

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA ROGIĆ

**SISTEMATIČNI PREGLED POROČIL VREDNOTENJA VLOG ZA
PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET PODOBNIH BIOLOŠKIH
ZDRAVIL V EVROPSKI UNIJI**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF ASSESSMENT REPORTS FOR
GRANTING MARKETING AUTHORIZATION OF BIOSIMILARS IN
EUROPEAN UNION**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko, pod mentorstvomizr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm.

Zahvala

Za strokovno pomoč, nasvete, usmerjanje, potrpežljivost in podporo pri izdelavi diplomske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju,izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm.

Iskreno se zahvaljujem tudi vsem, ki so me v času študija in v času nastajanja diplomske naloge podpirali in mi stali ob strani, predvsem staršem, sodelavcem in prijateljem.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvomizr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm.

POVZETEK

Biološka zdravila so znana po zelo kompleksni sestavi, dolgotrajnemu razvoju ter zelo zahtevnih postopkih izdelave, kar v veliki meri vpliva na njihovo ceno in dostopnost. Potreba po cenejših in dostopnejših zdravilih je botrovala razvoju in izdelavi podobnih bioloških zdravil, ki se zaradi njihove kompleksnosti ne morejo primerjati s tradicionalnimi generičnimi zdravili. Posledično se tudi vloge za pridobitev dovoljenja za promet za podobna biološka zdravila razlikujejo od vlog za pridobitev dovoljenja za generična zdravila. Pridobitev dovoljenja za promet s podobnimi biološkimi zdravili je v Evropski uniji zelo dobro regulirano, saj je Evropska agencija za zdravila v ta namen objavila podrobne smernice, ki usmerjajo predlagatelje pri pripravi vlog za registracijo novih podobnih bioloških zdravil. Ker je področje podobnih bioloških zdravil dokaj novo, se tako predlagatelji kot tudi evalvatorji vlog srečujejo s številnimi izzivi. Z reševanjem le-teh se posodablja tudi same smernice za podobna biološka zdravila.

Diplomska naloga obsega pregled evropskih javnih poročil o oceni podobnih bioloških zdravil, ki so trenutno registrirana v Evropski uniji. Pri pregledu smo se osredotočili predvsem na klinični in neklinični del, kjer smo ugotovili, da so kljub natančno opredeljenim smernicam določene vloge za dovoljenje za promet bile nepopolne ter niso izpolnjevale vseh zahtev smernic, so pa vseeno dobile priporočilo odbora CHMP za pridobitev dovoljenja za promet. Ugotovili smo tudi, da sta razvoj in preskušanje določenih podobnih bioloških zdravil prekompleksna, zato določenih podobnih bioloških zdravil, kot so tista ki vsebujejo interferon beta ali rekombinantni humani inzulin, še ni na evropskem trgu.

Glede na hitrost spreminjanja tehnologije in izkušnje pri uporabi podobnih bioloških zdravil lahko sklepamo, da se bo področje regulacije le-teh še spreminjalo, in sicer v smeri večje varnosti za uporabnike, kar lahko zagotovimo z dobro sledljivostjo in farmakovigilanco podobnih bioloških zdravil.

ABSTRACT

Biological medicines are mainly known for their complex structure, long development and very complex manufacturing procedures which has great deal of influence on their price and availability. The need for cheaper and more available drugs was the reason for developing and manufacturing of biosimilars, which cannot be compared to traditional generic medicines due to their complexity. As a consequence the applications for marketing authorisation of biosimilars differ from those submitted for generic medicines. Granting marketing authorisations for biosimilars is very well regulated in European Union as the European Medicines Agency published very detailed guidelines, which direct the applicants how to prepare submission package for new biosimilars marketing authorisation applications. Since the area of biosimilars is still quite new, there are some challenges present for both the applicants as well as the evaluators. Resolving those challenges is also bringing the updates of the guidelines for the biosimilars.

We were mainly concerned on reviewing European Public Assessment Reports for the biosimilars currently registered in European Union. Our main focus were clinical and non-clinical issues, where we learned that even though the guidelines for biosimilars are detailed enough, not all the applications for marketing authorization were complete in terms of full submission package and not all were following the guidelines requirements. Despite that most of the applications received positive opinion by the CHMP. We also concluded that some of the biosimilars, e.g. those containing interferon- β or recombinant human insulin, haven't reached the EU market yet as their development and trials are too complex at the moment.

We can conclude that fast development of technology and future experience with the use of biosimilars will certainly be changing in the future, especially towards higher safety for the patients, which can be assured by good traceability and pharmacovigilance of biosimilars.

SEZNAM OKRAJŠAV

ADA	Protitelesa proti zdravilu (Anti-drug antibody)
ART	Postopek asistirane reprodukcije (Assisted reproductive technology)
CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTD	Skupni tehnični dokument (ang. Common Technical Document)
DzP	Dovoljenje za promet
EC	Evropska komisija (European Commission)
EPAR	Evropsko javno poročilo o oceni zdravila (European public assessment report)
FD	Farmakodinamika
FK	Farmakokinetika
FSH	Folikle stimulirajoči hormon
G-CSF	Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (Granulocyte colony-stimulating factor)
GnRH	Gonadotropin sproščujoči hormon (Gonadotropin-Releasing Hormone)
HCV	Virus hepatitisa C
hFSH	Humani folikle stimulirajoči hormon
ICH	Mednarodna organizacija za harmonizacijo
IFN	Interferon
LH	Luteinizirajoči hormon
mAB	Monoklonska protitelesa (Monoclonal Antibodies)
MS	Multipla skleroza
OHSS	Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (Ovarian hyperstimulation syndrome)
PBZ	Podobno biološko zdravilo
PRCA	Čista aplazija rdečih krvnih celic (Pure Red Cells Aplasion)
RBZ	Referenčno biološko zdravilo
r-hFSH	Rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon
rhGH	Rekombinantni humani rastni hormon (Recombinant human Growth Hormone)
RMP	Načrt za obvladovanje tveganja (Risk Management Plan)
RRMS	Recidivna-remitentna multipla skleroza
TNF	Dejavnik tumorske nekroze

VSEBINA

1. UVOD	1
1.1 BIOLOŠKO ZDRAVILO	1
1.2 PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO	1
1.3 ZGODOVINA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL.....	2
1.4 PROCES PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET ZA PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO.....	3
1.4.1 Vloga za pridobitev dovoljenja za promet.....	4
1.5 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA.....	7
1.5.1 Smernice za podobna biološka zdravila (EMEA/CHMP/437/704).....	7
1.5.2 Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: kakovost (EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005)	8
1.5.3 Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: neklinična in klinična vprašanja (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)	9
1.5.4 Smernice, specifične za posamezne terapevtske razrede.....	11
1.5.5 Ekstrapolacija indikacije.....	11
2. NAMEN DELA	13
3. METODE DELA.....	14
3.1 DOLOČITEV ISKALNEGA PROFILA	14
3.2 SISTEMATIČNA UREDITEV PODATKOV	14
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	15
4.1 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNE ERITROPOETINE	15
4.1.1 Rekombinantni eritropoetin.....	15
4.1.2 Smernice	15
4.1.3 Primer 1	18

4.1.4	Primer 2	21
4.2	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO SOMATROPIN	22
4.2.1	Somatropin	22
4.2.2	Smernice	22
4.2.3	Primer	25
4.3	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI HUMANI FOLIKLE STIMULIRAJOČI HORMON (r-hFSH)...	29
4.3.1	Folikle stimulirajoči hormon (FSH)	29
4.3.2	Smernice	30
4.3.3	Primer	34
4.4	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI GRANULOCITNE KOLONIJE STIMULIRAJOČI FAKTOR... 37	
4.4.1	Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF)	37
4.4.2	Smernice	38
4.4.3	Primer 1	40
4.4.4	Primer 2	42
4.4.5	Primer 3	45
4.4.6	Primer 4	47
4.5	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO INTERFERON BETA (IFN- β)	51
4.5.1	Interferon- β	51
4.5.2	Smernice	51
4.6	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO INTERFERON ALFA (IFN- α)	56
4.6.1	Interferon- α	56
4.6.2	Smernice	56
4.6.3	Primer biološkega zdravila, ki ni dobilo dovoljenja za promet z zdravilom.	60
4.7	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO NIZKOMOLEKULARNE HEPARINE (LMWH)	64

4.7.1	Nizkomolekularni heparini	64
4.7.2	Smernice	64
4.8	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI HUMANI INZULIN	69
4.8.1	Humani inzulin	69
4.8.2	Smernice	69
4.9	SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO MONOKLONSKA PROTITELESA	72
4.9.1	Monoklonska protitelesa	72
4.9.2	Smernice	72
4.9.3	Primer	76
5.	SKLEP	79

Kazalo preglednic

<i>Preglednica I: Vsebina CTD modulov za podobna biološka zdravila</i>	<i>4</i>
<i>Preglednica II: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantne eritropoetine</i>	<i>16</i>
<i>Preglednica III: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo somatropin</i>	<i>23</i>
<i>Preglednica IV: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo r-hFSH</i>	<i>31</i>
<i>Preglednica V: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantni granulocitne kolonije stimulirajoči faktor</i>	<i>38</i>
<i>Preglednica VI: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo interferon beta</i>	<i>52</i>
<i>Preglednica VII: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo interferon alfa</i>	<i>57</i>
<i>Preglednica VIII: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo LMWH ..</i>	<i>65</i>
<i>Preglednica IX: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantni humani insulin</i>	<i>70</i>
<i>Preglednica X: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo monoklonska protitelesa</i>	<i>73</i>

1. UVOD

1.1 BIOLOŠKO ZDRAVILO

Po definiciji iz Uradnega lista RS je biološko zdravilo tisto, ki kot učinkovino vsebuje biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme. Biološka snov je tista, ki je pridobljena iz ali z uporabo biološkega vira in ki potrebuje za določitev kakovosti kombinacijo fizikalno-kemijskega in biotehnološkega preskušanja, skupaj s postopkom izdelave ter nadzorom nad njim. To so na primer zdravila, izdelana z biološkim ali biotehnološkim postopkom, vključno s celičnimi kulturami in tehnologijo rekombinantne DNK, zdravila iz krvi in plazme, imunološka zdravila in podobno (1).

Biološka zdravila vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin, ki so izdelane ali pridobljene iz biološkega vira, nekatere so lahko že prisotne v človeškem telesu. Zdravilne učinkovine v bioloških zdravilih so kompleksne in velike, zato so jih zmožni reproducirati le živi organizmi, prav tako pa se zaradi njihove kompleksnosti in načina proizvodnje lahko molekule iste zdravilne učinkovine v določeni meri razlikujejo, zlasti med različnimi serijami zdravila (2).

1.2 PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO

Podobno biološko zdravilo (PBZ) je biološko zdravilo, ki je podobno že obstoječemu biološkemu zdravilu, ki ga imenujemo referenčno biološko zdravilo (RBZ). PBZ imajo kompleksno kemično zgradbo, zato ne ustrezajo definiciji generičnih zdravil, ki so po kemijski strukturi učinkovine in biološki uporabnosti enaka svojim referenčnim zdravilom. Zdravilna učinkovina v PBZ in njegovem RBZ je v osnovi enaka biološka učinkovina, vendar pa se lahko zaradi kompleksne narave in različnih metod proizvodnje zdravilne učinkovine med njima pojavijo manjše razlike. Pri obeh je prisotna tudi določena raven naravne spremenljivosti. Za odobritev PBZ mora biti dokazano, da spremenljivost PBZ ter morebitne razlike med njim in njegovim RBZ ne vplivajo na njegovo varnost in učinkovitost. Odobreno PBZ se običajno uporablja v enakem odmerku za zdravljenje enakih bolezenskih stanj, morebitne previdnostne ukrepe, ki veljajo pri uporabi RBZ, pa je treba običajno upoštevati tudi pri uporabi PBZ.

PBZ se po navadi odobrijo več let po odobritvi RBZ, saj je RBZ upravičeno do obdobja ekskluzivnosti, med katerim se PBZ ne morejo odobriti (2). Podobno biološko zdravilo se nanaša na biološko zdravilo, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu na trgu, odobrenemu s strani visoko reguliranih regij (npr. ICH), ki sta mu potekla patentna zaščita in podatkovna ekskluzivnost. Najpogosteje uporabljan tuj izraz za podobna biološka zdravila je »biosimilar«, prav tako pa se uporabljajo še »follow-on biologic« (v ZDA) in »subsequent entry biologic« (v Kanadi) (3).

1.3 ZGODOVINA PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Pri obravnavi PBZ ne moremo govoriti o bogati zgodovini, saj so le-ta predmet obravnave sedanjosti oziroma kvečjemu zadnjega desetletja.

Dolga leta je namreč obstajalo prepričanje, da zaradi same kompleksnosti bioloških zdravil, izdelava njihovih t.i. generikov ne bo mogoča. V začetku tega stoletja je ta miselnost zaradi bistvenega izboljšanja poznavanja in izboljšav biotehnoloških metod izdelave bioloških zdravil padla v vodo. Pojavo PBZ je botrovala tudi potreba po cenejših in globalno dostopnejših zdravilih, kar se je odrazilo v razvoju cenejših različic uspešnih bioloških zdravil, prisotnih na trgu. Splošno znano je, da razvoj klasičnih generikov bioloških zdravil zaradi njihove strukturne kompleksnosti (visoka molekulska masa, kompleksna tridimenzionalna struktura, pridobivanje s pomočjo živih organizmov, velik vpliv procesa izdelave na končno zdravilo, imunogenost), zato se je za razvoj in izdelavo zelo dobrih kopij bioloških zdravil uveljavil pojem podobna biološka zdravila.

Razvoj podobnih bioloških zdravil spremljajo številni izzivi, na eni strani zelo kompleksna narava molekule, na drugi pa njen večplasten in zaščiten postopek izdelave. Medtem ko podatki o molekulski strukturi postanejo dostopni ob pridobitvi dovoljenja za promet (DzP) z zdravilom, podatki o izdelavi, postopkih čiščenja, specifikacijah ter uporabljenih surovinah ostanejo lastniški in nedostopni, saj so patenti velikokrat podeljeni posebej za molekulsko strukturo in posebej za postopek izdelave zdravila. Slednji lahko veljajo tudi po izteku patenta za molekulsko strukturo. Izdelovalci podobnih bioloških zdravil nimajo dostopa do inovatorjeve replike DNA ali originalne celične banke, ampak morajo načrtovati in kopirati novo celično linijo, da bi ustvarili repliko originalnega zdravila.

Izdelovalci podobnih bioloških zdravil se torej soočajo z določeno luknjo v poznavanju zgodovine razvoja ter kritičnih kakovostnih podatkov inovativnega zdravila.

V zadnjih nekaj desetletjih je večina znanstvenih diskusij na temo razvoja novih bioloških zdravil temeljila na vzpostavitvi optimalnih znanstvenih in regulatornih pristopov v zvezi z njihovo oceno varnosti, kar je prispevalo k nastanku ustreznih regulatornih smernic in publikacij. Zaradi velikega števila učinkovitih in finančno uspešnih bioloških zdravil, se je sčasoma pojavila misel o razvoju podobnih bioloških zdravil. Zagovorniki te ideje so se sklicevali na neizogibnost razvoja in komercializacije podobnih bioloških zdravil v današnjem času, z njimi pa bi se povečala dostopnost teh zdravil, ob pogoju skrajšanega in s tem cenejšega celotnega postopka. Nasprotniki zagovarjajo stališče, da je omejeno testiranje kandidatov za podobna biološka zdravila, predvsem v kliniki, nezadostno, da bi zagotovili enak profil učinkovitosti in varnosti podobnega biološkega zdravila v primerjavi s klinično dokazanimi koristmi originalnega biološkega zdravila na trgu. V tem smislu bi dolga, obsežna in draga testiranja verjetno preprečila pojav podobnih bioloških zdravil na trgu.

Z znanstvenega vidika vključuje razvoj podobnega biološkega zdravila povratni inženiring beljakovin referenčnega zdravila, razvijanje najboljše možne kopije referenčnega zdravila s posodobljenimi biotehnološkimi metodami ter obsežno primerjavo lastnosti med referenčnim biološkim zdravilom in kandidatom za podobno biološko zdravilo z uporabo najsodobnejših tehnik. Glede na to, da je med izdelavo originalnih in podobnih bioloških zdravil preteklo najmanj desetletje in je pri razvoju slednjih danes na voljo naprednejša tehnologija, so razlike pri biotehnoloških postopkih in metodah karakterizacije neizogibne, zato kandidat za podobno biološko zdravilo ne more biti identična replika originalnega referenčnega biološkega zdravila (3).

1.4 PROCES PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET ZA PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO

Razvoj podobnega biološkega zdravila je zelo kompleksen. Prav zaradi kompleksnosti bioloških/biotehnološko pridobljenih zdravil in njihove odvisnosti od procesa izdelave, pri registraciji podobnih bioloških zdravil ne moremo uporabiti enakega pristopa kot pri tradicionalnih generičnih zdravilih, ampak moramo delovati po principu dokazovanja

primerljivosti in podobnosti med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom. Pri tem je potrebno slediti določenim smernicam, v katerih so do potankosti opredeljene zahteve, ki jih je potrebno izpolniti za pridobitev dovoljenja za promet s podobnim biološkim zdravilom. Zahteve za dokazovanje varnosti in učinkovitosti so specifične za vsako skupino zdravil posebej, saj je treba za vsako zdravilo posebej določiti obseg nekliničnih in kliničnih raziskav.

1.4.1 Vloga za pridobitev dovoljenja za promet

Celotna dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet mora biti predana kot skupni tehnični dokument (CTD) v skladu s smernicami Mednarodne organizacije za harmonizacijo (ICH) (CPMP/ICH/2887/99).

CTD je sestavljen iz petih modulov, ki so prilagojeni glede na zahteve za podobna biološka zdravila in so predstavljeni v preglednici I.

Preglednica I: Vsebina CTD modulov za podobna biološka zdravila

Modul 1	Administrativni podatki	Standardne zahteve
Modul 2	Pregled in povzetki o kakovosti ter neklinične in klinične dokumentacije	Standardne zahteve
Modul 3	Kakovost (kemijski, farmacevtski in biološki podatki)	Modul 3 v celoti + preskus primerljivosti
Modul 4	Neklinična poročila	Modul 4 v zmanjšanem obsegu + preskus primerljivosti
Modul 5	Poročila o kliničnih študijah	Modul 5 v zmanjšanem obsegu + preskus primerljivosti

Vloge za pridobitev dovoljenja za promet PBZ morajo ustrezati klasičnemu CTD formatu, vključno z nekaterimi specifičnimi zahtevami, opisanimi v nadaljevanju.

1.4.1.1 Modul 1

Modul 1 mora vsebovati jedrnat dokument, kjer so povzeti temelji in dokazi, da je predlagano zdravilo dejansko PBZ.

Povzetek mora vsebovati podrobnosti o PBZ, kot so ime zdravilne učinkovine, surovine in postopek izdelave. Navedene morajo biti pomembne razlike v primerjavi z RBZ, prav tako pa tudi kakršne koli druge spremembe, ki bi lahko vplivale na primerljivost z RBZ. Opisani morajo biti postopki za dokazovanje primerljivosti kakovosti, varnosti in učinkovitosti z referenčnim biološkim zdravilom, ki je bilo registrirano v Evropski uniji. V sklopu tega modula mora biti predan tudi načrt za obvladovanje tveganja.

Vse ostale zahteve Modula 1 veljajo tudi za podobna biološka zdravila, za vsako odstopanje od zahtev je potrebna ustrezna obrazložitev (4,5).

1.4.1.2 Modul 2

Modul 2 mora vsebovati povzetek o kakovosti ter pregled neklinične in klinične dokumentacije, kot je določeno za vsa zdravila. V primeru dodatnih študij je potrebno predložiti tudi neklinične in klinične povzetke (4,5).

1.4.1.3 Modul 3

Za podobna biološka zdravila je potrebno predati Modul 3 v celoti, kar vključuje kemijske, farmacevtske in biološke podatke, ki morajo biti podprti s prikazom preskusa primerljivosti, ki dokazuje podobnost v kakovosti, varnosti in učinkovitosti med dvema zdraviloma. Preskus primerljivosti je v celoti definiran v Smernicah o primerljivosti za zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine: kakovost (EMA/CPMP/BWP/3207/00) ter Smernicah o podobnih bioloških zdravilih, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine: kakovost (EMA/CHMP/BWP/49348/05) (4,5).

1.4.1.4 Modul 4

Pred začetkom kliničnega razvoja je potrebno izvesti neklinične študije, zato mora biti v tem modulu opisan pristop, ki ga je predlagatelj uporabil za dokazovanje podobnosti in razlik med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom. Pomembno je poznavanje bioloških lastnosti produkta na osnovi fizikalno-kemičnih in bioloških študij lastnosti.

Neklinične študije, ki jih je potrebno izvesti, so:

- farmakodinamične študije,
- študije *in vitro*,
- študije *in vivo*,
- omejene toksikološke študije,
- študije večkratnih odmerkov ter
- posebne študije glede varnosti zdravila (4,5).

1.4.1.5 Modul 5

Znano je, da neklinične študije niso dovolj, zato je potrebno varnost in učinkovitost dokazati na kliničnem nivoju. Kljub temu, da je za podobno biološko zdravilo lahko dokazana primerljiva učinkovitost, pa se lahko v varnostnem profilu pokažejo določene razlike, ki se kažejo v pogostnosti in resnosti neželenih učinkov, zato so za dokaz varnosti in učinkovitosti podobnega biološkega zdravila potrebne klinične študije, kjer moramo še posebej izpostaviti imunogenost. Klinično preskušanje primerljivosti mora biti postopno. Začeti je potrebno s študijami farmakodinamike (FD) in farmakokinetike (FK), ki jim sledijo študije učinkovitosti in klinične varnosti ali študije FK/FD, s katerimi dokažemo klinično primerljivost podobnega biološkega zdravila. Klinične študije so nujne v primeru slabe korelacije med farmakodinamičnimi parametri in klinično učinkovitostjo, zato je pomembno, da izberemo ustrezen klinični model, ki bo dokazal podobnost dveh zdravil pri enakih odmerkih in enaki poti uporabe. Velikost in narava kliničnih študij sta v veliki meri odvisni od terapevtskega razreda zdravil, vendar takšna preskušanja na splošno vključujejo veliko število bolnikov (4,5).

Imunogenost

Eden izmed dejavnikov, ki loči tradicionalna generična zdravila od podobnih bioloških zdravil, je razvoj imunskega odgovora. Spremenjen profil imunogenosti ima lahko velik vpliv na varnost zdravila, zato je pred pridobitvijo dovoljenja za promet potrebno na ustreznem številu bolnikov primerjati profil neželenih učinkov in s tem tudi razlike v varnosti referenčnega in podobnega biološkega zdravila. Ker se neželene imunske reakcije lahko pojavijo tudi v obdobju trženja zdravila, je njihovo spremljanje z nadaljnjimi sistematičnimi testiranjimi imunogenosti opisano v načrtu za obvladovanje tveganj za vsako indikacijo posebej (4).

1.5 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

EU je ena izmed prvih močno reguliranih regij, kjer so začeli potekati patenti za originalna biološka zdravila. Ob ugotovitvi, da pravni in regulatorni standardi za generična zdravila niso primerni za odobritev dovoljenja za promet/registracijo »kopije« inovativnega biološkega zdravila (v nadaljevanju PBZ), je Evropska komisija (EC) s sprejetjem dopolnil v Prilogi I k Direktivi 2001/83/EC leta 2003, čemur je leta 2004 sledilo sprejetje dopolnil člena 10(4) Direktive 2001/83, uvedla zakonodajo na področju podobnih bioloških zdravil, in s tem pooblastila Evropsko agencijo za zdravila (EMA) za izvajanje nadzora pri registraciji podobnih bioloških zdravil. Na podlagi tega je EMA izdala osnovne tri smernice, ki določajo splošne principe in znanstvene standarde za odobritev podobnih bioloških zdravil, ki jih bomo spoznali v nadaljevanju. Te smernice so:

- Smernice za podobna biološka zdravila (EMEA/CHMP/437/704);
- Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: neklinična in klinična vprašanja (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005);
- Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: vprašanja glede kakovosti (EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005) (3).

1.5.1 Smernice za podobna biološka zdravila (EMEA/CHMP/437/704)

Namen smernic:

- opredelitev pojma podobno biološko zdravilo,
- uvedba temeljnih načel, ki jih je treba upoštevati,
- uvedba priročnika, ki bo predlagateljem pomagal pri iskanju informacij po smernicah, ki jih je odobril CHMP, z namenom dokazovanja podobnosti (6).

Smernice opredeljujejo splošni koncept biološke podobnosti, kjer je poudarjeno, da podobna biološka zdravila nikakor niso generična zdravila, zato se tudi njihova registracija ne more primerjati ali enačiti z registracijo generičnega zdravila. Zdravilna učinkovina podobnega biološkega zdravila ni identična tisti v referenčnem biološkem zdravilu, zato ne moremo predpostaviti terapevtske ekvivalence. Prav tako ocena klinične bioekvivalence ne zadostuje za dokaz varnosti in učinkovitosti podobnega biološkega zdravila. V smernicah

so prav tako opredeljene zahteve glede referenčnega zdravila, in sicer je treba skozi celoten postopek dokazovanja primerljivosti v študijah kakovosti, varnosti in učinkovitosti uporabljati isto referenčno zdravilo, ki je bilo odobreno s strani Evropske komisije (EC) na podlagi celotne predane dokumentacije. Prav tako morajo biti farmacevtska oblika, jakost in način uporabe predlaganega podobnega biološkega zdravila in referenčnega zdravila enaki (3).

1.5.2 Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: kakovost (EMA/CHMP/BMWP/49348/2005)

Poleg celotne dokumentacije o kakovosti je glede na smernice treba predložiti tudi primerjalno analitično oceno primerljivosti med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom. Prav izvajanje primerljivosti na nivoju kakovosti je tisto, na katerem bo temeljil obseg zahtevane dokumentacije nekliničnih in/ali kliničnih podatkov. Smernice o kakovosti namreč določajo izvajanje primerljivosti v smislu kakovosti med podobnim biološkim in referenčnim zdravilom, ne določajo pa določanje primerljivosti glede sprememb v postopku izdelave, ki se pojavijo med razvojem in/ali po registraciji zdravila. Glede omenjenih zadev se mora predlagatelj sklicevati na zahteve smernice ICH Q5E. Moramo namreč vedeti, da bodo zaradi variabilnosti in posttranslacijskih sprememb med podobnim biološkim ter referenčnim zdravilom zagotovo obstajale manjše razlike v kakovosti, ki so lahko sprejemljive, vendar je treba te razlike dobro raziskati, identificirati in kvantificirati, da bi lahko dokazali ter upravičili morebiten vpliv teh razlik na klinično varnost in učinkovitost zdravila. Pri primerjalnih analizah je treba uporabljati najsodobnejšo tehnologijo in metode, ki morajo biti zmogljive in dovolj občutljive, da zaznajo tiste razlike, ki so pomembne za oceno kakovosti zdravila.

Test primerljivosti mora vključevati oceno fizikalno-kemičnih lastnosti (npr. strukturo, primarno in vse nadaljnje strukture zdravilne učinkovine) ter bioloških lastnosti, in sicer z uporabo ustreznih preskusov za merjenje biološke aktivnosti. Prav tako je med domnevnim podobnim biološkim in referenčnim zdravilom potrebno primerjati stabilnostne profile ter razgradljivost z ustreznimi obremenitvenimi testi in pospešenimi stabilnostnimi študijami. Profili čistosti in nečistot zdravilnih učinkovin in končnega zdravila morajo biti pridobljeni

kvantitativno in kvalitativno z uporabo kombinacij analitičnih metod tako za predlagano podobno biološko kot tudi za referenčno zdravilo (3,7).

1.5.3 Smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo biotehnološko pridobljene beljakovine kot zdravilno učinkovino: neklinična in klinična vprašanja (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)

Smernice opisujejo zahteve glede podatkov, potrebnih za dokaz podobnosti med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom. Pred začetkom kakršnih koli kliničnih študij je potrebno opraviti neklinične študije, ki morajo biti po naravi primerjalne, prav tako pa specifične in ustrezne za določeno zdravilo, ki ga primerjamo z referenčnim. Neklinične študije lahko vključujejo tako *in vitro* (npr. testiranje vezave na receptor) kot tudi *in vivo* študije. Študije na živalih morajo biti zasnovane tako, da zaznajo razlike v merjenih odzivih (kot sta farmakološki ali toksikološki učinek), prav tako pa mora biti opravljena vsaj ena študija toksičnosti pri večkratnih odmerkih, vključno s toksikokinetiko in merjenjem ADA odzivov; te študije morajo potekati dovolj dolgo, da zaznajo značilne razlike v toksičnosti in/ali imunogenosti.

Ostale rutinske toksikološke študije (kot so farmakologija varnosti, vpliv na razmnoževanje in kancerogenost) na splošno niso obvezne, razen če podatki študij večkratnih odmerkov kažejo na potrebo po njih. Tip in obširnost zahtevanih študij sta odvisna od številnih dejavnikov, kot so kompleksnost zdravilne učinkovine in kako dobro jo lahko ovrednotimo, znani podatki o referenčnem zdravilu in navedenih indikacijah, tip in resnost neželenih učinkov, povezanih z referenčnim zdravilom ali razredom zdravil in dostopnost izhodišč za primerjavo učinkovitosti. Smernice priporočajo postopen pristop pri izvajanju primerljivosti, najprej z določanjem kliničnih študij farmakokinetike in farmakodinamike, ki jim sledijo študije učinkovitosti in varnosti. Klinične študije farmakokinetike morajo biti primerjalne, izbira študij (uporaba enkratnega odmerka ali večkratnih odmerkov) je odvisna od specifičnih lastnosti referenčnega zdravila, kot so na primer dolžina razpolovnega časa ali visok profil imunogenosti in mora biti ustrezno utemeljena s strani predlagatelja. Če je le možno, je potrebno tja, kjer se lahko opazijo morebitne razlike med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom, v farmakokinetične študije vključiti biološke kazalnike farmakodinamičnega učinka, saj lahko iz združenih

FK/FD študij pridobimo podatke glede povezave med izpostavljenostjo in odzivom. V nekaterih primerih lahko za dokaz klinične primerljivosti zadostuje primerjalna FK/FD, in sicer v primeru utemeljene primerljivosti FK in FD z upoštevanjem določenih kriterijev:

- FK referenčnega zdravila mora biti dobro opredeljena;
- FD lastnosti, kot sta vezava na receptor ter mehanizem delovanja, ter povezava med odmerkom/izpostavljenostjo in odgovorom/učinkovitostjo (krivulja terapevtske koncentracije – odgovora) morajo biti dobro opredeljene;
- Najmanj en FD izid, ki je opredeljen kot nadomestni kazalnik učinka in zelo dobro opredeljena zveza med odmerkom/izpostavljenostjo RBZ in FD kazalnikom primarnega izida (za merjenje učinkovitosti).

Primerjalne študije so nujne za dokazovanje primerljivosti med predlaganim podobnim biološkim in referenčnim zdravilom. Za pridobitev DzP so prav tako nujni klinični podatki o varnosti, med predlaganim podobnim biološkim ter referenčnim zdravilom je potrebno primerjati tip, resnost ter pogostnost neželenih učinkov. Ker klinične študije večinoma ne zadostujejo pri določanju vseh morebitnih razlik v varnostnem profilu dveh primerjanih zdravil, smernice določajo zahtevo po spremljanju klinične varnosti podobnega biološkega zdravila po registraciji zdravila. Predlagatelj mora zato v okviru dokumentacije vključiti načrt za obvladovanje tveganja oz. farmakovigilančni načrt, vključno z vsemi dodatnimi specifičnimi spremljanji varnosti za referenčno zdravilo ali terapevtski razred zdravil. Poleg spremljanja varnosti so za pridobitev dovoljenja za promet potrebni podatki glede klinične imunogenosti, pridobljeni na zadostnem številu bolnikov. Pri oceni imunogenosti je treba upoštevati številne dejavnike, kot so:

- posledice imunogenega odgovora: nevtralizacija učinka podobnega biološkega zdravila, ki se kaže v zmanjšanju učinkovitosti v primerjavi z nevtralizacijo endogenega proteina, ki se kaže v toksičnosti;
- dejavniki, ki prispevajo k nastanku imunogenosti: nečistote, povezane s postopkom izdelave;
- tveganje povezano z različnimi terapevtskimi indikacijami: bolniki, ki prejemajo terapijo za zaviranje imunskega sistema, v primerjavi z bolniki, ki takšne terapije ne prejemajo (3,8).

1.5.4 Smernice, specifične za posamezne terapevtske razrede

Čeprav se smernice, ki smo jih obravnavali doslej, nanašajo na vsa podobna biološka zdravila, pa za vse terapevtske skupine podobnih bioloških zdravil vseeno ne morejo obstajati iste zahteve glede dokumentacije (neklinični in klinični del) v sklopu vloge za pridobitev DzP s podobnim biološkim zdravilom. Različne terapevtske skupine bioloških zdravil se med seboj razlikujejo v mehanizmu delovanja, FK, FD in/ali razmerju FK/FD. Biološka zdravila v večini primerov nimajo robustnega in občutljivega FD (nadomestnih kazalnikov) učinka. Prav tako se razlikujejo v tveganju za pojav neželenih učinkov, vključno s tipom, resnostjo ter pogostnostjo le-teh, kar vpliva na profil razmerja med koristjo in tveganjem biološkega zdravila.

V ta namen je EMA razvila specifične smernice za posamezne terapevtske skupine podobnih bioloških zdravil, ki ponujajo podrobne zahteve glede nekliničnih in kliničnih študij ter testiranja oziroma dokazovanja primerljivosti na osnovi specifičnih lastnosti referenčnih zdravil ali terapevtske skupine. Glede na to, da je področje registracij podobnih bioloških zdravil dokaj novo, se z vsako novo registracijo skozi prakso pojavljajo nove ideje glede optimizacije vlog za pridobitev DzP s podobnimi biološkimi zdravili, in se tudi smernice posodablajo. Zato so na spletni strani Evropske agencije poleg smernic, ki so v veljavi, navedeni tudi osnutki novih smernic, ki so še trenutno podvržene razpravam in komentarjem strokovne javnosti (3).

1.5.5 Ekstrapolacija indikacije

Primarni cilj ekstrapolacije indikacije je zmanjšanje obsega nepotrebnih študij na tarčnih populacijah zaradi etičnih razlogov, učinkovitosti in prerazporeditve sredstev na področja, kjer je potek študij najbolj potreben. Seveda se pri tem pojavlja vse več pomislekov, saj je uporaba PBZ za odobrene indikacije in pri odobrenih populacijah bolnikov na podlagi ekstrapolacije podatkov glede varnosti in učinkovitosti RBZ, brez relevantnega preskušanja PBZ, dokaj vprašljiva. Ker se pri PBZ ne more avtomatsko sklepati na enake indikacije kot na primer pri klasičnih generičnih zdravilih, morajo biti pri PBZ izpolnjene dodatne zahteve:

1. podobnost z RBZ mora biti na osnovi celovitosti podatkov in dokazov skozi testiranje primerljivosti zelo prepričljiva;

2. ekstrapolacija podatkov o učinkovitosti in varnosti na ostale indikacije je mogoča, če je dokazana klinična podobnost v glavni indikaciji (npr. če je mehanizem delovanja v ekstrapolirani indikaciji enak in/ali če je receptor v ekstrapolirani indikaciji enak);
3. varnostni profil PBZ mora biti ustrezno opredeljen, nesprejemljiva imunogenost mora biti izključena.

2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je sistematično pregledati vloge za pridobitev dovoljenja za promet za podobna biološka zdravila, ki so bila registrirana v Evropski uniji, in so objavljena na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA).

Poglobili se bomo v splošne in specifične smernice za podobna biološka zdravila ter na podlagi le-teh ovrednotili dovoljenja za promet s podobnimi biološkimi zdravili. Zaradi kompleksnosti področja, ki ga bomo obravnavali, bomo biološka zdravila, ki jih bomo obravnavali, sistematično razdelili v skupine glede na zdravilno učinkovino, za vsako skupino posebej pregledali trenutno veljavne smernice za pridobitev DzP ter na osnovi le-teh pregledali evropska javna poročila o oceni zdravil, ki so dostopna na strani Evropske agencije za zdravila. Pri delu se bomo osredotočali predvsem na klinični in neklinični del smernic, ki sta bistvena za vrednotenje učinkovitosti in varnosti podobnih bioloških zdravil, kar pa je bistveno za dokazovanje njihove podobnosti z referenčnim zdravilom. Pregledali bomo tako poročila za PBZ, ki so dobila DzP, kot tudi tista, katerih registracija je bila zavrnjena. Glede na to, da so podobna biološka zdravila trenutno v polnem zamahu, njihova regulacija pa zelo kompleksna, se bomo osredotočili tudi na razvoj njihovega reguliranja na trgu Evropske unije.

3. METODE DELA

3.1 DOLOČITEV ISKALNEGA PROFILA

Pri iskanju literature smo uporabili podatkovno bazo Medline, do katere smo dostopali preko sistema PubMed. Ker smo želeli v iskalnem profilu zajeti najsodobnejše podatke na področju regulative podobnih bioloških zdravil v Evropski uniji, smo uporabili naslednji iskalni profil: »biosimilars« or »biologicals« and »registration« or »regulatory« and »EU«. Prav tako smo pri našem delu v veliki meri uporabljali vse razpoložljive podatke glede podobnih bioloških zdravil in z njimi povezanih smernic, objavljenih na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

3.2 SISTEMATIČNA UREDITEV PODATKOV

Med vsemi izpisanimi zadetki smo izbor literature določili na osnovi v naprej določenih kriterijev. Vključili smo tiste zadetke, ki so podobna biološka zdravila obravnavali s področja regulative na področju Evropske unije, in so obravnavali posamezna podobna biološka zdravila, ki so bila registrirana v EU.

Izključili smo tisto literaturo, ki ni vsebovala smernic evropskih regulatornih organov in ki je obravnavala podobna biološka zdravila, ki so bila registrirana izven območja EU. Izključili smo tudi literaturo, ki ni bila objavljena v angleškem jeziku, saj iz le-te nismo mogli pridobiti želenih podatkov.

Na spletni strani Evropske agencije za zdravila smo pregledali najnovejše smernice za podobna biološka zdravila (www.ema.europa.com – *Scientific Guidelines: Multidisciplinary: Biosimilar*) ter jih razdelili na splošne smernice in smernice, specifične za zdravilno učinkovino. Po natančnem pregledu smernic smo na spletni strani Evropske agencije za zdravila poiskali seznam objavljenih podobnih bioloških zdravil v EU (registriranih in zavrženih). Na podlagi pregleda objavljenih evropskih javnih poročil o oceni zdravila (EPAR) smo za vsako podobno biološko zdravilo ovrednotili vlogo za pridobitev dovoljenja za promet v skladu z veljavnimi smernicami ter kritično obravnavali vsako vlogo posebej.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNE ERITROPOETINE

4.1.1 Rekombinantni eritropoetin

Humani eritropoetin je sestavljen iz 165 aminokislin in nastaja pretežno v ledvicah. Sodeluje pri nastajanju rdečih krvnih celic. Eritropoetin za klinično uporabo, imenovan tudi epoetin, pridobivamo s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA. Ekspresijski sistem, ki ga pri tem uporabljamo, so celice sesalcev. Vsi epoetini namenjeni za klinično uporabo imajo enako aminokislinsko zaporedje kot endogeni eritropoetin, razlikujejo se v glikozilaciji, ki vpliva na farmakokinetiko in ima lahko posledično vpliv tudi na varnost in učinkovitost, vključno z imunogenostjo. Zdravila, ki vsebujejo epoetin, so trenutno indicirana za uporabo:

- pri bolnikih z anemijo, ki je posledica kemoterapije,
- pri bolnikih z anemijo s kronično ledvično odpovedjo,
- pri bolnikih, ki sodelujejo v avtolognem preddonorskem programu.

Mehanizem delovanja je enak pri vseh indikacijah, odmerki za doseganje želenega odgovora se lahko med seboj razlikujejo, najvišji pa so pri onkoloških bolnikih. Epoetin lahko bolniki prejmejo intravensko ali subkutano (9).

4.1.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, strnjjenih v preglednici II (10):

Preglednica II: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantne eritropoetine

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Študije <i>in vitro</i> ter biološki preskusi (npr. študije vezave na receptorje, testi celične proliferacije), ki so lahko pridobljeni že pri testiranju kakovosti zdravila. • Študije <i>in vivo</i>: z ustreznimi testiranjem na živalih je potrebno kvantitativno primerjati eritrogene učinke obeh testiranih bioloških zdravil. Podatke glede eritrogene aktivnosti lahko pridobimo iz opisane študije toksičnosti večkratnih odmerkov ali iz posebej načrtovanih študij, kot je testiranje na normocitemičnih miših, opisano v Evropski farmakopeji. Ti podatki so lahko zajeti že v rezultatih, pridobljenih pri biološkem testiranju kakovosti.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vsaj ena študija toksičnosti večkratnih odmerkov na ustrezni živalski vrsti (npr. podganah), ki mora trajati vsaj 4 tedne; v okviru te študije smernice določajo pridobitev podatkov glede lokalne tolerance pri vsaj eni vrsti. • Študije farmakološke varnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti ter kancerogenosti niso potrebne.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Navzkrižne študije enkratnega odmerka za intravensko in subkutano uporabo na zdravih prostovoljcih.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaželeno je, da se farmakodinamika določa v sklopu primerjalnih farmakokinetičnih študij. • Odmerek mora biti v linearnem padajočem delu krivulje, ki ponazarja odvisnost odgovora glede na odmerek. • V študijah enkratnega odmerka je najbolj pomembno

	<p>število retikulocitov, zato je le-ta priporočeni farmakodinamični kazalnik za oceno aktivnosti epoetina. Po drugi strani število retikulocitov ni nadomestni kazalnik učinkovitosti epoetina in zato ni primeren za klinična preskušanja.</p>
<p><i>Študije klinične učinkovitosti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Izvedba randomiziranih, vzporednih kliničnih preskušanj ustrezne moči. • Podobno učinkovitost je potrebno dokazati posebej za intravensko in posebej za subkutano uporabo, saj se farmakokinetika in zahteve glede odmerjanja med omenjenimi načini aplikacije zdravila razlikujejo. • Izvedba dveh ločenih kliničnih preskušanj ali z izvedbo kliničnega preskušanja za eno pot uporabe ter ustreznimi dodatnimi podatki. • Zaželeno so dvojno slepe potrditvene študije. • Priporočljiva populacija so bolniki z renalno anemijo brez večjih komplikacij (kot so resne/kronične okužbe ali krvavitve, ali toksičnost aluminija), saj je občutljivost na učinek epoetina večja pri stanjih s pomanjkanjem eritropoetina kot pri tistih, kjer ga ni.
<p><u>Klinična varnost</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora pred registracijo zdravila zagotoviti podatke o imunogenosti za vsaj eno leto. • Nujna je uporaba validiranih, visoko občutljivih testiranj s protitelesi, ki lahko zaznajo zgodnje (protitelesa z nizko afiniteto, zlasti razred IgM) in pozne (protitelesa z visoko afiniteto) imunske odgovore. 	
<p><u>Farmakovigilančni načrt</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora zagotoviti načrt za obvladovanje tveganja (RMP)/farmakovigilančni načrt v skladu s trenutno veljavno evropsko zakonodajo in farmakovigilančnimi smernicami. • RMP se mora osredotočiti predvsem na redke resne neželene učinke, kot sta čista aplazija rdečih krvnih celic (PRCA) ter spodbujanje nastanka tumorjev. 	

Razširitev indikacije

- Ker je mehanizem delovanja epoetina enak za vse trenutno odobrene indikacije in je trenutno znan le en receptor za epoetin, dokaz učinkovitosti in varnosti pri zdravljenju renalne anemije dovoljuje ekstrapolacijo na druge indikacije referenčnega biološkega zdravila z enakim načinom aplikacije.

4.1.3 Primer 1

Referenčno biološko zdravilo: Eprex/Erypo (raztopina za injiciranje)

Podobna biološka zdravila: Abseamed (raztopina za injiciranje), **Binocrit** (raztopina za injiciranje) **ter Epoetin alfa HEXAL** (raztopina za injiciranje) – **DzP pridobljeno 28/08/2007**

Glede na EPAR, objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila smo ugotovili, da je vloga za pridobitev dovoljenja za promet podobnega biološkega zdravila, ki vsebuje epoetin, vsebovala v celoti Modul 3 ter skrajšana Modula 4 in 5.

4.1.3.1 Kakovost

Preskus primerljivosti zdravilne učinkovine ni pokazal pomembnih razlik. Pri preskusu primerljivosti velikega števila približno enako starih serij končnega PBZ ter RBZ, je PBZ kljub manjšim razlikam v stopnji glikozilacije in sialilacije znotraj meja variabilnosti referenčnega zdravila RBZ.

4.1.3.2 Neklinične študije

Primarne farmakodinamične študije, pri katerih so testirali farmakodinamski učinek delovanja na retikulocite, so pokazale podobnost med PBZ ter RBZ. Predlagatelj je predstavil rezultate petih nekliničnih študij na miših, psih in kuncih, z namenom prikaza primerljivosti, varnosti in prenašanja PBZ. Morebitno sistemsko toksičnost je predlagatelj ovrgel s 13-tedensko študijo toksičnosti na psih, v kateri so primerjali PBZ ter RBZ za intravensko uporabo. Pomanjkanje raziskav subkutane uporabe zdravila je predlagatelj zagovarjal z naslednjimi argumenti:

- morebitna sistemska toksičnost pri subkutani uporabi je utemeljena s študijo toksičnosti pri intravenski uporabi,
- lokalna toleranca zdravila je bila raziskana pri kuncih, ki so zdravilo prejeli subkutano,
- živalski modeli po navadi niso primerni za napovedovanje imunogenosti pri človeku.

Lokalno toleranco so testirali z dvema študijama na kuncih, ki so prejeli enkratni intramuskularni, intraarterjski, intravenski in subkutani odmerek. Rezultati so pokazali, da je bila v vseh primerih pri kuncih dobra lokalna toleranca in zato ni pričakovati lokalnih neželenih učinkov pri nenamerni nepravilni uporabi zdravila.

4.1.3.3 Klinične študije

Predlagatelj je posredoval farmakološke podatke iz petih študij na zdravih osebah, ki so prejele enkratni in/ali večkratni odmerek testiranega zdravila. Učinkovitost in varnost sta bili dokazani z dvema dvojno slepima, randomiziranimi, multicentričnima študijama, ki sta raziskovali učinkovitost in varnost PBZ pri zdravljenju anemije pri bolnikih na hemodializi ali pri bolnikih z rakom. Na zahtevo CHMP je predlagatelj posredoval tudi rezultate iz dodatne študije FK/FD.

Pri intravenski aplikaciji epoetina alfa je študija FK/FD pri zdravih osebah v stanju dinamičnega ravnovesja pokazala primerljiva farmakokinetična in farmakodinamična profila med PBZ ter RBZ in s tem dokazala biološko podobnost obeh bioloških zdravil. Primarni izid je bila povprečna absolutna sprememba koncentracije hemoglobina (Hb) med začetno vrednostjo in vrednostjo v opazovanem obdobju, ki je bila nizka in znotraj vnaprej določenih in sprejemljivih mej ekvivalence. Sekundarni izidi, predvsem sprememba v odmerku epoetina, so prav tako potrdili terapevtsko ekvivalenco med RBZ in PBZ po intravenski uporabi.

Študija večkratnih odmerkov pri subkutani uporabi je pokazala podobna FK in FD profila PBZ in RBZ, s čimer je potrdila biološko podobnost obeh zdravil.

Neprimerjalna študija pri bolnikih z rakom in anemijo, povzročeno s kemoterapijami, kjer so kot primarni klinični izid opazovali odgovor Hb, je pokazala, da ima PBZ pričakovane učinke epoetina, vendar zaradi majhnega števila preskušancev v študiji ni bilo možno zagotovo potrditi, ali je učinek primerljiv z učinkom RBZ. Predlagatelj je primerljivost med zdraviloma zato podprl z dokazom podobnosti FK in FD profilov v študiji večkratnih odmerkov pri subkutani uporabi ter dokazom ekvivalentne učinkovitosti in FK/FD profilov v študiji večkratnih odmerkov pri intravenski uporabi.

4.1.3.4 Klinična varnost

Med kliničnimi preskušanji se niso pojavili nobeni zadržki glede varnosti PBZ, varnostna profila PBZ in RBZ pa sta bila primerljiva. Prav tako ni bilo za PBZ v primerjavi z RBZ dokazane večje imunogenosti ter več nevtralizirajočih protiteles. Opazovalna študija, predlagana s strani predlagatelja, se je pokazala zadostna za nadaljnje raziskovanje morebitnega tveganja v zvezi z imunogenostjo tega eritropoetina. Aktivnosti, opisane v načrtu za obvladovanje tveganja, pa je CHMP ocenil kot zadostne pri zadržkih glede varnosti zdravila.

Predlagatelj ni posredoval nobenih podatkov glede imunogenosti pri subkutani uporabi pri populaciji s tveganjem za PRCA (povzročene s protitelesi), saj v času kliničnega razvoja zdravila RBZ ni bilo na voljo za primerjavo v študijah subkutane uporabe, zato ni bilo možno izvesti fazo 3 primerjalne študije. Zaradi pomanjkanja teh podatkov, pri bolnikih z renalno anemijo subkutana uporaba zdravila ni bila priporočljiva. Predlagatelj se je moral zavezati, da bo izvedel primerjalno študijo subkutane uporabe v skladu z navodili smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantne eritropoetine.

Prva podobna biološka zdravila, ki vsebujejo humani rekombinantni eritropoetin so Abseamed, Binocrit ter Epoetin alfa HEXAL. Vsa tri zdravila so identična in vsebujejo epoetin alfa, izdeluje jih eno podjetje, tržijo pa jih trije različni imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pod tremi različnimi imeni. Dovoljenje za promet z zdravilom so vsa tri podobna biološka zdravila pridobila na osnovi primerjanja kakovosti, varnosti ter učinkovitosti z referenčnim biološkim zdravilom Eprex/Erypo. Preskus primerljivosti je pokazal razlike v ravni glikozilacije med izoliranimi zdravilnimi učinkovinami podobnih bioloških ter referenčnega biološkega zdravila, vendar te razlike niso bile klinično pomembne.

Primerljivi varnost in učinkovitost med tremi podobnimi biološkimi zdravili in referenčnim zdravilom Eprex/Erypo sta bili dokazani v kontroliranem randomiziranem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 479 bolnikov z renalno anemijo, ki so bili na hemodializi. Čeprav regulatorne smernice za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantne eritropoetine priporočajo dokaz primerljivosti varnosti in učinkovitosti z izvedbo dveh randomiziranih nefroloških kliničnih preskušanj, so vsi trije kandidati dobili dovoljenje za promet na osnovi enega kliničnega preskušanja. Čeprav je bila predstavljena še ena študija,

ki je vključevala bolnike z rakom, ki so prejeli kemoterapijo, študija ni bila dovolj podprta, da bi dokazala terapevtsko ekvivalenco z referenčnim produktom.

Indikacije so bile odobrene na podlagi ekstrapolacije podatkov, in sicer brez celotne dokumentacije kliničnih podatkov (11).

4.1.4 Primer 2

Referenčno biološko zdravilo: Eprex/Erypo (raztopina za injiciranje)

Podobni biološki zdravili: Retacrit (raztopina za injiciranje) **in Silapo** (raztopina za injiciranje) - **DzP pridobljeno 18/12/2007**

Naslednji podobni biološki zdravili, ki vsebujeta humani rekombinantni eritropoetin sta Retacrit in Silapo. Čeprav je proizvajalec podobnega biološkega zdravila za referenčno biološko zdravilo prav tako uporabil zdravilo Eprex/Erypo, je nelastniško ime dveh podobnih bioloških zdravil epoetin zeta in ne epoetin alfa. Razlog za to so bile opažene razlike v glikozilaciji (glikoforme brez O-glikanske verige ter variante sialične kisline), pri psih je bil opažen tudi drugačen profil imunogenosti. Primerljivost je bila izvedena v dveh randomiziranih kliničnih preskušanjih, ki sta vključevali bolnike z renalno anemijo, ki so se zdravili s hemodializo. Podatki iz prve študije so med epoetinom zeta in zdravilom Eprex/Erypo v času opazovanega obdobja pokazali primerljivost pri povprečnih vrednostih hemoglobina, ne pa pri povprečnih odmerkih. Druga študija je pokazala podobne rezultate, prav tako pa je nakazala na možno razliko v biološki aktivnosti med epoetinom zeta in zdravilom Eprex/Erypo. Predstavljeni so bili tudi podatki iz študije, ki je vključevala bolnike z rakom, ki so se zdravili s kemoterapijo, vendar ta študija ni bila načrtovana za dokaz terapevtske ekvivalence pri omenjeni populaciji. Tudi epoetin zeta je podobno kot epoetin alfa dobil odobrene indikacije za uporabo pri bolnikih z renalno anemijo, anemijo, povzročeno zaradi kemoterapije, ter uporabo pri avtologni transfuziji. Zaradi drugačnega nelastniškega imena je epoetin zeta bolj prepoznaven med ostalimi zdravili z epoetinom (9).

4.2 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO SOMATROPIN

4.2.1 Somatropin

Osnovni humani rastni hormon je enoverižni polipeptid, sestavljen iz 191 neglikoziliranih aminokislin, ki nastaja v hipofizi. Humani rastni hormon, ki se uporablja v klinične namene, se imenuje somatropin in ima identično aminokislinsko zaporedje, pridobivamo pa ga s tehnologijo rekombinantne DNA. Ekspresijski sistemi, ki jih pri tem uporabljamo so lahko *E. coli*, celice sesalcev ali celice kvasovk.

Somatropin ima močan anaboličen, lipolitičen in anti-inzulinski učinek. Učinki somatropina so lahko direktni (na adipocite ali hepatocite) ali indirektni preko stimulacije ravnih hormonov, ki so podobni inzulinu (največkrat IGF-1). Zdravila, ki vsebujejo somatropin se uporabljajo za normalizacijo ali izboljšanje rasti pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, zlasti pri otrocih v fazi odraščanja, pri odraslih pa obstaja večja verjetnost za pojav določenih neželenih učinkov. Somatropin se uporablja za zdravljenje otrok:

- z motnjami v rasti, ker nimajo dovolj ravnega hormona (RH);
- premajhne rasti zaradi kronične ledvične insuficience ali genetske motnje, imenovane Turnerjev sindrom;
- premajhne rasti, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost, in do starosti 4 leta ali več niso nadomestili zaostanka;
- z genetskim stanjem, imenovanim Prader-Willijev sindrom (12).

4.2.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, ki so strnjene preglednici III (13):

Preglednica III: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo somatropin

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Študije <i>in vitro</i> ter biološki preskusi (npr. študije vezave na receptorje, testi celične proliferacije), ki so lahko pridobljeni že pri testiranju kakovosti zdravila.• Študije <i>in vivo</i>: ustrezen model na glodalcih (npr. testiranje pridobivanja na teži in/ali rasti golenice pri nerazvitih podganah z odstranjeno hipofizo); podatki so lahko na voljo že iz bioloških testiranj, opravljenih v zvezi s kakovostjo.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Vsaj ena študija toksičnosti večkratnih odmerkov, ki mora trajati vsaj 4 tedne (ali kot je opisano v smernicah o toksokinetiki), vključno z ustreznimi toksikokinetičnimi meritvami.• Imunski odgovor.• Neklinično testiranje lokalne tolerance pri vsaj eni vrsti.• Študije farmakološke varnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti ter kancerogenosti niso potrebne.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Navzkrižna študija enkratnega odmerka pri subkutani uporabi.• Primerni preskušanci so zdravi prostovoljci pri katerih je treba razmisliti tudi o zaviranju nastanka endogenega ravnega hormona z analogom somatostatina.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Zaželeno, da je farmakodinamika ovrednotena v sklopu primerjalne farmakokinetične študije.• Zaželeno, da pri primerjalnih farmakodinamičnih študijah uporabimo IGF-1 kot kazalnik aktivnosti somatropina.• Dodatno lahko uporabimo tudi druge kazalnike, kot je na primer IGFBP-3.

	<ul style="list-style-type: none"> • Zaradi nejasne zveze med nivojem serumskega IGF-1 in rastjo, IGF-1 v kliničnih študijah ni primeren kot ustrezen nadomestni kazalnik učinka somatotropina.
<p><i>Študije klinične učinkovitosti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vsaj eno dvojno slepo, randomizirano, vzporedno klinično preskušanje. • Učinek somatotropina je boljši v pogojih s pomanjkanjem ravnega hormona. Najprimernejša populacija za študijo so otroci s pomanjkanjem ravnega hormona, ki niso bili predhodno zdravljeni. Preiskovanci morajo pred in v celotnem obdobju primerjalne faze preskušanja biti v predpubertetnem obdobju, da bi se izognili vplivu rasti v puberteti. • Primarni klinični izid vnaprej opredeljenega konca primerjalne faze preskušanja sta hitrost spremembe višine in standardna deviacija hitrosti spremembe višine. • Priporočen sekundarni klinični izid je standardna deviacija višine. • V primerjalni fazi študije je potrebno višino vsakega preiskovanca izmeriti vsaj 3-krat v vsaki časovni točki in izračunati povprečje. • Meritve višine morajo biti standardizirane, merjene ob približno istem času dneva, vedno z isto merilno napravo, opraviti pa jih mora vedno ista oseba. • Opazovalno obdobje pred začetkom zdravljenja najmanj 6 in ne več kot 18 mesecev dolgo (za določanje izhodiščne stopnje rasti). • Priporočljivo obdobje primerjalne faze najmanj 6 mesecev (tudi do 12 mesecev).
<p><u>Klinična varnost</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora predložiti 12-mesečne primerjalne podatke imunogenosti bolnikov, ki so sodelovali v preskušanjih učinkovitosti, z vzorčenjem v 3-mesečnih intervalih. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Dodatno izvajanje krvnih testov, vključno z IGF-1, IGFBP-3, inzulinom na tešče ter krvnim sladkorjem.
<p><u>Farmakovigilančni načrt</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Načrt za obvladovanje tveganja ali farmakovigilančni načrt, v skladu z zakonodajo Evropske unije ter farmakovigilančnimi smernicami, ki mora vključevati podroben načrt spremljanja morebitnih tveganj, še posebej imunogenosti, v obdobju trženja zdravila.
<p><u>Razširitev indikacije</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dokaz učinkovitosti in varnosti pri otrocih, ki imajo pomanjkanje ravnega hormona, lahko z ustrezno obrazložitvijo lahko vodi do ekstrapolacije na druge indikacije.

4.2.3 Primer

Referenčno biološko zdravilo: Genotropin (prašek in vehikel za raztopino za injiciranje)

Podobno biološko zdravilo: Omnitrope (prašek in vehikel za raztopino za injiciranje) –
DzP pridobljeno 12/04/2006

Glede na EPAR, objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila smo ugotovili, da je vloga za pridobitev dovoljenja za promet biološkega zdravila Omnitrope, ki vsebuje somatropin vsebovala v celoti Modul 3 ter skrajšana Modula 4 in 5, vključno s preskusom primerljivosti, kot je določeno v smernicah.

4.2.3.1 *Kakovost*

Pri pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da je bilo za zdravilo Omnitrope dokazano, da vsebuje somatropin, ki je ekvivalenten humanemu ravnemu hormonu, pridobljenemu iz hipofize. Zdravilo Omnitrope so primerjali s številnimi Genotropini iz različnih evropskih trgov. V okviru meja uporabljenih analitskih metod niso med njimi ugotovili nobenih značilnih razlik.

Zaradi določenih sprememb v procesu čiščenja, so primerjali zdravilni učinkovini PBZ, ki sta bili izdelani na različnih mestih (ena v mestu Kundl (Avstrija) ter druga v mestu Covance (ZDA)). Pri tem so ugotovili, da je učinkovina izdelana v mestu Covance, vsebovala signifikantno večjo koncentracijo beljakovin gostiteljske celice in je pokazala značilno večjo imunogenost od tiste, izdelane v mestu Kundl, vendar glede na obrazložitev

iz poročila, to ni predstavljalo večje težave, saj omenjena učinkovina ni bila namenjena za trženje, je pa večina kliničnih študij potekala prav s testiranjem le-te. Zdravilo Omnitrope se je s kvantitativnega vidika čistosti in kvalitativnega vidika profila nečistot izkazalo za primerljivo z RBZ.

4.2.3.2 *Neklinične študije*

V skladu s smernicami je predlagatelj predložil podatke dveh študiji na podganah z odstranjeno hipofizo. V prvi, 10-dnevni študiji, so analizirali pridobivanje na teži samcev podgan. Ugotovili so, da med referenčnim in testiranim biološkim zdravilom ni bilo nobenih pomembnih razlik v učinkovitosti, testiranje je pokazalo pridobivanje na teži pri vseh testiranih podganah. Dokazano je bilo, da so vsa testirana zdravila imela podobno farmakodinamično aktivnost. V drugi študiji so pri nerazvitih samcih podgan z odstranjeno hipofizo opazovali rast golenice, s katero so želeli oceniti jakost različnih zdravil z rekombinantnim humanim rastnim hormonom (rhGH), ki so vsebovale različno količino nečistot, ki so jo dosegli s shranjevanjem pri različnih temperaturah. Opazovali so tudi dodatne spremembe v teži srca, pljuč, ledvic in testisov. Rezultati so pokazali, da so bila testirana zdravila, ki vsebujejo rhGH z nizkimi ali visokimi koncentracijami nečistot, skladna z zahtevami evropske farmakopeje, in da je podobno biološko zdravilo v jakosti primerljivo z referenčnim biološkim zdravilom.

Predlagatelj je v skladu s smernicami izvedel tudi toksikološke študije, in sicer 14-dnevno študijo toksičnosti večkratnih odmerkov pri podganah, vključno s toksikokinetiko. Študija pri samcih ni pokazala nobenih nenavadnih kliničnih znakov, neželenih učinkov na mestu injiciranja, hematoloških rezultatov ali histopatoloških sprememb. Pri samicah so opazili povečanje teže, povezano z večjo potrebo po hrani. Prav tako so pri samicah opazili majhno znižanje vrednosti ALT in AST ter povečanje ALP, prav tako tudi zmanjšanje ravni serumskega albumina ter majhno povečanje relativne teže srca in ledvic. Vse spremembe pri samicah so pripisali verjetnosti specifične farmakodinamike pri samicah. V končnem sklepu je bilo navedeno, da zdravilo Omnitrope nima pomembnih toksičnih učinkov ter da so farmakološko-toksikološki učinki rastnega hormona dobro poznani, zato sekundarne farmakodinamične študije kot tudi varnostne farmakološke študije niso potrebne.

Glede na obseg poznavanja narave somatropina ter dosedanje izkušnje pri uporabi somatotropina, se testiranje genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti ali karcinogenosti ni zdelo potrebno.

Lokalno toleranco so testirali 7 dni pri samcih in samicah kuncev. Uporabili so dve različni obliki zdravila, liofilizirano obliko (ki je predmet obravnave registracije zdravila) ter tekočo obliko (ki ni predmet obravnave registracije zdravila), ki so ju aplicirali vsak dan. Pri vsakodnevem podrobnem spremljanju splošnega zdravja in mesta injiciranja so ugotovili, da je tekoča oblika (i.v.) na mestu injiciranja povzročila rahel eritem, ki je zginil 13. dan oziroma 6 dni po zadnji injekciji. Po aplikaciji liofilizata, je bil pojav eritema redkejši in je izzvenel po 8. dnevu. Študija lokalne tolerance pri kuncih ni pokazala značilnih razlik reakcij na mestu aplikacije zdravila.

4.2.3.3 Klinične študije

Predlagatelj je predstavil rezultate treh farmakokinetičnih študij pri zdravih prostovoljcih, kjer so preučevali farmakokinetični profil zdravila. Pri tem so testirali Omnitrope Covance, obliko, ki je niso nameravali tržiti. V skladu s smernicami so izvedli dvojno slepo, randomizirano, navzkrižno študijo na preizkušancih, pri katerih so zavirali endogeno izločanje humanega ravnega hormona. Študije so pokazale primerljiv farmakokinetični profil med PBZ in RBZ. Farmakodinamika je bila ovrednotena v sklopu farmakokinetičnih študij, kjer so bili kot kazalniki aktivnosti somatropina uporabljeni IGF-1, IGFBP-1 ter NEFA. Rezultati študije niso pokazali razlik v aktivnosti PBZ ter RBZ, vendar je bilo potrebno te rezultate vzeti z rezervo, saj endogenega izločanja humanega ravnega hormona niso zavirali tekom celotne študije, prav tako pa niso bile določene vnaprej definirane in odobrene meje ekvivalence. Ker IGF-1, IGFBP-3 ter NEFA niso ustrezni nadomestni kazalniki učinka somatropina, iz pridobljenih podatkov niso mogli dokazati farmakodinamične podobnosti med zdraviloma Omnitrope in Genotropin.

Klinično učinkovitost je predlagatelj dokazal z dvema študijama pri predpubertetnih otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona, ki niso bili predhodno zdravljeni. Tudi v tem primeru so testirali obliko zdravila, ki ni bila namenjena za trženje. V skladu s smernicami so v študijah na preiskovancih bili primarni klinični izid višina ter njena standardna deviacija, hitrost spremembe višine ter standardna deviacija hitrosti spremembe višine. Sekundarna izida sta bila IGF-1 in IGFBP-3. Po devetih mesecih prejemanja testiranih zdravil se je izkazalo, da sta hitrost spremembe višine in njena standardna deviacija bili

primerljivi, kar je ob hkratni trditvi podobnosti testiranega zdravila in zdravila namenjenega trženju, bilo zadosten dokaz, da je učinkovitost zdravila Omnitrope enakovredna učinkovitosti zdravila Genotropin.

4.2.3.4 Klinična varnost

Najpomembnejše razlike med PBZ (Covance) ter RBZ so se pokazale v pojavu protiteles, kjer so se le-ta pojavila veliko pogosteje pri uporabi RBZ. Večjo pojavnost protiteles so pripisali večji koncentraciji beljakovin gostiteljske celice, prav tako so zagotovili, da vpliva na učinkovitost zaradi tega ni. V skladu s smernicami je predlagatelj predložil 12-mesečne podatke imunogenosti bolnikov, ki so sodelovali v študiji učinkovitosti. V njej je bila dokazana klinična primerljivost v smislu varnosti in imunogenosti med primerjanima zdraviloma.

4.2.3.5 Farmakovigilančni načrt

Predlagatelj je predstavil tudi načrt za obvladovanje tveganja. CHMP je bil ob predloženem mnenja, da bodo poleg rutinskega spremljanja neželenih učinkov potrebne dodatne farmakovigilančne aktivnosti, ki bodo raziskale morebitna tveganja v zvezi z varno uporabo zdravila.

Kljub temu, da je predlagatelj v vseh študijah uporabljal oblike zdravila, ki nikoli niso bile namenjene za trženje, je CHMP menil, da je bilo v skladu z zahtevami smernic EU dokazano, da ima zdravilo Omnitrope podoben profil kakovosti, varnosti in učinkovitosti kot zdravilo Genotropin, zato je sklenil, da so njegove koristi večje od z njim povezanih tveganj. Evropska komisija je na podlagi tega odobrila dovoljenje za promet z zdravilom Omnitrope za vse odobrene indikacije referenčnega biološkega zdravila (14).

4.3 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI HUMANI FOLIKLE STIMULIRAJOČI HORMON (r-hFSH)

4.3.1 Folikle stimulirajoči hormon (FSH)

FSH je hipofizni glikoproteinski hormon, ki ima glavno vlogo pri reproduktivni funkciji pri moških in ženskah. Je heterodimeren hormon, sestavljen iz dveh povezanih podenot. Podenota alfa je podobna drugim glikoproteinskim hormonom, podenota beta pa je dokaj specifična. Obe podenoti vsebujeta oligosaharidne strukture. Zaradi variabilnosti ogljikovih hidratov obstajajo različne izoforme hFSH z različno vsebnostjo sialične kisline. Izoforme z višjo vsebnostjo sialične kisline ostanejo dlje v krvnem obtoku.

r-hFSH se uporablja v postopkih asistiranе reprodukcije (ART) pri ženskah za stimulacijo rasti in pridobivanja jajčnih foliklov, pri moških pa za induciranje in vzdrževanje spermatogeneze. Zdravilo se uporablja v obliki subkutane, v nekaterih primerih intramuskularne injekcije.

Najpomembnejši neželeni učinek zdravljenja s FSH za stimulacijo jajčnikov je sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je lahko tudi življenjsko ogrožajoč. V najhujši obliki se kaže kot ascites, hemokoncentracija, elektrolitsko neravnovesje, motnje koagulacije in ekstremno povečanje jajčnikov. r-hFSH se uporablja za zdravljenje naslednjih skupin bolnikov:

- pri ženskah, ki ne proizvajajo jajčec,
- pri ženskah, ki se zdravijo s postopki asistiranе reprodukcije, kot je *in vitro* oploditev (zdravljenje neplodnosti),
- pri ženskah s hudim pomanjkanjem luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH),
- pri moških, ki imajo hipogonadotropni hipogonadizem za spodbujanje nastanka sperme (15).

4.3.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, strnjenih v preglednici IV (16):

Preglednica IV: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo r-hFSH

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Primerjalni <i>in vitro</i> biološki testi afinitete receptorja in aktivacije (ti podatki so lahko na voljo že kot del bioloških testov v dokumentaciji o kakovosti)• Prvi pristop: uporaba primarnih granuloznih celic ali sertoli celic (prednost: FSH receptor preučujemo v njegovem naravnem okolju; slabost: število teh celic je omejeno, kar omejuje število ponovitev poskusov in število različnih koncentracij r-hFSH, ki so potrebne za pridobitev zanesljivih rezultatov v analizi odnosa med koncentracijo in učinkom)• Drugi pristop: uporaba trajne celične kulture (npr. CHO) stabilno transfecirane s hFSH receptorjem (prednost: dovolj materiala; slabost: umetna zasnova)• Zaradi visoke glikoziliranosti FSH proteina, študije <i>in vitro</i> težko ponazorijo obnašanje v <i>in vivo</i> razmerah, zato je potrebno razmisliti o dodatnih primerjalnih <i>in vivo</i> študijah• Jakost zdravil z r-hFSH določamo s kalibracijo po mednarodnem standardu (ali z internim referenčnim standardom, ki je kalibriran na mednarodni standard; Steelman-Pohley testiranje); Steelman-Pohleyev test določa le biološko aktivnost, ne zazna majhnih razlik v jakosti med RBZ ter PBZ• <i>Ex vivo</i> testiranje, na kulturi celotnega folikla ali kulturi primarne granulozne celice, za primerjanje pielotropnega učinka FSH v naravnem tkivu, mora biti ustrezno obrazloženo.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Posamezne študije večkratnih odmerkov niso potrebne (razen v primerih, kjer se uporabljajo nove oziroma manj raziskane pomožne snovi).

	<ul style="list-style-type: none"> • Neklinično testiranje farmakološke varnosti in reproduktivne toksičnosti ni potrebno. • Študije lokalne tolerance, razen v primeru novih pomožnih snovi, niso potrebne; lokalno toleranco se lahko ovrednoti v okviru drugih študij <i>in vivo</i>.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Navzkrižna študija enkratnega odmerka subkutane injekcije pri zdravih ženskah, pri katerih je priporočljivo zaviranje endogenega izločanja FSH z GnRH agonisti ali kombiniranimi peroralnimi hormonskimi kontraceptivi. • Farmakološke študije intramuskularne uporabe niso potrebne.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakodinamični parametri morajo biti raziskani v fazi III kliničnega preskušanja.
<i>Študije klinične učinkovitosti</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Primerljivo učinkovitost je potrebno dokazati z vzporednim randomiziranim kliničnim preskušanjem; priporočljiv model je stimulacija razvoja foliklov pri bolnicah, ki so na terapiji s postopki asistirane reprodukcije in kjer je za primerjavo učinkovitosti potrebno uporabiti prvi cikel zdravljenja. • Priporočljiva je izvedba dvojno slepih preskušanj. • Priporočljiv primarni klinični izid je število pridobljenih oocitov. • Alternativni klinični izid je najmanj 10 tednov trajajoča nosečnost po prenosu zarodka. V tem primeru bo število pridobljenih oocitov sočasni oziroma najpomembnejši sekundarni klinični izid. • V kolikor je primarni klinični izid število pridobljenih oocitov, mora biti sekundarni klinični izid najmanj 10 tedenska nosečnost po prenosu zarodka. • Posebno pozornost je treba posvetiti odmerjanju in

	<p>trajanju zdravljenja z RBZ in PBZ, saj velike razlike pri odmerjanju ne bodo skladne s pojmom biološke primerljivosti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatni parametri, ki podpirajo primerljivost farmakodinamičnih lastnosti so porazdelitev števila in velikosti foliklov med zdravljenjem in dan indukcije ovulacije. Prav tako je treba pozorno spremljati število foliklov po 5 dnevni stimulaciji s FSH (pred prilagoditvijo odmerka), serumski nivo inhibina-B, estradiola, LH in progesterona. • Dokumentirati je treba število oocitov/zarodkov dobre kakovosti.
<p><u>Klinična varnost</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Podatki iz kliničnega preskušanja učinkovitosti bi morali zadostovati za opredelitev varnostnega profila PBZ. • Predvsem je potrebno spremljati in dokumentirati neželeni učinek, imenovan OHSS • Pojav imunogenosti je bolj verjeten pri intermitentni kot pri kontinuirani uporabi, prav tako je večji pri subkutani kot intravenski aplikaciji zdravila. Potrebno je priložiti podatke o imunogenosti vseh žensk, ki so sodelovale v študiji učinkovitosti ter vseh žensk, ki so bile v več kot enem ciklu ART. • Testiranje imunogenosti se mora izvajati še najmanj tri mesece po zdravljenju z r-hFSH. 	
<p><u>Farmakovigilančni načrt</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Načrt za obvladovanje tveganja ali farmakovigilančni načrt, v skladu z zakonodajo Evropske unije ter farmakovigilančnimi smernicami mora vključevati podroben načrt spremljanja morebitnih tveganj, še posebej imunogenosti, v obdobju trženja zdravila. 	
<p><u>Razširitev indikacije</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Dokaz podobne učinkovitosti in varnosti PBZ in RBZ za simulacijo razvoja foliklov pri bolnicah, ki se zdravijo z ART dopušča razširitev na ostale indikacije, odobrene za RBZ. 	

4.3.3 Primer

Referenčno zdravilo: Gonal-f (prašek in vehikel za raztopino za injiciranje)

Podobno biološko zdravilo: Ovaleap (raztopina za injiciranje) - **DzP pridobljeno 27/09/2013**

4.3.3.1 *Kakovost*

Po pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da je pri testiranju primerljivosti zdravila bila dokazana primerljivost strukture, konformacije, profila nečistot in jakosti RBZ in PBZ.

4.3.3.2 *Neklinične študije*

V nekliničnih študijah, ki jih je predložil predlagatelj, so v študiji afinitete do receptorja dokazali primerljivo vezavo PBZ ter RBZ na humani receptor za FSH. Pri celičnem testiranju z uporabo CHO celic, sta obe zdravili, tako PBZ kot tudi RBZ, pokazali primerljivo biološko aktivnost. Predlagatelj je predložil tudi rezultate Steelman-Pohleyevega testa na podganah, vendar ima omenjeni test zaradi večje variabilnosti pri živalih omejitve pri določanju primerljivosti.

Kratkotrajna študija na podganah je pokazala primerljivo farmakokinetiko obeh testiranih bioloških zdravil, kar je bilo podprto tudi z dodatnimi podatki iz 28-dnevne študije toksičnosti večkratnih odmerkov. Podatki so pokazali tudi rahle razlike v imunogenosti, vendar so razlike pripisali rekombinantnemu humanemu proteinu, kjer je pri živalih pričakovati imunski odgovor, pri ljudeh pa ne. Zaznanih razlik pri živalih tako niso smatrali pomembnim za oceno primerljivosti PBZ z RBZ in je za testirano PBZ z nekliničnega vidika bila potrjena podobnost z RBZ.

4.3.3.3 *Klinične študije*

Podatki za FK PBZ so bili na voljo iz dveh odprtih kliničnih študij faze I pri zdravih ženskah. V prvi študiji so raziskovali tudi proporcionalnost odmerka, v kateri so zdravim prostovoljkam, ki so jim zavirali endogeno izločanje FSH z GnRH agonisti, povečevali enkratni odmerek zdravila. Pri tem so ugotovili dokaj slabo absorpcijo raztopine testiranega zdravila.

V drugi študiji, navzkrižni študiji pri zdravih ženskah, ki so jim prav tako zavirali endogeno izločanje FSH z GnRH agonisti, so raziskali bioekvivalenco PBZ.

Študije farmakodinamike niso izvajali posebej, ampak so bili farmakodinamični parametri vključeni v fazo III kliničnega preskušanja PBZ in RBZ pri bolnicah na kontrolirani stimulaciji jajčnikov v skladu z smernicami.

Pridobljeni podatki glede koncentracij FSH, estradiola, LH in progesterona so bili zadostni za dokaz primerljivih farmakodinamičnih lastnosti med PBZ in RBZ. V smernicah je kot eden izmed farmakodinamičnih parametrov, ki jih je potrebno spremljati, omenjen tudi inhibin-B, ki poleg estradiola, prav tako korelira s številom vidnih foliklov pri ultrazvoku jajčnikov. Ker je število ostalih merjenih parametrov (koncentracije estradiola, FSH in velikost ter število foliklov) zadostovalo, pomanjkanje podatkov glede koncentracije inhibina-B ni predstavljalo večjih pomislekov.

Klinična učinkovitost je bila prikazana s študijo faze III, ki so jo izvedli pri bolnicah, ki so bile na terapiji s postopki asistirane reprodukcije, ki so jih zdravili tako s PBZ kot tudi z RBZ. Primarni klinični izid je bilo število pridobljenih oocitov in je bil v obeh skupinah podoben. Sekundarni klinični izid, trajanje nosečnosti, je prav tako pokazal primerljivost med testiranima biološkima zdraviloma, kar je zadostovalo za dokaz terapevtske ekvivalence med PBZ in RBZ. Dokaz učinkovitosti PBZ za stimulacijo nastanka foliklov pri bolnicah, ki se zdravijo z ART, dovoljuje tudi ekstrapolacijo na ostale indikacije RBZ, vključno s hipogonadotropnim hipogonadizmom pri moških.

4.3.3.4 Klinična varnost

Predlagatelj je predstavil rezultate treh študij, od katerih je ena študija učinkovitosti/varnosti zadostovala za dokaz biološke podobnosti. Pojavnost neželenih učinkov pri preskušancih, ki so prejeli najmanj en odmerek PBZ, je bila podobna v vseh skupinah. Študija je pokazala, da v lokalni toleranci, pojavu resnih neželenih učinkov, povezanih z terapijo ali prekinitvijo zdravljenja zaradi neželenih učinkov ni bilo klinično pomembnih razlik med PBZ in RBZ. Posebej so spremljali pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki so ga razdelili v tri skupine glede na resnost (mila, zmerna in huda).

Pri opredelitvi imunogenosti so ugotovili, da se je določen antigen pojavil večkrat pri uporabi PBZ kot RBZ, vendar je bilo po podrobnejšem preučevanju tega pojava na zahtevo evalvatorjev dokazano, da je tveganje pojava imunskega odgovora zanemarljivo in da sta profila imunogenosti PBZ in RBZ primerljivi. Na splošno se je pokazalo, da je profil neželenih učinkov obeh zdravil primerljiv.

4.3.3.5 Farmakovigilanca

Za zagotovitev čim varnejše uporabe zdravila je bil pripravljen načrt za obvladovanje tveganj. V skladu s tem načrtom so bile v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zdravilo vključene informacije o varnosti, vključno s previdnostnimi ukrepi.

Ker so bile za PBZ dokazane primerljivost kakovosti, varnosti ter učinkovitosti zdravila, je CHMP priporočil odobritev DzP za vse odobrene indikacije RBZ (17).

4.4 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI GRANULOCITNE KOLONIJE STIMULIRAJOČI FAKTOR

4.4.1 Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF)

Anemija, trombocitopenija ter nevtropenija so pogoste posledice poškodbe kostnega mozga pri kombinirani terapiji raka, ki pogostokrat vodijo do večje dovzetnosti bolnikov za infekcije ali sepso. Posledica so motnje v načrtovanju ciklov kemoterapij, izboljšanje stanja kostnega mozga pa je odvisno od številnih rastnih faktorjev, med katerimi je za nevtrofilce najpomembnejši humani granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (hG-CSF). hG-CSF, imenovan tudi filgrastim, je beljakovina, ki nastaja v endoteliju, makrofagih in drugih celicah imunskega sistema. Enoverižni polipeptid je sestavljen iz 174 ali 177 aminokislin. Vezava G-CSF na njegov receptor povzroči proliferacijo in diferenciacijo granulocitov v kostnem mozgu ter funkcionalno aktivira zrele nevtrofilce.

Zdravila, ki vsebujejo filgrastim, se uporabljajo za:

- za skrajšanje trajanja nevtropenije (nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic) in pojava febrilne nevtropenije (nevtropenije s povišano telesno temperaturo) pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo (zdravili za zdravljenje raka), ki je citotoksična (uničuje celice);
- za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje za uničenje celic kostnega mozga pred njegovo presaditvijo (kot npr. pri nekaterih bolnikih z levkemijo), pri katerih obstaja tveganje za dolgotrajno, hudo obliko nevtropenije;
- za povišanje ravni nevtrofilcev in zmanjšanje tveganja okužb pri bolnikih z nevtropenijo z anamnezo hudih, ponavljajočih se okužb;
- za zdravljenje trdovratne nevtropenije pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), za zmanjšanje bakterijskih okužb, kadar ostale vrste zdravljenja niso primerne;
- lahko ga uporabljajo tudi darovalci krvnih matičnih celic, namenjenih za presaditev, da se olajša sproščanje teh celic iz kostnega mozga. (18)

4.4.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, navedenih v preglednici V (19):

Preglednica V: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantni granulocitne kolonije stimulirajoči faktor

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>In vitro</i> študija: na nivoju receptorja je potrebno izvesti biološke teste na celičnih kulturah ali testiranje vezave na receptorje (podatki so lahko na voljo že v bioloških testih za merjenje jakosti pri opisu bioloških značilnosti).• <i>In vivo</i> študija: za primerjavo farmakodinamičnih učinkov med RBZ in PBZ je potrebno uporabiti modele z nevtropeničnimi in ne-nevtropeničnimi glodalci
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Vsaj ena študija večkratnih odmerkov, ki mora trajati najmanj 28 dni.• Podatki o lokalni toleranci pri vsaj eni vrsti (lahko tudi v okviru študije večkratnih odmerkov).• Študije farmakološke varnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti ter kancerogenosti niso potrebne pri nekliničnem testiranju.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Navzkrižna študija enkratnega odmerka mora primerjati farmakokinetične lastnosti RBZ in PBZ.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Potrebno je primerjati farmakodinamični učinek RBZ in PBZ na zdravih prostovoljcih; pomemben farmakodinamični kazalnik aktivnosti rG-CSF je absolutno število nevtrofilcev.• Sekundarni farmakodinamični izid je število celic CD34⁺.
<i>Študije klinične</i>	<ul style="list-style-type: none">• Priporočljiv klinični model za dokaz primerljivosti med

učinkovitosti	<p>PBZ in RBZ je profilaksa resne nevtropenije po citotoksični kemoterapiji pri homogeni skupini bolnikov; model zahteva režim zdravljenja s kemoterapijo, ki inducira močno nevtropenijo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pri drugačnih režimih kemoterapije, je potrebno izvesti študijo s tremi skupinami, vključno s skupino, ki prejema placebo. • Alternativni modeli, vključno s farmakodinamičnimi študijami na zdravih prostovoljcih, se lahko uporabijo pri dokazovanju primerljivosti, vendar je zanje potrebno prositi za posvet s strokovnjaki EMA glede zasnove študije, trajanja študije, odmerjanja, izidov in mej za določanje primerljivosti.
<u>Klinična varnost</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Podatke o varnosti je potrebno pridobiti v primerjalnem kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so prejeli več odmerkov zdravila, ki jih je potrebno spremljati najmanj 6 mesecev. • Število bolnikov mora biti dovolj veliko za oceno profila neželenih učinkov, vključno z bolečinami v kosteh in nenormalnimi laboratorijskimi izvidi. • Podatke o imunogenosti je potrebno pridobiti v skladu z ustreznimi smernicami. 	
<u>Farmakovigilančni načrt</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • V sklopu postopka za pridobitev dovoljenja za promet s podobnim biološkim zdravilom je potrebno predstaviti načrt za obvladovanje tveganja/farmakovigilančni načrt v skladu s trenutno evropsko zakonodajo in farmakovigilančnimi smernicami. Posebno pozornost je potrebno nameniti imunogenosti in potencialnim redkim resnim neželenim učinkom, posebno pri bolnikih, ki so na kronični terapiji. Potrebno je spremljati tudi neučinkovitost zdravila. 	
<u>Razširitev indikacije</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Dokaz klinične primerljivosti RBZ in PBZ na modelu z inducirano nevtropenijo, povzročeno zaradi kemoterapije, pomeni možnost ekstrapolacije rezultatov na druge indikacije RBZ v kolikor je mehanizem delovanja enak. 	

4.4.3 Primer 1

Referenčno biološko zdravilo: Neupogen (raztopina za injiciranje)

Podobna biološka zdravila: Ratiograstim (raztopina za injiciranje ali infundiranje), **Tevagrastim** (raztopina za injiciranje ali infundiranje), **Filgrastim Ratiopharm** (raztopina za injiciranje ali infundiranje) - **DzP pridobljeno 15/09/2008**

Pri pregledu poročil smo ugotovili, da so zdravila, ki vsebujejo r-hFSH (filgrastim), najbolj obsežna skupina odobrenih podobnih bioloških zdravil. V prikazanem primeru bomo obravnavali zdravilno učinkovino, poimenovano XM02 (filgrastim), ki so jo primerjali z RBZ, imenovanim Neupogen. Zdravilna učinkovina XM02 je bila registrirana s tremi različnimi imeni.

4.4.3.1 *Kakovost*

Pri pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da so lastnosti zdravilne učinkovine in produkta med RBZ in PBZ podobne, kar je bilo podprto s primerjalnimi študijami, ki jih je predložil predlagatelj.

4.4.3.2 *Neklinične študije*

Med pregledom poročila EPAR smo ugotovili, da je predlagatelj izvedel primarne farmakodinamične študije, in sicer *in vitro* študije za dokaz podobnosti vezave na receptor ter biološke aktivnosti med RBZ ter PBZ, ter *in vivo* študije na nevtropeničnih miših, kot tudi na zdravih miših in opicah za dokaz podobnosti/ekvivalence farmakološke aktivnosti PBZ v primerjavi z RBZ. Sekundarne farmakodinamične študije so obsegale teste celične proliferacije.

Kljub temu, da v smernicah ni priporočil glede *in vivo* študij, ki bi ocenile potencialen vpliv zdravila na vitalne funkcije s klasičnimi varnostnimi farmakološkimi testi, jih je predlagatelj izvedel in ocenil učinek PBZ na respiratorni in centralni živčni sistem pri podganah ter na srčno-žilni sistem pri psih.

Predlagatelj je izvedel farmakokinetične študije. Študija na opicah je prikazala porazdelitev PBZ v plazmi po enkratnem intravenskem ali subkutanem odmerku. Farmakokinetični parametri PBZ so bili zelo podobni RBZ, prav tako ni bilo ugotovljenih nobenih pomembnih razlik med njima.

Pri preučevanju toksikologije je predlagatelj izvedel eno toksikološko študijo enkratnega odmerka pri podganah, 26-tedensko toksikološko študijo večkratnih odmerkov pri podganah in opicah, dve študiji lokalne tolerance pri kuncih in 26-tedensko primerjalno študijo imunogenosti pri podganah. V nasprotju s smernicami, toksikološka študija ni bila primerjalna, vendar po nasvetu CHMP primerjalne študije večkratnih odmerkov niso bile potrebne.

Neklinične študije primarnih ali sekundarnih farmakoloških učinkov tako niso pokazale razlik med RBZ in PBZ. Prav tako niso pokazale posebnih nevarnosti v smislu varnostne farmakologije, genotoksičnosti ali lokalne tolerance. Neklinične študije tradicionalnih študij toksičnosti so pokazale pričakovane farmakološke učinke, vključno s povečanim številom levkocitov, mieloične hiperplazije in kostnega mozga, ekstramedularno hematopoezo in povečanjem vranice. Glede na predložene študije, niso bili ugotovljeni učinki na plodnost in ni bilo dokazov o teratogenosti zdravila.

4.4.3.3 Klinične študije

Randomizirana, enojno slepa, navzkrižna študija enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih, ki jo je izvedel predlagatelj, je dokazala, da sta farmakokinetična profila RBZ in PBZ primerljiva tako za subkutano kot tudi intravensko uporabo. Prav tako sta farmakokinetična profila bila primerljiva tudi pri subkutani uporabi pri bolnikih z rakom, tako pri enkratnem kot tudi večkratnem odmerjanju.

Pri pregledu farmakodinamičnih študij smo ugotovili, da sta bili primarna in sekundarna farmakologija preučevani na osnovi dveh študij faze I, kjer so primerjali farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti PBZ in RBZ pri zdravih prostovoljcih, kot je opisano v smernicah. V študijah so opazovali absolutno število nevtrofilcev ter število celic CD34⁺.

Klinično učinkovitost so dokazali z eno študijo pri bolnikih z rakom na prsih, ki so prejeli kemoterapijo. Študija je bila multinacionalna, multicentrična, kontrolirana in randomizirana. Primarni klinični izid je bil trajanje hude nevtropenije med prvim ciklom kemoterapije. Sekundarni klinični izid je bilo trajanje hude nevtropenije od drugega do četrtega cikla. Varnost so preučevali z dvema drugima študijama pri bolnikih s pljučnim rakom in neHodgkingovim limfomom, študiji sta bili prav tako opredeljeni kot dodatni podporni študiji. Študije učinkovitosti in varnosti so pokazale, da med RBZ in PBZ ni značilnih razlik v trajanju hude nevtropenije ali incidence febrilne nevtropenije.

4.4.3.4 Klinična varnost

Pri pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da je predlagatelj za dokaz klinične varnosti izvedel pet kliničnih študij. V dveh študijah faze I so preučevali zdrave prostovoljce, v treh študijah pa bolnike z rakom (bolnike z rakom na prsih, s pljučnim rakom, ter z ne-Hodgkinovim limfomom). Pri tem so opazovali pojav neželenih učinkov, laboratorijske teste, fizične preglede, ocene vitalnih znakov, reakcije na mestu vboda ter imunogenost. Osredotočili so se predvsem na rezultate laboratorijskih testov ter pojav bolečin v kosteh. Imunogenost so preučili s tremi kliničnimi študijami pri bolnikih z rakom s številnimi testi za zaznavo protiteles ter ugotovili, da je incidenca za nastanek protiteles izredno majhna in da nima kliničnega pomena pri vplivu na varnost ali učinkovitost zdravila.

4.4.3.5 Farmakovigilančni načrt

Podroben opis farmakovigilančnega načrta, ki ga je predstavil predlagatelj, je ustrezal vsem zakonskim zahtevam, zato je odbor CHMP odločil, da poleg predloženega niso potrebne nobene dodatne aktivnosti za zmanjševanje tveganja pri uporabi zdravila.

CHMP je odločil, da je bilo v skladu z zahtevami dokazano, da ima PBZ podoben profil kakovosti, varnosti in učinkovitosti, kot RBZ. Na osnovi ugotovljenega je PBZ dobilo dovoljenje za promet. (20)

4.4.4 Primer 2

Registrirano referenčno zdravilo: Neupogen (raztopina za injiciranje)

Registrirano podobno biološko zdravilo: Filgrastim Hexal (raztopina za injiciranje ali infundiranje), **Zarzio** (raztopina za injiciranje ali infundiranje) – **DzP pridobljeno 06/02/2009**

4.4.4.1 Kakovost

V sklopu dokazovanja primerljivosti zdravilne učinkovine RBZ in PBZ je bilo ugotovljeno, da sta zdravilni učinkovini z vidika primarne, sekundarne, terciarne strukture, molekulske mase, hidrofobnosti, molekulske velikosti, naboja, vezave in biološke

aktivnosti primerljivi. Prav tako je bila za končno PBZ dokazano, da je z vidika fizikalno-kemičnih in bioloških lastnosti popolnoma primerljivo z RBZ.

4.4.4.2 Neklinične študije

Pri pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da je predlagatelj za oceno primarne farmakodinamike uporabil *in vitro* testiranje celične proliferacije, dokazana je bila možnost interakcije filgrastima z G-CSF receptorjem. Jakost filgrastima so testirali v okviru *in vivo* testiranja pri zdravih in nevtropeničnih podganah. Pri tem je bilo dokazano povečanje absolutnega števila nevtrofilcev pri vseh testiranih jakostih zdravila. V skladu s smernicami študije sekundarne farmakodinamike, farmakološke varnosti ter farmakokinetike niso potrebne, zato jih predlagatelj ni izvedel.

V okviru toksikoloških študij je predlagatelj predstavil rezultate 4-tedenske študije toksičnosti večkratnih odmerkov, kar je v skladu z odobrenimi smernicami. Študije genotoksičnosti, kancerogenosti ter reproduktivne toksičnosti niso bile izvedene, saj glede na smernice niso potrebne. Študija lokalne tolerance je bila izvedena v okviru toksikološke študije pri zajkljah, pri čemer je bilo dokazana podobna lokalna toleranca med RBZ ter PBZ. Imunogenost filgrastima so ocenili v okviru 28-dnevne študije toksičnosti pri podganah. Čeprav rezultatov pridobljenih pri podganah ne moremo popolnoma prenesti na odziv pri ljudeh, je pomembno omeniti, da pri testiranih živalih niso opazili pojava protiteles.

Farmakodinamične in toksikološke študije so bile izvedene v skladu s smernicami in predlagatelj je dokazal, da sta aktivnost in toksičnost RBZ in PBZ ekvivalentni.

4.4.4.3 Klinične študije

Pri pregledu kliničnih študij smo ugotovili, da je predlagatelj za dokaz primerljivosti farmakokinetičnih lastnosti in farmakodinamike, izvedel štiri FK/FD študije pri zdravih prostovoljcih, pri katerih so preučili intravensko in subkutano aplikacijo ter štiri jakosti zdravila. Ocena farmakodinamične aktivnosti je temeljila predvsem na spremembi absolutnega števila nevtrofilcev, kar je predstavljalo primarni klinični izid, ter števila celic CD34⁺ pri večkratnem odmerjanju, kar je predstavljalo sekundarni klinični izid. Pri opazovanju so se pokazale majhne razlike v farmakokinetičnem profilu RBZ ter PBZ, vendar se ne pričakuje, da bi le-te imele bistven vpliv na farmakodinamičen odgovor.

Glede na sprejeti znanstveni predlog CHMP, je bila primerjava učinkovitosti RBZ in PBZ dokazana na osnovi farmakodinamične študije pri zdravih prostovoljcih. Predlagatelj je

učinkovitost podprl dodatno z rezultati študij faze III, kjer so ocenili varnost, tolerabilnost ter imunogenost filgrastima. Študije so bile odprte, multicentrične študije z eno skupino predhodno nezdravljenih bolnikov z rakom prsi, ki so prejeli kemoterapijo in ki so jih spremljali 6 mesecev ter opazovali trajanje hude nevtropenije ter incidenco febrilne nevtropenije. Podporna študija je bila neprimerjalna in je zato imela omejeno vlogo pri oceni primerljivosti RBZ in PBZ. Kljub temu pa je zaradi enakega mehanizma delovanja filgrastima, in sicer z direktno stimulacijo celic kostnega mozga preko specifičnega tipa površinskega receptorja, pa je bila odobrena ekstrapolacija indikacije na vse odobrene indikacije RBZ.

4.4.4.4 Klinična varnost

Primerjavo varnostnega profila RBZ in PBZ so dokazali s štirimi študijami pri zdravih prostovoljcih. Neželeni učinki obeh primerjanih zdravil so bili podobni, kar je govorilo v prid primerljivosti obeh zdravil. Klinična študija pri bolnikih z rakom na prsni, ki je bila primarno izvedena zaradi ocene varnosti in imunogenosti testiranega zdravila, zaradi razlik v odmerjanju ni najbolj primerna za dokazovanje primerljivosti RBZ ter PBZ. Na splošno so bolniki zdravilo dobro prenašali, kljub temu, da odmerjanje zdravila ni bilo enako kot v literarnih podatkih referenčnega zdravila. Prav tako je bilo dokazano, da tako zdravi prostovoljci kot tudi bolniki z rakom niso tvorili protiteles proti rh-G-CSF, kar je potrdilo teorijo o nizki imunogenosti PBZ.

4.4.4.5 Farmakovigilančni načrt

Predlagatelj je pripravil tudi načrt za obvladovanje tveganja, v katerem je predstavil tudi zbiranje podatkov o varnosti in imunogenosti zdravila v obdobju trženja zdravila.

CHMP je menil, da je predlagatelj dokazal podoben profil kakovosti, varnosti in učinkovitosti RBZ ter PBZ, zato je priporočil odobritev dovoljenja za promet za PBZ. (21)

4.4.5 Primer 3

Registrirano referenčno zdravilo: Neupogen (raztopina za injiciranje)

Podobno biološko zdravilo: Nivestim (raztopina za injiciranje ali infundiranje) – **DzP** pridobljeno 08/06/2010

4.4.5.1 *Kakovost*

Glede na EPAR je predlagatelj izvedel vse potrebne primerjalne študije med PBZ in RBZ. Primerljivost je bila ovrednotena predvsem na nivoju končnega zdravila. Študija primerljivosti je pokazala izredno visoko primerljivost med PBZ in RBZ v fizikalnih lastnostih, primarni strukturi in višjih strukturah, biološki aktivnosti, vsebnosti ter profilu čistosti/nečistot. Dodatno je predlagatelj predstavil tudi rezultate primerjalne stabilnostne študije pod stresnimi pogoji, ki so pokazali podobnost med PBZ in RBZ, iz česar je bilo sklepati, da med primerjanima zdraviloma ni pomembnih razlik, kar dokazuje biološko podobnost zdravil.

4.4.5.2 *Neklinične študije*

Predlagatelj je predstavil FD podatke v skladu s trenutnimi odobrenimi smernicami. Podatki o FK vedenju in FD odzivu pri zdravih podganah so kazali na primerljivost PBZ in RBZ.

Farmakološka aktivnost in FD odgovor PBZ in RBZ sta pokazala primerljive lastnosti vezave na receptorje pri *in vitro* testih na celični osnovi ter primerljivo biološko aktivnost *in vivo* pri nevtropeničnih podganah.

Število nevtrofilcev je bilo določeno kot del študije toksičnosti večkratnih odmerkov pri zdravih samcih in samicah podgan. Med 28-dnevnim obdobjem zdravljenja, sta PBZ in RBZ pokazala primerljiv FD odziv. Čeprav so se med zdraviloma v obdobju po zdravljenju med zdraviloma pokazale statistično pomembne razlike, je regresijska analiza krivulj odvisnosti odziva od odmerka za število nevtrofilcev bila primerljiva.

Določene razlike so pri določenih odmerkih opazili tudi pri primerjavi AUC, C_{max} in razpolovnem času, vendar so razlike delno pripisali majhnemu številu testiranih živali in razlikam v plazemskih koncentracijah med živalmi. Kljub opaženim razlikam v nekaterih FK parametrih, je bil FD odziv pri zdravih živalih primerljiv, zato so ocenili, da je FK med PBZ in RBZ primerljiva.

V 28-dnevni študiji toksičnosti so ugotovili, da so bile histopatološke spremembe med PBZ in RBZ na splošno podobne. Majhne razlike v stopnji in pogostnosti sprememb niso bile pomembne, zato je bil tudi toksikološki profil med PBZ in RBZ primerljiv.

Pri oceni lokalne tolerance se med PBZ in RBZ niso pokazale nobene razlike, na mestu injiciranja pri subkutani in intravenski uporabi ni bilo razlik.

Tudi pri pojavu nevtralizirajočih protiteles niso bile opažene nobene pomembne razlike med testiranima zdraviloma.

Med testiranjem PBZ se je pojavil dvom glede biološke podobnosti pri biološki aktivnosti, vpliva retrospektivne validacije testov imunogenosti na interpretacijo rezultatov ter nasprotja poročil povezanih s statistično analizo podatkov glede FD odzivov med PBZ in RBZ, ki ga je predlagatelj ustrezno utemeljil in ovrgel.

V celoti se je pokazalo, da med PBZ in RBZ v nekliničnem smislu ni nobenih pomembnih razlik v aktivnosti ali toksičnosti.

4.4.5.3 Klinične študije

Prvi del kliničnih študij sta sestavljali dve odprti, randomizirani študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, kjer so primerjali FK, FD ter varnost enkratnega in večkratnih odmerkov PBZ in RBZ. Drugi del je sestavljala randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija faze III, kjer so ugotavljali terapevtsko ekvivalenco PBZ in RBZ pri profilaksi nevtropenije pri bolnikih z mielosupresivnim režimom kemoterapije.

Rezultati primarnega kliničnega izida so potrdili bioekvivalenco med PBZ in RBZ. Sekundarni klinični izid je bilo število CD34+, ki je prav tako pokazal ekvivalenco med testiranima zdraviloma.

CHMP je zahteval od predlagatelja pojasnilo za izbiro 90 % intervala zaupanja v študiji FD kliničnega izida. Predlagatelj je podatke iz študije ponovno analiziral glede na 95 % interval zaupanja ter z rezultati znotraj tega intervala dokazal, da izpolnjuje kriterije za potrditev ekvivalence med zdraviloma. CHMP je prav tako zahteval pojasnilo glede zanesljivosti analize plazemskih koncentracij G-CSF. Predlagatelj je zadevo pojasnil z ustreznimi podatki o načinu merjenja plazemske koncentracije G-CSF.

Med PBZ in RBZ ni bilo nobenih pomembnih razlik pri oceni klinične farmakologije in s tem tudi bioekvivalence.

Pri dokazovanju podobnosti med PBZ in RBZ je predlagatelj predstavil podatke ene študije v fazi III, ki je vključevala bolnice z rakom na prsih, ki so poleg kemoterapije prejemale

tudi profilakso z G-CSF. Predloženi rezultati niso kazali bistvenih razlik med PBZ in RBZ, iz česar je bilo možno sklepati na terapevtsko ekvivalenco med zdraviloma.

4.4.5.4 Klinična varnost

Načrt študije za oceno varnosti, ki ga je predlagatelj predstavil v dokumentaciji, je bil po mnenju CHMP zadovoljiv. Pri PBZ sta bili pojavnost bolečin v kosteh ter mialgija višji kot pri RBZ, kar je ustrezno obravnavano v načrtu za obvladovanje tveganja kot dodatno spremljanje teh neželenih učinkov. Pogostnost febrilne nevtropenije je bila pri obeh zdravilih podobna.

Pojavnost protiteles in nevtralizirajočih protiteles pri bolnikih, zdravljenih s PBZ ostaja nejasna. Glede na podatke, ki so na voljo, pri bolnikih z mejnim pozitivnim odzivom pri presejalnem testu na anti-G-CSF protitelesa, ni bilo neželenih učinkov ali izgube učinka zaradi imunskega odgovora. Kljub temu se predlaga spremljanje imunogenosti ter dodatno zbiranje podatkov glede varnosti in imunogenosti v času trženja zdravila, kot je opisano v načrtu za obvladovanje tveganja.

Kljub določenim dvomom CHMP glede nastanka protiteles in nevtralizirajočih protiteles pri bolnikih, zdravljenih s PBZ, je odbor na koncu odločil, da z zavezo predlagatelja glede dodatnega spremljanja bolnikov v obdobju trženja zdravila, predlaga pozitivno mnenje glede pridobitve DzP s PBZ (22).

4.4.6 Primer 4

Registrirano referenčno zdravilo: Neupogen (raztopina za injiciranje)

Registrirano podobno biološko zdravilo: Grastofil (raztopina za injiciranje ali infundiranje) – **DzP pridobljeno 18/10/2013**

4.4.6.1 Kakovost

Pri pregledu poročila EPAR smo ugotovili, da sta na osnovi podatkov o kakovosti, izdelava in kontrola zdravilne učinkovine in končnega produkta PBZ zadovoljivi. Prav tako je med PBZ in RBZ z vidika kakovosti, opaženih razlik, njihove dokumentiranosti in stopnje, dokazana biološka podobnost med zdraviloma.

4.4.6.2 Neklinične študije

V nekliničnem delu študij so izvedli tako *in vitro* kot *in vivo* študije. Prve so izvedli na mišji mieloblastični celični liniji, kjer so dokazali enako afiniteto vezave PBZ ter RBZ na G-CSF receptor. *In vivo* so izvedli biološke teste G-CSF pri miših, opazovali obnovo števila nevtrofilcev pri nevtropeničnih miših ter izvedli primerjalno študijo učinka PBZ in RBZ pri subkutani uporabi na miših z inducirano nevtropenijo. Podatke osnovne 28-dnevne študije na podganah so uporabili tudi za dokaz farmakoloških razlik. Izsledki so pokazali, da imata tako PBZ kot tudi RBZ enako afiniteto do G-CSF receptorjev in da obe zdravili enako učinkovito inducirata celično proliferacijo. Prav tako je bilo dokazano, da sta obe zdravili podobno povečali število nevtrofilcev in levkocitov.

V sklopu vloge za pridobitev dovoljenja za promet je predlagatelj predložil tudi podatke, pridobljene iz študije toksičnosti večkratnih odmerkov pri podganah, ki je trajala 28 dni. Pri tem se je pri PBZ in RBZ pokazalo od odmerka odvisno povečanje števila belih krvnih celic, posebej nevtrofilcev, kar je dokazalo ekvivalenten učinek. Pri tem niso ugotovili nobenih novonastalih toksičnih učinkov, opaženi toksični učinki so bili primerljivi z obstoječimi. Pri isti študiji so preučevali tudi toksikokinetiko, kjer prav tako niso ugotovili bistvenih razlik med PBZ in RBZ.

Študijo lokalne tolerance so izvedli na kuncih. Pri tem so ugotovili, da so zdravilo pri vseh poteh uporabe kuncu dobro prenašali, toleranca PBZ je bila primerljiva z RBZ.

Na osnovi podatkov nekliničnih študij so ugotovili, da ni pomembnih razlik med PBZ in RBZ.

4.4.6.3 Klinične študije

Klinične študije so obsegale štiri primerjalne študije pri zdravih prostovoljcih, tri študije enkratnega odmerka ter eno študija večkratnih odmerkov. Ena izmed študij je namreč pokazala statistično pomembne razlike v FK, kar bi lahko predstavljalo oviro pri dokazovanju podobnosti med PBZ in RBZ. Nizka variabilnost FK podatkov je bila delno pojasnjena z razlago, da je bilo v študijo vključenih več preskušancev kot je bilo potrebno, vendar celotne obrazložitve za pomembna odstopanja v dokumentaciji ni bilo. V večini primerov so bile opažene razlike med testiranimi zdravili manjše in niso bile statistično pomembne, posledično ni bilo klinično ali statistično pomembnih sprememb v farmakodinamiki, zato razlike niso bile pomembne in predvidoma ne bi smele imeti vpliva na klinični učinek.

Med študijami so se pokazale tudi precejšnje razlike v FK med testiranimi PBZ iz različnih postopkov izdelave, kar ni kazalo v prid bioekvivalence znotraj samega PBZ, kar je sprožilo dvome o ekstrapolaciji rezultatov o varnosti in učinkovitosti znotraj različnih serij PBZ. Vseeno pa je CHMP glede na ostale pomembne parametre FK/FD, ki so bili znotraj zahtevanih intervalov, ter glede na podatke primerljivosti iz dokumentacije o kakovosti, ki govori v prid podobnosti, zaključil, da je primerljivost PBZ iz različnih postopkov izdelave zadovoljiva.

4.4.6.4 Klinična varnost

Predlagatelj je predstavil rezultate ene neprimerjalne študije v fazi III pri bolnicah z rakom na prsih ter podporne rezultate treh študij v fazi I na zdravih prostovoljkah, kjer so preučevali primere pojava nevtropenije. Ugotovili so, da število primerov pojava nevtropenije ni bilo realno, saj so v določenih primerih pojav nevtropenije spremljali prepozno, in sicer v času, ko je nevtropenija lahko že izzvenela, namesto v času, ko se le-ta pojavi najpogosteje. Prav tako je v določenih primerih nevtropenija trajala dlje od običajnih 1-2 dni, kar so pripisali napaki poročevalcev in slabi standardizaciji zbiranja podatkov o neželenih učinkih. Predlagatelju zaradi pomanjkanja primerjalnega kliničnega preskušanja pri bolnikih ni uspelo potrditi podobnosti zaradi razlik v meritvah jetrnih encimov. Zaradi vseh neskladnosti in razlik se je porajal dvom o podobnosti med PBZ in RBZ, ki ga je predlagatelj ovrgel s trditvijo, da so laboratorijski rezultati, povezani s terapijo z G-CSF dobro poznani in zato ni pričakovati resnih zapletov glede varnosti. Ker je bilo število bolnikov, vključenih v klinično študijo, majhno, je bilo težje določiti profil neželenih učinkov. Prav tako ni bilo jasno, ali so študije imunogenosti, ki so jih izvedli med kliničnimi študijami v fazi III, zadostovale za karakterizacijo imunogenosti zdravila. Predlagatelj se je zato strinjal z nadaljnjim spremljanjem varnosti in imunogenosti z rutinskimi farmakovigilančnimi aktivnostmi v času trženja zdravila, vključno s periodičnimi poročili o varnosti zdravila ter poročanjem primerov povišanih jetrnih testov, kar je bilo podrobneje opredeljeno v Načrtu za obvladovanje tveganja.

4.4.6.5 Farmakovigilančni načrt

Predlagatelj je predstavil podroben Načrt za obvladovanje tveganja in spremljanje varnosti zdravila v času trženja. Prav v skladu s tem načrtom so bile v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo PBZ vključene informacije o varnosti zdravila ter ukrepi, ki jih morajo upoštevati tako zdravstveni delavci kot tudi bolniki sami.

Kljub vsem omenjenim razlikam med PBZ in RBZ je bila farmakokinetična podobnost za glavni klinični odmerek dokazana. Prav tako je bila glede na podatke FD med PBZ in RBZ dokazana tudi podobnost v FD. Klinična varnost in učinkovitost sta bili podprti le z eno klinično študijo, v tem primeru s FD podatki na zdravih prostovoljcih. Ker dokaz biološke podobnosti med zdravili temelji na podatkih glede kakovosti ter nekliničnih in kliničnih testiranjih primerljivosti, je CHMP menil, da predloženi podatki v zadostni meri dokazujejo podobnost med testiranim PBZ in RBZ, ter da koristi PBZ odtehtajo njegova tveganja, in priporočil odobritev dovoljenja za promet s PBZ (23).

4.5 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO INTERFERON BETA (IFN- β)

4.5.1 Interferon- β

V EU so trenutno odobrena tri zdravila, ki vsebujejo rekombinantni IFN- β , in sicer kot zdravila prve izbire za zdravljenje multiple skleroze (MS). Med seboj se razlikujejo v molekulski strukturi, načinu injiciranja, priporočenemu odmerjanju in indikacijah za MS.

Na trgu sta prisotni dve zdravili z rekombinantnim IFN- β -1a in eno z rekombinantnim IFN- β -1b, katerih uporaba je subkutana ali intramuskularna. Klinični učinki rekombinantnega IFN- β pri zdravljenju MS s ponovitvijo so skromni, z zmanjšanjem števila poslabšanj za približno 30 % v primerjavi s placebom in z nedoslednimi rezultati napredovanja bolezni.

4.5.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, navedenih v preglednici VI (24):

Preglednica VI: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo interferon beta

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Z <i>in vitro</i> študijami je potrebno zagotoviti podatke pridobljene iz bioloških poskusov/farmakoloških študij (npr. študije vezave na receptor, poskusi za oceno antivirusnih, antiproliferativnih ter imunomodulatorskih učinkov), ki so lahko pridobljeni že v okviru dokumentacije o kakovosti.• Študije morajo biti primerjalne in dovolj občutljive, da zaznajo razlike med podobnim biološkim zdravilom in referenčnim zdravilom.• Izvajati jih moramo na primernem številu serij zdravila, ki ga bomo uporabili tudi v kliničnih študijah. Kadar je možno, morajo biti analitične metode standardizirane in validirane v skladu z ustreznimi smernicami (npr. ocena protivirusnega učinka v celični kulturi je določena v splošnem poglavju evropske farmakopeje 5.6 <i>Assay of interferons</i>).• Študije <i>in vivo</i> na živalih niso priporočljive; potrebne so le, kadar rezultat ocene kakovosti in/ali <i>in vitro</i> biološki poskusi/farmakološke študije pustijo določene dvome in lahko vključujejo <i>in vivo</i> farmakološke študije in/ali splošne študije toksičnosti pri večkratnem odmerjanju na primernih vrstah.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Farmakokinetične lastnosti je potrebo primerjati z navzkrižno študijo.• Za izvajanje študije so primerni zdravi prostovoljci.• V primeru, da so podatki za referenčno zdravilo omejeni, je priporočljivo testiranje več odmerkov, režim odmerjanja je potrebno ustrezno upravičiti. Enkratno

	<p>odmerek je priporočljiv v kolikor je bioanalitična metoda dovolj občutljiva, da lahko okarakterizira celoten PK profil.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Čeprav razvoja protiteles po nekaj odmerkih ni pričakovati, jih je treba določiti pred/po vsakem zdravljenju, da bi izključili njihov morebiten vpliv na FK profil. • Merjenje IFN-β je tehnično oteženo, saj so njegove serumske koncentracije pri terapevtskih odmerkih zelo nizke. Možne metode za detekcijo vključujejo test indukcije miksovirusa A (MxA), ki meri biološko aktivnost IFN-β v vzorcih seruma, ter ELISA metodo, s katero določamo maso proteina IFN-β. • Načrt študije mora upoštevati predloge smernic v zvezi s farmakokinetiko terapevtskih proteinov (CHMP/EWP/89249/2004). Farmakokinetični parametri morajo vsebovati AUC, C_{max}, razpolovni čas ter očistek. Stopnja ekvivalence mora biti ustrezno določena in upravičena.
<p><i>Farmakodinamične študije</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakodinamika mora biti del primerjalnih farmakokinetičnih študij z uporabo validiranih poskusov. • Trenutno ni nobenih znanih označevalcev, ki bi pokazali vpliv IFN- β na klinični razvoj MS. • Obstaja nekaj označevalcev, s katerimi lahko določimo biološko aktivnost IFN- β po principu »prstnega odtisa«: <ul style="list-style-type: none"> - Merjenje indukcije MxA pri levkocitih iz periferne krvi na nivoju proteinov in mRNA (trenutno je to eden najbolj občutljivih označevalcev za biološko aktivnost interferonov tipa β). - S pomočjo neopterina lahko opredelimo zvezo med odmerkom in odgovorom.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ostali primerni označevalci: serumska aktivnost (2'-5')oligoadenilat sintaze, interleukin 10, TRAIL (s TNF povezan apoptoza-inducirajoč ligand). • MRI je prav tako uporabno orodje za spremljanje lezij CNS pri MS.
<p><i>Študije klinične učinkovitosti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je izvesti najmanj 12-mesečno randomizirano, ekvivalenčno, po možnosti dvojno slepo preskušanje z vzporednima skupinama. • Za dokazovanje klinične učinkovitosti zadostuje MRI lezij, dodatno (kot sekundarni klinični izid) pa je treba posredovati klinične rezultate stopnje ponovljivosti MS oziroma odstotek bolnikov brez ponovitve MS. • Ekvivalenčna študija mora imeti tri skupine, vključno s skupino, ki kratek čas (npr. 4 mesece) prejema placebo. Placebo skupina se po določenem času priključi k skupini, ki prejema PBZ, tako da se študija nadaljuje z dvema skupinama bolnikov. • Alternativno so lahko v študijo vključene 3 skupine, kjer ena skupina prejema RBZ, drugi dve pa PBZ v različnih odmerkih; spremembe v MRI in kliničnem izidu je pričakovati po 12 mesecih, vendar je lahko v primeru, da se ne pokažejo razlike med odmerkoma, študija vprašljiva v smislu občutljivosti. • Za sodelovanje v študiji je primerna homogena populacija bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS)
<p><u>Klinična varnost</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Primerjalni podatki iz študije učinkovitosti glede varnosti po navadi zadostujejo za preučevanje bolj pogostih neželenih učinkov in za določitev primerne baze podatkov glede varnosti pred registracijo zdravila, ne pa tudi za redkejša neželena učinkov, ki jih je treba obravnavati po registraciji. • Za prikaz imunogenosti zdravila je potrebno predložiti najmanj 12-mesečne 	

primerjalne podatke o imunogenosti, spremljanje pa je potrebno še nadaljnjih 6 mesecev po pridobitvi dovoljenja za promet.

Farmakovigilančni načrt

- Načrt za obvladovanje tveganja mora vključevati potencialna tveganja povezana z uporabo ter varnostjo RBZ za indikacije, na katere se navezuje ekstrapolacija PBZ.
- V načrtu morajo biti zajeti tudi redki dogodki, kot so avtoimunske motnje, posebni neželeni učinki, kot sta hepatotoksičnost in depresija, potencialno neželena imunogenost in pomembne podatke glede varnosti pri nosečnosti (obvezen je register nosečnic za bolnice, ki prejemajo IFN- β).
- Omenjeno je lahko zajeto že v okviru rutinske farmakovigilance, podprte z nadaljevanjem študije iz obdobja pred trženjem zdravila (posebno imunogenost), opazovalno študijo ali participacijo v obstoječem registru.

Razširitev indikacije

- Ekstrapolacija klinične varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z RRMS na druge indikacije je možna ob predložitvi popolne dokumentacije in dokazov primerljivosti.

Trenutno na evropskem trgu ni registriranih PBZ, ki vsebujejo IFN- β kot zdravilno učinkovino. Kompleksne klinične študije in postopki izdelave pa nakazujejo, da bo tako ostalo še nekaj časa.

4.6 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO INTERFERON ALFA (IFN- α)

4.6.1 Interferon- α

Humana interferon- α (IFN) 2a ali 2b sta dobro znani beljakovini, sestavljeni iz 165 aminokislin. Rekombinantna interferon- α 2a ali 2b se uporabljata za zdravljenje številnih bolezni, kot so virusni hepatitis B in C, limfom, ledvični celični karcinom in multipli mielom. Podtipi interferona- α 2a in 2b se uporabljajo v različne klinične namene. IFN- α se lahko uporablja sam ali v kombinirani terapiji in ima različne farmakodinamične učinke (25).

4.6.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, navedenih v preglednici VII (25):

Preglednica VII: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo interferon alfa

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Študije <i>in vitro</i> morajo obsegati številne primerjalne biološke teste, kot so študije vezave na receptorje, protivirusni učinki v celični kulturi, antiproliferativni učinki na človeške tumorske celične linije; določeni omenjeni testi so lahko opravljeni že v sklopu študij o kakovosti;• Študije <i>in vivo</i> mora podpreti dokaz primerljivosti za izbrane klinične indikacije, zato je med RBZ in PBZ potrebno farmakodinamično aktivnost kvantitativno primerjati z enim od naslednjih modelov:<ul style="list-style-type: none">- s primernim farmakodinamičnim živalskim modelom (za določanje učinka na farmakodinamičnih kazalnikih, kot je na primer 2',5-oligoadenilat sintetazna aktivnost), ki je lahko del toksikološke študije;- s primernim modelom na živalih s tumorjem;- s primernim protivirusnim živalskim modelom.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Potrebno je izvesti vsaj eno študijo večkratnih odmerkov na primerni vrsti (na primer na sirskem zlatem hrčku), ki mora trajati vsaj 4 tedne v skladu s predpisanimi smernicami.• V okviru študije večkratnih odmerkov je potrebno opraviti toksikokinetične meritve ter opredeliti tvorbo protiteles.• Potrebno je pridobiti podatke o lokalni toleranci za vsaj eno vrsto (če je možno, jih lahko pridobimo v sklopu študije večkratnih odmerkov).• Študij farmakološke varnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti ter kancerogenosti ni potrebno izvesti.

<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Za primerjavo farmakokinetičnih lastnosti RBZ in PBZ je potrebno izvesti navzkrižno študijo enkratnega odmerka z subkutano in intravensko uporabo pri zdravih prostovoljcih. • Priporočljivi primarni farmakokinetični parameter je AUC, sekundarni so C_{max} in $T_{1/2}$ ali CL/F.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakodinamični označevalci, kot so $\beta 2$ mikroglobulin, neopterin ter serumska aktivnost 2',5'-oligoadenilatne sintetaze, so pomembni pri ugotavljanju interakcije med interferonom alfa in imunskim sistemom. • Odmerki morajo biti izbrani iz naraščajočega linearnega dela krivulje odmerek-odgovor. • Čeprav je relativna pomembnost teh učinkov pri različnih terapevtskih indikacijah neznana, lahko pridobljeni podatki primerjave omenjenih označevalcev RBZ in PBZ služijo kot pomembni podporni podatki.
<i>Študije klinične učinkovitosti</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Za dokaz podobne učinkovitosti je potrebno izvesti študijo na bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki predhodno niso bili zdravljeni. • Za preostale indikacije je potrebno izvesti študije na drugi primerni populaciji, odvisno za katero indikacijo gre. • Izvesti je potrebno randomizirano, dvojno slepo študijo (v kolikor je možno vsaj do konca primarne analize) dveh paralelnih skupin, ki mora trajati vsaj 48 tednov. • Način uporabe (odmerjanje, aplikacija) mora biti enak kot za referenčno zdravilo ter v skladu s trenutnimi standardi zdravljenja kroničnega okužbe s HCV, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila za RBZ.

	<ul style="list-style-type: none"> • Študijo mora biti zasnovana tako, da se za vse preskušance lahko v 12. tednu analizira primarna učinkovitost; priporočljiva je homogena populacija preskušancev (z istim genotipom HCV), mešano populacijo je potrebno razdeliti na osnovi genotipov HCV. • Primarni klinični izid je virološki odziv, merjen z deležem bolnikov z nezaznavnimi koncentracijami HCV RNA, merjeno s kvantitativnim PCR v 12. tednu; sekundarni klinični izidi so virološki odziv v 4. in zadnjem tednu zdravljenja, trajen virološki odziv (24 tednov po koncu zdravljenja); spremembe jeter, vključno s koncentracijami transaminaz ter morbidnostjo.
<p><u>Klinična varnost</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Izvesti je potrebno primerjalno klinično preskušanje pri bolnikih, ki so prejeli več odmerkov zdravila, ki jih je potrebno spremljati še 24 tednov po koncu zdravljenja. • Število bolnikov mora biti dovolj veliko za primerjalno oceno profila neželenih učinkov, vključno z imunske povzročenimi motnjami. • Varnostna profila pogostih neželenih učinkov PBZ in RBZ morata biti podobna. • Primerjalni podatki o imunogenosti (koncentracija protiteles) morajo biti predstavljeni v času zdravljenja in še 24 tednov po koncu zdravljenja. Protitelesom je potrebno določiti navtralizirajočo kapaciteto in morebiten vpliv na učinkovitost rIFN-α. Posebno pozornost vpliva imunogenosti je potrebno posvetiti pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje, jim upada odzivnost na zdravljenje ali pri katerih so se pojavili nepričakovani neželeni učinki ali dogodki zaradi imunskega odziva. 	
<p><u>Farmakovigilančni načrt</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • V okviru dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet mora predlagatelj imeti izdelan načrt za obvladovanje tveganja/farmakovigilančni načrt v skladu s trenutno odobrenimi evropskimi smernicami in zakonodajo. • Posebno pozornost je treba nameniti pojavu imunogenosti ter potencialnim redkim in/ali zakasnelim resnim neželenim učinkom, posebno pri bolnikih z dolgotrajnim 	

zdravljenjem. Podatke o varnosti zdravila je potrebno zbirati za vse odobrene indikacije.

Razširitev indikacije

- Ekstrapolacija iz ene indikacije na drugo je primerna, kadar sta mehanizem delovanja in/ali receptor enaka za vse indikacije, za katere sta bili dokazani podobnost in učinkovitost.
- Za indikacije, ki imajo drugačen mehanizem delovanja, je potrebno ekstrapolacijo ustrezno dokazati in utemeljiti.

4.6.3 Primer biološkega zdravila, ki ni dobilo dovoljenja za promet z zdravilom

Referenčno biološko zdravilo: Roferon-A (raztopina za injiciranje)

Kandidat za podobno biološko zdravilo: Alpheon

Glede na EPAR, objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila smo ugotovili, da je vloga za pridobitev dovoljenja za promet biološkega zdravila Alpheon, ki vsebuje interferon- α vsebovala v celoti Modul 3 ter skrajšana Modula 4 in 5, vključno s preskusom primerljivosti, kot je določeno v smernicah. Predlagatelj je vlogo za dovoljenje za promet vložil za naslednjo indikacijo: zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so pozitivni na HCV protitelesa ali HCV RNA in ki imajo povišano koncentracijo serumske alanin aminotransferaze brez dekompenzacije jeter. Učinkovitost interferona- α 2a pri zdravljenju hepatitisa C je boljša v kombinaciji z ribavirinom, vendar je treba zdravilo dati samo v primeru intolerance ali kontraindikacije za ribavirin.

4.6.3.1 Kakovost

Podatki, ki jih je predložil predlagatelj, niso podprli primerljivosti med PBZ in RBZ. Testiranje nečistot je pokazalo različen profil nečistot med testiranima zdraviloma. Natančne narave, bioloških značilnosti, kvalitativne in kvantitativne sestave različnih nečistot niso popolnoma preučili, prav tako so tudi razlike v stabilnostnem profilu

zahtevale dodatne raziskave, saj je predlagatelj stare podatke ocenil na osnovi novejši specifikacij.

Iz predloženega je bilo zaključeno, da je primerjava med RBZ in PBZ nepopolna ter nejasna, prav tako pa postopek proizvodnje PBZ ni bil ustrezno potrjen.

4.6.3.2 Ne klinične študije

Predlagatelj je izvedel študijo *in vitro*, ki je primerjala farmakodinamično aktivnost PBZ in RBZ s testi protivirusne aktivnosti in indukcije genov, občutljivih na interferon. Na osnovi predloženega so ugotovili, da predlagatelj ni predložil dovolj podatkov o uporabljeni metodi ter o analizi podatkov. Prav tako ni bilo ustrezne razprave glede nekonsistence pridobljenih rezultatov ter obrazložitve razlik med testiranimi produkti. Predvsem v primerih, kjer je bila protivirusna aktivnost komaj primerljiva, so med testiranimi produkti opazili visoko variabilnost. Pri testiranju genske indukcije so za vse testirane produkte dokazali indukcijo genov, občutljivih na interferon, vendar je bila opažena visoka variabilnost v moči genske indukcije, zato na osnovi te primerjalne študije niso mogli sklepati na podobnost med PBZ in RBZ.

Predlagatelj je predložil tudi podatke iz 4-tedenske študije toksičnosti večkratnih odmerkov na opicah. Ker je bil program razvoja PBZ narejen še pred objavo smernic za ne klinične in klinične študije, načrt študije ni ustrezal kriterijem študije primerljivosti. Med 4-tedensko študijo toksičnosti večkratnih odmerkov na opicah so bile ugotovljene določene razlike med PBZ in RBZ v pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z uporabo IFN-alfa 2a. Prav tako so pri skupini, ki je prejela PBZ, opazili višje plazemske koncentracije IFN-alfa kot v skupini, ki je prejela RBZ. Študija je kazala številne pomanjkljivosti, kot so majhno število testiranih živali, testiranje samičk, dolgi intervali med testiranjem krvi na IFN-alfa, protitelesa, nivoja neopterina idr. Podatki iz ne kliničnih študij tako niso pokazali jasne primerljivosti med PBZ ter RBZ.

4.6.3.3 Klinične študije

V okviru kliničnih študij je predlagatelj izvedel tri primerjalne klinične študije z uporabo PBZ in RBZ. Dve od omenjenih sta bili izvedeni za dokaz primerljivega farmakokinetičnega profila med PBZ in RBZ, ena izmed njiju tudi za dokaz farmakodinamične primerljivosti. Tretja študija je bila odprta, multicentrična, randomizirana študija faze III s paralelnimi skupinami, katere namen je bil dokaz

primerljive učinkovitosti in varnosti med PBZ in RBZ. V tej študiji so prav tako preučevali tudi primerljivost farmakokinetike in farmakodinamike.

Podatki, pridobljeni iz omenjenih študij so pokazali, da je le ena študija pokazala primerljivo farmakokinetiko, medtem ko drugi dve nista podprli iste trditve. V študiji farmakodinamike so v skladu s smernicami preučevali β 2 mikroglobulin, neopterin ter serumsko aktivnost 2',5'-oligoadenilatne sintetaze. Študija klinične učinkovitosti je vključevala bolnike s hepatitisom C, pri katerih so v 12. tednu zdravljenja analizirali virološki odziv (število bolnikov z nezaznavnimi koncentracijami HCV RNA, sekundarni izidi prav tako v skladu smernicami). Študije so pokazale primerljiv virološki odgovor med PBZ in RBZ, klinično in statistično pomembne razlike pri ponovnem pojavu virusa ter razlike v SVR pri bolnikih z genotipom 1. V splošnem ni bilo popolnega dokaza o primerljivi klinični učinkovitosti med PBZ in RBZ, zato niso mogli z gotovostjo potrditi podobnosti med zdraviloma.

4.6.3.4 Klinična varnost

V sklopu testiranja varnosti zdravila se je pokazala rahlo višja pojavnost neželenih učinkov pri skupini, ki je prejela PBZ, ki je bila skoraj statistično in klinično značilna, zato podobnost na osnovi klinične varnosti niso mogli zaključiti.

Pri preučevanju podatkov glede imunogenosti, so ugotovili primerljive rezultate, vendar so ugotovili, da raziskava ni popolnoma sledila smernicam, saj so v okviru raziskave preučevali le lastnosti vezave protiteles. Zahtevana ocena lastnosti nevtralizirajočih protiteles je lahko izvedena le na majhnem številu vzorcev. Raziskava imunogenosti tako ni bila popolnoma validirana in zato ni mogla podpreti primerljivosti imunogenosti.

Predloženi farmakovigilančni načrt je ustrezal zahtevam. Glede na podatke, ki jih je v okviru postopka pridobitve dovoljenja preučil CHMP, v tej fazi ni bilo razloga za načrtovanje aktivnosti za zmanjševanje tveganja.

4.6.3.5 Razlogi za zavrnitev pridobitve dovoljenja za promet

- Kvalitativne razlike v profilu nečistot, na osnovi kakovosti ni dovolj dokazov za primerljivost PBZ in RBZ.
- Premalo podatkov o stabilnosti zdravilne učinkovine zaradi katerih ni mogoče določiti roka uporabnosti.
- Proces izdelave zdravila ni bil zadostno validiran.

- Podatkov o stabilnosti zdravila je bilo premalo, zato zanj ni bilo mogoče določiti roka uporabe.
- Klinično in statistično pomembne razlike v ponovitvi bolezni med PBZ in RBZ na koncu opazovalnega obdobja.
- Nejasni podatki glede odgovora pri bolnikih z genotipom 1.
- Razlike v stopnji neželenih učinkov in klinično pomembnih laboratorijskih dogodkih.
- Ne zadostna dokumentacija glede imunogenosti zaradi nepopolne validacije testov in metod.

Zaradi naštetih vzrokov podobnost med PBZ in RBZ nista bili dokazani. CHMP je bil mnenja, da predlagano PBZ ne bi moglo veljati kot zdravilo, ki bi bilo biološko podobno RBZ, zato omenjeno zdravilo ni pridobilo dovoljenja za promet (26).

4.7 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO NIZKOMOLEKULARNE HEPARINE (LMWH)

4.7.1 Nizkomolekularni heparini

Nizkomolekularni heparini so molekule, ki pripadajo družini ogljikovih hidratov in so sestavljeni iz številnih disaharidnih enot. Klinično se uporabljajo pri antikoagulacijskem zdravljenju. Endogeni heparin nastaja v mastocitih in je molekula z najvišjo gostoto negativnega naboja med vsemi biološkimi molekulami. Heparin zavira koagulacijo, ki lahko vodi do tromboze in se v klinične namene pridobiva iz prašičjega črevesa ali govejih pljuč, vendar so njegovi klinični učinki dokaj nepredvidljivi. LMWH se uporabljajo za zdravljenje številnih trombotičnih dogodkov in motenj kardiovaskularnega sistema, kot so na primer pljučna embolija, globoka venska tromboza, akutni koronarni sindrom ter za profilaktično zdravljenje kirurško obravnavanih bolnikov (27).

4.7.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, strnjenih v preglednici VIII (28):

Preglednica VIII: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo LMWH

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>In vitro</i> študije morajo pokazati vsako spremembo v aktivnosti med PBZ in RBZ, zato je potrebno izvesti številne biološke teste farmakodinamičnih učinkov (vsaj oceno aktivnosti anti-FXa in anti-FIIa) s standardiziranimi preskusi za merjenje aktivnosti v skladu z evropsko farmakopejo; podatki so lahko na voljo že v delu dokumentacije o kakovosti zdravila.• Farmakodinamično aktivnost PBZ in RBZ je potrebno primerjati kvantitativno <i>in vivo</i> z:<ul style="list-style-type: none">- primernim <i>in vivo</i> farmakodinamičnim modelom, ki vključuje vsaj oceno aktivnosti anti-FXa in anti-FIIa in inhibitorja sproščanja tkivnega faktorja;- ali v skladu s klinično indikacijo, na primernem modelu živali z vensko ali arterijsko trombozo.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Izpeljati je potrebno vsaj eno študijo toksičnosti večkratnih odmerkov na primerni vrsti (na primer na podganah), ki mora trajati najmanj 4 tedne.• Poseben poudarek mora biti na ugotavljanju učinkov na strjevanje krvi/hemostazi.• Zaradi težavnosti fizične detekcije LMWH, ni možno izvesti tradicionalnih toksikokinetičnih študij, zato je potrebno pri testiranih živalih meriti primerne farmakodinamične označevalce, opisane v <i>in vivo</i> farmakodinamičnih študijah.• Zagotoviti je potrebno podatke o lokalni toleranci za vsaj eno vrsto; podatki so lahko pridobljeni v okviru študije večkratnih odmerkov.• Študij farmakološke varnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti ter kancerogenosti smernice ne zahtevajo.

<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaradi heterogenosti LMWH standardnih farmakokinetičnih študij ni mogoče izvesti.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Absorpcijo in izločanje je potrebno primerjati z določanjem farmakodinamskih aktivnosti (vključno z anti-FXa in anti FIIa) kot nadomestnih kazalnikov učinka. • Primerjati je potrebno tudi aktivnost inhibitorja tkivnega faktorja, kot tudi aktivnost anti-FXa ter anti-FIIa. • Omenjene FK/FD lastnosti PBZ in RBZ je potrebno primerjati z randomizirano dvosmerno navzkrižno študijo enkratnega odmerka na zdravih prostovoljcih s subkutano uporabo zdravila; v kolikor je RBZ namenjeno tudi za intravensko uporabo ali intraarterijsko uporabo, je potrebo izvesti dodatno primerjalno študijo za intravensko uporabo.
<i>Študije klinične učinkovitosti</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapevtsko ekvivalenco je potrebno dokazati z izvedbo vsaj enega randomiziranega, dvojno slepega kliničnega preskušanja z vzporednima skupinama. • Primerna populacija so bolniki, ki bodo imeli operativni poseg, z visokim tveganjem za nastanek venske tromboembolije. • Najpomembnejši klinično pomembni izid so proksimalna globoka venska tromboza, pljučna embolija in smrtni primeri, povezani z vensko tromboembolijo. • Proksimalno globoko vensko trombozo se lahko določi z ultrazvokom, medtem ko je za opredelitev distalne globoke venske tromboze potrebno uporabiti bilateralno venografijo. • Bolnike je potrebno spremljati še najmanj 60 dni po koncu terapije zaradi možnih zapoznelih trombotičnih dogodkov.

<p><u>Klinična varnost</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pred pridobitvijo DžP je potrebno pridobiti podatke za določitev profila neželenih učinkov PBZ; za PBZ in RBZ je potrebno spremljati in primerjati tip, pogostnost in resnost neželenih učinkov. • Predvsem je potrebno spremljati dogodke, povezane z obsežnimi krvavitvami ter klinično pomembnimi manjšimi krvavitvami, ki jih je potrebo ustrezno klasificirati; po navadi je dovolj podatkov pridobljenih že v študiji učinkovitosti. • Pri bolnikih, pri katerih se med študijo pojavita trombocitopenija in/ali tromboembolija, je potrebno spremljati število trombocitov in narediti ustrezne laboratorijske teste, da bi se opazila s heparinom povzročena trombocitopenija; priporočljivo je tudi opravljanje jetrnih testov.
<p><u>Farmakovigilančni načrt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora predložiti načrt za obvladovanje tveganja/farmakovigilančni načrt, v skladu z evropsko zakonodajo ter farmakovigilančnimi smernicami, kjer mora biti pozornost posvečena zlasti pojavu redkih neželenih učinkov, povezanih z LMWH, kot so s heparinom povzročena trombocitopenija ter anafilaktoidne in anafilaktične reakcije.
<p><u>Razširitev indikacije</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokaz primerljive učinkovitosti in varnosti PBZ pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek venske tromboembolije po operativnem posegu, dovoljuje ekstrapolacijo na ostale indikacije, v kolikor je ustrezno podprta s strani predlagatelja.

Na evropskem trgu trenutno ni registriranih PBZ, ki vsebujejo LMWH. Pri pregledu člankov pa smo dodatno ugotovili, da je opredelitev zdravil, ki vsebujejo LMWH izredno pereča tematika. Med tem ko FDA opredeljuje LMWH kot polysintezna zdravila, njihove kopije pa kot tradicionalna generična zdravila, jih EMA opredeljuje kot biološka zdravila, njihove tako imenovane kopije pa kot podobna biološka zdravila. Posledično FDA zahteva v sklopu dokumentacije za pridobitev DžP le *in vivo* farmakodinamične študije na zdravih prostovoljcih, medtem ko EMA zahteva tudi klinične študije. Zaradi olajšanja pridobitve DžP je tako EMA predlagala posodobitev smernic z zmanjšanjem števila kliničnih študij v zameno za zelo natančno ter specifično kemično in analitično opredelitev predlaganega PBZ (29).

Trenutno je na spletni strani Evropske agencije za zdravila objavljen tudi osnutek posodobljenih smernic za PBZ, ki vsebujejo LMWH, kjer je v poglavju o nekliničnih študijah dodano, da študije *in vivo* niso potrebne kot del dokaza primerljivosti, v kolikor je brez dvoma dokazana fizikalno-kemična in biološka podobnost med PBZ in RBZ. Posodobljene smernice določajo tudi potrebo po študijah toksičnosti večkratnih odmerkov, še posebej kadar je pri izdelavi zdravila uporabljena nova pomožna snov, ki še ni ustrezno raziskana.

Prav tako se v poglavju o kliničnih študijah v osnutku v določenih primerih dovoljuje opustitev študije učinkovitosti, v kolikor je glede na natančno primerjavo fizikalno-kemičnih lastnosti, biološke učinkovitosti/jakosti in identičnosti FD profila dokazana nedvomna primerljivost med PBZ in RBZ (29).

4.8 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO REKOMBINANTNI HUMANI INZULIN

4.8.1 Humani inzulin

Insulin je hormon trebušne slinavke, ki ga izločajo β -celice Langerhansovih otočkov. Humani inzulin, ki se uporablja v terapevtske namene za zdravljenje nekaterih oblik sladkorne bolezni, je neglikozilirani disulfidni heterodimer, sestavljen iz 51 aminokislin, in se pridobiva iz telečjih trebušnih slinavk. Učinki inzulina se kažejo predvsem preko stimulacije receptorja za inzulin in povzročajo padec koncentracije glukoze v krvi in njeno pretvorbo v glikogen v jetrih (30).

4.8.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, strnjenih v preglednici IX (31):

Preglednica IX: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantni humani insulin

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je izvesti primerjalne <i>in vitro</i> biološke teste za določanje afinitete, teste za določanje vezave na inzulinski in IGF-1 receptor, ter teste intrinzične aktivnosti; ti podatki so lahko na voljo že iz testov za merjenje jakosti in ocene fizikalno-kemičnih lastnosti. • Primerjalne <i>in vivo</i> študije farmakodinamičnih učinkov niso zahtevane, saj niso dovolj občutljive, da bi zaznale kakršne koli razlike, ki že niso bile določene v okviru <i>in vitro</i> testov.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Izvesti je potrebno vsaj eno študijo toksičnosti večkratnih odmerkov na ustrezni vrsti (na primer na podganah), ki mora trajati vsaj 4 tedne. • Študija mora vključevati tudi ustrezne toksikokinetične meritve, posebno pozornost je potrebno nameniti opredelitvi imunskega odgovora. • Podatke o lokalni toleranci je potrebno pridobiti pri vsaj eni vrsti; lokalno toleranco je dovoljeno testirati v okviru študije toksičnosti večkratnih odmerkov.
<u>Klinične študije</u>	
<i>Farmakokinetične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Relativne farmakokinetične lastnosti PBZ in RBZ morajo biti določene v navzkrižni študiji enkratnega odmerka pri subkutani uporabi. • Primarni klinični izid je AUC, sekundarni klinični izidi so C_{max}, T_{max} in $T_{1/2}$. • Priporočljiva populacija za sodelovanje v študiji so bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1.
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinična aktivnost zdravila z insulinom je opredeljena kot čas odgovora na hipoglikemijo. • Potrebno je izvesti dvojno slepo, navzkrižno študijo z

	hiperinzulinično evglukemično vklejenostjo.
Študije klinične učinkovitosti	<ul style="list-style-type: none"> • Ker se klinično primerljivost lahko dokaže že iz FK in FD podatkov, ni potrebno izvajati nobenih študij klinične učinkovitosti.
<u>Klinična varnost</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pri opredelitvi klinične varnosti rh-inzulina je najbolj bistven morebiten pojav imunogenosti. • Imunogenost lahko pokažemo s kliničnimi študijami subkutane uporabe, ki morajo trajati najmanj 12 mesecev, primerjalna faza študije mora trajati najmanj 6 mesecev in mora biti končana še pred registracijo zdravila. Podatki 12 mesečne študije so lahko predstavljeni v obdobju trženja zdravila kot del zaveze. • V primeru, da se v času nekliničnih in kratkotrajnih kliničnih študij pojavi kakršen koli dvom, je potrebno pred trženjem zdravila dodatno oceniti lokalno toleranco. V nasprotnem primeru se te reakcije lahko spremljajo v okviru študije imunogenosti. 	
<u>Farmakovigilančni načrt</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora predstaviti načrt za obvladovanje tveganja/farmakovigilančni načrt, v skladu z evropsko zakonodajo ter farmakovigilančnimi smernicami. Posebno pozornost je potrebno nameniti imunogenosti ter načrtu njenega spremljanja v času trženja zdravila. 	

Trenutno na evropskem trgu ni PBZ, ki vsebujejo rekombinantni humani inzulin, na EMA-i je v obravnavi le ena vloga za PBZ z rekombinantnim humanim inzulinom. Prav tako je trenutno v javni razpravi drugi osnutek posodobljenih smernic za PBZ, ki vsebujejo rekombinantni humani inzulin. Čeprav so bile prve smernice za PBZ, ki vsebujejo rekombinantni humani inzulin, objavljene že pred osmimi leti, do danes na evropskem trgu ni registriranega nobenega omenjenega PBZ. Zaradi številnih dilem odbora CHMP glede primerljivosti z RBZ so bile decembra 2007 umaknjene tri vloge za pridobitev dovoljenja s PBZ. Isto podjetje je kasneje še enkrat oddalo vlogo za pridobitev DzP s PBZ, vendar je vse tri vloge ponovno umaknilo zaradi spremenjenih smernic, saj bi glede na le-te PBZ v postopku morale pridobiti nove bioekvivalenčne podatke, ker nove smernice bolj specifično opredeljujejo združevanje farmakokinetičnih študij s farmakodinamičnimi, primerne populacije za vključitev v študije ter obseg kliničnih preskušanj (32).

4.9 SMERNICE ZA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO MONOKLONSKA PROTITELESA

4.9.1 Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa (mAb) predstavljajo zaradi svoje kompleksne strukture in kompleksnega delovanja izjemno velik terapevtski razred bioloških zdravil. Eno izmed monoklonskih protiteles je tudi infliksimab, ki ima veliko afiniteto do dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF α). Inhibicija TNF α je pomembna pri zdravljenju številnih vnetnih avtoimunskih bolezni na revmatološkem in gastroenterološkem področju. Infliksimab inhibira TNF α in se uporablja pri zdravljenju:

- revmatoidnega artritisa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa,
- psoriatičnega artritisa,
- psoriaze in
- ankilozirajočega spondilitisa (33).

4.9.2 Smernice

Glede na trenutne veljavne evropske smernice, mora predlagatelj pridobitve DzP s PBZ poleg modulov 1, 2 in 3, predložiti tudi poročila nekliničnih in kliničnih študij, ki morajo vsebovati podatke iz naslednjih študij, navedenih v preglednici X (34):

Preglednica X: Povzetek smernic za podobna biološka zdravila, ki vsebujejo monoklonska protitelesa

<u>Neklinične študije</u>	
<i>Farmakodinamične študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Primerjalne študije <i>in vitro</i> (vezava na tarčni antigen; vezava na izoforme pomembnih treh gama receptorjev Fc (FcγRI, FcγRII in FcγRIII), FcRN ter komplementa (C1q); funkcije, povezane s Fab in Fc na primerni količini serij produkta, ki bo uporabljen tudi v kliničnih študijah.• <i>In vitro</i> študije so bolj specifične in občutljive od študij na živalih, zato so le-te bistvenega pomena pri dokazovanju klinične primerljivosti.• Včasih določenih učinkov mAb ni mogoče pojasniti z <i>in vitro</i> testi, zato je treba premisliti o morebitni izvedbi <i>in vivo</i> študij z upoštevanjem naslednjih dejavnikov, zaradi katerih bodo morda potrebne <i>in vivo</i> študije: prisotnost pomembnih kvalitativnih lastnosti, ki niso bile opažene pri RBZ (npr. nove posttranslacijske spremembe); prisotnost določenih kvalitativnih lastnosti v večji meri kot pri RBZ; pomembne razlike v sestavi (npr. uporaba pomožnih snovi, ki niso ponavadi uporabljene pri mAb) – te študije niso obvezne.
<i>Toksikološke študije</i>	<ul style="list-style-type: none">• Študija toksičnosti večkratnih odmerkov pri primatih navadno ni priporočljiva.• Študija toksičnosti pri nepomembnih vrstah za oceno izključno nespecifične toksičnosti na osnovi nečistot ni priporočljiva.• Različne nečistote zaradi različnih postopkov izdelave in njihov vpliv na mAb je potrebno ovrednotiti v sklopu testov <i>in vitro</i>. Te razlike lahko imajo vpliv na potencial imunogenosti in lahko povzročijo preobčutljivost. Te učinke je težko predvideti pri študijah na živalih, zato

	<p>morajo biti dodatno ovrednoteni v ustreznih kliničnih študijah.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Študije farmakološke varnosti in reproduktivne toksičnosti, niso potrebne. • Študije lokalne tolerance so obvezne le ob uvedbi novih pomožnih snovi za določeno pot uporabe; v nasprotnem se lahko lokalna toleranca opredeli v okviru drugih študij <i>in vivo</i>.
<p><u>Klinične študije</u></p>	
<p><i>Farmakokinetične študije</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • FK študije so obvezne. • Načrt FK študije je odvisen od številnih dejavnikov (linearnosti/nelinearnosti FK, varnosti, FK lastnosti protiteles) in mora biti skladen z navodili v smernicah. • Prvotni cilj je dokaz primerljivosti med PBZ in RBZ na dovolj občutljivi in homogeni populaciji. • Primerna skupina so zdravi prostovoljci, priporočljiva je navzkrižna študija enkratnega odmerka z določanjem celotnega FK profila. • V kolikor je mehanizem delovanja toksičen, se priporoča izvedba študije večkratnih odmerkov pri bolnikih. • Pri monoklonskih protitelesih, ki so registrirana za več indikacij, načeloma ni potrebno določati FK profila za vsako indikacijo posebej – razen če ne gre za indikacije iz različnih terapevtskih področij. • Če se zdravilo uporablja intravensko in subkutano, je priporočljivo raziskati oba načina uporabe.
<p><i>Farmakodinamične študije</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Priporočljiva je uporaba FD kazalnikov (če obstajajo). • Dokazana povezava med odmerkom in odzivom zdravila ter vsaj en FD kazalnik, ki je določen kot nadomestni kazalnik in lahko pokaže podoben učinek zdravila, lahko predstavljajo pomemben del pri

	dokazovanju primerljivosti delovanja PBZ.
Študije klinične učinkovitosti	<ul style="list-style-type: none"> • V kolikor FD študije ne pokažejo zanesljive primerljivosti med PBZ in RBZ, je potrebno izvesti randomizirano, dvojno slepo, primerjalno študijo z vzporednimi skupinami. • Primerljivost mora biti dokazana na primerno občutljivih kliničnih modelih, pri katerih je mogoče zaznati pomembne razlike med PBZ in RBZ.
<u>Klinična varnost</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Primerjati je potrebno vrsto, resnost in pogostnost neželenih učinkov, zlasti tistih, ki so se pojavili že pri RBZ. • V primerih, kjer predstavljajo primerjalne in izredno občutljive FD študije poglavitne dokaze ekvivalence klinične učinkovitosti, mora predlagatelj predložiti tudi dokaze glede klinične varnosti, vključno z imunogenostjo, ki jih je potrebno pridobiti pred registracijo in spremljati tudi po registraciji zdravila. • Oceno imunogenosti je potrebno izvesti v skladu z ustreznimi smernicami. Višja imunogenost PBZ ima lahko vpliv na razmerje med koristjo in tveganjem in lahko vpliva na oceno biološke podobnosti. 	
<u>Farmakovigilančni načrt</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Predlagatelj mora predstaviti načrt za obvladovanje tveganja/farmakovigilančni načrt, v skladu z evropsko zakonodajo ter farmakovigilančnimi smernicami. • Predlagatelj mora predstaviti načrt spremljanja varnosti zdravila v obdobju trženja, kar lahko zahteva dodatne aktivnosti poleg rutinske farmakovigilance. 	
<u>Razširitev indikacije</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrapolacija na ostale indikacije, odobrene za RBZ, je možna na osnovi celostnega dokaza primerljivosti med PBZ in RBZ. • V kolikor temeljni dokazi primerljivosti temeljijo na FD podatkih ali je za posamezne indikacije različen mehanizem delovanja, je potrebno predložiti dodatne podatke, s katerimi je možno utemeljiti ekstrapolacijo na ostale indikacije. 	

4.9.3 Primer

Registrirano referenčno zdravilo: Remicade (prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje)

Podobno biološko zdravilo: Inflectra (prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje), **Remsima** (prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje) – **DzP pridobljeno 10/09/2013**

CHMP je junija 2013 prvič priporočil odobritev dovoljenja za promet za PBZ, ki vsebuje monoklonska protitelesa. PBZ je bilo odobreno za enake indikacije, enako obliko ter enako jakost kot za RBZ. Registracija PBZ je bila odobrena na osnovi obširne dokumentacije za dokaz primerljivosti med PBZ ter RBZ.

4.9.3.1 *Kakovost*

Na splošno je bila kakovost za PBZ primerljiva s kakovostjo drugih registriranih monoklonskih protiteles. Predložena dokumentacija je bila skladna s smernicami. Proces fermentacije in čiščenja zdravilne učinkovine sta bila ustrezno opisana, nadzorovana in validirana. Zdravilna učinkovina je bila dobro opisana s fizikalno-kemičnimi in biološkimi lastnostmi, pri tem so bile uporabljene najnovejše metode z ustreznimi specifikacijami. Postopek izdelave končnega produkta je bil prav tako zadovoljivo opisan in validiran. Kakovost končnega produkta je bila nadzorovana z ustreznimi metodami in specifikacijami. Ustrezno je bila dokazana tudi virološka varnost.

Iz napisanega je bila zadostno dokazana biološka podobnost med PBZ in RBZ.

4.9.3.2 *Neklinične študije*

Dokazovanje primerljivosti med PBZ in RBZ je obsegalo študije farmakodinamike, farmakokinetike ter toksikološke študije. Neklinični del so sestavljale številne *in vitro* primarne farmakodinamične študije, toksikološke študije ter farmakokinetična študija, s katerimi so primerjali profila biološke aktivnosti RBZ ter PBZ. Dodatno so izvedli tudi študije toksičnosti, imunogenosti ter toksikokinetike za RBZ.

Predlagatelj je izvedel primarne *in vitro* farmakodinamične študije za oceno vezavne afinitete do monomerne in trimerne oblike TNF α ter transmembranske oblike TNF α , TNF β , Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa, FcRn ter C1q med PBZ in RBZ.

Študije so pokazale skoraj identično vezavno afiniteto za TNF α , primerljivost vezavne afinitete za monomerno in trimerno obliko TNF α in transmembranski TNF α ter primerljivo vezavno afiniteto za FcyRI, FcyRIIa in FcRn. Pri vezavni afiniteti za FcyIIIa je bila med PBZ in RBZ opažena razlika, ki so jo tudi podrobneje raziskali, kar je bilo vključeno v klinični del dokumentacije in v del, ki govori o ekstrapolaciji.

Primerjava farmakokinetike je slonela na eni študiji enkratnega odmerka za intravensko uporabo. Rezultati študije so pokazali določeno variabilnost med rezultati, ki jo je predlagatelj upravičil z malim vzorcem preskušancev. Ostali farmakokinetični parametri so pokazali podobne rezultate, zato je bilo zaključeno, da je FK zdravil podobna.

Varnost PBZ je bila dokazana s tremi študijami toksičnosti večkratnih odmerkov na podganah. Prva študija ni bila primerjalna in je vključevala le RBZ in pri njej ni pokazala nobenih značilnih neželenih učinkov, ki bi jih bilo potrebno dodatno raziskati. Pri ostalih dveh študijah večkratnih intravenskih odmerkov na podganah so bili rezultati med PBZ in RBZ podobni. Seveda pa zaradi pomanjkljive farmakodinamične aktivnosti pri podganah, testiranje toksičnosti ni bilo relevantno pri odločanju podobnosti med zdraviloma ali pri predvidevanju varnosti zdravila pri ljudeh.

Analiza podatkov o imunogenosti je pokazala, da nobeden od vzorcev živali ni bil pozitiven na protitelesa pri uporabi PBZ ali RBZ.

4.9.3.3 Klinične študije

Temeljna FK študija je pokazala, da ima PBZ podoben FK profil v prvih 30 tednih zdravljenja. Rezultate je podprla tudi študija pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Študiji, ki sta vključevali bolnike z revmatoidnim artritisom in bolnike z ankilozirajočim spondilitisom, sta preučevali dva odmerka pri dveh različnih populacijah bolnikov in dveh načinih uporabe zdravila (kot monoterapija ali v kombinaciji z metotreksatom). Z vidika FK so pridobljeni podatki zadostovali za ekstrapolacijo na vse ostale odobrene indikacije RBZ.

Prav tako je v dveh študijah profil imunogenosti PBZ bil primerljiv s profilom RBZ, zato je bila dovoljena ekstrapolacija le-tega na vse indikacije RBZ.

Osrednja študija klinične učinkovitosti, ki je vključevala bolnike z revmatoidnim artritisom, je pokazala terapevtsko ekvivalenco tako glede na primarni klinični izid kot tudi sekundarne parametre učinkovitosti. Podporni podatki v prid terapevtske ekvivalence so

bili pridobljeni v FK študiji pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, kjer so bili rezultati glede učinkovitosti med PBZ in RBZ primerljivi.

4.9.3.4 Klinična varnost

Pri oceni varnostnega profila je v študije bila vključena dovolj velika skupina preskušancev, tudi dolžina študij je bila ustrezna. Na splošno so podatki glede neželenih učinkov kazali na podobnost med PBZ in RBZ.

Številčno neravnovesje se je pokazalo le pri temeljni študiji, kjer se je pri PBZ pokazala večja pogostnost resnih okužb, vključno z aktivno tuberkulozo. Število omenjenih primerov je majhno, podroben pregled primerov pa je pokazal, da gre za naključje. Spremljanje pojavov resnih okužb, vključno s tuberkulozo, v času trženja zdravila pri večjih skupinah bolnikov v ustreznih registrih je tudi podrobneje opisano v Načrtu za obvladovanje tveganja. V registrih bodo zabeleženi tudi redki neželeni učinki, kot so maligna obolenja in limfoproliferativne motnje.

V kliničnih študijah so prav tako izvedli obširno analizo profila imunogenosti, ki je pokazal, da je imunski odgovor zdravilne učinkovine in njegov vpliv na varnost in učinkovitost zdravila med PBZ in RBZ primerljiv.

Ekvivalentna učinkovitost med PBZ in RBZ je bila dokazana na občutljivem kliničnem modelu. Splošni varnostni profil PBZ je bil primerljiv s profilom RBZ. Največji dvom se je pokazal pri večjem številu pojavov resnih okužb, vključno z aktivno tuberkulozo, pri bolnikih zdravljenih s PBZ, vendar se je predlagatelj zavezal, da bo s pomočjo registrov ter spremljanja varnosti v obdobju trženja preučeval varnost PBZ skozi daljše obdobje.

Glede na oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti, je CHMP ugotovil, da učinki PBZ odtehtajo tveganja in priporočil odobritev DzP s PBZ (33).

5. SKLEP

Prihod podobnih bioloških zdravil na trg, ki so cenejša od prvotnih »originalnih« bioloških zdravil, predstavlja vsekakor večjo dostopnost zdravljenja z biološkimi zdravili za bolnike. Kljub boljši dostopnosti pa ne smemo zanemariti poudarka na varnosti in učinkovitosti teh zdravil, saj je zaradi njihove kompleksne strukture ter načina izdelave potrebna izredno dobra reguliranost pridobitve dovoljenja za promet in prihoda na trg ter spremljanje njihove varnosti v obdobju trženja. V postopku pridobitve dovoljenja za promet s podobnimi biološkimi zdravili je zato potrebno imeti dobro definirane smernice, s pomočjo katerih je možno v procesu registracije zdravil dobro pretehtati vsa tveganja in koristi zdravila ter v skladu s tem za uporabnike zagotoviti največjo možno stopnjo varnosti pri uporabi zdravila.

Skozi celoten pregled smernic in poročil smo lahko ugotovili, da se tako smernice kot vloge za pridobitev dovoljenja z leti spreminjajo. Široko področje podobnih bioloških zdravil postaja vse bolj regulirano, kar je dobro, saj dober nadzor zdravil pomeni večjo kakovost in varnost zdravil. Po drugi strani pa lahko opazimo, da ravno večji nadzor nad podobnimi biološkimi zdravili in dokazovanjem njihove podobnosti z referenčnimi upočasnjuje njihov prihod na trg, saj morajo podjetja v raziskave vložiti vse več časa in financ.

Skozi pregled smernic smo ugotovili, da se le-te z leti vseskozi spreminjajo in posodablajo, saj se zelo hitro spreminja tudi tehnologija, prav tako pa se skušajo odpraviti težave pri registraciji zdravil, ki so se pojavljale skozi leta. Med pregledom evropskih javnih poročil smo ugotovili, da se vloge za pridobitev dovoljenja za promet večinoma vrednotijo v skladu z veljavnimi smernicami, vsekakor pa se vrednotenje razlikuje od primera do primera.

Opazili smo, da so določene vloge za pridobitev dovoljenja za promet ki niso izpolnjevale vseh zahtev smernic in so bile dokaj pomanjkljive, vseeno dobile pozitivno mnenje odbora CHMP. Kot primer lahko omenimo zdravilo Omnitrope, podobno biološko zdravilo, ki vsebuje rekombinantni humani rastni hormon in je eno izmed prvih podobnih bioloških zdravil, odobrenih v Evropski uniji. Zdravilo Omnitrope je dobilo dovoljenje za promet kljub temu, da so v fazi kliničnega razvoja testirali tri različne oblike zdravila, dejanske registrirane oblike zdravila pa nikoli niso primerjali z referenčnim biološkim zdravilom. Prav tako se je za zdravilo Omnitrope način izdelave zdravilne učinkovine spreminjal po

pridobitvi dovoljenja za promet, dobro znano pa je, da vsaka sprememba v postopku izdelave lahko v veliki meri vpliva na imunogenost zdravila. Omenjeno zdravilo je kljub omenjenim perečim vprašanjem dobilo dovoljenje za promet.

Drugi primer, ki ga lahko izpostavimo, so podobna biološka zdravila, ki vsebujejo rekombinantni eritropoetin in so prav tako bila ena izmed prvih registriranih podobnih bioloških zdravil v Evropski uniji. Tudi ta zdravila so dobila dovoljenje za promet na podlagi nepopolnih vlog v smislu manjkajočih določenih študij, ki jih narekujejo smernice, vendar je predlagatelj z zavezo za izvedbo le-teh vseeno dobil pozitivno mnenje odbora CHMP za registracijo zdravila.

V diplomski nalogi smo obravnavali tudi primer zdravila, ki vsebuje interferon- α , namenjenega za zdravljenje kroničnega hepatitisa C, ki ni dobilo dovoljenja za promet. Zdravilo je dobilo negativno mnenje odbora CHMP na podlagi razlik med referenčnim ter testiranim podobnim biološkim zdravilom. Slednje naj bi imelo večjo vsebnost nečistot, prav tako je bilo dosti nejasnosti glede stabilnosti zdravilne učinkovine ter zdravila, tudi postopki pri izdelavi zdravila niso bili ustrezno validirani. Prav tako se je pri študijah za predlagano zdravilo pokazala večja pojavnost neželenih učinkov, večja pojavnost relapsa hepatitisa C ter neustrezna validacija določenih testiranj.

Pri kasnejših vloga za pridobitev dovoljenja za promet je jasno vidno, da so evalvatorji vlog pri kakršnih koli nejasnostih zahtevali podrobnejše obrazložitve le-teh. Ob vsakem dvomu glede varnosti ali učinkovitosti zdravila je moral predlagatelj ustrezno obrazložiti rezultate z ustrezno podporno dokumentacijo in predstaviti ukrepe za zmanjšanje tveganja ter podroben farmakovigilančni načrt, prav tako se je moral predlagatelj v večini primerov zavezati, da bo izvedel študije v obdobju trženja zdravila, s katerimi se bo varnost zdravila spremljala dlje časa po pridobitvi dovoljenja za promet.

Skozi celotno raziskovanje se je vseskozi porajalo vprašanje, ali so podobna biološka zdravila res tako podobna referenčnim, da je zanje primeren skrajšan model vloge za pridobitev dovoljenja za promet v tolikšni meri, da se lahko opustijo določene študije in se lahko sklepa ekstrapolacija na vse indikacije referenčnega biološkega zdravila brez ustreznih študij, ki bi to dejansko potrdile.

V vseh primerih je bilo možno podatke ene študije za eno indikacijo ekstrapolirati na vse ostale indikacije, odobrene za referenčno biološko zdravilo. Pri tem se nam poraja vprašanje kako različni odmerki in trajanje zdravljenja pri ostalih indikacijah vplivajo na

imunogenost zdravila in ali ne bi bilo mogoče bolj smiselno podobno biološko zdravilo testirati za vsako indikacijo posebej.

Zelo pomembno je tudi poudariti in opozoriti, da se podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) ter navodila za uporabo (PIL) za referenčna biološka zdravila lahko za podobna dobesedno prekopirajo, kar pomeni, da v SmPC –ju za podobna biološka zdravila lahko najdemo podatke iz študij, ki za le-te nikoli niso bile izvedene. Menimo namreč, da kljub temu, da je bila dokazana podobnost med zdravili, za podobna biološka zdravila ni primerno uporabljati istih podatkov in rezultatov študij kot za referenčna biološka zdravila. Glede na to, da vseskozi dokazujemo biološko podobnost, menimo, da tudi informacije o zdravilu za obe zdravili ne bi smele biti enake, ampak bi moralo vsako biološko zdravilo, ne glede na to ali je referenčno ali podobno, imeti svoj specifičen SmPC ter PIL. Pri tem se nam poraja vprašanje zavajanja stroke glede opravljenih študij pri podobnih bioloških zdravilih ter odnosa do proizvajalca referenčnih zdravil, ki je vložil v preskušanje zdravila veliko več časa in financ kot proizvajalec podobnih bioloških zdravil.

Zelo pereče vprašanje pri podobnih bioloških zdravilih, je stališče glede medsebojne zamenljivosti zdravil. Kljub deljenim stališčem se je potrebno zavedati, da gre pri podobnih bioloških zdravilih za zelo kompleksne molekule, kjer se že na nivoju serij istega zdravila, ki so izdelane po istem postopku izdelave, pojavljajo razlike. Ker podobna biološka zdravila niso izdelana po istem postopku izdelave kot referenčna, se je potrebno zavedati, da so razlike v tem primeru lahko še večje in da podobnih ne moremo enačiti z referenčnimi biološkimi zdravili. Najpomembnejši argument proti avtomatski medsebojni zamenljivosti je pomanjkanje dolgoročnih podatkov glede učinkovitosti in varnosti podobnih bioloških zdravil za vse odobrene indikacije, saj lahko le-te podatke pridobimo le s spremljanjem zdravila v obdobju trženja. Sledljivost in spremljanje vseh bioloških zdravil je namreč ključnega pomena pri beleženju pojavov neželenih učinkov. Pri medsebojni zamenjavi teh zdravil prav tako obstaja večje tveganje za povečanje imunogenosti pri bolnikih, kar lahko vpliva na varnost in učinkovitost zdravila. Glede na to, da se EMA uradno ni opredelila glede zamenljivosti med zdravili, je trenutno odločanje o medsebojni zamenljivosti v pristojnosti pristojnih organov posameznih evropskih držav. Določene države so se opredelile proti medsebojni zamenljivosti med referenčnimi in podobnimi biološkimi zdravili.

Iz vsega navedenega lahko sklepamo, da se bo področje registracije podobnih bioloških zdravil vsekakor skozi večletne izkušnje in hitro spreminjajočo se tehnologijo razvijalo v

smeri še večjega nadzora nad zdravili in še večje varnosti pri uporabi zdravil za bolnike, vse večji poudarek bo na dobri farmakovigilanci in sledljivosti podobnih bioloških zdravil. Lahko pričakujemo, da se bodo smernice za podobna biološka zdravila zaradi hitrega razvoja moderne tehnologije, novih prihajajočih metod ugotavljanja podobnosti med zdravili ter vse večjega prodora novih podobnih bioloških zdravil na trg še spreminjale in posodabljale.

LITERATURA

1. Zakon o zdravilih, 2006, Uradni list RS, št. 31/2006 z dne 24. 3. 2006, stran 3217.
2. EMA, Vprašanja in odgovori o podobnih bioloških zdravilih,
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf (dostop: april 2014)
3. Plitnick Lisa M.; Herzyk Danuta J.: Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics, Academic Press, 2013: 141-69.
4. Zuñiga S, Calvo B: Biosimilars approval process. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2010; 56: 374-6.
5. EMA, Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf (dostop: februar 2014)
6. Guideline on similar biological medicinal products
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (dostop: februar 2014)
7. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (dostop: februar 2014)
8. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (dostop: februar 2014)
9. Heim HK: Similar biological medicinal products currently licensed in the European Union – Overview of non-clinical study programs. Biologicals 2011; 39: 287.
10. EMA, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500089474 (dostop: april 2014)

11. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Abseamed
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf (dostop: april 2014)
12. EMA, Evropsko javno poročilo o oceni zdravila Omnitrope – Povzetek EPAR za javnost
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000607/WC500043689.pdf (dostop: april 2014)
13. EMA, Guidance on similar medicinal products containing somatropin
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003956.pdf (dostop: april 2014)
14. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Omnitrope
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf (dostop: april 2014)
15. EMA, Evropsko javno poročilo o oceni zdravila Ovaleap – Povzetek EPAR za javnost
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002608/WC500152909.pdf (dostop: april 2014)
16. EMA, Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing r-hFSH
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf (dostop: april 2014)
17. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Ovaleap
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002608/WC500152908.pdf (dostop: april 2014)
18. EMA, Evropsko javno poročilo o oceni zdravila Ratiograstim – Povzetek EPAR za javnost
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000825/WC500047791.pdf (dostop: april 2014)
19. EMA, Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf (dostop: april 2014)
20. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Ratiograstim

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000825/WC500047793.pdf (dostop: april 2014)
21. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Filgrastim Hexal
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000918/WC500022471.pdf (dostop: april 2014)
22. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Nivestim
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf (dostop: april 2014)
23. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Grastofil
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002150/WC500154066.pdf (dostop: april 2014)
24. EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139622.pdf (dostop: maj 2014)
25. Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003930.pdf (dostop: maj 2014)
26. EMA, European public assessment report: Refusal assessment report for Alpheon
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000585/WC500070792.pdf (dostop: maj 2014)
27. I. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, et al. Low-molecular-weight heparins: Pharmacologic profile and product differentiation. American Journal of Cardiology 1998; 82.
28. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing LMWH
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003927.pdf (dostop: maj 2014)
29. Minghetti P, Cilurzo F, Franze S, Musazzi, Itri M: Low Molecular Weight Heparins Copies: Are they Considered to be Generics or Biosimilars?. Drug Discovery Today 2013; 18: 305-310.

30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Rang and Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier; 1999; 4: 385–389.
31. Guidance in similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003957.pdf (dostop: maj 2014)
32. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK: The Emergence of Biosimilar Insulin Preparations – A Cause for Concern?. Diabetes Technology & Therapeutics 2012; 14: 989-996.
33. EMA, European public assessment report: scientific discussion for Remsima
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf) (dostop: junij 2014)
34. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf (dostop: junij 2014)