

Bioloģiski līdzīgās zāles ES

Informatīva rokasgrāmata
veselības aprūpes speciālistiem

Sagatavojusi Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) kopā ar Eiropas Komisiju



Saturs

Priekšvārds	2
Kopsavilkums	3
Bioloģiskās zāles: pārskats	5
Bioloģisko zāļu galvenās iezīmes	5
Bioloģiski līdzīgās zāles: definīcija un iezīmes	8
Kāpēc bioloģiski līdzīgās zāles neuzskata par ģenēriskām zālēm	10
Bioloģiski līdzīgu zāļu izstrāde un apstiprināšana ES	12
Spēcīgs tiesiskais regulējums attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm	12
Bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšanas kārtība ES	12
Apstiprināšanai vajadzīgie dati: zinātniski izstrādāts kopums	12
Imunogenitāte	20
Ekstrapolācija	22
Bioloģiski līdzīgu zāļu drošums	24
Vispārēji apsvērumi par bioloģiski līdzīgu zāļu drošumu	24
Visu bioloģisko zāļu, tostarp bioloģiski līdzīgu zāļu, drošuma uzraudzība	24
Izsekojamība: cik svarīga ir bioloģisko zāļu identificēšana pēc tirdzniecības nosaukuma un partijas numura	25
Ziņas, kas ietvertas bioloģiski līdzīgu zāļu izrakstīšanas informācijā un EMA novērtējuma ziņojumos	27
Dati par izrakstīšanu: zāļu apraksts (ZA)	27
Ziņas par bioloģisko līdzību — publicētas novērtējuma ziņojumā	27
Bioloģiski līdzīgu zāļu pieejamības ietekme	28
Savstarpējā aizstājāmība, nomaina un aizvietošana — EMA un dalībvalstu pienākumi	29
Definīcijas	29
EMA un dalībvalstu pienākumi	29
Pacientu informēšana par bioloģiski līdzīgām zālēm	30
ES devums bioloģiski līdzīgu zāļu regulējumā pasaulē	31
Atsauces	32
Saisinājumi	33
Glosārijs	34



Ievads

*Sagatavojis prof. Guido Razi,
EMA izpilddirektors*

Bioloģiskās zāles, ko nereti ražo, izmantojot modernākās biotehnoloģijas, ir mainījušas to pacientu situāciju, kuriem ir dažādas hroniskas slimības, kas bieži vien izraisa invaliditāti. Starp bioloģiskajām zālēm arvien vairāk ir bioloģiski līdzīgo zāļu, proti, zāļu, kas visos būtiskajos aspektos ir ļoti līdzīgas jau apstiprinātām bioloģiskajām zālēm.

ES kā pirmā ieviesa bioloģiski līdzīgo zāļu regulējumu, izveidojot stingru sistēmu to apstiprināšanai un ietekmējot bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādi globālā mērogā. Kopš ES 2006. gadā apstiprināja pirmās bioloģiski līdzīgās zāles, veselības aprūpes speciālisti ir guvuši arvien lielāku pieredzi to izmantošanā. Tagad bioloģiski līdzīgās zāles ir ES pieejamo efektīvo bioloģisko terapiju neatņemama sastāvdaļa un to lietošanu atbalsta piemēroti pacientu aizsardzības pasākumi.

Tā kā veselības aprūpes speciālisti ir tieši iesaistīti pacientu aprūpes organizācijā, ir būtiski, lai viņiem būtu pieejama uzticama informācija par šīm zālēm — kas tās ir un kādi ir to klīniskās izstrādes, apstiprināšanas un drošuma uzraudzības zinātniskie principi. Tāpēc šai rokasgrāmatai ir svarīgs mērķis — sniegt veselības aprūpes speciālistiem informāciju gan par zinātniskajiem, gan reglamentējošiem aspektiem, kas ir bioloģiski līdzīgo zāļu izmantošanas pamatā.



Autori

Šo rokasgrāmatu ir sagatavojusi Eiropas Zāļu aģentūra (EMA), sadarbojoties ar Eiropas Komisiju un zinātniskajiem ekspertiem no ES dalībvalstīm.

Visā šā dokumenta sagatavošanas gaitā ir ņemtas vērā ES veselības aprūpes speciālistu organizāciju atsauksmes un sekots līdzi tam, kāda informācija tām ir vajadzīga.

Kopsavilkums

- ▶ Kopš 2006. gada, kad ES apstiprināja pirmās bioloģiski līdzīgās zāles, ES ir atradusies bioloģiski līdzīgo zāļu regulējuma avangardā. Pēdējos 10 gados pasaules mērogā ES ir apstiprinājusi visvairāk bioloģiski līdzīgo zāļu, uzkrājot vērā ņemamu pieredzi par to izmantošanu un drošumu.
- ▶ Pierādījumi, kas iegūti **vairāk nekā 10 klīniskās pieredzes gados**, liecina, ka bioloģiski līdzīgās zāles, kuras apstiprinājusi EMA, var **droši un efektīvi** izmantot visām apstiprinātajām indikācijām, tāpat kā citas **bioloģiskās zāles**.
- ▶ Bioloģiski līdzīgās zāles ir bioloģiskās zāles, kas ir ļoti līdzīgas citām bioloģiskajām zālēm (tā sauktajām "atsauces zālēm"), kuras ES jau ir apstiprinātas.
- ▶ Tā kā bioloģiski līdzīgās zāles izgatavo, izmantojot dzīvus organismus, tās var nedaudz atšķirties no atsauces zālēm. Šīs nelielās atšķirības nav klīniski nozīmīgas, t. i., **nav paredzamas atšķirības drošuma un efektivitātes ziņā**. Visām bioloģiskajām zālēm piemīt dabiska variabilitāte, un vienmēr tiek veikta stingra kontrole, lai nodrošinātu, ka tas neietekmē zāļu iedarbību vai drošumu.
- ▶ Bioloģiski līdzīgās zāles apstiprina saskaņā ar **tiem pašiem farmaceitiskās kvalitātes, drošuma un efektivitātes standartiem**, kurus piemēro visām ES apstiprinātajām bioloģiskajām zālēm.
- ▶ Bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādes mērķis ir pierādīt bioloģisko līdzību — **augstu līdzības pakāpi struktūras, bioloģiskās aktivitātes un efektivitātes, drošuma un imunogenitātes profila ziņā**.
- ▶ Pierādot bioloģisko līdzību, uz bioloģiski līdzīgajām zālēm var attiecināt drošuma un efektivitātes datus, kas iegūti par atsauces zālēm. Tas ļauj izvairīties no nevajadzīgas tādu klīnisko pētījumu atkārtošana, kas jau ir veikti ar atsauces zālēm.
- ▶ Bioloģiskās līdzības pierādīšana ietver visaptverošus salīdzināmības pētījumus ar atsauces zālēm.
- ▶ Ja bioloģiski līdzīgās zāles ir ļoti līdzīgas atsauces zālēm un to drošums un efektivitāte attiecībā uz vienu terapeitisko indikāciju ir salīdzināmi, drošuma un efektivitātes datus var ekstrapolēt uz citām atsauces zāļu apstiprinātajām indikācijām. **Ekstrapolācija ir jāpamato ar visiem zinātniskajiem pierādījumiem**, kas iegūti salīdzināmības pētījumos (kvalitātes, neklīniskajos un klīniskajos pētījumos).
- ▶ Ekstrapolācija nav jauns jēdziens, bet gan vispāratzīts zinātnisks princips, ko regulāri izmanto gadījumos, kad tiek būtiski izmainīts ražošanas process (piem., ieviešot jaunu zāļu sastāvu) bioloģiskām zālēm, kurām ir vairākas apstiprinātās indikācijas. Vairumā šādu gadījumu klīniskās pārbaudes neatkarīgi visām indikācijām un izmaiņas apstiprina, pamatojoties uz kvalitātes un *in vitro* salīdzināmības pētījumiem.
- ▶ Visas bioloģisko zāļu (tostarp bioloģiski līdzīgo zāļu) indikācijas ir apstiprinātas, pamatojoties uz pamatīgiem zinātniskiem pierādījumiem.
- ▶ Bioloģiski līdzīgo zāļu drošumu uzrauga ar farmakovigilances pasākumiem, tāpat kā jebkuru citu zāļu gadījumā. Nepastāv īpašas drošuma prasības, kas attiektos tikai uz bioloģiski līdzīgām zālēm to atšķirīgās zāļu izstrādes dēļ.

- ▶ Pēdējos 10 gados ES uzraudzības sistēmā attiecībā uz drošumu **nav konstatēts**, ka starp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm pastāvētu kādas **būtiskas atšķirības blakņu veida, smaguma vai biežuma ziņā**.
- ▶ Bioloģiski līdzīgo zāļu radītā konkurence var sniegt labumu ES veselības aprūpes sistēmām, jo ir sagaidāms, ka tā uzlabos pacientu piekļuvi drošām un efektīvām bioloģiskajām zālēm, kuru kvalitāte ir pierādīta.
- ▶ EMA neregulē atsauces zāļu **savstarpējo aizstājamību, nomaīņu un aizvietošanu** ar bioloģiski līdzīgām zālēm. Tas ir ES dalībvalstu kompetencē.



Bioloģiskās zāles: pārskats

Bioloģiskās zāles ("biozāles") satur aktīvās vielas, kas iegūtas no bioloģiska avota, piemēram, dzīvām šūnām vai organismiem. Bioloģiskās zāles plaši izmanto klīniskajā praksē, un daudzos gadījumos tās ir neaizstājamas smagu un hronisku slimību (piem., diabēta, autoimūno slimību un vēža) ārstēšanā.

Bioloģisko zāļu galvenās iezīmes

Vairums šobrīd klīniski izmantoto bioloģisko zāļu satur no proteīniem veidotas aktīvās vielas. To izmērs un struktūras sarežģītība var būt atšķirīga — no vienkāršiem proteīniem, kā insulīns vai augšanas hormons, līdz sarežģītākiem, kā koagulācijas faktori vai monoklonālas antivielas (1. attēls).

Stingri regulēta bioražošana

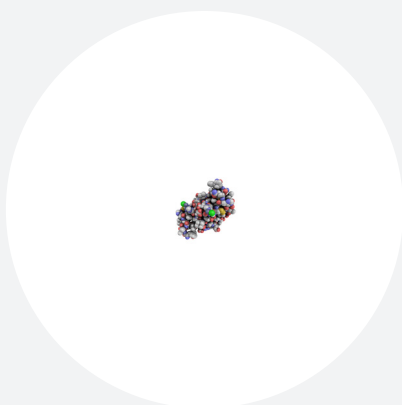
Bioloģisko zāļu ražošana parasti ir sarežģītāka nekā ķīmiski iegūtu molekulu ražošana. Visbiežāk bioloģiskās zāles izgatavo, izmantojot biotehnoloģiju: nereti izmanto sarežģītas

šūnu sistēmas un rekombinantās DNS tehnoloģiju. ES tiesību aktos ir izvirzītas stingras prasības attiecībā uz visu zāļu ražošanu:

- ▶ ES ražotājiem ir jāsaņem ražotāja atļauja, un viņiem ir juridisks pienākums nodrošināt atbilstību labai ražošanas praksei (LRP) — apstiprinātajiem standartiem garantētas kvalitātes zāļu ieguvei.
- ▶ Dalībvalstu regulatorās iestādes ES regulāri pārbauda ražotāju atbilstību LRP prasībām.
- ▶ Ja kāds ražošanas posms notiek ārpus ES, trešo valstu ražotājiem, importētājiem un vairumtirgotājiem ir pienākums ievērot tās pašas stingrās prasības, turklāt arī attiecībā uz viņiem tiek veiktas regulāras pārbaudes.

Attiecībā uz bioloģiskajām zālēm atsevišķas LRP prasības ir pielāgotas, lai ņemtu vērā to specifiku (piem., piemērotu aseptisko metožu izmantošana, dzesēšana un citi uzglabāšanas nosacījumi, stabilitāte, transports).

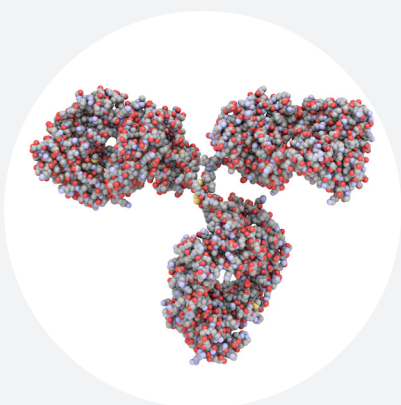
1. attēls. ES apstiprinātajās bioloģiskajās zālēs lietoto proteīnu veidu piemēri



Insulīns
5 808 daltonu



Augšanas hormons
22 000 daltonu



Monoklonāla antiViela
150 000 daltonu

Liela molekulārā struktūra

Salīdzinot ar "mazām" ķīmiskajām vielām, bioloģiskās zāles sastāv no lielām un nereti komplicētām molekulārajām struktūrām. Lai pētītu to fizikāli ķīmiskās un funkcionālās īpašības, piem., molekulāro struktūru, proteīnu modifikācijas un bioloģisko aktivitāti, izmanto sarežģītas analītiskās metodes (piem., peptīdu kartēšanu, masas spektrometriju un šūnu testus).

