

Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU

Jan Strojil

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

S blížícím se vypršením patentů řady významných biologických léčiv se do popředí zájmu dostává problematika podobných biologických léčiv také označovaných jako biosimilars. Tento text přináší přehled aktuální regulace schvalování těchto přípravků v Evropské unii, především ve srovnání se zavedenou metodikou schvalování generických kopií. Na příkladu biosimilar infliximabu jsou popsána specifika vývoje a charakterizace biologických léčivých látek, současný pohled na nomenklaturu a informace pro lékaře a pacienty, možnosti automatické záměny.

Klíčová slova: biologické léky, biosimilars, infliximab, klinické hodnocení, schvalování léků.

Biosimilars – specific features of the approval process in the European Union

With several high-profile biologics nearing the expiration of their patents, the focus is now on follow-up biologic products, also called biosimilars. This paper reviews the current European Union regulation of the biosimilar approval pathway, particularly in contrast to the traditional generic drug approval process. Using the example of biosimilar infliximab, the paper describes the main specific features of the development and characterization of biologics, including a current discussion on nomenclature and patient, physician information, and automatic substitution.

Key words: biologics, biosimilars, infliximab, regulation, drug approval.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 14–18

S blížícím se vypršením patentů řady významných biologických léčiv se do centra pozornosti dostává problematika takzvaných podobných biologických léčiv, jejich specifika a s tím spojených odlišností registračního procesu.

Biologická léčiva

Jako biologické léky označujeme léčivé látky produkované živými geneticky modifikovanými organismy, jako jsou např. bakterie, kvasinky či zvířecí a lidské buněčné linie. Tím se odlišují od „klasických“ léčiv připravovaných chemickou syntézou. Nejčastěji se jedná o látky bílkovinné povahy, mnoho z biologických léčiv jsou monoklonální protilátky. Mezi biologika patří ovšem např. i erythropoetin, růstový hormon či granulocyty stimulující faktory a prvním biologickým léčivem splňujícím tuto definici byl ovšem již před 35 lety rekombinantní humánní inzulin, v medicíně se tedy nejedná o žádnou novinku.

Monoklonální protilátky, které se v poslední dekádě staly významnou skupinou biologických léčiv, se prosadily v celé řadě oborů, od onkologie a revmatologie přes kožní lékařství po oftalmologii. V řadě případů přináší možnosti léčby závažných stavů, kde konvenční léčba selhala (např. těžké formy autoimunitních onemocnění, nádorová onemocnění, roztroušená skleróza), případně nabízejí léčbu tam, kde až do nedávna žádná nebyla k dispozici (např. kanakinumab u syndromu CAPS).

V roce 2012 představovala biologická léčiva 7 z 10 léků s nejvyšším obratem (1) především inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliximab).

Podíl biologik v Top 10 za rok 2013 sice mírně poklesl (4 z 10), ale uvedené látky stále představují jednu z nejúspěšnějších léků historie vůbec.

Cena léčby jednoho pacienta biologickými léky není malá a v případě chronických chorob, kde je léčba doživotní, se náklady rychle kumulují. Jen za inhibitory TNF byly v ČR za rok 2012 vydány skoro 3 miliardy korun, meziroční nárůst byl 500 milionů Kč a 700 tisíc definovaných denních dávek (DDD) oproti roku 2011. U onkologických monoklonálních protilátek byl vzestup nákladů méně dramatický, ale i tam se roční náklady již blíží 3 miliardám korun.

Vzhledem k těmto vysokým nákladům léčby a perspektivě dalšího rozšiřování spektra indikací a kumulativnímu nárůstu počtu léčených pacientů je z pohledu zdravotnického systému velmi zajímavé blížící se vypršení patentů na řadu důležitých látek – do roku 2017 vyprší patenty látkám s obratem více než 70 miliard dolarů. Očekávaný nástup podobných biologických léků, „biosimilars“ (v USA označovaných také jako „follow-up biologics“), s sebou nicméně přináší řadu nových problémů a otázek, které jsou unikátní pro tyto složité molekuly a které vyžadují nové regulační a metodické přístupy při jejich schvalování. V důsledku lze očekávat menší pokles ceny, než je zvykem po uvedení klasických generických kopií.

Evropská léková agentura (EMA) je v tomto procesu aktivnější než americká FDA a první předpisy regulující uvádění biosimilars na trh schválila již v roce 2005.

Biosimilars vs. generické kopie

Biosimilars jsou bílkovinné produkty, které jsou vyrobeny pomocí biotechnologie nebo z přírodních zdrojů a které jsou prokazatelně „dostatečně podobné“ (sufficiently similar) biologickému léku, který je již schválen regulační agenturou (2).

Zatímco po vypršení patentu klasického „chemického“ léku může výrobce generické kopie zaručit její chemickou identitu s originální molekulou a ke schválení léčivého přípravku je vyžadován pouze důkaz podobnosti průběhu hladin, u biologických léků je celá problematika výrazně složitější.

Prvním rozdílem, který je zjevný, je velikost molekul: zatímco klasická léčiva se běžně pohybují ve stovkách Da, biologická léčiva se pohybují v desítkách až stovkách tisíc Da. Ruku v ruce s rozdílem velikostí jde o komplexitu struktury (sekundární a terciární struktura) a její význam pro terapeutický účinek. Proto na rozdíl od generik nelze mluvit o identických kopiích, ale pouze o podobných molekulách (i když toto označení může být také zavádějící, protože míra podobnosti je zde samozřejmě velmi vysoká).

Zatímco primární struktura bílkovinné molekuly léku je dána sekvencí DNA bází, kterou je možné poměrně přesně reprodukovat, sekundární a terciární struktura a takzvané posttranslační modifikace (především glykosylace, oxidace) velmi citlivě závisí na produkující buněčné línii a na výrobních podmínkách (koncentrace živin, parciální tlak plynů, teplota...), kde i malé změny

mohou vést k významné změně stability, aktivity molekuly, případně změně její imunogenicity nebo poločasu (3). Další změny molekuly léku mohou nastat v procesu separace a čištění či formulace do finální lékové formy, proto je v případě změny kteréhokoliv parametru výrobního procesu biologického přípravku jak v EU, tak v USA vyžadováno její specifické schválení.

Z těchto důvodů se schvalování biosimilars nemůže řídit stejnými pravidly, jaká jsou zavedená pro schvalování generických kopií u malých molekul, kde je plná chemická identita prokazatelná fyzikálně-chemickými metodami (4).

Regulace schvalování biosimilars v EU

Jak bylo zmíněno výše, základy regulace schvalování biosimilars byly položeny již v roce 2005, ale podmínky a požadavky se plynule vyvíjejí. Spoléhají především na srovnávací studie prokazující podobnost molekuly biosimilaru a referenčního originálního biologického přípravku, schváleného pro použití v zemích EU či v budoucnu i v USA či dalších zemích (cílem sdílení referenčních přípravků, pokud bude schváleno, je redukce nutnosti zbytečného opakování klinických hodnocení) (4). Proces schvalování podobných biologických přípravků sice vyžaduje méně podkladových dat, než je tomu v případě schvalování originálního biologického léku, je nicméně nesrovnatelně náročnější, než je tomu v případě schvalování klasických generických kopií. Srovnávací studie prokazující biologickou podobnost jsou vyžadovány jak v doméně kvality, tak v oblasti neklinických i klinických hodnocení.

Evropská doporučení pro schvalování biosimilars přistupují v současné době k přípravkům individuálně, v závislosti na typu molekuly, míře její purifikace a možnostech její charakterizace a také na základě získaných zkušeností s daným lékem. V současné době vydala EMA specifická doporučení pro biosimilars obsahující FSH, interferon alfa a beta, erythropoetiny, ní-

komolekulární hepariny, granulocyty-kolonie stimulující faktor, somatropin a inzulin a jeho analogy a monoklonální protilátky. Předpis pro schvalování podobných biologických přípravků obsahujících monoklonální protilátky byl schválen v roce 2012 a nese označení EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 (5). Zdůrazňuje především potřebu individuálního přístupu ke každému přípravku a doporučuje pro průkaz klinické podobnosti využít nejcitlivější indikaci/populaci na základě zkušeností s hodnocením originálního léku tak, aby bylo možné minimalizovat velikost populace a zjednodušit interpretaci. Dávkování a způsob podání by měly být u podobného léku identické jako u originálního přípravku, případné odchylky vyžadují zdůvodnění a další hodnocení.

Současný proces schvalování biosimilars není kompatibilní se změnami molekuly s cílem zvýšení klinické účinnosti, stejně tak není primárním cílem klinických studií průkaz benefit pro pacienta (ten byl prokázán při původní registraci originálního léku). Cílem je prokázat podobnost molekul s tím, že bezpečnost a účinnost originálního přípravku je možné vztáhnout i na biosimilar. Rozdíly mezi molekulami, které mohou vést k vyšší bezpečnosti podobného léku (např. vyšší čistota, nižší imunogenicita), nevyklučují automaticky použití procesu určeného pro schvalování biosimilars, ale musí být komentovány.

Podobný biologický lék by měl být co nejpodobnější originálu z hlediska fyzikálně-chemických a biologických vlastností. Jakýkoliv pozorovaný rozdíl musí být zdůvodněn s ohledem na možný dopad na bezpečnost a účinnost léku a může vést k tomu, že na lék nebude možné použít schvalovací proces pro biosimilars – v případě významných rozdílů mezi molekulami je nutno použít standardní plný schvalovací proces stejný jako u originálního léčiva.

Proces potvrzení podobnosti je stupňovitý, začíná většinou komplexní *in vitro* fyzikálně-chemickou a biologickou charakterizací molekuly,

na základě jejichž výsledků je potom rozhodnuto o rozsahu a charakteru dalších požadovaných *in vivo* a klinických hodnocení.

Hodnocení musí být dostatečně citlivá k detekci relevantních rozdílů mezi biosimilar přípravkem a originálem s ohledem na jejich design, velikost populace, cílové parametry a provedení. Požadavky jsou opět stanoveny individuálně v závislosti na předchozích datech a dostupnosti relevantních a validovaných klinických endpointů.

V případě strukturálně jednodušších molekul může být požadavek na klinické hodnocení účinnosti vynechán, pokud lze z fyzikálně-chemické a biologické podobnosti a srovnání farmakokinetických parametrů dostatečně přesvědčivě usuzovat na klinickou podobnost (4).

V ostatních případech musí výrobce demonstrovat srovnatelnou účinnost a bezpečnost přípravku v alespoň jednom randomizovaném dvojité slepém klinickém hodnocení s paralelními skupinami, jehož hodnocené cílové parametry jsou klinicky relevantní pro účinnost a bezpečnost léčiva. Hodnocená populace musí mít dostatečnou statistickou sílu a klinické hodnocení musí trvat dostatečně dlouho k vyhodnocení relevantních klinických účinků (6).

Data týkající se bezpečnosti a účinnosti lze extrapolovat na další schválené indikace léčivé látky pouze v případě, že žadatel prokáže, že mechanismus účinku je u těchto indikací identický. Příkladem může být použití erythropoetinu v léčbě anémií u pacientů s renálním selháním a u těch s nádorovým onemocněním. Oproti tomu u indikací, kde se mechanismus účinku liší, může být po žadateli požadováno provedení samostatných klinických hodnocení – z tohoto důvodu může být teoreticky pro biosimilar žádáno o schválení jen jedné či některých z indikací originálního léku. Zatím však takováto situace nenastala a všechny dosud schválené podobné přípravky mají stejně spektrum indikací s daným originálem.

Stejně jako pro originální biologické přípravky, i pro biosimilars vyžaduje EMA před schvále-

Tabulka 1. Přehled dvou hlavních klinických hodnocení přípravku Inflectra® (upraveno dle 7)

Protokol	Design	Cíle	Léčba	Populace
CT-P13 1.1 FK ekvivalence (PLANET AS)	Prospektivní randomizované dvojité slepé multicentrické klinické hodnocení 1. fáze hodnotící opakované i.v. infuze u paralelních skupin	Primární: prokázat srovnatelnost FK CT-P13 a Remicade® v rovnovážném stavu, vyjádřeno AUC _t , C _{max,ss} mezi 22. a 30. týdnem. Sekundární: dlouhodobá účinnost, FK a celková bezpečnost až do 54. týdne	CT-P13 nebo Remicade®	Pacienti s aktivní AS Plánováno: 246 (poměr 1: 1) randomizováno: 250 CT-P13: 125 Remicade®: 125
CT-P13 3.1 Terapeutická ekvivalence (PLANET RA)	Prospektivní randomizované dvojité slepé multicentrické klinické hodnocení 3. fáze hodnotící opakované i.v. infuze u paralelních skupin	Primární: Prokázat, že CT-P13 je ekvivalentní přípravku Remicade® v účinnosti měřené pomocí klinické odpovědi dle ACR20 ve 30. týdně Sekundární: dlouhodobá účinnost, FK, FD a celková bezpečnost až do 54. týdne	CT-P13 + MTX nebo Remicade® + MTX	Pacienti s aktivní RA léčení MTX Plánováno: 584 (poměr: 1: 1) Randomizováno: 606 CT-P13: 302 Remicade®: 304

ACR20 – 20% zlepšení dle kritérií ACR; AS – ankylozující spondylitida; AUC_t – plocha pod koncentrační křivkou v průběhu dávkovacího intervalu; C_{max} – maximální sérová koncentrace; FK – farmakokinetika; FD – farmakodynamika; MTX – methotrexát; RA – revmatoidní artritida

ním předložení individuálně připraveného plánu managementu rizik – farmakovigilanční plán k monitorování nežádoucích reakcí a identifikaci možných bezpečnostních signálů. I zde jsou regulační požadavky individuální, dle známého bezpečnostního profilu daného léčiva.

Podmínky schválení jednotlivých přípravků jsou s komentářem k dispozici ve zprávách, které EMA zveřejňuje ke každému schválenému biosimilaru přípravku, kde jsou detailně popsány jednotlivé kroky schválení přípravku, od výrobního postupu, přes fyzikálně-chemické a biologické stanovení až po klinické hodnocení a plán managementu rizika po uvedení na trh. Takovýto dokument pro jeden ze dvou schválených biosimilarů přípravků s obsahem infliximabu (CT-P13, přípravek Inflectra®, Hospira UK Limited, Velká Británie) má přes 100 stran a obsahuje komentář k výsledkům každého z kroků schvalovacího procesu a dobře ilustruje jeho odlišnost od schvalování klasických generických léků (7).

Dokument shrnuje výsledky 21 samostatných metod použitých pro zhodnocení podobnosti s originálním infliximabem, které hodnotily jak primární strukturu, tak strukturu vyšších řádů a čistotu produktu, distribuci nábojů v molekule, glykosylaci a obsah látky.

Stejně tak uvádí 24 hodnocení srovnávacích biologickou aktivitu, od srovnání vazby na Fcγ receptory až po srovnání vlivu na supresi proliferace T-lymfocytů či vlivu na protilátkami zprostředkovanou imunitu. Tato stanovení zároveň hodnotila farmakodynamiku produktu. Provedena byla i srovnávací farmakokinetická studie hodnotící absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci. Ke zhodnocení toxicity opakovaného podání byla provedena dvě hodnocení na potkaních.

Samotné klinické hodnocení pak sestávalo ze dvou pivotních studií – jedné hodnotící farmakokinetiku u pacientů s alkylozující spondylartritis a jedné hodnotící účinnost a bezpečnost u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou. Obě studie trvaly 54 měsíců a zahrnovaly celkem 852 pacientů, jejich základní parametry jsou shrnuty v tabulce 1.

Součástí FK hodnocení bylo i hodnocení imunogenicity k průkazu podobného vlivu na vývoj neutralizujících protilátek (NAb), které mohou ovlivnit celkovou expozici účinné látky. Při srovnání bezpečnosti byl pozorován numericky častější výskyt závažných nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s RA léčených CT-P13 ve srovnání s originálním infliximabem (především infekce a vaskulární NÚ), tento rozdíl však nejspíše vznikl dílem náhody, navíc ve studii AS nebyl stejný rozdíl pozorován (byl však rozdíl v nežádoucích účincích u switchovaných paci-

entů v otevřené fázi studie Planetas). Závěrem hodnocení bylo, že obě látky mají podobnou terapeutickou účinnost.

Součástí plánu managementu rizik po uvedení na trh jsou další hodnocení, z nichž některá jsou plánována až do roku 2026, stejně tak popis kroků k omezení rizika, např. informační materiály, specifické monitorování, edukace zdravotnických pracovníků.

Jak je zřejmé, je celý proces výrazně složitější a nákladnější, než je tomu u generických kopií chemicky syntetizovaných léků. Do dnešního dne bylo EMA schváleno jen 6 různých biosimilarů látek (epoetin alfa a zeta, filgrastim, follitropin alfa, somatropin a naposledy infliximab) v 18 různých léčivých přípravcích 11 různých držitelů rozhodnutí o registraci. Žádost o schválení biosimilaru interferonu alfa-2a byla stažena pro nedostatečnou podobnost s originálním přípravkem, validace procesu byla nízká, lék měl více nežádoucích účinků a horší dosažené výsledky. (8). Z těchto látek je infliximab, jehož evropský patent vyprší v roce 2015, zatím jediným představitelem monoklonálních protilátek a zdaleka největší molekulou. Složitost celého procesu schválení a náklady na samotnou výrobu přípravku jsou důvody, proč se očekává, že pokles ceny po uvedení na trh bude významně nižší, než jsme zvyklí u generických přípravků, jistý je již pokles ceny o 15 %, nicméně realistické je očekávat zlevnění o 20–25 % oproti ceně originálního biologického léku (9). Vzhledem k nákladnosti a složitosti celého procesu mohou realisticky uvažovat o vstupu na trh biosimilars pouze velké společnosti se zkušenostmi s biotechnologickou výrobou. Například společnost Amgen, přední výrobce originálních biologických léčiv, plánuje na rok 2017 registraci 6 podobných biologických léků: bevacizumab (Avastin®, Roche), trastuzumab (Herceptin®, Roche), rituximab (MabThera®, Roche), cetuximab (Erbix®, Eli Lilly), adalimumab (Humira®, AbbVie) a infliximab (Remicade®, Johnson & Johnson) (10, 11).

Nomenklatura

Léčivé přípravky nesou dva základní názvy – generický název léčivé látky a výrobní název léčivého přípravku. Zatímco výrobci originálních biologických přípravků se přiklání k tomu, aby každá biosimilar látka měla vlastní mezinárodní nechráněný název (INN), výrobci biosimilars naopak, očekávaně, upřednostňují používání jednotného názvu. Odlišné generické názvy by na jednu stranu popíraly samotný princip jednotných generických názvů, na druhou stranu identifikace konkrétní varianty léčiva (případně

včetně šarže) je v případě biologických přípravků zcela zásadní pro farmakovigilanci. V EU v současné době předpisy umožňují pro biosimilars s prokázanou podobností používat stejný generický název jako pro originální látku, SPC přípravku Inflectra® tak uvádí jako účinnou látku infliximabum a informace o tom, že se jedná o biosimilaru přípravek, je zmíněna pouze v oddíle **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**. Výrobci biosimilars tak mohou využívat v marketingu přípravků původní generický název, aby zdůraznili podobnost s originálním přípravkem, a současně vlastní výrobní název k podpoře předpisu přípravku a jeho vymezení vůči originálu. V zemích, kde je běžný předpis s použitím generického názvu by taková situace mohla vést k nekontrolované substituci, pro kterou v současné době neexistuje dostatek podkladů. Doporučení proto zní používat k předpisu biosimilars výhradně výrobní názvy. V některých dalších zemích bylo zavedeno speciální generické pojmenování biosimilars, např. v Austrálii požaduje tamní Therapeutic Goods Administration, aby výrobce požádal komisi WHO pro mezinárodní nechráněné názvy o přidělení třípísmenného kódu, který je spolu s předponou sim- přiřazen ke generickému názvu originálního léčiva (např. „infliximab simfar“) (12). Australské předpisy také vyžadují, aby byl podobný biologický přípravek jako takový jasně identifikován v příbalové informaci, zatímco v evropském příbalovém letáku tato informace zcela chybí (13, 14).

Substituce

Jako generická substituce se označuje proces, kdy lékárník vydá na lékařský předpis jiný než předepsaný léčivý přípravek, za podmínky zachování obsahu stejné účinné látky, stejné síly a stejné lékové formy. Na rozdíl od FDA se EMA do oblasti regulace substituce u biosimilars nepouští a pouze uvádí, že „pro podporu farmakovigilance by všechny přípravky podané pacientovi měly být identifikovány v souladu s odstavcem 102 (e) 2001/83/EC v platném znění, především s uvedením výrobního názvu a čísla šarže u všech biologických přípravků“ (4).

Do doby, než bude s podobnými biologickými přípravky více zkušeností, lze předpokládat, že spíše než v oblasti „generické“ záměny bude prostor pro nové přípravky v léčbě nově indikovaných pacientů nebo v situacích vynucené záměny např. v případě výrobního výpadku.

SÚKL v aktuálním rozhodnutí o výši a podmínkách úhrady přípravku Remsima® nedoporučuje preferenční léčbu tímto přípravkem nebo plošné převádění na tento přípravek.

„Rozhodnutí Ústavu o výši a podmínkách úhrady v žádném případě neslouží a nelze chápat jako guidelines nebo pokyn pro lékaře k tomu, aby předepisovali nebo zaměřovali v praxi konkrétní léčivé přípravky u konkrétního pacienta. Rozhodnutí Ústavu o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady pro předmětný přípravek REMSIMA nijak neomezuje lékaře při volbě nejvhodnějšího léčiva pro daného pacienta ani nenahrazuje odborná doporučení pro léčbu. Toto rozhodnutí Ústavu a priori nikde nestanovuje, že by posuzovaným léčivým přípravkem REMSIMA měli být pacienti preferenčně léčeni nebo plošně převáděni z jiných léčivých přípravků na posuzovaný přípravek. Naopak dojde k rozšíření palety pro výběr nejvhodnějšího přípravku u pacienta dosud neléčeného danou léčivou látkou. Rozhodnutí, který konkrétní přípravek je nejvhodnější pro konkrétního pacienta z hlediska jeho diagnózy, anamnézy, současného klinického stavu, přidružených onemocnění nebo komplikací je vždy pouze na zvážení lékaře.“ (15).

Závěr

Vypršení patentové ochrany významných biologických léčiv z kategorie monoklonálních protilátek představuje pro zdravotnický systém na jedné straně vítanou příležitost, kdy se může díky očekávanému poklesu cen zvýšit dostupnost těchto léků pro pacienty, na druhou stranu přináší nové problémy a zatím nezodpovězené otázky, které budou vyžadovat opatrnost a pečlivé plánování s cílem zajistit především bezpečnost pacientů. Selhání přípravku Alpheon®

potvrzuje potřebu opatrnosti v situaci, kdy chybí zkušenosti s podobným procesem.

Současná regulace vstupu těchto přípravků na trh EU proto klade na podobné biologické léky nároky nesrovnatelné s těmi, které musí splnit generické kopie klasických léčiv. Je pravděpodobné, že spolu s přibýváním zkušeností se bude dále vyvíjet i legislativa upravující hodnocení podobných biologických léčiv.

Podpořeno grantem CZ.1.07/2.3.00/20.0040

Literatura

1. Megerlin F, Lopert R, Taymor K, Trouvin J-H. Biosimilars And The European Experience: Implications For The United States. Health Aff. 2013; 32(10): 1803–1810.
2. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, Cherney B, Crescenzi T, Fraser B, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6(6): 437–442.
3. WHO [WHO Drug Information [Internet]. WHO. [cited 2014 Jan 2]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInfo09vol23_2/en/index.html.
4. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf.
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012 [cited 2014 Jan 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.
6. Lepage-Nefkens I, Gerkens S, Piérart J, Hulstaert F, Farfan Portet M. Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium [Internet]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_199_2012-13-HSR_Biosimilars_report_0.pdf.
7. EMA. Assessment report – Inflectra [Internet]. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.

8. EMA. Refusal Assessment report – Alpheon [Internet]. 2006. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.

9. GEN [Insight & Intelligence™: Following Up on Follow-On Biologics [Internet]. GEN. [cited 2014 Jan 2]. Available from: <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/following-up-on-follow-on-biologics/77899951/?kwrd=top%2020%20of%202013>.

10. Amgen Inc. Letter to Shareholders [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 1]. Available from: http://wwwext.amgen.com/pdfs/investors/Investors_2012_AnnualReport.pdf.

11. Amgen Inc. Amgen Biosimilars [Internet]. 2014. Available from: http://www.amgen.com/science/amgen_biosimilars_pioneer.html.

12. Administration AGD of HTG. Evaluation of biosimilars: Naming conventions for biosimilars [Internet]. [cited 2014 Jan 2]. Available from: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-argpm-biosimilars-10.htm#UsVN11vuL5w>.

13. Administration AGD of HTG. Evaluation of biosimilars: Labels, product information (PI) and consumer medicine information (CMI) for biosimilars [Internet]. [cited 2014 Jan 2]. Available from: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-argpm-biosimilars-11.htm#UsVN7lvuL5w>.

14. EMA. Inflectra : EPAR – Product Information [Internet]. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.

15. SÚKL. Rozhodnutí SÚKL Sukl176313/2013 [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 2]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=118676488>.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2014

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
jan.strojil@upol.cz