



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Biohasonló gyógyszerek

az Európai Unió
tagországaiban

.....
Információs kiadvány orvosok
és gyógyszerészek számára
.....

Készítette: az EMA és az Európai Bizottság



European
Commission



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Tartalomjegyzék

Előszó	3
▶ Prof. dr. Guido Rasi, az EMA ügyvezető igazgatója	3
A kiadvány szerkesztői	3
Összegzés	4
Biológiai gyógyszerek – áttekintés	5
▶ A biológiai gyógyszerek főbb jellemzői	5
Biohasonló gyógyszerek: definíció, specifikus sajátosságok	8
Miért nem tekinthetők generikumnak a biohasonló gyógyszerek?	10
Biohasonló gyógyszerek fejlesztése és engedélyezése az Európai Unióban	11
▶ Jól definiált engedélyezési keretrendszer	11
▶ A biohasonló gyógyszerek engedélyezésének folyamata az Európai Unióban	11
▶ Az engedélyezés alapkövetelményei: egy tudományos alapokon kidolgozott követelményrendszer	11
▶ Minden gyógyszernek ugyanazon minőségi követelményeknek kell megfelelnie	13
▶ Összehasonlító vizsgálatok: a biohasonló gyógyszerek fejlesztésének alappillére	14
▶ Immunogenitás	18
▶ Extrapolálás	20
A biohasonló gyógyszerek biztonságossága	22
▶ Általános tudnivalók a biohasonló gyógyszerek biztonságosságáról	22
▶ Minden biológiai gyógyszer – köztük a biohasonló szerek – esetében kötelező a biztonsági monitorozás	22
▶ Fokozott felügyelet – a fordított fekete háromszögjelzés	23
▶ Nyomon követhetőség: a biológiai gyógyszerek védjegyzett név és gyártási szám alapján történő azonosításának fontossága	23
Az alkalmazási előírat információ-tartalma és az EMA értékelő jelentése biológiai gyógyszerek esetében	25
▶ A gyógyszerrendelés útmutatója: az alkalmazási előírás (SmPC)	25
▶ A biohasonlóságot igazoló adatok az EMA értékelő jelentésében érhetők el	25
A biohasonló gyógyszerek hozzáférhetőségének jelentősége	26
Felcserélhetőség, gyógyszerváltás, helyettesíthetőség: az EMA és a tagállami gyógyszerhatóságok felelőssége	27
▶ Definíciók	27
▶ Az EMA és a tagállami gyógyszerhatóságok felelőssége	27
Betegtájékoztató, betegedukáció a biológiai gyógyszerekről	28
Az EU hatása a biohasonló gyógyszerek fejlesztésének és engedélyezésének világszintű szabályozására	29
Irodalom	31
Rövidítések	33
Szószered	34

Előszó

Prof. dr. Guido Rasi, az EMA ügyvezető igazgatója

A legmodernebb biotechnológiai eljárásokkal készülő biológiai gyógyszerek számos krónikus – és nemritkán súlyos rokkantsághoz vezető – betegség esetén megváltoztatták a terápiás szemléletet, a betegség lehetséges kimenetelét. A biológiai gyógyszerek körében egyre nő az ún. biohasonló készítmények száma, amelyek minden alapvető jellemzője nagymértékben hasonló a már forgalomban lévő biológiai terápiás szerekéhez.

Az EU élen járt a biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatos szabályozás kialakítása terén: egyértelmű keretrendszert dolgozott ki a biohasonló készítmények engedélyezésére, és világviszonylatban hatással volt/van a biohasonló gyógyszerek fejlesztésére. Azóta, hogy 2006-ban forgalomba hozatali engedélyt kapott az első biohasonló gyógyszer az Európai Unióban, folyamatosan nő az orvosok és a gyógyszerészek tapasztalata e gyógyszerek alkalmazását illetően. A biohasonló készítmények ma már szerves részét képezik az EU-tagországokban elérhető, hatékony biológiai terápiáknak; megfelelő alkalmazásukat a gyógyszerbiztonságot szolgáló óvintézkedések támogatják.



Mivel a betegellátás felelőssége az egészségügyi szakembereké, rendkívül fontos, hogy megbízható ismeretekkel rendelkezzenek a biohasonló készítményekről. Tudniuk kell, mi jellemzi e gyógyszereket, illetve milyen tudományos alapokon nyugszik klinikai fejlesztésük, engedélyezésük és biztonsági monitorozásuk. Kiadványunk célja, hogy az egészségügyi szakembereknek megbízható tájékoztatást nyújtsunk a biohasonló készítmények terápiás alkalmazásának tudományos és engedélyezési hátteréről.

A kiadvány szerkesztői

A kiadványt az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) az Európai Bizottsággal és az EU-tagállamok tudományos szakértőivel együttműködve állította össze.

A tartalom összeállításakor mindvégig szem előtt tartották az európai szakmai szervezetek visszajelzéseit és iránymutatását az egészségügyi szakemberek információigényére vonatkozóan.



Összegzés

- ▶ Azóta, hogy 2006-ban az első biohasonló gyógyszer forgalomba hozatali engedélyt kapott az Európai Unióban, az EU élen jár a biohasonló készítményekre vonatkozó szabályozás terén. Az elmúlt évtized során világviszonylatban az EU-ban engedélyezték a legtöbb biohasonló gyógyszerkészítményt, így kellően nagy tapasztalattal rendelkezünk ezek terápiás alkalmazásáról és biztonságosságáról.
- ▶ A több mint **10 éves klinikai tapasztalatok** azt igazolják, hogy az EMA közreműködésével engedélyezett biohasonló készítmények a jóváhagyott javallatok mindegyikében ugyanolyan **biztonságosan és hatásosan** alkalmazhatók, mint az eredeti **biológiai gyógyszerek**.
- ▶ A biohasonló készítmény fogalma olyan biológiai gyógyszert jelöl, amely nagymértékben hasonló valamely, az EU-ban már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biológiai gyógyszerhez (ún. referenciakészítményhez).
- ▶ Mivel a biohasonló gyógyszereket élő organizmusok felhasználásával állítják elő, kismértékben eltérhetnek a referenciakészítménytől. Ezek a kisebb eltérések azonban klinikai szempontból nem jelentősek, vagyis **sem a biztonságosság, sem a hatásosság terén nem várhatók eltérések** az alkalmazásuk során. A természetes variabilitás a biológiai gyógyszerek jellemző sajátja, a szigorú minőség-ellenőrzés azonban biztosítja, hogy ez a változékonyság nem befolyásolja a készítmény hatásosságát és biztonságosságát.
- ▶ A biohasonló gyógyszereket **ugyanazon minőségi, biztonságossági és hatásossági standardok** szerint engedélyezik, mint az EU-ban jóváhagyott összes többi biológiai gyógyszer.
- ▶ A biohasonló gyógyszerek fejlesztésének kulcseleme a biohasonlóság igazolása, azaz **a kémiai szerkezet, a biológiai hatás és a hatékonyság, a biztonságosság, valamint az immunogenitási profil tekintetében igazolt nagyfokú hasonlóság** dokumentálása.
- ▶ A biohasonlóság igazolása révén a biohasonló gyógyszerre is érvényesek a referenciakészítmény alkalmazása során szerzett biztonságossági és hatásossági tapasztalatok. Ezzel elkerülhető, hogy feleslegesen meg kelljen ismételni a referenciakészítménnyel már elvégzett klinikai vizsgálatokat.
- ▶ A biohasonlóság igazolása a referenciakészítménnyel való összevetést átfogóan biztosító összehasonlító vizsgálatok keretében történik.
- ▶ Ha egy biohasonló készítmény nagymértékben hasonló a referenciakészítményhez, és egy adott indikációban ahhoz hasonlóan biztonságosnak és hatásosnak mutatkozik, a biztonságossági és hatásossági adatok extrapolálhatók a referenciakészítmény egyéb jóváhagyott indikációs területeire. **Az extrapolálás létjogosultságát** az összehasonlító vizsgálatok során összegyűlt **összes tudományos bizonyítéknak** (minőségi, preklinikai és klinikai evidenciák) **alá kell támasztania**.
- ▶ Az extrapolálás koncepciója nem új keletű, hanem egy olyan jól megalapozott tudományos alapelv, amelyet rutinszerűen alkalmaznak azokban az esetekben, amikor egy már többféle javallattal jóváhagyott biológiai gyógyszer előállításának folyamatában jelentősebb változtatást eszközölnék (pl. új gyógyszerforma bevezetése). Az ilyen esetek többségében nem ismétlik meg a klinikai vizsgálatokat az összes indikációs területen, hanem a minőségtanúsítás és az *in vitro* összehasonlító vizsgálati adatok alapján hagyják jóvá a változtatásokat.
- ▶ A biológiai gyógyszerek (köztük a biohasonló készítmények) minden jóváhagyott javallata szilárd tudományos bizonyítékokon alapul.
- ▶ A farmakovigilancia-tevékenység ugyanúgy kiterjed a biohasonló gyógyszerek biztonságosságának követésére, mint bármely más gyógyszerre. Függetlenül attól, hogy a biohasonló gyógyszerek fejlesztése és előállítása speciális módon történik, nincs a biohasonló készítményekre egyedi leg vonatkozó, specifikus biztonságossági követelmény.
- ▶ Az elmúlt évtized során az EU farmakovigilancia-rendszere **semmilyen releváns eltérést nem tárt fel a biohasonló és a referenciaként szolgáló készítmények között a nemkívánatos hatások jellege, súlyossága vagy gyakorisága tekintetében**.
- ▶ A biohasonló készítmények piaci versenye számos előnnyel jár(hat) az EU lakosságának egészségügyi ellátása szempontjából, mert javítja az igazoltan jó minőségű, biztonságos és hatásos biológiai gyógyszerekhez való hozzáférés lehetőségét.
- ▶ Az EU nem szabályozza **a referenciakészítmény és a biohasonló gyógyszer felcserélhetősége**, az ilyen készítmények közötti **terápiaváltás** és az egymással való **helyettesíthetőség** kérdéskörét. Ez tagállami hatáskörbe tartozik.

Biológiai gyógyszerek – áttekintés

A biológiai gyógyszerek (angolul biological medicines vagy (biologicals) biológiai forrásból származó – vagyis élő sejtekben vagy mikroorganizmusokban előállított – hatóanyagot tartalmaznak. Klinikai alkalmazásuk jól megalapozott, és számos esetben nélkülözhetetlen részét képezik olyan súlyos és krónikus állapotok ellátásának, mint például a diabétesz, az autoimmun kórképek vagy a daganatos betegségek.

A biológiai gyógyszerek főbb jellemzői

A klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott biológiai gyógyszerek többsége fehérje természetű hatóanyagot tartalmaz. A hatóanyagok szerkezete és komplexitása más és más, az egyszerű fehérjéktől (mint pl. az inzulin vagy a növekedési hormon) a bonyolultabb vegyületekig (pl. koagulációs faktorok, monoklonális antitestek) sokféle hatóanyaggal találkozunk (1. ábra).

A biológiai gyógyszerek előállítása szigorúan szabályozott

A biológiai gyógyszerek előállítása jóval bonyolultabb, mint a kémiai hatóanyagoké. Többségük biotechnológiai eljárás-

sal készül, gyakran specifikusan kialakított sejtszisztemek és rekombináns DNS-technológia felhasználásával. Az EU szabályozása minden ilyen típusú gyógyszer előállítására vonatkozóan szigorú követelményeket támaszt:

- ▶ Az EU területén bejegyzett gyógyszergyártóknak hivatalos gyógyszergyártói engedéllyel kell rendelkezniük, és a jogszabályok értelmében kötelesek megfelelni a helyes gyógyszer-gyártási gyakorlat (GMP, Good Manufacturing Practice) előírásainak, vagyis a bizonyítottan jó minőségű gyógyszerek előállítását garantáló, hivatalos standardoknak.
- ▶ A EU-tagországok nemzeti gyógyszerhatóságai rendszeresen végeznek helyszíni ellenőrzést a gyógyszergyártó helyeken annak megerősítésére, hogy a gyártók valóban betartják a GMP előírásait.
- ▶ Ha a gyártás egyes lépései nem EU-tagországban történnek, a harmadik országbeli gyógyszergyártóknak, importőröknek és nagykereskedőknek ugyanazon szigorú előírásoknak kell megfelelniük, és úgyszintén rendszeres helyszíni inspekciónak számíthatnak.

Egyes GMP-követelményeket (pl. megfelelő aszeptikus technológiák használata, hűtés és egyéb tárolási körülmények, stabilitás, szállítás stb.) úgy adaptálnak a biológiai gyógyszerekre, hogy figyelembe veszik azok specifikus tulajdonságait.

1. ábra. Az Európai Unióban engedélyezett biológiai gyógyszerek fehérje természetű hatóanyagainak néhány példája



Biológiai nagymolekulák

A kis molekulájú gyógyszervegyületekkel összehasonlítva a biológiai gyógyszerek nagy és gyakran komplex molekuláris struktúrák. Fizikai-kémiai és funkcionális sajátyságaik – köztük a molekulaszervezet, a fehérjeszerkezet módosulásai, a biológiai aktivitás – jellemzésére fejlett analitikai módszereket használnak (pl. fehérje-mapping, tömegspektrometria, sejteken végzett bioanalitikai vizsgálatok).

Alapvető sajátosság a variabilitás

A biológiai gyógyszereket élő szervezetekben előállítják elő, amelyek kiküszöbölhetetlen jellemzője a változékonyság. Szűkésképpen tehát a biológiai gyógyszerkészítmény hatóanyagát is jellemzi egy kismértékű variabilitás (mikroheterogenitás). A következetes biztonságosság és hatásosság garantálása érdekében azonban ez a kisfokú változékonyság csak egy adott megfeleléségi tartományon belül mozoghat. Ez a gyártási folyamat pontos beállításával („finomhangolásával”) érhető el, biztosítva ezáltal, hogy a hatóanyag tulajdonságai az elvárt specifikációs tartományba essenek.

Ez a kismértékű változékonyság akár egy adott biológiai gyógyszer adott gyártási tételén belül, akár a különböző gyártási tételek között kimutatható lehet (2. ábra), főként akkor, ha a termék élettartama során módosítják a gyártási eljárást (pl. megnövelik a gyártási mennyiséget). Állandó és szigorú minőség-ellenőrzéssel biztosítják, hogy a minimális változékonyság ellenére az egyes gyártási tételek következetesen megfelelnek

a specifikációknak, és az eltérések nem érintik sem a biztonságosságot, sem a hatásosságot. A gyakorlatban a tényleges variabilitás (adott gyártási tételén belül, illetve a különböző gyártási tételek között is) elenyésző, ha az adott biológiai gyógyszer egyazon gyártási eljárással készül.

Szigorú minőség-ellenőrzés

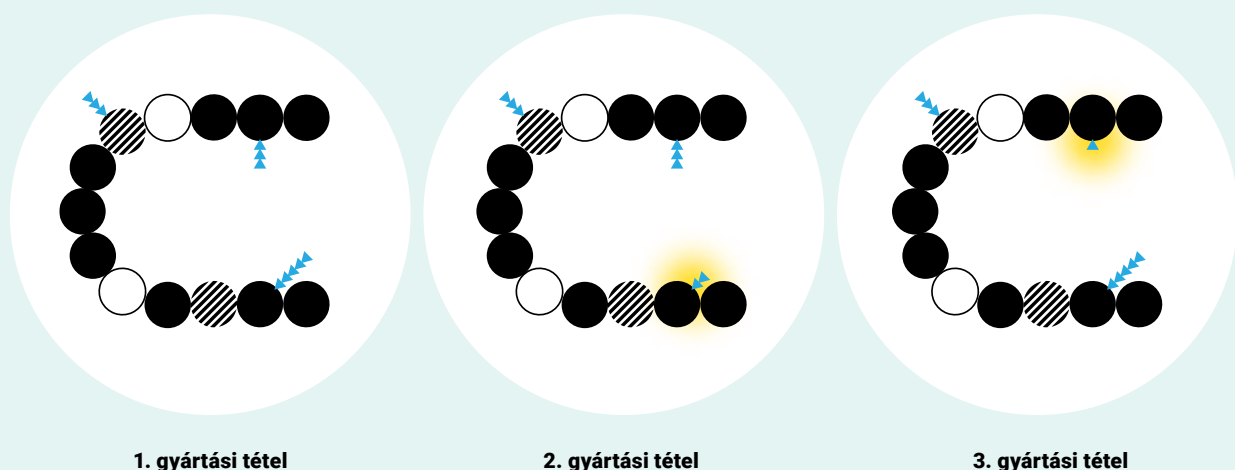
Az EU területén engedélyezett gyógyszereknek (a biológiai és a nem biológiai készítményeknek egyaránt) igen szigorú minőségi követelményeknek kell megfelelniük. A biológiai gyógyszerek esetében a minőség-ellenőrzés kiterjed a fizikai-kémiai tulajdonságokra, a biológiai hatásra, az analitikai tisztaságra, a sterilitásra és a stabilitásra igazolására annak érdekében, hogy minden forgalomba kerülő gyártási tétel garantáltan megfeleljen a minőségi előírásoknak.

Potenciális immunogenitás

Szervezetünk immunrendszere képes felismerni a testidegen fehérjéket, és immunreakcióval reagál azokra. A biológiai gyógyszerek általában nem váltanak ki immunreakciót vagy legfeljebb csekély mértékű immunválaszt indukálnak (pl. antitestek átmeneti megjelenése a keringésben). Az immuntermészetű nemkívánatos hatások (pl. az infúziós beadással összefüggő reakciók, az injekció beadási helyén fellépő lokális reakciók) jellemzően nem súlyosak. Ritkán előfordulhat azonban, hogy a biológiai gyógyszer súlyos-életveszélyes immunreakciót vált ki.

2. ábra. Példa a biológiai gyógyszer különböző gyártási tételei közötti változékonyságra

Egy adott biológiai gyógyszer egymás utáni gyártási tételei között előfordulhat kisfokú változékonyság (sárga árnyék) egy meghatározott megfeleléségi tartományon belül. Változhat például a glikoziláció mértéke (azaz a fehérjemolekulához kapcsolódó cukorláncok hossza, amit az ábrán kis kék háromszögek jelölnek). A fehérjemolekula aminosavsorrendje (az ábrán körök jelölik) és biológiai hatása minden gyártási tétel esetében azonos, függetlenül a cukor oldalláncok terén előforduló csekély különbségektől.



Előfordulhat továbbá, hogy antitestek képződnek a biológiai gyógyszermolekula ellen (ADA, anti-drug-antibodies), amelyek semlegesítik a gyógyszer biológiai aktivitását és így módon csökkentik a terápiás hatást. A biológiai gyógyszerek esetében éppen ezért feltétlenül vizsgálni kell az esetleges immunogenitást.

Mivel a természetes változékonyság minden biológiai gyógyszer sajátossága, a gyártás során szigorú minőség-ellenőrzéssel garantálják, hogy a variabilitás sem a gyógyszer hatását, sem a biztonságosságot nem befolyásolja.

Biohasznó gyógyszerek: definíció, specifikus sajátságok

A biohasznó gyógyszer fogalma olyan gyógyszert jelöl, amely nagymértékben hasonló valamely, az EU-ban már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biológiai gyógyszerhez (az ún. referenciakészítményhez).^{1,2} Engedélyezett biohasznó gyógyszert a referenciakészítmény szabadalmi védeltségének lejártá után (általában 10 év) lehet forgalomba hozni.

Mivel a biohasznó gyógyszer a biológiai gyógyszerek egyik típusa, ezekre is érvényesek mindazok az előírások, amelyek a biológiai készítményekre vonatkoznak.

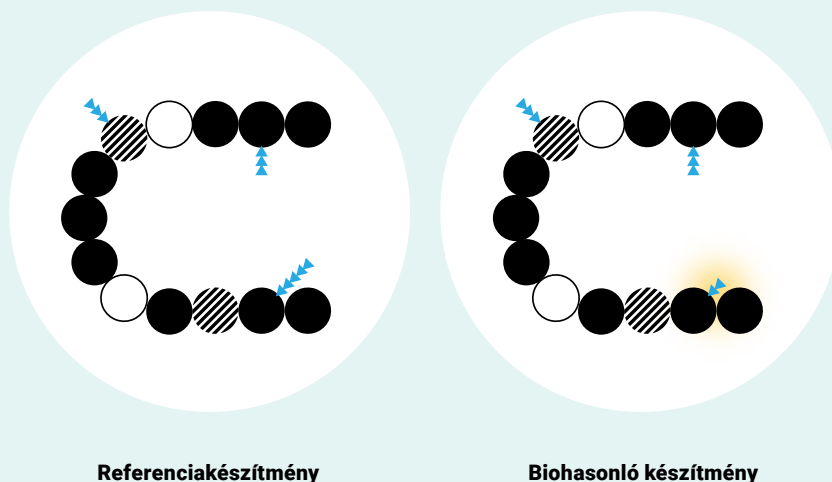
Az előállításukhoz használt biológiai forrás természetes változékonysága és a gyártóspecifikus előállítási eljárás különbségei miatt lehetnek kisebb eltérések a biohasznó és a referenciagyógyszer között (1. táblázat és 3. ábra). A gyártás során szigorú minőség-ellenőrzéssel garantálják, hogy a variabilitás sem a gyógyszer hatását, sem a biztonságosságot nem befolyásolja. Az eltérések tehát sem a biztonságosság, sem a hatásosság tekintetében nem minősülnek klinikailag jelentősnek.

1. táblázat. A biohasznó gyógyszerek egyedi sajátságai

Nagymértékben hasonlóak a referenciagyógyszerhez	A biohasznó gyógyszer fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságai nagymértékben hasonlóak a referenciakészítményéhez. Kisebb különbségek előfordulhatnak, ezek azonban klinikai értelemben nem jelentősek, sem a hatás, sem a biztonságosság tekintetében.
Nincs klinikailag jelentős különbség a referenciagyógyszerhez képest	A biohasznó és a referenciagyógyszer klinikai hatása nem különbözik. A biohasznó gyógyszer engedélyezését megalapozó klinikai vizsgálatok alátámasztják, hogy a készítmény biztonságosságát és hatásosságát a referenciakészítménytől való eltérések egyike sem befolyásolja.
A biohasznó gyógyszer változékonysága egy szigorúan meghatározott megfelelési tartományon belül mozoghat	Kisebb változékonyság megengedett, ha tudományos bizonyítékok igazolják, hogy ez nem érinti a biohasznó készítmény hatásosságát és biztonságosságát. A biohasznó gyógyszer változékonyságának megengedett mértéke megegyezik a referenciagyógyszer egyes gyártási tételei között elfogadott variabilitással. Ehhez jól definiált gyártási eljárás szükséges, amely garantálja, hogy minden gyártási tétel megfelelő minőségű legyen.
Ugyanolyan szigorú minőségi, hatékonysági és biztonságossági standardok vonatkoznak a biológiai készítményekre, mint minden más gyógyszerre	A biohasznó gyógyszereket ugyanolyan szigorú minőségi, hatékonysági és biztonságossági kritériumrendszer alapján engedélyezik, mint bármely más gyógyszert.

3. ábra. Példa a biohasznó gyógyszer és a referenciakészítmény közötti változékonyságra

A biohasznó gyógyszer és a referenciakészítmény közötti változékonyság (sárga árnyék) hasonló mértékű lehet, mint ami egy adott biológiai gyógyszer különböző gyártási tételei között előfordulhat (lásd a 2. ábrát). Kisfokú változékonyság megengedett például a glikoziláció mértéke terén (amit az ábrán kis kék háromszögek jelölnek), de a fehérjemolekula aminosavsorrendje (az ábrán körök jelölik) és biológiai hatása azonos.



2. táblázat. Biológiai gyógyszer csoportok, amelyekben jelenleg elérhetők forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biohasznó gyógyszerek az EU-tagállamokban

Biológiai gyógyszer csoport	Engedélyezett biohasznó gyógyszer az EU-ban (2017. márciusi állapot szerint)
Poliszacharidok	
Kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k)	Enoxaparin-nátrium
Fehérjék	
Növekedési faktorok	Epoetin Filgrastim
Hormonok	Follitropin-alfa Glargin inzulin Somatropin (növekedési hormon) Teriparatid
Fúziós proteinek	Etanercept
Monoklonális antitestek	Adalimumab Infliximab Rituximab

Miért nem tekinthetők generikumnak a biohasonló gyógyszerek?

A biohasonló gyógyszer nem tekinthető a biológiai gyógyszer generikumának. Ennek alapvető magyarázata az, hogy a biológiai gyógyszerek természetes variabilitása és komplex előállítási folyamata nem teszi lehetővé a mikroszinten heterogén molekulaszervezet precíz reprodukálását.

Ennek következtében a biohasonló gyógyszerek engedélyezéséhez több vizsgálat szükséges, mint a generikumok jóváhagyásához, mert igazolni kell, hogy a kisebb molekuláris különbségek nem érintik a biztonságosságot és a hatásosságot. A 3. táblázatban a generikumok és biohasonló gyógyszerek fejlesztését és főbb jellemzőit hasonlítjuk össze.

3. táblázat. Biológiai gyógyszercsoportok, amelyekben jelenleg elérhetők forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biohasonló gyógyszerek az EU-tagállamokban

Generikus gyógyszer	Biohasonló gyógyszer
Általában kémiai szintézissel állítják elő.	Biológiai forrásból származik.
Általában lehetséges az eredetivel teljesen megegyező molekula előállítása.	A természetes biológiai variabilitás és a biotechnológiai eljárások egyedisége miatt csak az eredetihez nagymértékben hasonló molekula előállítására van lehetőség.
Többnyire kismolekulák, amelyek könnyebben vizsgálhatók.	Általában bonyolult szerkezetű nagymolekulák, amelyek vizsgálata többféle analitikai eljárást igényel.
A gyógyszerminőségi követelményeknek való megfelelést teljeskörűen bizonyítani kell.	A gyógyszerminőségi követelményeknek való megfelelés teljes körű bizonyítása mellett kiegészítő minőségi vizsgálatok is szükségesek, amelyekben a biohasonló és a referencia-gyógyszer kémiai szerkezetét és biológiai hatásait hasonlítják össze.
A generikumfejlesztés alapja a bioekvivalencia igazolása (azaz annak bizonyítása, hogy hasonló körülmények között a generikus készítményből az originális termékével megegyező sebességgel és ugyanolyan mennyiségben szabadul fel a hatóanyag a szervezetben).	A biohasonló gyógyszerek fejlesztésének alapja a biológiai hasonlóság igazolása összehasonlító vizsgálatokkal (a biohasonló és a referencia-gyógyszer közvetlen és átfogó összehasonlítása annak igazolására, hogy a két készítmény hatóanyagának kémiai szerkezete, biológiai hatásai, hatékonysága, biztonságossága és immunogenitása nagymértékben hasonló).
Az engedélyezés klinikai vizsgálati követelményei: elsősorban farmakokinetikai bioekvivalencia-vizsgálatok.	Az összehasonlító farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatok mellett klinikai hatásossági és biztonságossági adatok is szükségesek az engedélyezéshez, különösen a komplexebb szerkezetű biológiai gyógyszermolekulák esetében.
A bioekvivalencia igazolása alapján a referencia-gyógyszer összes indikációjában engedélyezhető a generikus készítmény, további klinikai vizsgálati adatokra nincs szükség.	A biohasonló gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát minden indikációs területen igazolni kell. Általában azonban nem elvárás a referencia-gyógyszer minden jóváhagyott javallatában megismételni a klinikai vizsgálatokat a biohasonló készítménnyel. A biohasonlóság igazolása után az eredmények extrapolálhatók más indikációkra, ha a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok az egyéb indikációs területek minden fontosabb aspektusát lefedik.

Biohasonló gyógyszerek fejlesztése és engedélyezése az Európai Unióban

Jól definiált engedélyezési keretrendszer

Az Európai Unióban a gyógyszer-engedélyezés szigorú jogi keretrendszerben történik, amelyen belül 2004-ben lépett érvénybe a biohasonló gyógyszerek engedélyezésére vonatkozó szabályozás. Az EU élen jár a biohasonló gyógyszerekre érvényes jogszabályrendszer lefektetésében azóta, hogy 2006-ban forgalomba hozatali engedélyt kapott az első ilyen típusú gyógyszerkészítmény (egy növekedési hormon, a somatropin készítménye). A 2006 óta eltelt évtizedben világviszonylatban az EU-ban engedélyezték a legtöbb biohasonló gyógyszert, így az uniós tagországokban gyűlt össze a legtöbb tapasztalat ezek gyakorlati alkalmazását és biztonságosságát illetően.

Az évek során az EMA ajánlásokat adott ki a gyógyszerfejlesztők számára, hogy ezzel is segítse a biohasonló gyógyszerek engedélyezésére vonatkozó szigorú követelményeknek való megfelelést. Az ajánlások lépést tartanak a biotechnológia és az analitikai módszerek rendkívül gyors fejlődésével, és figyelembe veszik az egyre növekvő klinikai tapasztalatot.

Az elmúlt 10 évben összegyűlt tapasztalatok birtokában az EU gyógyszer-engedélyezésben részt vevő szakértői a tudományos alapokon kidolgozott koncepciót ötvözni tudták a tapasztalati tudással, ami elvezetett a biohasonló készítmények engedélyezésére vonatkozó jelenlegi követelményrendszer kidolgozásához.

A biohasonló gyógyszerek engedélyezésének folyamata az Európai Unióban

A biotechnológiai úton előállított gyógyszerek, illetve meghatározott terápiás területek (pl. daganatos, neurodegeneratív és autoimmun betegségek) gyógyszerei kizárólag az EMA általi centrális eljárás keretében kaphatnak forgalomba hozatali engedélyt az Európai Unióban. Az EU-ban engedélyezett biohasonló gyógyszerek csaknem mindegyikét centrális eljárás keretében hagyták jóvá, mivel ezek előállítása biotechnológiai eljárásokkal történik. Van ugyanakkor néhány biohasonló gyógyszer, amely akár nemzeti eljárás keretében is engedélyezhető – ilyenek például egyes LMWH-készítmények, amelyek sertés bélnyálkahártyájából kivont kis molekulatömegű heparint tartalmaznak.

Ha egy cég az EMA-hoz nyújt be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, a dokumentációt az EMA humán gyógyszerekkel, illetve gyógyszerbiztonsággal foglalkozó tudományos bizottságai (CHMP, PRAC), valamint a biológiai gyógyszerekkel foglalkozó uniós szakértők (Biológiai gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoport, angolul: Biologics Working Party) és a biohasonló gyógyszerekkel foglalkozó szakértői testület (Biohasonló gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoport, angolul: Biosimilar Working Party) értékeli.

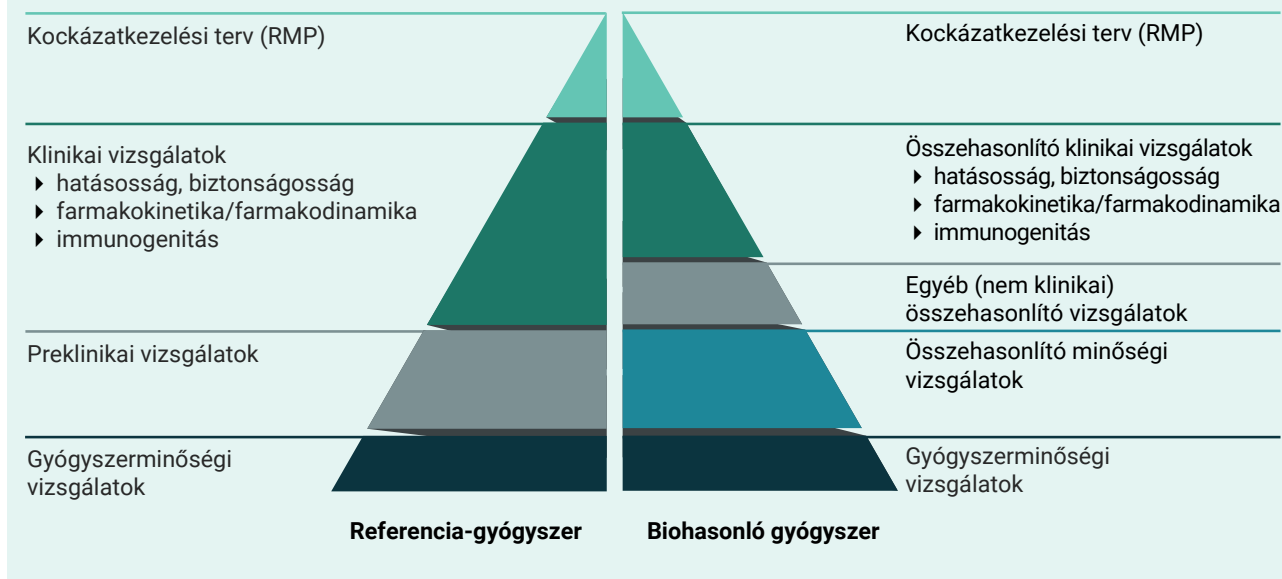
Az EMA által végzett szakértői értékelés eredményeként megszülető tudományos vélemény az Európai Bizottság elé kerül, amely végül kiadja az EU összes tagországra érvényes forgalomba hozatali engedélyt.

Az engedélyezés alapkövetelményei: egy tudományos alapokon kidolgozott követelményrendszer

Egy gyógyszer akkor kap forgalomba hozatali engedélyt, ha a minőségi, a hatásossági és a biztonságossági vizsgálatok adatai meggyőzően igazolják, hogy a gyógyszer alkalmazásának előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (pozitív előny-kockázati arány). Új hatóanyagot tartalmazó biológiai gyógyszerek esetében a pozitív előny-kockázati arányt elsősorban a hatásosságot és a biztonságosságot igazoló, döntő fontosságú klinikai vizsgálatok eredményei alapján állapítják meg (4. ábra), amit a gyógyszerminőségi és a preklinikai vizsgálati adatok is megerősítenek.

A biohasonló készítmények esetében a pozitív előny-kockázati arány kimondásának alapja a biohasonlóság igazolása, vagyis

4. ábra. A biohasonló készítmény és a referencia-gyógyszer engedélyezésének alapkövetelményei



annak bizonyítása, hogy a hatóanyag nagymértékben hasonló a referencia-gyógyszerhez (4. ábra). Ennek demonstrálása a referenciakészítménnyel való összevetésre alkalmas, részletes összehasonlító vizsgálatokkal történik (5. ábra), a minőségi megfelelést igazoló vizsgálatok adataival alátámasztva. A referencia-gyógyszerrel való nagyfokú hasonlóság bizonyítása révén a referenciakészítmény hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban összegyűlt tapasztalatok jórészt a biohasonló készítményre is érvényesek.

A 4. táblázatban a biohasonló gyógyszerek és a referenciaként szolgáló biológiai gyógyszerek fejlesztésének folyamatát hasonlítjuk össze.

A biohasonló gyógyszerek engedélyezéséhez megkövetelt preklinikai és klinikai vizsgálati adatok köre eltér az új hatóanyagot tartalmazó biológiai gyógyszerek engedélyezéséhez szükséges vizsgálati bizonyítékoktól. Ennek az az oka, hogy a biohasonlóság igazolása révén az ilyen típusú gyógyszerek engedélyezése jórészt a referenciakészítmény hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban összegyűlt tapasztalatokon alapul.

4. táblázat. A biohasonló gyógyszerek és ezek referenciakészítményei fejlesztésének összehasonlítása

Új hatóanyagot tartalmazó biológiai gyógyszer (referencia-gyógyszer)	Biohasonló gyógyszer
Nincs tapasztalat a készítmény hatásosságáról és biztonságosságáról.	A referencia-gyógyszer többéves klinikai alkalmazásából adódóan van tapasztalat a gyógyszer hatásosságáról és biztonságosságáról.
A fejlesztés során közvetlenül a kezelni kívánt betegpopulációban kell igazolni a gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát.	A fejlesztés során a referenciakészítményéhez hasonló hatásosságot és biztonságosságot kell megerősíteni a biohasonlóság igazolása által.
Összehasonlító vizsgálatokat csak a gyártási eljárás változtatása esetén kell végezni (pl. sarzsok méretnövelése a klinikai vizsgálatok elvégzéséhez).	Átfogó összehasonlító vizsgálatokat kell végezni a referencia-gyógyszerrel való összevetéshez.
Teljes körű preklinikai vizsgálat szükséges (farmakológia, toxikológia).	Az elvégzendő preklinikai vizsgálatok körét a minőségi vizsgálatok eredményei alapján határozzák meg.
A tervezett indikációs területek mindegyikén hagyományos klinikai vizsgálatokat kell végezni a hatásosság és biztonságosság igazolására.	Összehasonlító klinikai vizsgálatokat kell végezni a biohasonló és a referencia-gyógyszer közötti, klinikai szempontból jelentős különbségek kizárására.
A klinikai vizsgálatokban a fejlesztés alatt álló új biológiai gyógyszert elsősorban placebóval vagy a standard terápiával hasonlítják össze a megfelelő betegpopulációban, kemény végpontokat alkalmazva (pl. hosszú távú kimenetel, mortalitás, szöveti károsodások). Cél a klinikai előnyök igazolása.	A klinikai vizsgálatok célja elsősorban a referenciakészítménnyel való klinikai egyenértékűség igazolása szenzitív végpontok alapján, egy olyan betegpopulációban, amelyben kimutathatók a klinikai hatást befolyásoló termékspecifikus különbségek.
A pozitív előny-kockázati arányt a tervezett célpopulációban végzett hatásossági és biztonságossági vizsgálatok adatai alapján állapítják meg.	A pozitív előny-kockázati arányt a biohasonlóság igazolása (vagyis az összehasonlító vizsgálatok eredményei) alapján állapítják meg.

Minden gyógyszernek ugyanazon minőségi követelményeknek kell megfelelnie

Az EU területén gyógyszert (ezen belül biohasonló gyógyszereket) fejlesztő cégeknek robusztus adatokkal kell igazolniuk, hogy a gyógyszerkészítményt az elfogadott standardoknak megfelelően állítják elő, és a termék alkalmas a tervezett indikációk szerinti klinikai alkalmazásra (röviden ezt nevezzük gyógyszerminőségi megfelelőségnek).

A gyógyszerminőségi megfelelőséget tanúsító vizsgálatoknak részletes adatokkal kell szolgálniuk az alábbiakról:

- ▶ kémiai szerkezet és egyéb fizikai-kémiai sajátosságok;
- ▶ analitikai tisztaság (a gyártási folyamatból származó szennyezőanyagok jelenlétét ellenőrizni kell, és mennyiségük nem haladhatja meg az előírt határértékeket);

- ▶ biológiai hatás;
- ▶ segédanyagok, alapanyagok;
- ▶ hatóanyag-tartalom, gyógyszerforma;
- ▶ gyártásellenőrzés paraméterei (amelyek biztosítják, hogy a hatóanyag és a késztermék egyaránt megfelel a technikai specifikációban előírt követelményeknek);
- ▶ a hatóanyag és a késztermék stabilitása a lejárati idő végéig, meghatározott tárolási körülmények között.

Összehasonlító vizsgálatok: a biohasonló gyógyszerek fejleszté- sének alappillére

A biohasonló gyógyszerek fejlesztése alapvetően az összehasonlító vizsgálatokra épül, amelyek igazolják a referencia-készítménnyel való biológiai hasonlóságot. Ez a biohasonló és a referencia-gyógyszer átfogó, közvetlen összehasonlítását jelenti (5. ábra).

Az összehasonlítás egy többlépcsős folyamat, amelyet minden készítmény esetén egyedileg definiálnak (5. ábra). Az első lépésben elvégzett összehasonlító minőségi vizsgálatok¹ eredményei alapján meghatározzák, mennyire részletes és milyen jellegű preklinikai (2. lépés) és klinikai vizsgálatokat² (3. lépés) kell elvégezni a fejlesztés következő szakaszában annak érdekében, hogy biztonsággal kimondható legyen, hogy a biohasonló és a referencia-gyógyszer klinikai hatása nem különbözik egymástól.

Az összehasonlíthatóság
a gyógyszer-engedélyezési eljárás jól megalapozott tudományos alapelve: átfogó összehasonlító vizsgálatokkal bizonyítható, hogy két készítmény fizikai-kémiai tulajdonságai és biológiai hatásai nagymértékben hasonlóak.
A biohasonló gyógyszerek engedélyezését alátámasztó összehasonlító klinikai és preklinikai vizsgálatok alapján egyértelműen kimondható, hogy a referenciakészítménnyel összehasonlítva nincsenek olyan különbségek, amelyek befolyásolnák a biohasonló gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát.

1. lépés: Összehasonlító minőségi vizsgálatok

In vitro vizsgálatokkal összehasonlítják a referencia- és a biohasonló gyógyszer fehérjeszerkezetét és biológiai hatásait. Az e célra alkalmazott érzékeny analitikai módszerek alkalmasak a két készítmény közötti legkisebb olyan eltérések kimutatására, amelyek klinikai szempontból már jelentőséggel bírhatnak. Ezek a vizsgálatok jóval érzékenyebben tárják fel a releváns különbségeket, mint a klinikai vizsgálatok, mivel a klinikai vizsgálatok résztvevői között gyakoriak az eltérések (variabilitás). A klinikai hatékonyságot, a biztonságosságot és az immunogenitást potenciálisan érintő különbségeket részletesebben is meg kell vizsgálni (pl. összehasonlító preklinikai és klinikai vizsgálatok keretében – ld. 2. és 3. lépés).

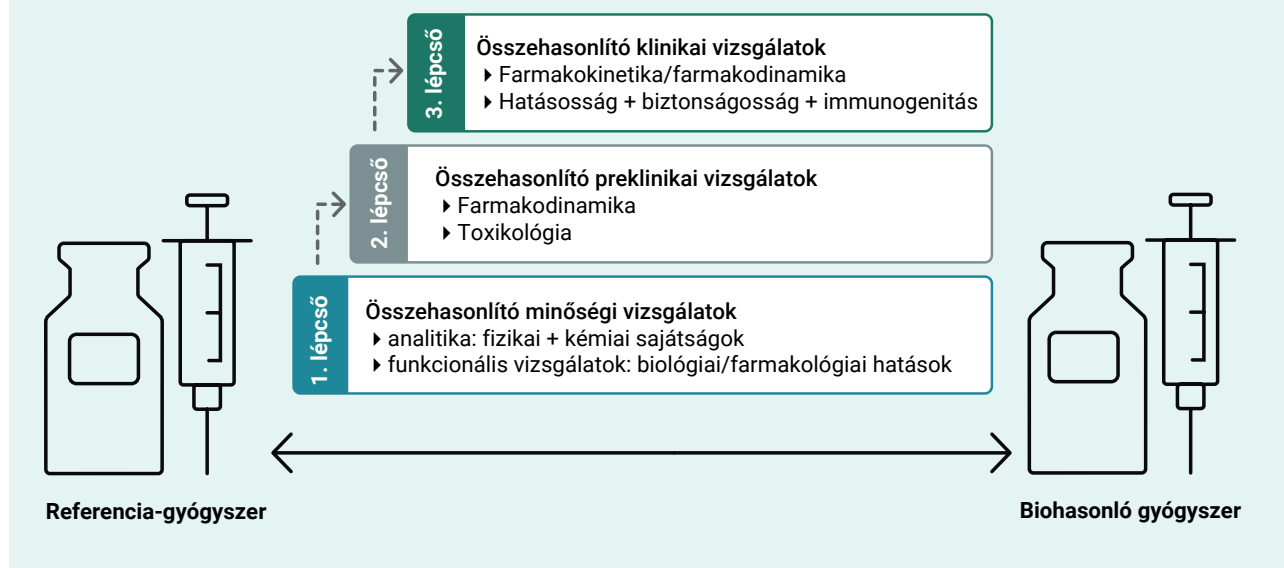
2. lépés: Összehasonlító preklinikai vizsgálatok

Ide tartoznak az *in vitro* farmakodinamikai vizsgálatok, amelyek a hatóanyag receptorális kötődéséről, a fiziológias célpontok aktiválásáról (vagy gátlásáról) és az azonnali sejttétani hatásokról adnak információt. *In vivo* (állatmodelleken végzett) farmakodinamikai vizsgálatot csak akkor kell végezni, ha megfelelő *in vitro* modell nem áll rendelkezésre. *In vivo* toxikológiai vizsgálatokra csak bizonyos esetekben van szükség – például akkor, ha a biohasonló gyógyszer-molekulát új sejttípus vagy új mikroorganizmus felhasználásával állítják elő, vagy ha a gyógyszerforma új, korábban nem alkalmazott segédanyagokat tartalmaz.

3. lépés: Összehasonlító klinikai vizsgálatok

A humán vizsgálatok célja nem a klinikai hatás és a biztonságosság igazolása betegek körében, mivel ez már megtörtént a referencia-gyógyszer esetében. A célzott klinikai vizsgálatok rendeltetése a biohasonlóság igazolása, illetve a korábbi analitikai és funkcionális vizsgálatok még nyitva hagyott kérdéseinek megválaszolása.

5. ábra. A biohasznó gyógyszerek fejlesztése összehasonlító vizsgálatokra épülő, többlépcsős folyamat



A biohasznó gyógyszerek engedélyezése jórészt azokra a tudományos tapasztalatokra támaszkodik, amelyek a referencia-gyógyszer klinikai alkalmazása során gyűltek össze a hatásosságról és a biztonságosságról, ezért a jóváhagyásukhoz kevesebb klinikai vizsgálati adatra van szükség.

Sem tudományos, sem gyógyszer-engedélyezési szempontból nem elvárás a referenciakészítmény teljes klinikai vizsgálati programjának megismétlése, vagyis sem a betegeket, sem az egészséges önkénteseket nem teszik ki felesleges klinikai vizsgálati részvételnek.

5. táblázat. Biotechnológiai eljárással előállított gyógyszerek gyártásmódosítása esetén elvégzendő összehasonlító vizsgálatok

A gyártási folyamat változásának jellege	Várható hatás	Elvégzendő összehasonlító vizsgálatok
1. Kisebb módosítás (pl. érzékenyebb analitikai módszer bevezetése a hatóanyag ellenőrzésére)	Nem érinti a gyógyszerminőséget (nincs hatással a termék specifikációira)	Kisszámú fizikai és kémiai vizsgálat a gyártásmódosítás előtti és utáni sarzsok összehasonlítására
2. Jelentősebb változtatás (pl. a hatóanyag előállításához használt sejttrend-szer megváltoztatása)	Befolyásolhatja a termékspecifikációit, de a hatásosságra és a biztonságosságra várhatóan nincs hatással	Átfogó fizikai-kémiai és <i>in vitro</i> funkcionális vizsgálatok
3. Nagyfokú változás (pl. a gyógyszer-formulálás bizonyos változásai)	Befolyásolhatja a hatásosságot vagy a biztonságosságot	Átfogó fizikai-kémiai és <i>in vitro</i> funkcionális vizsgálatok, szükség esetén preklinikai és klinikai vizsgálatokkal kiegészítve

Összehasonlíthatóság: rutinszerűen alkalmazott tudományos alapelv a már forgalomban lévő gyógyszerek gyártási eljárásának módosításai kapcsán

Az összehasonlíthatóság nem új fogalom a gyógyszer-engedélyezésben, hanem egy jól megalapozott tudományos alapelv, amelyet évtizedek óta alkalmaznak a biotechnológiai eljárással készülő gyógyszerek előállítása kapcsán.^{3,4,5} A gyógyszer életciklusa során többször is módosulhat egy-egy biológiai készítmény gyártási folyamata (pl. a sarzsok méretnövelése esetén). A gyártási eljárás változtatása előtt és után készült gyártási tételek összevetése biztosítja az egyezőséget, vagyis azt, hogy sem a készítmény hatásossága, sem biztonságossága nem változik.

A gyártási eljárás változtatását minden esetben jóvá kell hagynia a gyógyszer-engedélyező hatóságnak. Az, hogy egy biológiai gyógyszer gyártásmódosítása esetén milyen mélységű összehasonlító vizsgálatokat követel meg a hatóság, attól függ, hogy a módosítás várhatóan mennyire befolyásolja a gyógyszer minőségét, biztonságosságát és hatásosságát. A legtöbb esetben elegendőek az analitikai és a funkcionális vizsgálatok, nincs szükség a hatásosságot és a biztonságosságot igazoló klinikai vizsgálatokra (5. táblázat, 1. és 2. pont). Klinikai vizsgálatot csak abban az esetben kell végezni, ha feltételezhető, hogy a eljárásváltoztatás kihat a hatásosságra és a biztonságosságra (5. táblázat, 3. pont).

A forgalomban lévő és széles körben alkalmazott biológiai gyógyszerek többségének gyártási folyamatát jellemzően többször is módosították

az engedélyezésük óta. A változtatások utáni késztermék általában kismértékben eltér az eredetileg jóváhagyott, illetve az engedélyezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálatokban alkalmazott terméktől.

A gyógyszer-engedélyező hatóságok az évek alatt összegyűlt tapasztalatok alapján arra a megállapításra jutottak, hogy az ilyen kisebb módosítások nem érintik sem a biológiai gyógyszer minőségét, sem biztonságosságát, sem hatásosságát.

Az összehasonlító vizsgálatok célja a biohasonlóság és a klinikai hatás/biztonságosság igazolása

A biohasonló és referencia-gyógyszer összevetése részletes összehasonlító vizsgálatok elvégzését jelenti a készítmény biztonságosságát és hatásosságát potenciálisan befolyásoló különbségek feltárására. Ez a megközelítés azonos azzal, ami a biotechnológiai eljárással készülő gyógyszerek gyártási eljárásában eszközölt nagyfokú változások esetén is érvényes (5. táblázat, 3. pont).

A biológiai gyógyszerek klinikai vizsgálatainak nem kell kiterjednie mindazon döntő fontosságú vizsgálatokra, amelyeket a referencia-gyógyszer esetében elvégeztek a humán hatásosság és biztonságosság igazolásához.

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok célja annak igazolása, hogy sem a biztonságosság, sem a hatásosság tekintetében nincs klinikailag releváns különbség a biohasonló és a referencia-gyógyszer között. További célkitűzés a biohasonlóság bizonyítása.

Néhány kulcsfontosságú szempont az összehasonlító klinikai vizsgálatok tervezéséhez:

- ▶ Az összehasonlító vizsgálatok célja az olyan esetleges termékspecifikus különbségek kizárása, amelyek hatással lehetnek a gyógyszer farmakokinetikájára, hatásosságára vagy biztonságosságára, és ezen belül immunogenitására.
- ▶ A farmakokinetikai vizsgálatokat a biohasonló és a referencia-gyógyszer közötti esetleges különbségek feltárására szenzitív, homogén populációban kell elvégezni (egészséges önkéntesek vagy betegek részvételével).

Egészséges önkéntesek csak akkor választhatók, ha ők jelentik az ilyen különbségek detektálására legalkalmasabb populációt, és ha a vizsgálandó gyógyszer toxicitása kizárható.

- ▶ A farmakológiai hatások összevetésére olyan szenzitív végpontot kell választani, amely lehetővé teszi a termékspecifikus különbségek kimutatását.
- ▶ A farmakodinamikai hatásokat mérő végpontok akkor választhatók, ha releváns információt adnak a gyógyszer klinikai hatásáról. A farmakodinamikai végpontok sok esetben a klinikai végpontoknál érzékenyebben jelzik a biohasonló és a referencia-gyógyszer közötti esetleges különbségeket. A farmakodinamikai végpontok általában laboratóriumi vizsgálatokon alapulnak, például:
 - glükózinfúzió sebessége a biohasonló inzulinok glükóz clamp módszerrel végzett összehasonlító vizsgálatában (a HbA_{1c}-érték vagy a diabétesz hosszú távú következményeinek mérése helyett).
 - Abszolút neutrofil granulocita-szám a biohasonló granulocita-kolónia-stimuláló faktor (GCSF) esetében (a súlyos fertőzések gyakoriságának mérése helyett).
 - Az *in vitro* fertilizációs eljárás során nyert oocyták száma a biohasonló folliculusstimuláló hormon (FSH) esetében (a létrejövő terhességek vagy az élve születések számának mérése helyett).
- ▶ Ha nincs megfelelő farmakodinamikai végpont, általában klinikai vizsgálat keretében kell a biohasonló és a referencia-gyógyszer hatásosságát összehasonlítani. A vizsgálatot úgy kell megtervezni, hogy statisztikai ereje megfelelő legyen a különbségek kimutatására; elrendezését tekintve véletlen besorolások, párhuzamos csoportokkal végzett és lehetőleg kettős vak vizsgálat legyen, a hatásosságot mérő végpontokkal. A végpontokat úgy kell megválasztani, hogy lehetőség szerint a gyógyszer farmakológiai hatását mérték, és kevésbé befolyásolják őket a beteg-, illetve betegség-specifikus tényezők.
- ▶ A hatásosság elsődleges végpontjához megfelelő ekvivalenciatartományt kell rendelni. Az ekvivalenciatartományt a referencia-gyógyszer ismert hatásossága és a klinikus megítélése alapján definiálják; specifikus a vizsgált indikációs területre és függ a választott végponttól. Elvárás, hogy jól reprezentálja, mekkora a hatásosság terén észlelhető azon legnagyobb különbség, amely klinikai szempontból még figyelmen kívül hagyható, mert az ebbe a tartományba eső terápiás különbségeket fogják elfogadhatónak tekinteni amiatt, hogy klinikai szempontból nem relevánsak. Az ekvivalenciatartomány kijelölése nem kivételes jellemzője a biohasonló gyógyszerek vizsgálatainak – rutinszerűen alkalmazzák a klinikai vizsgálatokban a különböző kezelési alternatívák összehasonlítására, illetve egyazon gyógyszer különböző gyártási tételei egyezőségének ellenőrzésére, ha a klinikai hatást potenciálisan befolyásoló változtatást eszközölnek a gyártási eljárásban.³

- ▶ Ahogy minden klinikai vizsgálatnak, úgy az összehasonlító vizsgálatoknak is meg kell felelniük a jogszabályi előírásoknak (pl. a Good Clinical Practice követelményeinek).

Számos tényezőtől függ, hogy az engedélyezéshez mennyire részletes klinikai vizsgálatok szükségesek – ezek néhány példáját a 6. táblázatban foglaljuk össze.

Immunogenitás

A biológiai gyógyszerek esetén kötelezően vizsgálni kell az immunogenitást.^{6,7} Ennek oka a fehérjék és az egyéb biológiai gyógyszerek azon jellemző sajátysága, hogy nem kívánt immunreakciót válthatnak ki, ami egyes esetekben súlyos nemkívánatos hatásokat (pl. anafilaxiás reakciót vagy késői

6. táblázat. A biológiai gyógyszer engedélyezéséhez elvégzendő klinikai vizsgálatok számát és jellegét befolyásoló tényezők

Meghatározó tényező	Az elvart adatmennyiség/adattípus különbözőségének okai
A molekulaszerkezet komplexitása, összehasonlító adatok rendelkezésre állása	A jól ismert hatású, egyszerűbb molekulák (pl. filgrastim) esetében, illetve akkor, ha megbízható összehasonlító gyógyszerminőségi adatok állnak rendelkezésre, elegendő lehet egészséges önkéntesek körében végzett farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatokkal összevetni a biohasonló és a referencia-gyógyszer hatásait. A nagyobb molekulák (pl. monoklonális antitestek) esetében általában akkor is követelmény a betegek bevonásával végzett összehasonlító vizsgálat, amelyben hagyományos klinikai végpontok alapján mérik a hatásosságot, ha egyébként rendelkezésre állnak a minőségi megfelelést és az <i>in vitro</i> összehasonlítást megbízhatóan igazoló adatok.
Létezik a hatásossággal korreláló farmakodinamikai végpont	Általában nem követelmény, hogy hagyományos klinikai végpontok alapján mérjék a hatásosságot, ha a farmakodinamikai végpont jól korrelál a klinikai hatással.
Biztonsági aggályok merülnek fel a referencia-gyógyszerrel vagy az adott gyógyszercsoporttal kapcsolatban	A klinikai fejlesztési program (ezen belül a farmakokinetikai és a farmakodinamikai vizsgálatok) során mindvégig gyűjtik a gyógyszer biztonságosságára vonatkozó adatokat. Az elvart adatmennyiség jellemzően a referencia-gyógyszer esetében felmerülő biztonsági aggályok jellegétől és súlyosságától függ. Főszabályként elmondható, hogy a farmakológiai hatáshoz kapcsolódó nemkívánatos hatások várhatóan hasonló gyakorisággal jelentkeznek a biohasonló és a referencia-gyógyszer alkalmazásakor, ha a funkcionális, az analitikai, a farmakokinetikai, a farmakodinamikai és a hatásosságot mérő összehasonlító vizsgálati adatok megbízhatóak.
Immunogenitási potenciál	Az immunogenitási potenciált első lépésben analitikai vizsgálatokkal mérik. Ennek kiegészítéseként általában az immunogenitásról informáló klinikai vizsgálati adatokat is vár a hatás. A potenciális humán immunreakciók tekintetében az állatkísérletes eredmények kevésbé prediktívek.
Az eredmények extrapolálása más indikációs területekre	A biohasonló gyógyszer akkor is engedélyezhető a referencia-gyógyszer jóváhagyott javallataiban, ha a biohasonló készítmény klinikai vizsgálatából származó adatok nem állnak rendelkezésre (a javallatok extrapolálása). Erre akkor van lehetőség, ha az összehasonlító vizsgálatokból származó összes tudományos bizonyíték igazolja a biohasonlóságot, és az extrapolált indikációkhoz kapcsolódó specifikus kérdésekre is megnyugtató választ ad (pl. hatásmechanizmus, az adott javallatra potenciálisan specifikus biztonsági és immunogenitási jellemzők). Az adatok más indikációs területekre történő extrapolálását minden esetben jó minőségű fizikai-kémiai vizsgálatokkal, illetve az összes lehetséges hatásmechanizmus értékelésére alkalmas <i>in vitro</i> vizsgálati adatokkal kell alátámasztani.

típusú túlérzékenységi reakciót) idézhet elő vagy a klinikai hatás csökkenéséhez vezethet.

A biológiai gyógyszerek potenciális immunogenitásával kapcsolatban szem előtt tartandó legfontosabb szempontok

Noha az immunogenitás minden biológiai gyógyszer esetében potenciális aggályként merülhet fel, néhány fontos tényrt szem előtt kell tartani:

Az immunogén potenciál önmagában nem jelent gyógyszerbiztonsági problémát

A immunrendszer fokozott válaszkészségével összefüggő súlyos nemkívánatos reakciók igen ritkák. A biológiai gyógyszerrel szembeni immunválasz legtöbbször nem jár klinikai következményekkel (pl. a gyógyszerrel szemben képződő antitestek csak átmenetileg vannak jelen a keringésben).

Az immunreakciók természete számos tényezőtől függ

Az immunogenitást befolyásolhatják a termékjellemzők (pl. a nem megfelelő tárolási vagy szállítási körülmények miatt bekövetkező fehérjeszerkezeti változások vagy a fehérjeaggregáció jelensége), a kezeléssel kapcsolatos tényezők (pl. sc. vagy iv. beadás, illetve folyamatos vagy intermittáló alkalmazás esetén eltérhet az immunogenitási kockázat), valamint a beteg-, illetve betegség-specifikus jellemzők (pl. életkor, genetikai adottságok, immunállapot, egyidejű egyéb kezelések).

Sem a gyártási eljárás módosítása, sem a gyógyszerelváltás kapcsán nem kell káros következményekkel járó immunreakciókra számítani

Számos biológiai gyógyszer krónikus betegségek hosszú távú kezelésére szolgál, ezért elképzelhető, hogy a beteg által alkalmazott biológiai gyógyszerkészítmény kismértékben változik az idők folyamán.

A tapasztalatok azt mutatják, hogy egy biológiai gyógyszer gyártási eljárásának módosítása kapcsán nem kell káros következményekkel járó immunreakciókra számítani, mivel az összehasonlító vizsgálatok igazolják, hogy az új eljárással készülő gyártási tételek a korábbiakkal azonos minőségűek, és nem tartalmaznak immunreakciót kiváltó szennyeződéset vagy fehérjeaggregátumokat.⁸

Hasonlóképpen, az egymáshoz nagymértékben hasonló biológiai gyógyszerek közötti váltás esetén sem kell káros következményekkel járó immunreakciókra számítani.⁸

Az immunogenitást a forgalomba hozatalt követően is folyamatosan figyelemmel követik

A biológiai gyógyszerek immunogén potenciálját a gyógyszer-engedélyező hatóságok a forgalomba hozatalt követően is folyamatosan figyelemmel követik. Ez azért is különösen fontos, hogy bővebb információt szerezzünk azokról a ritka immunreakciókról, amelyekre csak hosszabb időtávon, nagyszámú beteg kezelése kapcsán derülhet fény.

Biohasonló gyógyszerek engedélyezéséhez megkövetelt immunogenitási adatok

A biológiai gyógyszerek engedélyezéséhez általában követelmény a klinikai vizsgálatok keretében gyűjtött immunogenitási adatok benyújtása az engedélyező hatósághoz. A monoklonális antitestek esetében ez mindig kötelező, mert az ilyen típusú molekulák alkalmazása kapcsán jóval nehezebb megőszolni a nemkívánatos immunreakciók incidenciáját, az immunválasz jellegét és klinikai következményeit. Az immunogén potenciál jellemzésére szolgáló klinikai vizsgálatokban mind a rövid távon előforduló (pl. az infúziós beadással összefüggő reakciók), mind a hosszú távon kialakuló immunreakciókat (pl. késői immunreakciók) nyomon követik.

Az engedélyezéshez szükséges immunogenitási adatok között szerepel az immunreakciók incidenciája, az antitesttiter és a biológiai gyógyszervegyület ellen képződött antitestek keringésbeli jelenlétének időtartama, a neutralizációs vizsgálatok eredményei (mivel a neutralizáló antitestek csökkenthetik a gyógyszer hatását), az észlelt immunreakciók klinikai következményeinek értékelése, valamint a lehetséges immunogenitási kockázatot csökkentő óvintézkedések köre (pl. az immunmediált nemkívánatos hatások kiemelt figyelése vagy kiegészítő kezelés az infúziós reakciók tompítására).

Az engedélyezéshez szükséges adatok mennyisége és jellege számos tényezőtől függ, például:

- ▶ a biológiai gyógyszer típusa, tervezett indikációja.
- ▶ termékjellemzők: az immunogenitási vizsgálatok túlnyomó többségében azt tanulmányozzák, hogy a termékjellemzők terén előforduló különbségek hogyan befolyásolhatják az immunválaszt. Vizsgálandó például a fehérjeszerkezet megváltozása vagy kisebb variabilitása (mikroheterogenitás), illetve a fehérjeaggregátumok esetleges keletkezése a gyógyszerformulálás segédanyagai miatt vagy a csomagolás következtében.
- ▶ az immunogenitással kapcsolatos előzetes ismeretek: a kis immunogén potenciálú biológiai gyógyszerek (pl. a filgrastim) esetében a klinikai vizsgálat kezdetén általában gyakrabban ellenőrzik, majd a vizsgálat lezárulásakor ismét méri a antitestek jelenlétét, a követési idő általában rövid, és a lehetséges kockázatok kezelésére az általános farmakovigilanciai óvintézkedéseket alkalmazzák. Azon gyógyszer-molekulák esetében, amelyek korábbi alkalmazása

kapcsán előfordultak klinikailag releváns immunreakciók (pl. epoetinek), gyakrabban ellenőrzik az esetleges immunválasz felléptét, a vizsgálat hosszabb követési idejű és intenzívebb klinikai monitorozást foglal magában, továbbá a forgalomba hozatalt követően specifikus vizsgálatok elvégzését is előírhatják.

Extrapolálás

Ha egy biohasonló készítmény nagymértékben hasonló a referencia-gyógyszerhez, és egy adott terápiás területen hasonlóan hatásos és biztonságos, mint a referenciakészítmény, akkor a hatásosságra és a biztonságosságra vonatkozó adatok extrapolálhatók a referencia-gyógyszer további indikációira. Ez azt jelenti, hogy bizonyos javallatok engedélyezéséhez a biohasonló gyógyszerrel egyáltalán nem kell vagy elegendő kevesebb klinikai vizsgálatot végezni. A hatásossági és biztonságossági adatok egyéb indikációs területekre való extrapolálását mindig robusztus összehasonlító (minőségi, preklinikai, klinikai) vizsgálatok keretében gyűjtött tudományos bizonyítékok támasztják alá.

Az extrapolálás jól megalapozott, régóta alkalmazott tudományos alapelv⁹ például olyan esetekben, amikor egy többféle javallattal engedélyezett biológiai gyógyszer előállítási folyamatában jelentősebb változtatást eszközölnek (pl. új gyártóhely kialakítása, új gyógyszerformák fejlesztése). E változtatások potenciális hatását a biológiai gyógyszer klinikai viselkedésére összehasonlító vizsgálatok keretében gondosan elemzik (elsősorban gyógyszerminőségi és *in vitro* vizsgálatok). Ha klinikai vizsgálatokra is szükség van, ezek egy meghatározott alkalmazási területre összpontosulnak, majd az így összegyűjtött adatok általában extrapolálhatók az egyéb javallatokra.

Az extrapolálás fogalma nem új keletű: jól megalapozott tudományos alapelv, amelyet rutinszerűen alkalmaznak olyan esetekben, amikor egy többféle javallattal engedélyezett biológiai gyógyszer előállítási folyamatában jelentősebb változtatást eszközölnek. Az esetek többségében a gyógyszer-engedélyező hatóságok

az összehasonlító vizsgálatok eredményei alapján hagyják jóvá a gyártási folyamat módosításait. A klinikai vizsgálatokat nem ismétlik meg az összes jóváhagyott alkalmazási területen.

Az extrapolálás kritériumai

Ahhoz, hogy egy biohasonló gyógyszer esetében a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok extrapolálása alapján engedélyezzenek egy javallatot, fontos mérlegelni a következő szempontokat:

Hatásmechanizmus

Az elsődleges és az extrapolálással engedélyezendő alkalmazási területeken ugyanazon receptor(ok) közvetítésével kell kialakulnia a terápiás hatásnak.

Ha a biológiai gyógyszer hatása összetett hatásmechanizmussal, többféle receptor vagy kötőhely befolyásolása útján alakul ki (ami pl. a monoklonális antitestek esetében gyakori jelenség), nehezen határozható meg, hogy egy-egy indikációs területen az egyes receptorokkal vagy kötőhelyekkel kialakuló interakció milyen mértékben járul hozzá a hatás kialakulásához. Ilyen esetben további vizsgálatokkal (preklinikai vagy klinikai) kell igazolni, hogy a biohasonló és a referencia-gyógyszer hasonlóan viselkedik az extrapolált indikációban.

Releváns betegpopuláció

Átfogó összehasonlító vizsgálatokkal kell igazolni, hogy a biohasonló gyógyszer nagymértékben hasonló a referenciakészítményhez (biztonságosság, hatásosság és immunogenitás tekintetében) valamely kulcsfontosságú alkalmazási területen, egy olyan populációban, amelyben a klinikai hatásban megnyilvánuló potenciális különbségek egyértelműen kimutathatók.

Extrapolálás különböző terápiás területek között

Egy adott terápiás területen (pl. rheumatoid arthritis) gyűjtött hatásossági és biztonságossági adatok nem biztos, hogy közvetlenül vonatkoztathatók egy másik terápiás területre (pl. onkológia), ahol a hatásmechanizmus, az adagolás

és a farmakokinetika eltérő lehet. Ilyen esetben a biohasonló gyógyszerrel további vizsgálatokat kell végezni.

A biztonságra vonatkozó adatok extrapolálása

A biztonságra vonatkozó adatok csak akkor extrapolálhatók más javallatokra, ha egy konkrét terápiás indikációban már megállapítást nyert, hogy a biohasonló gyógyszer biztonsági profilja összevethető a referencia-gyógyszerével. Ha a molekulaszervezeti, a funkcionális, a farmakokinetikai és a farmakodinamikai vizsgálatok a két gyógyszer nagyfokú hasonlóságát igazolják, és a klinikai hatásosság is hasonló, akkor várhatóan a biohasonló gyógyszer farmakológiai hatásaiból adódó nemkívánatos hatások jellege is megegyezik, és gyakoriságuk terén sincs lényeges különbség.

Az immunogenitási adatok extrapolálása

Az immunogenitási adatok extrapolálása nem magától értetődő, ezt minden esetben külön igazolni kell.

Az immunogenitást ugyanis nem kizárólag a készítmény sajátosságai határozzák meg, hanem számos egyéb tényező is befolyásolja – így a beteg adottságai (életkor, immunállapot), a betegség-specifikus jellemzők (társbetegségek, egyidejű egyéb kezelések), illetve a kezeléssel összefüggő tényezők (alkalmazás módja, kezelés időtartama).

.....

A hatásosságra és a biztonságosságra vonatkozó adatok extrapolálásának tudományos alapokon nyugvó kritériumai megbízhatóak – ezt igazolja a biohasonló gyógyszerek több mint egy évtizedes, biztonságos és hatásos

alkalmazása az Európai Unióban.

Az extrapolálás megbízhatóságát a biológiai gyógyszerek gyártási eljárásának módosításaihoz kapcsolódó hatásági értékelés terén szerzett, széles körű tapasztalatok is alátámasztják.

Az esetek túlnyomó többségében nem indokolt a klinikai vizsgálatok megismétlése minden jóváhagyott indikációs területen.

Az orvosok garantáltan megbízhatnak a biológiai gyógyszerek (köztük a biohasonló készítmények) alkalmazásában, azok minden jóváhagyott javallatában, hiszen minden indikációs területen a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján engedélyezik a gyógyszer alkalmazását.

.....

A biohasonló gyógyszerek biztonságossága

Általános tudnivalók a biohasonló gyógyszerek biztonságosságáról

Azóta, hogy 2006-ban az első biohasonló készítmény bekerült a klinikai gyakorlatba, nagyszámú biohasonló készítményt engedélyeztek és alkalmaznak biztonsággal az Európai Unió tagállamaiban.

Az immuntermészetű reakciók kivételével a legtöbb nemkívánatos hatás megjósolható a farmakológiai hatás alapján, és mind a referencia-gyógyszer, mind a biohasonló készítmény alkalmazásakor előfordul (pl. magas haemoglobinszint az epoetinek alkalmazása kapcsán). Mostanáig több mint 25 biohasonló gyógyszert engedélyeztek az EU-ban, amelyek közül egyet sem kellett visszavonni vagy felfüggeszteni a hatásossággal vagy a biztonságossággal kapcsolatban felmerülő aggályok miatt.

Az EU farmakovigilancia-rendszerében az elmúlt 10 év során sem a nemkívánatos hatások jellege, sem azok súlyossága vagy gyakorisága tekintetében nem tártak fel egyetlen releváns különbséget sem a biohasonló gyógyszerek és referenciakészítményeik között.

Minden biológiai gyógyszer – köztük a biohasonló szerek – esetében kötelező a biztonsági monitorozás

Szigorú szabályozási keretrendszer garantálja a betegbiztonságot

Az Európai Unióban jól kidolgozott rendszerben történik minden gyógyszer – köztük a biológiai gyógyszerek – nemkívánatos hatásainak nyomon követése, bejelentése, a dokumen-

tált esetek értékelése, valamint a prevenció intézkedések életbe léptetése. A gyógyszerhatóságok folyamatosan elemzik minden gyógyszer előnykockázati arányát, és szükség esetén megfelelő óvintézkedéseket tesznek a betegek egészségének védelme érdekében (pl. új biztonsági figyelmeztetés kerül be az alkalmazási előíratba vagy korlátozzák a gyógyszer alkalmazását).

Minden biológiai gyógyszer biztonságosságának monitorozása ugyanúgy történik

A biohasonló gyógyszerek biztonságosságának monitorozása ugyanúgy történik, mint bármely más biológiai gyógyszeré.¹⁰ Nincs olyan specifikus követelmény, amely csak a biohasonló készítményekre lenne érvényes.

Kötelező kockázatkezelési tervet készíteni

Az EU területén forgalomba hozatali engedélyt kérelmező cégeknek minden új gyógyszer engedélykérelméhez (így a biológiai gyógyszerekéhez is) kötelező kockázatkezelési tervet (RMP, risk management plan) csatolniuk. Az RMP minden gyógyszer esetén egyedi; tartalmaz egy farmakovigilancia-tervet, valamint a gyógyszer alkalmazásához kapcsolódó lényeges kockázatok feltárására, jellemzésére és a kockázatok minimalizálására szolgáló óvintézkedések leírását. A biohasonló gyógyszerek esetében a kockázatkezelési tervet a referencia-gyógyszerrel szerzett tapasztalatok felhasználásával állítják össze.

Amellett, hogy az alkalmazási előírásban pontosan definiálják a megfelelő gyógyszeralkalmazás feltételeit, az EU területén engedélyezett minden gyógyszer esetén egyéb intézkedéseket is foganatosíthatnak egy-egy specifikus kockázat kezelésére (pl. betegtájékoztató füzetek összeállítása, a betegeket az adott kockázatra figyelmeztető kártyák nyomtatása, betegregiszterek létrehozása). Ha a referencia-gyógyszer esetében bármilyen specifikus intézkedésre sor kerül (pl. betegoktató anyag kiadása), a biohasonló gyógyszer esetében is megfontolandó ugyanaz.

Biztonságossági vizsgálatok a forgalomba hozatalt követően

A forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálatok lehetővé teszik a már ismert kockázatok monitorozását, illetve azon ritka nemkívánatos hatások észlelését, amelyek csak hosszabb időtávon, nagyszámú beteg kezelése kapcsán mutatkoznak meg. Ez az oka annak, hogy az engedélyező hatóságok a forgalomba hozatali engedély kiadásakor kötelezhetik a jogosultat

arra, hogy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatot (PASS, post-authorisation safety study) végezzen. Ez egyben arra is kötelezi a jogtulajdonost, hogy a vizsgálatot regisztrálja a publikus EU PAS regiszterben (http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat szükségességéről minden gyógyszer esetében (így a biohasonló gyógyszerek és referenciakészítményeik esetében is) azonos kritériumok alapján döntenek. Ha egy referenciakészítmény esetén előírják a PASS elvégzését, akkor jellemzően a biohasonló gyógyszer esetében is kötelezővé teszik.

Spontán mellékhatás-jelentések gyűjtése és az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtása

Ahogy minden gyógyszerről, úgy a biohasonló gyógyszerekről is kötelező a gyártó cégnek minden feltételezett mellékhatás-jelentést összegyűjtenie és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR, periodic safety update report) benyújtania az engedélyező hatósághoz. A hatóság áttekinti a gyógyszerbiztonsági jelentést, és ha bármilyen lehetséges nemkívánatos hatás tekintetében figyelemfelhívó bejelentéshalmozódást (safety signal) talál, az eseteket az EMA tudományos testületei értékeli, majd döntenek az esetleges óvintézkedések szükségességéről.

Fokozott felügyelet – a fordított fekete háromszögjelzés

A forgalomba hozatalt követően minden új gyógyszert szigorúan monitorozni kell. A 2011. január 1-je után engedélyezett biológiai gyógyszerek a gyógyszerhatóságok fokozott felügyelete alatt állnak, és így módon kötelezően felkerülnek a 'fokozott felügyelet alatt álló gyógyszerek' listájára. Ez a lista mindazokat az EU-tagországokban engedélyezett gyógyszereket tartalmazza, amelyek biztonságosságát kiemelten figyelik a gyógyszerhatóságok például amiatt, hogy új típusú hatóanyagot tartalmaznak vagy mert kevés a hosszú távú alkalmazással kapcsolatos tapasztalat. Ilyen esetben a forgalomba hozatalt követő első években kiemelt figyelmet fordítanak az esetleges gyógyszerbiztonsági események mielőbbi felismerésére.



A fekete háromszög a fokozott felügyelet alatt álló gyógyszerek szimbóluma. Feltüntetik az alkalmazási előiratban és a beteg-tájékoztatóban is, a következő mondat kíséretében:

„Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll”

A fokozott felügyelet okán a gyógyszerhatóságok kéri az egészségügyi szakembereket és a betegeket is, hogy az új gyógyszerek alkalmazása kapcsán észlelt bármilyen feltételezett nemkívánatos hatást jelentsenek be. Ez teszi lehetővé a gyógyszerbiztonsági események gyors felismerését és elemzését, így értékes kiegészítői a klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalatoknak. Ha egy biológiai gyógyszer (vagy egy biohasonló készítmény) kísérőiratain fekete háromszögjelzés látható, ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy az adott gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban bármilyen biztonsági aggály állna fenn.

A hosszú távú kezeléshez kapcsolódó, illetve a hosszú latenciaidejű nemkívánatos hatások monitorozása

A hosszú távú kezeléshez kapcsolódó, illetve a hosszú latenciaidejű nemkívánatos hatások biztonsági monitorozása ugyanolyan elvek szerint történik a biológiai gyógyszerek, mint a kis molekulájú gyógyszervegyületek esetében. A biológiai gyógyszerek esetében ugyanakkor nehézkes és lassú folyamat lehet a hosszú távon előforduló nemkívánatos hatások észlelése és jellemzése, ha a hatóságok csupán a spontán mellékhatás-bejelentésekre támaszkodnak. Emiatt tehát bizonyos esetekben kiegészítő farmakovigilanciái intézkedéseket is életbe léptetnek (pl. betegregiszterekben való részvétel).

Nyomon követhetőség: a biológiai gyógyszerek védjegyzett név és gyártási szám alapján történő azonosításának fontossága

A biztonsági monitorozás miatt minden biológiai gyógyszer esetében fontos alapkövetelmény a készítmény és az egyes gyártási tételek nyomon követhetősége a klinikai alkalmazás során, illetve a gyógyszerellátási lánc minden egyes pontján,¹⁰ vagyis onnantól, hogy a gyógyszer kikerül a gyártóhelyről, a nagy- és kiskereskedelmi pontok közötti mozgáson át egészen a betegig.

Az EU-szabályozás értelmében minden gyógyszert védjegyzett márkanéven engedélyeznek (terméknév vagy gyári név), és feltüntetik a hatóanyag nevét is (a WHO által kidolgozott nevezéktan szerinti nemzetközi szabadnév, röviden INN).

Az EU területén forgalomba kerülő biológiai gyógyszerek pontos beazonosíthatósága és nyomon követése érdekében minden gyógyszert a védjegyzett név és a gyártási szám alapján kell nyilvántartani. Kiemelt jelentősége van ennek azokban az esetekben, amikor azonos INN névvel több készítmény van forgalomban. Ez a kettős azonosítás biztosítja, hogy a mellékhatás-bejelentésre vonatkozó uniós követelményekkel összhangban minden egyes gyógyszer pontosan beazonosítható legyen, ha bármilyen termékspecifikus gyógyszerbiztonsági (vagy immunogenitási) aggály merül fel az alkalmazás során.

Az egészségügyi szakembereknek meghatározó szerepük van abban, hogy minél részletesebb információkat gyűjtsünk egy gyógyszer biztonsági profiljáról a klinikai alkalmazás során. A biológiai gyógyszerek engedélyezése a megfelelő biztonsági profil igazolásán alapul, és alkalmazásuknak az alkalmazási előírás és a betegájékoztató iránymutatása szerint kell történnie. Az egészségügyi szakembereknek jelenteniük kell a biológiai gyógyszer alkalmazása során észlelt, feltételezett nemkívánatos hatásokat, figyelve arra, hogy az alkalmazott készítmény védjegyzett neve mellett a gyártási számot is pontosan adják meg a bejelentés során. Lényeges, hogy a biohasonló készítmények alkalmazásához kapcsolódó minden feltételezett nemkívánatos hatást jelentsenek, még akkor is, ha az adott esemény már szerepel a referencia-gyógyszer alkalmazási előírásában.

A védjegyzett név, a hatóanyag INN neve és a gyártási szám megtalálható a gyógyszer csomagolásán. A biológiai gyógyszerek alkalmazási előírásában külön felhívják az egészségügyi szakemberek figyelmét arra, hogy a kezelt betegek egészségügyi dokumentációjában egyértelműen tüntessék fel a gyógyszer nevét és gyártási számát.

Hogyan segíthetik az egészségügyi szakemberek a biológiai gyógyszerekhez kapcsolódó farmakovigilancia-tevékenységet?

► Fontos, hogy az alkalmazásra kerülő készítmény nevét és gyártási számát a betegellátás minden szintjén – így a betegnek való kiadáskor, illetve a betegnek való beadáskor is – pontosan nyilvántartsák.

► Biológiai gyógyszert védjegyzett néven kell rendelni.

► Feltételezett nemkívánatos hatás bejelentése esetén – a helyi gyakorlattal és a nemzeti szabályozással összhangban – feltétlenül meg kell adni a gyanúsított készítmény nevét és gyártási számát.

► Ha a biológiai gyógyszert közforgalmú patikában adják ki a betegnek, a gyógyszerhez külön igazolást kell mellékelni, amely tartalmazza a készítmény nevét és gyártási számát.

► Ha azonos hatóanyagú biológiai készítmények között gyógyszerváltás történik, a kezelésmódosítás előtt és után alkalmazott termék nevét és gyártási számát egyaránt dokumentálni kell.

► A nemkívánatos hatások bejelentéséről bővebb tájékoztatást a nemzetileg illetékes gyógyszerhatóság ad.

Az alkalmazási előirat információ-tartalma és az EMA értékelő jelentése biológiai gyógyszerek esetében

A gyógyszerrendelés útmutatója: az alkalmazási előírás (SmPC)

Az Európai Unióban engedélyezett gyógyszerek alkalmazási előiratai útmutatást adnak a gyógyszerrendelésre és a kezeléshez kapcsolódó beteg tájékoztatásra vonatkozóan.

Az alkalmazási előirat 5.1. pontja (farmakodinámiai tulajdonságok) a következő tájékoztatást tartalmazza a biohasonló gyógyszerekről:

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

Az EU területén engedélyezett biohasonló gyógyszerek alkalmazási előírása összhangban áll a referencia-gyógyszerével. A biohasonló készítmény alkalmazási előiratában a referencia-gyógyszer védjegyzett neve helyett a hatóanyag nevét (INN) tüntetik fel. A biohasonló gyógyszerrel elvégzett vizsgálatok részletes ismertetése és a referencia-gyógyszer védjegyzett neve megtalálható az EMA értékelő jelentésében, amely az EMA honlapján érhető el.

Egy biohasonló gyógyszer engedélyezhető a referencia-gyógyszer összes jóváhagyott javallatában, de a kérelmező cég dönthet úgy is, hogy csak a referencia-gyógyszer javallati körének egy részében engedélyezteti termékét. **Gyógyszerrendelés esetén éppen ezért ellenőrizni kell, hogy az adott alkalmazási terület szerepel-e a kiválasztott biohasonló készítmény engedélyezett indikációi körében.**

Ha a kérelmező cég csak a referencia-gyógyszer bizonyos javallataiban engedélyezteti a termékét, a kimaradó indikációs területekre vonatkozó hatásossági adatok nem kerülnek be a biohasonló gyógyszer alkalmazási előiratába, a biztonságossági adatokat azonban teljes körűen szerepeltetik.

A biohasonlóságot igazoló adatok az EMA értékelő jelentésében érhetőek el

Az Európai Gyógyszerügynökség közreműködésével engedélyezett gyógyszerekről (köztük a biohasonló készítményekről is) az EMA ún. európai nyilvános értékelő jelentést (EPAR, European public assessment report) ad ki. A gyógyszer hivatalos kísérőiratai (alkalmazási előírás, címkeszöveg, beteg tájékoztató) mellett az EPAR-dokumentumok részét képezik az engedélyezést megelőző tudományos értékelésről készült jelentés, valamint a jelentősebb változtatásokhoz (pl. javallatbővítés) kapcsolódó értékelő jelentések is.

Az egyes biohasonló gyógyszerek fejlesztésével kapcsolatos részletek, illetve a biohasonlóságot igazoló összehasonlító vizsgálatok részletes leírása az értékelő jelentések része. Az EPAR tartalmazza tehát az analitikai és a funkcionális hasonlóságra, a farmakokinetikára és a klinikai hasonlóságra, valamint az immunogenitásra vonatkozó részletes információkat, illetve a megfelelő esetekben az adatok extrapolálásának tudományos hátterét.

Az EMA közreműködésével 2017 áprilisáig több mint 25 biohasonló gyógyszerkészítményt engedélyeztek az Európai Unióban. Ezek értékelő jelentései elérhetők az EMA honlapján, az adott gyógyszer aloldalán megtalálható értékeléstörténet (assessment history) fülön.

A biohasonló gyógyszerek hozzáférhetőségének jelentősége



Ha egy biológiai gyógyszer (referencia-gyógyszer) szabadalmi védettsége lejár (általában 10 évvel az engedélyezés után), forgalomba kerülhetnek az engedélyezett biohasonló készítmények. A biohasonló készítmények általában olcsóbbak a referencia-gyógyszernél, így kisebb anyagi terhet rónak az EU-országok egészségügyi ellátórendszereire. Az alacsonyabb ár részben azzal magyarázható, hogy a biohasonló gyógyszerek fejlesztése a referenciakészítménnyel szerzett tudományos tapasztalatokra alapozott, optimalizált program szerint zajlik, vagyis a biohasonló szerek esetében kiküszöbölhető számos preklinikai és klinikai vizsgálat újbóli elvégzése. Emellett a gyártók piaci versenye is fontos tényező a kedvezőbb ár hátterében.

Az elmúlt 10 év tapasztalatai¹¹ azt jelzik, hogy a biohasonlók versenye előnyös lehet az EU-országok egészségügyi ellátórendszere számára, hiszen ha többféle terápiás alternatíva áll rendelkezésre, akkor nagy valószínűséggel javul a betegek igazoltan jó minőségű biológiai gyógyszerekhez való hozzáférése.

Felcserélhetőség, gyógyszerváltás, helyettesíthetőség: az EMA és a tagállami gyógyszerhatóságok felelőssége

Definíciók

Fontos, hogy az egészségügyi szakemberek tisztában legyenek azzal, mit jelent a felcserélhetőség és a helyettesíthetőség a biohasznós és a referencia-gyógyszer esetében, az EU-tagállamok betegellátási gyakorlatában.

A **felcserélhetőség** azt jelenti, hogy egy adott gyógyszerről tetszőlegesen váltani lehet egy másikra, amely várhatóan azonos klinikai hatást biztosít. Eszerint a referencia-gyógyszer felcserélhető a biohasznósra (vagy fordítva), illetve egyik biohasznós készítményről váltani lehet bármelyik másikra. A felcserélés módjai:

- ▶ **gyógyszerváltás**, ha a gyógyszert rendelő orvos azonos terápiás célra az aktuálisan alkalmazott gyógyszer helyett egy másikat ír fel.
- ▶ **helyettesítés** (automatikus!), ha az expedáló gyógyszerész a vényen szereplő gyógyszerrel ekvivalens, azzal felcserélhető gyógyszert ad ki a betegnek, a gyógyszert rendelő orvossal való konzultáció nélkül. A gyógyszerértékesítési gyakorlat része.

Az EMA és a tagállami gyógyszerhatóságok felelőssége

Az EMA általi tudományos értékelésnek nem része, hogy ajánlást fogalmazzanak meg arra vonatkozóan, felcserélhető-e egymással a biohasznós és a referencia-gyógyszer, azaz, hogy a referenciakészítmény felváltható vagy helyettesíthető-e a biohasznós készítménnyel.

A referenciakészítmény és a biohasznós gyógyszer egymás közötti felcserélhetőségéről és egymással való helyettesíthetőségéről a nemzeti gyógyszerhatóságok döntenek. Döntéshozatalukat segítheti az EMA tudományos bizottságai által elvégzett tudományos értékelés, amelynek dokumentációja elérhető az EMA honlapján.

Az EU tagállamaiban nemzeti hatáskörbe tartozik a gyógyszerrendelési gyakorlatra vonatkozó szabályok és ajánlások

kidolgozása. A gyógyszerrendelés jogi keretrendszerét, az erre vonatkozó szabályozást, irányelveket és ajánlásokat a jogilag illetékes hatóságok definiálják. Mint bármilyen más gyógyszer, úgy a biológiai (biohasznós) készítmények rendelése esetén is kiemelten fontos az orvos körütekintő gyógyszerválasztása, a beteg kórtörténetének figyelembe vételével.

A gyógyszerrendelés és a felcserélhetőség gyakorlati kérdéseivel az adott EU-országban illetékes gyógyszerhatósághoz lehet fordulni (az illetékes nemzeti gyógyszerhatóságok listája megtalálható az EMA honlapján).

A biológiai gyógyszerkészítmények közötti váltást feltétlenül előzze meg a kezelőorvos és a beteg közötti párbeszéd a gyógyszerváltás mérlegelendő aspektusairól. Emellett a biológiai gyógyszerek rendelésére és alkalmazására vonatkozó nemzeti szabályozást is figyelembe kell venni.

Betegtájékoztató, betegedukáció a biológiai gyógyszerekről



Ha a beteg részéről felmerül a kérdés, hogy az adott biológiai készítmény biohasonló gyógyszernek minősül-e, az orvos/gyógyszerész az alkalmazási előírás 5.1. pontjában talál erre vonatkozólag információt. A betegtájékoztató szövegezésében nem szerepel a biohasonló kifejezés, hiszen a betegeknek szóló tájékoztatás a gyógyszer megfelelő alkalmazásra vonatkozó információkat tartalmazza, a biohasonlóság fogalma pedig a gyógyszerfejlesztés útját jelöli, és nem kapcsolódik a készítmény alkalmazásához.

Ha a beteget kórházi-klinikai körülmények között kezelik biohasonló készítménnyel, és az illető szeretne bővebb tájékoztatást kapni az alkalmazott biohasonló gyógyszerről, joga van elkérni a betegtájékoztatót az őt ellátó egészségügyi szakemberektől vagy letöltheti azt az EMA honlapjáról.

Ha a beteg az iránt érdeklődik, hogy mit jelent a biohasonló gyógyszer kifejezés, és hogyan garantálják e gyógyszerek hatássosságát és biztonságosságát, az Európai Bizottság honlapján kérdések-válaszok formájában, a laikusok számára könnyen érthető megfogalmazásban találhat erre vonatkozólag információt.¹²

Amikor az EMA jóváhagyja egy új gyógyszer forgalomba hozatali engedélykérelmét, weboldalán a laikusoknak szóló rövid összefoglalót is közzétesz arról, mi indokolja a gyógyszer engedélyezését az Európai Unióban. A kérdések-válaszok formájában összeállított összefoglalók (EPAR-összefoglaló a nyilvánosság számára) az unió minden hivatalos nyelvén elérhetők az EMA honlapján, az adott gyógyszer aloldalán. A biohasonló gyógyszerek EPAR-összefoglalói megtalálhatók az EMA honlapjának kereső funkciója segítségével, a keresett gyógyszer nevének beírásával, vagy kiválaszthatók az EMA weboldalán naprakészen frissített listából, amely az EU-ban engedélyezett összes biohasonló készítmény EPAR-összefoglalóját tartalmazza.

Több nemzeti gyógyszerhatóság külön is ad tájékoztatást a biohasonló gyógyszerekről, nemzeti nyelven.

Az EU hatása a biohasonló gyógyszer- szerek fejlesztésének és engedélye- zésének világszintű szabályozására

A biohasonló gyógyszerek engedélyezésére kidolgozott európai uniós szabályozás világviszonylatban formálta a biohasonló készítmények fejlesztését azáltal, hogy lefektette azokat az alapelveket, amelyek mentén a világ más jól szabályozott régióiban is történik a biohasonló készítmények fejlesztése.

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalának (FDA, US Food and Drug Administration) gyakorlatában ugyanolyan tudományos alapelveken nyugszik a biohasonló készítmények engedélyezése, mint az EU-ban, a konkrétan benyújtandó adatok tekintetében azonban lehetnek eltérések, ami a két földrajzi régió jogszabályi keretrendszerének különbözőségéből fakad. Más nemzetközi gyógyszerügyi hatóságok – mint például az ausztrál TGA – közvetlenül átvették a biohasonló gyógyszerek fejlesztésére és engedélyezésére vonatkozó európai uniós jogszabályokban lefektetett alapelveket.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) saját irányelvgyűjteményt dolgozott ki a biohasonló gyógyszerekre (hasonló biológiai terápiás készítmények; angolul: similar biotherapeutic products, röviden SBP) és a monoklonális antitestekre vonatkozóan azzal a céllal, hogy világszerte útmutatást adjon a gyógyszer-engedélyező hatóságoknak. A WHO irányelvgyűjteményébe sokat beépítettek az uniós irányelvekben szereplő – az EMA és tudományos bizottságai által kidolgozott – tudományos alapelvek közül, ami nem véletlen, hiszen az EU szakértői szorosan együttműködtek a WHO-val az irányelvgyűjtemény összeállításakor.

Az EMA folyamatosan megosztja a biohasonló gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban összegyűlt tapasztalatokat a világ más országainak gyógyszerügyi hatóságaival, és számos nemzetközi fórum (pl. az International Pharmaceutical Regulators Forum – a gyógyszer-engedélyező hatóságok nemzetközi fóruma) munkájában is részt vesz.





1. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed on 6 March 2017.
2. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accessed on 6 March 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-7.
4. European Medicines Agency: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Accessed on 6 March 2017.
5. European Medicines Agency: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Accessed on 6 March 2017.
6. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Accessed on 6 March 2017.
7. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Accessed on 6 March 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-6.
10. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Accessed on 14 March 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Accessed on 10 April 2017.
12. European Commission: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9066. Accessed on 6 March 2017.



Rövidítések

BMWP	Biohasonló gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoport (Biosimilar Working Party – az EMA egyik munkacsoportja; tagjai a biohasonló gyógyszerek területén kiemelten jártas szakértők az EU-tagországo k ból)	PASS	Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (Post-authorisation safety study)
CHMP	Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerkészítmények Bizottsága (CHMP, Committee for Human Medicinal Products – az EMA egyik tudományos bizottsága; tagjai az EU-tagországo k ból válogatott szakértők, akik a gyógyszer-engedélyezési kérelmek áttekintése és értékelése alapján javaslatot tesznek a forgalomba hozatal engedélyezésére)	PRAC	Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee – az EMA gyógyszerbiztonsággal foglalkozó tudományos bizottsága; tagjai az EU-tagországo k ból válogatott szakértők)
DNS	Dezoxiribonukleinsav	PSUR	Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (Periodic safety update report)
EMA	Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)	RMP	Kockázatkezelési terv (Risk management plan)
EPAR	Európai nyilvános értékelő jelentés (European public assessment report)	SBP	Hasonló biológiai terápiás készítmények (Similar biotherapeutic products – a biohasonló gyógyszerek WHO-terminológia szerinti elnevezése)
EU PAS Register	Az EU területén forgalomban lévő gyógyszerek engedélyezést követő vizsgálatainak regisztere (EU post-authorisation study register)	SmPC	Alkalmazási előirat (Summary of product characteristics – a gyógyszerrendelés hivatalos irányadó dokumentuma)
FDA	Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (US FDA, Food and Drug Administration – az USA gyógyszer-engedélyező hatósága)	TGA	Therapeutic Goods Administration (az ausztrál gyógyszer-engedélyező hatóság)
GMP	Helyes gyógyszergyártási gyakorlat (Good manufacturing practice)	WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)
INN	Nemzetközi szabadnév (International nonproprietary name)		

Szószedet*

Bioekvivalencia

Bioekvivalencia akkor állapítható meg, ha két gyógyszerből hasonló körülmények között ugyanaz a hatóanyag, ugyanolyan sebességgel és ugyanolyan mennyiségben szabadul fel a szervezetben.

Biohasonlóság

A referenciakészítménnyel való nagyfokú hasonlóság igazolása a kémiai szerkezet, a biológiai hatás és a hatékonyság, a biztonságosság és az immunogén potenciál tekintetében. A biohasonlóság igazolása részletes összehasonlító vizsgálatokkal történik.

Biotechnológia

Biológiai rendszereket, élő organizmusokat vagy élő organizmusokból származó mintákat (pl. gének, enzimek) használó eljárás egy specifikus termék előállítására. A biotechnológiai eljárással készülő gyógyszereket sok esetben úgy állítják elő, hogy a kívánt fehérje termelését kódoló gént beültetik a felhasználandó sejtekbe.

Centralizált gyógyszer-engedélyezési eljárás

A gyógyszer-engedélyezési eljárások egyik típusa, amely során egyetlen engedélykérelem benyújtásával és egyetlen értékelési eljárás útján az EU minden tagállamára érvényes forgalomba hozatali engedély szerezhető egy adott gyógyszerre. Bizonyos gyógyszertípusokat kötelező centrális eljárás keretében engedélyeztetni – ide tartozik minden olyan gyógyszer, amely biotechnológiai eljárással készül, továbbá meghatározott terápiás területek (pl. daganatos, neurodegeneratív és autoimmun betegségek) gyógyszerei.

Extrapolálás

A biohasonló gyógyszer adott terápiás területen végzett klinikai vizsgálataiban gyűjtött hatásossági és biztonságossági adatok kiterjesztése a referenciakészítmény egyéb engedélyezett javallataira.

Farmakodinamikai vizsgálatok

A gyógyszer humán szervezeti biokémiai és fiziológiai hatásainak (beleértve a hatásmechanizmust) jellemzésére irányuló vizsgálatok összessége.

Farmakokinetikai vizsgálatok

A gyógyszer humán szervezeti sorsának (felszívódás, megoszlás, biotranszformáció, kiválasztás) jellemzésére irányuló vizsgálatok összessége.

Farmakovigilancia

A forgalomban lévő gyógyszerek nemkívánatos (és egyéb) hatásainak észlelésére és értékelésére irányuló tevékenységek összessége.

Felcserélhetőség

Azt jelenti, hogy egy adott gyógyszerrel tetszőlegesen váltani lehet egy másikra, amely várhatóan azonos klinikai hatást biztosít.

Glikoziláció

A fehérjeváz szintézisét követően létrejövő molekulaszerkezeti módosulás, amely során szénhidrát (cukor) oldalláncok épülnek be a molekulába. A fehérje biológiai hatása függ a cukorláncok mennyiségétől és típusától.

Gyógyszermolekula elleni antitest(ek) (ADA, anti-drug antibody)

Az immunrendszer által valamely gyógyszermolekula (elsősorban nagy molekulák – pl. fehérjék) ellen termelt antitest(ek). A gyógyszermolekula elleni antitestek termelődése csökkentheti a készítmény hatásosságát vagy immunreakciókat válthat ki.

Gyógyszerváltás

A gyógyszert rendelő orvos azon döntése, hogy azonos terápiás célra az aktuálisan alkalmazott gyógyszer helyett egy másikat ír fel.

Helyettesítés

A vényen szereplő gyógyszerrel ekvivalens, azzal felcserélhető gyógyszer kiadása a betegnek, a gyógyszert rendelő orvossal való konzultáció nélkül. A gyógyszerértékelési gyakorlat része.

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés

Az EU-ban gyógyszert forgalmazó cégek által az engedélyezett hatóságokhoz meghatározott gyakorisággal (pl. félévente) benyújtandó jelentés, amely tartalmazza a feltételezett nemkívánatos hatásokkal kapcsolatos új bejelentéseket.

Mikroheterogenitás

A biológiai úton előállított vegyületek kisfokú molekuláris változékonysága, amely az előállításukhoz használt biológiai rendszerek természetes variabilitására és a gyártási eljárás kismértékű eltéréseire vezethető vissza.

Nemkívánatos hatás(ok)

Gyógyszeralkalmazást követően jelentkező nemkívánatos esemény. Feltételezett nemkívánatos hatásnak azok az események tekinthetők, amelyeket a gyógyszerhatóságok felé bejelentenek, ezek azonban nem feltétlenül függenek össze a gyógyszeres kezeléssel.

Nemzetközi szabadnév

A kémiai vegyületeket egyértelműen azonosító elnevezés (angolul International Nonproprietary Name, röviden INN). A nemzetközi szabadnevek világviszonylatban elfogadott és köztulajdonban álló listáját a WHO kezeli.

*A kiadványban, illetve a szószedet részben szereplő definíciók nem hatósági definíciók, csupán magyarázatok.

Összehasonlíthatóság

A biohasonló és a referencia-gyógyszer közvetlen összehasonlítása a jelentősebb szerkezeti és funkcionális különbségek kizárására. Ezt a tudományos alapelvet rutinszerűen alkalmazzák a biotechnológiai eljárással készülő gyógyszerek előállítási folyamatának módosításai esetén, így igazolva, hogy a változtatás(ok) sem a biztonságosságra, sem a hatásosságra nincsen(ek) befolyással.

Poszttranszlációs módosulások

A fehérjévéz kialakulását követő molekulaszervezeti változások, amely során különféle molekulák vagy oldalláncok (pl. foszfátcsoport, szénhidrát- [cukor-] láncok) kapcsolódnak a fehérjéhez.

Referencia-gyógyszer

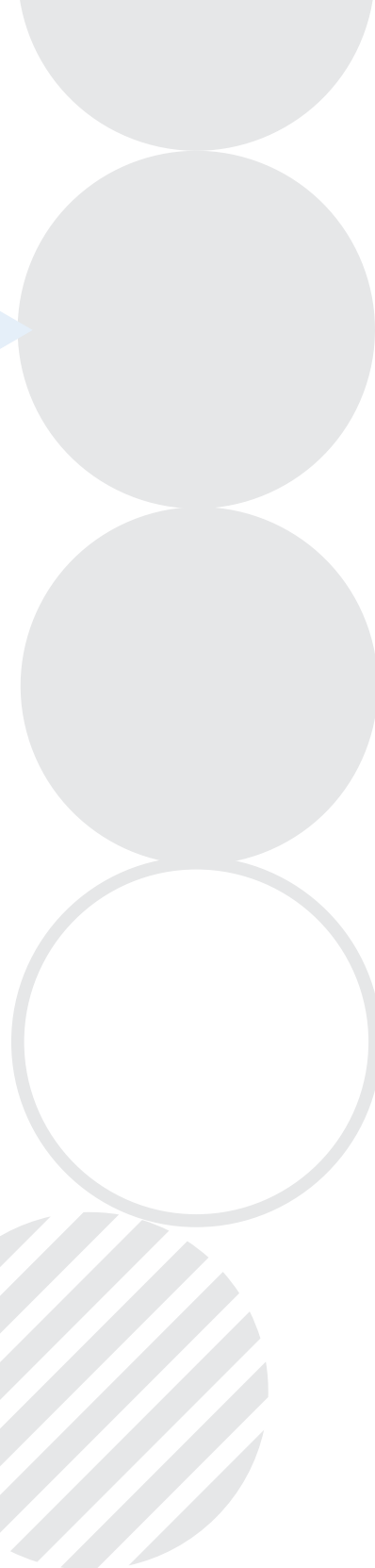
Az EU-ban már engedélyezett biológiai gyógyszer, amelyet a biohasonló készítményt fejlesztő cég referenciaként választ a minőségi, a biztonságossági és a hatásossági jellemzők közvetlen összehasonlító vizsgálataihoz.

Rekombináns DNS-technológia

DNS-szekvenciák (DNS-szakaszok) kombinálását magában foglaló, és így a természetben elő nem forduló DNS-t létrehozó eljárás (pl. adott terápiás fehérje termelését kódoló gén beépítése a DNS-láncba).

Specifikációk

A hatóanyag vagy a késztermék lényeges minőségi standardjainak megfelelési határértékei.





OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
1051 Budapest, Zrínyi u. 3. | Tel.: +36 1 886 9300, Fax: +36 1 886 9460 | Levélcím: 1372 Postafiók 450.
ogyei@ogyei.gov.hu | www.ogyei.gov.hu