Piemītošā variabilitātes pakāpe

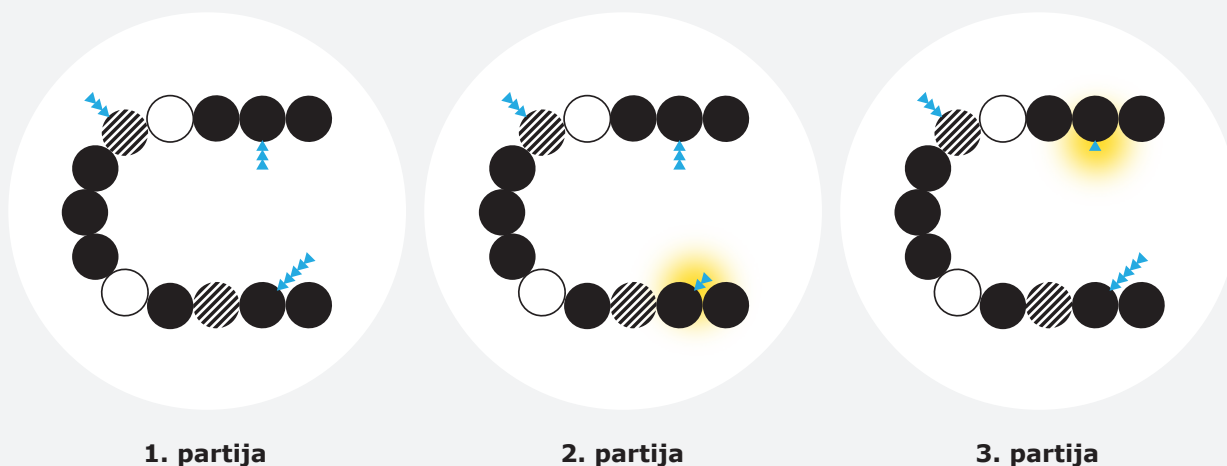
Bioloģiskās zāles producē dzīvi organismi, kas ir dabiski variabli. Tāpēc gatavajās bioloģiskajās zālēs aktīvajai vielai var būt piemītoša neliela variabilitāte ("mikroheterogenitāte"). Lai garantētu konsekventu

drošumu un efektivitāti, šī nelielā variabilitāte nedrīkst pārsniegt pieļaujamās robežas. To panāk, pielāgojot ražošanas procesu, lai nodrošinātu, ka aktīvā viela atbilst specifiskajās noteiktajam vēlamajam diapazonam.

Šo nelielo variabilitāti var novērot starp vienu un to pašu bioloģisko zāļu partijām vai partijas ietvaros (2. attēls), īpaši tad, ja zāļu tirdzniecības laikā tiek mainīti ražošanas procesi (piem., palielinot ražošanas apjomu). Vienmēr piemēro stingru kontroli, lai nodrošinātu, ka, neraugoties uz variabilitāti, tiek panākts pastāvīgums starp partijām un atšķirības neietekmē drošumu vai efektivitāti. Praksē, ja izmanto vienu un to pašu ražošanas procesu, variabilitāte (vienas partijas ietvaros vai starp partijām) ir ļoti zema.

2. attēls. Dažādu bioloģisko zāļu partiju variabilitātes piemērs

Secīgas vienu un to pašu bioloģisko zāļu partijas var uzrādīt nelielu variabilitāti (dzeltenais ēnojums) pieņemamās robežās, piem., glikozilācijas procesā (proteīnam piesaistītās cukuru molekulas, apzīmētas ar maziem, ziliem trīsstūrīšiem). Aminoskābju sekvenca (apzīmēta ar apliem) un proteīna bioloģiskā aktivitāte paliek nemainīga visās partijās, pat ja ieviešas šīs nelielās atšķirības cukuru ķēdēs.



Stingra bioloģisko zāļu kvalitātes kontrole

Visu ES apstiprināto zāļu (bioloģisko un nebioloģisko) kvalitāte ir rūpīgi pierādīta. Bioloģisko zāļu gadījumā tas ietver šo zāļu specifisko fizikāli ķīmisko īpašību, bioloģiskās aktivitātes, tīrības, sterilitātes un stabilitātes izpēti, lai nodrošinātu, ka pirms partiju laišanas tirzniecībā tās atbilst visiem standartiem.

Visām bioloģiskajām zālēm piemīt dabiska variabilitāte, un ražošanas procesā vienmēr tiek veikta stingra kontrole, lai nodrošinātu, ka tā neietekmē zāļu iedarbību vai drošumu.

Iespējamā imunogenitāte

Imūnsistēma spēj atpazīt svešus proteīnus un reaģēt uz tiem. Parasti bioloģiskās zāles imūnreakciju neizraisa vai izraisa tikai nelielu imūnreakciju (piem., antivielu pārejošu attīstību). Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamas reakcijas (piem., ar infūziju saistītas reakcijas vai reakcijas injekcijas vietā) parasti nav smagas. Taču retos gadījumos imūnreakcija pret bioloģiskajām zālēm var būt smaga un dzīvībai bīstama.

Antivielas pret bioloģiskajām zālēm ("pretzāļu antivielas" jeb "PZA") var arī neitralizēt zāļu darbību un samazināt to efektivitāti. Tāpēc ir jāizvērtē visu bioloģisko zāļu iespējamā imunogenitāte.

Bioloģiski līdzīgās zāles: definīcija un iezīmes

Bioloģiski līdzīgas zāles ("biolīdzinieks") ir zāles, kas ir ļoti līdzīgas citām bioloģiskajām zālēm (tā sauktajām atsauces zālēm), kuras ES jau tiek tirgotas^{1, 2}. Uzņēmumi var tirgot apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles pēc tam, kad ir beidzies atsauces zāļu tirgus aizsardzības periods (pēc 10 gadiem).

Tā kā bioloģiski līdzīgās zāles ir bioloģisku zāļu paveids, tām piemīt visas tās pašas iezīmes, kas bioloģiskajām zālēm.

Bioloģiskā avota dabiskās variabilitātes un katra ražotāja unikālā ražošanas procesa dēļ starp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm var būt nelielas atšķirības (sk. 1. tabulu un 3. attēlu). Ražošanas procesā vienmēr tiek veikta stingra kontrole, lai nodrošinātu, ka nelielās atšķirības neietekmē zāļu iedarbību vai drošumu. Tāpēc šīm atšķirībām nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz drošumu vai efektivitāti.

1. tabula. Bioloģiski līdzīgo zāļu īpašās iezīmes

Ļoti līdzīgas atsauces zālēm	Bioloģiski līdzīgo zāļu fizikālās, ķīmiskās un bioloģiskās īpašības ir ļoti līdzīgas atsauces zāļu īpašībām. Tās var nedaudz atšķirties no atsauces zāļu īpašībām, taču atšķirības nav klīniski nozīmīgas drošuma vai efektivitātes ziņā.
Nav klīniski nozīmīgu atšķirību salīdzinājumā ar atsauces zālēm	Nav sagaidāmas atšķirības klīniskās veiktspējas ziņā. Klīniskie pētījumi, uz kuriem tiek balstīta bioloģiski līdzīgo zāļu apstiprināšana, apstiprina, ka jebkādas atšķirības neietekmē to drošumu un efektivitāti.
Bioloģiski līdzīgo zāļu variabilitāte ir stingri noteiktās robežās	Neliela variabilitāte ir pieļaujama tikai tad, ja zinātniskie pierādījumi liecina, ka tā neietekmē bioloģiski līdzīgo zāļu drošumu un efektivitāti. Bioloģiski līdzīgo zāļu variabilitātes pieļaujamā amplitūda ir tāda pati, kāda ir pieļaujama starp atsauces zāļu partijām. To sasniedz ar uzticamu ražošanas procesu, kas nodrošina pierādītu kvalitāti visām zāļu partijām.
Tādi paši stingri kvalitātes, drošuma un efektivitātes standarti	Bioloģiski līdzīgās zāles apstiprina saskaņā ar tiem pašiem stingrajiem kvalitātes, drošuma un efektivitātes standartiem, kas piemērojami jebkurām citām zālēm.

Ja aktīvā viela ir proteīns, gan bioloģiski līdzīgām zālēm, gan atsauces zālēm ir jā satur tas pats proteīns (t. i., aminoskābju sekvenca) un jābūt ar tādu pašu "3D" struktūru (proteīna izlocījumu). Aminoskābju sekvenca un izlocījums ir galvenie faktori, kas nosaka bioloģisko aktivitāti, kurai jābūt vienādei gan bioloģiski līdzīgo zāļu, gan atsauces zāļu gadījumā.

Attiecībā uz gatavajām zālēm — gan bioloģiski līdzīgām zālēm, gan atsauces zālēm — ir jābūt vienādām zāļu devām un ievadīšanas veidam.

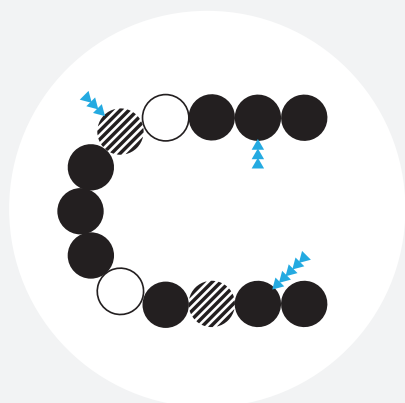
Var būt pieļaujamas nelielas atšķirības, ja tās neietekmē drošumu un efektivitāti, — piem., zāļu sastāva (piem., dažādas palīgvielas), zāļu formas (piem., pulveris šķīduma pagatavošanai vai gatavs injekciju šķīdums) un ievadīšanas ierīces (piem., ievadīšanas pildspalvveida šjirces veids) atšķirības.

Pašlaik izteiktam vairumam ES apstiprināto bioloģiski līdzīgo zāļu aktīvās vielas ir proteīni.

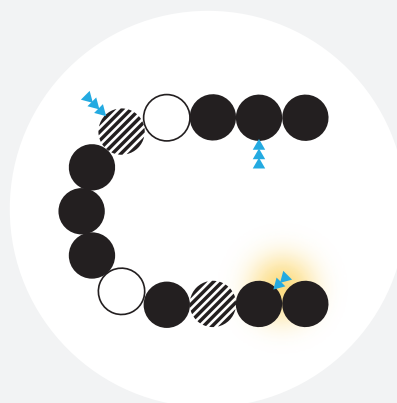
2. tabulā ir uzskaitītas to bioloģisko zāļu grupas, kurām ES ir apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles.

3. attēls. Bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu variabilitāte piemērs

Bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu variabilitāte (dzeltenais ēnojums) ir pielīdzināma tai, kāda varētu piemist dažādām vienu un to pašu bioloģisko zāļu partijām (2. attēls). Neliela variabilitāte, piem., glikozilācijā (attēlota ar maziem, ziliem trīsstūrīšiem), ir pieļaujama, bet proteīna aminoskābju sekvenca (apļi) un bioloģiskā aktivitāte ir vienāda.



Atsauces zāles



Bioloģiski līdzīgās zāles

2. tabula. Bioloģisko zāļu grupas, kurām ES pašlaik ir apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles

Bioloģisko zāļu grupas	ES apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles (09/2019)
Polisaharīdi	
Mazas molekulmasas heparīni	▶ Enoksaparīna nātrija sāls
Proteīni	
Augšanas faktori	▶ Epoetīns ▶ Filgrastīms ▶ Pegfilgrastīms
Hormoni	▶ Folitropīns alfa ▶ Glargīna insulīns ▶ Somatropīns (augšanas hormons) ▶ Teriparatīds ▶ Lispro insulīns
Sapludinātie proteīni	▶ Etanercepts

Bioloģisko zāļu grupas	ES apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles (09/2019)
Proteīni	
Monoklonālās antivielas	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumabs ▶ Infliksimabs ▶ Rituksimabs ▶ Bevacizumabs ▶ Trastuzumabs

Kāpēc bioloģiski līdzīgās zāles neuzskata par ģenēriskām zālēm

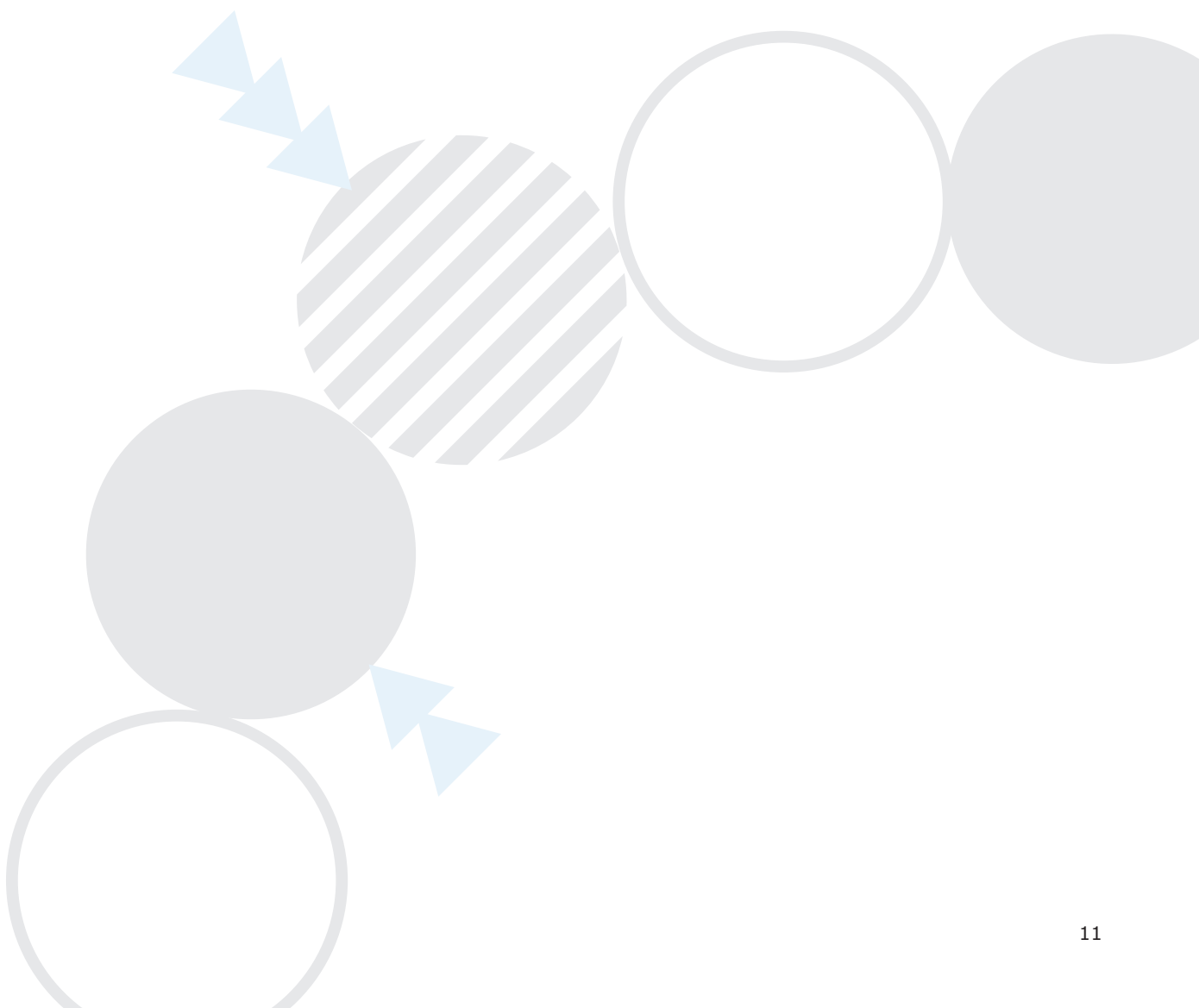
Bioloģiski līdzīgās zāles neuzskata par bioloģisko zāļu ģenērikiem. Tas galvenokārt ir tāpēc, ka dabiskā variabilitāte un sarežģītākais bioloģisko zāļu ražošanas process neļauj precīzi replicēt molekulāro mikroheterogenitāti.

Tāpēc tirdzniecības atļaujas saņemšanai bioloģiski līdzīgām zālēm nepieciešams veikt vairāk pētījumu nekā ģenērisko zāļu gadījumā, lai nodrošinātu, ka nelielās atšķirības neietekmē drošumu vai efektivitāti. Tālāk 3. tabulā ir salīdzināts ģenērisko zāļu un bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādes process un īpašības.

3. tabula. Ģenērisko zāļu un bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādes procesa un īpašību salīdzinājums

Ģenēriskās zāles	Bioloģiski līdzīgās zāles
Parasti ražo ķīmiskās sintēzes ceļā	Iegūst no bioloģiska avota
Parasti ir iespējams iegūt tieši tādu pašu molekulu	Tā kā tiek izmantotas unikālas bioražošanas metodes un pastāv dabiska bioloģiskā variabilitāte, molekulu ir iespējams reproducēt ar augstu līdzības pakāpi
Lielākoties mazākas, vieglāk raksturojamas molekulas	Parasti lielākas, strukturāli sarežģītākas molekulas, kuru raksturošanai vajadzīgas vairākastehnoloģijas
Visaptverošas datu prasības attiecībā uz farmaceitisko kvalitāti	Visaptverošas datu prasības attiecībā uz farmaceitisko kvalitāti, kā arī papildu kvalitātes pētījumi, kuros salīdzina bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu struktūru un bioloģisko aktivitāti
Izstrāde, kuras pamatā ir bioekvivalences pierādīšana (t. i., ka ģenēriskās un atsauces zāles līdzīgos apstākļos organismā aktīvo vielu izdala vienādā ātrumā un apmērā)	Izstrāde, kuras pamatā ir bioloģiskās līdzības pierādīšana, izmantojot salīdzināmības pētījumus (bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu visaptveroša tieša salīdzināšana, lai pierādītu augstu līdzības pakāpi attiecībā uz ķīmisko struktūru, bioloģisko funkciju, efektivitāti, drošumu un imunogenitāti)

Ģenēriskās zāles	Bioloģiski līdzīgas zāles
Nepieciešamie klīniskie dati ir galvenokārt farmakokinētiskas bioekvivalences pētījumi	Papildus salīdzinošiem farmakokinētikas (FK) un farmakodinamikas (FD) pētījumiem var būt nepieciešami dati par drošumu un efektivitāti, īpaši attiecībā uz sarežģītākām bioloģiskajām zālēm
Bez papildu klīniskajiem datiem var piešķirt visas indikācijas, kas ir apstiprinātas atsauces zālēm, pamatojoties uz pierādīto bioekvivalenci	Efektivitāte un drošums ir jāpamato attiecībā uz katru indikāciju. Taču apstiprinoši bioloģiski līdzīgo zāļu klīniskie pētījumi parasti nav nepieciešami katrai atsauces zāļu indikācijai. Pēc bioloģiskās līdzības pierādīšanas datus iespējams ekstrapolēt uz citām indikācijām, ja pieejamie zinātniskie pierādījumi attiecas uz visiem konkrētajiem šo indikāciju aspektiem



Bioloģiski līdzīgu zāļu izstrāde un apstiprināšana ES

Spēcīgs tiesiskais regulējums attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm

Uz zāļu apstiprināšanu ES attiecas visaptverošs tiesiskais regulējums, kura ietvaros 2004. gadā tika iedibināta īpaša bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšanas kārtība. ES ir celmlauzis bioloģiski līdzīgu zāļu regulējuma jomā kopš pirmo bioloģiski līdzīgo zāļu (augšanas hormona somatropīna) apstiprināšanas 2006. gadā. Kopš tā laika ES ir apstiprinājusi visvairāk bioloģiski līdzīgo zāļu visā pasaulē un tātad ir ieguvusi visplašāko pieredzi par to lietojumu un drošumu.

Gadu gaitā EMA ir izdevusi zinātniskas vadlīnijas, lai palīdzētu izstrādātājiem nodrošināt atbilstību stingrajām bioloģiski līdzīgo zāļu apstiprināšanas prasībām. Šīs vadlīnijas ir tikušas aktualizētas, lai atspoguļotu biotehnoloģiju un analītisko zinātņu straujo progresu, un tajās ir ņemta vērā arvien lielākā pieredze klīniskā lietojuma jomā.

Pēdējos 10 gados uzkrātā kompetence ir ļāvusi ES reglamentējošām iestādēm apvienot sākotnējo, uz zinātņi balstīto koncepciju un uz pieredzi balstītās zināšanas. Tas ir palīdzējis attīstīt pašreizējās apstiprināšanas prasības.

Bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšanas kārtība ES

Visas zāles, kas ražotas, izmantojot biotehnoloģiju, kā arī zāles, kas paredzētas specifiskām indikācijām (piem., vēža, neirodeģeneratīvu un autoimūnu slimību ārstēšanai), ES ir jāapstiprina ar EMA starpniecību (tā sauktajā "centralizētajā procedūrā"). Teju visas bioloģiski līdzīgās zāles, kuru lietošana ir apstiprināta ES, ir apstiprinātas centralizēti, jo to ražošanā tiek izmantotas biotehnoloģijas. Dažas bioloģiski līdzīgās zāles var tikt apstiprinātas dalībvalstu līmenī, piemēram, daži mazas molekulas heparīni, kas iegūti no cūku zarnu gļotādām.

Kad uzņēmums EMA pieprasa tirdzniecības atļauju, datus novērtē EMA zinātniskās komitejas — Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) un Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) —, kā arī ES eksperti bioloģisko zāļu jomā (Bioloģisko zāļu darba grupa) un bioloģiski līdzīgo zāļu jomas speciālisti (Bioloģiski līdzīgo zāļu darba grupa).

EMA veiktās novērtēšanas rezultātā tiek sagatavots zinātnisks atzinums, kuru nosūta Eiropas Komisijai, kas pēc tam piešķir atļauju tirdzniecībai ES mērogā.

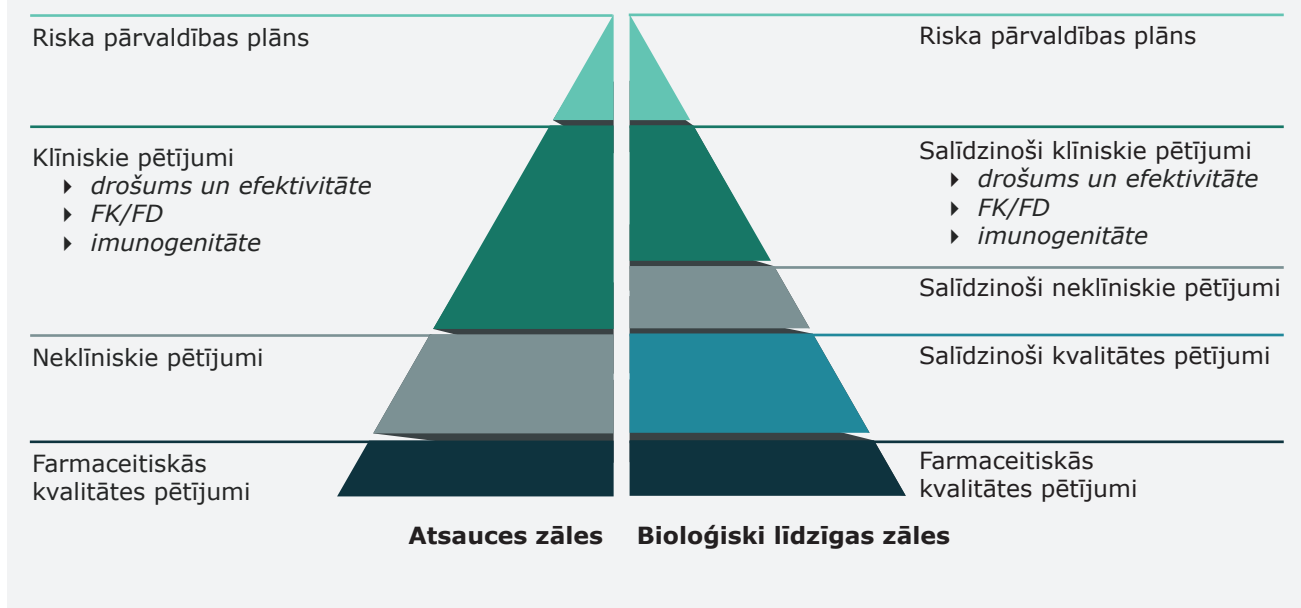
Apstiprināšanai vajadzīgie dati: zinātniski izstrādāts kopums

Zāles apstiprina tad, kad pētījumos par to farmaceitisko kvalitāti, drošumu un efektivitāti tiek pārlicinoši pierādīts, ka ieguvumi no zāļu lietošanas ir lielāki par saistītajiem riskiem ("pozitīva ieguvumu un riska attiecība"). Bioloģiskajām zālēm, kuras satur jaunu aktīvo vielu, pozitīvu ieguvumu un riska attiecību nosaka, pamatojoties galvenokārt uz apstiprinošos pētījumos ar cilvēkiem iegūtiem pierādījumiem par drošumu un efektivitāti (sk. 4. attēlu), tos papildinot ar pārlicinošiem datiem par farmaceitisko kvalitāti, kā arī ar neklīniskiem datiem.

Attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm pozitīvu ieguvumu un riska attiecību pamato, pierādot bioloģisko līdzību, t. i., to, ka aktīvā viela ir ļoti līdzīga atsauces zāļu aktīvajai vielai (sk. 4. attēlu). To panāk, veicot visaptverošus salīdzināmības pētījumus ar atsauces zālēm (sk. 5. attēlu) un balstoties uz pārlicinošiem datiem par farmaceitisko kvalitāti. Pierādot lielu līdzību ar atsauces zālēm, uz bioloģiski līdzīgām zālēm lielā mērā var attiecināt efektivitātes un drošuma pieredzi, kas gūta ar atsauces zālēm.

Pārskats par bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādi salīdzinājumā ar atsauces zāļu izstrādi ir sniegts 4. tabulā.

4. attēls. Bioloģiski līdzīgu zāļu un atsauces zāļu apstiprināšanai nepieciešams dati: salīdzinājums



Neklīniskie un klīniskie dati, kas vajadzīgi, lai apstiprinātu bioloģiski līdzīgas zāles, atšķiras no datiem, kas vajadzīgi tādu bioloģisko zāļu gadījumā, kuras satur jaunu aktīvo vielu.

Tas tā ir tāpēc, ka, pierādot bioloģisko līdzību, uz bioloģiski līdzīgām zālēm attiecina efektivitātes un drošuma pieredzi, kas gūta ar atsauces zālēm.

4. tabula. Pārskats par bioloģiski līdzīgu zāļu izstrādi salīdzinājumā ar atsauces zāļu izstrādi

Bioloģiskās zāles ar jaunu aktīvo vielu (piem., atsauces zāles)	Bioloģiski līdzīgas zāles
Nav iepriekšēju zināšanu par drošumu un efektivitāti.	Balstās uz zināšanām par drošumu un efektivitāti, kas iegūtas, gadu gaitā klīniski izmantojot atsauces zāles.
Izstrādes mērķis ir tieši pierādīt drošumu un efektivitāti pacientiem.	Izstrādes mērķis ir pierādīt salīdzināmu drošumu un efektivitāti, pierādot bioloģisko līdzību.
Salīdzināmības pētījumi tikai saistībā ar ražošanas procesa izmaiņām izstrādes gaitā (piem., lielāku partiju ražošana klīniskajām pārbaudēm).	Visaptveroši salīdzināmības pētījumi ar atsauces zālēm.
Pilnīgi neklīniskie dati (farmakoloģiskie un toksikoloģiskie).	Neklīnisko datu apmēru nosaka kvalitātes pētījumu rezultāti.
Konvencionāli klīniskie pētījumi, ar kuriem pierāda efektivitāti un drošumu attiecībā uz visām pieprasītajām terapeitiskajām indikācijām.	Salīdzinoši klīniskie pētījumi, lai izslēgtu klīniski nozīmīgas atšķirības.
Pārbaudes plānotas galvenokārt tā, lai salīdzinātu ar placebo vai pašreizējo terapijas standartu, izmantojot "stingrus" beigupunktus (piem., ilgtermiņa iznākums, mirstība, strukturāli bojājumi) un attiecīgo pacientu populāciju, lai pierādītu ieguvumus.	Pārbaudes plānotas galvenokārt tā, lai parādītu klīnisko līdzvērtību ar atsauces zālēm, izmantojot sensitīvus beigupunktus populācijā, kurā var konstatēt ar zālēm saistītas klīniskās veiktspējas atšķirības.
Pozitīvu ieguvumu un riska attiecību galvenokārt pierāda, balstoties uz pētījumiem, ar kuriem nosaka drošumu un efektivitāti mērķpopulācijā.	Pozitīvas ieguvumu un riska attiecības pamatā ir bioloģiskās līdzības pierādīšana (izmantojot salīdzināmības pētījumus).

Vienādi farmaceitiskās kvalitātes standarti visām zālēm

Uzņēmumiem, kas ES izstrādā zāles, tostarp bioloģiski līdzīgas zāles, ir jāpierāda, balstoties uz lielu datu kopumu, ka zāles tiek ražotas saskaņā ar noteiktajiem standartiem un ir piemērotas to paredzētajam klīniskajam lietojumam (tā sauktā "farmaceitiskā kvalitāte").

Pētījumos, kuros pierāda farmaceitisko kvalitāti, ir jāiegūst detalizētas ziņas par:

- ▶ strukturālo raksturojumu un citām fizikāli ķīmiskajām īpašībām,
- ▶ tīrību (ir jākontrolē ražošanas procesa atlieku klātbūtne, kas nedrīkst pārsniegt pieņemamos līmeņus),
- ▶ bioloģisko aktivitāti,
- ▶ palīgvielām un izejvielām,
- ▶ stiprību un sastāvu,
- ▶ ražošanas procesa kontroli (lai nodrošinātu, ka aktīvā viela un gatavais produkts atbilst tehniskajā specifikācijā noteiktajiem pieņemamajiem diapazoniem),
- ▶ aktīvās vielas un gatavā produkta stabilitāti to uzglabāšanas laikā pie noteiktajiem uzglabāšanas nosacījumiem.

Salīdzināmības pētījumi — bioloģiski līdzīgu zāļu izstrādes stūrakmens

Bioloģiski līdzīgu zāļu izstrāde lielā mērā ir atkarīga no tā sauktajiem "salīdzināmības pētījumiem", ar ko nosaka minēto zāļu bioloģisko līdzību ar atsauces zālēm. Šie pētījumi ietver bioloģiski līdzīgu zāļu un atsauces zāļu tiešu, visaptverošu salīdzināšanu (5. attēls).

Salīdzināmību nosaka pakāpeniskā procesā, kas ir individuāli pielāgots konkrētajam produktam (5. attēls); sākotnējos kvalitātes salīdzināmības

pētījumus¹ (1. solis) izmanto, lai noskaidrotu, kāda apmēra un veida neklīniskie (2. solis) un klīniskie pētījumi² (3. solis) nepieciešami nākamajā izstrādes posmā, ar mērķi izslēgt klīniskās veiktspējas atšķirības starp bioloģiski līdzīgām zālēm un atsauces zālēm.

Salīdzināmība ir reglamentējošās zinātnes vispāratzīts zinātnisks princips: visaptverošos salīdzinošos kvalitātes pētījumos tiek pierādīts, ka fizikāli ķīmiskās īpašības un bioloģiskā aktivitāte ir ļoti līdzīga.

Salīdzinošie klīniskie un neklīniskie pētījumi, ar kuriem pamato bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšanu, izslēdz atšķirības, kas varētu ietekmēt zāļu drošumu un efektivitāti.

1. solis. Salīdzinoši kvalitātes pētījumi

In vitro pētījumos salīdzina proteīna struktūru un bioloģisko funkciju, izmantojot sensitīvus paņēmienus, ar kuriem var identificēt nelielas, bet klīniski nozīmīgas atšķirības starp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm. Šiem pētījumiem piemīt daudz augstāka jutība šādu atšķirību noteikšanā nekā klīniskajiem pētījumiem, jo klīnisko pētījumu dalībniekiem ir raksturīga variabilitāte. Atšķirības, kas var ietekmēt klīnisko drošumu, efektivitāti vai imunogenitāti ir jāpēta papildus (piem., salīdzinošos neklīniskos vai klīniskos pētījumos, sk. 2. un 3. soli).

2. solis. Salīdzinoši neklīniskie pētījumi

Šie pētījumi ietver *in vitro* farmakodinamikas pētījumus, kuros pēta sasaistīšanos un

fizioloģisko mērķu aktivēšanu (vai inhibēšanu), kā arī tūlītēju fizioloģisko ietekmi uz šūnām.

In vivo farmakodinamikas pētījumus (izpētes dzīvnieku modeļos) veic tikai tad, ja nav piemērota *in vitro* modeļa. *In vivo* toksikoloģiskie pētījumi ir vajadzīgi tikai noteiktos gadījumos, piemēram, ja bioloģiski līdzīgās zāles ražo jauna veida šūnā vai organismā, vai arī ja to sastāvā ietilpst jaunas, iepriekš neizmantotas palīgvielas.

3. solis. Salīdzinoši klīniskie pētījumi

To pētījumu mērķis, kurus veic ar cilvēkiem, nav pierādīt drošumu un efektivitāti pacientiem, jo tas jau ir noteikts attiecībā uz atsauces zālēm. Klīniskās pārbaudes ir pielāgotas tam, lai apstiprinātu bioloģisko līdzību un atbildētu uz jautājumiem, kuri varētu vēl nebūt atrisināti iepriekš veiktajos analītiskajos vai funkcionālajos pētījumos.

5. attēls. Bioloģiski līdzīgo zāļu izstrāde ir salīdzinoša un noris pakāpeniski



Bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšana balstās uz esošajiem zinātniskajiem datiem par atsauces zāļu drošumu un efektivitāti, kas iegūti to klīniskās lietošanas gaitā, tāpēc ir nepieciešams mazāk klīnisko datu.

No zinātniskā un reglamentējošā viedokļa nav nepieciešams pilnībā atkārtot atsauces zāļu klīniskās izstrādes programmu. Tas nozīmē, ka pacienti un veseli brīvprātīgie netiek pakļauti nevajadzīgiem klīniskajiem pētījumiem.

Salīdzināmība — zinātnisks princips, ko parasti izmanto, kad tirgū esošu zāļu ražošanas procesā tiek ieviestas izmaiņas

Salīdzināmība nav jauns reglamentēšanas jēdziens, bet gan vispāratzīts zinātnisks princips, ko jau desmitiem gadu lieto, ražojot zāles ar

biotehnoloģijām^{3,4,5}. Uzņēmumi, kas ražo bioloģiskās zāles, produkta tirdzniecības mūža laikā mēdz vairākkārt pielāgot vai uzlabot ražošanas procesu (piem., palielinot ražošanas apmēru). Partiju salīdzināšana pirms un pēc ražošanas izmaiņu ieviešanas nodrošina konsekveni, lai nerastos drošuma un efektivitātes izmaiņas.

Ražošanas procesa izmaiņas vienmēr ir jāapstiprina reglamentējošām iestādēm. Tas, kādā apmērā pēc izmaiņu ieviešanas bioloģisko zāļu ražošanas procesā būs nepieciešami salīdzināmības pētījumi, ir atkarīgs no paredzamās ietekmes uz zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti. Visbiežāk ir pietiekami, ka tiek iegūti analītiskie un funkcionālie dati, un nav jāveic klīniskie pētījumi, kuros pierāda drošumu un efektivitāti (5. tabula, 1. un 2. scenārijs). Klīniskie pētījumi ir nepieciešamas tikai tad, ja ir sagaidāma ietekme uz drošumu un efektivitāti (3. scenārijs).

5. tabula. Salīdzināmības pētījumi, kas jāveic pēc izmaiņu ieviešanas tādu zāļu ražošanas procesā, kuras ražo ar biotehnoloģiju

Ražošanas izmaiņu veids	Paredzamā ietekme	Nepieciešamie salīdzināmības pētījumi
1. Nelielas izmaiņas (piem., papildus ieviesta sensitīvāka testēšanas metode aktīvās vielas raksturošanai)	Neietekmē zāļu farmaceitisko kvalitāti (neietekmē produkta specifiskāciju)	Ierobežoti fizikāli ķīmiskie pētījumi, kuros salīdzina partijas pirms un pēc izmaiņu ieviešanas
2. Nozīmīgas izmaiņas (piem., izmaiņas aktīvās vielas ražošanā izmantotajā šūnu sistēmā)	Var ietekmēt produkta īpašības vai specifiskāciju, taču nav paredzams, ka ietekmēs drošumu vai efektivitāti	Visaptveroši fizikāli ķīmiski un funkcionāli <i>in vitro</i> pētījumi
3. Lielas izmaiņas (piem., noteiktas zāļu sastāva izmaiņas)	Var ietekmēt drošumu vai efektivitāti	Visaptveroši fizikāli ķīmiskie pētījumi un <i>in vitro</i> funkcionālie pētījumi, kurus pēc nepieciešamības papildina ar neklīniskiem un klīniskiem pētījumiem

Lielākās daļas tirgū laisto plaši izmantoto bioloģisko zāļu ražošanas procesi ir vairākkārt mainījušies, kā rezultātā nereti rodas nelielas atšķirības no sākotnēji apstiprinātās zāļu versijas vai no apstiprināšanai izmantotajos klīniskajos pētījumos izmantotās versijas.

Reglamentējošās iestādes ir uzkrājušas plašu pieredzi, kas ļauj secināt, ka šādas atšķirības neietekmē zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti.

Salīdzinošo pētījumu mērķis ir pierādīt bioloģisko līdzību un klīnisko veikspēju

Bioloģiski līdzīgo zāļu salīdzinājums ar atsauces zālēm ietver plašus salīdzināmības pētījumus, kuros novērtē jebkādu iespējamo ietekmi uz drošumu un efektivitāti. Šāda pieeja ir pielīdzināma situācijām, kad tiek ieviestas lielas izmaiņas tādu zāļu ražošanas procesā, ko ražo ar biotehnoloģiju (3. scenārijs 5. tabulā).

Bioloģiski līdzīgo zāļu klīniskajiem pētījumiem nav jāietver visi apstiprinošie pētījumi, kas veikti ar atsauces zālēm, lai pierādītu to drošumu un efektivitāti cilvēkiem.

Salīdzinošie klīniskie pētījumi ir īpaši plānoti, lai varētu izslēgt klīniski nozīmīgas drošuma un efektivitātes atšķirības starp bioloģiski līdzīgām zālēm un atsauces zālēm un lai apstiprinātu bioloģisko līdzību.

Attiecībā uz salīdzinošo klīnisko pētījumu plānu ir jāņem vērā vairāki būtiski aspekti:

- ▶ Šo pētījumu mērķis ir izslēgt potenciālas ar zālēm saistītas atšķirības, kas varētu ietekmēt farmakokinētiku (FK), efektivitāti vai drošumu, tai skaitā imunogenitāti.

- ▶ FK pētījumi ir jāveic viendabīgā un sensitīvā populācijā (veseli brīvprātīgie vai pacienti), lai identificētu jebkādas iespējamās atšķirības starp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm. Veselus brīvprātīgos var iesaistīt, ja viņi pārstāv vispiemērotāko populāciju šādu atšķirību atklāšanai un nav bažu par zāļu toksicitāti.

- ▶ Lai salīdzinātu farmakoloģisko iedarbību, ir jāizvēlas sensitīvs beigupunkts, kas ļauj konstatēt zālēm specifiskas atšķirības.

- ▶ Ja iespējams un ja tas ir būtiski attiecībā uz zāļu klīnisko iedarbību, var izmantot farmakodinamiskās aktivitātes mērīšanas beigupunktus ("FD beigupunkti"). Daudzās situācijās šie beigupunkti daudz sensitīvāk nekā klīniskie iznākumi ļauj identificēt potenciālās atšķirības starp bioloģiski līdzīgām zālēm un atsauces zālēm. FD beigupunkti parasti ir balstīti uz laboratoriskiem testiem. Piemēri:

- ▶ bioloģiski līdzīgiem insulīniem — glikozes infūzijas ātrums glikozes stāvokļa uzturēšanas pētījumā (nevis HbA1c mērījumi vai diabēta ilgtermiņa sekas);
- ▶ bioloģiski līdzīgam granulocītu koloniju stimulētājfaktoram — absolūtais neitrofilu skaits (nevis smagu infekciju skaits);
- ▶ bioloģiski līdzīgam folikulu stimulētāj hormonam — oocītu skaits, kas iegūts *in vitro* apaugļošanā (nevis grūtniecības vai dzīvi piedzimušie bērni).

- ▶ Ja nav piemērotu FD beigupunktu, parasti ir jāveic klīniskās efektivitātes pētījums, kurā bioloģiski līdzīgās zāles salīdzina ar to atsauces zālēm. Šim pētījumam ir jābūt pietiekama izmēra, nejaušinātam, ar paralēlām grupām, vēlams, dubultaklam, un tajā ir jāizmanto efektivitātes beigupunkti.

- ▶ Vēlams, lai šie beigupunkti atainotu zāļu farmakoloģisko aktivitāti un lai tos mazāk ietekmētu ar pacientu vai slimību saistīti faktori.
- ▶ Primārajam efektivitātes beigupunktam ir jāizvēlas piemērotas līdzvērtīguma

robežvērtības. Šīs robežvērtības nosaka, ņemot vērā datus par atsauces zāļu efektivitāti, kā arī klīniskus spriedumus. Līdzvērtīguma robežvērtības nosaka konkrētai pētītai indikācijai, un tās ir atkarīgas no izvēlēta beigupunkta. Tām ir jāatspoguļo vislielākā efektivitātes atšķirība, kurai nebūtu ietekmes klīniskajā praksē; tādējādi terapeitiskās atšķirības šajās robežās būtu pieļaujamas, jo tās nebūtu klīniski nozīmīgas. Līdzvērtīguma robežvērtības noteikšanas principi neattiecas tikai uz bioloģiskās līdzības testēšanu vien – tos regulāri izmanto klīniskajos pētījumos,

salīdzinot iespējamās ārstēšanas alternatīvas vai salīdzinot vienas un tās pašas zāles pirms un pēc tādu ražošanas izmaiņu ieviešanas, kurām varētu būt klīniska ietekme³.

- ▶ Tāpat kā visu klīnisko pētījumu gadījumā ir jāievēro likuma prasības (piem., laba klīniskā prakse).

Apstiprināšanai vajadzīgo klīnisko pētījumu apmērs ir atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp tiem, kas uzskaitīti 6. tabulā.

6. tabula. Faktori, kas ietekmē apstiprināšanai vajadzīgo klīnisko pētījumu skaitu un veidus

Izšķirošais faktors	Iemesls nepieciešamo datu apjoma/veida atšķirībām
Molekulas sarežģītība un pieejamie salīdzināmības dati	Tādu vienkāršāku molekulu gadījumā, kuru darbība ir vispārāzīta (piem., filgrastīms), un tad, ja ir pieejami pārlicinoši salīdzinošie dati par kvalitāti, var būt pietiekami salīdzināt bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu ietekmi FK un FD pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem. Attiecībā uz lielākām molekulām (piem., monoklonālām antivielām), pat ja kvalitāte ir noturīga un ir pieejami <i>in vitro</i> salīdzināmības dati, parasti ir jāveic arī salīdzinošs pētījums ar pacientiem, izmantojot konvencionālu klīniskās efektivitātes beigupunktu.
Ar efektivitāti korelējoša FD beigupunkta pieejamība	Parasti konvencionāli klīniskās efektivitātes beigupunkti nav nepieciešami, ja FD beigupunkts korelē ar klīnisko ieguvumu.
Bažas par atsauces zāļu vai zāļu grupas drošumu	Datus par drošumu apkopo klīniskās izstrādes programmas laikā, tostarp FK un FD pētījumos. Datu apjoms parasti ir atkarīgs no tā, kādas un cik smagas ir bažas par atsauces zāļu drošumu. Principā, ja funkcionālie, analītiskie, FK, FD un efektivitātes salīdzināmības dati ir pārlicinoši, paredzamais ar farmakoloģisko iedarbību saistīto blakusparādību biežums bioloģiski līdzīgām zālēm un atsauces zālēm parasti ir līdzīgs.

Izšķirošais faktors	Iemesls nepieciešamo datu apjoma/veida atšķirībām
Imunogenitātes potenciāls	Pirmais solis imunogenitātes potenciāla novērtēšanā ir analītisko pētījumu veikšana. Parasti tam papildus ir vajadzīgi arī klīniskie dati par imunogenitāti; ar dzīvniekiem veikto pētījumu vērtība, prognozējot cilvēku imūnreakciju, parasti ir ierobežota.
Iespēja ekstrapolēt uz citām indikācijām	<p>Attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm var apstiprināt atsauces zāļu indikācijas arī tad, ja nav ar bioloģiski līdzīgām zālēm iegūtu, specifisku klīnisko datu ("indikāciju ekstrapolācija"). Tas ir pieņemami, ja visi no salīdzināmības pētījumiem pieejamie zinātniskie pierādījumi liecina par bioloģisko līdzību un ir attiecināmi uz specifiskajiem "ekstrapolēto" indikāciju aspektiem (piem., iedarbības veids, iespējamie unikālie drošuma vai imunogenitātes aspekti).</p> <p>Datu ekstrapolācija uz citām indikācijām vienmēr ir jāpamato ar pārliecinošiem fizikāli ķīmiskiem un <i>in vitro</i> pētījumiem, lai novērtētu visus iespējamās iedarbības mehānismus.</p>

Imunogenitāte

Bioloģisko zāļu imunogenitāte tiek pētīta vienmēr^{6,7}. To dara tāpēc, ka proteīniem un citām bioloģiskajām zālēm ir raksturīga spēja izraisīt nevēlamu imūnreakciju, kas retos gadījumos var būt nopietna blakusparādība (piem., anafilakse vai novēlota hipersensitivitāte) vai samazināt zāļu efektivitāti.

Galvenie apsvērumi par bioloģisku zāļu potenciālo imunogenitāti

Lai arī imunogenitātes aspekts var būt potenciāli problemātisks visu bioloģisko zāļu gadījumā, ir jāņem vērā vairāki svarīgi apsvērumi.

Imunogenitāte pati par sevi nerada bažas par drošumu

Smagas reakcijas paaugstinātas imūnreakcijas dēļ ir ļoti retas, un visbiežāk imūnreakcija uz bioloģiskām zālēm nav saistīta ar klīniskām sekām (piem., pretzāļu antivielas var rasties īslaicīgi).

Imūnreakciju raksturs ir atkarīgs no daudziem faktoriem

Imunogenitāti var ietekmēt produkta īpašības (piem., neatbilstošas glabāšanas vai pārvadāšanas laikā var rasties proteīna struktūras izmaiņas vai proteīni var veidot agregātus), kā arī ar ārstēšanu saistīti faktori (piem., risks var būt atšķirīgs zemādas un intravenozas administrēšanas gadījumā vai nepārtrauktas un periodiskas ārstēšanas režīmā) un ar pacientu vai slimību saistīti faktori (piem., pacienta vecums, ģenētiskais un imunitātes stāvoklis vai līdztekus veikta ārstēšana).

Ir maza varbūtība, ka pēc ražošanas izmaiņu ieviešanas vai zāļu nomaiņas radīsies kaitīga imunogenitāte

Daudzas bioloģiskās zāles ir paredzētas hronisku saslimšanu kontrolei ilgtermiņā, un tāpēc laika gaitā pacients var saņemt bioloģiskas zāles, kas ir nedaudz atšķirīgas.

Pieredze liecina: ir maz ticams, ka pēc bioloģisko zāļu ražošanas procesa izmaiņu ieviešanas radīsies kaitīga imūnreakcija, jo salīdzināmības pētījumi pierāda, ka jaunā procesa partijai ir tāda pati kvalitāte un tajā nav piemaisījumu vai agregātu, kas varētu izraisīt imunogenitāti⁸.

Tāpat nav pamata uzskatīt, ka kaitīga imunogenitāte būtu sagaidāma, vienas bioloģiskās zāles nomainot pret ļoti līdzīgām bioloģiskajām zālēm⁸.

Imunogenitāte pēc zāļu laišanas tirgū vienmēr tiek uzraudzīta

Pēc tam, kad bioloģiskās zāles ir laistas tirgū, reglamentējošās iestādes vienmēr uzrauga šo zāļu imunogenitāti. Tas ir sevišķi svarīgi tāpēc, lai uzzinātu par retām imūnreakcijām, kuras var konstatēt tikai pēc ilgstošas liela pacientu skaita apsekošanas.

Imunogenitātes dati, kas vajadzīgi bioloģiski līdzīgu zāļu apstiprināšanai

Parasti ir jāveic klīniski bioloģisko zāļu imunogenitātes pētījumi. Monoklonālo antivielu gadījumā tie ir jāveic vienmēr, jo ir sarežģītāk paredzēt nevēlamas imunogenitātes biežumu, imūnreakcijas iezīmes vai klīniskās sekas. Šādos pētījumos novēro imūnreakcijas gan īstermiņā (piem., ar infūziju saistītas reakcijas), gan ilgtermiņā (piem., novēlotas reakcijas imūnreakcijas attīstības dēļ).

Imunogenitātes dati, kas vajadzīgi apstiprinājuma saņemšanai, cita starpā ietver pret bioloģiskajām zālēm veidojošos antivielu (PZA) biežumu, titru un noturību, to neitralizācijas testus (jo neitralizējošās antivielas var samazināt zāļu iedarbību), klīniskās ietekmes un pasākumu potenciālā imunogenitātes riska pārvaldīšanai novērtējumu (piem., nevēlamo imunoloģisko blakusparādību īpaša uzraudzība vai tādu zāļu vienlaicīga lietošana, kas mazina reakcijas uz infūziju).

Kopumā datu apjoms un veids ir atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp šādiem:

- ▶ bioloģisko zāļu veids un paredzētais lietojums;
- ▶ zāļu īpašības: vairums imunogenitātes pētījumu pievēršas tam, kā atšķirības produkta līmenī var ietekmēt imūnreakciju. Tiek pētītas struktūras izmaiņas vai neliela proteīna variabilitāte (mikroheterogenitāte), vai tas, kā sastāva vai iepakojuma komponentu ietekmē varētu rasties proteīnu agregāti;
- ▶ iepriekšējas zināšanas par imunogenitāti: parasti attiecībā uz bioloģiskajām zālēm ar zemu imunogenitātes profilu (piem., filgrastīmu) pacientus uz antivielām bieži testē klīniskā pētījuma sākumā un beigās, novērošanas periods ir īsāks un tiek veikti parastie farmakovigilances pasākumi, lai pārvaldītu jebkādu potenciālu risku. Gadījumos, kad ir novērotas klīniski nozīmīgas imunogēnās reakcijas (piem., epoetīniem), imunogenitātes testēšanu veic biežāk, pacientu novērošanas periods ir ilgāks un ar intensīvāku klīnisko uzraudzību, kā arī var būt vajadzīgi specifiski pēcreģistrācijas pētījumi.

Ekstrapolācija

Ja bioloģiski līdzīgās zāles ir ļoti līdzīgas atsauces zālēm un tām ir pielīdzināms drošums un efektivitāte vienai terapeitiskajai indikācijai, drošuma un efektivitātes datus var ekstrapolēt uz citām atsauces zālēm apstiprinātām indikācijām. Tas nozīmē, ka noteiktu indikāciju gadījumā ar bioloģiski līdzīgām zālēm ir jāveic mazāk klīnisko pārbaudžu, vai šādas pārbaudes nav jāveic vispār. Datu ekstrapolāciju uz citām indikācijām vienmēr pamato ar zinātniskiem pierādījumiem, kas iegūti pārlicinošos salīdzināmības pētījumos (kvalitātes, neklīniskajos un klīniskajos pētījumos).

Ekstrapolācija ir vispāratzīts zinātnisks princips, ko izmanto jau daudzus gadus, piemēram, gadījumos, kad tiek ieviestas lielas izmaiņas tādu bioloģisko zāļu ražošanas procesā, kurām ir vairākas apstiprinātās indikācijas (piem., ja tiek izveidota jauna ražotne vai izstrādāts jauns sastāvs). Šo izmaiņu potenciālo ietekmi uz bioloģisko zāļu klīnisko veiktspēju rūpīgi izvērtē, veicot salīdzināmības pētījumus (galvenokārt kvalitātes un *in vitro* pētījumus). Ja ir nepieciešami klīniskie pētījumi, tos veic attiecībā uz vienu piemērotu indikāciju, un, pamatojoties uz visiem šiem datiem, parasti ir iespējama ekstrapolācija uz citām indikācijām.

Ekstrapolācija nav jauna pieeja, bet gan vispāratzīts zinātniskais princips, ko regulāri izmanto gadījumos, kad tiek būtiski izmainīts tādu bioloģisko zāļu ražošanas process, kurām ir vairākas apstiprinātās indikācijas.

Vairumā šo gadījumu reglamentējošās iestādes apstiprina ražošanas izmaiņas, pamatojoties uz salīdzināmības pētījumiem, un klīniskie pētījumi netiek atkārtoti attiecībā uz visām indikācijām.

Ekstrapolācijas kritēriji

Pirms bioloģiski līdzīgo zāļu indikāciju var apstiprināt, pamatojoties uz drošuma un efektivitātes datu ekstrapolāciju, ir jāņem vērā svarīgi apsvērumi. Daži no tiem ir šādi:

Iedarbības mehānisms

Aktīvās vielas iedarbības mehānismam jānorit ar tā paša receptora (vai vairāku to pašu receptoru) starpniecību gan sākotnējai, gan ekstrapolētajai indikācijai.

Ja aktīvās vielas iedarbības veids ir komplikēts un ietver vairākus receptorus vai piesaistes vietas (kā tas nereti ir monoklonālo antivielu gadījumā), var būt sarežģīti katrai indikācijai noskaidrot katra individuālā receptora vai piesaistes vietas lomu. Šādā gadījumā ir jāveic papildu pētījumi (neklīniski vai klīniski), lai pierādītu, ka bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu iedarbība ekstrapolētās indikācijas gadījumā būs līdzīga.

Piemērota pētījuma populācija

Visaptverošiem salīdzināmības pētījumiem ir jāparāda (ar datiem par drošumu, efektivitāti un imunogenitāti), ka attiecībā uz kādu no galvenajām indikācijām bioloģiski līdzīgās zāles ir ļoti līdzīgas atsauces zālēm populācijā, kurā ir iespējams identificēt potenciālas klīniskās veiktspējas atšķirības.

Ekstrapolācija dažādās klīniskajās situācijās

Dati par noteiktu indikāciju (piem., reimatoīdo artrītu) drošuma un efektivitātes ziņā var nebūt tieši piemērojami attiecībā uz citas terapeitiskās jomas indikāciju, kurai var atšķirties darbības veids, izmantotās devas vai farmakokinētika (piem., onkoloģijā). Šādā gadījumā var būt nepieciešami papildu pētījumi.

Drošuma datu ekstrapolācija

Drošuma datus var ekstrapolēt tikai pēc tam, kad bioloģiski līdzīgajām zālēm ir noteikts salīdzināms drošuma profils vienā no terapeitiskajām indikācijām. Ja salīdzināmība ir pierādīta strukturālā, funkcionālā, farmakokinētikas un farmakodinamikas līmenī un efektivitāte ir salīdzināma, tad paredzams, ka ar bioloģiski līdzīgo zāļu farmakoloģisko iedarbību saistītās blakusparādības būs tādas pašas un radīsies aptuveni tikpat bieži.

Imunogenitātes datu ekstrapolācija

Imunogenitātes datu ekstrapolācija netiek veikta automātiski, un tai vienmēr ir nepieciešams pamatojums. Tas ir tāpēc, ka imunogenitāti ietekmē ne tikai tās īpašības, kas ir saistītas ar zālēm. Ir jāņem vērā arī faktori, kas saistīti ar pacientiem (vecums, imūnstatuss), saslimšanu (komorboditāte, līdztekus veikta ārstēšana) vai ārstēšanu (ievadīšanas veids, ekspozīcijas ilgums).

Zinātniskos kritērijus attiecībā uz efektivitātes un drošuma datu ekstrapolāciju pamato vairāk nekā 10 gadu ilga pieredze, kas gūta, droši un efektīvi lietojot bioloģiski līdzīgās zāles ES.

Tāpat ekstrapolācijā noder reglamentējošo iestāžu plašā pieredze bioloģisko zāļu ražošanas procesa izmaiņu regulārā novērtēšanā, kas ļauj secināt, ka atkārtot klīniskos pētījumus visām indikācijām visbiežāk nav nepieciešams.

Zāļu izrakstītāji var būt pārliecināti par bioloģisko zāļu (tostarp bioloģiski līdzīgo zāļu) izmantošanu visām apstiprinātajām indikācijām, jo visas zāļu indikācijas tiek apstiprinātas, pamatojoties uz zinātniskiem pierādījumiem.

Bioloģiski līdzīgo zāļu drošums

Vispārēji apsvērumi par bioloģiski līdzīgo zāļu drošumu

Kopš 2006. gada, kad klīniskajā praksē tika ieviestas pirmās bioloģiski līdzīgās zāles, to bioloģiski līdzīgo zāļu skaits, kuras ir apstiprinātas un droši tiek lietotas ES, arvien vairāk palielinās.

Lielāko daļu zāļu blakusparādību (ZB) (atskaitot imunoloģiskās reakcijas) ir iespējams paredzēt, balstoties uz zāļu farmakoloģisko iedarbību, un tās rodas, lietojot gan atsauces zāles, gan bioloģiski līdzīgās zāles (piem., epoētīnu gadījumā — augsts hemoglobīna līmenis). No vairāk nekā [50 bioloģiski līdzīgām zālēm](#), kas līdz šim ir apstiprinātas ES, nevienas nav atsauktas un nevienu izmantošana nav apturēta drošuma vai efektivitātes apsvērumu dēļ.

Pēdējos 10 gados ES uzraudzības sistēmā attiecībā uz drošumu nav konstatēts, ka starp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm pastāvētu būtiskas atšķirības blakņu veida, smaguma vai biežuma ziņā.

Visu bioloģisko zāļu, tostarp bioloģiski līdzīgo zāļu, drošuma uzraudzība

Pamatīgs tiesiskais regulējums pacientu drošības aizsardzībai

ES attiecībā uz visām zālēm, tostarp visām bioloģiskajām zālēm, ir ieviesta attīstīta zāļu blakusparādību uzraudzības, ziņošanas, novērtēšanas un novēršanas sistēma. Iestādes pastāvīgi novērtē visu zāļu ieguvumu un riska attiecību un veic nepieciešamos reglamentējošos pasākumus (piem., iekļauj jaunus brīdinājumus informācijā par zālēm vai ierobežo to lietošanu), lai aizsargātu sabiedrības veselību.

Visu bioloģisko zāļu drošuma uzraudzība ir vienāda

Bioloģiski līdzīgo zāļu drošuma uzraudzībai ir piemērojamas tādas pašas prasības, kādas piemēro visām bioloģiskajām zālēm¹⁰. Nav īpašu prasību tikai attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm.

Vienmēr tiek ieviests riska pārvaldības plāns

Uzņēmumiem, kas pieprasa tirdzniecības atļauju ES, ir jāiesniedz riska pārvaldības plāns (RPP) par katrām jaunām zālēm, tostarp bioloģiskajām zālēm. RPP, kas tiek sagatavots par katrām zālēm, ietver farmakovigilances plānu un riska mazināšanas pasākumus, kuru mērķis ir identificēt, aprakstīt un mazināt būtiskus, ar zālēm saistītus riskus. Bioloģiski līdzīgo zāļu RPP pamatā ir zināšanas un pieredze, kas iegūta attiecībā uz atsauces zālēm.

Lai pārvaldītu noteiktu risku, visām zālēm, kas ir apstiprinātas lietošanai ES, papildus lietošanas nosacījumu iekļaušanai informācijā par zālēm var būt nepieciešami papildpasākumi (piem., informatīvas brošūras, pacientu trauksmes kartes vai pacientu iekļaušana reģistros). Ja papildu pasākums (piem., informatīvs materiāls) tiek piemērots atsauces zālēm, tas ir jāapsver arī attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm.

Drošuma pētījumi pēc laišanas tirgū

Pēcregistrācijas pētījumi, ļauj uzraudzīt zināmus riskus un arī identificēt retas zāļu blakusparādības, kas parādās tikai pēc tam, kad ilgstoši ir ārstēti liels skaits pacientu. Tāpēc apstiprināšanas laikā reglamentējošās iestādes var uzdot uzņēmumam veikt pēcregistrācijas drošuma pētījumu (PASS). Tas uzņēmumam arī uzliek pienākumu reģistrēt pētījumu publiski pieejamajā ES pēcregistrācijas pētījumu (PRP) reģistrā: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kritēriji, pēc kuriem pieņem lēmumu par pēcreģistrācijas drošuma pētījuma nepieciešamību, ir vienādi visām zālēm, tostarp bioloģiski līdzīgām zālēm un to atsauces zālēm. Ja attiecībā uz atsauces zālēm ir pieprasīts pēcreģistrācijas drošuma pētījums, parasti tas tiks pieprasīts arī attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm.

Spontānu zāļu blakusparādību apkopošana un periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšana

Tāpat kā attiecībā uz citām zālēm, arī šajā gadījumā uzņēmumiem, kas laiž tirgū bioloģiski līdzīgās zāles, ir jāapkopo visi ziņojumi par varbūtējām zāļu blakusparādībām un jāiesniedz reglamentējošām iestādēm periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (*PSUR*). Reglamentējošās iestādes pārskata šos ziņojumus, lai identificētu signālvēstis par iespējamo nevēlamu ietekmi. Ja ir aizdomas par šādu signālvēsti, to izvērtē *EMA* zinātniskās komitejas, kas izlemj, vai ir nepieciešama turpmāka rīcība.

Papildu uzraudzība un melnais trīsstūris

Pēc laišanas tirgū visas jaunās zāles tiek rūpīgi uzraudzītas. Pēc 2011. gada 1. janvāra apstiprinātajām bioloģiskajām zālēm tiek veikta tā sauktā "papildu uzraudzība", un tās ir iekļautas to zāļu sarakstā, uz kurām attiecas papildu uzraudzība. Šajā sarakstā ietilpst tādas ES apstiprinātas zāles, kuras reglamentējošās iestādes uzrauga īpaši rūpīgi, piemēram, tāpēc, ka to aktīvā viela tirgū parādās pirmoreiz vai dati par tās lietošanu ilgtermiņā ir ierobežoti. Šajā gadījumā zāles īpaši rūpīgi uzrauga pirmajos gados pēc to apstiprināšanas.



Ar melnā trīsstūra simbolu apzīmē zāles, kurām tiek veikta papildu uzraudzība. Tas ir attēlots zāļu aprakstā un lietošanas pamācībā, un to papildina šāda norāde:

"Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība."

Papildu uzraudzība mudina veselības aprūpes speciālistus un pacientus ziņot par jebkādam varbūtējām jaunu zāļu blakusparādībām. Tā iespējams ātri identificēt un analizēt informāciju par zālēm un papildināt klīniskajās pārbaudēs iegūtās ziņas. Ja bioloģiskās zāles (vai bioloģiski līdzīgās zāles) ir marķētas ar melnu trīsstūri, tas vēl nenozīmē, ka attiecībā uz tām noteikti pastāv ar drošumu saistītas papildu bažas.

Ilgtermiņa vai ilga latentuma blakusparādību uzraudzība

Bioloģisko zāļu ilgtermiņa vai ilga latentuma blakusparādību drošuma uzraudzību īsteno atbilstoši tiem pašiem principiem kā mazmolekulāru zāļu gadījumā. Taču bioloģisko zāļu ilgtermiņa blakusparādību konstatēšana un raksturošana var būt sarežģīta, ja izmanto tikai spontāno ziņošanu. Tāpēc noteiktos gadījumos var būt nepieciešamas papildu farmakovigilances darbības (piem., pacientu iekļaušana reģistros).

Izsekojamība: cik svarīga ir bioloģisko zāļu identificēšana pēc tirdzniecības nosaukuma un partijas numura

Būtiska drošuma uzraudzības prasība visām bioloģiskajām zālēm ir zāļu un partijas izsekojamības nepieciešamība klīniskās lietošanas laikā, kā arī visos piegādes ķēdes līmeņos¹⁰. Tas attiecas uz laiku no brīža, kad ražotājs zāles laiž tirgū, visā izplatīšanas tīklā, līdz zāles tiek ievadītas pacientam.

Saskaņā ar ES tiesību aktiem visām zālēm ir piešķirtais nosaukums (tirdzniecības nosaukums vai zīmols), ko norāda kopā ar aktīvās vielas nosaukumu (t. i., starptautisko nepatentēto nosaukumu jeb SNN, ko piešķir PVO).

Lai identificētu bioloģiskās zāles un tās izsekotu Eiropas Savienībā, zālēm ir jābūt piešķirtam tirdzniecības nosaukumam un partijas numuram, un tas ir īpaši svarīgi gadījumos, kad tirdzniecībā ir vairākas zāles ar vienu un to pašu SNN. Tas nodrošina, ka saskaņā ar ES ZB ziņošanas prasībām zāles var pareizi identificēt, ja rodas kādas zālēm specifiskas drošuma (vai imunogenitātes) problēmas.

Veselības aprūpes speciālistiem ir svarīga loma zāļu drošuma profila izpratnes veidošanā klīniskās lietošanas laikā. Bioloģiskās zāles tiek apstiprinātas, balstoties uz pieņemamu drošuma profilu, un tās ir jālieto atbilstoši zāļu aprakstā (ZA) un lietošanas

pamācībā dotajiem ieteikumiem. Ja attiecībā uz bioloģiskajām zālēm tiek identificēta varbūtēja ZB, veselības aprūpes speciālistiem par to ir jāziņo, norādot zāļu tirdzniecības nosaukumu un partijas numuru. Ir svarīgi, lai veselības aprūpes speciālisti ziņotu par visām varbūtējām bioloģiski līdzīgo zāļu blakusparādībām, pat ja reakcija jau ir norādīta atsauces zāļu aprakstā.

Bioloģisko zāļu tirdzniecības nosaukums, SNN un partijas numurs ir norādīts uz zāļu iepakojuma. Zāļu aprakstā ir iekļauts atgādinājums veselības aprūpes speciālistiem, ka pacienta slimības vēsturē ir nepieciešams skaidri norādīt zāļu tirdzniecības nosaukumu un partijas numuru.

Kā veselības aprūpes speciālisti var palīdzēt uzlabot farmakovigilanci attiecībā uz bioloģiskajām zālēm

- ▶ *Ir svarīgi nodrošināt, lai veselības aprūpes speciālisti dokumentētu zāļu tirdzniecības nosaukumu un partijas numuru visos līmeņos, tostarp zāļu izsniegšanas un lietošanas laikā.*
- ▶ *Zāļu izrakstītājiem receptē ir jānorāda zāļu tirdzniecības nosaukums.*
- ▶ *Veselības aprūpes speciālistiem saskaņā ar vietējo praksi un valsts noteikumiem ir jānodrošina, ka varbūtēju zāļu blakusparādību gadījumā ziņojums ietver tirdzniecības nosaukumu un partijas numuru.*
- ▶ *Ja produkts tiek izsniegts atvērta tipa aptiekā, pacientam ir jāsaņem bioloģisko zāļu tirdzniecības nosaukums un partijas numurs.*
- ▶ *Ja pacientam nomaina vienas bioloģiskās zāles pret citām, kurām ir tāda pati aktīvā viela, ir svarīgi pierakstīt katru zāļu tirdzniecības nosaukumu un partijas numuru.*
- ▶ *Veselības aprūpes speciālistiem ir jāsaazinās ar valsts zāļu reglamentējošām iestādēm, lai saņemtu norādes par to, kā ziņot par zāļu blakusparādībām.*

Ziņas, kas ietvertas bioloģiski līdzīgo zāļu izrakstīšanas informācijā un EMA novērtējuma ziņojumos

Dati par izrakstīšanu: zāļu apraksts (ZA)

ES ZA ietver informāciju un ieteikumus, kas ļauj veselības aprūpes speciālistiem izrakstīt zāles un sniegt pacientiem norādes par to lietošanu.

ZA 5.1. sadaļā (farmakodinamiskās īpašības) zāles tiks identificētas kā bioloģiski līdzīgās zāles ar šādu norādi:

[Zīmols] ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Detalizēta informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Eiropas Savienībā bioloģiski līdzīgo zāļu apraksts ir atbilstošs atsauces zāļu aprakstam. Bioloģiski līdzīgo zāļu aprakstā ir norādīts aktīvās vielas nosaukums (t. i., SNN), nevis atsauces zāļu tirdzniecības nosaukums. EMA novērtējuma ziņojumā, kas pieejams EMA tīmekļa vietnē, ir dotas ziņas par pētījumiem ar bioloģiski līdzīgām zālēm, kā arī par atsauces zāļu tirdzniecības nosaukumu.

Bioloģiski līdzīgās zāles var apstiprināt attiecībā uz dažām vai visām apstiprinātajām atsauces zāļu indikācijām, jo uzņēmums var izvēlēties nepieprasīt visas atsauces zāļu indikācijas. Veselības aprūpes speciālistiem ir jāpārlicinās, ka bioloģiski līdzīgām zālēm ir apstiprināta attiecīgā indikācija.

Ja uzņēmums nepieprasa visas atsauces zāļu indikācijas, efektivitātes dati par papildu indikācijām bioloģiski līdzīgo zāļu ZA netiek iekļauti, tomēr drošuma dati tiek tajā iekļauti.

Ziņas par bioloģisko līdzību – publicētas novērtējuma ziņojumā

EMA publicē dokumentu grupu, ko sauc par Eiropas publiskā novērtējuma ziņojumu (EPAR), par visām zālēm, kas apstiprinātas ar EMA starpniecību, tostarp par bioloģiski līdzīgām zālēm. Papildus ES informācijai par zālēm (ZA, iepakojuma marķējums un lietošanas instrukcija) EPAR dokumenti ietver novērtējuma ziņojumus par zāļu zinātnisko izvērtējumu to apstiprināšanas un būtisku izmaiņu ieviešanas laikā (piem., ja tiek pievienota jauna indikācija).

Novērtējuma ziņojumos sniedz ziņas par to, kā bioloģiski līdzīgās zāles ir izstrādātas, un par salīdzināmības pētījumiem bioloģiskās līdzības pierādīšanai. Tajos ietver informāciju par analītisko un funkcionālo salīdzināmību, farmakokinētiku, klīnisko salīdzināmību un imunogenitāti. Novērtējuma ziņojumā ietver arī datu ekstrapolācijas zinātnisko pamatojumu, ja tāda ir veikta.

Līdz 2017. gada aprīlim ar EMA starpniecību lietošanai [ir apstiprinātas vairāk nekā 50 bioloģiski līdzīgās zāles](#). To novērtējuma ziņojumi ir publicēti EMA tīmekļa vietnē attiecīgo zāļu sākumlapas cilnē "novērtējuma vēsture".



Bioloģiski līdzīgo zāļu pieejamības ietekme

Pēc tam, kad ir beidzies atsauces zāļu tirgus aizsardzības termiņš (pēc 10 gadiem), uzņēmumi var tirgot apstiprinātas bioloģiski līdzīgās zāles. Parasti ir sagaidāms, ka bioloģiski līdzīgās zāles tiks laistas tirgū par zemāku cenu nekā to atsauces zāles. Tāpēc ir paredzams, ka tas samazinās ES veselības aprūpes sistēmu izmaksas. Tas tā ir, daļēji pateicoties pielāgotai zāļu izstrādes programmai, kas balstīta uz zinātniskiem datiem, kuri jau iegūti attiecībā uz atsauces zālēm, līdz ar to izvairoties no neklīnisko un klīnisko pētījumu liekas atkārtošānas. Tāpat tas tā var notikt, pateicoties lielākai tirgus konkurencei.

Pēdējos 10 gados gūtā pieredze¹¹ liecina, ka bioloģiski līdzīgo zāļu konkurence var sniegt priekšrocības ES veselības aprūpes sistēmām, jo ir paredzams, ka vairāku ārstēšanas alternatīvu pieejamība uzlabos pacientu piekļuvi bioloģiskajām zālēm ar pierādītu farmaceitisko kvalitāti.

Savstarpējā aizstājamība, nomaiņa un aizvietošana — EMA un dalībvalstu pienākumi

Definīcijas

Bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu kontekstā ir svarīgi, lai veselības aprūpes speciālisti pārzinātu terminoloģiju, kas attiecas uz savstarpējās aizstājamības un aizvietošanas praksēm Eiropas Savienībā.

Savstarpējā aizstājamība attiecas uz iespēju vienas zāles nomainīt pret citām, kurām ir paredzama tāda pati klīniskā ietekme. Tas var nozīmēt, ka atsauces zāles tiek aizstātas ar bioloģiski līdzīgām zālēm (vai otrādi) vai vienas bioloģiski līdzīgās zāles tiek aizstātas ar citām. Aizstāšanu var veikt šādi:

- ▶ **nomaiņa** — kad zāļu izrakstītājs nolemj apmainīt vienas zāles pret citām zālēm ar tādu pašu terapeitisko mērķi;
- ▶ **aizvietošana** (automātiska) — prakse, ka aptieku līmenī, nekonsultējoties ar izrakstītāju, kādu ekvivalentu un ar izsniedzamajām zālēm savstarpēji aizstājamu zāļu vietā izsniedz citas zāles.

EMA un dalībvalstu pienākumi

Kad EMA veic bioloģiski līdzīgo zāļu zinātnisko izskatīšanu, novērtējumos netiek sniegti ieteikumi par to, vai bioloģiski līdzīgās zāles ir savstarpēji aizstājamas ar atsauces zālēm un — līdz ar to — vai atsauces zāles var nomainīt vai aizvietot ar bioloģiski līdzīgām zālēm.

Lēmumu, vai atļaut atsauces bioloģisko zāļu un to bioloģiski līdzīgo zāļu lietošanu savstarpējās aizstājamības režīmā un to aizvietošanu, pieņem valsts līmenī. Informāciju par EMA zinātnisko komiteju veikto zinātnisko izvērtējumu var aplūkot EMA tīmekļa vietnē, un to var izmantot, lai pamatotu lēmumus.

Eiropas Savienībā izrakstīšanas prakses un norādes izrakstītājiem ietilpst dalībvalstu kompetencē; dalībvalstīm ir nepieciešamais tiesiskais regulējums, un tās izdod noteikumus, vadlīnijas un ieteikumus savās kompetences jomās. Tāpat kā attiecībā uz citām zālēm, arī šajā gadījumā veselības aprūpes speciālistiem, izrakstot zāles, tās ir jāizvēlas uzmanīgi, ņemot vērā pacienta slimību vēsturi.

Informācija par izrakstīšanu un savstarpējās aizstājamības praksēm var būt pieejama attiecīgās dalībvalsts nacionālajā kompetentajā iestādē (saraksts atrodams [EMA tīmekļa vietnē](#)).

Lēmumu par nomaiņu pieņem zāļu izrakstītājs, konsultējoties ar pacientu, ņemot vērā attiecīgās valsts kārtību bioloģisko zāļu izrakstīšanas un lietošanas jomā.

Šī sadaļa jālasa kopā ar paziņojumu par savstarpējo aizstājamību un tam pievienoto dokumentu "Jautājumi un atbildes", kas pieejams [šeit](#).

Pacientu informēšana par bioloģiski līdzīgām zālēm



Ja pacientiem ir jautājumi par to, vai konkrētas bioloģiskās zāles ir bioloģiski līdzīgās zāles, veselības aprūpes speciālisti var atrast šo informāciju zāļu apraksta 5.1. sadaļā. Lietošanas instrukcijā, kurā ir ietverti būtiski ieteikumi pacientiem par zāļu pareizu lietošanu, nav ietvertas norādes par bioloģisko līdzību, jo tas attiecas tikai uz zāļu izstrādes veidu un nav saistīts ar zāļu lietošanu.

Ja informāciju par bioloģiski līdzīgām zālēm vēlas saņemt pacienti, kas bioloģiski līdzīgās zāles saņem klīniskā situācijā (piem., slimnīcā), viņi var veselības aprūpes speciālistiem lūgt lietošanas instrukciju. Tāpat to ir iespējams lejupielādēt [EMA tīmekļa vietnē](#).

Ja pacientiem ir jautājumi, kas ir bioloģiski līdzīgās zāles un kā tiek garantēts to drošums un efektivitāte, atbildes uz tiem atrodamas jautājumu un atbilžu dokumentā¹², kas sagatavots pacientiem saprotamā valodā un pieejams [Eiropas Komisijas tīmekļa vietnē](#).

Kad *EMA* apstiprina jaunas zāles, aģentūra publicē arī kopsavilkumu plašākai sabiedrībai, paskaidrojot, kāpēc zāles ir apstiprinātas lietošanai Eiropas Savienībā. Šie kopsavilkumi (saukti par "EPAR kopsavilkumiem") visās ES oficiālajās valodās ir pieejami *EMA* tīmekļa vietnes konkrēto zāļu sākumlapā jautājumu un atbilžu dokumentu veidā. Bioloģiski līdzīgo zāļu *EPAR* kopsavilkumus var aplūkot, meklējot zāļu nosaukumu *EMA* tīmekļa vietnē. Tāpat pastāvīgi aktualizēts visu bioloģiski līdzīgo zāļu *EPAR* kopsavilkumu saraksts ir pieejams [EMA tīmekļa vietnē](#).

Vairākas valstu reglamentējošās iestādes arī nodrošina informāciju par bioloģiski līdzīgām zālēm vietējā valodā.

ES devums bioloģiski līdzīgo zāļu regulējumā pasaulē



ES bioloģiski līdzīgo zāļu regulējums ir globāli ietekmējis bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādi, izvirzot pamatprincipus, kas ir bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādes pamatā arī citās pasaules vietās, kur šī joma ir stingri regulēta.

ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) bioloģiski līdzīgo zāļu apstiprināšanas prasības ir balstītas uz tādiem pašiem zinātniskajiem pamatojumiem kā ES, lai arī dažādā tiesiskā regulējuma dēļ konkrētas datu prasības šajos reģionos var atšķirties. Citas ārvalstu reglamentējošās iestādes, piemēram, Austrālijas Terapeitisko preču pārvalde (*TPP*), tieši piemēro ES tiesību aktos paredzētos bioloģiski līdzīgo zāļu izstrādes un apstiprināšanas principus.

Pasaules Veselības organizācija (*PVO*) ir izstrādājusi pati savas vadlīnijas par bioloģiski līdzīgām zālēm (sauktas par "līdzīgiem bioterapeitiskiem produktiem" jeb *LBP*) un bioloģiski līdzīgām monoklonālām antivielām ar mērķi sniegt norādes reglamentējošām iestādēm visā pasaulē. Šajās *PVO* vadlīnijās ir ietverti daudzi zinātniskie principi, kurus *EMA* un tās zinātniskās komitejas pielieto ES vadlīnijās, jo ES eksperti ir intensīvi iesaistījušies *PVO* vadlīniju sagatavošanā.

EMA turpina dalīties ar citām ārvalstu reglamentējošām iestādēm plašajā pieredzē, ko tā guvusi ES attiecībā uz bioloģiski līdzīgām zālēm, kā arī piedalās vairākos starptautiskos forumos, piemēram, Starptautiskajā farmaceitisko reglamentējošo iestāžu programmā.

Atsauces

1. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
2. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
3. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K. u. c. *Biosimilars: what clinicians should know*. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
5. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
6. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
7. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 6. martā.
8. Kurki P., van Aerts L., Wolff-Holz E. u. c. *Interchangeability of biosimilars: a European perspective*. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E. u. c. *Biosimilars: the science of extrapolation*. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Eiropas Zāļu aģentūra. *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. Skatīts 2017. gada 14. martā.
11. IMS Health, *The impact of biosimilar competition*, 2016. gada jūnijs. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Skatīts 2017. gada 10. aprīlī.
12. Eiropas Komisija. *What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients*. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en. Skatīts 2017. gada 6. martā.

Saisinājumi

BDG	Bioloģiski līdzīgo zāļu darba grupa (<i>EMA</i> darba grupa, kurā darbojas ES eksperti bioloģiski līdzīgo zāļu jomā)
CHMP	Cilvēkiem paredzētu zāļu komiteja (<i>EMA</i> zinātniskā komiteja, kurā darbojas ES eksperti, kas izskata iespēju piešķirt tirdzniecības atļauju un izdod attiecīgu ieteikumu)
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe
EMA	Eiropas Zāļu aģentūra
EPAR	Eiropas publiskā novērtējuma ziņojums
ES PRP reģistrs	ES pēcreģistrācijas pētījumu reģistrs
FD	Farmakodinamika
FDA	ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (ASV zāļu reglamentējošā iestāde)
FK	Farmakokinētika
LBP	Līdzīgi bioterapeitiskie produkti (PVO termins, ar ko apzīmē bioloģiski līdzīgās zāles)
LRP	Laba ražošanas prakse
PASS	Pēcreģistrācijas drošuma pētījums
PRAC	Farmakovigilances un riska vērtēšanas komiteja (<i>EMA</i> zinātniskā komiteja, kurā darbojas ES eksperti zāļu drošuma jautājumos)
PSUR	Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PZA	Pretzāļu antiViela
RPP	Riska pārvaldības plāns
SNN	Starptautiskais nepatentētais nosaukums
TPP	Terapeitisko preču pārvalde (Austrālijas zāļu regulatīvā iestāde)
ZA	Zāļu apraksts (ES zāļu izrakstīšanas informācija)
ZB	Zāļu blakusparādība

Aizvietošana	Prakse, ka aptieku līmenī, nekonsultējoties ar izrakstītāju, kādu ekvivalentu un ar izsniedzamajām zālēm savstarpēji aizstājamu zāļu vietā izsniedz citas zāles.
Atsauces zāles	Bioloģiskas zāles, kas apstiprinātas ES un kuras uzņēmums, kas izstrādā bioloģiski līdzīgās zāles, izvēlēties par atsauces zālēm, lai tieši salīdzinātu kvalitātes, drošuma un efektivitātes rādītājus.
Bioekvivalence	Gadījums, kad divas zāles līdzīgos apstākļos organismā izdala vienu un to pašu aktīvo vielu vienādā ātrumā un apmērā.
Bioloģiskā līdzība	Liela uzrādīta līdzība ar atsauces bioloģiskajām zālēm attiecībā uz ķīmisko struktūru, bioloģisko darbību un efektivitāti, drošuma un imunogenitātes profilu, kas galvenokārt balstīta uz visaptverošiem salīdzināmības pētījumiem.
Biotehnoloģija	<p>Tehnoloģija, kuras pamatā ir bioloģiskas sistēmas, dzīvi organismi vai dzīvu organismu komponenti (piem., gēni vai fermenti), ko izmanto, lai izgatavotu noteiktu produktu.</p> <p>Ar biotehnoloģiju iegūtas zāles bieži tiek ražotas, ievietojot gēnu šūnās, lai tās varētu ražot vēlamo proteīnu.</p>
Centralizētā procedūra	Zāļu apstiprināšanas process, kurš ietver vienu pieteikumu, vienu novērtējumu un sekmīga pieteikuma gadījumā — vienu atļauju, kas ir derīga visā Eiropas Savienībā. Noteiktiem zāļu veidiem tas ir obligāts, tostarp visām zālēm, ko ražo ar biotehnoloģiju, un zālēm, kas paredzētas noteiktu saslimšanu, piemēram, vēža, neirodeģeneratīvu un autoimūnu saslimšanu ārstēšanai.
Ekstrapolācija	Efektivitātes un drošuma datu pārņemšana no vienas terapeitiskās indikācijas, attiecībā uz kuru bioloģiski līdzīgās zāles ir pētītas klīniski, uz citu terapeitisko indikāciju, kas ir apstiprināta atsauces zālēm.
Farmakodinamikas pētījumi	Pētījumi par zāļu bioķīmisko un fizioloģisko ietekmi ķermenī, tostarp par to iedarbības mehānismu.
Farmakokinētikas pētījumi	Pētījumi par zāļu pārstrādi organismā, tostarp par zāļu uzsūkšanos, izplatīšanos, biotransformāciju un izvadīšanu.
Farmakovigilance	Darbības, kuru mērķis ir identificēt un novērtēt lietoto zāļu blakusparādības un citu ietekmi.
Glikozilācija	Proteīna modifikācija, kas ietver ogļhidrātu (cukura) grupu piesaistīšanos, pēc tā izveidošanas. Atkarībā no pievienoto cukura grupu skaita un veida var mainīties bioloģiskā aktivitāte.

* Šajā dokumentā un glosārijā iekļautās definīcijas ir apraksti, nevis normatīvas definīcijas.

Mikroheterogenitāte	Neliela bioloģisko vielu molekulārā variabilitāte, kuras cēlonis ir dabiskā bioloģiskā variabilitāte un nelielas izmaiņas ražošanas metodēs.
Nomaiņa	Gadījums, kad zāļu izrakstītājs nolemj apmainīt vienas zāles pret citām zālēm ar tādu pašu terapeitisko mērķi.
Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums	Ziņojums, kuru uzņēmumam, kas ES tirgo zāles, ir periodiski (piem., ik pēc sešiem mēnešiem) jāiesniedz reglamentējošām iestādēm un kurā ietilpst jauni ziņojumi par varbūtējām zāļu blakusparādībām.
Pēctranslācijas modifikācija	Proteīna modifikācija pēc tā izveidošanas, piesaistoties molekulām vai grupām, piemēram, fosfātiem vai ogļhidrātiem (cukuriem).
Pretzāļu antivielas	Antivielas, ko rada organisma imūnsistēma, reaģējot uz aktīvo vielu (īpaši uz lielmolekulārām vielām, piem., proteīniem). PA var izraisīt efektivitātes zudumu vai imunoloģiskās reakcijas.
Rekombinantās DNS tehnoloģija	Tehnoloģija, kurā DNS sekvenču tiek kombinētas tā, kā tas dabiski nenotiek, piemēram, ievietojot gēnu terapeitiska proteīna ieguves nolūkā.
Salīdzināmība	Bioloģiski līdzīgo zāļu un atsauces zāļu tiešs salīdzinājums, kas ļauj izslēgt nozīmīgas atšķirības starp tām attiecībā uz struktūru un funkciju. Šo zinātnisko principu bieži lieto tad, ja ar biotehnoloģiju ražotu zāļu ražošanas procesā tiek ieviestas izmaiņas, lai nodrošinātu, ka izmaiņas neietekmē drošumu un efektivitāti.
Savstarpēja aizstājamība	Attiecas uz iespēju nomainīt vienas zāles pret citām zālēm, kurām ir paredzama tāda pati klīniskā ietekme.
SNN	Starptautiskais nepatentētais nosaukums — unikāls nosaukums, kas identificē aktīvās vielas. SNN sarakstu, kas ir starptautiski atzīts un ir publisks īpašums, uztur PVO.
Specifikācijas	Svarīgu kvalitātes standartu pieņemamības robežvērtības, kurām aktīvajai vielai vai gatavajām zālēm ir jāatbilst.
Zāļu blakusparādība	Nevēlams medicīniskais notikums pēc zāļu lietošanas. Varbūtējas zāļu blakusparādības ir tādas, par kurām ir paziņots iestādēm, taču kuru cēlonis ne vienmēr ir zāles.

Šī rokasgrāmata pēdējo reizi atjaunināta 13.11.2023.



Eiropas Zāļu aģentūra

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

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

Tālrunis +31 (0)88 781 6000

Nosūtiet jautājumu: www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu