



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Európai
Bizottság

A biológiaiailag hasonló gyógyszerek helyzete az EU-ban

Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára

Az Európai Gyógyszerügynökség és az Európai Bizottság által
közösén összeállított tájékoztató



Tartalomjegyzék

Előszó	2
Összefoglalás	3
Biológiai gyógyszerek: áttekintés	5
A biológiai gyógyszerek legfontosabb jellemzői	5
Biológiailag hasonló gyógyszerek: meghatározás és jellemzők	8
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek miért nem egyszerű generikumok?	10
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek fejlesztése és engedélyeztetése az EU-ban	12
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek mélyreható szabályozási keretrendszere	12
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek engedélyeztetési folyamata az EU-ban	12
Az engedélyeztetéshez szükséges adatok köre: tudományosan megalapozott előírások	12
Immunogenicitás	20
Extrapoláció	22
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek biztonságossága	24
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek biztonságosságának általános szempontjai	24
Az összes biológiai gyógyszer és biológiaiailag hasonló gyógyszer biztonságossági monitorozása	24
Nyomonkövethetőség: a biológiai gyógyszerek márkanév és tételszám szerinti azonosíthatóságának fontossága	25
Az egészségügyi szakemberek mivel járulhatnak hozzá a biológiai gyógyszerek farmakovigilanciájához?	26
Az alkalmazási előírás tartalma és az Európai Gyógyszerügynökség általi értékelő jelentések a biológiaiailag hasonló gyógyszerek esetében	27
Gyógyszerfelírás: az alkalmazási előírás	27
Bioszimilitási adatok az értékelő jelentésben	27
A biológiaiailag hasonló gyógyszerek forgalomba hozatalának hatásai	28
Hasonlóság, terápiás egyenértékűség és felcserélhetőség: az Európai Gyógyszerügynökség és a tagállamok felelőssége	29
Fogalommeghatározások	29
Az Európai Gyógyszerügynökség és a tagállamok felelőssége	29
A betegek tájékoztatása a biológiaiailag hasonló gyógyszerekről	30
Az EU hozzájárulása a biológiaiailag hasonló gyógyszerek nemzetközi szabályozásához	31
Hivatkozások	32
Rövidítések	33
Szószedet*	34



Előszó

Prof. Guido Rasi,
az Európai Gyógyszerügynökség
ügyvezető igazgatója

A biológiai gyógyszerek, melyek előállításához gyakran csúcstechnológiát alkalmaznak, új reményt adnak számos krónikus és tartós életminőség-romlással járó betegség kezelésében. Egyre több biológiai gyógyszer ún. „biológiaiailag hasonló gyógyszer” (esetükben találkozhatunk a „biohasonló”, a „bioszimiláris” és a „hasonló biológiai gyógyszer” elnevezéssel is). Ezek a gyógyszerek minden lényeges tulajdonságukban közel azonosak egy már engedélyezett biológiai gyógyszerrel.

Az EU úttörő szerepet játszik a biológiaiailag hasonló gyógyszerek szabályozásában azzal, hogy engedélyeztetésükre stabil keretrendszert dolgozott ki, illetve azzal, hogy nemzetközi szinten irányt szab ezen gyógyszerek fejlesztésének. Az első biológiaiailag hasonló gyógyszer 2006-os uniós engedélyezése óta az egészségügyi szakemberek tapasztalatot szerezhettek e készítmények alkalmazásával kapcsolatban. A biológiaiailag hasonló gyógyszerek mára az EU-ban hozzáférhető hatékony biológiai terápiák teljes jogú szereplői lettek, a betegbiztonságról megfelelően gondoskodó ellenőrzési mechanizmusokkal alátámasztva.

Mivel az egészségügyi szakemberek a betegellátás frontvonalában vannak, elengedhetetlen, hogy megbízható információval rendelkezzenek ezekről a gyógyszerekről: pontosan mik ezek és milyen tudományos elvek mentén történik klinikai fejlesztésük, engedélyeztetési eljárásuk és biztonságosságuk monitorozása. Jelen tájékoztatónkkal is pontosan ez a cél: be szeretnénk mutatni az egészségügyi szakembereknek a biológiaiailag hasonló gyógyszerek alkalmazásának tudományos és szabályozási alapjait.



Közreműködők

A jelen tájékoztató az Európai Gyógyszerügynökség, az Európai Bizottság és több tagállam tudományos szaktekintélyének együttműködésével jött létre.

Az EU orvosszakmai szervezeteinek véleményét is kikértük, hogy visszajelzésük alapján azokra a területekre koncentrálhassunk, amelyekkel kapcsolatban a legnagyobb az információhiány.

Összefoglalás

- ▶ Az EU úttörő szerepet játszik a biológiailag hasonló gyógyszerek szabályozásában már az első biológiailag hasonló gyógyszer 2006-os uniós engedélyezése óta. Az elmúlt 10 évben az EU-ban engedélyezték a legtöbb biológiailag hasonló gyógyszert világviszonylatban, ami jelentős tapasztalat felhalmozódását eredményezte ezek használatával és biztonságosságával kapcsolatban.
- ▶ **Több mint 10 év klinikai tapasztalata** azt mutatja, hogy az Európai Gyógyszerügynökség által engedélyezett biológiailag hasonló gyógyszerek **biztonságossága és hatásossága** minden jóváhagyott indikációban megegyezik az egyéb **biológiai gyógyszerekével**.
- ▶ Biológiailag hasonló gyógyszernek az olyan biológiai gyógyszereket nevezzük, amelyek nagy mértékben hasonlítanak egy másik, az EU-ban már engedélyezett biológiai gyógyszerre (utóbbit hívjuk „referencia-gyógyszernek”).
- ▶ Mivel a biológiailag hasonló gyógyszerek élő organizmusokban kerülnek létrehozásra, óhatatlanul előfordulhatnak kisebb eltérések a referencia biológiai gyógyszerhez képest. Ezek az eltérések klinikailag nem jelentősek, tehát **nem várható eltérés a biztonságosságban és a hatásosságban**. A természetes variabilitás minden biológiai gyógyszer elkerülhetetlen velejárója. Szigorú szabályozások biztosítják, hogy ez a gyógyszerek alkalmazhatóságát és biztonságosságát ne befolyásolhassa.
- ▶ A biológiailag hasonló gyógyszerek **ugyanazon gyógyszerminőségi, biztonságossági és hatásossági szabványok** alapján vannak engedélyezve mint minden biológiai gyógyszer az EU-ban.
- ▶ A biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztésekor a cél a biológiai hasonlóság igazolása, azaz nagyfokú hasonlóság a szerkezet, biológiai aktivitás és hatásosság, biztonság és immunogenitási profil tekintetében.
- ▶ A biológiai hasonlóság igazolásával a biológiailag hasonló gyógyszer támaszkodhat a referencia-gyógyszer biztonságosságáról és hatásosságáról gyűjtött tapasztalatokra. Ezáltal a referencia biológiai gyógyszerrel már elvégzett klinikai vizsgálatokat nem kell szükségtelenül megismételni.
- ▶ A biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia gyógyszer közötti biológiai hasonlóság igazolása átfogó összehasonlíthatósági értékelésekkel történik.
- ▶ Ha egy biológiailag hasonló gyógyszer nagymértékben hasonló egy referencia-gyógyszerhez, és összehasonlítható a biztonságossága és hatásossága egy terápiás indikációban, a biztonságossági és hatásossági adatok extrapolálhatók más, a referencia-gyógyszer esetében már jóváhagyott indikációkra. Az **extrapoláció** lehetőségét az összehasonlító vizsgálatokból nyert **minden tudományos bizonyítéknak alá kell támasztania** (minőségi, nem klinikai és klinikai vizsgálatok).
- ▶ Az extrapoláció nem új koncepció, hanem egy rendszeresen alkalmazott és jól bevált tudományos alapelv, amelyet a több jóváhagyott indikációval rendelkező biológiai gyógyszerek gyártási eljárásainak nagyobb változásai esetén is felhasználnak (például új receptúra bevezetések). Az esetek többségében a klinikai vizsgálatokat nem ismétlik meg minden indikációhoz és a módosításokat jóváhagyják minőségi és *in vitro* összehasonlíthatósági adatok alapján.
- ▶ A biológiai gyógyszerek (és köztük a biológiailag hasonló gyógyszerek) minden indikációja szigorú tudományos bizonyítékok alapján nyert jóváhagyást.

- ▶ A biológiailag hasonló gyógyszerek biztonságosságát az összes egyéb gyógyszernél is alkalmazott farmakovigilanciái eljárásrend szerint követik nyomon. Nincs olyan különleges biztonságossági követelmény, amely – eltérő kifejlesztési módjuk miatt – csak a biológiailag hasonló gyógyszerekre vonatkozna.
- ▶ Az eltelt 10 évben az EU biztonságossági monitorozó rendszere **nem állapított meg semmilyen releváns eltérést a nemkívánatos események jellegében, súlyosságában vagy gyakoriságában** a biológiailag hasonló gyógyszerek és a nekik megfelelő referencia-gyógyszerek között.
- ▶ A biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztése jótékony hatással lehet az EU egészségügyi ellátórendszerre, mert várhatóan a betegek számára könnyebben hozzáférhetővé tesz már igazolt minőségű, biztonságos és hatásos biológiai terápiákat.
- ▶ Az Európai Gyógyszerügynökség nem szabályozza a referencia biológiai gyógyszerek és biológiailag hasonló gyógyszereik **felírási hasonlóságának, terápiás egyenértékűségének és felcserélhetőségének** kérdéseit. Ezek tagállami hatáskörbe tartoznak.

Biológiai gyógyszerek: áttekintés

A biológiai gyógyszerek (melyeket néha „biologikum” néven is említenek) biológiai forrásból, tipikusan élő sejtekből vagy mikroorganizmusokból nyert hatóanyagokat tartalmaznak. A biológiai gyógyszerek mára teljesen beépültek a klinikai gyakorlatba, és számos súlyos, krónikus betegség (például diabétesz, autoimmun betegségek és rák) kezelésében nélkülözhetetlenek.

A biológiai gyógyszerek legfontosabb jellemzői

A klinikumban jelenleg alkalmazott legtöbb biológiai gyógyszer fehérjealapú hatóanyagokat tartalmaz. Méretük és szerkezeti komplexitásuk jelentősen eltérő lehet: az inzulin és a növekedési hormon például egyszerű fehérjék, miközben például az alvadási faktorok és a monoklonális antitestek sokkal összetettebbek (1. ábra).

Szigorúan szabályozott gyártási folyamatok

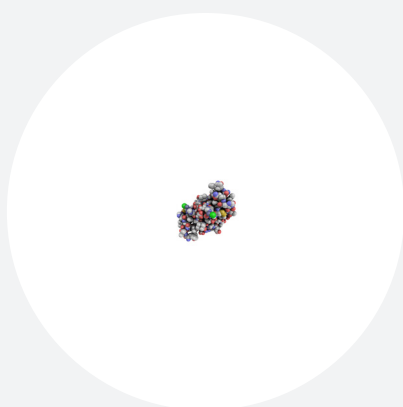
A biológiai gyógyszerek előállításának folyamata sokkal komplexebb a kémiai úton előállított molekulákénál. A legtöbb biológiai gyógyszer biotechnológiai eljárással készül, többnyire bonyolult sejtstruktúrákat

és rekombináns DNS-technikát alkalmazva. Az uniós szabályozás szigorú gyártási követelményeket határoz meg minden gyógyszer számára:

- ▶ Az EU-ban a gyártóknak érvényes gyógyszergyártási engedéllyel kell rendelkezniük, és jogszabályilag kötelezettek a helyes gyártási gyakorlat (GMP) betartására. A GMP az igazolt minőségű gyógyszer-előállítás elfogadott szabványait foglalja össze.
- ▶ A tagállamok illetékes nemzeti hatóságai rendszeresen ellenőrzik a gyártó telephelyeken a GMP előírásainak betartását.
- ▶ Ha a gyártás egyes lépései az EU-n kívül történnek, az EU-n kívüli gyártóknak, az importőröknek és a nagykereskedőknek egyaránt be kell tartaniuk ugyanezeket a szigorú előírásokat, és tevékenységüket rendszeresen ellenőrzik is.

A biológiai gyógyszerek előállításának szabályozásához a GMP bizonyos előírásait a specifikumoknak megfelelően módosították (például a megfelelő aszeptikus technikák alkalmazása, a hűtés és egyéb előírt tárolási körülmények, a stabilitás, a szállítási feltételek stb.).

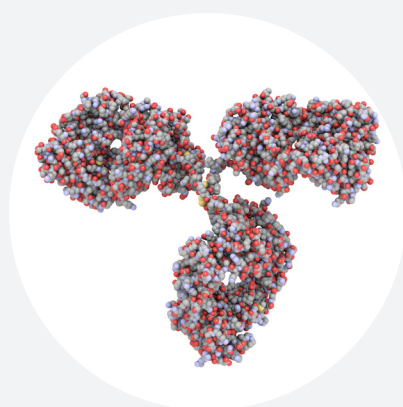
1. ábra: Az EU-ban engedélyezett biológiai gyógyszerekben megtalálható fehérjék típusainak példái



Inzulin
5808 dalton



Növekedési hormon
22 000 dalton



Monoklonális antitest
150 000 dalton

Nagy méretű molekulastruktúra

A kisebb molekulákra épülő vegyi anyagoktól eltérően a biológiai gyógyszerek molekulaszervezete igen nagy és általában bonyolult. Kifinomult analitikai módszerek (pl. peptidterképezés, tömegspektrometria és sejtszintű assay vizsgálatok) teszik csak lehetővé fizikai-kémiai és funkcionális jellemzőik feltárását (pl. molekulaszervezet, fehérjemódosulások és biológiai aktivitás).

Jellegükből adódó variabilitás

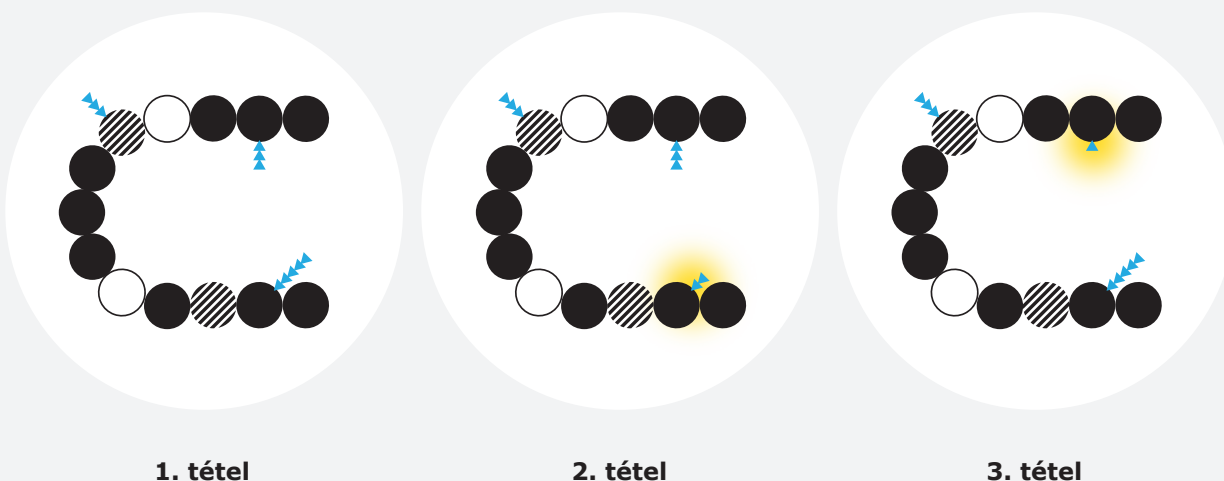
A biológiai gyógyszerek élő organizmusokon alapulnak, amelyekre természetes változatosság jellemző. Ennek megfelelően, az elkészült biológiai gyógyszer hatóanyaga is mutathat kisebb fokú variabilitást (amit mikroheterogenitásnak is nevezünk).

Ennek a variabilitásnak adott elfogadható tartományon belül kell maradnia az egyenletes biztonságosság és hatásosság biztosításához. A gyártási folyamatot ezért úgy állítják be, hogy az elkészült hatóanyag mindig a specifikált tartományon belül legyen.

Ez a kis fokú variabilitás jelentkezhet ugyanazon biológiai gyógyszer gyártási tételei között vagy egy tételen belül is (2. ábra), különösen ha a biológiai gyógyszer gyártási folyamata időközben változik (például nagyobb léptékű termelésre váltás esetén). Szigorú szabályok garantálják az egyes gyártási tételek közötti konzisztenciát, hogy a variabilitás ne legyen hatással a biztonságosságra vagy a hatásosságra. A gyakorlatban a (gyártási tételek közötti vagy tételen belüli) variabilitás azonos előállítási folyamat esetén igen kis mértékű.

2. ábra: Példa egy biológiai gyógyszer gyártási tételei közötti variabilitására

Egy biológiai gyógyszer különböző gyártási tételei között előfordulhat kisebb fokú variabilitás (az ábrán sárgával jelölve). Ez mindig csak az elfogadott tartományon belüli lehet, és megjelenhet például eltérő fokú glikozilációként (a fehérjéhez kapcsolódó cukormolekulák mennyisége, az ábrán kék háromszögekkel jelölve). A fehérje aminosav-szekvenciája (az ábrán körökkel jelölve) és biológiai aktivitása minden gyártási tételnél ugyanaz, a cukorláncok jelenlétében mutatkozó kisebb eltérések ellenére.



A biológiai gyógyszerek minőségének szigorú ellenőrzése

Az EU-ban engedélyezett minden gyógyszer (biológiai és nem biológiai egyaránt) szigorú minőségi kontrollon esik át. A biológiai gyógyszerek esetében ez kiegészül a fizikai-kémiai jellemzők, a biológiai aktivitás, a tisztaság, a sterilitás és a stabilitás vizsgálatával is, ami garantálja hogy minden gyártási tétel megfelel az előírásoknak forgalomba hozatal előtt.

Potenciális immunogenitás

Immunrendszerünk képes felismerni az idegen fehérjéket, és védekezni ellenük. A biológiai gyógyszerek általában nem (vagy csak korlátozottan) váltanak ki immunválaszt (például átmenetileg megjelenhetnek antitestek). A nemkívánatos immunreakciók (például az infúzióra vagy az injekció helyén adott immunreakciók) általában enyhék. Ritkán, de ugyanakkor előfordulhat, hogy egy biológiai gyógyszer által kiváltott immunreakció súlyos vagy akár életveszélyes is lehet.

A biológiai gyógyszerre irányuló gyógyszerellenes antitestek (ADA) megjelenése mindeközben semlegesítheti a gyógyszer aktivitását és csökkentheti a hatásosságát is. Ezért minden biológiai gyógyszer esetében mindig értékelni kell a potenciális immunogenitást.

A természetes variabilitás minden biológiai gyógyszer elkerülhetetlen velejárója. Az előállítás során szigorú szabályozások biztosítják, hogy ez a gyógyszerek alkalmazhatóságát és biztonságosságát ne befolyásolhassa.

Biológiailag hasonló gyógyszerek: meghatározás és jellemzők

Biológiailag hasonló gyógyszernek az olyan biológiai gyógyszereket nevezzük, amelyek nagy mértékben megegyeznek egy másik, az EU-ban már engedélyezett biológiai gyógyszerrel (utóbbit hívjuk „referencia-gyógyszernek”)^{1,2}. Biológiailag hasonló gyógyszerek a referencia-gyógyszer szabadalmi védelmének lejáratára (10 év) után hozhatók forgalomba.

A biológiai hasonló gyógyszerekre is érvényes a biológiai gyógyszereknél említett minden jellemző.

A biológiai alap természetes variabilitása és az egyes gyártók eltérő technológiája miatt kisebb különbség lehet a biológiai hasonló gyógyszerek és a referencia-gyógyszer között (1. táblázat és 3. ábra). Az előállítás során szigorú szabályozások biztosítják, hogy ezek a kisebb eltérések a gyógyszerek alkalmazhatóságát és biztonságosságát ne befolyásolhassák. Ezek az eltérések tehát klinikailag nem szignifikánsak a biztonságosság vagy a hatásosság szempontjából.

1. táblázat: A biológiai hasonló gyógyszerek speciális jellemzői

Nagy fokú hasonlóság a referencia-gyógyszerrel	A biológiai hasonló gyógyszer fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságai is nagy mértékben megegyeznek a referencia-gyógyszerével. Előfordulhatnak kisebb különbségek a referencia-gyógyszerhez képest, de ezek klinikailag nem szignifikánsak a biztonságosság vagy a hatásosság szempontjából.
Nincs klinikailag szignifikáns eltérés a referencia-gyógyszerhez képest	A klinikai teljesítményben nem várható különbségek. A biológiai hasonló gyógyszer engedélyezését megalapozó klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy az esetleges eltérések nem befolyásolják a biztonságosságot és a hatásosságot.
A biológiai hasonló gyógyszer variabilitása szigorúan a meghatározott keretek között marad	Kis mértékű variabilitás abban az esetben elfogadható, ha az tudományosan igazoltan nem befolyásolja a biztonságosságot és a hatásosságot. A biológiai hasonló gyógyszer engedélyezett variabilitásának határa ugyanaz, mint a referencia-gyógyszer gyártási tételek közötti jóváhagyott variabilitása. Az igazolt minőségű gyógyszer-előállításához a gyártási folyamatot gondosan szabályozzák minden gyártási tételre vonatkozóan.
Azonos szigorúsági, minőségi, biztonságossági és hatásossági előírások	A biológiai hasonló gyógyszerek engedélyezéséhez szükséges szigorú gyógyszerminőségi, biztonságossági és hatásossági szabványok azonosak az összes többi gyógyszerével.

Ha a hatóanyag egy fehérje, annak azonosnak kell lennie a biológiai hasonló gyógyszerben és a referencia-gyógyszerben is: azonosnak kell lennie az aminosav-szekvenciának és a 3D struktúrának (feltekeredés). Az aminosav-szekvencia és a fehérje feltekeredése (folding) a biológiai aktivitást meghatározó két legfontosabb tényező (és a biológiai aktivitásnak azonosnak kell lennie a biológiai hasonló gyógyszerrel és a referencia-gyógyszerrel).

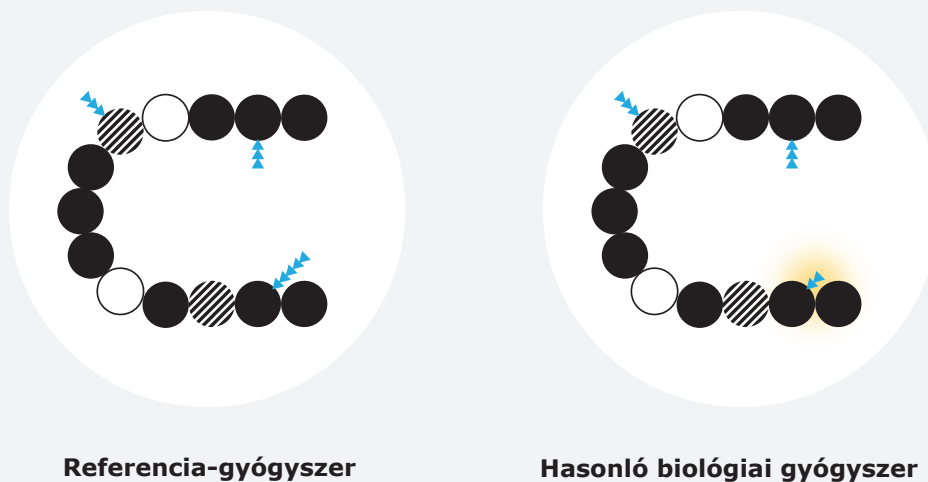
Az elkészült biológiai hasonló gyógyszer adagolásának és alkalmazási módjának szintén meg kell egyeznie a referencia-gyógyszerével. Kisebb

eltérés abban az esetben elfogadható, ha az nem befolyásolja a biztonságosságot és a hatásosságot. Ilyen lehet például a készítmény összetétele (eltérés a vivőanyagokban), a küllem (feloldandó por a kész oldatos injekció helyett) vagy az adagolóeszköz (például más típusú injekciós toll).

Az EU-ban eddig engedélyezett legtöbb biológiai hasonló gyógyszer hatóanyaga valamilyen fehérje. A 2. táblázat felsorolja a biológiai gyógyszerek azon típusait, amelyekhez biológiai hasonló gyógyszert engedélyeztek az EU-ban.

3. ábra: Példa egy hasonló biológiai gyógyszer és referencia-gyógyszere közötti variabilitásra

A hasonló biológiai gyógyszer és referencia-gyógyszere közötti variabilitás (az ábrán sárgával jelölve) hasonló szintű, mint az adott biológiai gyógyszer gyártási tételek közötti variabilitása (2. ábra). Kis mértékű variabilitás elfogadható például a glikolizációban (az ábrán kék háromszögekkel jelölve), de a fehérje aminosav-szekvenciája (az ábrán körökkel jelölve) és biológiai aktivitása ugyanaz.



2. táblázat: A biológiai gyógyszerek típusai, amelyekhez biológiailag hasonló gyógyszert engedélyeztek az EU-ban

Biológiai gyógyszer típusa	Az EU-ban engedélyezett biológiailag hasonló gyógyszer (02/2019)
Poliszacharidok	
Kis molekulatömegű heparinok	▶ Enoxaparin-nátrium
Fehérjék	
Növekedési faktorok	▶ Epoetin ▶ Filgrasztim ▶ Pegfilgrasztim
Hormonok	▶ Alfa follitropin ▶ Glargin inzulin ▶ Szomatropin (növekedési hormon) ▶ Teriparatid ▶ Lispro inzulin
Fúziós proteinek	▶ Etanercept

Biológiai gyógyszer típusa	Az EU-ban engedélyezett biológiailag hasonló gyógyszer (02/2019)
Fehérjék	
Monoklonális antitestek	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituxima ▶ Bevacizumab ▶ Trasztuzumab

A biológiailag hasonló gyógyszerek miért nem egyszerű generikumok?

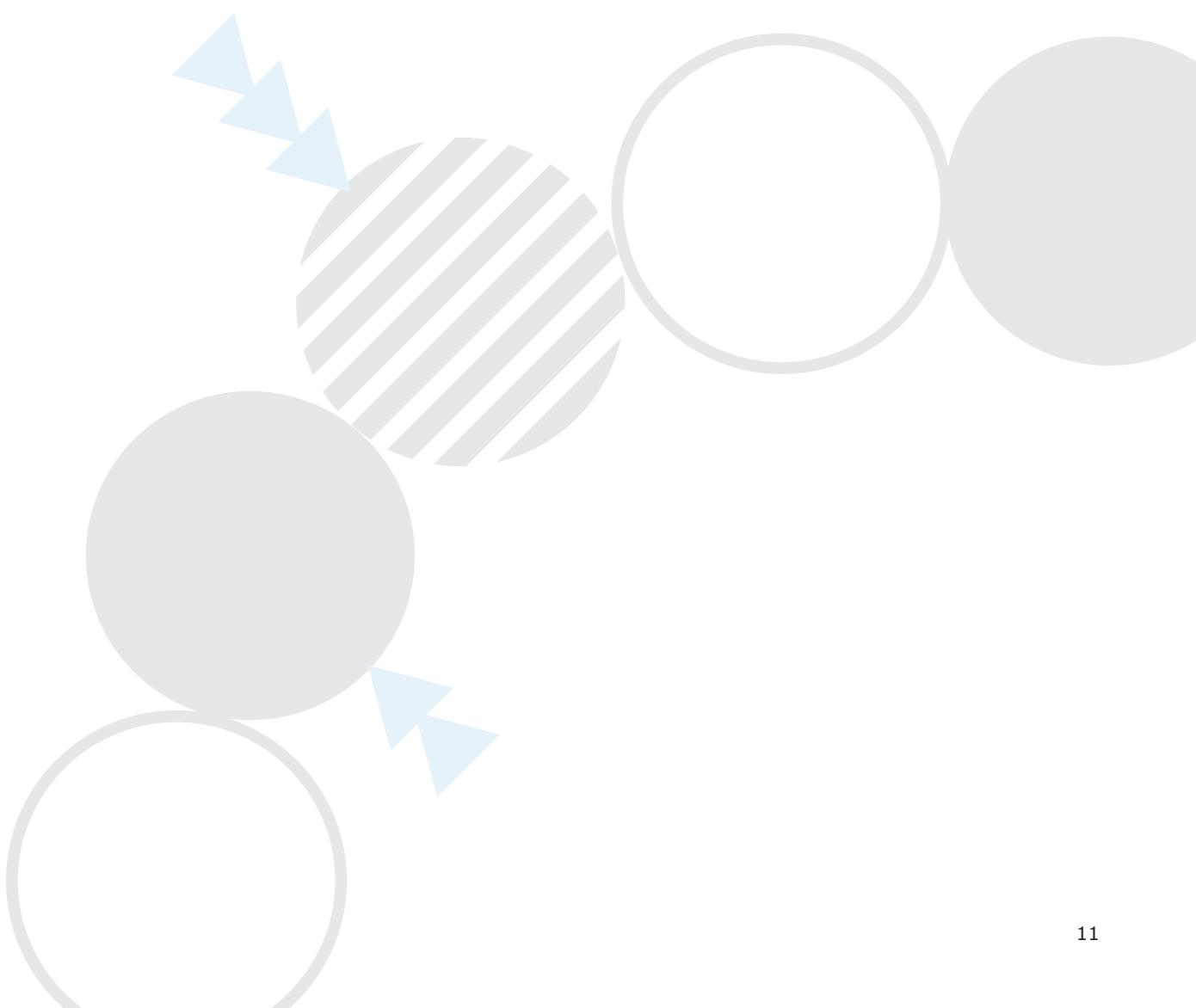
Egy biológiailag hasonló gyógyszer nem tekinthető a biológiai gyógyszer generikumának. Ennek legfőbb oka a biológiai gyógyszerek természetes variabilitása és komplex előállítási folyamata, amely miatt nem másolható le pontosan a molekuláris szerkezet (mikroheterogenitás).

Ezért a biológiailag hasonló gyógyszerek hatósági engedélyeztetése több alátámasztó vizsgálatot igényel, mint a generikumok esetében, hogy ezek a kisebb különbségek biztosan ne befolyásolják a biztonságosságot vagy a hatásosságot. A 3. táblázat bemutatja a generikumok és a biológiailag hasonló gyógyszerek kifejlesztésének és jellemzőinek összehasonlítását.

3. táblázat: A generikumok és a biológiailag hasonló gyógyszerek kifejlesztésének és jellemzőinek összehasonlítása

Generikus gyógyszer	Biológiai hasonló gyógyszer
Általában kémiai szintézissel előállított	Biológiai alapra épül
Általában reprodukálható pontosan ugyanaz a molekula	A biológiai alap természetes variabilitása és az egyes gyártók eltérő technológiája miatt a molekula csak közel azonosan reprodukálható
Általában kisebb, jól jellemezhető molekulák	Általában nagy méretű, bonyolult szerkezetű molekulák, amelyek csak technológiák kombinációjával jellemezhetőek
A gyógyszerminőség teljes dokumentálása szükséges	A gyógyszerminőség teljes dokumentálása mellett további vizsgálatok is szükségesek a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer szerkezetének és biológiai aktivitásának összevetéséhez
A fejlesztés a bioekvivalencia igazolásán alapszik (tehát a generikus gyógyszer és referencia-gyógyszere hasonló feltételek mellett a hatóanyagot ugyanazzal a sebességgel és ugyanolyan mértékben bocsátja ki a szervezetben)	A fejlesztés az összehasonlító vizsgálatokkal igazolt biológiai hasonlóságon alapszik (a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer alapos összevetése a kémiai szerkezet, a biológiai működés, a hatásosság, a biztonságosság és az immunogenitás nagy fokú egyezésének igazolására)

Generikus gyógyszer	Biológiailag hasonló gyógyszer
<p>A szükséges klinikai adatok köre általában a farmakokinetikai bioekvivalencia-vizsgálatokra terjed ki</p>	<p>A farmakokinetikai és farmakodinámiás összehasonlító vizsgálatokon túl további hatásossági és biztonságossági adatok lehetnek szükségesek, különösen a nagyon összetett biológiai gyógyszerek esetében</p>
<p>A bioekvivalencia igazolása után a referencia-gyógyszer minden jóváhagyott indikációja további klinikai ellenőrző adatok nélkül engedélyezhető</p>	<p>Minden egyes indikációhoz igazolni kell a hatásosságot és a biztonságosságot. Ugyanakkor, külön alátámasztó klinikai vizsgálat általában nem szükséges a biológiai hasonló gyógyszer minden egyes indikációjához, amelyet a referencia biológiai gyógyszerhez már jóváhagytak. A biológiai hasonlóság igazolása után az adatok extrapolálhatók további indikációkra, ha a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok ezen indikációk minden szükséges aspektusát lefedik</p>



A biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztése és engedélyeztetése az EU-ban

A biológiailag hasonló gyógyszerek mélyreható szabályozási keretrendszere

A gyógyszerek uniós engedélyeztetését körültekintő jogi keretrendszer szabályozza, amely 2004-ben a biológiailag hasonló gyógyszerek engedélyezési eljárásának leírásával is kibővült. Az EU úttörő szerepet vállalt a biológiailag hasonló gyógyszerek szabályozásában a 2006-ban történt első engedélyezés (szomatropin növekedési hormon) óta. Az azóta eltelt időben az EU-ban engedélyezték a legtöbb biológiailag hasonló gyógyszert világvizonylatban, így itt halmozódott fel a legnagyobb tapasztalat ezek használatával és biztonságosságával kapcsolatban.

Az évek során az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) tudományos irányelvek kiadásával segítette a biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztőt az engedélyeztetés szigorú szabályozási követelményeinek pontos betartásában. A biotechnológia és az analitika gyors fejlődésével lépést tartó ezen irányelvek egyre nagyobb klinikai tapasztalatra is épülnek.

Az elmúlt 10 évben felhalmozott tudásnak hála az EU szabályozó testületei egyre több gyakorlati felhasználási ismeretet is integrálhatnak a kiinduló tudományos alapelvekkel. Ezek együtt formálják a jelenlegi engedélyeztetési keretrendszer előírásait.

A biológiailag hasonló gyógyszerek engedélyeztetési folyamata az EU-ban

A biotechnológiával előállított, illetve speciális indikációkra (pl. rák, neurodegeneratív kórképek és autoimmun betegségek) készült minden gyógyszert engedélyeztetni kell az EU-ban az Európai Gyógyszerügynökség ún. centralizált eljárása keretében. Az EU-ban engedélyezett szinte összes biológiailag hasonló gyógyszer centralizált engedélyeztetési eljáráson esett át a biotechnológiai alapú gyártásnak köszönhetően. Néhány

biológiailag hasonló gyógyszer tagállami szinten is engedélyezhető, például a sertés bélnyálkahártyából nyert egyes kis molekulatömegű heparinok.

Amikor egy vállalat forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújt be, kérelmét megvizsgálják az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel és biztonságossággal foglalkozó testületei (a CHMP és a PRAC), valamint az EU biológiai gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoportjának és biológiailag hasonló gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoportjának szakemberei.

Az EMA által megfogalmazott tudományos következtetések alapján végül az Európai Bizottság adhatja ki az Unió egészére érvényes forgalomba hozatali engedélyt.

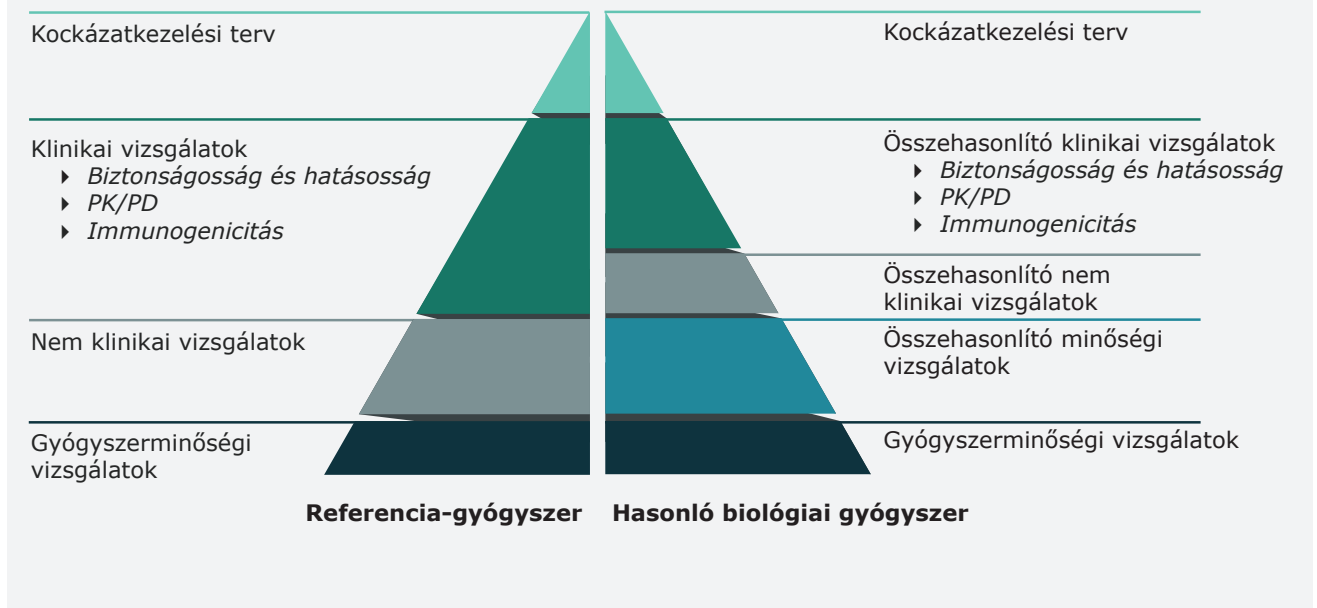
Az engedélyeztetéshez szükséges adatok köre: tudományosan megalapozott előírások

A gyógyszerek engedélyezésére csak azt követően kerülhet sor, hogy a szükséges vizsgálatok meggyőzően igazolták minőségüket, biztonságosságukat, hatásosságukat, valamint pozitív előny-kockázati profilukat (tehát azt, hogy alkalmazásuk várható előnyei felülmúlják az esetleges kockázatokat). Minden új hatóanyagot tartalmazó biológiai gyógyszernél meg kell határozni a pozitív előny-kockázati profilt. Ennek alapjául a kiinduló humán klinikai vizsgálatok (4. ábra) biztonságossági és hatásossági eredményei, a megalapozott gyógyszerminőségi adatok és a nem klinikai eredmények szolgálnak.

A biológiailag hasonló gyógyszereknél a pozitív előny-kockázati profil megállapítása a biológiai hasonlóság (a hatóanyag nagy fokú egyezősége a referencia-gyógyszerrel) igazolásával történik (4. ábra). Ezt átfogó összehasonlító vizsgálatok (5. ábra) és gondos gyógyszerminőségi értékelések segítségével érik el. A biológiai hasonlóság igazolása után a biológiailag hasonló gyógyszerrel is támaszkodni lehet a referencia biológiai gyógyszer biztonságosságáról és hatásosságáról gyűjtött tapasztalatokra.

A 4. táblázat segít összehasonlítani egy biológiailag hasonló gyógyszer és egy referencia-gyógyszer fejlesztésének folyamatát.

4. ábra: Példa egy hasonló biológiai gyógyszer és referencia-gyógyszere közötti engedélyeztetési különbségekre



A biológiailag hasonló gyógyszerek engedélyezéséhez szükséges klinikai és nem klinikai adatok mások, mint amelyek egy új hatóanyagú biológiai gyógyszernél szükségesek.

Ez azért van így, mert a biológiai hasonlóság igazolása után a biológiailag hasonló gyógyszernél támaszkodni lehet a referencia-gyógyszer biztonságosságáról és hatásosságáról gyűjtött tapasztalatokra.

4. táblázat: Egy biológiailag hasonló gyógyszer fejlesztésének folyamata a referencia-gyógyszerrel összehasonlítva

Új hatóanyagú biológiai gyógyszer (a referencia-gyógyszer)	Biológiailag hasonló gyógyszer
Nincsenek korábbi ismeretek a termék biztonságosságáról és hatásosságáról	Támaszkodhat a referencia-gyógyszer klinikai alkalmazásának több évnyi biztonságossági és hatásossági eredményeire
A fejlesztés során a biztonságosság és hatásosság igazolása humán vizsgálatok keretében történik	A fejlesztés során a biztonságosság és hatásosság egyezőségének igazolása a biológiai hasonlóság megállapításával történik
Összehasonlító vizsgálatokat csak a gyártás változásai esetén szükséges végezni (például nagyobb tetelméret klinikai vizsgálatához)	A referencia-gyógyszerrel való hasonlóság igazolása átfogó összehasonlító vizsgálatokkal történik
Teljes körű nem klinikai adatgyűjtés (farmakológiai és a toxikológiai)	A nem klinikai adatok szükséges mennyiségét a minőségi vizsgálatok eredményei határozzák meg
Hagyományos klinikai vizsgálatok a hatásosság és biztonságosság igazolására minden eredetileg tervezett terápiás indikációhoz	Összehasonlító klinikai vizsgálatok a klinikailag szignifikáns eltérések kizárása céljából
Az előnyök demonstrálása érdekében a vizsgálati tervek általában a placebóval vagy a jelenlegi standard terápiával való összehasonlítást célozzák meg, „kemény” végpontokkal (pl. hosszú távú hatás, túlélés, strukturális károsodás) és releváns betegpopulációval dolgozva	A vizsgálati tervek elsősorban szenzitív végpontokat használnak, és a referencia-gyógyszerrel való klinikai egyenértékűséget próbálják demonstrálni olyan betegpopuláció bevonásával, amelyben észlelhető lenne a termékek közötti esetleges különbözőség hatása a klinikai teljesítményben
A pozitív előny-kockázati profil meghatározása elsősorban a célpopulációban végzett biztonságossági és hatásossági vizsgálatokkal történik	A pozitív előny-kockázati profil megállapítása a biológiai hasonlóság igazolásával történik (összehasonlító vizsgálatokkal)

Azonos gyógyszerminőségi előírások minden gyógyszernél

Az EU-ban gyógyszereket fejlesztő minden vállalatnak (köztük a biológiailag hasonló gyógyszerek gyártóinak is) nagy mennyiségű adattal kell alátámasztania a gyártási folyamatok az előírt szabványoknak való megfelelését és a tervezett terápiás felhasználásra való alkalmasságot (ezt nevezzük itt összefoglalóan gyógyszerminőségnek).

A gyógyszerminőségi vizsgálatoknak többek között az alábbiakra kell kiterjedniük:

- ▶ strukturális jellemzés és további fizikai-kémiai jellemzők
- ▶ tisztaság (a gyártási folyamat során bekerült esetleges szennyeződésmaradványokat szigorúan az elfogadható szint alatt kell tartani)
- ▶ biológiai aktivitás
- ▶ vivőanyagok és kiindulási ponti alapanyagok
- ▶ hatáserősség és gyógyszerforma
- ▶ gyártási folyamatszabályozás leírása (az elfogadott technikai specifikációk betartásának igazolása a hatóanyag és a kész termék esetében is)
- ▶ a hatóanyag és a kész termék felhasználhatósági időn belüli stabilitása a megadott tárolási feltételek mellett

Összehasonlító vizsgálatok: a biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztésének sarokkövei

A biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztése nagy mértékben támaszkodik a referencia-gyógyszerrel való biológiai hasonlóságot ellenőrző összehasonlító (összehasonlíthatósági) vizsgálatokra. Ez a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer átfogó, sok szempontú összehasonlításával történik (5. ábra).

Az összehasonlítás többlépcsős folyamat, amelynek egymásra épülő lépései testre szabhatók (5. ábra); az elsődleges minőségi összehasonlító vizsgálatok¹ (1. lépés) eredményei befolyásolják a fejlesztés 2. lépésében szükséges nem klinikai és 3. lépésében szükséges klinikai vizsgálatok típusát és kiterjedtségét². A cél minden esetben a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti klinikai teljesítménybeli különbség kizárása.

Az összehasonlíthatóság vizsgálata a szabályozói rendszerek igazolt tudományos gyakorlata: átfogó összehasonlító vizsgálatokkal igazolható a fizikai-kémiai tulajdonságok és a biológiai aktivitás készítmények közötti nagy fokú egyezősége.

A biológiailag hasonló gyógyszer engedélyezését megalapozó klinikai és nem klinikai összehasonlító vizsgálatokkal kizárható az olyan eltérések megléte, amelyek befolyásolnák a biztonságosságot és a hatásosságot.

1. lépés – Összehasonlító minőségi vizsgálatok

In vitro vizsgálatokkal összehasonlítják a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer fehérjeszerkezetét és biológiai működését. Ezek a nagy érzékenységű vizsgálatok a klinikai egyezőség egészen kis különbségeit is képesek feltárni. E tekintetben sokkal pontosabbak, mint a humán alanyok variabilitásának is kitétt klinikai összehasonlító vizsgálatok. A klinikai biztonságosságot, hatásosságot vagy immunogenitást érintő különbségek feltárása esetén ezek további tanulmányozása következik (pl. a 2. és 3. lépésben ismertetett klinikai és nem klinikai összehasonlító vizsgálatokkal).

2. lépés – Összehasonlító nem klinikai vizsgálatok

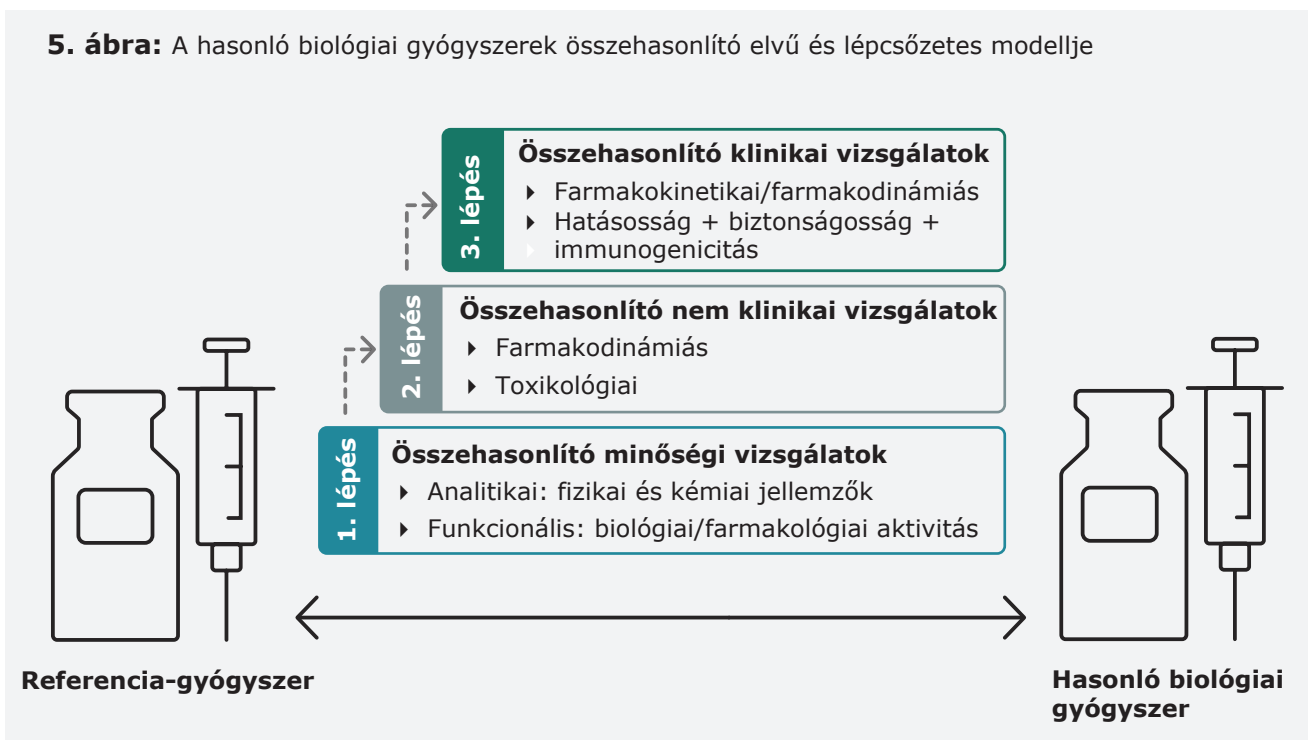
Ide tartoznak az *in vitro* farmakodinámiás vizsgálatok, amelyek a fiziológiai célokat kutatják

(kötési és aktiválási/gátlási képesség), valamint a sejtszintű azonnali fiziológiai hatásokat elemzik. *In vivo* állatkísérletek csak akkor szükségesek, ha nincs megfelelő *in vitro* farmakodinámiás modell. *In vivo* toxikológiai vizsgálatokra csak egyes esetekben van szükség, például ha a biológiailag hasonló gyógyszert újfajta sejtből vagy organizmusból fejlesztik, vagy ha korábban nem használt vivőanyagot alkalmaznak.

3. lépés – Összehasonlító klinikai vizsgálatok

A humán vizsgálatok célja ilyenkor nem a biztonságosság és hatásosság kutatása (mert ezeket már igazolták a referencia-gyógyszernél). Ezek a klinikai vizsgálatok a biológiai hasonlóság megállapítására koncentrálnak, valamint a korábbi analitikai és funkcionális vizsgálatokban esetleg még megválaszolatlan kérdéseket veszik górcső alá.

5. ábra: A hasonló biológiai gyógyszerek összehasonlító elvű és lépcsőzetes modellje



Mivel a biológiailag hasonló gyógyszer engedélyezése már támaszkodhat a referencia-gyógyszer klinikai alkalmazása során felhalmozott biztonságossági és hatásossági tudományos adatokra, kevesebb klinikai adat összegyűjtése is elegendő.

Tudományos és szabályozói szempontból egyaránt elmondható, hogy nem kell megismételni a referencia-gyógyszer fejlesztése során már végigjárt teljes klinikai validálást. Így néhány, egészséges vagy beteg önkéntesek bevonásával járó klinikai vizsgálat szükségtelenné válik.

Összehasonlíthatóság: a forgalomban lévő gyógyszerek gyártási eljárásainak megváltozásakor már rutinszerűen alkalmazott tudományos értékelési gyakorlat

Az összehasonlíthatóság vizsgálata nem új szabályozói koncepció: már évtizedek

óta alkalmazzák a biotechnológiai gyártású gyógyszerek tudományos megalapozottságú engedélyeztetésében^{3,4,5}. A biológiai gyógyszereket gyártó vállalatok gyakran többször is fejlesztik vagy változtatják gyártástechnológiájukat valamely termék életciklusa alatt (például nagyobb volumenű gyártásra váltáskor). A technológiai váltás előtt és után készült gyártási tételek összehasonlításával ellenőrizhető a konzisztencia, és vele együtt a biztonságosság és hatásosság változatlansága.

A gyártási folyamatok változtatása mindig szabályozói jóváhagyást igényel. A gyártástechnológia változása miatt szükséges összehasonlító vizsgálatok köre és foka függ attól, hogy a váltás milyen várható gyógyszerminőségi, biztonságossági és hatásossági változást okozhat az adott biológiai gyógyszernél. Általában kielégítőek az analitikai és funkcionális vizsgálatok adatai, és nem szükséges új klinikai vizsgálatokkal megerősíteni a biztonságosságot és a hatásosságot (1. és 2. eset az 5. táblázatban). Klinikai vizsgálatok csak akkor szükségesek, ha a változtatás várhatóan hatással lehet a biztonságosságra vagy a hatásosságra is (3. eset).

5. táblázat: Biotechnológiai előállítású gyógyszer gyártási folyamatának változtatása után szükséges összehasonlító vizsgálatok

Gyártási változtatás jellege	Várható hatás	Szükséges összehasonlító vizsgálatok
1. Kisebb módosítás (például a hatóanyag jellemzésére használt teszteljárás nagyobb érzékenységre váltása)	Nem befolyásolja a gyógyszerminőséget (a termékspecifikációk változatlanok)	Korlátozott mélységű fizikai-kémiai vizsgálatok a váltás előtti és utáni gyártási tételek összehasonlítására
2. Nagyobb módosítás (például a hatóanyag előállítására használt sejtrendszer változása)	Érintheti a termék jellemzőit vagy specifikációit, de várhatóan nem befolyásolja a biztonságosságot és a hatásosságot	Széles körű fizikai-kémiai és funkcionális <i>in vitro</i> vizsgálatok
3. Jelentős módosítás (pl. változások a receptúrában)	Befolyásolhatja a biztonságosságot és a hatásosságot	Széles körű fizikai-kémiai és funkcionális <i>in vitro</i> vizsgálatok, szükség szerint további klinikai és nem klinikai vizsgálatokkal kiegészítve

A legtöbb ma széles körben használt biológiai gyógyszer gyártási folyamata akár többször is változott az idők során, így a ma forgalomban lévő gyógyszer kis mértékben eltérhet az eredetileg jóváhagyott vagy az engedélyezéshez szükséges klinikai vizsgálatok során használt verziótól.

A szabályozó hatóságok számottevő tapasztalat alapján tudják megítélni, hogy ezek a kisebb eltérések nem befolyásolják a gyógyszer minőségét, biztonságosságát és hatásosságát.

A biológiai hasonlóság és a klinikai teljesítmény igazolására szolgáló összehasonlíthatósági vizsgálatok

A biológiailag hasonló gyógyszer és referencia-gyógyszerének összevetése átfogó összehasonlító vizsgálatokkal történik, kiterjedve a biztonságosságot vagy a hatásosságot érintő minden potenciális eltérés kizárására. A megközelítés azonos a biotechnológiai előállítású gyógyszerek jelentős gyártási változásainál bemutatottal (3. eset az 5. táblázatban).

A biológiailag hasonló gyógyszerek engedélyezéséhez szükséges klinikai vizsgálatoknak nem kell valamennyi korai fázisú vizsgálatot is magukban foglalniuk, ha a referencia-gyógyszernél ezekkel már igazolták az emberi felhasználás biztonságosságát és hatásosságát.

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok célja ekkor már a biológiai hasonlóság igazolása, valamint a referencia-gyógyszertől való klinikailag releváns, a biztonságosságot vagy a hatásosságot érintő bármilyen eltérés meglétének kizárása.

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok tervezésekor a következő fontos szempontokat kell figyelembe venni:

- ▶ A cél bármilyen olyan termékeltérés meglétének kizárása, amelynek lehetne farmakokinetikai (PK), illetve biztonságossági vagy hatásossági (többek között immunogenitási) vonzata.
- ▶ A PK vizsgálatokat homogén és relevánsan szenzitív populáción kell elvégezni (beteg vagy egészséges önkéntesek). Így lehet feltárni bármilyen lényeges különbséget a biológiailag hasonló gyógyszer és referencia-gyógyszere között. Egészséges önkéntesek akkor választhatók, ha ők jelentik a legmegfelelőbb populációt az ilyen különbségek vizsgálatához, továbbá ha a gyógyszer toxicitása nem okozhat problémát körükben.
- ▶ A farmakológiai hatások összevetéséhez a termékspecifikus különbségeket jól kimutató, szenzitív végpontot kell választani.
- ▶ A farmakodinámiás (PD) aktivitást mérő végpontok akkor választhatók, ha pontosan meghatározhatók és relevánsak a gyógyszer klinikai hatására nézve. Ezek a végpontok számos esetben a klinikai eredményeknél precízebben jelzik bármilyen különbség meglétét a biológiailag hasonló gyógyszer és referencia-gyógyszere között. A PD végpontok meghatározása általában laboratóriumi vizsgálatokkal történik. Néhány példa:
 - ▶ glükóz clamp technikánál az inzulininfúzió sebességének mérése egy biohasonló inzulinnál (a HbA1c érték vagy a diabétesz hosszú távú következményeinek mérése helyett)
 - ▶ az abszolút neutrofilszám mérése egy biohasonló granulocita kolónia-stimuláló faktornál (a kialakult súlyos fertőzések száma helyett)
 - ▶ *in vitro* fertilizáció során kinyert oocyták száma egy biohasonló follikulus-stimuláló hormonnál (a terhességek vagy élveszülések száma helyett)
- ▶ Megfelelő PD végpontok hiányában általában szükség van egy hatásossági klinikai vizsgálatra a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer összevetéséhez. Az ilyen vizsgálat követelményei: megfelelő statisztikai erővel bíró, randomizált, párhuzamos csoportos, lehetőleg kettős vak, hatásossági végpontokra épülő. A végpontoknak lehetőleg a gyógyszer

farmakológiai aktivitását kell mérniük, minél kevésbé függve az egyéni beteg vagy a betegség hatásaitól.

- ▶ Az elsődleges hatásossági végponthoz megfelelő ekvivalencia-küszöbértékeket kell megállapítani. Ezeket a küszöbértékeket a referencia-gyógyszer ismert hatásossági adatai, valamint a klinikai megítélés alapján kell meghatározni. Az ekvivalencia-küszöbértékek kifejezetten a vizsgált indikációra vonatkoznak, és a választott végponttól függenek. Pontosan arra a legnagyobb hatásossági különbségre kell beállítani őket, amely klinikai szempontból még nem szignifikáns. A kezelésbeli különbségek ekkor még pont elfogadhatók, mivel klinikailag

nem relevánsak. Az ekvivalencia-küszöbértékek kiválasztását nem csak a biológiailag hasonló gyógyszerek tesztelésében alkalmazzák. Ugyanez a megoldás megtalálható a kezelési alternatívákat összehasonlító klinikai vizsgálatokban, valamint egy meglévő gyógyszer potenciális klinikai relevanciájú gyártástechnológiai váltásainál is³.

- ▶ Mint minden más klinikai vizsgálatnál, itt is be kell tartani minden jogszabályi előírást (pl. Helyes Klinikai Gyakorlat).

Az engedélyeztetéshez szükséges klinikai vizsgálatok mélysége számos tényezőtől függ, többek között a 6. táblázatban felsoroltaktól.

6. táblázat: Az engedélyeztetéshez szükséges klinikai vizsgálatok számát és típusát befolyásoló tényezők

Tényező	Az adatok szükséges mennyiségét/ típusát befolyásoló ok
A molekula komplexitása, illetve az összehasonlításhoz rendelkezésre álló adatok köre	Egyszerűbb és jól körülhatárolható hatásmechanizmusú molekuláknál (pl. filgrasztim), ahol a minőség-összehasonlításhoz rendelkezésre álló adatok köre is széles, elegendő lehet a biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer hatásának összehasonlítása PK és PD vizsgálatokkal, egészséges önkéntesekkel. Nagyobb méretű molekuláknál (pl. monoklonális antitestek) még megbízható minőségi és <i>in vitro</i> összehasonlítási adatok megléte esetén is általában szükség van egy betegek bevonásával végzett összehasonlító vizsgálatra, hagyományos klinikai hatásossági végpontot mérve.
A hatásossággal korreláló PD végpont megléte	Ha a PD végpont korrelál a klinikai előnnyel, általában nincs szükség hagyományos klinikai hatásossági végpontok meghatározására.
A referencia-gyógyszerrel vagy az adott gyógyszerosztállyal általában kapcsolatos biztonságossági aggályok	A biztonságossági adatok a klinikai gyógyszerfejlesztési eljárás (többek között PK és PD vizsgálatok) során gyűlnek össze. Az adatok mennyisége általában a referencia-gyógyszernél azonosított biztonságossági kockázatok típusától és súlyosságától függ. A farmakológiai aktivitással összefüggő mellékhatások általában azonos gyakoriságúak lesznek a biológiailag hasonló gyógyszernél is, mint referencia-gyógyszerénél (amennyiben megbízható és kellően széles körű az összehasonlításhoz szükséges funkcionális, analitikai, PK, PD és hatásossági adatok köre).

Tényező	Az adatok szükséges mennyiségét/típusát befolyásoló ok
Potenciális immunogenitás	A potenciális immunogenitás meghatározása első lépésben analitikai vizsgálatokkal történik. Általában szükség van kiegészítő klinikai adatokra is (az állatkísérletek általában csak korlátozottan alkalmasak a humán immunválaszok előrejelzésére).
Más indikációkra való extrapolálás lehetősége	<p>A referencia-gyógyszer indikációi engedélyezhetők a biológiailag hasonló gyógyszerhez az utóbbi specifikus klinikai vizsgálatai nélkül is. Ezt nevezzük az indikációk extrapolálásának. Ez akkor elfogadható, ha az összehasonlító vizsgálatokból származó minden tudományos bizonyíték igazolja a biológiai hasonlóságot, és alá tudja támasztani az indikáció extrapolálásának speciális aspektusait is (pl. hatásmechanizmus, potenciálisan egyedi biztonságossági vagy immunogenitási szempontok).</p> <p>Az adatok más indikációra való extrapolálását mindig alapos fizikai-kémiai és <i>in vitro</i> vizsgálatok is megelőzik, kitérve minden lehetséges hatásmechanizmusra.</p>

Immunogenitás

A biológiai gyógyszereknél mindig szükséges az immunogenitás tanulmányozása^{6,7}. A fehérjék és más biológiai gyógyszerek jellegükből adódóan képesek nem kívánt immunválaszt okozni, ami ritkán akár súlyos nemkívánatos eseményt (pl. anafilaxiás reakciót vagy később kialakuló túlérzékenységet) vagy csökkent hatásosságot is okozhat.

A biológiai gyógyszerek potenciális immunogenitásának főbb szempontjai

Bár minden biológiai gyógyszernél felléphet immunogenitási probléma, néhány fontos tényezőt figyelembe kell venni:

Az immunogenitás önmagában még nem jelent biztonságossági kockázatot

A súlyos immunreakciók igen ritkák, és egy biológiai gyógyszerre adott felerősödött immunválasz még nem szükségszerűen jár klinikai következményekkel (a gyógyszerellenes antitestek megjelenése például átmeneti lehet).

Az immunreakciók természete szintén több tényezőtől függ

Az immunogenitást egyfelől befolyásolhatják a termékjellemzők (pl. helytelen tárolás vagy szállítás során megváltozhat a fehérje szerkezete, illetve fehérjeaggregátumok képződhetnek). Hatással lehetnek rá továbbá a kezeléssel összefüggő tényezők is (pl. eltérő lehet a kockázat szubkután és intravénás beadásnál, illetve folyamatos vagy szakaszos dozírozásnál), valamint a beteg egyéni jellemzői vagy a betegség változásai (pl. életkor, genetikai és immunológiai státusz, más egyidejű kezelések stb.).

A veszélyes immunogenitás kialakulása valószínűtlen mind gyártási változások, mind biológiailag hasonló gyógyszerre váltás után

Számos biológiai gyógyszer szolgál krónikus betegségek hosszú távú kezelésére. E hosszabb idő alatt tehát a beteg valószínűleg kisebb eltéréseket mutató gyógyszert fog kapni.

A tapasztalat azt mutatja, hogy a biológiai gyógyszerek gyártástechnológiai változását valószínűleg nem követi veszélyes immunválasz kialakulása. Ezért a gyártási tételek közötti összehasonlító vizsgálatok felelnek, amelyek igazolni tudják, hogy az új tétel azonos minőségű, és mentes az immunogenitás kockázatát hordozó szennyeződésektől vagy aggregátumoktól⁸.

Ugyanígy nem várható veszélyes immunogenitás fellépése egy közel azonos biológiailag hasonló gyógyszerre való áttéréskor⁸.

Az immunogenitás monitorozása folyamatos a forgalomba hozatalt követően

A szabályozó hatóságok folyamatosan figyelemmel kísérik az engedélyezett biológiai gyógyszerek immunogenitásával kapcsolatos jelentéseket. Ez különösen a ritka immunreakciók felismerésénél fontos, amelyek csak nagyobb számú beteg hosszú távú utánkövetése után mutathatók ki.

A biológiailag hasonló gyógyszerek engedélyezéséhez szükségesek az immunogenitási adatok

A biológiai gyógyszereknél általában szükség van az immunogenitást kutató klinikai vizsgálatokra. Monoklonális antitesteknél például mindig szükségesek, mert esetükben sokkal nehezebb előre felbecsülni a nem kívánt immunreakciók gyakoriságát, jellegét és klinikai hatásait. Ezek a vizsgálatok az azonnali (például infúziós beadással összefüggő) és a hosszú távú (például lassan kialakuló immunreakció) immunogenitást egyaránt kutatják.

A biológiai gyógyszerek engedélyezéséhez szükséges immunogenitási adatok ki kell terjedjenek többek között a következőkre is: a gyógyszerellenes antitestek megjelenése, titerje és perzisztenciája; neutralizációs vizsgálatok (mivel a neutralizáló antitestek csökkenthetik a gyógyszer hatását); a potenciális immunogenitási klinikai hatása és kockázatcsökkentési lehetőségei (pl. az immunmediált mellékhatások monitorozása vagy a gyógyszerbeadási immunreakciók kiegészítő gyógyszereléssel való mérséklése).

Az adatok mennyisége és típusa általában több tényezőtől függ, beleértve:

- ▶ a biológiai gyógyszer típusát és tervezett felhasználását
- ▶ a termék jellemzőit: az immunogenitási vizsgálatok nagy többsége arra összpontosít, hogy a termékek szintjén meglévő különbségek hogyan befolyásolhatják az immunválaszt. Ezek magukban foglalják a fehérje szerkezetében bekövetkező változások vagy kisebb változatosság (mikroheterogenitás) tanulmányozását, vagy hogy hogyan történhet fehérje aggregáció a kiszereleésből vagy a csomagolásból származó összetevők miatt.
- ▶ az immunogenitással kapcsolatos korábbi ismereteket: alacsony immunogenitási profilú biológiai gyógyszerek (például filgrasztim) esetén a betegeket általában a klinikai vizsgálat elején és végén tesztelik gyakrabban antitestek ellen, rövidebb követési periódussal és rutinszerű farmakovigilanciái intézkedésekkel kezelve a lehetséges kockázatokat. Azokban az esetekben amikor klinikailag releváns immunogén válaszokat (például epoetineket) figyeltek meg, gyakrabban végeznek immunogenitási tesztek, hosszabban követik a betegeket intenzívebb klinikai monitorozással mellett, és szükség lehet speciális forgalomba hozatal utáni vizsgálatokra is.

Extrapoláció

Ha a nagyfokú egyezőség igazolást nyert, és a biológiailag hasonló gyógyszer a referencia biológiai gyógyszerrel közel azonos biztonságosságot és hatásosságot demonstrált egy terápiás indikációban, ezek a biztonsági és hatásossági adatok extrapolálhatók más, a referencia-gyógyszer esetében már jóváhagyott indikációkra. Ez azt jelenti, hogy a biológiailag hasonló gyógyszer egyes indikációkra akár további klinikai vizsgálatok nélkül (vagy kevesebb klinikai vizsgálat mellett) engedélyezhető. A más indikációra való extrapoláció lehetőségét az átfogó összehasonlító vizsgálatokból nyert minden tudományos bizonyítéknak alá kell támasztania (minőségi, nem klinikai és klinikai vizsgálatok).

Az extrapoláció rendszeresen alkalmazott, bevált tudományos gyakorlat, amelyet sok éve alkalmaznak⁹ például a több jóváhagyott indikációval is rendelkező biológiai gyógyszerek gyártási eljárásainak nagyobb változásai esetén (például új gyártóüzem létesítéskor vagy új receptúra bevezetéskor). Az ilyen változtatások lehetséges klinikai hatásait gondosan ellenőrzik összehasonlító vizsgálatokkal (főként gyógyszerminőségi és *in vitro* vizsgálatokkal). Ha klinikai vizsgálatok is szükségesek, ezeket általában a biológiai gyógyszer egy releváns indikációjára végzik el, és ha az összegyűjtött adatok alapján indokolt, az eredményeket extrapolálják más indikációkra.

Az extrapoláció nem új ötlet: rendszeresen alkalmazott, bevált tudományos alapelvről van szó, amelyet a több jóváhagyott indikációval is rendelkező biológiai gyógyszerek gyártási eljárásainak nagyobb változásai esetén is felhasználnak.

A szabályozó hatóságok a legtöbb esetben az összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján hagyják jóvá a gyártástechnológiai változásokat, és a klinikai vizsgálatokat nem kell megismételni minden indikációhoz.

Az extrapolálhatóság feltételei

Mielőtt egy biológiailag hasonló gyógyszert extrapolált biztonságossági és hatásossági adatok alapján engedélyeznének valamely indikációban, számos szempontot kell mérlegelni. Ide tartoznak:

Hatásmechanizmus

A hatóanyag hatásmechanizmusának mediálásáért ugyanannak az (egy vagy több) receptornak kell felelnie a kiindulási és a cél extrapolációs indikációban is.

Ha a hatóanyag hatásmechanizmusa komplex, és több receptort vagy kötési kapcsolódást is igényel, ezek pontos szerepét és súlyát nehéz lehet felmérni minden egyes indikációnál (ez a helyzet például a monoklonális antitestek többségénél). Ilyenkor további (klinikai vagy nem klinikai) vizsgálatok szükségesek annak igazolására, hogy a biológiailag hasonló gyógyszer a referencia-gyógyszerével megegyezően fog viselkedni az extrapolált indikációban.

Releváns vizsgálati populáció

Átfogó összehasonlító vizsgálatokkal kell igazolni, hogy a biológiailag hasonló gyógyszer a referencia-gyógyszerével megegyezően működik egy kiemelt indikációban biztonságosságot, hatásosságot és immunogenitást tekintetében. Ezt egy olyan betegpopuláció bevonásával kell vizsgálni, amelyben észlelhető lenne a termékek közötti esetleges különbözőség hatása a klinikai teljesítményben.

Extrapoláció más terápiás területekre

Egy adott indikációban (pl. rheumatoid arthritis) nyert biztonságossági és hatásossági adatok nem mindig alkalmazhatók közvetlenül más terápiás terület (pl. onkológia) indikációira is, különösen ha eltér a hatásmechanizmus, az adagolás vagy a farmakokinetika is. Ilyen esetekben további vizsgálatokra van szükség.

A biztonságossági adatok extrapolálhatósága

A biztonságossági adatok extrapolálására csak azután van lehetőség, hogy a biológiailag hasonló gyógyszerhez egy terápiás indikációban már meghatároztak egy összehasonlítható biztonságossági profilt. Ha az összehasonlíthatóságot igazolták strukturális, funkcionális, farmakokinetikai és farmakodinámiai szinten, továbbá a hatásosság is egyező, akkor állapítható csak meg, hogy a biológiailag hasonló gyógyszer farmakológiai hatása miatt kialakuló nemkívánatos reakciók várhatóan azonosak és azonos gyakoriságúak lesznek.

Az immunogenitási adatok extrapolálhatósága

Az immunogenitási adatok extrapolálása nem automatikus, hanem mindig külön igazolást igényel. Ennek oka az, hogy az immunogenitást a termék jellemzőin túli faktorok is befolyásolják. Ilyen figyelembe veendő tényező például a beteg egyéni sajátossága (életkor, immunológiai státusz stb.), a betegség (komorbiditás, egyidejű gyógyszerek) és a kezelési tényezők összessége (pl. adagolás módja és terápia hossza).

A hatásossági és biztonságossági adatok extrapolálásához szükséges tudományos feltételrendszer a biológiailag hasonló gyógyszerek több mint 10 éves alkalmazásának tapasztalataiból alakult ki az EU-ban.

Az extrapolációt a szabályozó hatóságok átfogó tapasztalata is alátámasztja, akik nagy gyakorlatra tettek szert a biologikumok gyártási eljárás módosításainak rutinszerű értékelésében, az esetek többségében szükségtelenné téve a klinikai vizsgálatok megismétlését minden egyes indikációhoz.

A biológiai gyógyszerek és a biológiailag hasonló gyógyszerek felírásakor mindig biztos lehet abban, hogy minden jóváhagyott indikációt tudományos bizonyítékok támasztanak alá.

A biológiailag hasonló gyógyszerek biztonságossága

A biológiailag hasonló gyógyszerek biztonságosságának általános szempontjai

Az első biológiailag hasonló gyógyszer 2006-os klinikai alkalmazása óta egyre több biológiailag hasonló gyógyszert engedélyeznek és használnak biztonságosan az EU-ban.

Az immunreakciók kivételével gyakorlatilag minden mellékhatás előrejelezhető a farmakológiai hatásmechanizmus alapján, és előfordulásuk azonos a referencia-gyógyszernél és a biológiailag hasonló gyógyszernél (pl. emelkedett hemoglobinszint az epoetinek alkalmazásakor). Az EU-ban eddig engedélyezett több mint [50 biológiailag hasonló gyógyszer](#) közül még egyet sem kellett visszahívni vagy felfüggeszteni biztonságossági vagy hatásossági problémák miatt.

Az eltelt 10 évben az EU biztonságossági monitorozó rendszere nem állapított meg semmilyen releváns eltérést a nemkívánatos események jellegében, súlyosságában vagy gyakoriságában a biológiailag hasonló gyógyszerek és a nekik megfelelő referencia-gyógyszerek között.

Az összes biológiai gyógyszer és biológiailag hasonló gyógyszer biztonságossági monitorozása

A betegek biztonságát szolgáló átfogó szabályozási keretrendszer

Az EU-ban minden gyógyszerre (így a biológiai gyógyszerekre is) kiterjedő, gondosan felépített mellékhatás-felügyeleti keretrendszer vonatkozik a nem kívánt gyógyszerhatások monitorozása, bejelentése, értékelése és megelőzése céljából. A hatóságok folyamatosan értékelik az összes forgalomban lévő gyógyszer előny-kockázat profilját, és szükség esetén beavatkoznak a megfelelő közegészségügyi szabályozó intézkedésekkel (például a betegtájékoztató kiegészítése új figyelmeztetésekkel vagy a használat korlátozása).

Az összes biológiai gyógyszer azonos szintű biztonságossági monitorozása

A biológiailag hasonló gyógyszerekre is a biológiai gyógyszerekre általában érvényes monitorozási szabályok vonatkoznak¹⁰. Nincsenek külön a biológiai hasonló gyógyszerekre vonatkozó szabályok.

Folyamatosan alkalmazható kockázatkezelési terv

Az EU-ban forgalomba hozatali engedélyért folyamodó minden gyógyszergyártónak be kell nyújtania egy kockázatkezelési tervet minden új gyógyszerhez (a biológiai gyógyszerekhez is). A termékénként egyedi kockázatkezelési terv a farmakovigilanciái koncepció mellett a szükséges kockázatcsökkentési intézkedéseket is tartalmazza az adott gyógyszer fontos kockázatainak azonosítása, jellemzése és mérséklése céljából. A biológiailag hasonló gyógyszerek kockázatkezelési terve épít a referencia biológiai gyógyszernél gyűjtött tapasztalatokra.

Az EU-ban engedélyezett gyógyszerek specifikus kockázata az alkalmazási előírás tartalmán túl további tájékoztatással és intézkedésekkel is kezelhetők (pl. oktatóanyagok, figyelmeztető betegkártyák vagy az adott gyógyszert kapó betegek kockázatkezelési nyilvántartásba vétele). Ha a referencia-gyógyszerhez bármilyen kiegészítő tájékoztató vagy intézkedés (pl. oktatóanyag) születik, azt a biológiailag hasonló gyógyszernél is figyelembe kell venni.

Forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatok

A forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatok nem csupán az ismert kockázatok figyelemmel kísérését teszik lehetővé, de lehetővé teszik azoknak a ritka nem kívánt gyógyszerhatásoknak a feltárását is, amelyek esetleg csak nagy számú beteg hosszú ideig való kezelését követően mutatkoznak. Ezért van az, hogy az engedélyezéskor a szabályozó hatóság előírhatja a gyártónak engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS) elvégzését. A gyártó egyidejűleg köteles regisztrálni a vizsgálatot a publikus EU PAS nyilvántartásban: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

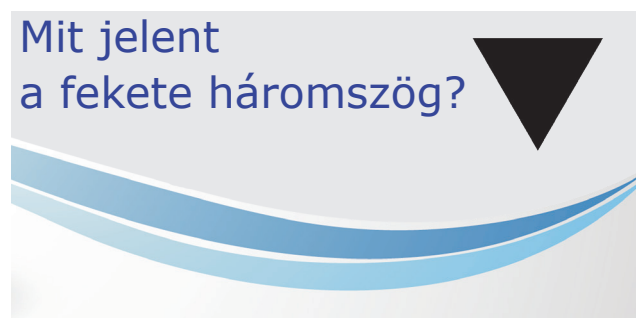
A forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatok szükségességét meghatározó feltételek minden gyógyszernél azonosak (így a biológiailag hasonló gyógyszereknél és a referencia biológiai gyógyszereknél is). Ha a referencia-gyógyszerhez előírták engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat elvégzését, általában a biológiailag hasonló gyógyszerhez is elő fogják írni.

Eseti mellékhatásgyűjtés és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtása

Mint minden más gyógyszer esetében, a biológiailag hasonló gyógyszerek gyártói is kötelesek begyűjteni minden feltételezett gyógyszer mellékhatásról szóló jelentést, és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) benyújtani a szabályozó hatóságoknak. A hatóságok minden jelentést áttekintenek nem kívánt gyógyszerhatások után kutatva. Bármilyen gyanú esetén az EMA tudományos testületei értékelik a tényeket, és döntenek a további szükséges intézkedésekről.

Fokozott felügyelet és a fekete háromszög jelölés

A forgalomba hozatal kezdete után minden új gyógyszert szoros megfigyelés alatt tartanak. A 2011. január 1. után engedélyezett biológiai gyógyszerek ún. „fokozott felügyelet” alatt állnak, és szerepelnek ezen a külön listán. Ezen a listán olyan gyógyszerek szerepelnek, amelyek az EU-ban engedélyezettek, de fokozott szabályozói felügyelet alatt állnak valamilyen (például a hatóanyag újszerűsége vagy a hosszú távú alkalmazással kapcsolatos adatok korlátozott mennyisége miatt). A fokozott felügyelet ilyen esetekben az engedélyezés utáni első évre szokott kiterjedni.



A fekete háromszög a fokozott felügyelet alatt álló gyógyszerek jelölése. Szerepel az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban is, a következő szöveggel együtt:

„Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll.”

A fokozott felügyelet lényege, hogy az egészségügyi szakembereket és a betegeket egyaránt arra bátorítja, hogy az új gyógyszer bármilyen feltételezett mellékhatását bejelentsék. Így bármilyen új információ gyorsan hozzáférhető és értelmezhető, kiegészítve a gyógyszer klinikai vizsgálata során szerzett ismereteket. A biológiai gyógyszerek és a biológiailag hasonló gyógyszerek esetében a fekete háromszög nem jelent feltétlenül fokozott biztonságossági kockázatot.

Hosszú távú vagy később jelentkező mellékhatások figyelése

A hosszú távú vagy később jelentkező nemkívánatos események figyelése a biológiai gyógyszereknél is a kis molekulájú gyógyszereknél elfogadott eljárást követi.

A biológiai gyógyszereknél azonban nehézségekbe ütközhet a hosszú távú mellékhatások eseti bejelentéseken alapuló észlelése és jellemzése. Ezért szükségesek néhány esetben további farmakovigilanciái intézkedések (például a betegek nyilvántartásba vétele).

Nyomonkövethetőség: a biológiai gyógyszerek márkanév és tételszám szerinti azonosíthatóságának fontossága

A biológiai gyógyszerek esetében fontos biztonságossági követelmény a termékek és a gyártási tételek pontos nyomonkövethetősége a klinikai alkalmazás során, sőt az ellátási lánc egészében¹⁰. Ez lefedi a gyártásból való kikerüléstől a forgalmazási csatornákon át a betegnek való beadásig terjedő teljes ciklus visszakovethetőségét.

Az EU jogszabályai szerint minden gyógyszernek van egy márkanéve (fantázianév vagy kereskedelmi név), valamint tartozik hozzá egy hatóanyag név (utóbbi általában a WHO által kiadott INN, vagyis nemzetközi szabadnév).

A biológiai gyógyszerek azonosítása és nyomon követése az EU-ban a márkanévnek és a gyártási tétel számának az együttesével történik. Ez különösen fontos, ha ugyanazzal az INN névvel több termék is forgalomban van. Ezzel biztosítható az EU mellékhatás-bejelentési követelményeinek teljesítése, mert így a gyógyszer pontosan beazonosítható bármilyen termékspecifikus biztonságossági vagy immunogenicitási aggály esetén.

Az egészségügyi szakemberek szerepe nagyon fontos a gyógyszerek klinikai alkalmazásban mutatott biztonságossági profiljának megértésében. A biológiai gyógyszerek engedélyezése egy elfogadható biztonságossági profil alapján történik, és alkalmazásuk a beteg tájékoztató és az alkalmazási előírás

szigorú betartását feltételezi. Ha egy biológiai gyógyszernél feltételezett mellékhatást azonosítanak, az egészségügyi szakembereknek ezt a márkanév és a gyártási tételszám megadásával együtt kell bejelenteniük. Fontos, hogy az egészségügyi szakemberek bejelentsék a biológiailag hasonló gyógyszerek bármilyen feltételezett mellékhatását még akkor is, ha a mellékhatás egyébként már szerepel a referencia-gyógyszer alkalmazási előírásában.

A biológiai gyógyszerek márkanéve, INN neve és gyártási tételszáma egyaránt megtalálható a csomagoláson. Az alkalmazási előírásban külön figyelmeztetés található arra vonatkozóan, hogy az egészségügyi szakember jegyezze fel a gyógyszer márkanévét és gyártási tételszámát a beteg egészségügyi nyilvántartásában.

Az egészségügyi szakemberek mivel járhatnak hozzá a biológiai gyógyszerek farmakovigilanciájához?

- ▶ *Fontos, hogy az egészségügyi szakemberek a gyógyszerfelírás minden lépésénél pontosan rögzítsék a gyógyszer márkanévét és gyártási tételszámát, többek között a gyógyszerkiadásakor és a betegnek való beadásakor is.*
 - ▶ *Gyógyszerfelírásakor a termék márkanévét rá kell írni a rendelvényre.*
 - ▶ *Az egészségügyi szakembereknek gondoskodniuk kell arról, hogy bármilyen feltételezett mellékhatás esetén a bejelentést kiegészítsék*
- a gyógyszer márkanévével és gyártási tételszámával is, összhangban a helyi és nemzeti előírásokkal.*
- ▶ *Közforgalmú gyógyszertárban való kiadásakor a beteggel közölni kell a biológiai gyógyszer márkanévét és gyártási tételszámát.*
 - ▶ *Ha a beteget (azonos hatóanyagú) másik biológiai gyógyszerre állítják át, mindkét gyógyszer márkanévét és gyártási tételszámát fel kell jegyezni.*
 - ▶ *A mellékhatások bejelentésével kapcsolatban az egészségügyi szakemberek a tagállami gyógyszeripari felügyeleti szervnél tudnak érdeklődni.*

Az alkalmazási előírás tartalma és az Európai Gyógyszerügynökség általi értékelő jelentések a biológiailag hasonló gyógyszerek esetében

Gyógyszerfelírás: az alkalmazási előírás

Az EU szabványos formátumát követő alkalmazási előírások tájékoztatják az egészségügyi szakembereket az adott gyógyszer felírásával kapcsolatos tudnivalókról, és javaslatokat is tartalmaznak a betegek szükséges tájékoztatásáról.

A biológiailag hasonló gyógyszerek alkalmazási előírásának 5.1. pontjában (Farmakodinámiás tulajdonságok) a következő szöveg szerepel:

*A [márkanév] biológiailag hasonló gyógyszer.
Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.*

Az EU-ban minden biológiailag hasonló gyógyszer alkalmazási előírása a referencia-gyógyszerét követi. A biológiailag hasonló gyógyszer alkalmazási előírása a hatóanyag nevét (INN név) említi, nem a referencia-gyógyszer márkanévét. A biológiailag hasonló gyógyszer vizsgálatainak részletes adatai, valamint a referencia-gyógyszer márkanéve megtalálható az EMA értékelő jelentésében az EMA honlapján.

Egy biológiailag hasonló gyógyszer engedélyezhető a referencia-gyógyszer valamennyi vagy csak néhány jóváhagyott indikációjára. (A gyártók dönthetnek úgy, hogy nem nyújtanak be engedélyezési kérelmet a referencia-gyógyszer valamennyi indikációjára.) Az egészségügyi szakembereknek ellenőrizniük kell, hogy az adott biológiailag hasonló gyógyszer engedélyezett-e a tervezett indikációra.

Ha a gyártó nem nyújt be engedélyezési kérelmet a referencia-gyógyszer valamennyi indikációjára, ezeknek a további indikációknak csak a biztonságossági adatai kerülnek be a biológiailag hasonló gyógyszer alkalmazási előírásába, a hatásossági adatai nem.

Bioszimilitási adatok az értékelő jelentésben

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rajta keresztül engedélyezett gyógyszerhez (így a biológiailag hasonló gyógyszerekhez is) kiad egy dokumentumgyűjteményt, az ún. európai nyilvános értékelő jelentést (EPAR). Az EU szabványos kísérőiratain (alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató) kívül az EPAR még tartalmazza a gyógyszer-engedélyezés tudományos értékelését alátámasztó jelentések adatait mind az eredeti engedélyezésre, mind a jelentősebb változásokra (pl. új indikáció hozzáadása) vonatkozóan.

Az értékelő jelentések tartalmazzák a biológiailag hasonló gyógyszer fejlesztésének és a biológiai hasonlóságot igazoló összehasonlító vizsgálatoknak az ismertetését is. Ezek tartalmaznak információt az analitikai és funkcionális összehasonlíthatóságról, a farmakokinetikáról, a klinikai összehasonlíthatóságról és az immunogenitásról. Ha az adatok extrapolációjára is sor került, az értékelő jelentés ennek tudományos alátámasztását is bemutatja.

[Több mint 50 biológiailag hasonló gyógyszert engedélyeztek már](#) az EU-ban való alkalmazásra a 2017. április állapot szerint. Ezek értékelő jelentései hozzáférhetők az EMA honlapján. (Keresse meg a gyógyszer terméklapját a honlapon, majd kattintson az „Assessment History” lapfültre.)



A biológiailag hasonló gyógyszerek forgalomba hozatalának hatásai

Biológiailag hasonló gyógyszerek a referencia-gyógyszer szabadalmi védelmének lejárata (általában 10 év) után hozhatók forgalomba. A biológiailag hasonló gyógyszerek általában a referencia-gyógyszernél alacsonyabb áron kerülhetnek forgalomba, így költségmegtakarítást jelenthetnek az uniós országok egészségügyi ellátórendszerei számára. Az alacsonyabb ár egyik oka a speciális fejlesztési eljárásrend, amely nagyban támaszkodik a referencia-gyógyszernél megszerzett tudományos ismeretanyagra, és szükségtelenné teszi néhány klinikai és nem klinikai vizsgálat megismétlését. További szempont a piaci verseny megjelenése.

Az elmúlt 10 év tapasztalatai¹¹ azt mutatják, hogy a biológiailag hasonló gyógyszerek által teremtett piaci versenyhelyzet jótékony hatással lehet az EU egészségügyi ellátórendszereire, mert a gyógyszerek körének bővülése a betegek számára könnyebben hozzáférhetővé tesz már igazolt minőségű biológiai terápiákat.

Hasonlóság, terápiás egyenértékűség és felcserélhetőség: az Európai Gyógyszerügynökség és a tagállamok felelőssége

Fogalom meghatározások

A biológiailag hasonló gyógyszerek és a referencia-gyógyszerek kontextusában fontos, hogy az egészségügyi szakemberek pontosan ismerjék a hasonlóság uniós fogalomrendszerét és gyakorlati értelmezését.

A **hasonlóság** ebben a kontextusban két, várhatóan klinikailag azonos hatású gyógyszer egymással való helyettesíthetőségének első szintje. Ez jelentheti a referencia-gyógyszer helyettesítését egy biológiailag hasonló gyógyszerrel (vagy fordítva), illetve két biológiailag hasonló gyógyszer egymással való helyettesítését is. A helyettesíthetőség szintjei:

- ▶ **Terápiás egyenértékűség:** két gyógyszer terápiás egyenértékűségéről akkor beszélünk, ha azonos terápiás céllal egymással helyettesíthetők a gyógyszerfelírási döntéskor.
- ▶ **Felcserélhetőség:** az (automatikus) felcserélhetőség a gyógyszerek hasonlóságának legmagasabb szintje. Ha két gyógyszer egymással „felcserélhető”, a gyógyszertárban a felírt termék helyett kiadható más, egyenértékű termék a rendelvényezővel való konzultáció nélkül.

Az Európai Gyógyszerügynökség és a tagállamok felelőssége

Egy biológiailag hasonló gyógyszer tudományos értékelésekor az Európai Gyógyszerügynökség nem foglal állást a gyógyszerek hasonlóságának szintjéről (tehát nem mondja meg, hogy a biológiailag hasonló gyógyszer és referencia-gyógyszerének viszonya ebben a kontextusban hasonlóság, terápiás egyenértékűség vagy felcserélhetőség).

A biológiailag hasonló gyógyszer és a referencia-gyógyszer terápiás egyenértékűségéről vagy felcserélhetőségéről tagállami szinten kell dönteni. A döntéshez segítséget nyújthatnak az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján elérhető tudományos értékelések.

Az EU-ban a gyógyszerfelírás gyakorlata és javaslatai tagállami hatáskörbe tartoznak. A nemzeti szintű keretrendszerek szabályozzák ennek jogi hátterét, irányelveit és eljárásrendjét. Az egészségügyi szakembereknek minden gyógyszerfelírást gondosan mérlegelniük kell, figyelembe véve az adott beteg anamnézisének is.

A gyógyszerfelírási és helyettesíthetőségi kérdésekről bővebb tájékoztatás az illetékes tagállami nemzeti hatóságtól kérhető (a lista elérhető [az EMA honlapján](#)).

Bármilyen gyógyszer-helyettesítési döntést a beteggel egyeztetve kell meghozni, gondosan betartva a biológiai gyógyszerek felírására vonatkozó nemzeti előírásokat.

Ezt a szakaszt a Felcserélhetőségi nyilatkozattal és az itt elérhető Kérdések és válaszok dokumentummal együtt kell [olvasni](#).



A betegek tájékoztatása a biológiailag hasonló gyógyszerekről

Ha a betegek az adott biológiai gyógyszerrel kapcsolatban arról érdeklődnének, hogy biológiailag hasonló gyógyszerről van-e szó, a pontos válasz megtalálható az alkalmazási előírás 5.1. pontjában. A betegtájékoztató nem tartalmazza ezt az információt, mert nem kapcsolódik a gyógyszer betegek általi használatához, csak a gyógyszerfejlesztés menetének ismerete szempontjából hasznos.

Ha a biológiailag hasonló gyógyszert például kórházban kapó beteg információt szeretne a gyógyszerről, átadható neki a termék betegtájékoztatója. (A betegtájékoztató letölthető az [EMA honlapjáról](#) is.)

Azok a betegek, akiknek kérdései vannak arról hogy milyen gyógyszerek a biológiailag hasonló gyógyszerek, és hogy hogy biztosított a biztonságosságuk és hatásszűrségük, az [Európai Bizottság honlapján](#) található egy betegeknek szóló, egyszerűsített tájékoztatót ezekről a gyógyszerekről¹².

Az új gyógyszerek engedélyezésekor az Európai Gyógyszerügynökség is közzétesz egy nagyközönségnek szóló rövid tájékoztatót az engedélyezés indoklásával. Ezek a nyilvános értékelő jelentések (EPAR) az EMA honlapján hozzáférhető kérdések-válaszok dokumentumként az EU összes hivatalos nyelvén. Keressen rá a biológiailag hasonló gyógyszer nevére a honlapon, majd a termék lapján az EPAR hivatkozás mellett válassza ki a magyar nyelvet, és kattintson a „Go” gombra. Az összes biológiailag hasonló gyógyszer EPAR jelentése együtt is hozzáférhető egy folyamatosan frissített listán [az EMA honlapján](#).

Számos nemzeti hatóság szintén közzétesz a honlapján a biológiailag hasonló gyógyszerekre vonatkozó információt.



Az EU hozzájárulása a biológiailag hasonló gyógyszerek nemzetközi szabályozásához

Az EU biológiailag hasonló gyógyszerekre vonatkozó szabályozása nemzetközileg is jelentős hatást fejt ki. Számos más magas szabályozási szintű ország/térség támaszkodik az EU szabályozásában megfogalmazott alapelvekre.

A biológiailag hasonló gyógyszerek egyesült államokbeli engedélyezési eljárása azonos tudományos alapelveket követ, bár az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hatósága (FDA) által előírt adatok köre kis mértékben eltér a jogi keretrendszer különbözősége miatt. Más szabályozó hatóságok, például az ausztrál TGA közvetlenül alkalmazzák az EU szabályozási alapelveit a biológiailag hasonló gyógyszerek fejlesztésének szabályozására.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) saját irányelveket dolgozott ki a biológiailag hasonló gyógyszerek (a WHO terminológiájában: „hasonló bioterápiás termékek”) és bioszimiláris monoklonális antitestek szabályozására, utat mutatva ezzel a szabályozó hatóságoknak világszerte. A WHO irányelvei nagyban építenek az EMA tudományos alapelveire és uniós szakemberekből álló munkacsoportjainak eredményeire. Az uniós szakemberek közreműködtek a WHO irányelveinek elkészítésében.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) folyamatosan megosztja tapasztalatait más szervezetekkel is világszerte, a biológiailag hasonló gyógyszerek uniós engedélyeztetésének átfogó ismereteire támaszkodva. Az EMA több nemzetközi munkacsoportban is részt vesz, például a Gyógyszerészeti Szabályozók Nemzetközi Programjának munkájában is.

Hivatkozások

1. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
2. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
5. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
6. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
7. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 6.
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. European Medicines Agency: 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. Hozzáférés: 2017. március 14.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Hozzáférés: 2017. április 10.
12. Európai Bizottság: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Hozzáférés: 2017. március 6.

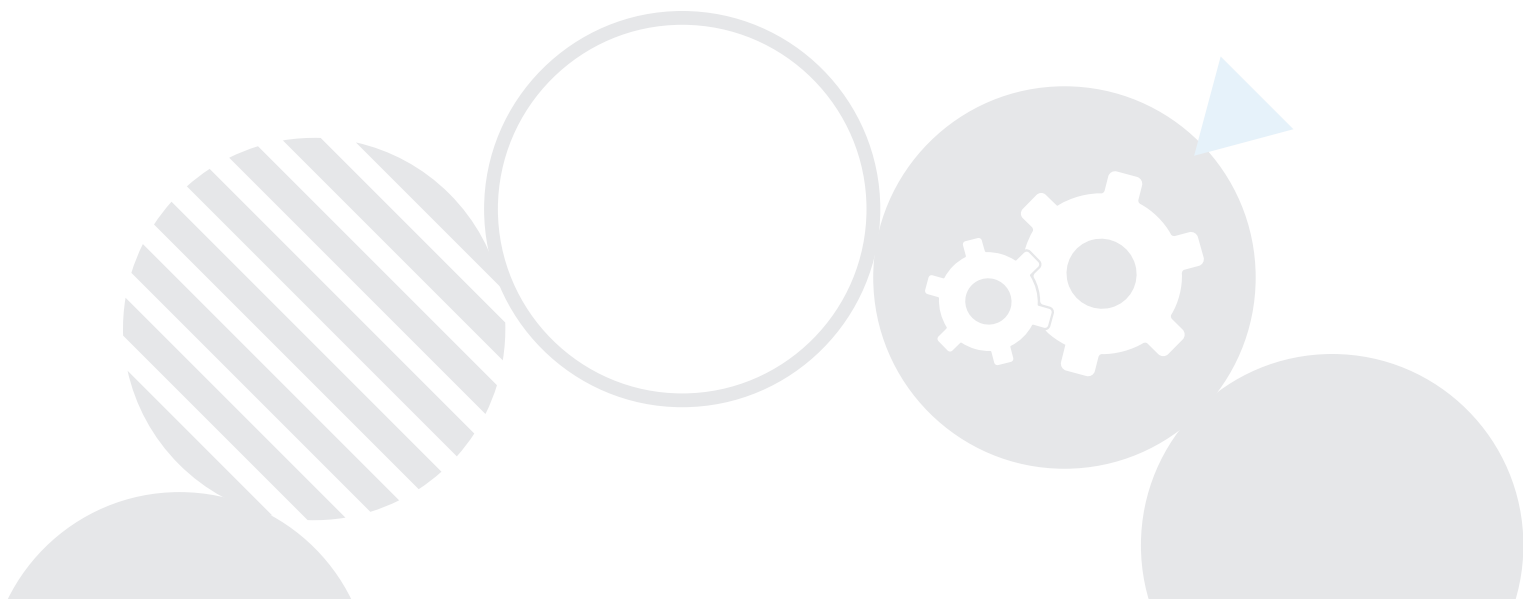
Rövidítések

ADA	Gyógyszerellenes antitest
ADR	Mellékhatás (nem kívánt gyógyszerhatás)
BMWP	Az EMA uniós szakemberekből álló, biológiai gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoportja
CHMP	Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények értékelő bizottsága (az EMA uniós szakemberekből álló tudományos bizottsága, amely a forgalomba hozatali engedélyek áttekintését és javaslattevését végzi)
DNS	Dezoxiribonukleinsav
EMA	Európai Gyógyszerügynökség
EPAR	Európai nyilvános értékelő jelentés
EU PAS nyilvántartás	Az EU forgalomba hozatalt követő vizsgálatokra vonatkozó elektronikus nyilvántartása
FDA	Az Egyesült Államok élelmiszer- és gyógyszerellenőrzési hatósága
GMP	Helyes Gyártási Gyakorlat
INN	Nemzetközi szabadnév
PASS	Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat
PD	Farmakodinamikai/farmakodinámiás
PK	Farmakokinetika(i)
PRAC	Farmakovigilanciai Kockázatfelmérési Bizottság (az EMA uniós szakemberekből álló, gyógyszerbiztonsággal foglalkozó tudományos bizottsága)
PSUR	Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés
RMP	Kockázatkezelési terv
SBP	Hasonló bioterápiás termék (a WHO által a biológiailag hasonló gyógyszerekre használt kifejezés)
SmPC	Alkalmazási előírás
TGA	Az ausztrál gyógyszer-engedélyezési szabályozó hatóság
WHO	Egészségügyi Világszervezet

Bioekvivalencia	Bioekvivalenciáról akkor beszélhetünk, ha azonos feltételek mellett két gyógyszer ugyanazt a hatóanyagot ugyanazzal a sebességgel és ugyanabban a mennyiségben adja le a szervezetben.
Biológiai hasonlóság (biohasonlóság, bioszimilitás)	Átfogó összehasonlító vizsgálatokkal igazolt nagy fokú hasonlóság egy referencia biológiai gyógyszerrel kémiai szerkezet, biológiai aktivitás, hatásosság, biztonságosság és immunogenitási profil tekintetében.
Biotechnológia	Biológiai entitások, élő organizmusok vagy ezek részei (pl. gének vagy enzimek) felhasználásával történő termék-előállítás. Egy biotechnológiai gyártású gyógyszernél általában egy gént juttatnak be egy sejtbe a kívánt fehérje szintetizálásához.
Centralizált eljárás	Az EU-n belüli gyógyszer-engedélyeztetési eljárás egyik típusa, amelynek keretében egyetlen benyújtással és egyetlen elbírálással kapható meg az uniós forgalomba hozatali engedély. A centralizált eljárás alkalmazása néhány gyógyszertípusnál kötelező. Ide tartoznak például a biotechnológiával előállított gyógyszerek, valamint a betegségek adott körének (pl. rák, neurodegeneratív kórképek és autoimmun betegségek) kezelésére szolgáló készítmények.
Extrapoláció	Egy biológiailag hasonló gyógyszer adott indikációjának klinikai vizsgálatokkal igazolt hatásossági és biztonságossági adatai kiterjeszhetők más, a referencia-gyógyszere esetében már engedélyezett indikációra.
Farmakodinámiás vizsgálatok	Valamely gyógyszer szervezeten belül kifejtett biokémiai és fiziológiai hatásainak kutatása (a hatásmechanizmus vizsgálatát is beleértve).
Farmakokinetikai vizsgálatok	Valamely gyógyszer szervezet általi feldolgozásának kutatása, kiterjedve a felszívódásra, az eloszlásra, a biotranszformációra és az eliminációra is.
Farmakovigilancia	Gyógyszerbiztonsági eljárások összessége a használt gyógyszerek mellékhatásainak és egyéb kiegészítő hatásainak felismerése és értékelése céljából.
Felcserélhetőség	A gyógyszerek hasonlóságának legmagasabb szintje. Ha két gyógyszer egymással „felcserélhető”, a gyógyszertárban a felírt termék helyett kiadható más, egyenértékű termék a rendelvényezővel való konzultáció nélkül.
Glikolizáció	A létrejött fehérje módosulása szénhidrát-csoportok (cukormolekulák) hozzáadásával. A glikolizáltság változásának foka és típusa módosíthatja a biológiai aktivitást.
Gyógyszerellenes antitest	Az emberi immunrendszer által valamely hatóanyag ellen termelt antitest (főleg nagyobb molekulák, például fehérjék esetén). A gyógyszerellenes antitestek csökkenthetik az adott gyógyszer hatását, illetve immunreakciókat is kiválthatnak.
Hasonlóság	Két, várhatóan klinikailag azonos hatású gyógyszer egymással való helyettesíthetőségének egyik szintje (lásd még: terápiás egyenértékűség és felcserélhetőség).

* A jelen dokumentumban és a szószedetben megtalálható definíciók csak magyarázó céllal szerepelnek, nem hivatalos szabályozói definíciók.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés	Az EU-ban a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai által kötelezően benyújtandó jelentések. Ezeket rendszeresen (pl. félévente) kell beküldeni a szabályozó hatóságoknak, és tartalmazniuk kell minden, az eltelt időben felmerült feltételezett gyógyszer mellékhatást.
INN	Nemzetközi szabadnév: a hatóanyagokat azonosító egyedi nevek rendszere szerinti név. A nemzetközi szabadnevek világszerte elismert, köztulajdonú listáját az Egészségügyi Világszervezet gondozza.
Mellékhatás (nem kívánt gyógyszerhatás)	Valamely gyógyszer alkalmazását követően fellépő nemkívánatos reakció. Feltételezett mellékhatásról akkor beszélünk, ha egy bejelentett gyógyszer mellékhatásáról még nem bizonyosodott be, hogy valóban az adott gyógyszer okozta.
Mikroheterogenitás	Biológiai anyagok molekulaszintű kisebb variabilitása a természetes biológiai variabilitás vagy az eltérő gyártástechnológia miatt.
Összehasonlíthatóság	Az összehasonlíthatóság vizsgálata egy biológiailag hasonló gyógyszer és referencia-gyógyszerének összevetése, kiterjedve minden potenciális szignifikáns eltérés kizárására szerkezetileg és funkcionálisan. Ezt a tudományos megközelítést rendszeresen alkalmazzák például biotechnológiai előállítású gyógyszerek gyártási folyamatainak változásakor, megbizonyosodva arról, hogy a módosítás nem befolyásolja az eredeti biztonságosságot és hatásosságot.
Poszttranszlációs módosulás	Valamely fehérje előállítás utáni változása például molekulák vagy csoportok (foszfátok, szénhidrátok stb.) kapcsolódásával.
Referencia-gyógyszer	Az EU-ban már engedélyezett biológiai gyógyszer, amelyet a biológiailag hasonló gyógyszer gyártója a minőségi, biztonságossági és hatásossági összehasonlító értékelések alapjául választ.
Rekombináns DNS- technológia	DNS-szekvenciák természetben nem előforduló kombinálása, például gén beszúrása egy sejtbe a kívánt terápiás fehérje termelésének eléréséhez.
Specifikációk	A hatóanyag vagy a kész gyógyszertermék fontos minőségi követelményeinek a specifikált tartományon belül kell lenniük.
Terápiás egyenértékűség	Két gyógyszer terápiás egyenértékűségéről akkor beszélünk, ha azonos terápiás céllal egymással helyettesíthetők a gyógyszerfelírási döntéskor.



Európai Gyógyszerügynökség

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

Online kapcsolat: www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu