

Bioslični lijekovi u Europskoj uniji

Informativni vodič za zdravstvene radnike

Zajednički pripremile Europska agencija
za lijekove i Europska komisija



Sadržaj

Predgovor	2
Sažetak	3
Biološki lijekovi: pregled	5
Glavna svojstva bioloških lijekova	5
Bioslični lijekovi: definicija i svojstva	8
Zašto bioslične lijekove ne smatramo generičkim lijekovima	10
Razvoj i odobravanje biosličnih lijekova u Europskoj uniji	12
Čvrst regulatorni okvir za bioslične lijekove	12
Postupak odobravanja biosličnih lijekova u Europskoj uniji	12
Podaci potrebni za dobivanje odobrenja: paket utemeljen na znanstvenim činjenicama	12
Imunogeničnost	20
Ekstrapolacija	22
Sigurnost biosličnih lijekova	24
Opće činjenice o sigurnosti biosličnih lijekova	24
Praćenje sigurnosti za sve biološke lijekove, uključujući bioslične lijekove	24
Sljedivost: važnost identifikacije bioloških lijekova po zaštićenom nazivu i broju serije	25
Kako zdravstveni radnici mogu pomoći da se poboljša farmakovigilancija za biološke lijekove	26
Podaci sadržani u informacijama o lijeku namijenjenim zdravstvenim radnicima (podaci za propisivanje lijeka) i izvješćima Europske agencije za lijekove o ocjeni biosličnih lijekova	27
Podaci za propisivanje lijeka: sažetak opisa svojstava lijeka	27
Podaci o biosličnosti: objavljeni u izvješću o ocjeni lijeka	27
Implikacije povezane s dostupnosti biosličnih lijekova	28
Zamjenjivost, prelazak na drugi lijek i izravna zamjenjivost lijekova: nadležnosti Europske agencije za lijekove i država članica	29
Definicije	29
Nadležnosti Europske agencije za lijekove i država članica	29
Komunikacija s pacijentima o biosličnim lijekovima	30
Doprinos EU-a regulatornom uređenju područja biosličnih lijekova u svijetu	31
Literatura	32
Kratice	33
Pojmovnik	34



Predgovor

prof. Guido Rasi, izvršni direktor
Europske agencije za lijekove

Biološki lijekovi koji su često rezultat najsuvremenijih biotehnologija poboljšali su izgled pacijenata koji boluju od brojnih kroničnih i često onesposobljavajućih bolesti. Sve veći broj bioloških lijekova su „bioslični lijekovi“ – lijekovi koji su po svim bitnim aspektima visoko slični već odobrenim biološkim lijekovima.

Europska unija je prva zakonski uredila područje biosličnih lijekova uspostavom čvrstog okvira za njihovo odobravanje i usmjeravanjem razvoja biosličnih lijekova na globalnoj razini. Otkako je Europska unija 2006. odobrila prvi bioslični lijek, zdravstveni radnici stječu sve više iskustava s njihovom primjenom. Danas su bioslični lijekovi sastavni dio učinkovitih bioloških terapija dostupnih u Europskoj uniji, a primjenjuju se uz odgovarajuće zaštitne mjere kojima se štiti sigurnost pacijenata.

Budući da zdravstveni radnici predvode skrb za pacijente, od iznimne je važnosti da im budu dostupne pouzdane informacije o tim lijekovima: što su ti lijekovi i na kojim se znanstvenim načelima zasniva njihov klinički razvoj, odobravanje i praćenje sigurnosti. Stoga je cilj ovog Vodiča zdravstvenim radnicima pružiti referentne informacije i o znanstvenom i o regulatornom aspektu primjene biosličnih lijekova.



Suradnici

Ovaj je Vodič pripremila Europska agencija za lijekove u suradnji s Europskom komisijom i znanstvenim stručnjacima iz država članica EU-a.

Tijekom pripreme ovog dokumenta u obzir su uzete i potrebe za informacijama te povratne informacije organizacija zdravstvenih radnika iz EU-a.

Sažetak

- ▶ Otkako je 2006. odobrila prvi bioslični lijek, Europska unija predvodi regulatorno uređenje područja biosličnih lijekova. Tijekom posljednjih 10 godina najveći broj biosličnih lijekova u svijetu odobren je u Europskoj uniji, a prikupljeno je bogato iskustvo u pogledu njihove uporabe i sigurnosti.
- ▶ Dokazi prikupljeni tijekom **više od 10 godina kliničkog iskustva** ukazuju na to da se bioslični lijekovi koje je odobrila Europska agencija za lijekove mogu upotrebljavati jednako **sigurno i djelotvorno** u svim odobrenim indikacijama kao i drugi **biološki lijekovi**.
- ▶ Bioslični lijek je biološki lijek koji je visoko sličan drugom biološkom lijeku koji je već odobren u Europskoj uniji (tzv. „referentni lijek“).
- ▶ Budući da su bioslični lijekovi proizvedeni u živim organizmima, između njih i referentnog lijeka mogu postojati neke manje razlike. Te manje razlike nisu klinički značajne, što znači da se ne **očekuju razlike u pogledu sigurnosti i djelotvornosti**. Prirodna varijabilnost svojstvena je svim biološkim lijekovima te se uvijek provode stroge kontrole kako bi se osiguralo da ona ne utječe na način na koji lijek djeluje niti na njegovu sigurnost.
- ▶ Bioslični lijekovi odobravaju se u skladu s **istim standardima farmaceutske kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti** koji se primjenjuju na sve biološke lijekove koji su odobreni u EU-u.
- ▶ Cilj je razvoja biosličnih lijekova dokazati biosličnost – **visoku sličnost s obzirom na strukturu, biološku aktivnost i djelotvornost, sigurnost i imunogeni profil**.
- ▶ Dokaže li se biosličnost, u primjeni biosličnih lijekova moguće je osloniti se na iskustvo u pogledu sigurnosti i djelotvornosti stečeno s referentnim lijekom. Na taj se način izbjegava nepotrebno ponavljanje kliničkih ispitivanja koja su već provedena s referentnim lijekom.
- ▶ Dokazivanje biosličnosti temelji se na opsežnim ispitivanjima usporedivosti s referentnim lijekom.
- ▶ Ako je bioslični lijek visoko sličan referentnom lijeku te je usporediv s njim po pitanju sigurnosti i djelotvornosti u jednoj terapijskoj indikaciji, podaci o sigurnosti i djelotvornosti mogu se ekstrapolirati na druge indikacije koje su već odobrene za referentni lijek. **Ekstrapolacija se treba temeljiti na svim znanstvenim dokazima** prikupljenima u ispitivanjima usporedivosti (ispitivanja kakvoće, neklinička i klinička ispitivanja).
- ▶ Ekstrapolacija nije novi koncept, već dobro utemeljeno znanstveno načelo koje se redovito upotrebljava kada se uvode velike promjene u postupku proizvodnje bioloških lijekova s nekoliko odobrenih indikacija (npr. uvođenje nove formulacije). U većini tih slučajeva klinička ispitivanja ne ponavljaju za sve indikacije te se izmjene odobravaju na temelju ispitivanja kakvoće i *in vitro* ispitivanja usporedivosti.
- ▶ Sve indikacije bioloških lijekova (uključujući bioslične lijekove) odobravaju se na temelju čvrstih znanstvenih dokaza.

- ▶ Sigurnost biosličnih lijekova prati se s pomoću farmakovigilancijskih aktivnosti, isto kao i za sve druge lijekove. Ne postoji ni jedan poseban zahtjev u pogledu sigurnosti koji se primjenjuje samo na bioslične lijekove zbog različitog načina njihova razvoja.
- ▶ Tijekom posljednjih 10 godina u okviru sustava praćenja sigurnosti uspostavljenima u EU-u **nisu utvrđene nikakve relevantne razlike u prirodi, težini ili učestalosti nuspojava** između biosličnih lijekova i njihovih referentnih lijekova.
- ▶ Konkurencija u obliku biosličnih lijekova može donijeti prednosti za zdravstvene sustave u Europskoj uniji, jer se očekuje da će se pacijentima olakšati pristup sigurnim i učinkovitim biološkim lijekovima dokazane kakvoće.
- ▶ Europska agencija za lijekove ne donosi regulatorni okvir za pitanja **zamjenjivosti, prelaska na drugi lijek i izravne zamjenjivosti** referentnog lijeka njegovim biosličnim lijekom. Ta su pitanja u nadležnosti država članica EU-a.



Biološki lijekovi: pregled

Biološki lijekovi sadržavaju djelatne tvari iz biološkog izvora, primjerice živih stanica ili organizama. Biološki lijekovi dobro su poznati u kliničkoj praksi te su u mnogim slučajevima nezamjenjivi u liječenju ozbiljnih i kroničnih stanja poput dijabetesa, autoimunih i onkoloških bolesti.

Glavna svojstva bioloških lijekova

Većina bioloških lijekova koji se danas upotrebljavaju u kliničkoj praksi sadržavaju djelatne tvari sačinjene od proteina. Oni se mogu razlikovati po veličini i strukturnoj složenosti, od jednostavnih proteina poput inzulina ili hormona rasta do onih složenijih poput koagulacijskih čimbenika ili monoklonskih protutijela (slika 1.).

Bioproizvodnja je strogo regulirana

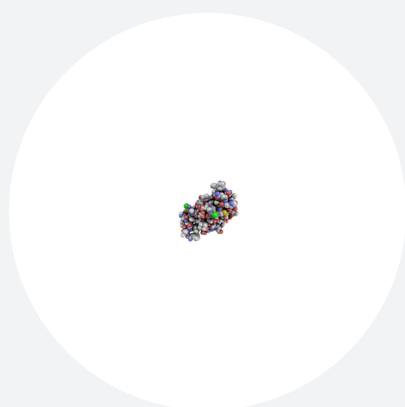
Proizvodnja bioloških lijekova u načelu je složenija od proizvodnje kemijski dobivenih molekula. Većina bioloških lijekova dobivena je biotehnološkim postupkom, često uporabom sofisticiranih staničnih sustava i tehnologije rekombinantne DNK.

Zakonodavstvom EU-a nameću se strogi zahtjevi za proizvodnju svih lijekova:

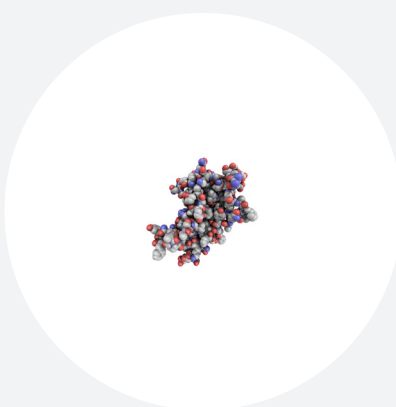
- ▶ proizvođači iz EU-a moraju posjedovati proizvodnu dozvolu i imaju zakonsku obvezu djelovati u skladu s dobrom proizvođačkom praksom, dogovorenim standardima za dobivanje lijeka dokazane kakvoće;
- ▶ nacionalna regulatorna tijela u Europskoj uniji redovito provode inspekcijski nadzor proizvodnih pogona radi provjere usklađenosti s dobrom proizvođačkom praksom;
- ▶ ako se neki proizvodni koraci odvijaju izvan EU a, tada su proizvođači izvan EU-a, uvoznici i veleprodajni distributeri dužni ispunjavati iste stroge zahtjeve te se i nad njima provodi redoviti inspekcijski nadzor.

Kada su u pitanju biološki lijekovi, neki od zahtjeva dobre proizvođačke prakse prilagođeni su kako bi se u obzir uzela njihova specifična priroda (npr. primjena odgovarajućih aseptičkih tehnika, hlađenje i drugi uvjeti skladištenja, stabilnost, prijevoz itd.).

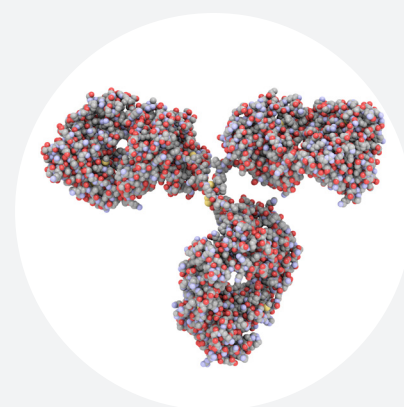
Slika 1. Primjeri vrsta proteina u biološkim lijekovima koji su odobreni u Europskoj uniji



Inzulin
5 808 daltona



Hormon rasta
22 000 daltona



Monoklonsko protutijelo
150 000 daltona

Velike molekulske strukture

Za razliku od malih kemijskih tvari, biološki lijekovi sastoje se od velikih i često složenih molekulskih struktura. Za ispitivanje njihovih fizikalno-kemijskih i funkcionalnih svojstava kao što su molekulska struktura, modifikacije proteina i biološka aktivnost upotrebljavaju se sofisticirane analitičke metode (npr. mapiranje peptida, masena spektrometrija i testovi na stanicama).

Inherentni stupanj varijabilnosti

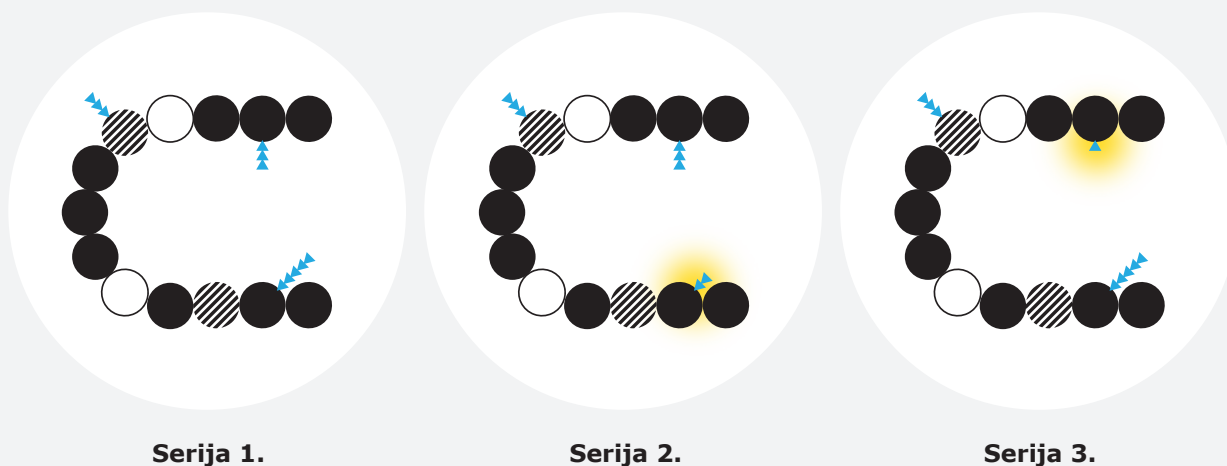
Biološke lijekove stvaraju živi organizmi koji su prirodno varijabilni. Stoga djelatna tvar u gotovom biološkom lijeku može pokazivati inherentan stupanj manje varijabilnosti („mikroheterogenost“).

Ta manja varijabilnost mora biti unutar prihvatljivog raspona kako bi se osigurala dosljedna sigurnost i djelotvornost. To se postiže prilagodbom proizvodnog postupka kako bi se osiguralo da je djelatna tvar obuhvaćena željenim rasponom zahtjeva kakvoće.

Taj manji stupanj varijabilnosti može biti prisutan unutar iste serije ili između različitih serija istog biološkog lijeka (slika 2.), osobito kada se proizvodni postupci mijenjaju tijekom komercijalnog života lijeka (npr. povećanje opsega proizvodnje). Kako bi se osiguralo da unatoč toj varijabilnosti postoji dosljednost od serije do serije te da razlike ne utječu na sigurnost ili djelotvornost, uvijek se provode stroge kontrole. U praksi je varijabilnost (unutar serije ili od serije do serije) vrlo mala kada se primjenjuje isti proizvodni postupak.

Slika 2. Primjeri varijabilnosti među različitim serijama biološkog lijeka

Uzastopne serije istog biološkog lijeka mogu pokazivati mali stupanj varijabilnosti (osjenčano žutom) unutar prihvatljivih raspona, primjerice u glikozilaciji (molekule šećera vezane na protein, koje su prikazane kao plavi trokutići). Slijed aminokiselina (prikazan u obliku krugova) i biološka aktivnost proteina ostaju isti u svim serijama, unatoč tim mogućim manjim razlikama u lancima šećera.



Stroga provjera kakvoće bioloških lijekova

Kakvoća svih lijekova odobrenih u Europskoj uniji (bioloških i nebioloških) strogo se provjerava. Kad je riječ o biološkim lijekovima, to uključuje ispitivanje njihovih specifičnih fizikalno-kemijskih svojstava, biološke aktivnosti, čistoće, sterilnosti i stabilnosti kako bi se osiguralo da su prije stavljanje serije u promet ispunjeni svi traženi standardi.

Prirodna varijabilnost svojstvena je svim biološkim lijekovima te se tijekom proizvodnje uvijek provode stroge kontrole kako bi se osiguralo da ona ne utječe na način na koji lijek djeluje niti na njegovu sigurnost.

Potencijalna imunogeničnost

Imunološki sustav može prepoznati strane proteine i reagirati na njih. Biološki lijekovi obično ne uzrokuju nikakvu ili uzrokuju tek ograničenu imunološku reakciju (npr. prolazna pojava protutijela). Neželjene imunološke reakcije (npr. reakcije na infuziju ili reakcije na mjestu primjene injekcije) obično nisu teške. Međutim, u rijetkim slučajevima imunološke reakcije na biološki lijek mogle bi biti ozbiljne i opasne po život.

Osim toga, protutijela usmjerena protiv biološkog lijeka (ADA) mogla bi neutralizirati aktivnost lijeka i smanjiti njegovu djelotvornost. Stoga je uvijek potrebno ocijeniti potencijalnu imunogeničnost za svaki biološki lijek.

Bioslični lijekovi: definicija i svojstva

Bioslični lijek je lijek koji je visoko sličan drugom biološkom lijeku koji je već stavljen u promet u Europskoj uniji („tzv. referentni lijek“)^{1, 2}. Kompanije mogu staviti u promet odobrene bioslične lijekove nakon isteka tržišne zaštite referentnog lijeka (nakon 10 godina).

Budući da su jedna vrsta bioloških lijekova, bioslični lijekovi imaju sva svojstva bioloških lijekova.

Zbog prirodne varijabilnosti biološkog izvora i zbog razlika u proizvodnom postupku među proizvođačima, može doći do manjih razlika između biosličnog lijeka i njegovog referentnog lijeka (tablica 1. i slika 3.). Tijekom proizvodnje uvijek se provode stroge kontrole kako bi se osiguralo da manje razlike ne utječu na način na koji lijek djeluje niti na njegovu sigurnost. Prema tome, te razlike nisu klinički značajne s obzirom na sigurnost ili djelotvornost.

Tablica 1. Specifična svojstva biosličnih lijekova

Visoko su slični referentnom lijeku	Bioslični lijek ima fizikalna, kemijska i biološka svojstva koja su visoko slična svojstvima referentnog lijeka. Može se u manjoj mjeri razlikovati od referentnog lijeka, ali te razlike nisu klinički značajne s obzirom na sigurnost i/ili djelotvornost.
Ne postoje klinički značajne razlike u odnosu na referentni lijek	Ne očekuju se razlike u kliničkom profilu. Kliničkim ispitivanjima, koja služe kao dokaz za odobravanje biosličnog lijeka, potvrđuje se da razlike neće utjecati na sigurnost i djelotvornost.
Varijabilnost biosličnih lijekova nalazi se unutar strogih granica	Manja varijabilnost dopuštena je samo onda kada znanstveni dokazi ukazuju na to da ona ne utječe na sigurnost i djelotvornost biosličnog lijeka. Raspon varijabilnosti koji je dopušten za bioslične lijekove jednak je dopuštenom rasponu između različitih serija referentnog lijeka. To se postiže pouzdanim proizvodnim postupkom kojim se osigurava da sve serije lijeka budu dokazane kakvoće.
Isti strogi standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti	Bioslični lijekovi odobravaju se u skladu s istim strogim standardima kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti koji se primjenjuju na sve druge lijekove.

Kada je djelatna tvar protein, i bioslični lijek i referentni lijek moraju sadržavati isti protein (tj. isti slijed aminokiselina) i imati istu „3D“ strukturu (nabiranje proteina). Slijed aminokiselina i nabiranje proteina glavni su čimbenici koji određuju biološku aktivnost, koja mora biti ista i za bioslični i za referentni lijek.

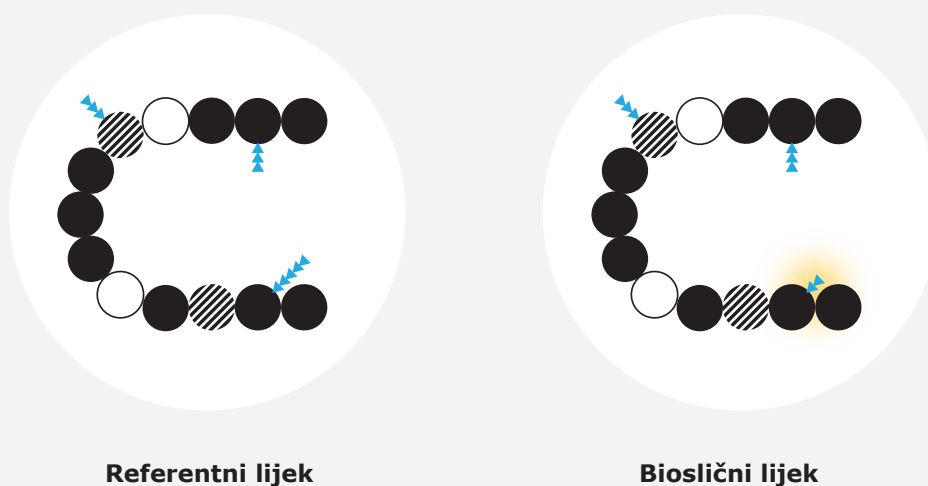
Kad je riječ o gotovom lijeku, i bioslični i referentni lijek moraju imati isto doziranje i isti put primjene. Mogu se dopustiti neke razlike ako ne utječu na sigurnost i djelotvornost –

primjerice, razlike u formulaciji lijeka (npr. pomoćne tvari), farmaceutskom obliku (npr. prašak koji se rekonstituirao nasuprot otopini spremnoj za ubrizgavanje) i pomagalu za primjenu lijeka (npr. vrsta brizgalice za ubrizgavanje lijeka).

Do danas velika većina biosličnih lijekova koji su odobreni u Europskoj uniji kao djelatne tvari sadržavaju proteine. U tablici 2. navedene su kategorije bioloških lijekova za koje su u Europskoj uniji odobreni bioslični lijekovi.

Slika 3. Primjer varijabilnosti između biosličnog i referentnog lijeka

Varijabilnost (osjenčano žutom) između biosličnog lijeka i referentnog lijeka usporediva je s varijabilnosti između različitih serija istog biološkog lijeka (slika 2.). Može se dopustiti manja varijabilnost, primjerice u glikozilaciji (prikazano plavim trokutićima), ali slijed aminokiselina u proteinu (krugovi) i biološka aktivnost su isti.



Tablica 2. Kategorije bioloških lijekova za koje su trenutačno u Europskoj uniji odobreni bioslični lijekovi

Kategorije bioloških lijekova	Bioslični lijekovi odobreni u Europskoj uniji (02/2019)
Polisaharidi	
Heparini niske molekulske mase	▶ Enoksaparinnatrij
Proteini	
Čimbenici rasta	▶ Epoetin ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormoni	▶ Follitropin alfa ▶ Inzulin glargin ▶ Somatropin (hormon rasta) ▶ Teriparatid ▶ Inzulin lispro
Fuzijski proteini	▶ Etanercept

Kategorije bioloških lijekova	Bioslični lijekovi odobreni u Europskoj uniji (02/2019)
Proteini	
Monoklonska protutijela	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliksimab ▶ Rituksimab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Zašto bioslične lijekove ne smatramo generičkim lijekovima

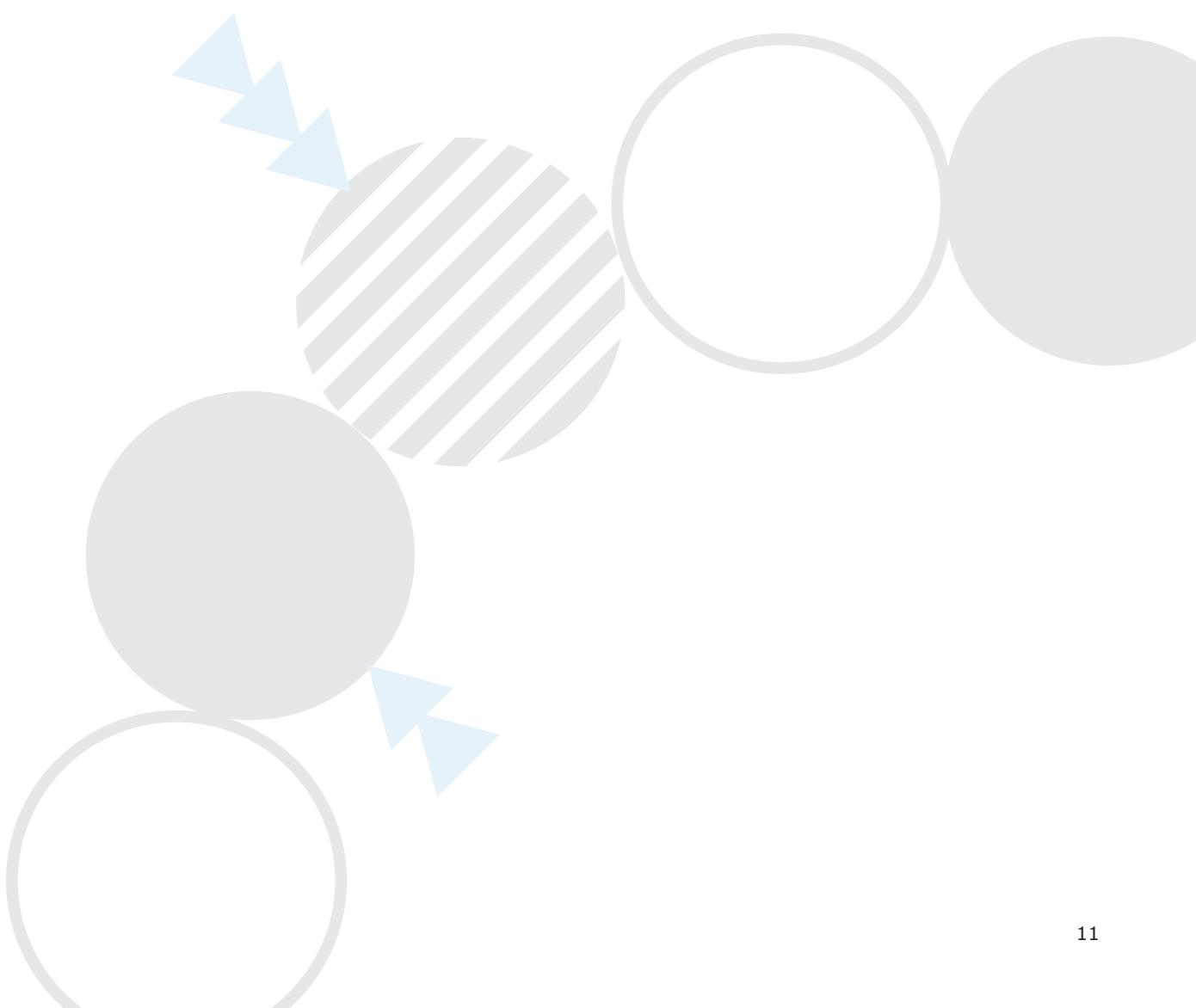
Bioslični lijek ne smatra se generičkom verzijom biološkog lijeka. To je uglavnom zato što se zbog prirodne varijabilnosti i složenijeg proizvodnog postupka bioloških lijekova ne može proizvesti točna replika molekulske mikroheterogenosti.

Shodno tomu, za regulatorno odobravanje biosličnih lijekova potrebno je provesti više ispitivanja nego za odobravanje generičkih lijekova kako bi se osiguralo da manje razlike ne utječu na sigurnost ili djelotvornost. U tablici 3. uspoređuju se razvoj i svojstva generičkih i biosličnih lijekova.

Tablica 3. Usporedba razvoja i svojstva generičkih i biosličnih lijekova

Generički lijek	Bioslični lijek
Obično se proizvode kemijskom sintezom	Dobivaju se iz biološkog izvora
U načelu je moguće dobiti potpuno istu molekulu	Moguće je reproducirati molekulu do visokog stupnja sličnosti zbog jedinstvenih postupaka bioproizvodnje i prirodne biološke varijabilnosti
Većinom manje molekule koje je lakše karakterizirati	U načelu velike, strukturno složenije molekule za čiju je karakterizaciju potrebno primijeniti više tehnologija
Zahtijevaju se potpuni podaci o farmaceutskoj kakvoći	Zahtijevaju se potpuni podaci o farmaceutskoj kakvoći, uz dodatna ispitivanja kakvoće u kojima se uspoređuju struktura i biološka aktivnost biosličnog lijeka sa strukturom i biološkom aktivnosti referentnog lijeka
Razvoj se temelji na dokazivanju bioekvivalentnosti (tj. da generički i referentni lijek u tijelo otpuštaju djelatnu tvar istom brzinom i u istoj količini u sličnim uvjetima)	Razvoj se temelji na dokazivanju biosličnosti u ispitivanjima usporedivosti (opsežnom izravnom usporedbom biosličnog lijeka s referentnim lijekom kako bi se dokazala visoka sličnost u kemijskoj strukturi, biološkoj funkciji, djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti)

Generički lijek	Bioslični lijek
<p>Zahtjevi u pogledu kliničkih podataka uglavnom se odnose na farmakokinetička ispitivanja bioekvivalentnosti</p>	<p>Osim usporednih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih ispitivanja mogu se zahtijevati i podaci o sigurnosti i djelotvornosti, osobito za složenije biološke lijekove</p>
<p>Na temelju dokazane bioekvivalentnosti mogu se odobriti sve indikacije koje su odobrene za referentni lijek, bez potrebe za dodatnim kliničkim podacima</p>	<p>Za svaku indikaciju moraju se dokazati djelotvornost i sigurnost. Međutim, za bioslične lijekove obično nije potrebno provesti potvrdna klinička ispitivanja za svaku indikaciju koja je odobrena za referentni lijek. Nakon dokazivanja biosličnosti moguća je ekstrapolacija podataka na druge indikacije ako se dostupni znanstveni dokazi odnose na sve specifične aspekte tih indikacija</p>



Razvoj i odobravanje biosličnih lijekova u Europskoj uniji

Čvrst regulatorni okvir za bioslične lijekove

Odobravanje lijekova u Europskoj uniji temelji se na čvrstom zakonskom okviru u kojem je 2004. utvrđen poseban postupak odobravanja biosličnih lijekova. Otkako je 2006. odobrila prvi bioslični lijek (hormon rasta somatropin), Europska unija predvodnik je u regulatornom uređenju područja biosličnih lijekova. Otada je Europska unija odobrila najveći broj biosličnih lijekova u svijetu pa stoga ima najbogatije iskustvo u pogledu njihove primjene i sigurnosti.

Tijekom godina Europska agencija za lijekove izdala je znanstvene smjernice kako bi proizvođačima pomogla da ispune stroge regulatorne zahtjeve za odobravanje biosličnih lijekova. Smjernice se razvijaju kako bi išle ukorak s brzim napretkom biotehnologije i analitičkih znanosti, a u njih se ugrađuje i sve veće iskustvo kliničke primjene.

Stručno znanje stečeno tijekom posljednjih 10 godina omogućilo je regulatornim tijelima EU-a da integriraju znanje stečeno na temelju iskustva s inicijalnim konceptom utemeljenim na znanstvenim spoznajama. To je omogućilo oblikovanje trenutačno važećih zahtjeva za davanje odobrenja.

Postupak odobravanja biosličnih lijekova u Europskoj uniji

Sve lijekove koji su proizvedeni primjenom biotehnologije te lijekove za posebne indikacije (npr. za onkološke, neurodegenerativne i autoimune bolesti) u Europskoj uniji mora odobriti Europska agencija za lijekove (putem tzv. „centraliziranog postupka”). Gotovo svi bioslični lijekovi koji su odobreni u Europskoj uniji odobreni su na centralnoj razini jer su proizvedeni biotehnološkim postupcima. Za neke bioslične lijekove, kao što su heparini niske molekulske mase dobiveni iz mukoze svinjskih crijeva, odobrenja se mogu davati na nacionalnoj razini.

Kada kompanija Europskoj agenciji za lijekove podnese zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, podatke ocjenjuju znanstvena povjerenstva za humane lijekove i sigurnost primjene (CHMP i PRAC), koja djeluju u okviru Europske agencije za lijekove, te stručnjaci EU-a za biološke lijekove (Radna skupina za biološke lijekove) i specijalisti za bioslične lijekove (Radna skupina za bioslične lijekove).

Rezultat ocjene koju provodi Europska agencija za lijekove je znanstveno mišljenje, koje se potom šalje Europskoj komisiji koja u konačnici daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet u cijeloj Europskoj uniji.

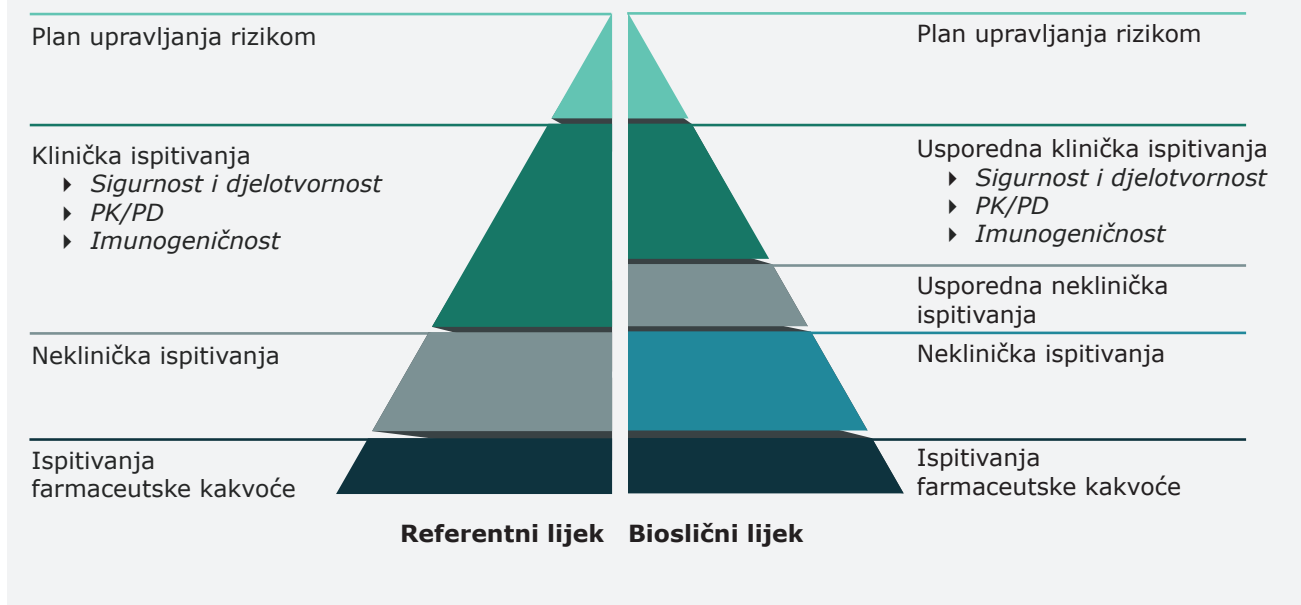
Podaci potrebni za dobivanje odobrenja: paket utemeljen na znanstvenim činjenicama

Lijekovi se odobravaju kada se ispitivanjima njihove farmaceutske kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti uvjerljivo dokaže da su koristi lijeka veće od njegovih rizika („pozitivan omjer koristi i rizika“). Za svaki biološki lijek s novom djelatnom tvari pozitivan omjer koristi i rizika utvrđuje se uglavnom na temelju dokaza o sigurnosti i djelotvornosti dobivenih u ključnim ispitivanjima na ljudima (slika 4.), koji su poduprti pouzdanim podacima o farmaceutskoj kakvoći i nekliničkim podacima.

Za bioslične lijekove pozitivan omjer koristi i rizika temelji se na dokazivanju biosličnosti, tj. da je djelatna tvar visoko slična referentnom lijeku (slika 4.). To se postiže s pomoću opsežnih ispitivanja usporedivosti s referentnim lijekom (slika 5.) te na temelju pouzdanih podataka o farmaceutskoj kakvoći. Dokaže li se visoka sličnost s referentnim lijekom, kod biosličnog lijeka uvelike je moguće osloniti se na iskustvo u pogledu djelotvornosti i sigurnosti stečeno s referentnim lijekom.

U tablici 4. daje se pregled razvoja biosličnog lijeka u usporedbi s razvojem referentnih lijekova.

Slika 4. Usporedba podataka koji se zahtijevaju za odobrenje biosličnog lijeka u odnosu na referentni



Neklinički i klinički podaci potrebni za odobravanje biosličnog lijeka razlikuju se od podataka koji su potrebni za biološki lijek s novom djelatnom tvari.

Naime, dokaže li se biosličnost, za bioslične lijekove vrijedi iskustvo u pogledu sigurnosti i djelotvornosti stečeno s referentnim lijekom.

Tablica 4. Pregled razvoja biosličnog lijeka u usporedbi s referentnim lijekom

Pregled razvoja biosličnog lijeka u usporedbi s referentnim lijekom	Bioslični lijek
Nema ranijih spoznaja o sigurnosti i djelotvornosti	Temelji se na spoznajama o sigurnosti i djelotvornosti stečenim u godinama kliničke primjene referentnog lijeka
Cilj je razvoja dokazati sigurnost i djelotvornost izravno na pacijentima	Cilj je razvoja dokazati usporedivu sigurnost i djelotvornost utvrđivanjem biosličnosti
Ispitivanja usporedivosti samo za promjene u postupku proizvodnje tijekom razvoja (npr. proizvodnja većih serija za potrebe kliničkih ispitivanja)	Opsežna ispitivanja usporedivosti s referentnim lijekom
Potpuni neklinički podaci (farmakologija i toksikologija)	Količina nekliničkih podataka određuje se na temelju rezultata ispitivanja kakvoće
Konvencionalna klinička ispitivanja za dokazivanje djelotvornosti i sigurnosti u svim terapijskim indikacijama	Usporedna klinička ispitivanja kako bi se isključile klinički značajne razlike
Ispitivanja su osmišljena uglavnom kako bi se provela usporedba s placebo ili aktualnim terapijskim standardom uporabom „čvrstih“ mjera ishoda (npr. dugoročni ishod, smrtnost, strukturno oštećenje) i na relevantnoj populaciji pacijenata kako bi se dokazale koristi	Ispitivanja su osmišljena uglavnom kako bi se dokazala klinička ekvivalencija s referentnim lijekom uporabom osjetljivih mjera ishoda u populaciji u kojoj se mogu otkriti razlike u kliničkom profilu lijekova
Pozitivan omjer koristi i rizika uglavnom se utvrđuje na temelju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti u ciljanoj populaciji	Pozitivan omjer koristi i rizika utvrđuje se dokazivanjem biosličnosti (u ispitivanjima usporedivosti)

Isti standardi farmaceutске kakvoće za sve lijekove

Kompanije koje razvijaju lijekove u Europskoj uniji, uključujući bioslične lijekove, moraju na temelju velike količine podataka dokazati da je lijek proizveden u skladu s dogovorenim standardima te da je prikladan za namijenjenu kliničku primjenu (što je poznato pod nazivom „farmaceutska kakvoća“).

Ispitivanjima za dokazivanje farmaceutске kakvoće trebali bi se osigurati iscrpni podaci o sljedećem:

- ▶ strukturalnim svojstvima i drugim fizikalno-kemijskim svojstvima
- ▶ čistoći (onečišćenja iz postupka proizvodnje moraju se kontrolirati i ne smiju prelaziti prihvatljive granice)
- ▶ biološkoj aktivnosti
- ▶ pomoćnim tvarima i polaznim materijalima
- ▶ jačini i formulaciji

- ▶ kontrola postupka proizvodnje (kako bi se osiguralo da su djelatna tvar i gotovi lijek unutar prihvatljivih raspona za tehničke zahtjeve kakvoće)
- ▶ stabilnosti djelatne tvari i gotovog lijeka tijekom roka valjanosti u definiranim uvjetima čuvanja)

Ispitivanja usporedivosti: temelj razvoja biosličnih lijekova

Razvoj biosličnih lijekova uvelike se zasniva na „ispitivanjima usporedivosti“ koja se provode radi utvrđivanja biosličnosti s referentnim lijekom. To pretpostavlja opsežnu izravnu usporedbu biosličnog i referentnog lijeka (slika 5.).

Ispitivanja usporedivosti zamišljena su kao postupak koji se odvija u koracima i koji je posebno osmišljen za svaki pojedini lijek (slika 5.); znanje iz početnih ispitivanja usporedivosti kakvoće¹ (prvi korak) primjenjuje se za utvrđivanje opsega i vrste nekliničkih (drugi korak) i kliničkih ispitivanja² (treći korak) koje su neophodne u sljedećem koraku razvoja, uvijek s ciljem isključivanja razlika između biosličnog i referentnog lijeka u kliničkom profilu.

Usporedivost je dobro utemeljeno znanstveno načelo regulatorne znanosti: opsežnim ispitivanjima usporedivosti kakvoće dokazuje se da su fizikalno-kemijska svojstva i biološka aktivnost visoko slični.

Usporednim kliničkim i nekliničkim ispitivanjima na kojima se temelji odobravanje biosličnog lijeka isključuju se razlike koje bi mogle utjecati na sigurnost i djelotvornost lijeka.

Prvi korak: usporedna ispitivanja kakvoće

In vitro ispitivanjima uspoređuju se struktura i biološka funkcija proteina primjenom osjetljivih tehnika s pomoću kojih je moguće utvrditi manje klinički značajne razlike između biosličnog lijeka i njegovog referentnog lijeka. Za utvrđivanje takvih razlika ta su ispitivanja puno osjetljivija od kliničkih ispitivanja, jer uvijek postoji varijabilnost među sudionicima ispitivanja. Razlike koje mogu utjecati na kliničku sigurnost, djelotvornost ili imunogeničnost potrebno je dodatno ispitati (primjerice u usporednim nekliničkim ili kliničkim ispitivanjima, u drugom i trećem koraku).

Drugi korak: usporedna neklinička ispitivanja

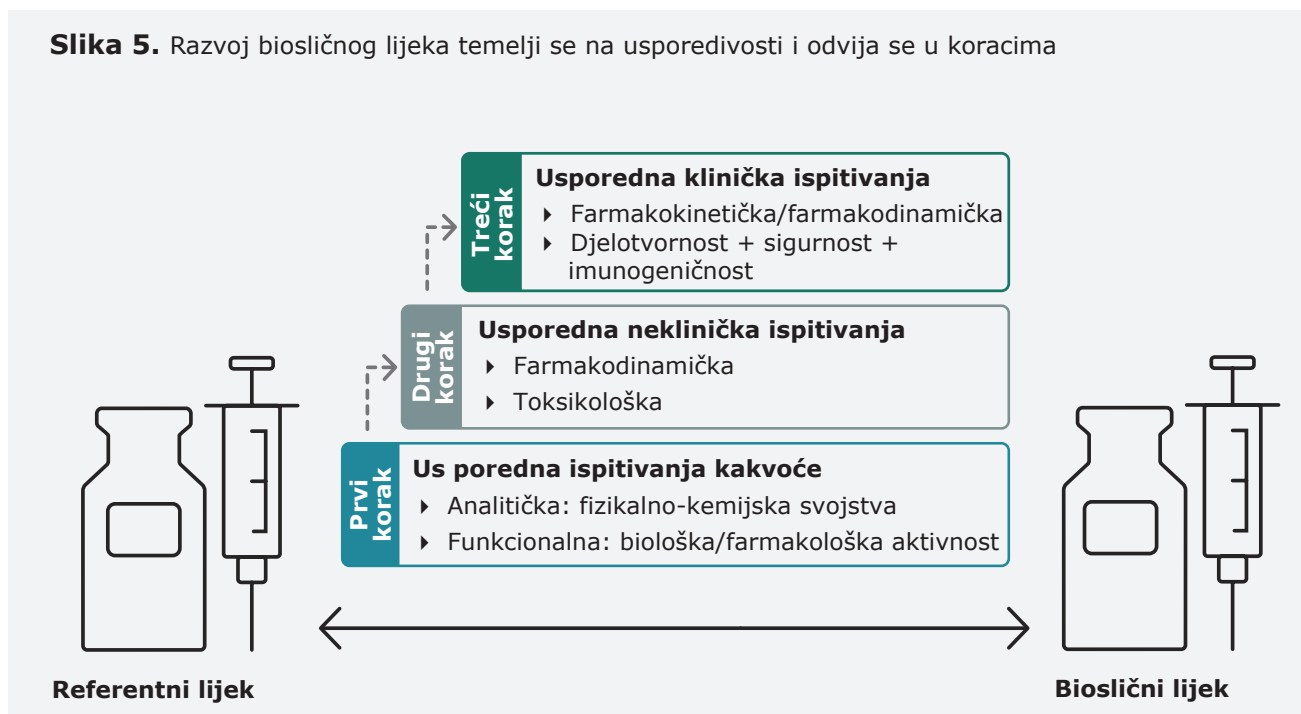
Tim ispitivanjima obuhvaćena su farmakodinamička *in vitro* ispitivanja u kojima se promatra

vezivanje i aktivacija (ili inhibicija) fizioloških meta i neposredan fiziološki učinak u stanicama. Farmakodinamička *in vivo* ispitivanja (na životinjskim modelima) provode se samo ako ne postoje odgovarajući *in vitro* modeli. *In vivo* toksikološka ispitivanja zahtijevaju se samo u određenim slučajevima, primjerice kada je bioslični lijek proizveden u novoj vrsti stanice ili organizma, ili kada formulacija sadržava nove pomoćne tvari koje se ranije nisu upotrebljavale.

Treći korak: usporedna klinička ispitivanja

Cilj ispitivanja na ljudima nije dokazati sigurnost i djelotvornost kod pacijenata, jer su one već utvrđene za referentni lijek. Klinička ispitivanja osmišljena su tako da se potvrdi biosličnost te da se odgovori na sva preostala otvorena pitanja iz prethodnih analitičkih ili funkcionalnih ispitivanja.

Slika 5. Razvoj biosličnog lijeka temelji se na usporedivosti i odvija se u koracima



Odobranje biosličnih lijekova temelji se na postojećim znanstvenim spoznajama o sigurnosti i djelotvornosti referentnog lijeka, stečenim tijekom njegove kliničke primjene, pa je stoga potrebno manje kliničkih podataka.

Gledano iz znanstvene i regulatorne perspektive, nije potrebno ponavljati cjelokupni program kliničkog razvoja referentnog lijeka. To znači da se pacijenti i zdravi dobrovoljci neće podvrgavati nepotrebnim kliničkim ispitivanjima.

Usporedivost: znanstveno načelo koje se redovito primjenjuje nakon promjena u postupku proizvodnje lijekova koji su stavljani u promet

Usporedivost nije novi regulatorni koncept, već dobro utemeljeno znanstveno načelo koje se već desetljećima upotrebljava u proizvodnji lijekova

dobivenih biotehnološkim postupcima^{3, 4, 5}. Kompanije koje proizvode biološke lijekove vjerojatno će prilagoditi ili poboljšati postupak proizvodnje nekoliko puta tijekom komercijalnog života lijeka (primjerice povećanjem opsega proizvodnje). Usporedbom serija prije i nakon promjene u postupku proizvodnje osigurava se dosljednost kako ne bi došlo do promjena u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti.

Regulatorna tijela uvijek moraju odobriti promjenu u proizvodnom postupku. Opseg usporednih ispitivanja koji se zahtijevaju nakon uvođenja promjene u postupak proizvodnje biološkog lijeka ovisit će o očekivanom učinku na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka. Najčešće su dovoljni analitički i funkcionalni podaci te klinička ispitivanja za dokazivanje sigurnosti i djelotvornosti nisu potrebna (tablica 5., scenariji 1. i 2.). Klinička ispitivanja potrebna su samo ako se očekuje učinak na sigurnost i djelotvornost (scenarij 3).

Tablica 5. Potrebna ispitivanja usporedivosti nakon uvođenja promjene u postupak proizvodnje lijeka proizvedenog biotehnološkim postupkom

Vrsta promjene u postupku proizvodnje	Očekivani učinak	Potrebna ispitivanja usporedivosti
1. Manja promjena (npr. uvođenje osjetljivije metode ispitivanja radi karakterizacije djelatne tvari)	Ne utječe na farmaceutsku kakvoću lijeka (nema utjecaja na zahtjev kakvoće lijeka)	Ograničena fizikalno-kemijska ispitivanja u kojima se uspoređuju serije prije i nakon promjene
2. Značajna promjena (npr. izmjena staničnog sustava koji se upotrebljava za proizvodnju djelatne tvari)	Može utjecati na svojstva lijeka ili zahtjev kakvoće, ali ne očekuje se utjecaj na sigurnost ili djelotvornost	Opsežna fizikalno-kemijska i funkcionalna <i>in vitro</i> ispitivanja
3. Velika promjena (npr. određene izmjene u formulaciji lijeka)	Može utjecati na sigurnost ili djelotvornost	Opsežna fizikalno-kemijska i <i>in vitro</i> funkcionalna ispitivanja prema potrebi dopunjena nekliničkim i kliničkim ispitivanjima

Većina bioloških lijekova široke primjene koji su stavljeni u promet prošla je nekoliko izmjena postupka proizvodnje koje najčešće za posljedicu imaju manje razlike u usporedbi s verzijom koja je početno odobrena ili u usporedbi s verzijom koja je upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima za koja je podnesen zahtjev za izdavanje odobrenja.

Regulatorna tijela stekla su bogato iskustvo na temelju kojeg su zaključila da takve razlike ne utječu na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka.

Usporedna ispitivanja osmišljena su tako da se potvrdi biosličnost i klinički profil lijeka

Usporedba biosličnog lijeka s referentnim lijekom sastoji se od opsežnih ispitivanja usporedivosti kojima se procjenjuje mogući učinak na sigurnost i djelotvornost. Pristup je jednak onom koji se primjenjuje prilikom uvođenja velikih promjena u postupak proizvodnje lijeka dobivenog biotehnološkim postupkom (scenarij 3. u tablici 5.).

Klinička ispitivanja za bioslične lijekove ne moraju uključivati sva ključna ispitivanja provedena za referentni lijek radi dokazivanja sigurnosti i djelotvornosti u primjeni kod ljudi.

Usporedna klinička ispitivanja posebno su osmišljena kako bi se isključile klinički relevantne razlike u pogledu sigurnosti ili djelotvornosti između biosličnog i referentnog lijeka te kako bi se potvrdila biosličnost.

Postoje određeni ključni aspekti koje treba razmotriti prilikom osmišljavanja usporednih kliničkih ispitivanja:

- ▶ Cilj je isključiti potencijalne razlike povezane s lijekom koje bi mogle utjecati na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, uključujući imunogeničnost.
- ▶ Farmakokinetička ispitivanja treba provoditi na homogenoj i osjetljivoj populaciji (zdravi dobrovoljci ili pacijenti) kako bi se otkrile sve moguće razlike između biosličnog lijeka i njegovog referentnog lijeka. Mogu se odabrati zdravi dobrovoljci ako predstavljaju najprimjereniju populaciju za otkrivanje takvih razlika i ako toksičnost lijeka ne predstavlja razlog za zabrinutost.
- ▶ Radi usporedbe farmakoloških učinaka treba odabrati osjetljivu mjeru ishoda koja omogućuje otkrivanje razlika povezanih s lijekom.
- ▶ Mjere ishoda s pomoću kojih se mjeri farmakodinamička aktivnost mogu se upotrijebiti kada su dostupne i kada su relevantne za klinički učinak lijeka. U mnogim okolnostima te su mjere ishoda osjetljivije od kliničkih ishoda u otkrivanju mogućih razlika između biosličnog i referentnog lijeka. Farmakodinamičke mjere ishoda obično se temelje na laboratorijskim ispitivanjima. Primjeri su sljedeći:
 - ▶ brzina infuzije glukoze u ispitivanjima s pomoću euglikemijske sponse provedenim za bioslične inzuline (umjesto mjerenja razine HbA1c ili dugoročnih posljedica dijabetesa);
 - ▶ apsolutni broj neutrofila za bioslične čimbenike koji stimuliraju granulocitne kolonije (umjesto broja ozbiljnih infekcija);
 - ▶ broj dobivenih oocita tijekom *in vitro* fertilizacije za bioslične folikulstimulirajuće hormone (umjesto broja trudnoća ili živorođene djeteci)

- ▶ Ako ne postoje odgovarajuće farmakodinamičke mjere ishoda, u načelu je potrebno provesti ispitivanje kliničke djelotvornosti usporedbom biosličnog lijeka i njegovog referentnog lijeka. To bi ispitivanje trebalo biti odgovarajuće statističke snage, randomizirano, s paralelnim skupinama, po mogućnosti dvostruko slijepo te bi se u njemu trebale koristiti mjere ishoda djelotvornosti. Tim bi se mjerama ishoda po mogućnosti trebala mjeriti farmakološka aktivnost lijeka i trebale bi biti manje podložne utjecajima čimbenika povezanih s pacijentom ili bolesti.
 - ▶ Treba odabrati odgovarajuće raspone ekvivalencije za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti. Rasponi se utvrđuju na temelju poznavanja djelotvornosti referentnog lijeka te na temelju kliničke prosudbe. Rasponi ekvivalencije određuju se posebno za indikaciju koja se ispituje i ovise o odabranoj mjeri ishoda.
 - ▶ Trebaju predstavljati najveću razliku u djelotvornosti koja ne bi bila bitna u kliničkoj praksi; razlike u liječenju unutar tog raspona bile bi prema tome prihvatljive jer nisu klinički relevantne. Načela odabira raspona ekvivalencije ne primjenjuju se samo u ispitivanju biosličnih lijekova: redovito se upotrebljavaju u kliničkim ispitivanjima prilikom usporedbe različitih terapijskih alternativa ili prilikom usporedbe istog lijeka prije i nakon promjena postupka proizvodnje koje bi mogle imati klinički utjecaj³.
 - ▶ Kao i u svim kliničkim ispitivanjima, moraju se ispuniti zakonski zahtjevi (npr. dobra klinička praksa).
- Opseg kliničkih ispitivanja potrebnih za odobrenje ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući one iz tablice 6.

Tablica 6. Čimbenici koji utječu na broj i vrstu kliničkih ispitivanja koja se trebaju provesti radi odobrenja

Odlučujući čimbenik	Razlog za različitu količinu / različite vrste podataka
Složenost molekule i dostupnost podataka o usporedivosti	<p>Za jednostavnije molekule s dobro poznatim djelovanjem (npr. filgrastim) i ako su usporedni podaci o kakvoći pouzdani, može biti dovoljno usporediti učinak biosličnog i referentnog lijeka farmakodinamičkim i farmakokinetičkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima.</p> <p>Za veće molekule (npr. monoklonska protutijela) obično se zahtijeva usporedno ispitivanje na pacijentima uz korištenje konvencionalne mjere ishoda kliničke djelotvornosti, čak i kada postoje pouzdani podaci o kakvoći i <i>in vitro</i> usporedivosti.</p>
Dostupnost farmakodinamičke mjere ishoda koja je u korelaciji s djelotvornosti	Konvencionalne mjere ishoda kliničke djelotvornosti obično nisu potrebne ako je farmakodinamička mjera ishoda u korelaciji s kliničkom koristi.
Sigurnosna pitanja u vezi referentnog lijeka ili farmakološke skupine	Podaci o sigurnosti prikupljaju se tijekom programa kliničkog razvoja, uključujući njihovo prikupljanje tijekom farmakodinamičkih i farmakokinetičkih ispitivanja. Količina podataka obično ovisi o vrsti i težini sigurnosnih pitanja utvrđenih za referentni lijek. U načelu se može očekivati da će učestalost nuspojava povezanih s farmakološkim djelovanjem biti slična za bioslični i za referentni lijek ako su funkcionalni, analitički, farmakokinetički i farmakodinamički podaci te podaci o usporedivosti djelotvornosti pouzdani.

Odlučujući čimbenik	Razlog za različitu količinu / različite vrste podataka
Potencijal za imunogeničnost	Analitička ispitivanja prvi su korak u ocjeni potencijala za imunogeničnost. Kako bi se dopunile, obično se zahtijevaju klinički podaci o imunogeničnosti; ispitivanja na životinjama nemaju dovoljnu vrijednost u predviđanju imunološkog odgovora kod ljudi.
Mogućnost ekstrapolacije na druge indikacije	U nedostatku posebnih kliničkih podataka dobivenih na biosličnom lijeku, indikacije referentnog lijeka mogu se odobriti i za bioslični lijek („ekstrapolacija indikacija“). To se može prihvatiti ako svi znanstveni dokazi dostupni iz ispitivanja usporedivosti dokazuju biosličnost te ako se njima mogu dati odgovori na posebne aspekte „ekstrapolirane“ indikacije (npr. način djelovanja, potencijalno jedinstveni aspekti sigurnosti ili imunogeničnosti). Ekstrapolacija podataka na druge indikacije uvijek je poduprta pouzdanim fizikalno-kemijskim i <i>in vitro</i> ispitivanjima radi ocjene svih mogućih mehanizama djelovanja.

Imunogeničnost

Za biološke lijekove imunogeničnost se uvijek ispituje^{6, 7} zbog intrinzične sposobnosti proteina i drugih bioloških lijekova da izazovu neželjeni imunološki odgovor koji bi u rijetkim slučajevima mogao izazvati ozbiljne nuspojave (npr. anafilaksiju ili odgođenu preosjetljivost) ili smanjiti djelotvornost.

Ključne činjenice o potencijalnoj imunogeničnosti bioloških lijekova

Iako bi imunogeničnost potencijalno mogla biti problem kod svih bioloških lijekova, pozornost bi trebalo obratiti na nekoliko važnih činjenica:

Imunogeničnost sama po sebi ne predstavlja sigurnosni problem

Teške reakcije izazvane snažnijim imunološkim odgovorom vrlo su rijetke i najčešće se imunološki odgovor na biološki lijek ne povezuje s kliničkim posljedicama (npr. pojava protutijela na lijek mogla bi biti prolazna).

Priroda imunološke reakcije ovisi o brojnim čimbenicima

Na imunogeničnost mogu utjecati svojstva lijeka (npr. tijekom nepropisnog skladištenja ili prijevoza može doći do promjena u strukturi proteina ili do njihove agregacije), ali i čimbenici povezani s liječenjem (npr. mogu postojati razlike u pogledu rizika između potkožne i intravenske primjene ili između kontinuiranog i povremenog režima liječenja) te čimbenici povezani s pacijentom ili bolesti (npr. dob, genetski i imunološki status ili istovremene terapije drugim lijekovima).

Nije vjerojatno da će doći do pojave štetne imunogeničnosti nakon uvođenja promjena u postupak proizvodnje ili nakon prelaska na drugi lijek

Mnogi biološki lijekovi namijenjeni su za dugoročnu primjenu u kroničnim stanjima pa stoga u tom razdoblju pacijent može primiti biološke lijekove koji se međusobno malo razlikuju.

Iz iskustva je poznato da štetan imunološki odgovor nije vjerojatan nakon uvođenja promjene u postupak proizvodnje biološkog lijeka s obzirom na to da se ispitivanjima usporedivosti dokazuje da je serija lijeka iz novog postupka iste kakvoće te da nema onečišćenja ili agregata koji bi mogli izazvati pojavu imunogeničnosti⁸.

Isto tako ne treba očekivati pojavu štetne imunogeničnosti nakon prelaska na druge visoko slične biološke lijekove⁸.

Imunogeničnost se uvijek prati nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet regulatorna tijela uvijek prate imunogeničnost bioloških lijekova. To je osobito važno zbog uočavanja rijetkih imunoloških reakcija koje je moguće otkriti tek nakon dugotrajnog razdoblja praćenja većeg broja pacijenata.

Podaci o imunogeničnosti koji su potrebni za odobravanje biosličnog lijeka

Za biološke lijekove u pravilu se zahtijevaju klinička ispitivanja imunogeničnosti. U slučaju monoklonskih protutijela zahtijevaju se uvijek jer je teže predvidjeti incidenciju neželjene imunogeničnosti, svojstva imunološkog odgovora ili kliničke posljedice. U takvim ispitivanjima prate se i kratkoročni imunološki odgovori (primjerice, reakcije povezane s infuzijom) i dugoročni (primjerice, odgođeni imunološki odgovori zbog dužeg razvoja imunološke reakcije).

Podaci o imunogeničnosti koji su potrebni za dobivanje odobrenja obuhvaćaju incidenciju, vrijednosti titra i zadržavanje protutijela protiv biološkog lijeka, ispitivanje neutralizacije (jer neutralizirajuća protutijela mogu umanjiti učinak lijeka), ocjenu kliničkog utjecaja i mjere za upravljanje mogućim rizicima imunogeničnosti (npr. posebno praćenje nuspojava izazvanih imunološkim odgovorom ili istovremena primjena drugih lijekova radi ublažavanja reakcija na infuziju).

U pravilu, količina i vrsta podataka ovise o nekoliko čimbenika, uključujući:

- ▶ vrstu biološkog lijeka i njegovu namjenu
- ▶ svojstva lijeka: u velikoj većini ispitivanja imunogeničnosti ispituje se kako razlike na razini lijeka mogu utjecati na imunološki odgovor. To uključuje ispitivanje promjena u strukturi ili pojava manje varijabilnosti u proteinu (mikroheterogenost) ili kako može doći do agregacije proteina zbog sastojaka prisutnih u formulaciji ili pakiranju.
- ▶ prethodne spoznaje o imunogeničnosti: kad je riječ o biološkim lijekovima koji su u slabijoj mjeri imunogenični (primjerice, filgrastim), pacijenti se obično testiraju na protutijela učestalo na početku i na kraju kliničkog ispitivanja uz kraće razdoblje praćenja i rutinske farmakovigilancijske mjere radi upravljanja potencijalnim rizicima. Ako se uoče klinički relevantni imunogenični odgovori (primjerice, kod epoetina), ispitivanje imunogeničnosti provodi se češće, razdoblje intenzivnog kliničkog praćenja pacijenata je dulje, a mogu se zahtijevati i posebna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet.

Ekstrapolacija

Ako je bioslični lijek visoko sličan referentnom lijeku te je usporediv po pitanju sigurnosti i djelotvornosti u jednoj terapijskoj indikaciji, podaci o sigurnosti i djelotvornosti mogu se ekstrapolirati na druge indikacije koje su odobrene za referentni lijek. To znači da za određene indikacije treba provesti manji broj kliničkih ispitivanja biosličnog lijeka ili ih uopće ne treba provoditi. Ekstrapolacija podataka na druge indikacije uvijek se temelji na znanstvenim dokazima prikupljenima u pouzdanim ispitivanjima usporedivosti (ispitivanja kakvoće, neklinička i klinička ispitivanja).

Ekstrapolacija je dobro utemeljeno znanstveno načelo koje se primjenjuje već godinama⁹, primjerice, uvijek kada se uvode velike promjene u postupak proizvodnje biološkog lijeka s nekoliko odobrenih indikacija (npr. novo mjesto proizvodnje ili razvoj novih formulacija). Potencijalni učinak tih promjena na klinički profil biološkog lijeka pomno se ocjenjuje u ispitivanjima usporedivosti (uglavnom u ispitivanjima kakvoće i *in vitro* ispitivanjima). Ako su potrebna klinička ispitivanja, one se provode za jednu relevantnu indikaciju te je na temelju svih tih podataka obično moguća ekstrapolacija na druge indikacije.

Ekstrapolacija nije novi koncept, već dobro utemeljeno znanstveno načelo koje se redovito upotrebljava kada se uvode velike promjene u postupku proizvodnje bioloških lijekova s nekoliko odobrenih indikacija.

U većini tih slučajeva regulatorna tijela odobravaju promjene u postupku proizvodnje na temelju ispitivanja usporedivosti te se klinička ispitivanja ne ponavljaju za sve indikacije.

Kriteriji za ekstrapolaciju

Prije nego što je moguće odobriti neku indikaciju za bioslični lijek na temelju ekstrapoliranih podataka o sigurnosti i djelotvornosti, potrebno je uzeti u obzir nekoliko važnih činjenica. Neke od njih navedene su u nastavku:

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja djelatne tvari trebao bi biti posredovan istim receptorom (ili receptorima) i u izvornoj i u ekstrapoliranoj indikaciji.

Ako je način djelovanja djelatne tvari složen i uključuje više receptora ili mjesta vezivanja (što je često kod monoklonskih protutijela), može biti teško utvrditi doprinos svakog receptora ili mjesta vezivanja za pojedinačnu indikaciju. U tom će slučaju biti potrebna dodatna ispitivanja (neklinička ili klinička) kako bi se dokazalo da će se bioslični i referentni lijek ponašati slično u ekstrapoliranoj indikaciji.

Relevantna populacija ispitivanja

Opsežnim ispitivanjima usporedivosti mora se dokazati da je bioslični lijek visoko sličan referentnom lijeku (s pomoću podataka o sigurnosti, djelotvornosti i imunogeničnosti) u ključnoj indikaciji u populaciji u kojoj je moguće uočiti potencijalne razlike u kliničkom profilu lijeka.

Ekstrapolacija na druga klinička područja

Podaci o određenoj indikaciji (primjerice, reumatoidnom artritisu) možda nisu izravno primjenjivi s obzirom na sigurnost ili djelotvornost na neku indikaciju iz drugog terapijskog područja u kojem se način djelovanja, doziranje ili farmakokinetika možda razlikuju (npr. onkologija). U tom slučaju mogu biti potrebna dodatna ispitivanja.

Ekstrapolacija podataka o sigurnosti

Podaci o sigurnosti mogu se ekstrapolirati samo nakon što je za bioslični lijek utvrđen usporediv sigurnosni profil u jednoj terapijskoj indikaciji. Ako je usporedivost dokazana na strukturnoj, funkcionalnoj, farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj razini, a djelotvornost je usporediva, tada se može očekivati da su nuspojave izazvane farmakološkim djelovanjem biosličnog lijeka iste i da se pojavljuju jednako učestalo.

Ekstrapolacija podataka o imunogeničnosti

Podaci o imunogeničnosti ne ekstrapoliraju se automatski jer je za njih uvijek potrebno obrazloženje. To je zato što na imunogeničnost utječe više čimbenika, a ne samo svojstva povezana s lijekom.

Potrebno je razmotriti i čimbenike povezane s pacijentima (dob, imunološki status), bolesti (komorbiditeti, istovremene terapije) ili liječenjem (put primjene, trajanje izloženosti).

Znanstveni kriteriji za ekstrapolaciju podataka o djelotvornosti i sigurnosti zasnivaju se na više od 10 godina iskustva sigurne i djelotvorne primjene biosličnih lijekova u Europskoj uniji.

Ekstrapolacija se temelji i na bogatom iskustvu regulatornih tijela u rutinskoj ocjeni promjena u postupku proizvodnje bioloških lijekova, najčešće bez potrebe za ponavljanjem kliničkih ispitivanja za sve indikacije.

Osobe koje propisuju lijekove mogu s povjerenjem upotrebljavati biološke lijekove (uključujući bioslične lijekove) za sve njihove odobrene indikacije jer se sve odobrene indikacije nekog lijeka dodjeljuju na temelju znanstvenih dokaza.

Sigurnost biosličnih lijekova

Opće činjenice o sigurnosti biosličnih lijekova

Otkako je 2006. u kliničku primjenu uveden prvi bioslični lijek, u Europskoj se uniji odobrava i sigurno primjenjuje sve više biosličnih lijekova.

Osim reakcija imunološke prirode većinu je nuspojava lijeka moguće predvidjeti iz farmakološkog djelovanja, a pojavljuju se i kod referentnog i kod biosličnog lijeka (primjerice, visoke razine hemoglobina kod epoetina). Od više od [50 biosličnih lijekova](#) koji su do danas odobreni u Europskoj uniji, ni jedan nije povučen niti mu je odobrenje privremeno stavljeno izvan snage zbog njegove sigurnosti ili djelotvornosti.

Tijekom posljednjih 10 godina u okviru sustava praćenja sigurnosti uspostavljenog u Europskoj uniji nisu utvrđene nikakve relevantne razlike u prirodi, težini ili učestalosti nuspojava između biosličnih lijekova i njihovih referentnih lijekova.

Praćenje sigurnosti za sve biološke lijekove, uključujući bioslične lijekove

Čvrst regulatorni okvir za zaštitu sigurnosti pacijenata

Europska unija ima dobro uspostavljen sustav za praćenje, prijavu, ocjenu i prevenciju nuspojava svih lijekova, uključujući sve biološke lijekove. Nadležna tijela kontinuirano ocjenjuju omjer koristi i rizika za sve lijekove i poduzimaju potrebne regulatorne mjere (primjerice, uvođenje novih upozorenja u informacije o lijeku ili ograničenja primjene) radi zaštite javnog zdravlja.

Jednako praćenje sigurnosti za sve biološke lijekove

U praćenju sigurnosti biosličnih lijekova vrijede isti zahtjevi koji se odnose na sve biološke lijekove¹⁰. Ne postoji ni jedan poseban zahtjev koji vrijedi samo za bioslične lijekove.

Plan za upravljanje rizikom uvijek na snazi

Kompanije koje podnose zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Europskoj uniji moraju dostaviti plan upravljanja rizikom za svaki novi lijek, uključujući biološke lijekove. Plan upravljanja rizikom koji je posebno osmišljen za svaki lijek uključuje plan farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera minimizacije rizika kako bi se utvrdili, opisali i smanjili važni rizici povezani s lijekom. Plan upravljanja rizikom za bioslični lijek zasniva se na spoznajama i iskustvu stečenom s referentnim lijekom.

Za sve lijekove koji su odobreni u Europskoj uniji, osim uvjeta primjene navedenih u informacijama o lijeku možda će biti potrebne dodatne mjere za upravljanje posebnim rizikom (primjerice, edukativne brošure, kartice s upozorenjima za pacijente ili uključivanje pacijenata u registre). Kada se posebna mjera primjenjuje na referentni lijek (primjerice, edukacijski materijal), treba je razmotriti i za bioslični lijek.

Ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet

Ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet omogućuju praćenje poznatih rizika i otkrivanje rijetkih nuspojava lijeka koje se pojavljuju samo pri dugotrajnom liječenju većeg broja pacijenata. Zbog toga regulatorna tijela prilikom odobravanja lijeka od kompanije mogu zahtijevati da provede ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. post-authorisation safety study, PASS). Time se kompanija obvezuje i na registriranje ispitivanja u javno dostupnom registru EU-a za ispitivanja provedena nakon davanja odobrenja (EU PAS): http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kriteriji za donošenje odluke o tome treba li provesti ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet isti su za sve lijekove, uključujući bioslične lijekove i njihove referentne lijekove. Ako se za referentni lijek zatraži ispitivanje sigurnosti lijeka nakon davanja odobrenja, ono će u pravilu biti zatraženo i za bioslični lijek.

Prikupljanje spontanih nuspojava lijekova i dostavljanje periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR)

Kao i za sve lijekove, kompanije koje u promet stavljaju bioslične lijekove moraju prikupiti sve prijave o sumnjama na nuspojave lijeka te regulatornim tijelima dostaviti periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-ove). Regulatorna tijela razmatraju izvješća kako bi uočila postoji li bilo kakav signal koji bi upućivao na moguće neželjene učinke. Ako se uoči signal, procjenjuju ga znanstvena povjerenstva Europske agencije za lijekove, koja odlučuju je li potrebno kakvo djelovanje.

Dodatno praćenje i crni trokut

Sve se nove lijekove pomno prati nakon stavljanja u promet. Biološki lijekovi odobreni nakon 1. siječnja 2011. obuhvaćeni su obvezom tzv. „dodatnog praćenja“ i uvršteni su na popis lijekova pod „dodatnim praćenjem“. U taj su popis uvršteni lijekovi odobreni u Europskoj uniji koje regulatorna tijela prate osobito pomno, npr. zato što je njihova djelatna tvar nova na tržištu ili zato što postoje

ograničeni podaci o njezinoj dugoročnoj primjeni. U tom se slučaju ti lijekovi prate osobito pomno u prvim godinama nakon davanja odobrenja.

Crnim trokutom označavaju se lijekovi koji se dodatno prate. Nalazi se prikazan u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku uz popratnu rečenicu:

„Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem.“

Dodatno praćenje potiče zdravstvene radnike i pacijente da prijave sve sumnje na nuspojave novih lijekova. Time se omogućuje brza identifikacija i analiza informacija o lijekovima, kojima se dopunjavaju spoznaje stečene tijekom kliničkih ispitivanja. Ako je biološki lijek (ili bioslični lijek) označen crnim trokutom, to ne znači nužno da u vezi s njim postoje dodatni sigurnosni rizici.

Praćenje dugoročnih štetnih događaja ili štetnih događaja s dugim razdobljem latencije

Praćenje sigurnosti vezano uz dugoročne štetne događaje ili štetne događaje s dugim razdobljem latencije kod bioloških lijekova temelji se na istim načelima kao i za lijekove sastavljene od malih molekula.

Međutim, otkrivanje i karakteriziranje dugoročnih nuspojava bioloških lijekova može biti otežano ako se obavlja samo na temelju spontanog prijavljivanja nuspojava. Zbog toga se u određenim slučajevima mogu zahtijevati dodatne farmakovigilancijske aktivnosti (poput uključivanja pacijenata u registar.



Sljedivost: važnost identifikacije bioloških lijekova po zaštićenom nazivu i broju serije

Važan zahtjev za praćenje sigurnosti svih bioloških lijekova je potreba da lijek i serija budu sljedivi tijekom kliničke primjene i na svim razinama opskrbnog lanca¹⁰. Time je obuhvaćeno vrijeme od trenutka kada proizvođač pusti lijek u promet, njegovo kretanje kroz cjelokupni distribucijski lanac sve do trenutka primijene u pacijenta.

Kako je propisano pravom Europske unije, svaki će lijek imati naziv lijeka (zaštićeni naziv ili trgovački naziv) i naziv djelatne tvari (odnosno, međunarodni nezaštićeni naziv ili INN koji dodjeljuje Svjetska zdravstvena organizacija).

Za identifikaciju i sljedivost bioloških lijekova u Europskoj uniji lijekovi se moraju razlikovati prema zaštićenom nazivu i broju serije lijeka, što je osobito važno ako na tržištu postoji više lijekova s istim INN-om. Time se osigurava da se, u skladu sa zahtjevima EU-a u pogledu prijavljivanja nuspojava lijeka, lijek može točno identificirati ako dođe do problema u pogledu sigurnosti (ili imunogeničnosti) povezanih s lijekom.

Zdravstveni radnici na presudan način doprinose razumijevanju sigurnosnog profila lijeka tijekom njegove kliničke primjene. Biološki lijekovi odobravaju se na temelju prihvatljivog sigurnosnog profila i trebalo bi ih primjenjivati u skladu s preporukama iz sažetka opisa svojstava lijeka

(SmPC-a) i upute o lijeku. Ako je za biološki lijek utvrđena sumnja na nuspojavu, zdravstveni bi je radnici trebali prijaviti, pazeći da navedu zaštićeni naziv i broj serije lijeka. Važno je da zdravstveni radnici prijave sve sumnje na nuspojave nekog biološkog lijeka čak i ako je nuspojava već navedena u sažetku opisa svojstava (SmPC-u) referentnog lijeka.

Kad je riječ o biološkim lijekovima, zaštićeni naziv, INN i broj serije nalaze se na pakiranju lijeka. U sažetku opisa svojstava lijeka nalazi se izjava kojom se zdravstvene radnike podsjeća na potrebu da se u zdravstvenom kartonu pacijenta jasno zabilježe zaštićeni naziv i broj serije.

Kako zdravstveni radnici mogu pomoći da se poboljša farmakovigilancija za biološke lijekove:

- ▶ *Važno je da zdravstveni radnici zabilježe zaštićeni naziv i broj serije lijeka na svim razinama, uključujući izdavanje lijeka i primjenu kod pacijenta.*
- ▶ *Osobe koje propisuju lijek u receptu bi trebale navesti zaštićeni naziv lijeka.*
- ▶ *U slučaju sumnje na nuspojavu lijeka zdravstveni radnici trebaju provjeriti jesu li u prijavi naveli njegov zaštićeni naziv i broj serije lijeka, u skladu s lokalnom praksom i nacionalnim propisima.*
- ▶ *Ako se lijek izdaje u lokalnoj (vanbolničkoj) ljekarni, pacijentu bi trebalo dati zaštićeni naziv i broj serije biološkog lijeka.*
- ▶ *Ako pacijent prijeđe s jednog biološkog lijeka na drugi s istom djelatnom tvari, važno je zabilježiti zaštićeni naziv i broj serije oba lijeka.*
- ▶ *Zdravstveni radnici trebali bi se obratiti svojim nacionalnim regulatornim tijelima za lijekove za savjet o tome kako prijaviti nuspojave lijeka.*

Podaci sadržani u informacijama o lijeku namijenjenim zdravstvenim radnicima (podaci za propisivanje lijeka) i izvješćima Europske agencije za lijekove o ocjeni biosličnih lijekova

Podaci za propisivanje lijeka: sažetak opisa svojstava lijeka

Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) u EU-u sadržava informacije i preporuke koje zdravstvenim radnicima pružaju podatke potrebne za propisivanje lijeka i savjetovanje pacijenata o njegovoj primjeni.

U dijelu 5.1. (farmakodinamička svojstva) SmPC-a lijek se identificira kao bioslični lijek sljedećim riječima:

[Zaštićeni naziv lijeka] je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

U Europskoj uniji SmPC biosličnog lijeka usklađen je sa SmPC-jem referentnog lijeka. U SmPC-u biosličnog lijeka spominje se naziv djelatne tvari (odnosno INN), a ne zaštićeni naziv referentnog lijeka. Pojediniosti o ispitivanjima provedenim na biosličnim lijekovima te zaštićeni naziv referentnog lijeka mogu se pronaći u izvješću o ocjeni lijeka (EPAR) koje objavljuje Europska agencija za lijekove i koje je dostupno na njezinoj internetskoj stranici.

Bioslični lijek može dobiti odobrenje za neke ili za sve odobrene indikacije referentnog lijeka jer kompanija može odlučiti da ne podnese zahtjev za odobrenje svih indikacija referentnog lijeka. Zdravstveni radnici trebali bi provjeriti je li bioslični lijek odobren za ciljanu indikaciju.

Ako kompanija ne podnese zahtjev za odobravanje svih indikacija referentnog lijeka, podaci o djelotvornosti za dodatne indikacije nisu uvršteni u SmPC biosličnog lijeka, a podaci o sigurnosti jesu.

Podaci o biosličnosti: objavljeni u izvješću o ocjeni lijeka

Za svaki lijek koji je odobrila, uključujući bioslične lijekove, Europska agencija za lijekove objavljuje skupinu dokumenata poznatu pod nazivom europsko javno izvješće o ocjeni lijeka (EPAR). Osim informacija o lijeku iz EU-a (sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), označavanje na pakiranju i uputa o lijeku) dokumenti EPAR-a sadržavaju izvješća o znanstvenoj ocjeni lijeka prilikom njegova odobravanja i prilikom uvođenja velikih promjena (primjerice, kada se dodaje nova indikacija).

Pojediniosti o tome kako je razvijen pojedini bioslični lijek i o ispitivanjima usporedivosti provedenim da bi se dokazala biosličnost navedene su u izvješćima o ocjeni tih lijekova. Ta izvješća sadržavaju informacije o analitičkoj i funkcionalnoj usporedivosti, farmakokinetičkim svojstvima, kliničkoj usporedivosti i imunogeničnosti. Prema potrebi, u izvješće o ocjeni uvrštava se i znanstveno obrazloženje za ekstrapolaciju podataka.

Do travnja 2017. Europska agencija za lijekove [odobrila je više od 50 biosličnih lijekova](#) za uporabu u Europskoj uniji. Izvješćima o njihovoj ocjeni može se pristupiti na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove namijenjenima pojedinom lijeku pod karticom „assessment history” (dosadašnje ocjene).



Implikacije povezane s dostupnosti biosličnih lijekova

Nakon što istekne razdoblje tržišne zaštite referentnog lijeka (obično 10 godina), kompanije mogu staviti u promet odobrene bioslične lijekove. U pravilu se očekuje da će bioslični lijekovi biti stavljeni na tržište po nižoj cijeni nego njihovi referentni lijekovi. Prema tome, očekuje se da će manje stajati zdravstvene sustave u Europskoj uniji. U jednu ruku je to tako zbog posebnog programa razvoja koji se temelji na znanstvenim spoznajama stečenim s referentnim lijekom pa se tako izbjegava nepotrebno ponavljanje nekliničkih i kliničkih ispitivanja. Jedan od razloga mogao bi biti i veća tržišna konkurencija.

Iskustvo stečeno tijekom posljednjih 10 godina¹¹ ukazuje na to da tržišno natjecanje u području biosličnih lijekova zdravstvenim sustavima u Europskoj uniji može donijeti prednosti jer se očekuje da će postojanje više alternativa u pogledu liječenja olakšati pristup pacijenata biološkim lijekovima dokazane farmaceutske kakvoće.

Zamjenjivost, prelazak na drugi lijek i izravna zamjenjivost lijekova: nadležnosti Europske agencije za lijekove i država članica

Definicije

U kontekstu biosličnih i referentnih lijekova važno je da zdravstveni radnici budu upoznati s terminologijom kako bi mogli upućivati na prakse zamjenjivosti i supstitucije u Europskoj uniji.

Zamjenjivost (engl. interchangeability) se odnosi na mogućnost zamjene jednog lijeka drugim lijekom od kojeg se očekuje da će imati isti klinički učinak. To može značiti zamjenu referentnog lijeka biosličnim lijekom (ili obrnuto) ili zamjenu jednog biosličnog lijeka drugim. Zamjena se može izvršiti:

- ▶ **prelaskom na drugi lijek (engl. switching)**, odnosno osoba koja propisuje lijek odlučuje zamijeniti jedan lijek drugim lijekom s istim terapijskim ciljem.
- ▶ **izravnom zamjenjivosti, tj. (automatskom) supstitucijom (engl. substitution)**, što je praksa izdavanja jednog lijeka umjesto drugog ekvivalentnog i zamjenjivog lijeka na razini ljekarne bez savjetovanja s osobom koja je propisala lijek.

Nadležnosti Europske agencije za lijekove i država članica

Kada Europska agencija za lijekove provodi znanstvenu analizu biosličnog lijeka, ocjene ne sadržavaju preporuke o tome je li bioslični lijek zamjenjiv s referentnim lijekom, te stoga niti preporuku o tome može li se s referentnog lijeka prijeći na bioslični ili primijeniti izravna zamjenjivost referentnog lijeka biosličnim lijekom.

Odluka o tome treba li omogućiti međusobnu zamjenjivost i izravnu zamjenjivost referentnog biološkog lijeka i biosličnog lijeka donosi se na nacionalnoj razini. Informacije o znanstvenim ocjenama koje donose znanstveni odbori Europske agencije za lijekove dostupne su na njezinoj internetskoj stranici i mogu se upotrijebiti kao temelj za donošenje odluka.

U Europskoj uniji praksa propisivanja lijekova i savjetovanje osoba koje propisuju lijekove u nadležnosti su država članica, koje imaju uspostavljene potrebne zakonske okvire i donose propise, smjernice i savjete u područjima svoje nadležnosti. Kao i kod svih drugih lijekova, prilikom propisivanja lijeka zdravstveni radnici trebali bi birati pažljivo, uzimajući u obzir povijest bolesti pacijenta.

Za pitanja o praksama u pogledu propisivanja ili zamjenjivosti lijekova, informacije mogu biti dostupne pri nacionalnim regulatornim tijelima dotične države članice (popis se može pronaći [na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove](#)).

Svaka odluka o prelasku na drugi lijek trebala bi biti donesena u dogovoru između osobe koja propisuje lijek i pacijenta, uzimajući u obzir politike koje određena država ima u pogledu propisivanja i primjene bioloških lijekova.

Ovaj dio treba čitati zajedno s Izjavom o zamjenjivosti i pratećim dokumentom Pitanja i odgovori dostupnim [ovdje](#).



Komunikacija s pacijentima o biosličnim lijekovima

Ako pacijenti imaju pitanja o tome je li određeni biološki lijek bioslični lijek, zdravstveni radnici tu informaciju mogu pronaći u dijelu 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC-a). U uputi o lijeku, koja sadržava ključne preporuke za pacijente o pravilnoj primjeni lijeka, ne spominje se biosličnost jer se ona odnosi samo na razvojni put lijeka i nije povezana s primjenom lijeka.

Ako pacijenti koji bioslične lijekove primaju u kliničkom okruženju (primjerice, u bolnici) žele saznati više o biosličnom lijeku koji primaju, mogu od zdravstvenih radnika zatražiti uputu o lijeku. Alternativno, mogu ih i preuzeti [s internetske stranice Europske agencije za lijekove](#).

Ako imaju pitanja o tome što je bioslični lijek te kako se osiguravaju njegova sigurnost i djelotvornost, pacijenti mogu proučiti dokument s pitanjima i odgovorima¹² napisan na jeziku razumljivom pacijentima, koji je dostupan na [internetskim stranicama Europske komisije](#).

Kada odobri novi lijek, Europska agencija za lijekove objavljuje i sažetak ocjene lijeka za javnost u kojem se objašnjava zašto je lijek odobren u Europskoj uniji. Ti sažeci (nazivaju se „sažeci EPAR-a“) dostupni su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove namijenjenoj pojedinom lijeku u obliku dokumenata s pitanjima i odgovorima na svim službenim jezicima EU-a. Sažecima EPAR-a za bioslične lijekove može se pristupiti i s glavne internetske stranice Europske agencije za lijekove pretragom naziva lijeka. I aktualni popis sažetaka EPAR-a za sve bioslične lijekove može se pronaći na [internetskoj stranici Europske agencije za lijekove](#).

Nekoliko nacionalnih regulatornih tijela također pruža informacije o biosličnim lijekovima na svojim nacionalnim jezicima.



Doprinos EU-a regulatornom uređenju područja biosličnih lijekova u svijetu

Regulatorno uređenje područja biosličnih lijekova u Europskoj uniji oblikovalo je razvoj biosličnih lijekova u čitavom svijetu uspostavom ključnih načela koja čine temelj razvoja biosličnih lijekova u drugim visoko uređenim područjima svijeta.

Zahtjevi Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za odobravanje biosličnih lijekova u SAD-u utemeljeni su na istom znanstvenom obrazloženju kao i zahtjevi Europske unije, iako se zbog različitih zakonskih okvira posebni zahtjevi u pogledu podataka mogu razlikovati između te dvije regije. Druga međunarodna regulatorna tijela, kao što je australsko regulatorno tijelo TGA, izravno primjenjuju načela utvrđena u zakonodavstvu EU-a za razvoj i odobravanje biosličnih lijekova.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) razvila je vlastite smjernice za bioslične lijekove (koji se zovu „slični bioterapijski lijekovi” ili SBP-ovi) i bioslična monoklonska protutijela, s ciljem davanja smjernica regulatornim agencijama u svijetu. Budući da se sa stručnjacima iz EU-a blisko surađuje u izradi smjernica WHO-a, u njih su ugrađena mnoga znanstvena načela koja Europska agencija za lijekove i njezini znanstveni odbori koriste u smjernicama EU-a.

Europska agencija za lijekove svoje iskustvo o biosličnim lijekovima, stečeno u Europskoj uniji, i dalje dijeli s drugim regulatornim tijelima u svijetu te sudjeluje na brojnim međunarodnim forumima kao što je Međunarodni forum regulatornih tijela u području farmacije (IPRF).

Literatura

1. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 2017.
2. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. *Biosimilars: what clinicians should know*. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 2017.
5. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 2017.
6. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 2017.
7. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 6. ožujka 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. Europska agencija za lijekove: *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. Pristup 14. ožujka 2017.
11. IMS Health, *The impact of biosimilar competition*, lipanj 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Pristup 10. travnja 2017.
12. Europska komisija: *Što moram znati o biosličnim lijekovima? Informacije za pacijente*. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en. Pristup 6. ožujka 2017.

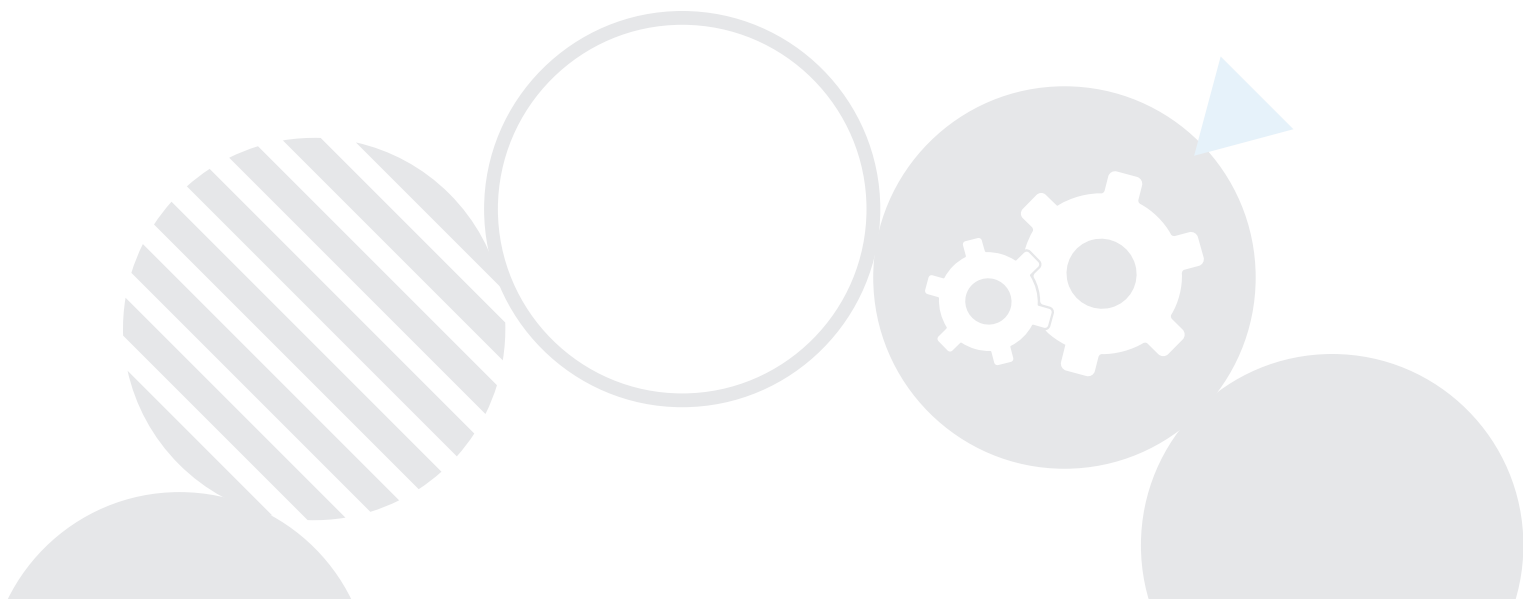
Kratice

ADA	Protutijela na lijek
ADR	Nuspojava lijeka
BMWP	Radna skupina za područje biosličnih lijekova (radna skupina Europske agencije za lijekove koju čine stručnjaci EU-a u području biosličnih lijekova)
CHMP	Povjerenstvo za humane lijekove (znanstveni odbor Europske agencije za lijekove koji čine stručnjaci EU-a koji vrše ocjenu i daju preporuku za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet)
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
EMA	Europska agencija za lijekove
EPAR	Europsko javno izvješće o ocjeni lijeka
EU PAS:	Registar EU-a za ispitivanja provedena nakon davanja odobrenja
FDA	Agencija za hranu i lijekove (regulatorno tijelo SAD-a za lijekove)
GMP	Dobra proizvođačka praksa
INN	Međunarodni nezaštićeni naziv lijeka
PASS	Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet
PD	Farmakodinamika/farmakodinamički
PK	Farmakokinetika/farmakokinetički
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (znanstveni odbor Europske agencije za lijekove koji čine stručnjaci EU-a u području sigurnosti lijekova)
PSUR	Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka
RMP	Plan upravljanja rizikom
SBP	Slični bioterapijski lijekovi (izraz WHO-a za bioslične lijekove)
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka (EU informacije o lijeku namijenjene zdravstvenim radnicima, a koje im pružaju informacije potrebne za propisivanje lijeka)
TGA	Therapeutic Goods Administration (australsko regulatorno tijelo za lijekove)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija

Bioekvivalencija	Kada dva lijeka u sličnim uvjetima u tijelo otpuštaju istu djelatnu tvar istom brzinom i u istoj količini.
Biosličnost	Dokazivanje visoke sličnosti s referentnim biološkim lijekom s obzirom na kemijsku strukturu, biološku aktivnost i djelotvornost, sigurnost i imunogeni profil, uglavnom na temelju opsežnih ispitivanja usporedivosti.
Biotehnologija	<p>Tehnologija koja se za proizvodnju određenih proizvoda služi biološkim sustavima, živim organizmima ili dijelovima živih organizama (poput gena ili enzima).</p> <p>Lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima često se proizvode umetanjem gena u stanice radi proizvodnje željenog proteina.</p>
Centralizirani postupak	Postupak odobravanja lijeka koji podrazumijeva jedan zahtjev, jednu ocjenu i, za uspješne podnositelje zahtjeva, jedno odobrenje koje je valjano u čitavoj Europskoj uniji. Obvezan je za određene vrste lijekova, uključujući sve lijekove proizvedene biotehnologijom te lijekove za određena stanja kao što su onkološke, neurodegenerativne i autoimune bolesti.
Ekstrapolacija	Prenošenje podataka o djelotvornosti i sigurnosti s terapijske indikacije za koju je bioslični lijek klinički ispitan na drugu terapijsku indikaciju koja je odobrena za referentni lijek.
Farmakodinamička ispitivanja	Ispitivanja biokemijskih i fizioloških učinaka lijeka u tijelu, uključujući mehanizam djelovanja.
Farmakokinetička ispitivanja	Ispitivanja o načinu na koji tijelo obrađuje lijek, uključujući njegovu apsorpciju, raspodjelu, biotransformaciju i izlučivanje.
Farmakovigilancija	Aktivnosti s ciljem uočavanja i ocjene nuspojava i drugih učinaka lijekova koji se primjenjuju.
Glikozilacija	Modifikacija proteina nakon njegove proizvodnje, a podrazumijeva dodavanje skupina ugljikohidrata (šećera). Ovisno o količini i vrsti dodanih skupina šećera može doći do izmjena biološke aktivnosti.
INN	Međunarodni nezaštićeni naziv lijeka, jedinstveni naziv kojim se identificiraju djelatne tvari. Popis INN-ova, koji je međunarodno priznat i čini javno dobro, održava Svjetska zdravstvena organizacija (SZO).

* Definicije u ovom dokumentu i pojmovniku samo su opisi, a ne regulatorne definicije.

Izravna zamjenjivost tj. supstitucija (engl. substitution)	Praksa izdavanja jednog lijeka umjesto drugog ekvivalentnog i izravno zamjenjivog lijeka na razini ljekarne bez savjetovanja s osobom koja je propisala lijek.
Mikroheterogenost	Manja molekulska varijabilnost među biološkim tvarima zbog prirodne biološke varijabilnosti i manjih izmjena u postupcima proizvodnje.
Nuspojava lijeka	Neželjena reakcija tijela nakon primjene lijeka. Sumnje na nuspojave lijeka su one koje su prijavljene nadležnim tijelima, ali koje nisu nužno izazvane lijekom.
Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka	Izvješće koje kompanija koja je stavila lijek u promet u Europskoj uniji mora periodično (primjerice, svakih šest mjeseci) dostavljati regulatornim tijelima, a sadržava nove prijave o sumnjama na nuspojave lijeka.
Posttranslacijska promjena	Modifikacija proteina nakon njegove proizvodnje, a podrazumijeva vezanje molekula ili skupina kao što su fosfati ili ugljikohidrati (šećeri).
Prelazak na drugi lijek (engl. switching)	Kada osoba koja propisuje lijek odluči zamijeniti jedan lijek drugim lijekom s istim terapijskim ciljem.
Protutijela na lijek	Protutijela koja proizvodi imunološki sustav tijela kao reakciju na djelatne tvari (osobito velike molekule poput proteina). Protutijela na lijek mogu umanjiti djelotvornost lijeka ili dovesti do pojave imunoloških reakcija.
Referentni lijek	Biološki lijek odobren u Europskoj uniji koji je kompanija koja razvija bioslični lijek odabrala kao referencu za izravnu usporedbu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti.
Tehnologija rekombinantne DNK	Tehnologija koja uključuje kombiniranje sljedova DNK koji se ne pojavljuju u prirodi, primjerice umetanjem gena za proizvodnju terapijskog proteina.
Usporedivost	Izravna usporedba biosličnog lijeka s njegovim referentnim lijekom kako bi se isključile sve značajne razlike među njima s obzirom na strukturu i funkciju. To se znanstveno načelo redovito upotrebljava kada se uvodi promjena u postupak proizvodnje lijekova dobivenih biotehnološkim postupcima kako bi se osiguralo da promjena ne utječe na sigurnost i djelotvornost lijeka.
Zahtjevi kakvoće	Granice prihvatljivosti za važne standarde kakvoće koje djelatna tvar ili gotovi lijek moraju ispunjavati.
Zamjenjivost (engl. interchangeability)	Odnosi se na mogućnost zamjene jednog lijeka drugim lijekom od kojeg se očekuje da će imati isti klinički učinak.



Europska agencija za lijekove

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

Postavite nam pitanje na www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu