



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Euroopa
Komisjon

Sarnased bioloogilised ravimid ELis

Teabejuhend tervishoiutöötajatele

Ühiselt koostanud Euroopa Raviamet ja Euroopa Komisjon



Sisukord

Eessõna	2
Kokkuvõte	3
Ülevaade bioloogilistest ravimitest	5
Bioloogiliste ravimite põhitunnused	5
Sarnaste bioloogiliste ravimite määratlus ja tunnused	8
Miks ei käsitata sarnaseid bioloogilisi ravimeid geneeriliste ravimitena	10
Sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamine ja kasutusele lubamine ELis	12
Sarnaste bioloogiliste ravimite toimiv õigusraamistik	12
Sarnaste bioloogiliste ravimite heakskiitmise kord ELis	12
Heakskiiduks vajalike teaduslike andmete pakett	12
Immunogeensus	20
Ekstrapoleerimine	22
Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutus	24
Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse üldkaalutlused	24
Kõigi bioloogiliste ravimite, sh sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalve	24
Jälgitavus: bioloogiliste ravimite kaubanime ja partii numbri järgi identifitseerimise tähtsus	25
Kuidas saavad tervishoiutöötajad aidata parandada bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalvet?	26
Sarnaste bioloogiliste ravimite omaduste kokkuvõtetes ja Euroopa Ravimiameti hindamisaruannetes esitatud andmed	27
Väljakirjutamise andmed: ravimi omaduste kokkuvõte	27
Bioloogilise sarnasuse andmed avaldatakse hindamisaruandes	27
Sarnaste bioloogiliste ravimite olemasolu mõjud	28
Euroopa Ravimiameti ja liikmesriikide vastutusvaldkonnad ravimite vastastikku vahetatavusel, ravimi vahetamisel ja asendamisel	29
Mõisted	29
Euroopa Ravimiameti ja liikmesriikide vastutusvaldkonnad	29
Patsientide teavitamine sarnastest bioloogilistest ravimitest	30
ELi panus sarnaste bioloogiliste ravimite järelevalvesse maailmas	31
Viited	32
Lühendid	33
Sõnastik	34



Eessõna

*Euroopa Ravimiameti
tegevdirektor prof Guido Rasi*

Bioloogilised ravimid, mida enamasti toodetakse tipptasemel biotehnoloogia abil, on paljude kroonilise ning sageli ka töövõimekaotust põhjustava seisundiga patsientide olukorda täielikult muutnud. Üha suurem arv bioloogilisi ravimeid on „sarnased bioloogilised ravimid“: juba heaks kiidetud bioloogilisele ravimile kõigis olulistest aspektides väga sarnased ravimid.

EL on olnud sarnaste bioloogiliste ravimite valdkonna reguleerimisel teerajaja, kehtestades nende kasutuselelubamisele kindla raamistiku ja mõjutades sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamist kogu maailmas. Alates esimese sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamisest ELis 2006. aastal on tervishoiutöötajate kogemused nende kasutamise alal üha kasvanud. Tänapäeval on sarnased bioloogilised ravimid ELis pakutava tõhusa bioloogilise ravi lahutamatu osa ning seda toetavad patsiendi ohutust tagavad piisavad kaitsemeetmed.

Kuna tervishoiutöötajad on patsientide ravis kesksel kohal, on oluline, et neil oleks usaldusväärne teave selle kohta, mis need ravimid on ja millised teaduslikud põhimõtted toetavad nende kliinilist arendamist, kasutusele lubamist ja ohutuse järelevalvet. Selle juhendi koostamise oluline eesmärk ongi pakkuda tervishoiutöötajatele asjakohast teavet sarnaste bioloogiliste ravimite kasutamise aluseks oleva teaduse ja õigusnormide kohta.



Kaasautorid

Käesoleva juhendi koostas Euroopa Ravimiamet koostöös Euroopa Komisjoni ja ELi liikmesriikide teadusekspertidega.

Selle dokumendi koostamise käigus on küsitud teabevajadusi ja tagasisidet ELi tervishoiutöötajate organisatsioonidelt.

Kokkuvõte

- ▶ EL on olnud sarnaste bioloogiliste ravimite reguleerimisel eestvedaja alates 2006. aastast, kui ELis anti müügiluba esimesele sarnasele bioloogilisele ravimile. Viimase kümne aasta jooksul on EL heaks kiitnud suurima arvu sarnaseid bioloogilisi ravimeid maailmas ja omandanud märkimisväärse hulga kogemusi nende kasutamise ja ohutuse alal.
- ▶ **Üle kümneaastase kliinilise kogemuse** käigus kogutud tõenditest nähtub, et Euroopa Raviameti kasutusele lubatud sarnaseid bioloogilisi ravimeid saab kõigi heakskiidetud näidustuste puhul kasutada sama **ohutult ja tõhusalt** nagu muid **bioloogilisi ravimeid**.
- ▶ Sarnane bioloogiline ravim on bioloogiline ravim, mis on väga sarnane mõne muu ELis juba müügiluba omava bioloogilise ravimiga (nn viidatav ravim).
- ▶ Kuna sarnaseid bioloogilisi ravimeid valmistatakse elusorganismides, võivad need viidatavast ravimist vähesel määral erineda. Need väikesed erinevused ei ole kliiniliselt olulised, see tähendab, et ei **ole oodata ohutuse ja efektiivsuse erinevusi**. Bioloogiliste ravimite tootmine on rangelt kontrollitud, välistamaks nendele ravimitele omase loomuliku varieeruvuse mõju ravimi toimele ja ohutusele.
- ▶ Sarnased bioloogilised ravimid saavad müügiloa **samade kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse nõuete alusel**, mida kohaldatakse kõigile ELis heaks kiidetud bioloogilistele ravimitele.
- ▶ Sarnase bioloogilise ravimi väljatöötamise eesmärk on tõendada bioloogilist sarnasust viidatava ravimiga, mis tähendab nende **struktuuri, bioloogilise aktiivsuse, efektiivsuse, ohutuse ja immunogeensuse profiili lähedast sarnasust**.
- ▶ Kui bioloogiline sarnasus on tõendatud, võib sarnase bioloogilise ravimi ohutuse ja efektiivsuse osas tugineda viidatava ravimiga saadud andmetele. Sellega välditakse viidatava ravimiga juba läbi viidud kliiniliste uuringute tarbetut kordamist.
- ▶ Bioloogilise sarnasuse tõendamine tugineb põhjalikele võrdlusuuringutele viidatava ravimiga.
- ▶ Kui sarnane bioloogiline ravim on viidatava ravimiga väga sarnane ning selle ohutus ja efektiivsus on võrreldavad ühe ravinäidustuse korral, võib ohutuse ja efektiivsuse andmeid ekstrapoleerida muudele viidatava ravimi puhul juba heaks kiidetud näidustustele. **Ekstrapoleerimist peavad toetama kõik võrdlusuuringutest (kvaliteedi-, mittekliinilised ja kliinilised uuringud) saadud teaduslikud tõendid**.
- ▶ Ekstrapoleerimine ei ole uus lähenemine, vaid hästi tõestatud teaduslik põhimõte, mida kasutatakse laialdaselt mitme heakskiidetud näidustusega bioloogilise ravimi tootmisprotsessi olulisel määral muutmise puhul (nt uue ravimvormi kasutuselevõtt). Enamikul juhtudel ei korrata kliinilisi uuringuid kõigi näidustuste puhul ja muudatused kiidetakse heaks kvaliteedi ja *in vitro* võrdlusuuringute põhjal.
- ▶ Kõik bioloogiliste ravimite (kaasa arvatud sarnaste bioloogiliste ravimite) näidustused saavad heakskiidu kindlate teaduslike tõendite põhjal.
- ▶ Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutust jälgitakse ravimiohutuse järelevalve tegevuse kaudu samamoodi nagu kõigi teiste ravimite puhul. Sarnastel bioloogilistel ravimitel puuduvad üksnes neile suunatud ja nende erinevast väljatöötamisest tingitud eriohutuspõhised nõuded.

- ▶ Viimase kümne aasta jooksul ei ole ELi ohutusprobleemide järelevalvesüsteemis **tuvastatud ühtki olulist erinevust kõrvaltoimete laadis, raskusastmes või sageduses** sarnaste bioloogiliste ravimite ja nende viidatavate ravimite vahel.
- ▶ Sarnaste bioloogiliste ravimite konkurents võib pakkuda ELi tervishoiusüsteemidele eeliseid, sest see eeldatavasti parandab tõestatud kvaliteediga ohutute ja efektiivsete bioloogiliste ravimite kättesaadavust patsientidele.
- ▶ Euroopa Ravimiamet ei reguleeri viidatava ravimi ja sarnase bioloogilise ravimi **vastastikku vahetatavust ega viidatava ravimi vahetamist ja asendamist** sellega sarnase bioloogilise ravimiga. Need valdkonnad kuuluvad ELi liikmesriikide pädevusse.



Ülevaade bioloogilistest ravimitest

Bioloogilised ravimid sisaldavad bioloogilise päritoluga (nt elusrakud või -organismid) toimeaineid. Bioloogilised ravimid on kliinilises praktikas end hästi tõestanud ja paljudel juhtudel raskete või krooniliste seisundite (nt diabeet, autoimmuunhaigused ja vähktõbi) ravimisel asendamatud.

Bioloogiliste ravimite põhitunnused

Enamus praegu kliinilises praktikas kasutatavatest bioloogilistest ravimitest sisaldavad valgulisi toimeaineid. Need varieeruvad suuruse ja struktuuri keerukuse poolest, alates lihtsamatest valkudest (nt insuliin või kasvuhormoon) kuni keerulisemateni (nt hüübimisfaktorid või monokloonsed antikehad) (joonis 1).

Rangelt reguleeritud biotootmine

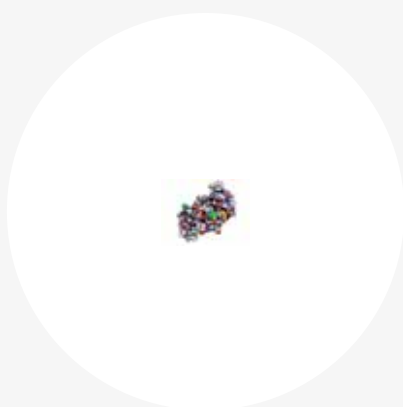
Bioloogiliste ravimite tootmine on võrreldes keemilisel teel saadud molekulidega tavaliselt komplekssem. Enamik bioloogilisi ravimeid

valmistatakse biotehnoloogia abil, kasutades sageli keerukaid rakusüsteeme ja rekombinantse DNA tehnoloogiat. Kõikide ravimite tootmiseks on ELi õigusaktidega kehtestatud ranged nõuded:

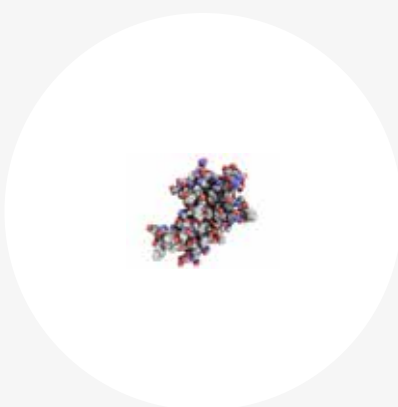
- ▶ ELi tootjatel peab olema tootmisluba ning neil on õiguslik kohustus järgida head tootmistava (GMP) ehk kokkulepituid standardeid tõestatud kvaliteediga ravimi saamiseks.
- ▶ ELi riiklikud järelevalveasutused kontrollivad regulaarselt GMP nõuete järgimist tootmiskohtades.
- ▶ Kui mõned tootmisetapid toimuvad väljaspool ELi, on kolmandate riikide tootjad, importijad ja hulgimüüjad kohustatud järgima samu rangeid nõudeid ja ka neid inspekteeritakse korrapäraselt.

Mõned GMP nõuded on bioloogiliste ravimite puhul kohandatud, et võtta arvesse nende eripärasid (nt sobilike aseptiliste meetodite kasutamine, jahutus- ja muud säilitamistingimused, stabiilsus, transport jne).

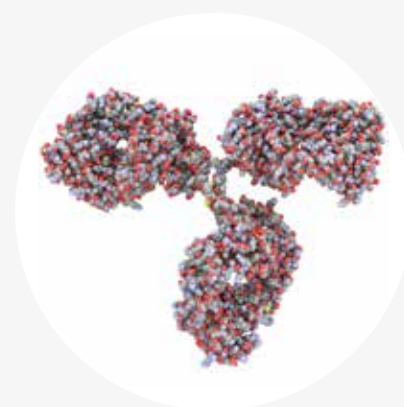
Joonis 1. ELis heaks kiidetud bioloogilistes ravimites olevate valgutüüpide näite



Insuliin
5808 daltonit



Kasvuhormoon
22000 daltonit



Monokloonne antikeha
150000 daltonit

Suur molekulaarstruktuur

Võrreldes väikemolekulaarsete keemiliste ainetega koosnevad bioloogilised ravimid suurtest ja sageli komplekssetest molekulaarstruktuuridest. Nende füüsikalise-keemiliste ja funktsionaalsete omaduste (nt molekulaarstruktuur, valgumodifikatsioonid ja bioloogiline aktiivsus) uurimiseks kasutatakse keerukaid analüüsimeetodeid (nt peptiidide kaardistamine, massispektromeetria ja rakukatsed).

Loomulik varieeruvus

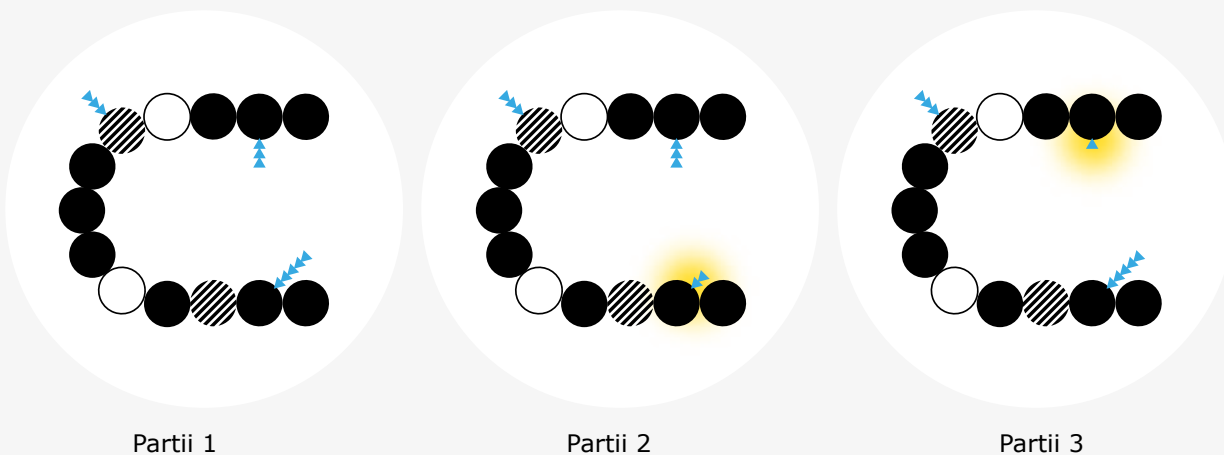
Bioloogilisi ravimeid toodetakse elusorganismide abil, mis on oma olemuselt varieeruvad. Seega on bioloogilise ravimi toimeainele omane väike loomulik varieeruvus (nn mikroheterogeensus).

See väike varieeruvus peab püsiva ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks jääma lubatud vahemikku, mis tagatakse tootmisprotsessi kohandamisega nii, et toimeaine vastaks soovitud spetsifikatsioonidele.

Väikest loomulikku varieeruvust võib esineda bioloogilise ravimi ühes partiiis või partiide vahel (joonis 2), eriti siis, kui ravimi kaubandusliku eluea jooksul muudetakse tootmisprotsessi (nt tootmismahu suurendamine). Tootmisel rakendatakse rangeid kontrollmeetmeid, et vaatamata varieeruvusele oleks tagatud partiide ühetaolisus ning see, et erinevused ei mõjutaks ravimi ohutust ja efektiivsust. Praktikas on sama tootmisprotsessi kasutamisel nii partiisene kui partiidevaheline varieeruvus väga väike.

Joonis 2. Bioloogilise ravimi eri partiide vahelise varieeruvuse näide

Sama bioloogilise ravimi järjestikuste partiide vahel võib lubatud piirides esineda väikest varieeruvust (joonisel kollane ala), näiteks glükosüülimises (valguga seostunud suhkrumolekulid, joonisel väikesed sinised kolmnurgad). Aminohapete järjestus (joonisel ringidena) ja valgumodifikatsioonid on kõigis partiides samad, vaatamata suhkruahelates esinevatele väikestele erinevustele.



Bioloogiliste ravimite kvaliteedi range kontroll

Kõikide (nii bioloogiliste ja mittebioloogiliste) ELis heakskiidetud ravimite kvaliteet on põhjalikult tõendatud. Bioloogiliste ravimite vastavus kõigile nõutud normidele tagatakse nende füüsikaliskemiliste omaduste, bioloogilise aktiivsuse, puhtuse, steriilsuse ja stabiilsuse uurimisega enne partiide turule vabastamist.

Kõigile bioloogilistele ravimitele on omane loomulik varieeruvus, mistõttu on nende tootmine rangelt kontrollitud, et välistada varieeruvuse mõju ravimi toimele ja ohutusele.

Võimalik immunogeensus

Immuunsüsteem on võimeline võõrvalke ära tundma ja neile reageerima. Tavaliselt ei põhjusta bioloogilised ravimid immuunvastust või kutsuvad esile üksnes piiratud immuunvastuse (nt ajutine antikehade teke). Immunoloogilised kõrvaltoimed (nt infusiooni- või süstekohareaktsioonid) ei ole tavaliselt rasked. Vahel harva võib immuunreaktsioon bioloogilise ravimi vastu siiski olla tõsine ja eluohtlik.

Samuti võivad bioloogilise ravimi vastu tekkivad antikehad (ravimivastased antikehad (anti-drug antibodies, ADA)) neutraliseerida ravimi toime ja vähendada selle efektiivsust. Seetõttu tuleb kõikide bioloogiliste ravimite puhul alati hinnata võimalikku immunogeensust.

Sarnaste bioloogiliste ravimite määratlus ja tunnused

A biosarnane bioloogiline ravim (biosimilar) on ravim, mis on väga sarnane mõne muu ELis juba turustatava bioloogilise ravimiga (nn viidatav ravim)^{1, 2}. Ettevõtjad võivad heakskiidetud sarnaseid bioloogilisi ravimeid turustama hakata pärast viidatava ravimi turukaitse perioodi (kümme aastat) lõppemist.

Kuna sarnased bioloogilised ravimid kuuluvad bioloogiliste ravimite hulka, on neil kõik bioloogilistele ravimitele omased tunnused.

Bioloogilise lähtematerjali loomuliku varieeruvuse ja tootjaspetsiifilise tootmisprotsessi tõttu võib sarnase bioloogilise ravimi ja selle viidatava ravimi vahel esineda väikesi erinevusi (tabel 1 ja joonis 3). Sarnaste bioloogiliste ravimite tootmine on alati rangelt kontrollitud, tagamaks et need väikesed erinevused ei mõjutaks ravimi toimet ega ohutust. Seega ei ole need erinevused ohutuse või efektiivsuse seisukohast kliiniliselt olulised.

Talel 1. Sarnaste bioloogiliste ravimite eritunnused

Väga sarnane viidatava ravimiga	Sarnase bioloogilise ravimi füüsikalised, keemilised ja bioloogilised omadused on väga sarnased viidatava ravimi omadega. Võib esineda väikesi erinevusi viidatavast ravimist, kuid need ei ole ohutuse või efektiivsuse seisukohast kliiniliselt olulised.
Puuduvad kliiniliselt olulised erinevused viidatavast ravimist	Ei ole oodata kliinilise toime erinevust. Sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamist toetavates kliinilistes uuringutes on kinnitust leidnud, et ükski erinevus ei mõjuta ohutust ega efektiivsust.
Varieeruvust hoitakse rangetes piirides	Lubatud on üksnes väike varieeruvus, kui teaduslikest tõenditest nähtub, et see ei mõjuta sarnase bioloogilise ravimi ohutust ega efektiivsust. Sarnase bioloogilise ravimi puhul on lubatud samasugune varieeruvuse vahemik, nagu on lubatud viidatava ravimi partiide vahel. See saavutatakse töökindla tootmisprotsessi abil, millega tagatakse, et kõik ravimi partiid on tõestatud kvaliteediga.
Sama ranged kvaliteedi-, ohutus- ja efektiivsusnõuded	Sarnased bioloogilised ravimid peavad vastama samadele rangetele kvaliteedi-, ohutus- ja efektiivsusnõuetele, mida kohaldatakse kõikide teiste ravimite suhtes.

Kui toimeaine on valk, peavad nii sarnane bioloogiline ravim kui viidatav ravim sisaldama sama valku (st aminohapete järjestust) ning olema sama 3D-struktuuriga (valkude kokkupakkimine). Aminohapete järjestus ja kokkupakkimine on peamised tegurid, mis määravad bioloogilise aktiivsuse, ning need peavad olema sarnasel bioloogilisel ravimil ja viidataval ravimil samad.

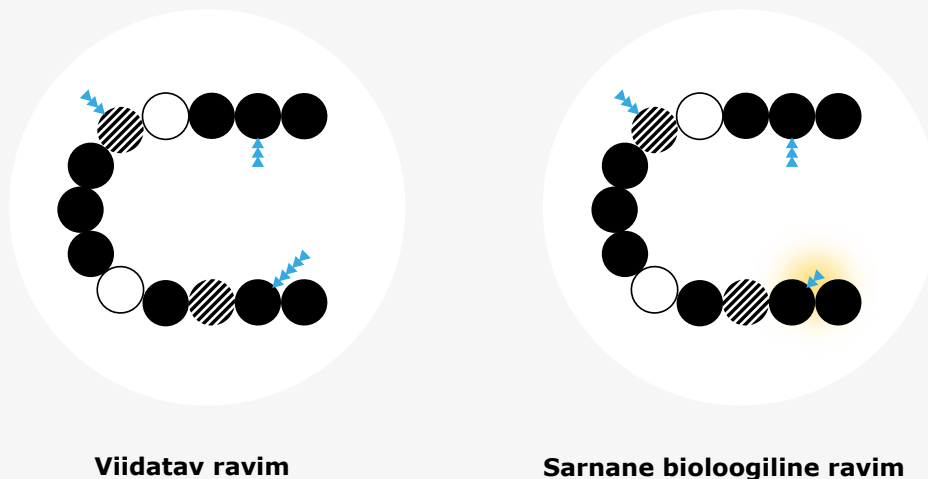
Sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi annustamisskeem ja manustamisviis peavad olema

samad. Mõned erinevused võivad siiski olla lubatud, kui need ei mõjuta ravimi ohutust ega efektiivsust – näiteks ravimi koostises (nt abiained), ravimvormis (nt lahustatav pulber vs. süstevalmis lahus) või manustamiseseadmes (nt pen-süstli tüüp).

Valdav enamus praeguseks ELi müügiloa saanud sarnastest bioloogilistest ravimitest sisaldab toimeainena valke. Tabelis 2 on loetletud bioloogiliste ravimite klassid, kuhu kuuluvad ELis seni heakskiidetud sarnased bioloogilised ravimid.

Joonis 3. Sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi vahelise varieeruvuse näide

Sarnase bioloogilise ravimi ja originaalravimi vaheline varieeruvus (joonisel kollane ala) on võrreldav sellega, mis võib esineda sama bioloogilise ravimi erinevate partiide vahel (joonis 2). Väike varieeruvus, nt glükosüülimises (joonisel väikesed sinised kolmnurgad), võib olla lubatud, kui valgu aminohapete järjestus (joonisel ringidena) ja bioloogiline aktiivsus on samad.



Tabel 2. Bioloogiliste ravimite klassid, kuhu kuuluvad ELis seni heaks kiidetud sarnased bioloogilised ravimid

Bioloogiliste ravimite klassid	ELis heakskiidetud sarnased bioloogilised ravimid (09/2019)
Polüsahhariidid	
Madalmolekulaarsed hepariinid	▶ Naatriumenoksapariin
Valgud	
Kasvufaktorid	▶ Epoetiin ▶ Filgrastiim; Pegfilgrastiim
Hormoonid	▶ Alfafollitropiin ▶ Glargiin-insuliingine ▶ Somatropiin (kasvuhormoon) ▶ Teriparatiid; Lisproinsuliin
Liitvalgud	▶ Etanertsept
Monokloonsed antikehad	▶ Adalimumab ▶ In liksimab ▶ Rituksimab; Bevatsisumaab; Trastusumaab

Miks ei käsitata sarnaseid bioloogilisi ravimeid geneeriliste ravimitena?

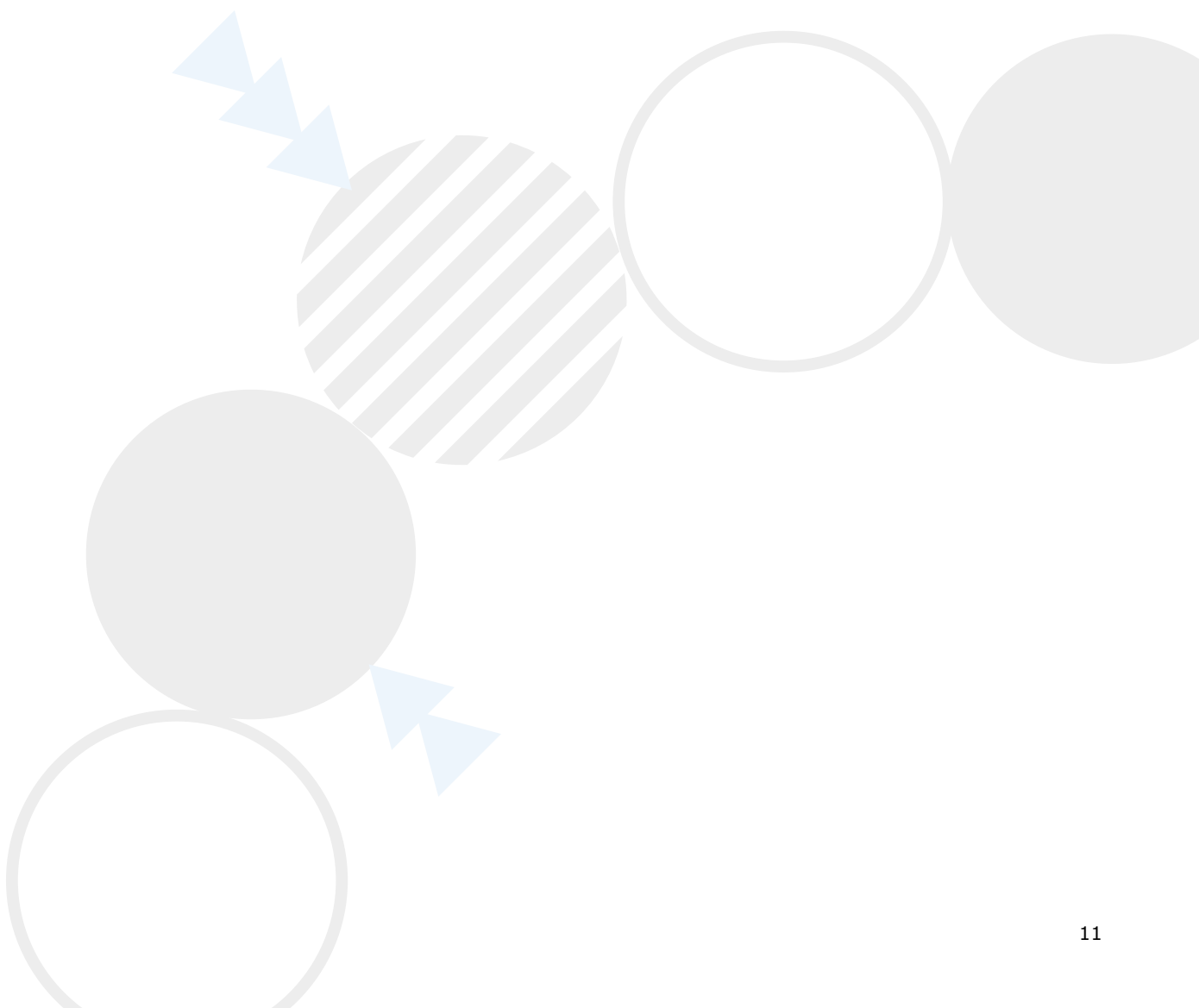
Sarnast bioloogilist ravimit ei käsitata bioloogilise ravimi geneerilise ravimina. Seda peamiselt seetõttu, et bioloogiliste ravimite loomulik varieeruvus ja kompleksne tootmisprotsess ei võimalda molekulaarset mikroheterogeensust täpselt jäljendada.

Seepärast on sarnaste bioloogiliste ravimitega müügiloa saamiseks vaja teha rohkem uuringuid kui geneeriliste ravimitega, tagamaks, et väikesed erinevused ei mõjutaks ohutust ega efektiivsust. Tabelis 3 on toodud geneeriliste ravimite ja sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamise ja omaduste võrdlus.

Tabel 3. Geneeriliste ravimite ja sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamise ja omaduste võrdlus

Geneeriline ravim	Sarnane bioloogiline ravim
Toodetakse tavaliselt keemilise sünteesi teel	Saadakse bioloogilisest allikast
Tavaliselt on võimalik saada täpselt samasugune molekul	Ainulaadsete biotootmise meetodite ja loomuliku bioloogilise varieeruvuse tõttu on võimalik reprodutseerida väga sarnane molekul
Enamasti väiksemad molekulid, lihtsam kirjeldada	Üldjuhul suuremad, keerulisema struktuuriga molekulid, mille kirjeldamiseks on vaja mitut tehnoloogiat
Nõutakse täielikke ravimi kvaliteedi andmeid	Nõutakse täielikke ravimi kvaliteedi andmeid ning täiendavaid kvaliteediuringuid, milles võrreldakse sarnase bioloogilise ravimi struktuuri ja bioloogilist aktiivsust viidatava ravimiga
Väljatöötamine põhineb bioekvivalentsuse tõendamisel (see tähendab, et sarnastes tingimustes vabastavad geneeriline ravim ja viidatav ravim toimeainet organismi sama kiirusega ja samas koguses)	Väljatöötamine põhineb bioloogilise sarnasuse tõendamisel võrdlusuuringutega (sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi põhjalik otsene võrdlus nende keemilise struktuuri, bioloogilise toime, efektiivsuse, ohutuse ja immunogeensuse suure sarnasuse tõendamiseks)

Geneeriline ravim	Sarnane bioloogiline ravim
Kliinilistest andmetest nõutakse peamiselt farmakokineetilisi bioekvivalentsuse uuringud.	Lisaks võrdlevatele farmakokineetilistele ja farmakodünaamilistele uuringutele võidakse nõuda ohutuse ja efektiivsuse andmeid, eriti keerulisemate bioloogiliste ravimite puhul.
Kõik viidatava ravimi heakskiidetud näidustused võib registreerida tõendatud bioekvivalentsuse põhjal, esitamata täiendavaid kliinilisi andmeid.	Iga näidustuse puhul tuleb põhjendada efektiivsust ja ohutust. Tavaliselt ei ole sarnase bioloogilise ravimiga siiski vaja teha kinnitavaid kliinilisi uuringuid iga viidatava ravimi heakskiidetud näidustuse kohta. Pärast bioloogilise sarnasuse tõendamist on võimalik andmeid ekstrapoleerida muudele näidustustele, kui on esitatud piisavad teaduslikud tõendid nende näidustuste kõigi spetsiifiliste aspektide kohta.



Sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamine ja kasutusele lubamine ELis

Sarnaste bioloogiliste ravimite toimiv õigusraamistik

ELis tugineb ravimite heakskiitmine kindlale õigusraamistikule, millega võeti 2004. aastal kasutusele sarnaste bioloogiliste ravimitele müügiloa andmise eraldi kord. EL on olnud sarnaste bioloogiliste ravimite reguleerimisel eestvedaja alates esimese sellise ravimi (kasvuhormoon somatropiin) heakskiitmisest 2006. aastal. Sestsaadik on EL müügiloa andnud suurimale arvule sarnastele bioloogilistele ravimitele maailmas ning sellest tulenevalt on ELil kõige rohkem kogemusi nende kasutamise ja ohutuse alal.

Euroopa Raviamet on aastate jooksul publitseerinud teaduslikke juhendeid eesmärgiga aidata ravimiarendajatel täita sarnaste bioloogiliste ravimite kasutusele lubamiseks ette nähtud rangeid regulatiivseid nõudeid. Biotehnoloogia ja analüütilise teaduse kiire arengu tõttu on neid suuniseid täiendatud ning nende kaasajastamisel on arvesse võetud ka üha suurenevat kliinilist kogemust.

Viimase kümne aasta kogemus on võimaldanud ELi ravimijärelevalve asutustel integreerida kogemuspõhised teadmised algsesse teaduspõhisesse kontseptsiooni. See on aidanud kujundada praeguseid müügiloa nõudeid.

Sarnaste bioloogiliste ravimite heakskiitmise kord ELis

Kõik biotehnoloogia abil valmistatud ravimid ja teatud näidustustega (nt vähktõbi, neurodegeneratiivsed seisundid ja autoimmuunhaigused) ravimid saavad ELi müügiloa üksnes Euroopa Raviameti kaudu (nn tsentraalse menetluse teel). Peaaegu kõik ELis heakskiidetud sarnased bioloogilised ravimid on müügiloa saanud tsentraalselt, sest nende tootmisel kasutatakse biotehnoloogiat. Mõnedele sarnastele

bioloogilistele ravimitele võib anda riikliku müügiloa (nt teatavad sea soole limaskestast saadavad madalmolekulaarsed hepariinid).

Kui ettevõtja taotleb Euroopa Raviametilt müügiluba, hindavad esitatud andmeid Euroopa Raviameti inimravimite ja ohutuse teaduskomiteed (CHMP ja PRAC) ning ELi bioloogiliste ravimite ja sarnaste bioloogiliste ravimite valdkondade eksperdid (bioloogiliste ravimite töörühm ja sarnaste bioloogiliste ravimite töörühm).

Euroopa Raviamet kujundab andmete läbivaatamise põhjal teadusliku hinnangu, mis saadetakse Euroopa Komisjonile, kes annab lõpuks kogu ELi hõlmava müügiloa.

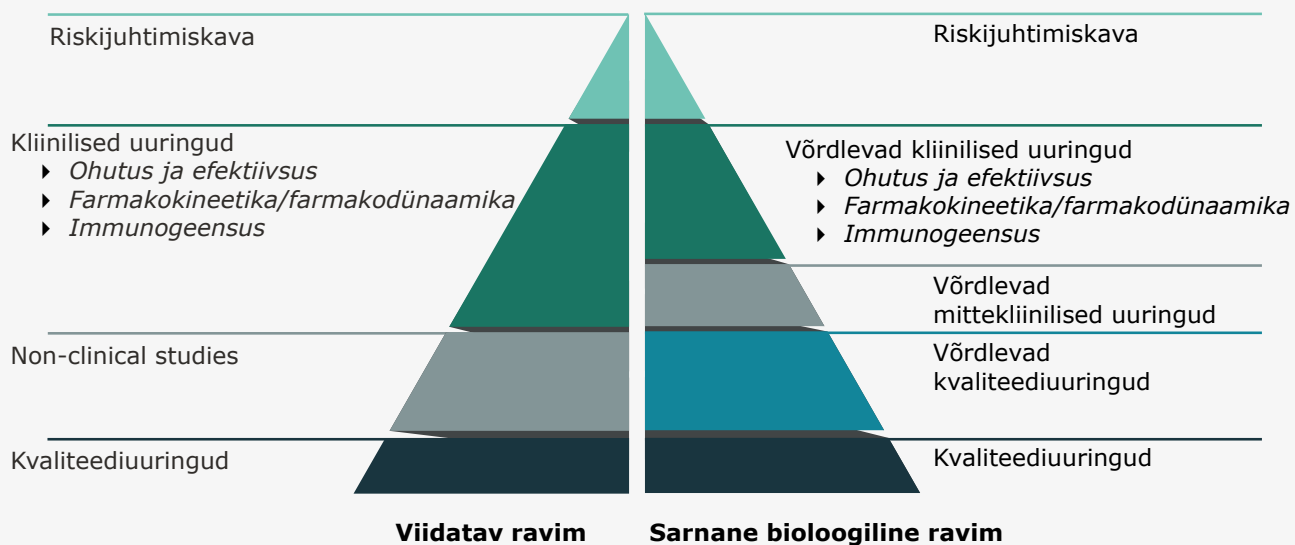
Heakskiiduks vajalike teaduslike andmete pakett

Ravimid saavad müügiloa, kui nende kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse uuringute tulemused näitavad veenvalt, et ravimist saadav kasu ületab selle riskid (positiivne kasu/riski suhe). Iga uut toimeainet sisaldava bioloogilise ravimi puhul tehakse positiivne kasu/riski suhe kindlaks peamiselt kesksetest inimuuringutest saadud ohutuse ja efektiivsuse tõendite põhjal (joonis 4), mida toetavad usaldusväärsed kvaliteedi ja mittekliinilised andmed.

Sarnaste bioloogiliste ravimite positiivne kasu/riski suhe põhineb bioloogilise sarnasuse tõendamisel, mis tähendab toimeaine suurt sarnasust viidatava ravimiga (joonis 4). Bioloogilist sarnasust tõendatakse põhjalike võrdlusuuringute ja (joonis 5) ravimi kvaliteedi andmete alusel. Kui bioloogiline sarnasus on tõendatud, võib sarnase bioloogilise ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas tugineda suuresti viidatava ravimiga saadud andmetele.

Sarnaste bioloogiliste ravimite ja täiesti uute bioloogiliste ravimite väljatöötamise ülevaade ja võrdlus on esitatud tabelis 4.

Joonis 4. Sarnase bioloogilise ravimi ning originaalravimi heakskiiduks vajalike andmete võrdlus



Sarnase bioloogilise ravimi ja uut toimeainet sisaldava bioloogilise ravimi heakskiiduks vajalikud mittekliinilised ja kliinilised andmed on erinevad.

Seda seetõttu, et kui bioloogiline sarnasus on tõendatud, saab sarnase bioloogilise ravimi puhul tugineda viidatava ravimi ohutuse ja efektiivsuse andmetele.

Tabel 4. Sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi väljatöötamise võrdlev ülevaade

Uut toimeainet sisaldav bioloogiline ravim (nt viidatav ravim)	Sarnane bioloogiline ravim
Puuduvad varasemad teadmised ohutuse ja efektiivsuse kohta	Tugineb viidatava ravimi aastatepikkusel kliinisel kasutamisel saadud ohutuse ja efektiivsuse alastele teadmistele
Väljatöötamise eesmärk on tõendada ohutust ja efektiivsust otse patsientidel	Väljatöötamise eesmärk on tõendada viidatava ravimiga sarnast ohutust ja efektiivsust bioloogilise sarnasuse kindlakstegemise kaudu
Võrdlusuuringud üksnes väljatöötamise käigus tehtud tootmismuudatuste kohta (nt suuremate partiide tootmine kliinilisteks uuringuteks)	Põhjalikud võrdlusuuringud viidatava ravimiga
Täielikud mittekliinilised andmed (farmakoloogia ja toksikoloogia)	Mittekliiniliste andmete hulk oleneb kvaliteediuuringute tulemustest
Standardsed kliinilised uuringud efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks kõigi taotletavate näidustuste puhul	Võrdlevad kliinilised uuringud kliiniliselt oluliste erinevuste välistamiseks
Kliinilised uuringud põhinevad peamiselt võrdlusel platseebo või senise standardraviga, milles kasu tõendamiseks kasutatakse objektiivselt määratavaid tulemusnäitajaid (nt pikaajaline tulemus, suremus, struktuurikahjustus) ja sobivat patsientide valimit	Kliiniliste uuringute peamine eesmärk on tõendada kliinilist ekvivalentsust viidatava ravimiga. Kasutatakse tundlikke tulemusnäitajaid valimis, milles on võimalik tuvastada tootega seotud kliinilise toime erinevusi
Positiivne kasu/riski suhe tõendatakse peamiselt ohutuse ja efektiivsuse uuringute põhjal sihtpopulatsioonis	Positiivne kasu/riski suhe põhineb bioloogilise sarnasuse tõendamisel (võrdlusuuringute abil)

Kõikidel ravimitel on samad kvaliteedi standardid

ELis ravimeid (sh sarnaseid bioloogilisi ravimeid) arendavad ettevõtjad peavad esitama suure andmekogumi tõestamiseks, et ravimit valmistatakse vastavalt kokkulepitud standarditele ja et see sobib kavandatud kliiniliseks kasutuseks (seda nimetatakse ravimi kvaliteediks).

Ravimi kvaliteediuringutest peab saama üksikasjalikud andmed järgmiste aspektide kohta:

- ▶ struktuuri kirjeldus ja muud füüsikalise-keemilised omadused;
- ▶ puhtus (kontrollitakse tootmisprotsessist pärit jääkide sisaldust, mis ei tohi ületada lubatud tasemeid);
- ▶ bioloogiline aktiivsus;
- ▶ abiained ja lähtematerjalid;
- ▶ tugevus ja koostis;
- ▶ tootmisprotsessi kontroll (et tagada toimeaine ja ravimi vastavus tehnilistes spetsifikatsioonides lubatud piiridele);
- ▶ toimeaine ja ravimi stabiilsus kindlaksmääratud säilitamistingimustes nende kõlblikkusaja jooksul.

Võrdlusuuringud: sarnase bioloogilise ravimi väljatöötamise nurgakivi

Sarnase bioloogilise ravimi väljatöötamine tugineb suures osas võrdlusuuringutele, et kindlaks teha bioloogiline sarnasus viidatava ravimiga. See hõlmab sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi otsest põhjalikku võrdlust (joonis 5).

Võrreldavust tõestatakse etapiviisilises protsessis, mida kohandatakse igale tootele eraldi (joonis 5). Esmastest kvaliteedi võrdlusuuringutest⁴ (1. etapp) saadud teadmisi kasutatakse järgmistes

etappides vajalike mittekliiniliste (2. etapp) ja kliiniliste uuringutez (3. etapp) ulatuse ja tüübi väljaselgitamiseks, alati eesmärgiga välistada sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi kliinilise toime erinevused.

Võrreldavus on regulatiivteaduses end hästi tõestanud teaduslik põhimõte: põhjalike võrdlevate kvaliteediuringutega tõendatakse, et füüsikalise-keemilised omadused ja bioloogiline aktiivsus on väga sarnased.

Sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamist toetavad võrdlevad kliinilised ja mittekliinilised uuringud välistavad erinevused, mis võivad mõjutada ravimi ohutust ja efektiivsust.

1. etapp. Võrdlevad kvaliteediuringud

In vitro uuringutes võrreldakse valgusstruktuuri ja bioloogilist funktsiooni tundlike meetoditega, millega on võimalik määrata väikesi kliiniliselt olulisi erinevusi sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi vahel. Need uuringud on selliste erinevuste tuvastamiseks palju tundlikumad kui kliinilised uuringud, kus esineb sageli osaliste vahelist varieeruvust. Täiendavalt tuleb uurida erinevusi, mis võivad mõjutada ravimi kliinilist ohutust, efektiivsust või immunogeensust (nt võrdlevates mittekliinilistes või kliinilistes uuringutes, 2. ja 3. etapis).

2. etapp. Võrdlevad mittekliinilised uuringud

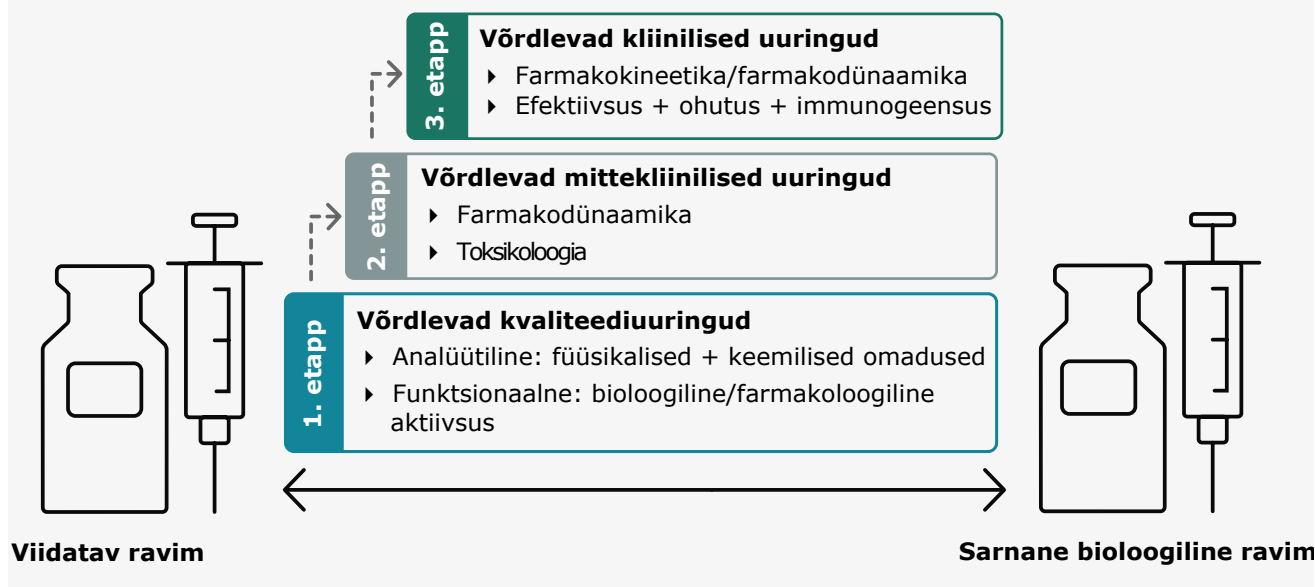
Need uuringud hõlmavad *in vitro* farmakodünaamika uuringuid, milles vaadeldakse seandumist füsioloogiliste sihtmärkidega,

nende aktiveerimist (või inhibeerimist) ning vahetut füsioloogilist toimet rakkudes. *In vivo* farmakodünaamika uuringuid (loomudelid) tehakse üksnes siis, kui sobiv *in vitro* mudel puudub. *In vivo* toksikoloogilisi uuringuid nõutakse vaid teatavatel juhtudel, näiteks siis, kui sarnast bioloogilist ravimit valmistatakse erinevas rakutüübis/organismis või kui ravim sisaldab uusi, varem kasutamata abiaineid.

3. etapp. Võrdlevad kliinilised uuringud

Inimuuringute eesmärk ei ole tõendada ravimi ohutust ja efektiivsust patsientidel, sest need on viidatava ravimiga juba kindlaks tehtud. Kliinilised uuringud kohandatakse bioloogilise sarnasuse kinnitamiseks ja varasematest analüütilistest või funktsionaalsetest uuringutest jäänud küsimustele vastamiseks.

Joonis 5. Sarnase bioloogilise ravimi väljatöötamine on võrdlev ja kulgeb etapiviisiliselt



Sarnaste bioloogiliste ravimite kasutusele lubamine tugineb olemasolevatele viidatava ravimi kliinilise kasutamise käigus saadud ohutuse ja efektiivsuse alastele teaduslikele teadmistele, mistõttu on vaja vähem kliinilisi andmeid.

Teaduslikust ja regulatiivsest seisukohast ei ole vaja kogu viidatava ravimi kliinilise arenduse kava korrata. See tähendab, et patsientide ja tervete vabatahtlikega ei tehta tarbetuid kliinilisi uuringuid.

Võrreldavus: teaduslik põhimõte, mida kasutatakse rutiinselt pärast turul olevate ravimite tootmisprotsessi muutmist

Võrreldavus ei ole uus regulatiivne mõiste, vaid hästi tõestatud teaduslik põhimõte, mida on kasutatud aastakümneid biotehnoloogia abil^{3, 4, 5} valmistatud ravimite tootmisel.

Bioloogilisi ravimeid tootvad ettevõtjad peavad toote turustamise aja jooksul tootmisprotsessi tõenäoliselt mitu korda kohandama või täiustama (nt tootmismahu suurendamise teel). Partiide võrdlemine enne ja pärast tootmismuudatust tagab järjepidevuse, nii et ravimi ohutus ja efektiivsus ei muutu.

Tootmisprotsessi muudatuse peavad alati heaks kiitma järelevalveasutused. Bioloogilise ravimi tootmismuudatuse korral sõltub vajalike võrdlusuuringute maht muudatuse eeldatavast mõjust ravimi kvaliteedile, ohutusele ja efektiivsusele. Enamasti piisab analüütilistest ja funktsionaalsetest andmetest ning ohutuse ja efektiivsuse tõendamiseks ei ole vaja teha kliinilisi uuringuid (tabel 5, stsenaarium 1 ja 2). Kliinilisi uuringuid on vaja üksnes siis, kui eeldatakse mõju ravimi ohutusele ja efektiivsusele (stsenaarium 3).

Tabel 5. Pärast biotehnoloogia abil toodetud ravimi tootmisprotsessi muutmist vajalikud võrdlusuuringud

Tootmismuudatuse tüüp	Eeldatav mõju	Vajalikud võrdlusuuringud
1. Väike muudatus (nt tundlikuma testmeetodi lisamine toimeaine kirjeldamiseks)	Ei mõjuta ravimi kvaliteeti (ei mõjuta spetsifikatsioone)	Vähesed füüsikalise-keemilised uuringud, mille käigus võrreldakse ravimi partiisid enne ja pärast muudatust
2. Oluline muudatus (nt toimeaine tootmiseks kasutatava rakuüsteemi muutmise)	Võib mõjutada toote omadusi või spetsifikatsioone, kuid eeldatavasti ei mõjuta ravimi ohutust ega efektiivsust	Põhjalikud füüsikalise-keemilised ja <i>in vitro</i> funktsionaalsed uuringud
3. Suur muudatus (nt teatavad ravimi koostise muudatused)	Võib mõjutada ohutust või efektiivsust	Põhjalikud füüsikalise-keemilised ja <i>in vitro</i> funktsionaalsed uuringud, mida täiendatakse vajaduse korral mittekliiniliste ja kliiniliste uuringutega

Enamiku laialt kasutatavate bioloogiliste ravimite tootmisprotsessi on korduvalt muudetud ning sellega on sageli kaasnenud väikesed erinevused võrreldes algselt müügiloa saanud või kliinilistes uuringutes kasutatud variandiga.

Järelevalveasutuste kogemused on näidanud, et sellised erinevused ei mõjuta ravimi kvaliteeti, ohutust ega efektiivsust.

Bioloogiline sarnasus ja kliiniline toime kinnitatakse võrdlusuuringutega

Sarnast bioloogilist ravimit võrreldakse viidatava ravimiga põhjalikes võrdlusuuringutes, millega hinnatakse võimalikku mõju ohutusele ja efektiivsusele. Nendes uuringutes kasutatakse sama lähenemist nagu biotehnoloogia abil valmistatud ravimi tootmisprotsessi muudatuse puhul (tabel 5, stsenaarium 3).

Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse ja efektiivsuse tõendamiseks ei ole vaja korrata kõiki viidatava ravimiga tehtud keskseid kliinilisi uuringuid.

Võrdlevad kliinilised uuringud kavandatakse sihipäraselt kliiniliselt oluliste ohutuse või efektiivsuse erinevuste välistamiseks sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi vahel ning nende bioloogilise sarnasuse kinnitamiseks.

Võrdlevate kliiniliste uuringute kavandamisel tuleb arvestada teatud oluliste aspektidega:

- ▶ Eesmärk on välistada võimalikud tootespetsiifilised erinevused, mis võivad mõjutada farmakokineetikat, efektiivsust või ohutust, sealhulgas immunogeensust.

- ▶ Farmakokineetikauuringud tuleb läbi viia homogeense ja tundliku valimiga (terved vabatahtlikud või patsiendid), et tuvastada kõik võimalikud erinevused sarnase bioloogilise ravimi ja selle viidatava ravimi vahel. Terved vabatahtlikud võib kaasata juhul, kui nad esindavad kõige asjakohasemat valimit selliste erinevuste tuvastamiseks ja kui ravimi toksilisus ei põhjusta probleeme.

- ▶ Farmakoloogilise toime võrdlemiseks tuleb valida tundlik tulemusnäitaja, mis võimaldab tuvastada tootespetsiifilised erinevused.

- ▶ Farmakodünaamilist aktiivsust mõõtvate tulemusnäitajate olemasolul võib neid kasutada, kui need on ravimi kliinilise toime suhtes asjakohased. Paljudel juhtudel on need näitajad sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi võimalike erinevuste tuvastamiseks tundlikumad kui kliinilised tulemusnäitajad. Farmakodünaamilised tulemusnäitajad põhinevad tavaliselt laborianalüüsidel. Näiteks:

- ▶ glükoosi infusioonikiirus glükoositaseme säilitamise testis (glucose clamp study) bioloogiliselt sarnaste insuliinide puhul (HbA_{1c} määramise või diabeedi pikaajaliste tagajärgede hindamise asemel);
- ▶ neutrofiilide absoluutarv bioloogiliselt sarnase granulotsüüdi kolooniat stimuleeriva faktori puhul (raskete infektsioonijuhtude arvu asemel);
- ▶ kehavälisel viljastamisel saadud ootsüütide arv bioloogiliselt sarnase folliikuleid stimuleeriva hormooni puhul (raseduste või elussündide arvu asemel).

- ▶ Kui sobivad farmakodünaamilised tulemusnäitajad puuduvad, on üldjuhul vaja läbi viia sarnase bioloogilise ravimi ja selle viidatava ravimi kliinilist efektiivsust võrdlev uuring. See uuring peaks olema piisava võimsusega, juhuslikustatud, paralleelrühmaga, eelistatavalt topeltpime, ning selles peaks kasutama efektiivsuse tulemusnäitajaid. Eelistada tuleks selliseid tulemusnäitajaid, mis mõõdavad ravimi farmakoloogilist aktiivsust ja mida mõjutavad vähem patsiendi või haigusega seotud tegurid.

▶ Esmasele efektiivsuse tulemusnäitajale tuleb valida sobivad samaväärsuspiirid. Nende piiride seadmine põhineb teadmistel viidatava ravimi efektiivsuse kohta ning kliinilisel hinnangul. Samaväärsuspiirid määratakse spetsiifiliselt uuritavale näidustusele ja sõltuvad valitud tulemusnäitajast. Need peaksid vastama suurimale efektiivsuse erinevusele, mis ei oleks veel kliinilises praktikas oluline; seega on ravi erinevused selles vahemikus lubatud, sest need ei ole kliiniliselt olulised. Samaväärsuspiiride valimise põhimõtted ei ole sarnase bioloogilise ravimi uurimisele

ainuomased: neid kasutatakse laialdaselt kliinilistes uuringutes ravialternatiivide võrdlemisel või sama ravimi võrdlemisel enne ja pärast selliseid tootmismuudatusi, millel võib olla kliiniline mõju³.

▶ Nagu kõikide kliiniliste uuringute puhul, tuleb järgida õiguslike nõudeid (nt hea kliiniline tava).

Heakskiiduks vajalike kliiniliste uuringute ulatus sõltub mitmest tegurist, kaasa arvatud tabelis 6 kirjeldatud aspektidest.

Tabel 6. Heakskiiduks vajalike kliiniliste uuringute arvu ja tüüpi mõjutavad tegurid

Määrav tegur	Andmete hulga/tüübi erinevuse põhjus
Molekuli keerukus ja olemasolevad võrdlusandmed	Hästi tõestatud toimega lihtsamate molekulide (nt filgrastiim) puhul võib piisata sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi toime võrdlemisest tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika- ja farmakodünaamikauuringutes, kui on esitatud usaldusväärsed võrdlevad kvaliteediandmed. Suuremate molekulide (nt monokloonsed antikehad) puhul, isegi kui on esitatud piisavad kvaliteedi ja <i>in vitro</i> võrdlusandmed, nõutakse tavaliselt võrdlevat patsiendiuringut, milles on kasutatud tavapärast kliinilise efektiivsuse tulemusnäitajat.
Efektiivsusega korreleeruva farmakodünaamilise tulemusnäitaja olemasolu	Kui farmakodünaamiline tulemusnäitaja korreleerub kliinilise kasuga, ei ole üldjuhul tavapäraseid kliinilise efektiivsuse tulemusnäitajaid vaja kasutada.
Viidatava ravimi või farmakoloogilise klassiga seotud ohutuse probleemid	Ohutusandmeid kogutakse kogu kliinilise arendusprogrammi ajal, kaasa arvatud farmakokineetika- ja farmakodünaamikauuringute käigus. Tavaliselt sõltub ohutusandmete hulk viidatava ravimiga tuvastatud ohutusprobleemide olemusest ja raskusastmest. Põhimõtteliselt võib eeldada, et sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi farmakoloogilise toimega seotud kõrvaltoimed esinevad sarnase sagedusega, kui esitatud funktsionaalsed, analüütilised, farmakokineetika, farmakodünaamika ja efektiivsuse alased andmed on usaldusväärsed.

Määrav tegur	Andmete hulga/tüübi erinevuse põhjus
Immunogeensuse võimalikkus	Võimalikku immunogeensust hinnatakse esmalt analüütilises uuringutes, kuid lisaks sellele nõutakse üldjuhul ka vastavaid kliinilisi andmeid. Loomkatsed on inimese immuunvastuse prognoosimisel piiratud väärtusega.
Muudele näidustustele ekstrapoleerimise võimalus	Viidatava ravimi näidustused võib sarnase bioloogilise ravimi puhul heaks kiita ilma spetsiifiliste kliiniliste andmeteta (näidustuste ekstrapoleerimine). Näidustuste ekstrapoleerimine on aktsepteeritav, kui kõik võrdlusuuringutest saadud teaduslikud andmed tõendavad ravimite bioloogilist sarnasust ning arvestatud on ekstrapoleeritava näidustuse eriaspektidega (nt toimemehhanism, võimalikud ainulaadsed ohutuse või immunogeensuse aspektid). Andmete ekstrapoleerimist muudele näidustustele peavad alati toetama usaldusväärsed füüsikaliskemilised ja <i>in vitro</i> uuringud, milles hinnatakse kõiki võimalikke toimemehhanisme.

Immunogeensus

Bioloogiliste ravimite puhul uuritakse alati immunogeensust^{6,7}. Põhjuseks on valkudele ja muudele bioloogilistele ravimitele omane võime põhjustada soovimatut immuunvastust, mis võib harvadel juhtudel tekitada tõsise kõrvaltoime (nt anafülaksia või hilist tüüpi ülitundlikkuse) või vähendada ravimi efektiivsust.

Bioloogiliste ravimite võimaliku immunogeensuse põhiaspektid

Kuigi kõik bioloogilised ravimid võivad põhjustada ebasoovitavat immunogeensust, tuleb arvestada mitme olulise aspektiga:

Immunogeensus ise ei ole ohutusprobleem

Suurenenud immuunvastusega kaasnevad rasked reaktsioonid on väga harvad ja enamasti ei ole bioloogilise ravimi vastu tekkiv immuunvastus seotud kliiniliste tagajärgedega (nt ravimivastased antikehad võivad olla ajutised).

Immuunvastuse olemus sõltub paljudest teguritest

Immunogeensust võivad mõjutada toote omadused (nt nõuetele mittevastaval säilitamisel või transportimisel võivad tekkida valgu struktuuri muutused või valguagregaadid), ravispetsiifilised tegurid (nt nahaaluse ja intravenoosse manustamise või pideva ja vahelduva raviskeemi korral võib risk olla erinev) ning patsiendi- ja haiguspõhised tegurid (nt vanus, geneetiline ja immuunseisund või kaasuv ravi).

Kahjuliku immunogeensuse teke pärast tootmismuudatusi või pärast ravimi vahetamist on ebatõenäoline

Paljud bioloogilised ravimid on ette nähtud krooniliste seisundite pikaajaliseks raviks, seega võib patsient aja jooksul saada üksteisest veidi erinevaid bioloogilisi ravimeid.

Kogemustest nähtub, et kahjuliku immuunvastuse teke pärast bioloogilise ravimi tootmisprotsessi muutmist on ebatõenäoline, sest võrdlusuuringud tõendavad, et uue protsessiga saadud partii on sama kvaliteediga ning ei sisalda lisandeid või agregate, mis võivad immunogeensust esile kutsuda⁸.

Samuti ei ole põhjust eeldada kahjuliku immunogeensuse teket pärast suure sarnasusega bioloogiliste ravimite omavahel vahetamist⁸.

Immunogeensust jälgitakse alati pärast turustamist

Järelevalveasutused jälgivad alati bioloogiliste ravimite immunogeensust pärast ravimi turule tulekut. See on eriti oluline selliste harvaesinevate immuunreaktsioonide väljaselgitamiseks, mida on võimalik tuvastada alles pärast suurema arvu patsientide pikaajalist jälgimisperiodi.

Sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamiseks vajalikud immunogeensuse andmed

Bioloogiliste ravimite puhul nõutakse tavaliselt kliinilisi immunogeensusuuringuid. Monokloonsete antikehade korral nõutakse neid alati, kuna nende puhul on keerulisem prognoosida soovimatu immunogeensuse esinemist, immuunvastuse omadusi või kliinilisi tagajärgi. Sellistes uuringutes jälgitakse nii lühiajalisi (nt infusioonireaktsioonid) kui ka pikaajalisi immuunvastuseid (nt alles tekkiva immuunreaktsiooni põhjustatud hilinenud vastused).

Heakskiitmiseks nõutavad immunogeensuse andmed hõlmavad bioloogilise ravimi vastu tekkinud antikehade (ADA) esinemist, nende tiitrit ja püsivust, neutralisatsioonikatseid (sest neutraliseerivad antikehad võivad vähendada ravimi toimet), kliinilise mõju hinnangut ja võimaliku immunogeensusriski ohjamise meetmeid (nt immuunvahendatud kõrvaltoimete eriseire või kaasuvate ravimite kasutamine infusioonireaktsioonide leevendamiseks).

Üldiselt sõltuvad andmete kogus ja tüüp mitmest tegurist, sealhulgas:

- ▶ bioloogilise ravimi tüüp ja selle kavandatud kasutusala;
- ▶ toote omadused: enamikus immunogeensuse uuringutes keskendutakse sellele, kuidas võivad tootespetsiifilised erinevused mõjutada immuunvastust. Need hõlmavad valgu struktuuri muutuste või valgu väikese varieeruvuse (mikroheterogeensuse) uurimist. Samuti võidakse uurida näiteks ravimi koostisest või pakendist pärit komponentide tekitatud valkude agregeerumise põhjuseid;
- ▶ varasemad teadmised immunogeensuse kohta: väikese immunogeensusprofiiliga bioloogiliste ravimite puhul (nt filgrastiim) uuritakse patsiente antikehade suhtes tavaliselt kliinilise uuringu alguses ja lõpus sageli ning võimaliku riski ohjamiseks kasutatakse lühemat järelkontrolliperioodi ja tavapäraseid ravimiohutuse järelevalve meetmeid. Kui varem on täheldatud kliiniliselt olulisi immuunvastuseid (nt epoetiinid), uuritakse immunogeensust sagedamini, patsientide järelkontrolli periood on pikem ja intensiivsema kliinilise järelevalvega ning võidakse nõuda spetsiaalseid turustamisjärgseid uuringuid.

Ekstrapoleerimine

Kui sarnane bioloogiline ravim on viidatava ravimiga väga sarnane ning sel on ühe näidustuse puhul võrreldav ohutus ja efektiivsus, võidakse ohutuse ja efektiivsuse andmeid ekstrapoleerida teistele viidatava ravimi heakskiidetud näidustustele. See tähendab, et sarnase bioloogilise ravimi puhul tuleb läbi viia vähem kliinilisi uuringuid või ei ole teatavate näidustuste puhul vaja läbi viia ühtegi uuringut. Andmete ekstrapoleerimist muudele näidustustele toetavad alati spetsiifilistest võrdlusuuringutest (kvaliteedi-, mittekliinilised ja kliinilised uuringud) saadud teaduslikud tõendid.

Ekstrapoleerimine on levinud teaduslik põhimõte, mida on kasutatud palju aastaid⁹, näiteks juhul, kui mitme heakskiidetud näidustusega bioloogilise ravimi tootmisprotsessi oluliselt muudetakse (nt uus tootmiskoht või uute ravimvormide väljatöötamine). Nende muutuste võimalikku mõju bioloogilise ravimi kliinilisele toimele hinnatakse hoolikalt võrdlusuuringutes (peamiselt kvaliteedi- ja *in vitro* uuringud). Kui on vaja kliinilisi uuringuid, viiakse need läbi ühe asjakohase näidustusega ja tavaliselt on saadud andmete põhjal võimalik ekstrapoleerimine muudele näidustustele.

Ekstrapoleerimine ei ole uus meetod, vaid hästi tõestatud teaduslik põhimõte, mida kasutatakse tavaliselt juhul, kui mitme heakskiidetud näidustusega bioloogiliste ravimite tootmisprotsessi oluliselt muudetakse.

Enamikul juhtudel kiidavad järelevalveasutused tootmismuudatused heaks võrdlusuuringute põhjal ning kliinilisi uuringuid ei korrata kõigi näidustuste puhul.

Ekstrapoleerimise kriteeriumid

Enne sarnase bioloogilise ravimi näidustuse heakskiitu ekstrapoleeritud ohutuse ja efektiivsuse andmete põhjal, tuleb arvesse võtta olulisi aspekte. Need hõlmavad järgmist:

Toimemehhanism

Toimeaine toimemehhanismi peavad nii esialgse kui ka ekstrapoleeritud näidustuse puhul vahendama sama(d) retseptor(id).

Kui toimeaine toimemehhanism on kompleksne ja hõlmab mitut retseptorit või seondumiskohta (sageli monokloonsete antikehade puhul), võib olla raske kindlaks teha iga retseptori või seondumiskoha olulisust iga näidustuse jaoks. Sel juhul on vaja lisauuringuid (mittekliinilisi või kliinilisi), tõendamaks et sarnane bioloogiline ravim ja viidatav ravim käituvad sarnaselt ka ekstrapoleeritud näidustuse korral.

Asjakohane uuringuvalim

Põhjalikest võrdlusuuringutest peab nähtuma, et sarnane bioloogiline ravim on viidatava ravimiga väga sarnane (ohutuse, efektiivsuse ja immunogeensuse andmete põhjal) põhinäidustuse puhul valimis, milles on võimalik tuvastada kliinilise toime võimalikke erinevusi.

Ekstrapoleerimine erinevates kliinilistes valdkondades

Konkreetses näidustuses (nt reumatoidartriidi) kohta saadud andmed ei pruugi ohutuse või efektiivsuse osas olla otseselt rakendatavad muu ravivaldkonna näidustuse puhul, milles toimemehhanism, annustamine või farmakokineetika võivad erineda (nt onkoloogia). Sel juhul võib vaja minna lisauuringuid.

Ohutusandmete ekstrapoleerimine

Ohutusandmeid saab ekstrapoleerida üksnes pärast seda, kui ühe näidustuse puhul on kindlaks tehtud, et sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi ohutusprofiilid on võrreldavad. Kui sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi struktuur, funktsioon, farmakokineetika, farmakodünaamika ning efektiivsus on võrreldavad, võib eeldada, et nende farmakoloogilisest toimest tingitud kõrvaltoimed on samasugused ja esinevad sarnase sagedusega.

Immunogeensuse andmete ekstrapoleerimine

Immunogeensuse andmete ekstrapoleerimine ei toimu automaatselt, sest vajab alati põhjendamist. Selle põhjuseks on asjaolu, et immunogeensuse määravad mitte üksnes tootespetsiifilised omadused, vaid arvesse tuleb võtta ka patsiendipõhiseid (vanus, immuunseisund), haiguspõhiseid (kaasuvad haigused, samaaegsed ravid) ja raviga seotud (manustamisviis, kokkupuute kestus) tegureid.

Efektiivsuse ja ohutuse andmete ekstrapoleerimise teaduslikke kriteeriume toetab sarnaste bioloogiliste ravimite üle kümne aasta pikkune ohutu ja tõhus kasutamise kogemus ELis.

Ekstrapoleerimist toetavad ka järelevalveasutuste bioloogiliste ravimite tootmismuudatuste rutiinse hindamise laialdased kogemused, enamasti ilma vajaduseta korrata kliinilisi uuringuid kõikide näidustuste puhul.

Ravimite väljakirjutajad võivad olla kindlad bioloogiliste ravimite (kaasa arvatud sarnaste bioloogiliste ravimite) kasutamisel kõikide nende heakskiidetud näidustuste puhul, sest need on registreeritud teaduslike tõendite põhjal.

Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutus

Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse üldkaalutlused

Alates esimese sarnase bioloogilise ravimi kliinilisele kasutusele võtmisest 2006. aastal on ELis heaks kiidetud ja ohutus kasutuses üha suurenev arv sarnaseid bioloogilisi ravimeid.

Enamikke kõrvaltoimeid (kui välja arvata immuunreaktsioonid) on võimalik prognoosida ravimi farmakoloogilise toime põhjal ning need esinevad nii viidatava ravimi kui ka sarnase bioloogilise ravimi kasutamisel (nt hemoglobiini suur sisaldus epoetiinide korral). Seni ei ole ühegi ELis heaks kiidetud enam kui [50 sarnase bioloogilise ravimi](#) müügiluba tagasi võetud ega peatatud ohutuse või efektiivsusega seotud põhjustel.

Viimase kümne aasta jooksul ei ole ELi ohutusprobleemide järelevalvesüsteemis tuvastatud ühtki olulist erinevust sarnaste bioloogiliste ravimite ja nende viidatavate ravimite kõrvaltoimete laadis, raskusastmes või sageduses.

Kõigi bioloogiliste ravimite, sh sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalve

Kindel õigusraamistik patsientide ohutuse kaitseks

ELis on väljakujunenud süsteem kõikide ravimite, kaasa arvatud bioloogiliste ravimite kõrvaltoimete jälgimiseks, neist teavitamiseks, nende hindamiseks ja ennetamiseks. Ametiasutused hindavad pidevalt kõigi ravimite kasu/riski suhet ning rakendavad vajadusel rahva tervise kaitseks vajalikke regulatiivmeetmeid (nt uute hoiatuste lisamine ravimiteabele või ravimi kasutuse piiramine).

Kõikide bioloogiliste ravimite ohutuse ühesugune järelevalve

Sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalves järgitakse samu nõudeid, mis kehtivad kõigile bioloogilistele ravimite¹⁰. Puuduvad üksnes sarnaste bioloogilistele ravimitele kohaldatavad erinõuded.

Riskijuhtimiskava on alati olemas

ELis müügiluba taotlejad ettevõtjad peavad esitama riskijuhtimiskava iga uue ravimi, sealhulgas bioloogilise ravimi kohta. Riskijuhtimiskava kohandatakse igale tootele eraldi ning see sisaldab ravimiohutuse järelevalve kava ja riskide minimeerimise meetmeid, et tuvastada, kirjeldada ja minimeerida ravimi olulisi riske. Sarnase bioloogilise ravimi riskijuhtimiskava põhineb viidatava ravimiga saadud teadmistel ja kogemustel.

Kõigi ELis kasutusele lubatud ravimite puhul võivad mõne riski ohjamiseks lisaks ravimiteabes esitatud juhiste vajalikud olla lisameetmeid (nt teabematerjalid, patsiendi hoiatuskaardid või patsiendiregistrite pidamine). Kui viidatava ravimi suhtes rakendatakse ükskõik millist lisameedet (nt teabematerjal), tuleks seda arvesse võtta ka sarnase bioloogilise ravimi puhul.

Turustamisjärgsed ohutusuuringud

Turustamisjärgsed uuringud võimaldavad seirata teadaolevaid riske ning tuvastada harvaesinevaid kõrvaltoimeid, mis ilmnevad üksnes pika perioodi jooksul suure arvu patsientide ravimisel. Seetõttu võivad reguleerimisasutused ravimi müügiloo taotlemise ajal kehtestada ettevõtjale kohustuse läbi viia turustamisjärgsed ohutusuuringud (PASS). See kohustab ettevõtjat registreerima uuringu ka ELi müügiloo saamise järgsete ohutusuuringute avalikus registris (EU PAS Register): http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

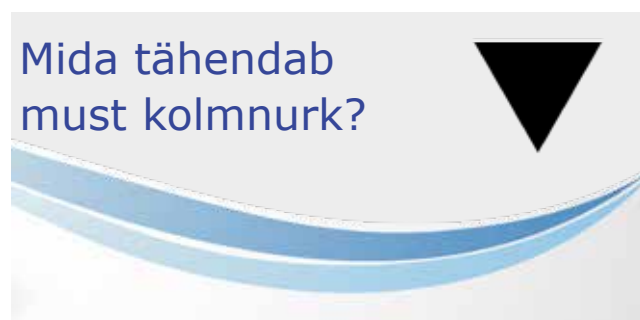
Müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute vajalikkuse otsustamiskriteeriumid on kõigile ravimite, sealhulgas sarnastele bioloogilistele ravimitele ja nende viidatavatele ravimitele, samad. Kui viidatava ravimi puhul nõutakse müügiloa saamise järgseid ohutusuuringuid, nõutakse neid tavaliselt ka sarnase bioloogilise ravimi puhul.

Ravimi kõrvaltoime teatiste kogumine ja perioodiliste ohutusaruannete esitamine

Nagu kõikide teiste ravimite puhul peavad sarnaseid bioloogilisi ravimeid turustavad ettevõtjad koguma kokku kõik teated võimalike kõrvaltoimete kohta ja esitama järelevalveasutustele perioodilisi ohutusaruandeid (PSUR). Järelevalveasutused analüüsivad aruandeid kõigi ohusignaalide suhtes, mis osutavad võimalikule soovimatule toimele. Ohusignaali kahtlusel hindavad seda Euroopa Ravimiameti teaduskomiteed, kes otsustavad meetmete võtmise vajalikkuse üle.

Täiendav järelevalve ja must kolmnurk

Kõik uued ravimid on pärast müügiloa saamist hoolika järelevalve all. Kõigile pärast 1. jaanuari 2011 müügiloa saanud bioloogilistele ravimitele kohaldatakse nn täiendavat järelevalvet ning need on kantud täiendava järelevalve all olevate ravimite loetellu. See loetelu sisaldab ELis müügiloa saanud ravimeid, mida reguleerimisasutused eriti tähelepanelikult jälgivad, seda näiteks turul uudse toimeaine või väheste pikaajalise kasutamise andmete tõttu. Täiendava järelevalve all olevaid ravimeid jälgitakse eriti hoolikalt esimestel aastatel pärast müügiloa andmist.



Täiendava järelevalve all olevaid ravimeid tähistatakse musta kolmnurgaga. See esitatakse ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehel koos lausega:

„Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet.“

Täiendava järelevalvega motiveeritakse tervishoiutöötajaid ja patsiente teatama kõigist uute ravimite võimalikest kõrvaltoimetest. See võimaldab kiiret ravimiteabe kogumist ja analüüsi, täiendades kliiniliste uuringute käigus saadud teadmisi. Kui bioloogiline ravim (või sarnane bioloogiline ravim) on märgistatud musta kolmnurgaga, ei tähenda see tingimata sellega kaasnevad täiendavaid ohutusprobleeme.

Pikaajaliste või pika peiteajaga kõrvalnähtude järelevalve

Pikaajaliste või pika peiteajaga kõrvalnähtude ohutuse järelevalves järgitakse nii bioloogiliste kui väikesemolekulistele ravimite puhul samu põhimõtteid. Samas võib bioloogiliste ravimite pikaajaliste kõrvaltoimete tuvastamine ja kirjeldamine üksnes tavaliste kõrvaltoimeteatiste abil olla keeruline. Seetõttu nõutakse teatavatel juhtudel ravimiohutuse järelevalvealast täiendavat tegevust (nt patsiendiregistrite pidamist).

Jälgitavus: bioloogiliste ravimite kaubanime ja partii numbriga järgi identifitseerimise tähtsus

Kõigi bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalveks on vajalik toote ja partii jälgitavus kliinilise kasutamise käigus ning tarneahela kõigil tasanditel¹⁰. See hõlmab ajavahemikku alates tootja poolt turule vabastamisest ja kogu turustusahela läbimisest kuni ravimi patsiendile manustamiseni.

Vastavalt ELi õigusnõudele on igal ravimil väljamõeldud nimi (kaubanimi või -märk) koos toimeaine nimetusega (s.t rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus (INN), mille määrab Maailma Terviseorganisatsioon).

Bioloogiliste ravimite identifitseerimiseks ja jälgimiseks ELis tuleb ravimeid eristada kaubanime ja partii numbri järgi ning see on eriti oluline siis, kui turul on rohkem kui üks sama rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetusega ravim. See tagab, et ravimiga tekkinud ohutuse (või immunogeensuse) probleemide korral on võimalik toode identifitseerida, nagu näevad ette ELi kõrvaltoimete teatamise nõuded.

Tervishoiutöötajatel on oluline roll ravimi ohutusprofiili mõistmisele kaasaaitamisel kliinilise kasutamise käigus. Bioloogilised ravimid saavad heakskiidu aktsepteeritava ohutusprofiili põhjal ja neid tuleks kasutada vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi

infolehel toodud soovitudele. Bioloogilise ravimi võimaliku kõrvaltoime leidmise puhul peavad tervishoiutöötajad sellest teatama, lisades kindlasti ravimi kaubanime ja partii numbri. On oluline, et tervishoiutöötajad teataksid sarnase bioloogilise ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest, isegi kui see on juba loetletud viidatava ravimi omaduste kokkuvõttes.

Bioloogilise ravimi puhul on selle kaubanimi, rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus ja partii number esitatud ravimi pakendil. Ravimi omaduste kokkuvõttesse on lisatud lause, mis tuletab tervishoiutöötajatele meelde vajadust registreerida patsiendi terviseandmetes selgelt kaubanimi ja partii number.

Kuidas saavad tervishoiutöötajad aidata parandada bioloogiliste ravimite ohutuse järelevalvet?

- ▶ *On oluline, et tervishoiutöötajad registreeriks ravimi kaubanime ja partii numbri kõigil tasanditel, kaasa arvatud ravimi väljastamisel ja patsiendile manustamisel.*
- ▶ *Ravimi väljakirjutajad peaksid kandma ravimi kaubanime retseptile.*
- ▶ *Tervishoiutöötajad peaksid tagama, et võimalike kõrvaltoimete korral teatatakse kaubanimi ja partii number vastavalt kohalikule tavale ja riiklikele õigusnormidele.*
- ▶ *Kui toode väljastatakse jaemüügiapteegis, peaks patsiendile teatama bioloogilise ravimi kaubanime ja partii numbri.*
- ▶ *Kui patsiendi ravis vahetatakse üks bioloogiline ravim teise sama toimeainega ravimi vastu, on oluline registreerida mõlema ravimi kaubanimi ja partii number.*
- ▶ *Tervishoiutöötajad peaksid kõrvaltoimetest teatamise osas nõu saamiseks kontakteeruma riiklike järelevalveasutustega.*

Sarnaste bioloogiliste ravimite omaduste kokkuvõtetes ja Euroopa Ravimiameti hindamisaruannetes esitatud andmed

Väljakirjutamise andmed: ravimi omaduste kokkuvõte

ELi ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab teavet ja soovitusi, mis võimaldavad tervishoiutöötajatel ravimit välja kirjutada ja anda patsientidele nõu selle kasutamise kohta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 5.1 (farmakodünaamilised omadused) määratletakse ravim sarnase bioloogilise ravimina, kasutades järgmist sõnastust:

*[Kaubamärk] on sarnane bioloogiline ravim.
Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.*

ELis on sarnase bioloogilise ravimi omaduste kokkuvõte vastavuses viidatava ravimi omaga. Sarnase bioloogilise ravimi omaduste kokkuvõttes on toodud toimeaine nimetus (s.t rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus), mitte viidatava ravimi kaubanimi. Sarnase bioloogilise ravimiga tehtud uuringute täpsed andmed ja viidatava ravimi kaubanime leiab Euroopa Ravimiameti hindamisaruandest Euroopa Ravimiameti kodulehelt.

Sarnane bioloogiline ravim saab müügiloa mõnele või kõigile viidatava ravimi näidustustele, st ettevõtja ei pea taotlema luba kõigile viidatava ravimi näidustustele. Tervishoiutöötajad peaksid kontrollima, kas sarnane bioloogiline ravim on saanud müügiloa kavandatud näidustuse puhul.

Kui ettevõtja ei taotle müügiluba kõigile viidatava ravimi näidustustele, ei lisata ravimi omaduste kokkuvõttesse efektiivsusandmeid täiendavate näidustuste kohta, ent ohutusandmeid kajastatakse.

Bioloogilise sarnasuse andmed avaldatakse hindamisaruandes

Iga Euroopa Ravimiameti kaudu loa saanud ravimi, kaasa arvatud sarnaste bioloogiliste ravimite puhul avaldab Euroopa Ravimiamet dokumentide komplekti, mida tuntakse Euroopa avaliku hindamisaruandena (EPAR). Lisaks Euroopa ravimiteabele (ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht) sisaldavad EPARI dokumendid ravimi teadusliku hindamise aruandeid müügiloa saamise ajal ja oluliste muudatuste tegemisel (nt uue näidustuse lisamisel).

Ravimi hindamisaruannetes on toodud üksikasjalik teave sarnase bioloogilise ravimi väljatöötamise ning bioloogilise sarnasuse tõendamiseks tehtud võrdlusuuringute kohta. Need sisaldavad informatsiooni analüütilise, funktsionaalse, farmakokineetilise ja kliinilise võrreldavuse ning immunogeensuse kohta. Vajaduse korral sisaldab hindamisaruanne ka andmete ekstrapoleerimise teaduslikku põhjendust.

2017. aasta aprilli seisuga on [ELis Euroopa Ravimiameti kaudu heaks kiidetud rohkem kui 50 sarnast bioloogilist ravimit](#). Nende ravimite hindamisaruanded on Euroopa Ravimiameti kodulehel iga ravimi sihtlehe vahekaardilt „assessment history“ (hindamisajalugu).



Sarnaste bioloogiliste ravimite olemasolu mõjud

Viidatava ravimi turukaitse perioodi (tavaliselt 10 aastat) lõppemisel võivad ettevõtjad hakata turustama kasutusele lubatud sarnaseid bioloogilisi ravimeid. Üldiselt eeldatakse, et sarnased bioloogilised ravimid sisenevad turule odavama hinnaga kui nende viidatav ravim, mistõttu võiksid need olla ELi tervishoiusüsteemidele vähem kulukad. See on osaliselt tingitud kohandatud väljatöötamisprogrammist, mis tugineb viidatava ravimiga saadud teaduslikele andmetele, hoides seeläbi ära mittekliiniliste ja kliiniliste uuringute tarbetu kordamise. Lisaks võib odavama hinna tingida suurem turukonkurents.

Viimase kümne aasta jooksul omandatud kogemustest¹¹ nähtub, et sarnaste bioloogiliste ravimite konkurents võib pakkuda ELi tervishoiusüsteemidele eeliseid, sest rohkemate ravialternatiivide olemasolu eeldatavasti parandab tõendatud kvaliteediga bioloogiliste ravimite kättesaadavust patsientidele.

Euroopa Ravimiameti ja liikmesriikide vastutusvaldkonnad ravimite vastastikku vahetatavusel, ravimi vahetamisel ja asendamisel

Mõisted

Sarnaste bioloogiliste ravimite ja viidatavate ravimite kontekstis on oluline, et tervishoiutöötajad tunneksid ravimite vastastikuse vahetatavuse ja nende asendamise tavadega ELis seotud terminoloogiat.

Vastastikku vahetatavus – võimalus vahetada ravim sellise ravimi vastu, millel on eeldatavasti sama kliiniline toime. See võib tähendada viidatava ravimi väljavahetamist sarnase bioloogilise ravimi vastu (või vastupidi) või sarnase bioloogilise ravimi väljavahetamist mõne teise sarnase bioloogilise ravimi vastu. Väljavahetamist saab teha järgmistel viisidel:

- ▶ **ravimi vahetamine** – ravimi väljakirjutaja otsustab vahetada ravimi mõne muu sama ravieesmärgiga ravimi vastu;
- ▶ **ravimi asendamine** (automaatne) – ravimi asemel muu sellega samaväärse või vastastikku vahetatava ravimi väljastamine apteegi tasandil ilma ravimi väljakirjutajaga konsulteerimata.

Euroopa Ravimiameti ja liikmesriikide vastutusvaldkonnad

EMA ei anna sarnase bioloogilise ravimi teadusliku hindamise käigus soovitusi sarnase bioloogilise ravimi ja viidatava ravimi vastastikku vahetatavuse kohta ehk selle kohta, kas viidatavat ravimit saab vahetada või asendada sarnase bioloogilise ravimiga.

Bioloogilise viidatava ravimi ja sarnase bioloogilise ravimi vastastikuse vahetatavuse ja asendamise võimalikkus otsustatakse riiklikul tasandil. Info Euroopa Ravimiameti teaduskomiteede teaduslike hinnangute kohta on saadaval EMA kodulehel ja seda võib kasutada otsuste toetamiseks.

ELis kuuluvad ravimite väljakirjutamise tavad ja ravimite väljakirjutajate nõustamine liikmesriikide vastutusalasse. Igal liikmesriigil on vastav õigusraamistik ning nad annavad oma pädevuse piires välja õigusakte, juhendeid ja nõuandeid. Nagu iga ravimi puhul, peavad tervishoiutöötajad ravimit väljakirjutamiseks hoolikalt valima, võttes arvesse patsiendi anamneesi.

Küsimuste korral ravimite väljakirjutamise või vastastikku vahetatavuse tavade kohta võib teavet saada liikmesriigi pädevalt asutuselt (loetelu on [EMA kodulehel](#)).

Iga ravimivahetamise otsuse puhul peaks väljakirjutaja konsulteerima patsiendiga ja võtma arvesse riigi võimalikke põhimõtteid seoses bioloogiliste ravimite väljakirjutamise ja kasutamisega.

Seda osa tuleks lugeda koos vahetatavusavalduse ja sellega kaasnevate küsimuste ja vastuste dokumendiga, mis on saadaval [siin](#).



Patsientide teavitamine sarnastest bioloogilistest ravimitest

Kui patsientidel tekib küsimusi selle kohta, kas mõni bioloogiline ravim on sarnane bioloogiline ravim, leiavad tervishoiutöötajad selle teabe ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 5.1. Pakendi infolehel, mis sisaldab põhisooitusi patsientidele ravimi õige kasutamise kohta, ei ole märgat bioloogilise sarnasuse kohta, sest see viitab üksnes ravimi väljatöötamisviisile ega ole seotud ravimi kasutamisega.

Kliinilises üksuses (nt haiglas) sarnaste bioloogiliste ravimitega ravitavad patsiendid võivad oma ravimi kohta teabe saamiseks küsida tervishoiutöötajatelt pakendi infolehte. Samuti võivad nad selle alla laadida [EMA kodulehelt](#).

Kui patsientidel tekib küsimusi selle kohta, mis on sarnane bioloogiline ravim ja kuidas on tagatud selle ohutus ja efektiivsus, võivad nad vaadata küsimuste ja vastuste dokumenti¹² patsiendisõbralikus keeles [Euroopa Komisjoni kodulehel](#).

Euroopa Raviamet avaldab pärast uuele ravimile müügiloo andmist üldsusele kokkuvõtte, milles selgitab, miks ravim on ELis kasutusele lubatud. Need kokkuvõtted (nn EPARi kokkuvõtted) on iga ravimi sihtlehel Euroopa Raviameti kodulehel küsimuste ja vastuste dokumentidena kõigis ametlikes ELi keeltes. EPARi kokkuvõtted sarnaste bioloogiliste ravimite kohta leiab Euroopa Raviameti kodulehelt ravimi nime järgi otsides. Samuti on EPARi kokkuvõtete loetelu kõigi sarnaste bioloogiliste ravimite kohta toodud [Euroopa Raviameti kodulehel](#).

Samuti pakuvad mitmed riiklikud järelevalveasutused sarnaste bioloogiliste ravimite alast teavet kohalikus keeles.



ELi panus sarnaste bioloogiliste ravimite järelevalvesse maailmas

Sarnaste bioloogiliste ravimite valdkonna reguleerimine ELis on kujundanud sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamist kogu maailmas. ELis kehtestatud põhiprintsiibid on sarnaste bioloogiliste ravimite arenduse aluseks ka teistes rangete regulatsioonidega piirkondades üle maailma.

USAs saavad sarnased bioloogilised ravimid FDA heakskiidu samade teaduslike põhimõtete alusel nagu ELis, kuigi eri õigusraamistiku tõttu võidakse nendes kahes piirkonnas nõuda erinevaid spetsiifilisi andmeid. Mõnede teiste riikide järelevalveasutused (nt Austraalia TGA) kohaldavad otse ELi õigusaktides sätestatud sarnaste bioloogiliste ravimite väljatöötamise ja heakskiitmise põhimõtteid.

Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) on sarnaste bioloogiliste ravimite (nn sarnased bioterapeutilised tooted) ja bioloogiliselt sarnaste monokloonsete antikehade kohta välja töötanud oma suunised, eesmärgiga pakkuda juhiseid järelevalveasutustele kogu maailmas. WHO suuniste väljatöötamisel on kaasatud ELi eksperte, mistõttu need sisaldavad paljusid teaduslikke põhimõtteid, mida Euroopa Ravimiamet ja selle teaduskomiteed on kasutanud ELi suunistes.

Euroopa Ravimiamet jagab jätkuvalt ELi kogemusi sarnaste bioloogiliste ravimite alal teiste ravimijärelevalve asutustega kogu maailmas ning osaleb paljudes rahvusvahelistes võrgustikes (nt Rahvusvaheline Ravimijärelevalveasutuste Foorum).

1. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
2. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars:what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7
4. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
5. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
6. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
7. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars:a European perspective.BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars:the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Euroopa Ravimiamet: 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. Vaadatud 14. märtsil 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016, http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en Vaadatud 10. aprillil 2017.
12. Euroopa Komisjon: 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. Vaadatud 6. märtsil 2017.

Lühendid

ADA	ravimivastane antikeha
ADR	ravimi kõrvaltoime
BMWP	sarnaste bioloogiliste ravimite töörühm (Euroopa Ravimiameti töörühm, kuhu kuuluvad ELi eksperdid sarnaste bioloogiliste ravimite alal)
CHMP	Inimravimite komitee (Euroopa Ravimiameti teaduskomitee, kuhu kuuluvad ELi eksperdid, kes hindavad ja teevad ettepaneku ravimile müügiloa andmiseks)
DNA	desoksüribonukleiinhape
EMA	Euroopa Ravimiamet
EPAR	Euroopa avalik hindamisaruanne
EU PAS Register	ELi müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute register
FDA	Toidu- ja Ravimiamet (USA ravimivaldkonna reguleerimisasutus)
GMP	hea tootmistava
INN	rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus
PASS	müügiloa saamise järgsed ohutusuuringud
PD	farmakodünaamika
PK	farmakokineetika
PRAC	ravimiohutuse riskihindamise komitee (Euroopa Ravimiameti teaduskomitee, kuhu kuuluvad ELi ravimiohutuse eksperdid)
PSUR	perioodiline ohutuaruanne
RMP	riskijuhtimiskava
SBP	sarnane bioterapeutiline toode (Maailma Terviseorganisatsiooni termin sarnaste bioloogiliste ravimite kohta)
SmPC	ravimi omaduste kokkuvõte (ELi teave ravimi väljakirjutamiseks)
TGA	Therapeutic Goods Administration (Austraalia ravimijärelevalveasutus).
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon

Bioekvivalentsus	Olukord, kui sarnastes tingimustes vabastavad kaks ravimit sama toimeainet organismi sama kiirusega ja samas koguses.
Bioloogiline sarnasus	Suur sarnasus bioloogilise viidatava ravimiga keemilise struktuuri, bioloogilise aktiivsuse ja efektiivsuse, ohutuse ja immunogeensuse profiili osas, mis on tõendatud peamiselt põhjalike võrdlusuuringute põhjal.
Biotehnoloogia	<p>Tehnoloogia, mis tugineb toote valmistamisel bioloogilistele süsteemidele, elusorganismidele või elusorganismidest pärit komponentidele (nt geenid või ensüümid).</p> <p>Biotehnoloogia abil saadud ravimeid toodetakse sageli rakkudes, millesse on sisestatud geen soovitud valgu sünteesiks.</p>
Ekstrapoleerimine	Efektiivsus- ja ohutusandmete laiendamine näidustuselt, mille jaoks sarnast bioloogilist ravimit kliiniliselt uuriti, muule viidatava ravimi puhul heaks kiidetud näidustusele.
Farmakodünaamika uuringud	Organismis avalduvate ravimi biokeemiliste ja füsioloogiliste toimete, kaasa arvatud toimemehhanismi uuringud.
Farmakokineetika uuringud	Ravimi organismis toimuva ainevahetuse, st imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ja eritumise uuringud.
Glükosüülimine	Valgu sünteesijärgne modifitseerimine, mille käigus lisatakse süsivesikute (suhkrute) rühmad. Sõltuvalt lisatud suhkrurühmade arvust ja liigist võib bioloogiline aktiivsus muutuda.
INN	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus, ainulaadne nimetus, millega identifitseeritakse toimeaineid. Rahvusvaheliste mittekaubanduslike nimetuste loetelu on ülemaailmselt tunnustatud ja avalik omand, mida haldab Maailma Terviseorganisatsioon.
Mikroheterogeensus	Väike molekulaarne varieeruvus bioloogiliste ainete vahel, mida põhjustavad loomuliku bioloogiline varieeruvus ja väikesed tootmisprotsessi muudatused.
Perioodiline ohutusaruanne	Uusi ravimi võimalike kõrvaltoimete teatise sisaldav aruanne, mille ELis ravimeid turustav ettevõtte peab korrapäraselt (nt iga kuue kuu tagant) reguleerimisasutustele esitama.
Ravimi asendamine	Ravimi asemel muu samaväärse või vastastikku vahetatava ravimi väljastamine apteegi tasandil, ilma ravimi väljakirjutajaga konsulteerimata.

* Käesolevas dokumendis ning sõnastikus toodud mõisted on kirjeldused, mitte reguleerivad määratlused.

Ravimiohutuse järelevalve	Kasutatavate ravimite kõrvaltoimete ja muude mõjude välja selgitamise ja hindamisega seotud tegevus.
Ravimi kõrvaltoime	Ravimi kasutamisele järgnev soovimatu meditsiiniline näht. Võimalikud kõrvaltoimed on need, millest on teatatud ametiasutustele, kuid mis ei ole tingimata ravimist põhjustatud.
Ravimi vahetamine	Olukord, kui ravimi väljakirjutaja otsustab vahetada ravimi sama ravieesmärgiga muu ravimi vastu.
Ravimivastane antikeha	Organismi immuunsüsteemi poolt toimeaine (eelkõige suurte molekulide, nt valkude) vastu toodetavad antikehad. Ravimivastased antikehad võivad põhjustada ravimi efektiivsuse kadu või immunoloogilisi reaktsioone.
Rekombinantse DNA tehnoloogia	Tehnoloogia, mille abil on võimalik DNAd kombineerida ja saada looduslikult mitteesinevaid DNA järjestusi (näiteks geeni sisestamine ravivalgu tootmiseks).
Spetsifikatsioonid	Oluliste kvaliteediparameetrite aktsepteeritavad piirid, millele toimeaine või ravim peab vastama.
Translatsioonijärgne muutmine	Valgu muutmine pärast selle tootmist, mis hõlmab teatavate molekulide või rühmade (nt fosfaadid või süsivesikud (suhkrud)) valguga liitmist.
Tsentraalne menetlus	Ravimi müügiloo taotluse menetlus, mis hõlmab üht taotlust, üht hindamist ja eduka taotluse korral üht müügiluba, mis kehtib kogu Euroopa Liidus. Tsentraalne menetlus on teatud tüüpi ravimite puhul kohustuslik. Nende hulka kuuluvad näiteks kõik biotehnoloogia abil valmistatud ravimid ning teatud haiguste (nt vähktõbi, neurodegeneratiivsed ja autoimmuunhaigused) jaoks ette nähtud ravimid.
Vastastikku vahetatavus	Ravimi vahetamise võimalikkus teise ravimi vastu, millel on eeldatavasti sama kliiniline toime.
Viidatav ravim	ELis heakskiidetud bioloogiline ravim, mille sarnast bioloogilist ravimit väljatöötav ettevõtte valis võrdlusravimiks kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse otseseks võrdlemiseks.
Võrreldavus	Sarnase bioloogilise ravimi otsene võrdlus selle viidatava ravimiga, et välistada kõik nendevahelised olulised struktuuri- ja funktsioonierinevused. Seda teaduslikku põhimõtet kasutatakse laialdaselt biotehnoloogia abil valmistatud ravimite tootmisprotsessi muutmisel, tagamaks et see ei muudaks ravimi ohutust ja efektiivsust.



Euroopa Ravimiamet

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

Saada küsimus www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu