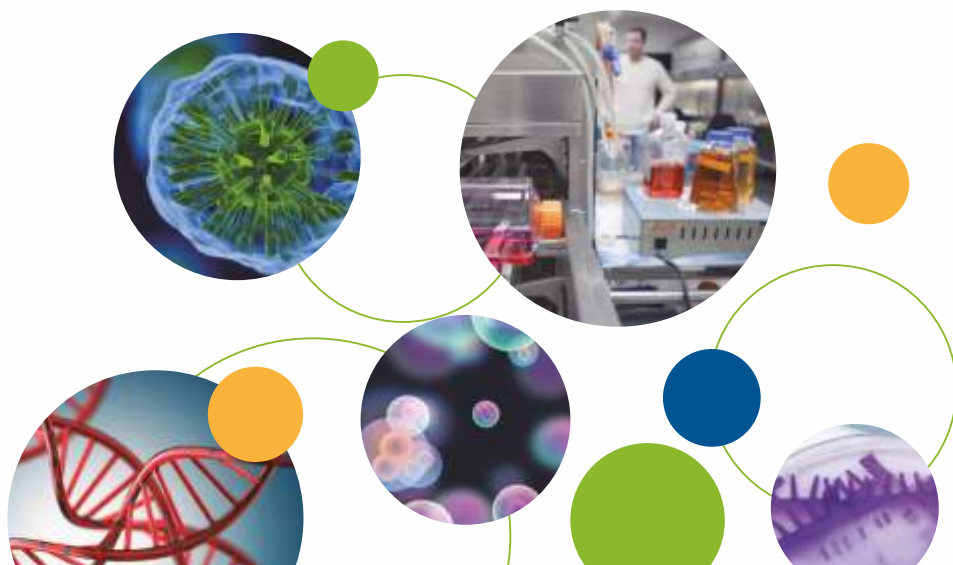


Trumpas biologinių ir panašių biologinių vaistų vadovas



Padėka

Tarptautinis pacientų organizacijų aljansas (International Alliance of Patients' Organizations, IAPO) dėkoja visiems prisidėjusiems prie „Trumpo biologinių ir panašių biologinių vaistų vadovo“ parengimo ir išleidimo. Šio leidinio parengimas ir išleidimas buvo įgyvendintas dėka edukacinės paramos iš Amgen, Lilly JAV, LLC, Merck Serono ir Amerikos mokslinių tyrimų ir gamintojų asociacijos.

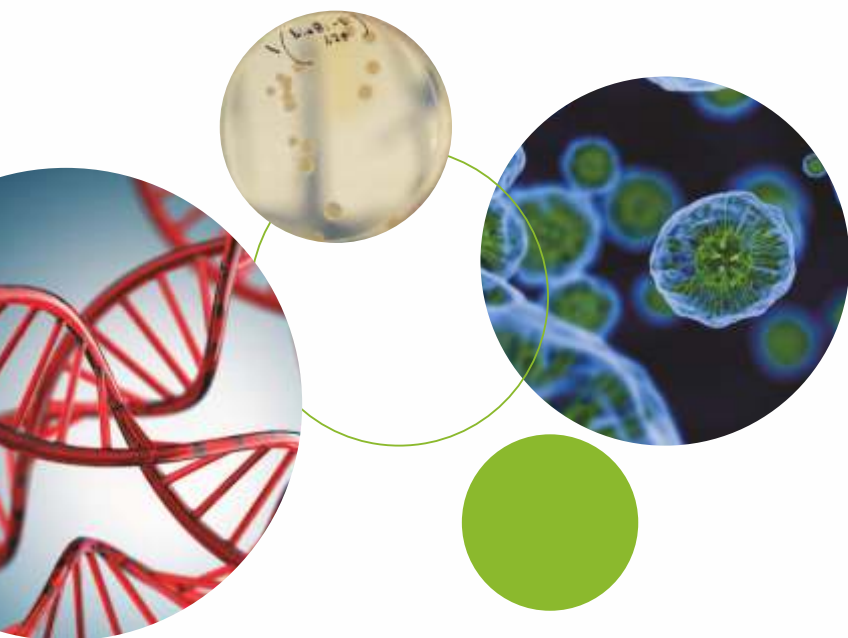
© 2013 lapkritis IAPO. Visos teisės saugomos.

IAPO yra Olandijoje registruota asociacija

Registracijos numeris: 30201854

Publikacija yra IAPO nuosavybė ir negali būti išspausdinta negavus išankstinio leidimo. Šiame leidinyje pareikšta autorių nuomonė yra interpretuojama kaip jų pačių asmeninė nuomonė ir nebūtinai atitinkanti IAPO poziciją. Nuoroda į bet kurį asmenį ar organizaciją šiame vadove nereiškia, kad jie yra rekomenduojami ar patvirtinti IAPO.

Lietuvos pacientų organizacijų atstovų taryba yra IAPO narė Lietuvoje.



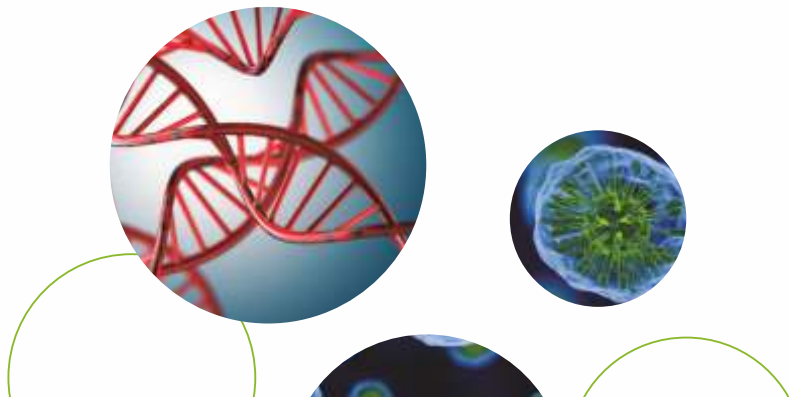
Išvadas

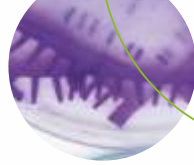
Šis trumpas leidinys supažindina skaitytojus su originaliais biologiniais ir panašiais biologiniais vaistais: kuo jie yra svarbūs, kuo panašūs biologiniai vaistai skiriasi nuo originalių biologinių vaistų (žinomų kaip referencinių produktų) ir kuo jie skiriasi nuo generinių vaistų. Taip pat pateikiama informacija, kurią pacientai turi žinoti, norėdami biologinius vaistus vartoti saugiai ir efektyviai. „Trumpas biologinių ir panašių biologinių vaistų vadovas“ yra informavimo priemonių rinkinio dalis, skirta pacientų organizacijoms. Šiame rinkinyje yra pateikta informacijos santrauka apie biologinius ir panašius biologinius vaistus, informacija apie pacientų organizacijas ir nuorodos į susijusius informacijos šaltinius.

Kas yra biologiniai ir panašūs biologiniai vaistai?

Biologinis vaistas yra pagamintas iš gyvų organizmų. Tuo jis skiriasi nuo tradicinių cheminių vaistų, kurie yra gaminami iš cheminių ingredientų. Biologiniai vaistai yra gaminami, naudojant biotechnologinius metodus (t.y. metodai, kurie gali modifikuoti gyvus organizmus produkto pagaminimui arba funkcijos atlikimui). Nuo biologinių vaistų atradimo 1980-aisiais, jie tapo pirminiu gydymo metodu daugeliui ligų, įskaitant **vėžį, diabetą, išsėtinę sklerozę, miokardo infarktą, insultą, autoimunines ligas, reumatoidinį artritą.**

Panašus biologinis vaistas yra kuriamas siekiant didelio panašumo į jau registruotą biologinį vaistą. Pasibaigus biologinio vaisto patentui, teisiškai yra leidžiama gaminti panašų biologinį vaistą su ta pačia veikliąja medžiaga. Panašus biologinis vaistas yra **labai panašus**, bet nėra identiškas originaliam biologiniam vaistui.





Kuo biologiniai vaistai ir panašūs biologiniai vaistai yra svarbūs?

Biologiniai vaistai yra naudojami gydant daugelį ligų. Kai kuriuos sutrikimus sukelia tam tikrų baltymų trūkumas, pvz.:¹⁻³

- augimo hormono (sąlygoja žemą ūgį ir kitus simptomus)
- insulino (sukelia diabetą)
- krešėjimo faktorių (sukelia hemofiliją ir kitus kraujavimo sutrikimus)
- eritropoetino (sukelia anemiją)
- granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (sukelia infekcijas ir kitus sutrikimus)
- įvairių lizosomų saugojimo fermentų (sukelia Gaucher, Fabry, Pompe ir kitus lizosomų saugojimo sutrikimus).

Biologinius vaistus sudaro **baltymai**, kuriuos natūraliai gamina žmogaus organizmas. Paciento vartojamas biologinis vaistas veikia kaip natūralus baltymas, šalindamas simptomus ir užkirsdamas kelią ligai arba sulėtindamas ligos vystymąsi. Vakcinos taip pat yra vienas iš biologinių vaistų tipų. Nors biologiniai vaistai įvykdė perversmą daugelio ligų, kurios anksčiau buvo negydomos, gydyme, vaistų prieinamumas pasaulyje yra ribotas arba sudėtingas dėl aukštų vaistų kainų. Dėl didesnių sukūrimo, žaliavų ir gamybos kaštų, biologiniai vaistai dažnai gali būti brangesni ir sunkiau prieinami patento galiojimo laikotarpiu nei cheminiai vaistai⁴. Viena iš paskatų gaminti **panašius biologinius vaistus** yra galimybė **pagerinti jų prieinamumą pacientams** ir suteikti **daugiau gydymo galimybių**. Kaip ir generiniai vaistai, panašūs biologiniai vaistai gali būti pradedami gaminti pasibaigus referencinio produkto patento laikotarpiui.

Ką pacientai turi žinoti apie biologinių vaistų vartojimą?

Biologiniai vaistai negali būti geriamieji, nes tuomet baltymai yra arba suvirškinami, arba iš viso nepasisavinami. Todėl jie dažniausiai **suleidžiami injekcijomis** į veną ar po oda. Pacientas gali patirti tam tikras reakcijas, įskaitant paraudimą, patinimą ar skausmą injekcijos vietoje. Jos gali skirtis savo stiprumu ir dažnumu.

Dėl biologinių vaistų sudėties ir jų didesnių nei cheminio vaisto (pvz., aspirino – skausmą malšinančio vaisto) molekulių, organizmas gali jas atpažinti kaip svetimkūnius, ir vaistas gali sukelti **imunines reakcijas**, tokias kaip alergija ar padidintas jautrumas⁵. Dažniausiai šios imuninės reakcijos yra lengvos ir ilgainiui išnyksta. Tačiau retais atvejais reakcijos gali būti sunkios, kai organizmas pradeda gaminti baltymą neutralizuojančius antikūnus. Šie antikūnai sunaikina ne tik biologinio vaisto baltymą, bet ir organizmo gaminamą baltymą, kurį vaistas turi pakeisti ar papildyti jo atsargas organizme. Tai gali būti gyvybei pavojinga situacija, nes organizme baltymo gali nelikti iš viso⁶. Biologinių vaistų savybė sukelti imuninę reakciją organizme yra vadinama **imunogeniškumu**.

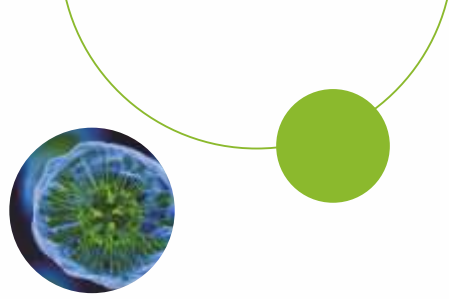
Kaip biologinių ir cheminių vaistų skirtumai veikia pacientus?

Gamybos proceso kintamumas

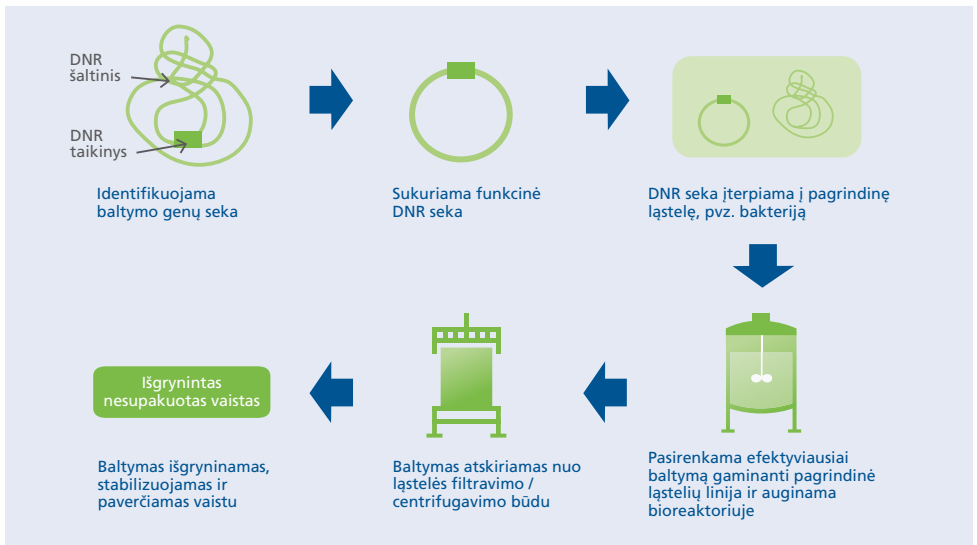
Tradiciniai cheminiai vaistai, tokie kaip paracetamolis ar aspirinas, gaminami cheminių sintezių metu ir gamybos procesas gali būti lengvai pakartojamas ir kontroliuojamas⁷. Dažniausiai jie yra sudaryti iš mažų ir stabilių molekulių, todėl yra įmanoma tiksliai nurodyti jų struktūrą, panaudojant gana paprastus analitinius metodus³.

Lyginant su cheminių vaistų gamyba, biologinio vaisto gamybos procesas yra sudėtingesnis. Dauguma biologinių vaistų yra gaminami naudojant ląsteles, kurių genai buvo modifikuoti atitinkamo baltymo gamybai. Šio proceso apžvalga:^{1,7}

1. Visų pirma, identifikuojamas pasirinkto baltymo (pvz., hormono, antikūno, kraujo produkto) genetinis kodas (DNR seka) ir sukuriama funkcinė DNR seka.
2. Genetinis kodas yra įterpiamas į keletą pagrindinių ląstelių linijų (pvz., bakterijų ar mielių), kad pagrindinės ląstelės gamintų baltymą.
3. Pasirenkama efektyviausiai baltymą gaminti pagrindinė ląstelių linija.



4. Ši ląstelių linija auginama įrenginiuose, vadinamuose bioreaktoriais, pats procesas vadinamas fermentacija.
5. Baltymas atskiriamas nuo bioreaktoriaus (pvz., filtruojant).
6. Baltymas yra išgryninamas, stabilizuojamas ir paverčiamas vaistu (pvz., insulino injekcijomis).



Schema 1. Biologinio vaisto gamybos seka

Net ir maži gamybos proceso skirtumai, įskaitant pagrindinės ląstelių linijos pasirinkimą, auginimo sąlygas, baltymo stabilizacijai naudojamus junginius, gamybos sąlygas, gali sąlygoti reikšmingus pokyčius galutiniam vaistui. Nėra dviejų biologinių vaistų serijų (net to paties gamintojo), kurios būtų tokios pačios.

Kuo skiriasi panašūs biologiniai vaistai nuo referencinių biologinių vaistų?

Originalaus cheminio vaisto tikslią generinę kopiją pagaminti yra sąlyginai paprasta cheminės sintezės būdu. Tačiau tai negalioja panašių biologinių vaistų gamybai.

Kaip nurodo pavadinimas, panašus biologinis vaistas yra kuriamas būti **labai panašiu** į jau registruotą biologinį vaistą. Vaistas, kuris jau yra registruotas, dažnai vadinamas „referenciniu produktu“ arba „originaliu produktu“. Beveik neįmanoma pagaminti tikslios bet kokio biologinio vaisto kopijos, įskaitant panašius biologinius vaistus dėl trijų priežasčių:

- Pirmiausia, kadangi biologinių vaistų sudėtyje yra gyvų organizmų, visuomet bus jų charakteristikų ir struktūrų skirtumų, net jei tai neįtakoja vaisto veikimo.
- Antra, dėl didelės ir sudėtingos biologinių vaistų sandaros, sunku tiksliai atkurti jų struktūrą.
- Trečia, galutiniam vaistui didelę įtaką daro gamybos procesas. Kai referencinio biologinio vaisto patentas pasibaigia, gamintojas neprivalo atskleisti tikslų gamybos proceso detalių⁹. Taigi, kiekvienas panašių biologinių vaistų gamintojas turi nuspręsti, kokias pagrindines ląstelių linijas naudoti, kokiomis sąlygomis auginti ląsteles, kokius stabilizuojančius junginius naudoti, kaip vaistai bus pakuojami ir laikomi.

Svarbu pažymėti, kad panašūs biologiniai vaistai yra sąmoningai kuriami taip, kad atitiktų bet kokį referencinio produkto kintamumą.

Panašių biologinių vaistų registravimas

Panašaus biologinio vaisto registravimo metu reikia įrodyti, kad jis yra palyginamas su referenciniu produktu **kokybės, saugumo ir efektyvumo** atžvilgiu, atliekant **panašių vaistų biologinio palyginamumo užduotį**. Palyginamumo užduoties tikslas yra ne įvertinti panašaus biologinio vaisto pranašumus, tačiau įrodyti, kad jis yra labai panašus į referencinį produktą, ir turi palyginamuosius kokybės, saugumo ir efektyvumo rodiklius su referenciniu produktu⁸.

Pirmąsias gaires panašių biologinių vaistų patvirtinimui 2005 metais parengė Europos vaistų agentūra (EVA)¹⁰, 2010 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) publikavo savo gaires, 2012 metų lapkritį gaires publikavo ir JAV Maisto ir Vaistų agentūra (MVA). Visos trys organizacijos nurodo, kad siekiant, jog bet koks biologinis vaistas būtų pripažįstamas panašiu biologiniu vaistu, jis turi būti patvirtintas vadovaujantis griežta reguliacine tvarka⁹.

Panašiams biologiniams vaistams reikia **atlikti kokybės ir ikiklinikinius tyrimus**, bei **klinikinius tyrimus su žmonėmis**, taip pat parengti **poregistracinę stebėsenos ir rizikos valdymo planą**, ir juos pateikti kartu su paraiška registruoti vaistą.

Panašūs biologiniai vaistai trumpai

- Biologiniai vaistai yra **sudėtingi ir sudaryti iš didelių molekulių**, kurios yra gaminamos **gyvuose organizmuose**
- Panašus biologinis vaistas yra **labai panaši** referencinio vaisto versija su palyginamaisiais **kokybės, saugumo ir efektyvumo** rodikliais
- Panašumas gali būti įrodomas atliekant **biologinio panašumo užduotį**, kuri apima kokybės ir ikiklinikinius tyrimus, bei klinikinius tyrimus su žmonėmis
- Patvirtinimui taip pat reikalinga **poregistracinė stebėsenos ir rizikos valdymo planas** efektyvumui ir saugumui užtikrinti
- Panašūs biologiniai vaistai yra kuriami siekiant sukurti **alternatyvius produktus**, kurie būtų pigesni ir suteiktų **daugiau galimybių** gydytojams, mokėtojams ir sveikatos sistemai bendrai.

Lentelė 1. Pagrindiniai cheminių ir biologinių vaistų skirtumai.

Cheminiai vaistai	Biologiniai vaistai
Mažiau tikėtina, kad sukels imuninę reakciją dėl mažų molekulių	Labiau tikėtina, kad sukels organizmo imuninę reakciją dėl didelių molekulių ir sudėtingumo
Dažniausiai vartojami per burną tablečių ar kapsulių forma	Dažniausiai skiriami injekcijomis ar infuzijomis
Įprastai skiriami bendrosios praktikos ar pirminės sveikatos priežiūros gydytojo	Įprastai skiriami gydant sunkesnes ligas ir skiriami specialisto
Gali būti vartojami savarankiškai namuose	Dažniausiai administruojami ligoninės medicinos personalo arba vartojami savarankiškai poodinėmis injekcijomis

Ką pacientai turi žinoti apie biologinių vaistų vartojimą ir saugumą?

Biologiniai vaistai negali būti geriami, nes tuomet baltymai yra arba suvirškinami, arba iš viso nepasisavinami. Todėl jie dažniausiai **suleidžiami injekcijomis** į veną ar po oda. Pacientas gali patirti tam tikras reakcijas, įskaitant paraudimą, patinimą ar skausmą injekcijos vietoje. Jos gali skirtis savo stiprumu ir dažnumu.

Dėl biologinių vaistų sudėties ir jų didesnių nei cheminio vaisto (pvz., aspirino – skausmą malšinančio vaisto) molekulių, organizmas gali jas atpažinti kaip svetimkūnius ir vaistas gali sukelti **imunines reakcijas**, tokias kaip alergija ar padidintas jautrumas⁵. Biologinių vaistų savybė sukelti imuninę reakciją organizme yra vadinama **imunogeniškumu**.

Dažniausiai šios imuninės reakcijos yra lengvos ir ilgainiui išnyksta. Tačiau retais atvejais reakcijos gali būti sunkios, kai organizmas pradeda gaminti baltymą neutralizuojančius antikūnus. Kai antikūnai kovoja su vaistu, ilgainiui sumažėja jo efektyvumas. Kai kuriais atvejais antikūnai gali taip pat kovoti su organizmo gaminamu baltymu (kurį biologinis vaistas turėtų pakeisti), tai yra labai pavojinga būklė, vadinama **autoimunine**⁶. Pavyzdžiui, jei autoimuninis atsakas pasireiškia hemofilija sergantiems asmenims, organizmo pradėti gaminti antikūnai ne tik sunaikins pacientui skiriamus sintetinius krešėjimo faktorius, bet ir natūralius organizmo gaminamus krešėjimo faktorius. Imuninę reakciją numatyti yra sudėtinga. Nors prieš pradedant klinikinius tyrimus yra įmanoma nustatyti imuninių reakcijų riziką, tačiau taip yra gana

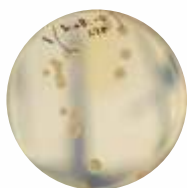
retai. Klinikinių tyrimų metu jos retai nustatomos, nes tyrime dalyvauja ribotas pacientų skaičius ribotą laiką tarpą^{6,13,14}. Siekiant surinkti informaciją apie vaisto nepageidaujamus reiškinius, įskaitant imunines reakcijas, vykdomas nuolatinės stebėsenos planas, vadinamas **farmakologiniu budrumu**¹⁵.

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) **farmakologinį budrumą** apibrėžia kaip „mokslą ir procedūras, susijusias su bet kokio vaisto nepageidaujamų reiškinių nustatymu, vertinimu, supratimu ir prevencija“¹⁵.

Visos farmacijos kompanijos privalo turėti farmakologinio budrumo planus stebėsenai ir atsakui į galimus nepageidaujamus reiškinius visiems savo gaminamiems vaistams. Dauguma reguliuojančių institucijų reikalauja, kad biologinių vaistų, įskaitant panašius biologinius vaistus, gamintojai kiekvienam panašiam biologiniam vaistui pateiktų specifinį farmakologinio budrumo planą.

Kokią informaciją pacientai turi pateikti nepageidaujamų reiškinių atveju?

Visi biologiniai vaistai yra skirtingi, gali kisti jų gamybos sąlygos, ir tai gali sukelti nepageidaujamus reiškinius. Todėl yra labai svarbu, kad visus biologinius vaistus būtų galima identifikuoti ir stebėti atskirai. Tai gali būti sudėtinga, nes referencinis produktas ir panašus biologinis vaistas turi tą patį **tarptautinį bendrinį pavadinimą (INN)**. INN yra PSO veikliajai medžiagai priskirtas pavadinimas¹⁶. Jungtinės Karalystės Vaistų ir sveikatos priežiūros kontrolės agentūra rekomenduoja, kad gydytojai biologinius vaistus, įskaitant panašius biologinius vaistus, išrašytų prekinio pavadinimu, nes nors referencinis produktas ir panašus biologinis vaistas turi tą patį INN, tačiau jie nėra identiški¹⁷. EVA rekomenduoja pranešimuose dėl biologinių vaistų sukeltų nepageidaujamų reiškinių nurodyti **vaisto prekinį pavadinimą, gamintojo pavadinimą ir serijos numerį**¹⁸. Kadangi biologinių vaistų serijos gali skirtis, pranešant apie nepageidaujamus reiškinius svarbu nurodyti serijos numerį.



Apie ką turi būti pacientai informuoti dėl jiems paskirto biologinio vaisto?

Pacientai turi žinoti, koks biologinis vaistas (originalus biologinis preparatas ar panašus biologinis vaistas) jiems buvo paskirtas ir išduotas vaistinėje. Palyginimui: kadangi dauguma cheminių generinių vaistų organizmą veikia taip pat kaip originalus vaistas (bioekvivalentiškai), todėl pacientams šie vaistai gali būti pakeičiami, nesukeliant įtakos efektyvumui ar saugumui¹³. Tai yra, kadangi cheminiai generiniai vaistai gali būti bioekvivalentiški, jie gali būti pakeičiami¹.

Panašūs biologiniai vaistai yra **labai panašūs** į referencinį produktą **kokybės, saugumo ir efektyvumo** atžvilgiais, bet nėra identiški, todėl daugumoje šalių jie nelaikomi pakeičiamais. Biologiniams vaistams yra labai svarbus nepageidaujamų reiškinių atsekamumas referenciniam produktui ar panašiam biologiniam vaistui. Tai gali būti sudėtinga atlikti, jeigu biologinis vaistas buvo pakeistas panašiu biologiniu vaistu (ir atvirkščiai) be gydytojo ar paciento žinios.

Ar pacientai gali būti tikri, kad reguliacinės nuostatos pasaulyje garantuos biologinių vaistų kokybę, saugumą ir efektyvumą?

PSO, EVA ir MVA gairės yra pripažįstamos kaip galinčios suteikti tvirtą ir išsamų pagrindą panašių biologinių vaistų patvirtinimui. Visame pasaulyje kontroliuojančios institucijos kuria panašių biologinių vaistų tvirtinimo gaires. Tobulėjant biotechnologijoms ir pasibaigiant biologinių vaistų patentams, daugybė gamintojų įvairiose šalyse pradeda gaminti biologinių vaistų kopijas, siekdami pagerinti biologinių vaistų prieinamumą pacientams. Daugelis šalių šiuo metu kuria gaires biologiniams ir panašioms biologiniams vaistams. Nors kai kurios kontroliuojančios institucijos vadovaujasi EVA ar PSO gairėmis, ne visų šalių parengtos gairės atitinka minėtus reikalavimus, o tai gali kelti pavojų pacientų saugumui. Pavyzdžiui, vadovaujantis kai kurių šalių panašių biologinių vaistų registravimo gairėmis, patvirtinimui nėra būtinas pilnas palyginamumas²⁰. Susirūpinimą kelia tai, kad kai kuriose besivystančiose šalyse registravimo procesas ir peregistracinė kokybės kontrolė nėra pakankamai griežta. Be to, kai kurios šalys, pvz., Brazilija, referuoja į PSO gaires, tačiau leidžia du skirtingus registravimo būdus, kuriems reikalinga skirtingo lygio informacija²¹. Nors tai gali paskatinti vietinę biologinių produktų gamybą ir sumažinti tokių vaistų kainas, tačiau negali užtikrinti, kad patvirtinti vaistai yra kokybiški, saugūs ir efektyvūs²².

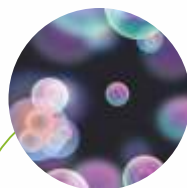
Visuotinai sutarta, kad PSO gairėse nurodyta pilna biologinio panašumo palyginamumo užduotis yra būtina, kad vaistas būtų pripažįstamas panašiu biologiniu vaistu.

Kokios informacijos ir pagalbos reikia pacientams?

Pacientai, kartu su sveikatos priežiūros specialistais, turi būti įtraukti į sprendimo, koks yra pasirenkamas gydymo metodas, priėmimą. Todėl pacientai turi turėti pilną, jiems suprantamą, informaciją apie pasirinkto vaisto privalumus ir rizikas, reikalavimus saugiam ir efektyviam vartojimui, galimus nepageidaujamus reiškinius ir kaip apie juos pranešti, bei kaip žinoti, ar vaistas veikia taip, kaip turėtų veikti.

Informacija turi būti prieinama iš patikimo tarpininko, pvz., gydytojo, medicinos slaugytojos, farmacininko ar pacientų organizacijos. Gydytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams reikalinga nešališka ir aktuali informacija apie panašių biologinių vaistų mokslinius ir reguliacinius procesus. Ši informacija yra reikalinga suprasti, kad, griežtai kontroliuojamoje aplinkoje, panašūs biologiniai vaistai yra kokybiškas, saugus ir efektyvus alternatyvus gydymo būdas, kuris gali pagerinti gydymo būdų pasirinkimą ir gydymo prieinamumą³².

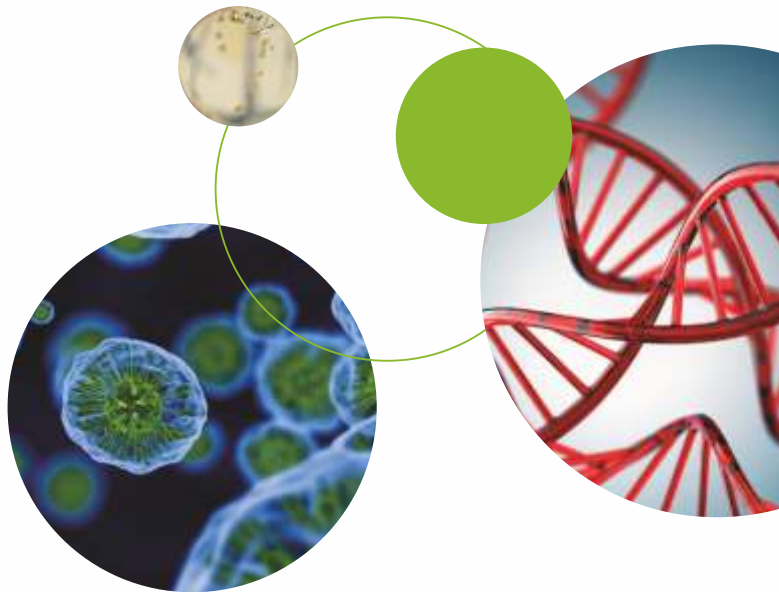
Jeigu norite daugiau sužinoti apie biotechnologijas ar biologinius ir panašius biologinius vaistus, platesnę informaciją galite rasti „Biologinių ir panašių biologinių vaistų informacijos ir atstovavimo priemonių, skirtų pacientų organizacijoms, rinkinyje“.



Nuorodos

1. Mellstedt, H., Niederwieser, D. & Ludwig, H. The challenge of biosimilars. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19, 411–9 (2008)
2. Büttel, I.C. et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization* 39, 100–9 (2011)
3. Crommelin, D.J.A. et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 266, 3–16 (2003)
4. Kozlowski, S., Woodcock, J., Midthun, K. & Sherman, R. B. Developing the Nation's Biosimilars Program. *The New England Journal of Medicine* 365, 385–388 (2011)
5. Kessler, M., Goldsmith, D. & Schellekens, H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Association* 21 Suppl 5, 9–12 (2006)
6. Schellekens, H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *NDT plus* 2, i27–i36 (2009)
7. Simoens, S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars* 2, 33–40 (2012)
8. Weise, M. et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120, 5111–7 (2012)
9. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Expert Committee on Biological Standardization. Geneva (2009)
10. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (2005). Accessed at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
11. Kay, J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Research & Therapy* 13 (2011)
12. European Generic Medicines Association. *Biosimilars Handbook* (2011)
13. EuropaBio. *Guide to Biosimilars: A Focus on Biosimilar Medicines* (2011)
14. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *Medicines safety monitoring* (2013). Accessed at: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm
15. World Health Organization. *Pharmacovigilance* (2013). Accessed at: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/index.html
16. Zuñiga, L. & Calvo, B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management.

- Pharmacoepidemiology and Drug Safety 19, 661–9 (2010)
17. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Biosimilar products (2008). Accessed at: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739
 18. EuropaBio. EuropaBio & Biosimilar Medicines (2008)
 19. Ebbers, H.C., Crow, S.A, Vulto, A.G. & Schellekens, H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nature Biotechnology* 30, 1186–90 (2012)
 20. Garcia, R. Biological Drug Regulation. Presentation at the Alianza Latina 7th Forum (2012)
 21. Castanheira, L.G., Barbano, D.B.A. & Rech, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization* 39, 308–11 (2011)
 22. Generics and Biosimilars Initiative. Prospects for producing follow-on biological products in Brazil (2013). Accessed at: www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Prospects-for-producing-follow-on-biological-products-in-Brazil
 23. Weise, M. et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nature Biotechnology* 29, 690–3 (2011)
 24. Generics and Biosimilars Initiative. Dr Reddy's plans EU launch for biosimilar rituximab (2012). Accessed at: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Dr-Reddy-s-plans-EU-launch-for-biosimilar-rituximab
 25. IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape (2011)
 26. Generics and Biosimilars Initiative. “Similar biologics” approved and marketed in India (2012). Accessed at: www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similarbiologics-approved-and-marketed-in-India
 27. Rathore, A. Guidelines on similar biologics: regulatory requirements for marketing authorization in India. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* /PDA 66, 393 (2012)
 28. Mellstedt, H. The future of biosimilars. *Hospital Pharmacy Europe* (2010). Accessed at: www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=The_future_of_biosimilars_&page=article.display&article.id=20840
 29. Sandoz. Biosimilar Development (2013). Accessed at: www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars2/development_of_biosimilars.shtml
 30. International Alliance of Patients' Organizations. Briefing Paper on Biosimilar Medicines (2006)
 31. European Generic Medicines Association. Frequently asked questions about biosimilar medicines (2011). Accessed at: www.egagenerics.com/images/factsheet/EGA_factsheet_07.pdf
 32. Salem, L. & Harvie, B. Biosimilar medicines and their use: the nurse's role and responsibility. *Renal Society of Australasia Journal* 6, 76–80 (2010)





Tarptautinis pacientų
organizacijų aljansas

49-51 East Road, Londonas N1 6AH, Jungtinė Karalystė
Tel.: +44 20 7250 8280, faksas: +44 7250 8285
El. paštas: info@patientsorganizations.org
www.patientsorganizations.org

IAPO narė Lietuvoje yra
Lietuvos pacientų organizacijų atstovų taryba



LIETUVOS PACIENTŲ
ORGANIZACIJŲ
ATSTOVŲ TARYBA

Gedimino pr. 28-404, LT-01104 Vilnius
Tel.: (8-5) 2620783, mob. tel.: 8 652 11555, faksas: (8-5) 2610639
El. paštas: info@pacientutaryba.lt
www.pacientutaryba.lt