčnega zdravila (slika 5).

Primerljivost je stopenjski proces, ki je prilagojen posameznemu zdravilu (slika 5); znanje iz prvotnih primerjalnih študij kakovosti¹ (korak 1) se uporabi za določitev obsega in vrste nekliničnih (korak 2) in kliničnih študij² (korak 3), ki so potrebne v naslednjem koraku razvoja, vedno z namenom izključevanja možnih razlik v klinični učinkovitosti med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom.

Primerljivost je dobro uveljavljeno znanstveno načelo v regulativni znanosti: s celovitimi primerjalnimi študijami kakovosti dokazujemo, da so fizikalno-kemijske lastnosti in biološka aktivnost visoko podobne.

S primerjalnimi kliničnimi in nekliničnimi študijami, ki so podlaga za odobritev podobnega biološkega zdravila, se izključijo morebitne razlike, ki bi lahko vplivale na varnost in učinkovitost zdravila.

1. korak: primerjalne študije kakovosti

V študijah *in vitro* se z uporabo občutljivih tehnik, s katerimi je mogoče odkriti manjše klinično pomembne razlike med podobnim biološkim zdravilom in njegovim referenčnim zdravilom, primerjata struktura beljakovine in biološko delovanje. Te študije so v primerjavi s kliničnimi preskušnji veliko bolj občutljive za odkrivanje tovrstnih razlik, saj je med ljudmi, ki sodelujejo v preskušanjih, pogosto prisotna variabilnost. Razlike, ki lahko vplivajo na klinično varnost, učinkovitost ali imunogenost, je treba dodatno proučiti (npr. s primerjalnimi nekliničnimi ali kliničnimi študijami, 2. in 3. korak).

2. korak: primerjalne neklinične študije

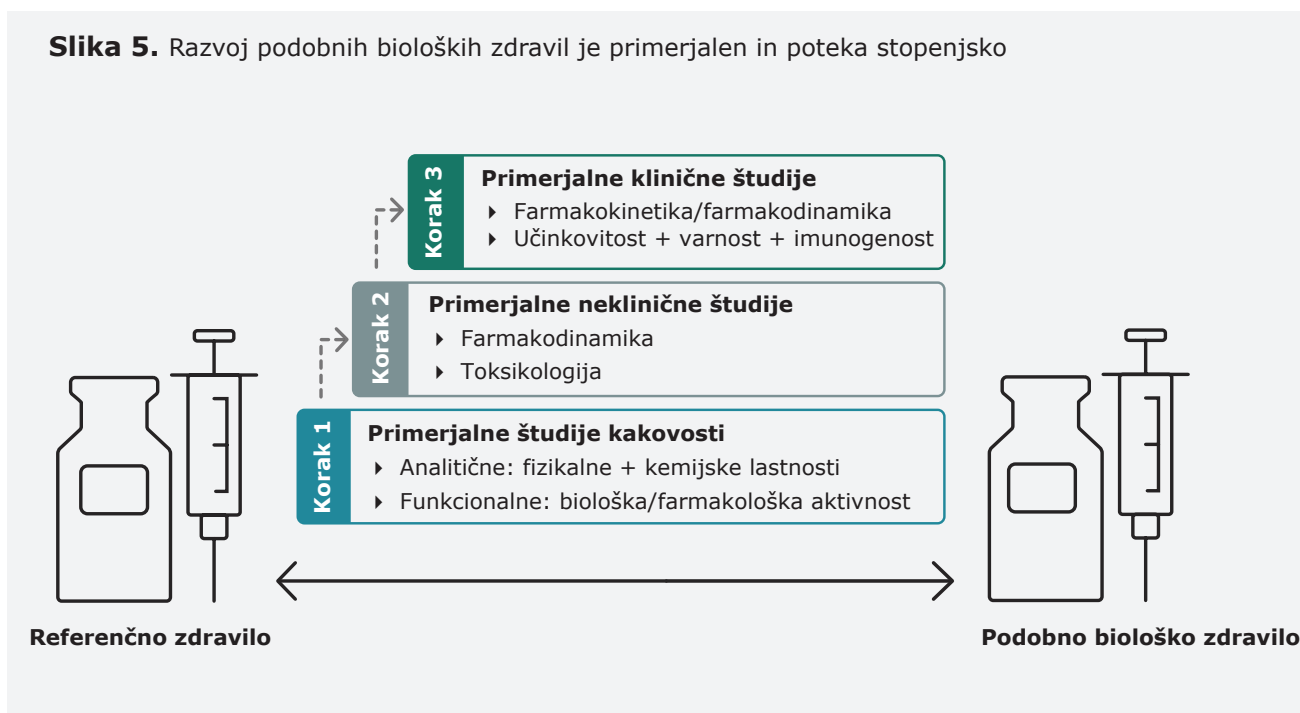
Te študije vključujejo farmakodinamske študije *in vitro*, s katerimi proučujejo vezavo in aktivacijo

(ali inhibicijo) fizioloških tarč ter takojšnje fiziološke učinke v celicah. Farmakodinamske študije *in vivo* (živalski modeli) se izvedejo samo, če ne obstaja primeren model *in vitro*. Toksikološke študije *in vivo* se zahtevajo samo v nekaterih primerih, na primer če je podobno biološko zdravilo proizvedeno v novi vrsti celice ali organizma ali če farmacevtska oblika vključuje nove pomožne snovi, ki se predhodno še niso uporabljale.

3. korak: primerjalne klinične študije

Cilj študij na ljudeh ni dokazati varnosti in učinkovitosti pri pacientih, saj sta bili ti že dokazani za referenčno zdravilo. Klinična preskušanja so prilagojena potrjevanju biološke podobnosti in pojasnjevanju morebitnih vprašanj, ki so morda ostala odprta v prejšnjih analitičnih ali funkcionalnih študijah.

Slika 5. Razvoj podobnih bioloških zdravil je primerjalen in poteka stopenjsko



Odobritev podobnih bioloških zdravil temelji na obstoječih znanstvenih spoznanjih o varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila, pridobljenih med njegovo klinično uporabo, zato je potrebnih manj kliničnih podatkov.

Z znanstvenega in regulativnega vidika ni treba ponoviti celotnega programa kliničnega razvoja referenčnega zdravila. To pomeni, da se na pacientih in zdravih prostovoljcih ne bodo izvajala nepotrebna klinična preskušanja.

Primerljivost: znanstveno načelo, ki se rutinsko uporablja ob spremembah proizvodnje zdravil, ki so že v prometu

Primerljivost ni nov regulativni pojem, temveč dobro uveljavljeno znanstveno načelo, ki se že desetletja uporablja v proizvodnji zdravil, proizvedenih

z uporabo biotehnologije^{3,4,5}. Poslovni subjekti, ki proizvajajo biološka zdravila, lahko v obdobju dajanja zdravila v promet večkrat prilagodijo ali izboljšajo proizvodni postopek (npr. s povečanjem obsega proizvodnje). Primerjava serij, proizvedenih pred spremembo proizvodnje in po njej zdravilu zagotavlja konsistentnost tako da se izognemo nastanku razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Spremembo proizvodnega postopka morajo vedno odobriti regulativni organi. Obseg primerjalnih študij, ki se zahtevajo ob spremembi proizvodnje biološkega zdravila, je odvisen od pričakovanega vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila. Najpogosteje zadostujejo analitični in funkcionalni podatki, tako da klinična preskušanja za dokazovanje varnosti in učinkovitosti niso potrebna (preglednica 5, scenarija 1 in 2). Klinična preskušanja so potrebna le, če se pričakuje vpliv na varnost in učinkovitost (scenarij 3).

Preglednica 5. Primerjalne študije, potrebne po spremembah postopka proizvodnje zdravila, ki se proizvaja z uporabo biotehnologije

Vrsta spremembe proizvodnje	Pričakovani vpliv	Potrebne primerjalne študije
1. Manjša sprememba (npr. dodatek občutljivejše testne metode za karakterizacijo zdravilne učinkovine)	Ne vpliva na farmacevtsko kakovost zdravila (brez vpliva na specifikacije zdravila)	Omejene fizikalno-kemijske študije, s katerimi se primerjajo serije pred spremembo in po njej
2. Znatna sprememba (npr. spremembe celičnega sistema, ki se uporablja za proizvodnjo zdravilne učinkovine)	Lahko vpliva na lastnosti ali specifikacije zdravila, vendar ne pričakujemo vpliva na varnost in učinkovitost	Obsežne fizikalno-kemijske študije in funkcionalne študije <i>in vitro</i>
3. Velika sprememba (npr. določene spremembe v procesu oblikovanja zdravila)	Lahko vpliva na varnost ali učinkovitost	Obsežne fizikalno-kemijske študije in funkcionalne študije <i>in vitro</i> , po potrebi dopolnjene z nekliničnimi in kliničnimi študijami.

Pri večini bioloških zdravil na trgu, ki se široko uporabljajo, se je postopek proizvodnje že večkrat spremenil, kar je pogosto povzročilo manjše razlike v primerjavi z zdravilom, ki je bilo prvotno odobreno, ali zdravilom, ki je bilo uporabljeno v kliničnih preskušanjih, izvedenih za odobritev zdravila.

Regulativni organi so pridobili bogate izkušnje, na podlagi katerih lahko sklenejo, da take razlike ne vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila.

Primerjalna preskušanja so zasnovana za potrditev biološke podobnosti in klinične učinkovitosti

Primerjava podobnega biološkega zdravila z referenčnim zdravilom vključuje obsežne primerjalne študije za oceno morebitnega vpliva na varnost in učinkovitost. Pristop je enakovreden pristopu, ki se uporablja, kadar se v postopek proizvodnje zdravila, ki se proizvaja z uporabo biotehnologije (scenarij 3 v preglednici 5), uvedejo večje spremembe.

Za dokazovanje varnosti in učinkovitosti pri ljudeh ni treba, da klinična preskušanja za podobna biološka zdravila vključujejo vse ključne študije, izvedene za referenčno zdravilo.

Primerjalna klinična preskušanja so posebej zasnovana za izključevanje klinično pomembnih razlik v varnosti ali učinkovitosti med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom ter za potrditev biološke podobnosti.

Pri zasnovi primerjalnih kliničnih preskušanj je potrebno upoštevati nekatere ključne vidike:

- ▶ cilj je izključiti morebitne z zdravilom povezane razlike, ki bi lahko vplivale na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost, vključno z imunogenostjo.
- ▶ Za odkrivanje morebitnih razlik med podobnim biološkim zdravilom in njegovim referenčnim zdravilom se morajo farmakokinetične študije izvajati v homogeni in občutljivi populaciji (zdravi prostovoljci ali pacienti). Zdravi prostovoljci se lahko izberejo, če predstavljajo najprimernejšo populacijo za odkrivanje takih razlik in če toksičnost zdravil ni razlog za zadržek.
- ▶ Za primerjavo farmakoloških učinkov je potrebno izbrati občutljivo končno točko, ki omogoča odkrivanje za zdravilo značilnih razlik.
- ▶ Končne točke za merjenje farmakodinamične aktivnosti se lahko uporabijo, če so na voljo in so pomembne za klinični učinek zdravila. V številnih primerih so te končne točke bolj občutljive kot klinični rezultati za odkrivanje morebitnih razlik med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom. Končne točke za merjenje farmakodinamične aktivnosti običajno temeljijo na laboratorijskih preskusih. Primeri vključujejo:
 - ▶ hitrost infundiranja glukoze v študijah zmožnosti presnavljanja glukoze in občutljivosti za inzulin za podobna biološka zdravila z inzulinom (namesto merjenja HbA1c ali dolgoročnih posledic sladkorne bolezni);
 - ▶ absolutno število nevtrofilcev za podobna biološka zdravila z granulocitne kolonije stimulirajočimi faktorji (namesto števila resnih okužb);
 - ▶ število oocitov, pridobljenih pri postopkih oploditve *in vitro*, za podobno biološko zdravilo s folikle stimulirajočim hormonom (namesto nosečnosti ali živorojenih otrok).
- ▶ Če ni ustreznih končnih točk za merjenje farmakodinamične aktivnosti, je običajno potrebno klinično preskušanje učinkovitosti, s katerim se podobno biološko zdravilo primerja z njegovim referenčnim zdravilom.

To preskušanje mora odražati ustrezno moč študije, biti mora randomizirano, izvedeno z uporabo vzporedne skupine, biti po možnosti dvojno slepo in vključuje naj končne točke, ki opisujejo učinkovitost. Te končne točke bi morale po možnosti meriti farmakološko aktivnost zdravila in biti manj dovzetne za vpliv dejavnikov, povezanih s pacienti ali boleznijo.

- ▶ Za primarno končno točko učinkovitosti je potrebno izbrati ustrezne robne vrednosti intervalovekvivalence, ki se določijo na podlagi poznavanja učinkovitosti referenčnega zdravila ter klinične presoje. Območja ekvivalence se določijo posebej za proučevano indikacijo in so odvisna od izbrane končne točke. Predstavljati morajo največjo razliko v učinkovitosti, ki v klinični praksi

ne bi bila pomembna; razlike v zdravljenju znotraj tega razpona bi bile tako sprejemljive, ker niso klinično pomembne. Načela izbiranja robnih vrednosti intervalov ekvivalence niso omejena na preskušanje podobnih bioloških zdravil: redno se uporabljajo pri kliničnih preskušanjih, kadar se primerjajo terapevtske alternative ali kadar se isto zdravilo primerja pred in po spremembah proizvodnje, ki imajo lahko klinični učinek³.

- ▶ Tako kot pri vseh kliničnih preskušanjih morajo biti izpolnjene pravne zahteve (npr. dobra klinična praksa).

Obseg kliničnih študij, potrebnih za odobritev, je odvisen od več dejavnikov, vključno s tistimi, ki so opisani v preglednici 6.

Preglednica 6. Dejavniki, ki vplivajo na število in vrste kliničnih študij, ki jih je treba izvesti za odobritev

Odločilni dejavnik	Razlog za različno količino/vrsto podatkov
Kompleksnost molekule in razpoložljivi primerjalni podatki	<p>Za enostavnejše molekule z dobro znanim delovanjem (npr. filgrastim) in kadar so primerjalni podatki o kakovosti zanesljivi, lahko zadošča primerjava učinka podobnega biološkega zdravila in referenčnega zdravila, izvedena s študijami o farmakokinetiki in farmakodinamiki na zdravih prostovoljcih.</p> <p>Za večje molekule (npr. monoklonska protitelesa) se običajno zahteva primerjalna študija na pacientih z uporabo konvencionalne končne točke klinične učinkovitosti, tudi kadar se predložijo zanesljivi podatki o kakovosti in podatki o primerljivosti <i>in vitro</i>.</p>
Obstoj končne točke za merjenje farmakodinamične aktivnosti, ki je sorazmerna z učinkovitostjo	Konvencionalne končne točke klinične učinkovitosti načeloma niso potrebne, če je končna točka za merjenje farmakodinamične aktivnosti povezana s klinično koristjo.
Zadržki glede varnosti referenčnega zdravila ali farmakološkega razreda	Podatki o varnosti se zbirajo skozi celoten program kliničnega razvoja, tudi med študijami o farmakokinetiki in farmakodinamiki. Količina podatkov je običajno odvisna od vrste in resnosti vprašanj glede varnosti, opredeljenih za referenčno zdravilo. Načeloma lahko pričakujemo, da bo pogostnost neželenih učinkov, povezanih s farmakološkim delovanjem, pri podobnem biološkem podobna tistim pri referenčnem zdravilu, če so podatki o funkcionalni, analitični, farmakokinetični, farmakodinamični primerljivosti ter o primerljivosti učinkovitosti zanesljivi.

Odločilni dejavnik	Razlog za različno količino/vrsto podatkov
Imunogeni potencial	Analitične študije so prvi korak pri ocenjevanju imunogenega potenciala. Kot dopolnitev se običajno zahtevajo klinični podatki o imunogenosti; študije na živalih imajo omejeno vrednost pri napovedovanju imunskega odziva pri ljudeh.
Možnost ekstrapolacije na druge indikacije	Indikacije referenčnega zdravila se lahko za podobno biološko zdravilo potrdijo brez posebnih kliničnih podatkov, pridobljenih s podobnim biološkim zdravilom („ekstrapolacija indikacij“). To je sprejemljivo, če vsi znanstveni dokazi, pridobljeni v primerjalnih študijah, dokazujejo biološko podobnost in lahko pojasnjujejo posamezne vidike „ekstrapolirane“ indikacije (npr. način delovanja, morebitne specifične vidike varnosti ali imunogenosti). Ekstrapolacija podatkov na druge indikacije je vedno podprta z zanesljivimi fizikalno-kemijskimi študijami in študijami <i>in vitro</i> , da se ocenijo vsi možni mehanizmi delovanja.

Imunogenost

Pri bioloških zdravilih se vedno prouči imunogenost^{6,7}. Razlog za to je intrinzična sposobnost beljakovin in drugih bioloških zdravil, da povzročijo neželen imunski odziv, ki lahko v redkih primerih povzroči resne neželene učinke (npr. anafilaksijo ali zapoznelo preobčutljivost) ali manjšo učinkovitost.

Ključni vidiki obravnave potencialne imunogenosti bioloških zdravil

Čeprav bi imunogenost lahko vzbujala zaskrbljenost pri vseh bioloških zdravilih, obstaja več pomembnih vidikov:

Imunogenost sama po sebi ni vzrok za zadržke glede varnosti

Resne reakcije zaradi povečanega imunskega odziva so zelo redke. Najpogostejše imunski odziv na biološko zdravilo ni povezan s kliničnimi posledicami (npr. protitelesa, ki so usmerjena proti zdravilu, so lahko prisotna prehodno).

Narava imunskih reakcij je odvisna od številnih dejavnikov

Na imunogenost lahko vplivajo značilnosti zdravila (npr. sprememba strukture beljakovine ali tvorba agregatov lahko nastaneta med nepravilnim skladiščenjem ali prevozom), enako tudi dejavniki, povezani z zdravljenjem (npr. tveganje se lahko razlikuje glede na to, ali se zdravilo aplicira podkožno ali intravensko, ali glede na to, ali gre za režim neprekinjenega ali intermitentnega zdravljenja), ter dejavniki, povezani s pacientom ali boleznijo (npr. starost, genetski in imunski status ali sočasna zdravljenja).

Škodljiva imunogenost je po spremembah proizvodnje ali po preklopu malo verjetna

Številna biološka zdravila so namenjena dolgotrajnemu zdravljenju kroničnih bolezni, zato lahko pacienti skozi daljši čas prejmejo nekoliko različna biološka zdravila.

Izkušnje kažejo, da je po spremembi postopka proizvodnje biološkega zdravila škodljiv imunski odziv malo verjeten, saj primerjalne študije dokazujejo, da je serija iz novega postopka enake kakovosti in ne vsebuje nečistoč ali agregatov, ki lahko sprožijo imunogenost⁸.

Prav tako ni razloga, da bi verjeli v pričakovano škodljivo imunogenost, ki bi nastala po preklopu med visoko podobnimi biološkimi zdravili⁸.

Imunogenost se vedno spremlja po prihodu zdravila na trg

Regulativni organi vedno spremljajo imunogenost biološkega zdravila, po njegovem prihodu na trg. To je pomembno predvsem zato, da se ugotovijo redke imunske reakcije, ki se lahko odkrijejo šele po daljšem obdobju spremljanja večjega števila pacientov.

Podatki o imunogenosti, potrebni za odobritev podobnega biološkega zdravila

Za biološka zdravila se običajno zahtevajo klinične študije imunogenosti. V primeru monoklonskih protiteles se zahtevajo vedno, saj je težje predvideti pojavnost neželene imunogenosti, značilnosti imunskega odziva ali kliničnih posledic. S takšnimi študijami se proučujejo kratkotrajni imunski odzivi (npr. reakcije, povezane z infundiranjem), pa tudi dolgotrajni (npr. zapozneli odzivi zaradi postopnega razvoja imunske reakcije).

Podatki o imunogenosti, ki so potrebni za odobritev, vključujejo incidenco, titer in obstojnost protiteles proti biološkemu zdravilu (ADA), nevtralizacijske določitve (ker lahko nevtralizacijska protitelesa zmanjšajo učinek zdravila), oceno kliničnega učinka in ukrepe za obvladovanje morebitnega tveganja za pojav imunogenosti (npr. posebno spremljanje neželenih imunskih reakcij ali uporaba zdravil za sočasno zdravljenje za zmanjšanje reakcij ob infundiranju).

Na splošno sta količina in vrsta podatkov odvisni od več dejavnikov, vključno z:

- ▶ vrsto biološkega zdravila in njegovo predvideno uporabo;
- ▶ značilnostmi zdravila: večina študij imunogenosti se osredotoča na vpliv razlik na ravni zdravila na imunski odziv. To vključuje proučevanje sprememb strukture ali manjše variabilnosti beljakovine (mikroheterogenost) ali načina morebitnega nastanka agregacije beljakovin zaradi sestavin, ki so del farmacevtske oblike zdravila ali ovojnine;
- ▶ predhodnim poznavanjem imunogenosti: za biološka zdravila z nizkim profilom imunogenosti (npr. filgrastim) paciente običajno na začetku in ob koncu klinične študije pogosto testiramo na prisotnost protiteles, s krajšim obdobjem nadaljnjega spremljanja in rutinskimi farmakovigilančnimi ukrepi za obvladovanje morebitnega tveganja. Kadar so ugotovljeni klinično pomembni imunogeni odzivi (npr. epoetini), je testiranje imunogenosti pogostejše, nadaljnje spremljanje pacientov je podaljšano in je klinično intenzivnejše, poleg tega se lahko zahtevajo posebne študije v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Ekstrapolacija

Če je podobno biološko zdravilo visoko podobno referenčnemu zdravilu ter je primerljivo varno in učinkovito pri eni terapevtski indikaciji, se lahko podatki o varnosti in učinkovitosti ekstrapolirajo na druge indikacije, ki so odobrene za referenčno zdravilo. To pomeni, da je potrebno za podobno biološko zdravilo v zvezi z nekaterimi indikacijami izvesti manj kliničnih preskušanj ali pa jih sploh ni potrebno izvesti. Ekstrapolacija podatkov na druge indikacije je vedno podprta z znanstvenimi dokazi, pridobljenimi z zanesljivimi primerjalnimi študijami (študije kakovosti, klinične in neklinične študije).

Ekstrapolacija je dobro uveljavljeno znanstveno načelo, ki se uporablja že vrsto let⁹, na primer ob večjih spremembah postopka proizvodnje biološkega zdravila z več potrjenimi indikacijami (npr. nov proizvodni obrat ali razvoj novih farmacevtskih oblik). Morebitni vpliv teh sprememb na klinično učinkovitost biološkega zdravila se skrbno oceni s primerjalnimi študijami (večinoma študijami kakovosti in študijami *in vitro*). Če so potrebne klinične študije, se izvedejo za eno zadevno indikacijo, na podlagi vseh teh podatkov pa je običajno mogoča ekstrapolacija na druge indikacije.

Ekstrapolacija ni nov pojem, temveč dobro uveljavljeno znanstveno načelo, ki se rutinsko uporablja v primeru večjih sprememb postopka proizvodnje bioloških zdravil z več potrjenimi indikacijami.

V večini takih primerov regulativni organi odobrijo spremembe proizvodnje na podlagi primerjalnih študij, klinična preskušanja pa se ne ponovijo za vse indikacije.

Merila za ekstrapolacijo

Preden se lahko indikacija za podobno biološko zdravilo odobri na podlagi ekstrapoliranih podatkov o varnosti in učinkovitosti, je potrebno obravnavati nekatere pomembne vidike. Nekateri od njih so navedeni v nadaljevanju.

Mehanizem delovanja

V mehanizmu delovanja zdravilne učinkovine morajo biti vključeni enaki receptorji pri prvotni in pri ekstrapolirani indikaciji.

Če je način delovanja zdravilne učinkovine zapleten in vključuje več vrst receptorjev ali vezavnih mest (kot je pogosto pri monoklonskih protitelesih), je včasih težko določiti prispevek posameznega receptorja ali vezavnega mesta k posamezni indikaciji. V tem primeru so potrebne dodatne študije (neklinične ali klinične) zato, da se dokaže, da se bosta podobno biološko in referenčno zdravilo pri ekstrapolirani indikaciji obnesla podobno.

Populacija, zajeta v študiji

S celovitimi primerjalnimi študijami je treba dokazati, da je podobno biološko zdravilo visoko podobno referenčnemu zdravilu (na podlagi podatkov o varnosti, učinkovitosti in imunogenosti) pri ključni indikaciji v populaciji, pri kateri je mogoče odkriti morebitne razlike v klinični učinkovitosti.

Ekstrapolacija med različnimi kliničnimi okolji

Podatki o določeni indikaciji (npr. revmatoidni artritis) z vidika varnosti in učinkovitosti morda niso uporabni neposredno za obravnavo indikacije, ki spada v drugo terapevtsko področje, kjer so lahko način delovanja, odmerjanje ali farmakokinetika drugačni (npr. v onkologiji). V takem primeru so morda potrebne dodatne študije.

Ekstrapolacija podatkov o varnosti

Podatki o varnosti se lahko ekstrapolirajo šele po vzpostavitvi primerljivega varnostnega profila za podobno biološko zdravilo pri eni terapevtski indikaciji. Če je primerljivost dokazana na strukturni, funkcionalni, farmakokinetični in farmakodinamični ravni ter je učinkovitost primerljiva, je mogoče pričakovati, da bodo neželeni učinki zaradi farmakološkega delovanja podobnega biološkega zdravila enaki in podobno pogosti.

Predpisovalci lahko zaupajo uporabi bioloških zdravil (vključno s podobnimi biološkimi zdravili) za vse njihove odobrene indikacije, saj so vse odobrene indikacije zdravila določene na podlagi znanstvenih dokazov.

Ekstrapolacija podatkov o imunogenosti

Ekstrapolacija podatkov o imunogenosti ni samoumevna, saj vedno zahteva utemeljitev. Imunogenosti namreč ne določajo le značilnosti, povezane z zdravilom. Upoštevati je potrebno tudi dejavnike, povezane s pacienti (starost, imunski status), boleznijo (pridružene bolezni, sočasna zdravljenja) ali zdravljenjem (pot uporabe, trajanje izpostavljenosti).

Znanstvena merila za ekstrapolacijo podatkov o učinkovitosti in varnosti so podprta z več kot desetletnimi izkušnjami glede varne in učinkovite uporabe podobnih bioloških zdravil v EU.

Ekstrapolacija je podprta tudi z bogatimi izkušnjami regulativnih organov pri sistematičnem ocenjevanju sprememb v proizvodnji bioloških zdravil, pri čemer večinoma ni bilo potrebno ponoviti kliničnih študij za vse indikacije.

Varnost podobnih bioloških zdravil

Splošni vidiki glede varnosti podobnih bioloških zdravil

Od uvedbe prvega podobnega biološkega zdravila v klinično uporabo leta 2006 je bilo v EU odobrenih in se varno uporablja vse več podobnih bioloških zdravil.

Razen reakcij imunološke narave je mogoče večino neželenih učinkov zdravila predvideti na podlagi farmakološkega delovanja, pojavljajo pa se tako pri referenčnem kot pri podobnem biološkem zdravilu (npr. visoke koncentracije hemoglobina pri uporabi epoetinov). Med več kot [50 podobnimi biološkimi zdravili](#), ki so bila doslej odobrena v EU, nobeno ni bilo umaknjeno ali začasno odvzeto iz razlogov, povezanih z varnostjo ali učinkovitostjo.

V zadnjih desetih letih v sistemu EU za spremljanje varnosti ni bila ugotovljena nobena pomembna razlika v vrsti, resnosti ali pogostnosti neželenih učinkov med podobnimi biološkimi zdravili in njihovimi referenčnimi zdravili.

Spremljanje varnosti vseh bioloških zdravil, vključno s podobnimi biološkimi zdravili

Trden regulativni okvir za zaščito varnosti pacientov

EU ima dobro uveljavljen sistem za spremljanje, sporočanje, ocenjevanje in preprečevanje neželenih učinkov zdravila za vsa zdravila, vključno z vsemi biološkimi. Pristojni organi nenehno ocenjujejo razmerje med koristmi in tveganji vseh zdravil ter sprejemajo regulativne ukrepe (npr. uvajajo nova opozorila v informacije o zdravilu ali omejujejo uporabo), potrebne za zaščito javnega zdravja.

Enako spremljanje varnosti za vsa biološka zdravila

Za spremljanje varnosti podobnih bioloških zdravil se uporabljajo enake zahteve kot za vsa biološka zdravila¹⁰. Posebnih zahtev, ki bi veljale samo za podobna biološka zdravila, ni.

Stalno vzpostavljen načrt za obvladovanje tveganj

Poslovni subjekti, ki vložijo vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom v EU, morajo za vsako novo zdravilo, vključno z biološkimi zdravili, predložiti načrt za obvladovanje tveganj. Le-ta je prilagojen vsakemu posameznemu zdravilu in vključuje farmakovigilančni načrt ter ukrepe za zmanjšanje tveganj, kjer se identificirajo, opišejo in zmanjšajo pomembna tveganja, povezana z zdravilom. Načrt za obvladovanje tveganj za podobno biološko zdravilo temelji na znanju in izkušnjah, pridobljenih z referenčnim zdravilom.

Za vsa zdravila, odobrena v EU, so poleg pogojev uporabe, podanih v informacijah o zdravilu, lahko potrebni tudi dodatni ukrepi (npr. izobraževalne brošure, kartice z opozorili za paciente ali vključitev pacientov v registre) za obvladovanje posebnega tveganja. Če se za referenčno zdravilo uporablja poseben ukrep (npr. izobraževalno gradivo), ga je potrebno obravnavati tudi za podobno biološko zdravilo.

Študije o varnosti po prihodu zdravila v promet

Študije, ki se izvedejo po prihodu zdravila v promet omogočajo spremljanje znanih tveganj, poleg tega pa omogočajo odkrivanje redkih neželenih učinkov zdravila, ki se pojavijo samo pri zdravljenju velikega števila pacientov skozi daljše obdobje. Zato lahko regulativni organi ob odobritvi zdravila imetniku dovoljenja za promet naložijo obveznost izvedbe študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS). To tudi zavezuje imetnika dovoljenja, da študijo registrira v javno dostopnem EU PAS registru, kjer so tovrstne študije

evidentirane: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Merila za odločitev o tem, ali je študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet potrebna, so enaka za vsa zdravila, vključno s podobnimi biološkimi zdravili in njihovimi referenčnimi zdravili. Če se študija varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet zahteva za referenčno zdravilo, se običajno zahteva tudi za podobno biološko zdravilo.

Zbiranje spontanov poročil o neželenih učinkih zdravila in predložitev rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila

Poslovni subjekti, ki tržijo podobna biološka zdravila, morajo tako kot za vsa zdravila zbirati vsa poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravila in regulativnim organom pošiljati redna posodobljena poročila o varnosti zdravil. Regulativni organi pregledajo poročila, da ugotovijo, ali obstaja kakršen koli signal, ki nakazuje morebiten neželeni učinek. V primeru suma takšen signal ocenijo znanstveni odbori Evropske agencije za zdravila, ki določijo, ali so potrebni kakršni koli ukrepi.

Dodatno spremljanje varnosti in črni trikotnik

Vsa nova zdravila se po prihodu v promet, skrbno spremljajo. Biološka zdravila, odobrena po 1. januarju 2011, so predmet tako imenovanega „dodatnega spremljanja varnosti“ in so vključena na seznam zdravil z „dodatnim spremljanjem varnosti“. Seznam vključuje zdravila, odobrena v EU, ki jih regulativni organi še posebno skrbno spremljajo, na primer zato, ker je zdravilna učinkovina nova na trgu ali ker so podatki o njeni dolgotrajni uporabi omejeni. V tem primeru se še posebno skrbno spremljajo v prvih letih po odobritvi.

Kaj pomeni črni trikotnik?



Črni trikotnik označuje zdravila, za katera se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Prikazan je v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo, spremlja pa ga stavek:

„Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.“

Dodatno spremljanje varnosti spodbuja zdravstvene delavce in paciente, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku novega zdravila. To omogoča hitro identifikacijo in analizo informacij o zdravilu, s katerimi se dopolnjuje znanje, pridobljeno med kliničnimi preskušnji. Če je biološko zdravilo (ali podobno biološko zdravilo) označeno s črnim trikotnikom, to še ne pomeni, da obstajajo dodatni zadržki glede njegove varnosti.

Spremljanje dolgoročnih neželenih dogodkov ali neželenih dogodkov z dolgo latenco

Za varnostno spremljanje dolgoročnih neželenih učinkov ali neželenih učinkov z dolgo latenco za biološka zdravila veljajo enaka načela kot za zdravila z majhnimi molekulami.

Vendar sta odkrivanje in opredelitev dolgoročnih neželenih učinkov bioloških zdravil lahko težavna, če se zanje uporablja samo spontano poročanje. Zato so lahko v nekaterih primerih potrebne dodatne farmakovigilancijske aktivnosti (kot na primer vključevanje pacientov v registre).

Sledljivost: pomen identifikacije bioloških zdravil z zaščitenim imenom in številko serije

Pomembna zahteva za varnostno spremljanje vseh bioloških zdravil je potreba po sledljivosti proizvoda in serije med klinično uporabo in na vseh ravneh preskrbovalne verige¹⁰. To vključuje čas od proizvajalčeve sprostitev zdravila in se nadaljuje skozi celotno preskrbovalno verigo do trenutka, ko zdravilo prejme pacient.

V skladu z zakonodajo EU mora imeti vsako zdravilo izmišljeno ime (zaščiteni imeni ali

blagovna znamka) in ime zdravilne učinkovine (tj. splošno ali mednarodno nelastniško ime oziroma INN, ki ga dodeli Svetovna zdravstvena organizacija).

Za identifikacijo in sledljivost bioloških zdravil v EU se morajo le-ta razlikovati po zaščitenem imenu in številki serije, kar je še posebno pomembno v primerih, kadar je v prometu prisotnih več zdravil z enakim INN. To zagotavlja, da se lahko zdravilo v skladu z zahtevami EU za poročanje o neželenih učinkih zdravila pravilno identificira, če se v zvezi z zdravilom pojavijo kakršni koli pomisleki glede varnosti (ali imunogenosti).

Zdravstveni delavci imajo s svojimi prispevki ključno vlogo pri razumevanju varnostnega profila zdravila v času njegove klinične uporabe. Biološka zdravila so odobrena na podlagi sprejemljivega

varnostnega profila in se morajo uporabljati v skladu s priporočili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilom za uporabo. Če je za biološko zdravilo ugotovljen domnevni neželeni učinek, morajo zdravstveni delavci poročati o njem, tako da obvezno navedejo zaščiteno ime in številko serije zdravila. Pomembno je, da zdravstveni delavci poročajo o vsakem domnevnem neželenem učinku podobnega biološkega zdravila, tudi če je učinek že naveden v povzetku glavnih značilnosti referenčnega zdravila.

Pri biološkem zdravilu so zaščiteno ime, INN in številka serije navedeni na ovojnini zdravila. V povzetek glavnih značilnosti zdravila je vključena izjava, ki zdravstvene delavce opozarja na potrebo po jasni navedbi zaščenega imena in številke serije v zdravstveni kartoteki pacienta.

Kako lahko zdravstveni delavci pomagajo izboljšati farmakovigilanco pri bioloških zdravilih:

- ▶ *Pomembno je, da zdravstveni delavci na vseh ravneh evidentirajo zaščiteno ime zdravila in številko serije, tudi pri izdaji zdravila in aplikaciji zdravila pacientu.*
- ▶ *Predpisovalci zdravil morajo zaščiteno ime zdravila navesti na receptu.*
- ▶ *Zdravstveni delavci morajo zagotoviti, da se v primeru poročanja domnevnih neželenih učinkov zdravila zaščiteno ime in številka serije navedeta v skladu z lokalno prakso in nacionalnimi predpisi.*
- ▶ *Kadar se zdravilo izda v javni lekarni, je potrebno pacientu dati podatke o zaščitenem imenu in številki serije biološkega zdravila.*
- ▶ *Če je pri pacientu prišlo do preklopa z enega biološkega zdravila na drugo z enako zdravilno učinkovino, je pomembno, da se zabeleži zaščiteni imeni in številki serij za obe zdravili.*
- ▶ *Zdravstveni delavci se morajo posvetovati z nacionalnimi regulativnimi organi za zdravila o načinu poročanja o neželenih učinkih zdravil.*

Podatki, vključeni v informacije za predpisovanje zdravila in poročila Evropske agencije za zdravila o oceni podobnega biološkega zdravila

Podatki za predpisovanje zdravila: povzetek glavnih značilnosti zdravila

Povzetek glavnih značilnosti zdravila v EU vključuje informacije in priporočila, na podlagi katerih lahko zdravstveni delavci predpišejo zdravilo in svetujejo pacientom o njegovi uporabi.

V poglavju 5.1 (farmakodinamske lastnosti) povzetka glavnih značilnosti zdravila je zdravilo opredeljeno kot podobno biološko zdravilo z naslednjim besedilom:

Zdravilo [izmišljeno ime] je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletnih straneh Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

V EU je povzetek glavnih značilnosti podobnega biološkega zdravila usklajen s povzetkom glavnih značilnosti referenčnega zdravila. V povzetku glavnih značilnosti podobnega biološkega zdravila je navedeno ime zdravilne učinkovine (tj. splošno ime oz. INN) in ne zaščiteno ime referenčnega zdravila. Podrobnosti študij s podobnim biološkim zdravilom in zaščiteno ime referenčnega zdravila so navedeni v poročilu Evropske agencije za zdravila o oceni zdravila, ki je na voljo na njeni spletni strani.

Podobno biološko zdravilo je lahko odobreno za nekatere ali vse odobrene indikacije referenčnega zdravila, saj se poslovni subjekt lahko odloči, da ne bo zaprosil za odobritev vseh indikacij, ki so bile odobrene referenčnemu zdravilu. Zdravstveni delavci morajo preveriti, ali je podobno biološko zdravilo odobreno za zadevno indikacijo.

Če poslovni subjekt ne zaprosi za odobritev vseh indikacij, ki so bile odobrene referenčnemu zdravilu,

podatki o učinkovitosti za ne vključene indikacije niso vključeni v povzetek glavnih značilnosti podobnega biološkega zdravila, navedeni pa so podatki o varnosti.

Podatki o biološki podobnosti: objavljeni v poročilu o oceni zdravila

Za vsako zdravilo, ki je odobreno preko Evropske agencije za zdravila, vključno s podobnimi biološkimi zdravili, agencija objavi nabor dokumentov, ki so znani kot Evropsko javno poročilo o oceni zdravila („EPAR“). Dokumenti EPAR poleg informacij o zdravilu iz EU (povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo) vsebujejo tudi poročila o oceni zdravila na podlagi znanstvenega vrednotenja zdravila v postopku odobritve kot tudi ob uvedbi večjih sprememb (npr. kadar se doda nova indikacija).

Podrobnosti o tem, kako je bilo posamezno podobno biološko zdravilo razvito, in o primerjalnih študijah za dokazovanje biološke podobnosti, so navedene v pripadajočih poročilih o oceni. Ta poročila vključujejo informacije o analitični in funkcionalni primerljivosti, farmakokinetiki, klinični primerljivosti in imunogenosti. Kadar je primerno, poročilo o oceni vključuje tudi znanstveno utemeljitev ekstrapolacije podatkov.

[Do aprila 2017 je bilo za uporabo v EU preko Evropske agencije za zdravila](#) odobrenih več kot 50 podobnih bioloških zdravil. Njihova poročila o oceni so na voljo na spletnih straneh agencije, in sicer na ciljni strani posameznega zdravila pod zavihkom „Assessment history“ (»Zgodovina ocenjevanja«).



Pomen razpoložljivosti podobnih bioloških zdravil

Poslovni subjekti lahko tržijo odobrena podobna biološka zdravila po izteku obdobja tržne zaščite referenčnega zdravila (običajno po desetih letih). V splošnem je mogoče pričakovati, da bodo podobna biološka zdravila dana v promet po ceni, ki je nižja od cene zadevnega referenčnega zdravila. Zato je moč pričakovati, da bodo zdravstvenim sistemom v EU omogočila nižje stroške. Deloma je razlog za to prilagojeni program razvoja, ki temelji na strokovnem znanju, pridobljenem z referenčnim zdravilom, ter tako preprečuje nepotrebno ponavljanje nekliničnih in kliničnih študij. Razlog je lahko tudi večja konkurenca na trgu.

Izkušnje, pridobljene v zadnjih desetih letih¹¹, kažejo, da konkurenca povezana s prihodom podobnih bioloških zdravil lahko pomeni prednosti za zdravstvene sisteme v EU, saj razpoložljivost večjega števila terapevtskih alternativ pacientom pričakovano izboljša dostopnost bioloških zdravil z dokazano farmacevtsko kakovostjo.

Medsebojna zamenljivost, preklap in lekarniško nadomeščanje: odgovornosti Evropske agencije za zdravila in držav članic EU

Definicije

V zvezi s podobnimi biološkimi zdravili in referenčnimi zdravili, je pomembno, da zdravstveni delavci poznajo terminologijo, da bi lahko primerjali različne prakse v EU glede medsebojne zamenljivosti teh zdravil in njihovega lekarniškega nadomeščanja.

Medsebojna zamenljivost se nanaša na možnost zamenjave določenega zdravila z drugim, ki ima pričakovano enak klinični učinek. To bi lahko pomenilo zamenjavo referenčnega zdravila s podobnim biološkim zdravilom (ali obratno) ali zamenjavo enega podobnega biološkega zdravila z drugim. Zamenjevanje se lahko izvede s/z:

- ▶ **preklpom (angl. »switching«)**, ki pomeni, da se oseba, ki je pooblaščen za predpisovanje zdravila odloči, da bo zdravilo zamenjala z drugim zdravilom z enakim terapevtskim učinkom;
- ▶ (avtomatično) **lekarniško nadomeščanje (angl. »substitution«)**, ki je praksa izdaje enega zdravila namesto drugega enakovrednega in medsebojno zamenljivega zdravila na ravni lekarne brez posvetovanja z osebo, ki je zdravilo predpisala.

Pristojnosti Evropske agencije za zdravila in držav članic EU

Kadar Evropska agencija za zdravila opravi znanstveni pregled podobnega biološkega zdravila, njene ocene ne vključujejo priporočil o tem, ali je podobno biološko zdravilo medsebojno zamenljivo z referenčnim zdravilom in posledično, ali se lahko izvede preklap (angl. »switching«) oziroma lekarniško nadomeščanje (angl. »substitution«) med njima.

Odločitev o odobritvi uporabe podobnih bioloških in njihovih referenčnih zdravil v smislu njihove medsebojne zamenljivosti (tj. preklopa in lekarniškega zamenjevanja) se sprejme na nacionalni ravni. Informacije o znanstveni oceni zdravila, ki so jo izdelali znanstveni odbori Evropske agencije za zdravila, so na voljo na spletnih straneh Agencije in se lahko uporabijo za podporo odločitvam.

V EU so prakse predpisovanja zdravil in svetovanje predpisovalcem zdravil v pristojnosti držav članic, ki imajo vzpostavljen potreben pravni okvir ter izdajajo predpise, smernice in mnenja na svojih področjih pristojnosti. Tako kot pri vseh drugih zdravilih morajo zdravstveni delavci skrbno izbirati zdravila, ki jih predpisujejo in pri tem upoštevati anamnezo pacienta.

[Za vprašanja o praksah predpisovanja ali zamenljivosti so informacije na voljo pri pristojnem nacionalnem organu v zadevni državi članici \(seznam je objavljen na spletnih straneh Evropske agencije za zdravila\).](#)

[Vsaka odločitev o preklopu bi morala vključevati predpisovalca zdravil in njegov posvet s pacientom, upoštevati pa bi bilo treba tudi politike, ki jih država izvaja v zvezi s predpisovanjem in uporabo bioloških zdravil.](#)



Komuniciranje s pacienti o podobnih bioloških zdravilih

Če imajo pacienti vprašanja o tem, ali je določeno biološko zdravilo podobno biološko zdravilo, lahko zdravstveni delavci poiščejo informacije v poglavju 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Navodilo za uporabo, ki vsebuje ključna priporočila za paciente o pravilni uporabi zdravila, ne vključuje informacij o biološki podobnosti, saj se ta informacija nanaša na razvoj zdravila in ni povezana z uporabo zdravila.

Če pacienti, ki prejemajo podobna biološka zdravila v kliničnem okolju (npr. bolnišnici), želijo informacije o podobnem biološkem zdravilu, ki ga prejemajo, lahko zdravstvene delavce zaprosijo za navodilo za uporabo ali siga prenesejo s [spletnih strani Evropske agencije za zdravila](#).

Odgovore na vprašanja o tem, kaj je podobno biološko zdravilo ter kako sta zagotovljeni njegova varnost in učinkovitost, lahko pacienti najdejo v dokumentu z vprašanji in odgovori¹², ki je v pacientom razumljivem jeziku na voljo na [spletnih straneh Evropske komisije](#).

Kadar Evropska agencija za zdravila poda mnenje za odobritev novega zdravila, objavi tudi povzetek za širšo javnost s pojasnilom, na kakšni podlagi je zdravilo odobreno v EU. Ti povzetki (imenovani povzetki „EPAR“) so na voljo na ciljni strani vsakega zdravila na spletnih straneh Evropske agencije za zdravila v obliki dokumentov z vprašanji in odgovori v vseh uradnih jezikih EU. Do povzetkov EPAR za podobna biološka zdravila je mogoče dostopati tako, da uporabnikna domači strani Evropske agencije za zdravila poišče ime zdravila. Na [spletnih straneh agencije](#) pa je na voljo tudi aktualni seznam povzetkov EPAR za vsa podobna biološka zdravila.

Posamezni nacionalni pristojni organi informacije o podobnih bioloških zdravilih zagotavljajo tudi v svojem nacionalnem jeziku.



Prispevek EU k regulaciji podobnih bioloških zdravil na svetovni ravni

Sistem urejanja področja podobnih bioloških zdravil v EU je zaznamoval razvoj teh zdravil po vsem svetu, in sicer z vzpostavitvijo temeljnih načel, na katerih temelji razvoj podobnih bioloških zdravil v drugih državah sveta z regulacijo in standardi na področjih zdravil na visoki ravni.

Zahteve ameriške Uprave za hrano in zdravila za odobritev podobnih bioloških zdravil temeljijo na enaki znanstveni podlagi kot v EU, čeprav se lahko določene zahteve po podatkih med tema dvema regijama zaradi različnih pravnih okvirov razlikujejo. Drugi mednarodni regulativni organi, kot je avstralski regulativni organ za zdravila TGA, neposredno uporabljajo načela, določena v zakonodaji EU za razvoj in odobritev podobnih bioloških zdravil.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je pripravila lastne smernice za podobna biološka zdravila (imenovana „podobna bioterapevtska zdravila“ oziroma „SBP“) in podobna biološka monoklonska protitelesa, da bi zagotovila smernice za regulativne agencije po vsem svetu. Te smernice SZO vključujejo številna znanstvena načela, ki jih uporabljajo Evropska agencija za zdravila in njeni odbori v smernicah EU, saj strokovnjaki iz EU tesno sodelujejo pri pripravi smernic SZO.

Evropska agencija za zdravila še naprej izmenjuje bogate izkušnje o podobnih bioloških zdravilih, pridobljene v EU, z drugimi regulativnimi organi po svetu in sodeluje v številnih mednarodnih forumih kakršen je npr. je Mednarodni forum regulativnih organov na področju zdravil (IPRF).

1. Evropska agencija za zdravila: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Dostop 6. marca 2017.
2. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 6. marca 2017.
3. Weise, M., Bielsky, M. C., De Smet, K., in drugi. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111–7.
4. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 6. marca 2017.
5. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 6. marca 2017.
6. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 6. marca 2017.
7. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 6. marca 2017.
8. Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holz, E., in drugi. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83–91.
9. Weise, M., Kurki, P., Wolff-Holz, E., in drugi. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191–6.
10. Evropska agencija za zdravila: 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. Dostop 14. marca 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, junij 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Dostop 10. aprila 2017.
12. Evropska komisija: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en. Dostop 6. marca 2017.

Kratice

ADA	Protitelesa, ki so usmerjena proti zdravilu (angl. Anti-drug antibody)
ADR	Neželeni učinek zdravila (angl. Adverse drug reaction)
BMWP	Delovna skupina pri EMA za podobna biološka zdravila (angl. Biosimilar Working Party)
CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini – znanstveni odbor EMA, sestavljen iz strokovnjakov EU, ki pregledajo dokumentacijo o zdravilu in priporočijo odobritev dovoljenja za promet zdravila (angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
DNK	Deoksiribonukleinska kislina (angl. Deoxyribonucleic acid)
EMA	Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency)
EPAR	javno poročilo o oceni zdravila (angl. European public assessment report)
EU PAS Register	Register študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet v EU (angl. EU post-authorisation study register)
FDA	Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration)
GMP	Dobra proizvodnja praksa (angl. Good manufacturing practice)
INN	Mednarodno nelastniško ime (angl. International nonproprietary name)
PASS	Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (angl. Post-authorisation safety study)
PD	Farmakodinamika (angl. Pharmacodynamic(s))
PK	Farmakokinetika (angl. Pharmacokinetic(s))
PRAC	Odbor za oceno tveganj na področju farmakovigilance – znanstveni odbor EMA, sestavljen iz strokovnjakov EU za varnost zdravil (angl. Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee)
PSUR	Redno posodobljeno poročila o varnosti zdravila (angl. Periodic safety update report)
RMP	Načrt obvladovanja tveganj (angl. Risk management plan)
SBP	Podobna bioterapevtska zdravila – termin SZO za podobna biološka zdravila (angl. Similar biotherapeutic products)
SmPC	Povzetek glavnih značilnosti zdravila – informacije za predpisovanje v EU (angl. Summary of product characteristics)
TGA	Avstralska regulatorna agencija za zdravila (angl. Therapeutic Goods Administration)
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija

Bioekvivalenca	Kadar dve zdravili v podobnih razmerah enako hitro in v enakem obsegu sprostita enako zdravilno učinkovino v telo.
Biološka podobnost	Dokaz velike podobnosti z referenčnim biološkim zdravilom v smislu kemijske strukture, biološke aktivnosti in učinkovitosti, varnosti ter profila imunogenosti, večinoma na podlagi celovitih primerjalnih študij.
Biotehnologija	Tehnologija za proizvodnjo določenega izdelka, ki temelji na bioloških sistemih, živih organizmih ali elementih iz živih organizmov (kot so geni ali encimi). Zdravilo, pridobljeno z biotehnologijo, se pogosto proizvaja z vstavitvijo gena v celice, tako da lahko proizvedejo želeno beljakovino.
Centralizirani postopek	Postopek odobritve zdravil, ki vključuje eno vlogo, eno vrednotenje in za uspešne vloge eno dovoljenje za promet, ki velja po vsej Evropski uniji. Obvezen je za nekatere vrste zdravil, vključno z vsemi zdravili, proizvedenimi z uporabo biotehnologije, in zdravili za določene bolezni, kot so rak, nevrodegenerativne in avtoimunske bolezni.
Ekstrapolacija	Razširitev podatkov o učinkovitosti in varnosti s terapevtske indikacije, za katero je bilo podobno biološko zdravilo klinično preskušeno, na drugo terapevtsko indikacijo, odobreno za referenčno zdravilo.
Farmakovigilanca	Dejavnosti za odkrivanje in ocenjevanje neželenih in drugih učinkov zdravil v uporabi.
Farmakokinetične študije	Študije o tem, kako telo transportira in presnavlja zdravilo, vključno z njegovo absorpcijo, porazdelitvijo, biotransformacijo in izločanjem.
Glikozilacija	Sprememba beljakovine po njeni biosintezi, ki vključuje dodajanje skupin ogljikovih hidratov (sladkorjev). Biološka aktivnost se lahko spremeni glede na količino in vrsto dodanih skupin sladkorjev.
INN	Mednarodno nelastniško ime je enoznačno ime, ki opredeljuje zdravilno učinkovino. Seznam mednarodnih nelastniških imen, ki je svetovno prepoznan in je javno dobro, vzdržuje SZO.
Lekarniško nadomeščanje	Praksa izdaje določenega zdravila namesto drugega enakovrednega in medsebojno zamenljivega zdravila na ravni lekarne brez posvetovanja s predpisovalcem zdravila.
Mikroheterogenost	Manjša molekularna variabilnost med biološkimi snovmi zaradi naravne biološke variabilnosti in manjših sprememb proizvodnih metod.
Neželeni učinek zdravila	Neželeni z zdravljenjem povezan dogodek po uporabi zdravila. Domnevni neželeni učinki zdravila so tisti učinki, ki so bili sporočeni organom, ajih ni nujno povzročilo zdravilo.

* Opredelitve v tem dokumentu in slovarju so opisi in ne regulativne definicije.

Preklop	Odločitev osebe, pooblaščene za predpisovanje zdravil, da bo zdravilo zamenjal z drugim zdravilom z enakim terapevtskim učinkom.
Primerljivost	Neposredna primerjava podobnega biološkega zdravila z njegovim referenčnim zdravilom za izključitev morebitnih pomembnih razlik v smislu strukture in delovanja. To znanstveno načelo se sistematično uporablja ob uvedbi spremembe postopka proizvodnje zdravil, ki se proizvajajo z uporabo biotehnologije, za zagotovitev, da sprememba ne vpliva na varnost in učinkovitost.
Protitelesa proti zdravilu	Protitelesa, ki jih proizvaja imunski sistem telesa proti zdravilni učinkovini (zlasti veliki molekuli kot je beljakovina). Protitelesa proti zdravilu lahko povzročijo izgubo učinkovitosti ali pojav imunskih reakcij.
Redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila	Poročilo, ki ga mora poslovni subjekt, ki trži zdravila v EU, redno (npr. vsakih šest mesecev) pošiljati regulativnim organom in ki vključuje nova poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil.
Referenčno zdravilo	Biološko zdravilo, odobreno v EU, ki ga poslovni subjekt, ki razvija podobno biološko zdravilo, izbere kot referenčno za neposredno primerjavo kakovosti, varnosti in učinkovitosti.
Specifikacije	Sprememba beljakovine po njeni biosintezi, kar vključuje dodajanje molekul ali skupin, kot so fosfati ali ogljikovi hidrati (sladkorji).
Sprememba po translaciji	Študije o biokemijskih in fizioloških učinkih zdravila v telesu, vključno z mehanizmom delovanja.
Študije o farmakodinamiki	Študije biokemičnih in fizioloških učinkov zdravila v telesu, vključno z mehanizmom delovanja.
Tehnologija rekombinantne DNK	Tehnologija, ki vključuje kombiniranje zaporedij DNK, ki niso naravno prisotna, na primer vstavljanje gena za proizvodnjo terapevtske beljakovine.
Zamenljivost	Zamenljivost se nanaša na možnost zamenjave enega zdravila z drugim, za katero se pričakuje, da ima enak klinični učinek.

**Evropska agencija za zdravila**

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

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

Telefon: +31 (0)88 781 6000

Pošljite vprašanje www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu