

ŠTO BI LIJEČNICI TREBALI ZNATI O BIOLOŠKI SLIČNIM LIJEKOVIMA?

Kes, Petar; Mesar, Ines; Bašić-Jukić, Nikolina; Rački, Sanjin

Source / Izvornik: **Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, 2014, 68, 201 - 205**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:040690>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



ŠTO BI LIJEČNICI TREBALI ZNATI O BIOLOŠKI SLIČNIM LIJEKOVIMA?

PETAR KES, INES MESAR, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ i SANJIN RAČKI¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Interna klinika, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb i ¹Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, Hrvatska

Biološki lijek je lijek koji sadrži jednu ili više djelatnih tvari proizvedenih ili izlučenih iz biološkog izvora. Neki od njih mogu biti od ranije prisutni u ljudskom tijelu, primjeri čega uključuju proteine kao što su inzulin, hormon rasta ili eritropoetin. Biološki sličnim lijekom nazivamo onaj medicinski proizvod koji je kopija originalnog odobrenog lijeka kojemu je istekao patent. Za biološki slične lijekove vrijede stroga pravila: 1. Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i učinkovitosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza; 2. Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezane s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom; 3. Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova; 4. Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.

Ključne riječi: biološki lijek, biološki slični lijek, učinkovitost, sigurnost

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Interna klinika
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kespetar@net.hr

UVOD

Biotehnologija u zdravstvu se izuzetno brzo razvija. Ova grana farmaceutske industrije može odigrati bitnu ulogu u kreiranju zdravstvene zaštite pojedinca i liječenju do sada smrtonosnih bolesti. Između ostalog, biološkim lijekovima se danas liječe reumatoidni artritis, juvenilni artritis, ankilozirajući spondilitis, psoriatični artritis, psorijaza, Crohnova bolest, uveitis, astma, šećerna bolest, kronično popuštanje srca, multipla skleroza i neke druge bolesti. U kliničkim istraživanjima ispituje se djelovanje monoklonalnih protutijela na limfome, leukemiju, melanome i tumore različitih organskih sustava. U sljedećem desetljeću, ako ne i ranije, od bioloških lijekova se očekuje da postanu najvažnija ekonomska i terapijska sastavnica farmaceutskog tržišta. Prema procjenama, do 2016. god. 8 od prvih 10 rangiranih farmaceutskih proizvoda biti će monoklonalna protutijela ili rekombinirani lijekovi.

Biološki sličnim nazivamo onaj medicinski proizvod koji je kopija originalnog odobrenog lijeka kojemu je

istekao patent. Bioslični lijekovi mogu se odobravati od 2005. godine. U Europskoj uniji odobreno je nekoliko biološki sličnih lijekova, a među njima su somatotropini, filgrastimi i epoetini. Trenutno su u izradi smjernice o kliničkom i predkliničkom programu razvoja biološki sličnih lijekova. U Sjedinjenim Američkim Državama nedavno su objavljene smjernice o specifičnom postupku odobrenja biološki sličnih lijekova za kliničku upotrebu. Osnovana je i radna skupina EMA-e u suradnji sa američkim FDA da bi se osigurao globalni razvoj biološki sličnih lijekova. U Europi postupak prihvaćanja biološki sličnih lijekova puno je sporiji od očekivanog čemu vjerojatno doprinosi strah od neučinkovitosti i sigurnosti u odnosu na originalan lijek kako od liječnika tako i od bolesnika (1). Ulaskom Hrvatske u Europsku uniju i na našem su se tržištu pojavili biološki slični lijekovi što su pozdravili Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) i Ministarstvo zdravlja budući da su njihove cijene niže i do 30 %. Kako je riječ o kategoriji posebno skupih lijekova koji se bolesnicima daju u bolnicama, isti se nabavljaju

putem javnog natječaja. Zbog nižih cijena može se očekivati uporaba sve većeg broja biološki sličnih lijekova.

BIOSLIČNI LIJEKOVI - POSEBNOSTI

Biološki lijek je lijek koji sadrži jednu ili više djelatnih tvari proizvedenih ili izlučenih iz biološkog izvora. Neki od njih mogu biti od ranije prisutni u ljudskom tijelu, primjeri čega uključuju proteine kao što su inzulin, hormon rasta ili eritropoetin. Djelatne tvari bioloških lijekova su veće i složenije od onih za nebiološke lijekove. Jedino živi organizmi mogu proizvesti takvu složenost. Njihova složenost kao i način proizvodnje mogu dovesti do određenih razlika u molekulama iste djelatne tvari, posebice u različitim serijama lijeka.

Biološki sličan lijek je biološki lijek koji je razvijen da bi bio sličan nekom postojećem biološkom lijeku ("referentni lijek") (2). Biološki slični lijekovi nisu isto što i generički lijekovi, koji imaju jednostavnije kemijske strukture te se smatraju istovjetnima svojim referentnim lijekovima. Djelatna tvar biološki sličnog lijeka i njegova referentnog lijeka u osnovi je ista biološka tvar, premda mogu postojati manje razlike zbog njihove složene prirode i postupka proizvodnje. Kao i referentni lijek, i biološki sličan lijek ima određeni stupanj prirodne varijabilnosti. Kod odobrenja se potvrđuje da varijabilnost i razlike između samog lijeka i njegova referentnog lijeka ne utječu na njegovu sigurnost ili učinkovitost. Za *generik* je dovoljna kemijska identifikacija te dokaz o sličnom farmakokinetičkom profilu odnosno bioekvivalenciji u odnosu na originator. Za razliku od generika, biološki slični lijekovi moraju biti podvrgnuti daleko složenijoj usporedbi s referentnim proizvodom da bi se sa sigurnošću utvrdila njegova kemijska i biološka svojstva, učinkovitost i sigurnost. Važno je naglasiti da je postupak kontrole za biološki slične lijekove gotovo jednak onom koji se provodi prilikom promjena u proizvodnji referentnog lijeka a za koji smjernice i iskustvo u proizvodnji već postoje. No s obzirom da će biološki sličan lijek proizvoditi drugi proizvođač dokazivanje biološke sličnosti je ponekad i mnogo zahtjevnije u odnosu na referentni lijek prilikom promjena u postupku proizvodnje (3).

Odobreni biološki slični lijek obično se koristi u istoj dozi za liječenje istih bolesti. Ako postoje posebna ograničenja koje je potrebno uzeti u obzir kod uzimanja referentnog lijeka isto se obično primjenjuje i na biološki sličan lijek. U cilju razvoja biološki sličnih lijekova nije bolesnikova dobrobit s obzirom da je ona već ostvarena originalnim lijekom, već je cilj dokazati visoku razinu sličnosti i sigurnosti u odnosu na referentni proizvod (4).

Biološki slični lijekovi obično se odobravaju nekoliko godina nakon odobrenja referentnog lijeka. U tom razdoblju referentni lijek koristi razdoblje zaštite, tijekom kojega se ne mogu odobravati bioslični lijekovi. Nadležno regulatorno tijelo primjenjuje stroge kriterije u svojoj ocjeni ispitivanja gdje se uspoređuje kakvoća, sigurnost i učinkovitost dvaju lijekova. Ispitivanja kakvoće uključuju opsežne usporedbe strukture i biološke aktivnosti njihovih djelatnih tvari, dok bi ispitivanja sigurnosti i učinkovitosti trebala pokazati kako nema znatnih razlika među njihovim koristima i rizicima, uključujući i rizik od imunoloških reakcija. Biološki slični lijekovi proizvode se na temelju istih standarda kao i drugi lijekovi, a regulatorna tijela provode redovite inspekcije pogona (1).

Nakon izdavanja odobrenja, sigurnost biološki sličnih lijekova se neprekidno kontrolira. Svaka tvrtka mora uspostaviti sustav nadzora nuspojava prijavljenih za svoje lijekove. Pacijenti također mogu sami prijaviti sumnju na nuspojavu. Regulatorna tijela ocjenjuju prikupljene podatke o sigurnosti kao i sustav nadzora sigurnosti tvrtke. Kada se pojave signali u pogledu sigurnosnih pitanja, regulatorna tijela provode istragu i poduzimaju odgovarajuće radnje. Europska agencija za lijekove ocjenjuje bioslične lijekove za potrebe odobranja. Ocjene Agencije ne uključuju preporuke o tome bi li biološki slični lijek trebalo koristiti umjesto njegova referentnog lijeka ili obrnuto. Za prijelaz s jednog biološkog lijeka na drugi liječnik treba prethodno upoznati bolesnika sa značajkama toga lijeka, mogućim boljitkom i nuspojavama.

BIOSLIČNI LIJEKOVI - DVOJBE

Česte dvojbe oko upotrebe biološki sličnih lijekova obično pokreću kliničari putem stručnih društava, a prije svega se odnose na njihovu kvalitetu, sigurnost i mogućnost da nadomjeste referentni proizvod. Postoje dvojbe o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti u određenim indikacijama za koje ne postoje formalna klinička istraživanja na biološki sličnim lijekovima. S druge strane, strah od lošije kvalitete biološki sličnih lijekova, odnosno njihovo poimanje kao lijekova nižeg standarda, nije utemeljen jer proizvodni proces za biološki sličan lijek mora udovoljavati zahtjevima kvalitete kao i za svaki drugi biološki proizvod (5). Proizvodni proces mora uključivati visoku razinu znanja i tehnologije koji mogu biti čak i napredniji od one kojom je proizveden originator. Opširna usporedba kemijskih i funkcionalnih značajki biološki sličnih lijekova u odnosu na originator je ključna za njihov razvoj. Nedavna istraživanja u EU su to potvrdila (6). Ipak, izreka "*slični no ne identični*" podupire nesigurnost u biološki slične lijekove. Treba uzeti u obzir da u svijetu biotehnologije

tako nešto nije nepoznanica ako uzmemo u obzir da ni svaka serija originalnog lijeka nije identična, što se pak uzima kao normalno, ali je razlog strogim kontrolama koje se provode nad svakom novom serijom određenog lijeka. Biološki slični lijekovi su osmišljeni pomoću suvremene tehnologije da se gotovo u potpunosti podudaraju s molekulskom strukturom originatora. Na njihovu učinkovitost mogu imati utjecaja male razlike, no to se obično otkriva vrlo rano tijekom razvoja s obzirom na opširnost kemijskih i funkcionalnih ispitivanja kroz koja prolaze biološki slični lijekovi tijekom razvoja. Mogu se prihvatiti sve razlike u građi biološki sličnog lijeka u odnosu na referentni lijek, ako su potkrijepljene dokazima da ne utječu na kliničku učinkovitost lijeka.

Za biološki slične lijekove potrebna je opsežna obrada podudarnosti s originalnim proizvodom koja uključuje i učinkovitost u ljudi kao i sigurnosni profil lijeka. Na temelju sličnosti pokazane s referentnim proizvodom biološki slični lijekovi se mogu pozivati na sigurnosni profil originalnog proizvoda, a stroga ispitivanja biološke aktivnosti, farmakokinetike i učinkovitosti bi trebala pokazati slični postotak nuspojava kod originalnog proizvoda i biološki sličnog lijeka (6). Rizik otkrivanja novog neočekivanog događaja nakon licenciranja je mnogo manji za biološki slični lijek nego za novu ili promijenjenu originalnu molekulu.

Najveći je problem imunocitogenetika, a pogotovo u bioloških lijekova kod kojih se imunološki odgovor može povezati s ozbiljnim nuspojavama (najčešće spominjan primjer je aplazija crvene krvne loze uzrokovana križnom reakcijom protutijela na eritropoetin). Na imunocitogenetiku utječu bolesnik, bolest i lijek. Kako su utjecaj bolesti i bolesnika od ranije poznati iz iskustva s originalnim proizvodom ne moraju se ponovno ispitivati za biološki slični lijek. Pozornost se mora usmjeriti na biološki slični lijek odnosno promjene u građi njegove molekule. Većina tih osobina provjerena je najmodernijim analitičkim metodama. No, usprkos tome čak i minimalne razlike mogu imati utjecaj na imunocitogenetiku, koji se ne mogu predvidjeti analitičkim modelima i ispitivanjima na životinjama. Podatci o imunocitogenetici u ljudi potrebni su prije licenciranja da bi se isključila moguća razlika između originatora i biološki sličnog lijeka. U slučaju niske incidencije imunološkog odgovora, prije izdavanja licence za uporabu potrebne su dodatne analize da otkriju fine razlike u potencijalu imunocitogenetskog odgovora (7). Treba naglasiti da je imunocitogenetika problem kod svih bioloških lijekova, a ne samo biološki sličnih lijekova.

Potreban je strogi postmarketinški nadzor koji uključuje i postmarketinška istraživanja koja trebaju dokazati sigurnost biološki sličnih lijekova. Postmarke-

tiško praćenje je posebno smišljeno kako bi najbolje ocijenilo preostale možebitne rizike između originatora i biološki sličnog lijeka. Biološki slični lijek treba biti učinkovit kao i referentni proizvod. Postoji dvojba oko uporabe biološki sličnih lijekova u indikacijama ili kod određenih populacija bolesnika za koji su odobreni na temelju ekstrapolacije podataka o učinkovitosti originalne molekule, ali bez službenog ispitivanja. To se posebno odnosi na uporabu biološki sličnih faktora rasta kod mobilizacije matičnih stanica ili uporabe epoetina kod bolesnika s tumorom. Sve su veće dvojbe i u drugim specijalnostima poput reumatologije, dermatologije i gastroenterologije oko daljnje uporabe biološki sličnih antiupalnih monoklonskih protutijela koja su odobrena samo na temelju ekstrapolacije podataka. Mora biti jasno da se *biološki sličan lijek za razliku do kemijski generičke molekule ne može odmah koristiti za sve indikacije u kojima se koristi referentni proizvod* i da svaka ekstrapolacija podataka zahtijeva razumno znanstveno obrazloženje. Mora se zadovoljiti nekoliko uvjeta: 1. Sličnost s referentnim proizvodom mora biti uvjerljivo pokazana (usporedna kompatibilnost). Opsežna usporedba fizikalnih i kemijskih svojstava kao i biološka aktivnost biološki sličnog lijeka i originalnog lijeka ovdje imaju temeljnu ulogu, a samo je izrazita sličnost preduvjet za smanjivanje potrebe za kliničkim istraživanjem; 2. Ako se u glavnoj indikaciji pokaže klinička sličnost, tada je moguća ekstrapolacija učinkovitosti i za druge indikacije. Ako je mehanizam djelovanja drugačiji ili nepoznat, bit će potrebne dodatne metode pomoću kojih će se dokazati da biološki sličan lijek ima isti učinak u tim indikacijama; 3. Posljednji preduvjet je i sigurnosni profil biološki sličnog lijeka, što uključuje i minimalni potencijal za imunocitogenetski utjecaj (8). Ekstrapolacija podataka o imunocitogenetici moguća je samo onda kada se dobije iz podataka o visokorizičnim bolesnicima, a kako bi se primjenila u bolesnika s niskim rizikom.

Otvoreno je pitanje automatske zamjene originatora s biološki sličnim lijekom, a bez znanja liječnika koji je propisao lijek. Glavni argument protiv automatske zamjene temelji se na mogućnostima praćenja podrijetla i primjene samog lijeka. Važnost praćenja je prepoznata, posebno kod epoetina, što je uvedeno u upute o propisivanju svih epoetina registriranih u Europskoj uniji. Također, zakonska regulativa o farmakološkoj farmakovigilanciji koja je implementirana u 2012. godini osigurava praćenje medicinskih proizvoda diljem Europe. Postoji i zabrinutost da bi automatske izmjene između biološki sličnih i referentnih proizvoda mogle povećati imunocitogenetski utjecaj, a mogle bi nepovoljno utjecati na učinkovitost i sigurnost primjene lijeka. Automatska bi zamjena mogla biti problem i s praktičnog gledišta, a posebno u bolesnika koji sami primjenjuju lijekove (npr. u obliku različitih šprica za primjenu, kao različiti način pripreme lijeka), što može

Tablica 1

Ključni stavovi o biološkim i biološki sličnim lijekovima

- Biološki lijekovi su složeni i zahvaljujući svojoj strukturi, jedinstveni. Postupci njihove proizvodnje su izuzetno složeni.
- Sličnost između biološki sličnog lijeka i referentnog izvornog lijeka mora se dokazati u znanstveno primjerenim osjetljivim kliničkim modelima i studijskim uvjetima, a podnositelj zahtjeva mora dokazati da je model primjeren s obzirom na sigurnost i učinkovitost te da je dovoljno osjetljiv da pokaže sličnost u onoj indikaciji za koju se želi dobiti odobrenje za stavljanje u promet.
- Inovativni (izvorni) biološki lijek i njemu biološki sličan lijek mogu uzrokovati rijetke, ali ozbiljne štetne imunološke reakcije. Kako bi se zajamčila sigurnost bolesnika, moraju se stoga provesti opsežna ispitivanja i pripremiti plan upravljanja rizikom. Biološki slični lijekovi nisu identične kopije inovativnih lijekova pa su spomenuta ispitivanja i upravljanje rizikom neophodni.
- Biološki slični lijekovi morali bi se moći raspoznati i po zaštićenom ili jasno raspoznatljivom nezaštićenom imenu. Time se jamči sljedljivost lijeka. Inovativan lijek ne smije se zamijeniti biološki sličnim lijekom, ako se o tome prethodno ne obavijesti bolesnike i liječnike. Kako bi osigurali ispravnu identifikaciju lijeka u slučaju štetnih događaja (nuspojava), svi biološki lijekovi trebaju se pratiti. Za tu svrhu INN nije dovoljan. Budući da izvorni biološki lijek i biološki sličan lijek nisu isti, treba ih se propisivati zaštićenim (tvorničkim) imenom. Zaštićeno ime, INN i broj serije biološki sličnog lijeka trebaju biti zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji bolesnika.
- Ekstrapolacija kliničkih podataka dobivenih iz studije u jednom terapijskom području ne može se automatski prihvatiti i za drugo (neispitivano) terapijsko područje. Biološki sličan lijek koji se dokazao učinkovitim u jednoj indikaciji, ne mora nužno biti učinkovit u drugoj indikaciji za koje se referentni (originalni) lijek pokazao učinkovitim.
- Zamjenjivost lijekova odnosi se na mogućnost da bolesnik može primati originalan biološki lijek i biološki sličan lijek naizmjenice bez promjene u sigurnosti i učinkovitosti. Zamjenjivost lijekova mogla bi biti opravdana samo kada bi postojale dobro osmišljene komparativne, kontrolirane studije koje bi dokazale da oba proizvoda imaju isti klinički ishod.
- Kako međunarodna stručna društva naglašavaju, iako biološki slični lijekovi nude nove mogućnosti za kontrolu nacionalne zdravstvene potrošnje, ušteda ne bi smjela utjecati na sigurnost bolesnika.

Tablica 2

Završno mišljenje o biološkim i biološki sličnim lijekovima

- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i učinkovitosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezanosti s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.
- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i djelotvornosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezanosti s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.
- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i djelotvornosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezanosti s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.

ULOGA LIJEČNIKA U PROPISIVANJU BIOLOŠKI SLIČNIH LIJEKOVA

povećati rizik za pogrešku i/ili smanjiti suradljivost bolesnika. Zbog toga je preporučeno da se kod zamjene originalnog epoetina biološki sličnim epoetinom traži informirani pristanak od bolesnika. Do sada, automatska izmjena nije uvedena ni za jedan biološki sličan lijek u EU, a 12 zemalja u Europi uvelo je pravilo zabrane automatske izmjene originatora biološki sličnim lijekom (9).

Očekivana korist od biološki sličnih lijekova je u smanjenju cijene i boljoj dostupnosti. Razlika u cijeni između originatora i biološki sličnih lijekova nije tako izrazita kao u slučaju generičkih lijekova. Razvoj generičkih lijekova je jednostavniji, brži i jeftiniji, za razliku od razvoja biološki sličnih lijekova koji je složen, dugotrajan i relativno skup. Osim toga postoji obveza strogog postmarketinškog praćenja biološki sličnih lijekova. Ipak, apsolutna razlika u cijeni može biti značajna, a može se očekivati i povećanje razlike u slučaju povećanja udjela u tržištu za biološki slične lijekove. Razumije se da bi liječnici trebali propisivati samo one

lijekove kod kojih je ustanovljena kvaliteta, učinkovitosti i sigurnost. Regulatorni nadzor i pomno praćenje važni su da se osigura sigurnost bilo kojeg biološkog lijeka. Posebice je važno praćenje nakon odobravanja primjene lijeka. Stoga se savjetuje liječnicima da dokumentiraju i prate koji je biološki lijek primijenjen u pojedinog bolesnika (npr. kao što je praksa kod krvnih pripravaka i derivata plazme). Liječnicima moraju biti dostupne informacije o važećim pravilnicima, pristup nepristranim podacima o biološki sličnim lijekovima, edukacija o kliničkoj ulozi biološki sličnih lijekova, a mora se osigurati i dobra komunikacija između liječnika, znanstvenih krugova i regulatornih tijela.

LITERATURA

1. Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, del Vecchio L, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov Today* 2012; 17: 63-7.
2. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-9.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP i sur. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007; 21: 351-6.
4. European Commission. Directive 2001/83/EC Art. 10(4) and Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended. *EudraLex, Volume 1. Pharmaceutical legislation medicinal products for human use*. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm. Accessed October 20, 2012.
5. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol* 2010; 85: 771-80.
6. European Commission, Public Health. The EU Pharmacovigilance System. http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm. Accessed October 20, 2012.
7. European Medicines Agency, Eudravigilance expert working group: Volume 9A: Implementation questions & answers, Version 1.2; February 29, 2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/11197208en.pdf>. Accessed October 20, 2012.
8. Weise M, Bielsky MC, De Smet K i sur. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-7.
9. Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335-41.

SUMMARY

WHAT DOCTORS NEED TO KNOW ABOUT BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS?

P. KES, I. MESAR, N. BAŠIĆ-JUKIĆ and S. RAČKI¹

Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb and ¹Rijeka University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, Croatia

Biological drug is a drug containing one or more active substances produced or secreted from a biological source. Some of them may be previously present in the human body, and examples include proteins such as insulin, growth hormone or erythropoetin. Biosimilar drug is a medical product that is a copy of the original approved drug whose patent has expired. Strict rules apply to similar biological medicines: 1) it is unable to support extrapolation of data on safety and efficacy between individual indications, except in the case of appropriate, science-based evidence; 2) biosimilar drugs must meet the requirements associated with testing the immunogenicity and safety monitoring after the introduction of the drug in clinical practice, including the risk management program; 3) each biosimilar drug has to be labeled under its own name in order to allow clear traceability of all medications; and 4) the principle of automatic substitution cannot apply to biosimilar drugs because they are not interchangeable.

Key words: biological medicine, biosimilar drug, efficacy, safety