

BIOLOGICKÉ LIEKY

Vždy unikátne, ale nikdy rovnaké



Biologicky podobné lieky, čo ste o nich nevedeli

SANDOZ A Novartis
Division

SLOVENSKÝ
PACIENT



Nová éra liečby

Biologická liečba priniesla nový pokrok v liečbe ťažko liečiteľných chorôb, ako sú autoimunitné ochorenia, rakovina, cukrovka alebo viaceré zriedkavé choroby.

Príchodom biologicky podobných a finančne menej náročných liekov sa slovenským pacientom významne zlepšil prístup k tejto inovatívnej liečbe.

Zároveň priniesla so sebou aj mnohé otázky o jej účinnosti a bezpečnosti. Na všetky sme sa rozhodli odpovedať v tejto brožúre.

*Radoslav Herda
SLOVENSKÝ PACIENT*

Čo sa dozviete?

Čo je to biologická liečba? <i>Radka Tranová</i>	4
Sú biologicky podobné lieky účinné? <i>Peter Šišovský</i>	8
Prečo biologicky podobné lieky vznikli a prečo sú lacnejšie? <i>Kristína Kristály</i>	12
Bezpečnosť biologicky podobných liekov <i>Zuzana Kmecová</i>	16
Biologicky podobné lieky v praxi <i>Peter Šišovský</i>	20

Čo je to biologická liečba?

Radka Tranová, farmaceutka

Pojem biologická liečba dnes počujeme stále častejšie. Jej podstatou sú účinné látky biologického pôvodu – to znamená produkované živými organizmami. Na prvý pohľad by sa mohlo zdať, že sú to prírodné liečivá – v skutočnosti však s nimi nemajú takmer nič spoločné.

Látky používané v biologickej liečbe majú obrovskú molekulu a veľmi komplexnú stavbu. Sú mnohonásobne väčšie ako molekuly bežných liečiv pripravovaných chemicky. Keďže je štruktúra biologických liečiv tak zložitá, nie je možné ich pripraviť chemickou cestou (synteticky), ktorá sa využíva pre bežné liečivá.

Odkiaľ pochádzajú biologické liečivá?

Medzi biologické systémy, ktoré sa používajú na výrobu biologických liečiv, patria rôzne živé organizmy (baktérie, kvasinky) alebo bunkové kultúry (zvieracie, prípadne aj ľudské). Výroba vyžaduje špičkové technológie a zahŕňa náročné biotechnologické postupy. Používané bunky obsahujú tzv. rekombinantnú DNA, hovoríme, že sú geneticky modifikované.

To v praxi znamená, že bol do nich vložený špeciálne pripravený gén. Na základe tohto génu potom dokážu produkovať požadovanú účinnú látku podobne, ako tvoria akékoľvek iné látky potrebné pre svoj život. Následne sa z nich táto účinná látka (liečivo) vyzoluje a dôkladne očistí, aby sa mohla používať ako liečivo pre ľudí.

Väčšina v súčasnosti používaných biologických liekov obsahuje bielkovinové účinné látky. **Môžu to byť napríklad hormóny,**

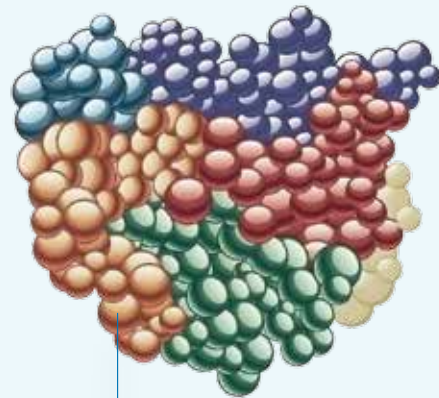
Porovnanie veľkosti a štruktúry biologických liekov s malými molekulárnymi liekmi



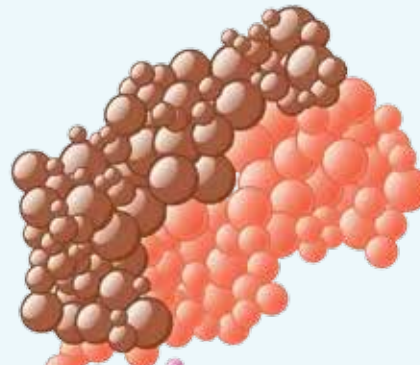
Aspirín
molekulová hmotnosť
180 daltonov



Inzulín
molekulová hmotnosť
5808 daltonov



Erytropoetín (EPO)
molekulová hmotnosť
30 400 daltonov



Monoklonálna protilátka
molekulová hmotnosť
150 000 daltonov

Zdroj: Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies (2013)

„*Keďže je štruktúra biologických liečiv tak zložitá, nie je možné ich pripraviť chemickou cestou, ktorá sa využíva pre bežné liečivá.*“

enzýmy, protilátky, rôzne zložky krvi či látky ovplyvňujúce činnosť imunitného systému.

Jedným z najčastejšie používaných biologických liekov je napríklad dobre známy hormón inzulín. Ten v tomto prípade vzniká vložением génu pre inzulín do rôznych buniek, napríklad do baktérie *Escherichia coli* alebo do kvasinky *Saccharomyces cerevisiae*. Táto technológia umožňuje získavať inzulín z bunkovej kultúry geneticky upravených organizmov namiesto izolácie inzulínu z krvi darcov, ako tomu bolo v minulosti. Takto pripravený inzulín v organizme účinkuje rovnako ako inzulín, ktorý u zdravého človeka produkuje jeho telo.

V súčasnosti existuje navyše mnoho rôznych typov inzulínov, ktoré sa líšia rýchlosťou nástupu účinku a dĺžkou pôsobenia. Takto je možné pacientovi trpiacemu cukrovkou poskytnúť presne takú kompenzáciu, akú potrebuje, a čím hodnovernejšie tak napodobniť účinok ľudského inzulínu.

Využitie biologických liekov

Biologické lieky sa spravidla podávajú formou injekcie a to väčšinou pod kožu alebo priamo do krvného obehu. Poskytujú nové možnosti liečby pre pacientov s dlhodobými ochoreniami, ktoré často týchto ľudí vyradujú z bežného života, a takisto pre vážne ochorenia, ktoré sme doteraz nevedeli liečiť. Perspektívne je ich využitie pri najrôznejších nádorových a autoimunitných ochoreniach.

Z autoimunitných ochorení je dnes biologická liečba dostupná napríklad

pre reumatoidnú artritídu, ťažké formy psoriázy či pre zápalové ochorenia čriev, akými sú napríklad Crohnova choroba, ulcerózna kolitída a iné.

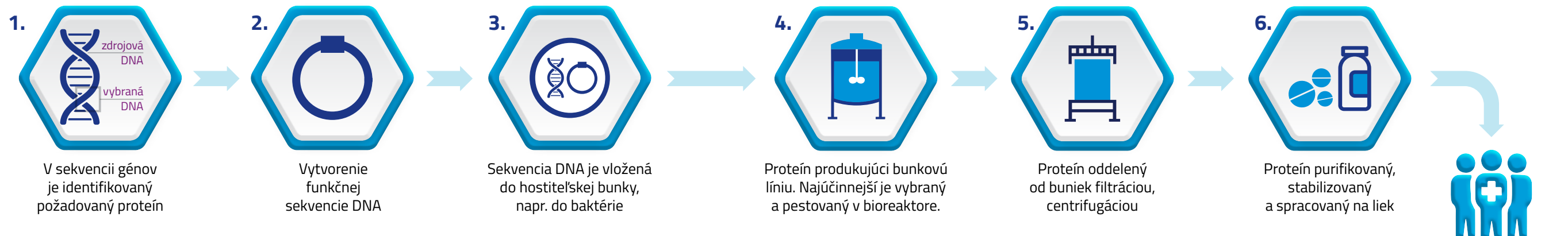
Čo sú biologicky podobné lieky?

Biologický liek ako každý iný musí spĺňať prísne kritéria. Pred registráciou sa musia vykonať rozsiahle klinické štúdie, ktoré preukážu účinnosť a bezpečnosť. Do výskumu a vývoja nových biologických liekov sa investujú nemalé finančné prostriedky. Aj preto každý nový biologický liek podlieha po svojom objave, schválení a prvom uvedení na trh takzvanej trhovej exkluzivite, ktorá trvá zvyčajne desať rokov. Toto obdobie slúži na to, aby sa spoločnosti, ktorá liek vyvinula, vrátili z jeho predaja finančné prostriedky, ktoré vynaložila na výskum a vývoj lieku a takisto, ktoré tak bude môcť využiť do vývoja ďalších liekov.

Po uplynutí trhovej exkluzivity môžu aj iní výrobcovia uvádzať na trh liek s týmto biologickým liečivom. Pôvodný liek v tomto prípade nazývame odborne referenčný liek (hovorovo nazývaný originál). Všetky ostatné produkty sa označujú pojmom biologicky podobné lieky (v angličtine takzvané biosimilars).

Za registráciu biologicky podobných liekov uvádzaných na trh v Európskej únii zodpovedá Európska lieková agentúra. Prvý takýto liek bol v EÚ uvedený na trh v roku 2006.

Výroba biologicky podobného lieku



Ako sa líši biologicky podobný liek od referenčného lieku? Sú porovnateľné s generikami?

Pred registráciou biologicky podobného lieku je potrebné preukázať dostatočnú podobnosť s referenčným liekom (názov pochádza z angl. slova „similar“, čo znamená podobný).

O biologickej podobnosti hovoríme preto, že biologické lieky (vrátane biologicky podobných) sú produkované živými organizmami (bunkami). Napriek tomu, že tie vyprodukujú v princípe to isté liečivo, medzi jednotlivými bunkami sa môžu vyskytovať drobné rozdiely rovnako ako medzi inými živými tvormi, keďže sa jedná o komplexné živé organizmy. Takéto odlišnosti sú úplne prirodzené, avšak spôsobujú to, že medzi vyprodukovanými liekmi sa vyskytujú mikrorozdiely.

Je potrebné si uvedomiť, že takéto mikrorozdiely nie sú v oblasti biologických liekov ničím výnimočným: vyskytujú sa aj pri jednotlivých šaržiach referenčného biologického lieku (šarža sú balenia lieku vyrobené v jednom výrobnom cykle), pri zmenách vo výrobnom

procesе akéhokoľvek biologického lieku alebo sa môžu aj líšiť v rámci jednotlivých výrobných závodov biologického lieku u rovnakého výrobcu. Často krát sa napríklad stáva, že biologický podobný liek sa vyrába aj v rovnakom výrobnom závode ako referenčný biologický liek.

Avšak práve týmto sa biologicky podobné lieky líšia od generických liekov, ktoré poznáme ako lacnejšiu verziu originálnych liekov s chemickou účinnou látkou. Kým liečivá obsiahnuté v generikách musia byť chemicky úplne rovnaké ako liečivá v originálnych liekoch, biologické liečivo v biologicky podobnom lieku nevieme napodobniť na 100 % práve pre jeho veľkosť a zložitosť jeho štruktúry, a preto, že každá bunka, ktorá ho tvorí, je unikátna. Napriek tomu sa ale dbá na to, aby bolo veľmi podobné účinnej látke v referenčnom lieku. Navyše sa dbá na to, aby tieto mikrorozdiely nezmenili účinnosť a bezpečnosť biologicky podobného lieku oproti referenčnému biologickému lieku. V praxi to nazývame, že tieto rozdiely nesmú byť klinicky relevantné.

Istý podiel na týchto mikrorozdieloch má takisto aj výroba samotného lieku. Rôzni výrobcovia nemusia využívať úplne rovnaké



„Za registráciu biologicky podobných liekov uvádzaných na trh v Európskej únii zodpovedá Európska lieková agentúra.“

výrobné postupy. Rozdiely vo výrobnej technológii sú však starostlivo regulované Európskou liekovou agentúrou. Drobné odlišnosti v stavbe liečiva sa preto môžu vyskytovať nielen medzi výrobcami, ale aj v jednotlivých šaržiach produktov jedného výrobcu. Táto variabilita je vzhľadom na spôsob prípravy prirodzená a nedá sa jej vyhnúť. **Nikdy ale nesmie viesť k tomu, aby sa zmenila účinnosť či bezpečnosť takého lieku.** Ak by sa tak stalo, daný liek by už nemohol byť označený ako biologicky podobný.

Na biologicky podobný liek sa nepretržite dohliada. Európska lieková agentúra zatiaľ od registrácie prvého biologicky podobného lieku v roku 2006 do súčasnosti nezaznamenala žiadny prípad, v ktorom by sa ukázal relevantný rozdiel či už v účinnosti alebo vo výskyte a závažnosti nežiaducich účinkov medzi referenčným a biologicky podobným liekom. Referenčný liek aj biologicky podobný liek sú navyše počas celého svojho života podrobne monitorované. Všetky potrebné kontroly prebiehajú preto samozrejme nielen pred registráciou, ale aj po registrácii a uvedení na trh.

Sú biologicky podobné lieky účinné?

Peter Šišovský, farmaceut

Každý liek, ktorý prichádza na trh, musí splniť tri základné podmienky: musí byť **účinný, bezpečný a kvalitný**. Účinnosť liekov sa zvyčajne dokazuje v rozsiahlych klinických štúdiách, no pri biologicky podobných liekoch je táto situácia trochu iná. Viete, ako dokazovanie účinnosti biologicky podobných liekov v skutočnosti prebieha a ako si môžete byť istí, že sú účinné?

Čo je to štúdia a aké typy štúdií poznáme?

Na začiatok je potrebné si vysvetliť terminológiu. **Účinnosť liekov zistujeme v štúdiách**. Štúdií poznáme viacero typov, no v princípe rozlišujeme dve základné skupiny: klinické a predklinické. **Klinické štúdie sú tie, v ktorých sa liek testuje priamo na ľuďoch**. V prvotných fázach klinického vývoja lieku sú to zvyčajne najprv zdraví dobrovoľníci, kým v neskorších pacienti s ochorením, u ktorého by sa daný liek mohol ukázať ako účinný.

V princípe to funguje tak, že účastníci štúdie sú rozdelení do viacerých skupín. Niektorá môže dostávať placebo, niektorá testované liečivo a niektorá liečivo, ktoré už na trhu dostupné je. To, ktorý dizajn sa nakoniec použije, závisí od dostupnej liečby. U týchto ľudí sa následne počas podávania lieku sleduje či sa dané ochorenie zlepšuje alebo zhoršuje. Na konci sa skupiny porovnávajú a pokiaľ nové liečivo preukáže výhodu oproti placebo

alebo už zaregistrovanému lieku, jeho šance na úspešnú registráciu sa zvyšujú.

Druhý typ štúdií sú takzvané predklinické štúdie. Nazývame tak pomerne veľké spektrum rozličných štúdií, do ktorých patria štúdie na zvieratách, modeloch, bunkových či tkanivových kultúrach.

Čo potrebuje k dokázaniu účinnosti pôvodný referenčný liek?

Referenčný (alebo hovoro nazývaný originálny) liek obsahuje nové liečivo. Zvyčajne s ním nie sú v klinickej praxi dovtedy žiadne skúsenosti, a preto je potrebné podrobiť ho rozsiahlemu výskumu, aby sme si boli istí, že je účinné. V praxi to znamená to, že sa s ním v predklinickom skúšaní vykonáva mnoho testov na bunkových kultúrach a na zvieratách. Klinické štúdie s ľuďmi sú takisto veľké, takže sú do nich zahrnuté stovky až tisícky pacientov. Samozrejme, takýto výskum je nákladný nielen časovo, ale aj finančne.

Je situácia pri biologicky podobnom lieku iná?

A tu prichádzame k pointe. **Biologicky podobný liek je v princípe liek, ktorého snahou je priblížiť sa k čo najväčšej zhode s referenčným liekom. V praxi to vyzerá tak, že jeho základná štruktúra je rovnaká, avšak niektoré drobné miesta v jeho štruktúre, ktoré ale nemenia relevantne jeho účinnosť, sa môžu od referenčného lieku líšiť**. K takýmto mikrorozdielom môže dochádzať navyše aj medzi šaržami toho istého referenčného či biologicky podobného lieku. (Šarža sú balenia liekov vyrobené v tom istom výrobnom cykle.) Je to tak preto, že biologické lieky sú produktom unikátnych živých organizmov a nie chemickej syntézy. Viac sa dočítate v článku Čo je to biologická liečba. To však pre nás znamená jednu zásadnú vec: **vysoká podobnosť biologicky podobného lieku**



„Vysoká podobnosť biologicky podobného lieku mu umožňuje prevziať veľkú časť údajov o účinnosti referenčného lieku.“

mu umožňuje prevziať veľkú časť údajov o účinnosti referenčného lieku. Ešte predtým však musí dokázať, že tá vysoká podobnosť tam naozaj je.

Štúdie komparability

Na dokázanie tejto vysokej podobnosti sa používajú takzvané „štúdie komparability“ alebo „komparatívne štúdie“. Ich úlohou je porovnať biologicky podobný liek s jeho referenčným biologickým liekom a zistiť či sa medzi nimi vyskytujú relevantné rozdiely. Takéto porovnanie prebieha na viacerých úrovniach.

Na prvej úrovni sa porovnáva kvalita, teda predovšetkým štruktúra biologicky podobného a referenčného lieku. V oboch prípadoch sa jedná o biologické lieky, väčšinou bielkoviny a tie majú omnoho komplikovanejšiu štruktúru ako chemické liečivá, napríklad taký aspirín či paracetamol. Sleduje sa preto napríklad poradie aminokyselín v bielkovine, ale aj to, ako sa tieto aminokyseliny v priestore „skladajú“ a akú 3D štruktúru vytvárajú. **Na úrovni kvality sa zabezpečuje aj to, aby bol vyrobený biologicky podobný liek čistý, stabilný počas potrebnej doby skladovania a aby bol vyrábaný vhodným výrobným procesom**.

Na druhej úrovni sa sleduje spomínané predklinické skúšanie. V preklade sa tu sleduje mechanizmus účinku biologicky podobného lieku na bunkovej úrovni. Biologické lieky sa v tele častokrát viažu na takzvané receptory. Po väzbe na takýto receptor ovplyvňujú procesy v tele. Môžu napríklad stimulovať tvorbu bielych krviniek u ľudí, ktorí ich majú v dôsledku agresívnej

liečby (napríklad chemoterapie) málo a sú tak viac náchylní na rozličné infekcie. **Na to, aby sme mohli liek považovať za biologicky podobný, musí preto ten preukázať, že má rovnaký mechanizmus účinku ako referenčný liek.**

Na tretej úrovni sa sleduje porovnateľnosť účinku na pacientoch. Úlohou štúdií pri biologicky podobnom lieku ale nie je priamo ukázať, že je účinný na stovkách až tisíckach pacientov ako tomu bolo pri referenčnom lieku. Nebolo by totiž etické podrobovať pacientov výskumu, ktorý už raz vykonaný bol. Úlohou týchto štúdií je naopak ukázať, že medzi biologicky podobným a referenčným liekom nie sú relevantné rozdiely.

V praxi to môže vyzerat' napríklad tak, že u biologicky podobného lieku, ktorý má zvyšovať množstvo bielych krviniek, budeme sledovať ako rýchlo a v akej miere zvýši počet bielych krviniek oproti referenčnému lieku. Stanoví sa minimálny rozdiel, ktorý sa považuje za nerelevantný. To v preklade znamená, že nebude mať negatívny dopad na liečbu pacientov.

Je všeobecne známe, že vyšší počet bielych krviniek sa rovná vyššej odolnosti voči infekciám. Vďaka tomu preto nebude potrebné vykonať štúdie, v ktorých by sa presne sledoval počet infekcií. Takéto štúdie totiž musia byť spravidla omnoho väčšie. Takže ste do výskumu nemuseli zapojiť toľko pacientov či zopakovať ho celý odznova, čo by bolo neetické.



MÝTUS

Biologicky podobné lieky sú veľmi odlišné od referenčných biologických liekov.



PRAVDA

Biologicky podobné lieky sú vyvinuté tak, aby boli veľmi podobné existujúcemu biologickému lieku (tzv. referenčnému lieku). Malé rozdiely sa vyskytujú u všetkých biologických liekoch, dokonca aj medzi rôznymi šaržami toho istého lieku.



„Extrapolácia: Ak má biologický podobný liek dokázanú porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť v jednej terapeutickej indikácii, údaje o bezpečnosti a účinnosti môžu byť extrapolované pre iné indikácie referenčného lieku.“

Extrapolácia – čo to znamená?

Pri biologicky podobných liekoch sa stretávame aj s konceptom takzvanej extrapolácie. Extrapolácia pri liekoch znamená to, že údaje o účinnosti lieku v jednom ochorení môžeme použiť na liečbu iného ochorenia, pokiaľ sme si istí, že dané dve ochorenia sú si dostatočne podobné. **Pokiaľ sme si preto na základe vykonaných komparatívnych štúdií istí, že biologicky podobný a referenčný liek sú si vysoko podobné v jednom ochorení, vieme s istotou povedať, že tomu bude tak aj v ostatných.** Vďaka tomu tak štúdie v ostatných ochoreniach už zvyčajne nebude potrebné opakovať. **Ak by ste si mysleli, že koncept extrapolácie je neoverená novinka, nie je tomu tak. Extrapolácia sa úspešne uplatňuje aj v iných oblastiach, napríklad pri schvaľovaní použitia lieku u detí či pri zmene podania lieku do tela.**

Je menej pacientov v štúdiách naozaj výhodou?

Je samozrejmé, že mnohým z nás napadne, že takto získané dáta musia byť horšie, keďže do vývoja biologicky podobného lieku je zahrnutých menej pacientov. V skutočnosti je však veľmi dôležité si uvedomiť, že **pokiaľ dokážeme vysokú podobnosť medzi biologicky podobným a referenčným liekom dokázať inak, mali by sme ísť touto cestou a nie opakovať celý výskum ešte raz. Nikomu z nás by sa predsa nepáčilo, ak by zbytočne prebiehalo testovanie na zvieratách či ak by sme boli zahrnutí do štúdie, o ktorej by sa už dopredu s veľkou pravdepodobnosťou vedelo, ako skončí. Takýto výskum je totiž jednak neetický a jednak mňa drahocenné finančné zdroje, ktoré môžu byť využité na ochorenia, kde zatiaľ nemáme dostupnú liečbu.** A najmä hlavným cieľom pri klinickom skúšaní je dokázať biologickú podobnosť (sú potrebné robustné porovnávacie štúdie kvality, predklinické a klinické štúdie) v porovnaní s referenčným liekom. Európska lieková agentúra, do ktorej činnosti je zapojený aj náš Štátny ústav pre kontrolu liečiv a liekové agentúry ostatných EÚ krajín, navyše neprestajne monitoruje či sa nevyskytne prípad zmenenej účinnosti oproti referenčnému lieku. Prax vám totiž ukáže viac ako testovanie lieku v kontrolovaných podmienkach klinickej štúdie. Doposiaľ ale takáto situácia zaznamenaná nebola.

Prečo biologicky podobné lieky vznikli a prečo sú lacnejšie?

Kristína Kristály, farmaceutka

V súčasnosti je na európskom trhu asi 50 biologicky podobných liekov, ktoré sa bezpečne používajú od roku 2006. Oproti referenčným (hovorovo originálnym) biologickým liekom majú jednu veľkú výhodu – sú lacnejšie, a teda dostupnejšie pre viacerých pacientov a viaceré členské krajiny EÚ. Zaujíma vás, prečo je tomu tak?

Nákladnosť biologickej liečby

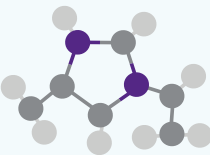
Biologická liečba patrí medzi najnovšie výdobytky medicíny na svete. Kým na jednej strane vďaka nej dokážeme zvýšiť úspešnosť liečby, predĺžiť prežívanie pacientov pri rôznych formách rakoviny či prvýkrát liečiť ochorenia, ktoré sa predtým liečiť nedali, má **na druhej strane aj jednu veľkú nevýhodu. Tou nevýhodou je cena. Prečo?**

Vysoká cena biologickej liečby má viacero dôvodov, no primárne je spôsobená extrémne nákladným výskumom. V súčasnosti patria biologické lieky medzi najdrahšie farmaceutické produkty na trhu. Projekty zamerané na výskum biologických liekov sú náročné na viacerých úrovniach – vyžadujú veľa času, nové technológie, školené tímy vedcov a technologov.



Biologicky podobné lieky **musia vykazovať vysokú podobnosť** vo všetkých sledovaných parametroch.

Veľkosť	Veľká
Štruktúra	Komplexná
Výroba	Biologická syntéza; odvodená zo živých systémov, s použitím technológií rekombinantnej DNA.
Užívanie	Zvyčajne injekčná aplikácia lieku



Z definície vyplýva, že generické lieky sú **identickými kópiami** malej molekuly referenčného lieku.

Veľkosť	Malá
Štruktúra	Jednoduchá a dobre definovaná
Výroba	Vyrábané štandardnými procesmi chemickej syntézy
Užívanie	Väčšina vo forme tabliet

„Vysoká cena biologickej liečby má viacero dôvodov, no primárne je spôsobená extrémne nákladným výskumom.“



Finančná náročnosť vývoja lieku

Predtým, ako sa liek dostane na trh a je dostupný pre vás ako pacienta, prechádza veľmi zdĺhavým procesom výskumu a následných klinických štúdií. Vo všeobecnosti tento proces trvá mnoho rokov a stojí niekoľko stoviek miliónov až niekoľko miliárd eur (dolárov).

Pred vývojom liečiva totiž vedci musia najprv pochopiť mechanizmus samotného ochorenia na bunkovej alebo molekulárnej úrovni. Tak hľadajú spôsoby, ktorými by mohli na ochorenie pôsobiť nové liečivá. Následne je potom potrebné „objaviť“ najúčinnnejšiu molekulu, ktorá sa ako liečivo bude používať. Vedci preto najskôr skúmajú vlastnosti množstva molekúl. Zo začiatku bývajú v hre často stovky až tisíce rôznych molekúl, z ktorých sa následne spraví úzky výber na základe ich testovania na rôznych počítačových či bunkových modeloch.

Neskôr sa molekuly testujú na zvieratách. Až keď sa preukáže ako bezpečné, môže sa ich účinok testovať na ľuďoch. Počas tohto procesu sa stáva, že sa molekula neosvedčí a celý finančne nákladný proces musí začať odznova.

Samotné skúšanie potenciálnych liečiv na ľuďoch je nákladné ešte viac ako to na zvieratách. Potenciálny liek musí byť častokrát testovaný na stovkách až tisíckach pacientov, skúšania musia spĺňať prísne štandardy. Pokiaľ aj potenciálny liek prejde všetkými fázami skúšania, neznamená to, že ho automaticky zaregistrujú, a teda uvedú na trh. Aj počas samotného procesu registrácie sa totiž môže objaviť problém, ktorý neprejde prísny posudzovaním benefitu a rizika daného lieku. Celý finančne náročný proces tak môže vyjsť nazmar.

Ak sa navyše biologický liek používa na zriedkavé ochorenie (zriedkavé ochorenie je také, ktoré sa

nevyskytuje u viac než 5 ľudí z 10 000), finančná návratnosť pre farmaceutickú spoločnosť, ktorá do vývoja lieku investovala, je nižšia a pomalšia.

Porovnajme si to totiž napríklad s liekom, ktorý sa používa na bolesť hlavy, ktorou z času na čas trpí každý z nás, a s liekom, ktorý sa používa na zriedkavú formu rakoviny. Kým ten prvý sa predáva ľudovo povedané na „kilá“, použitie druhého je obmedzené. To samozrejme vedie k zvýšeniu ceny lieku, aby sa farmaceutickej spoločnosti náklady na jeho vývoj vrátili a aby sa tak mohla venovať vývoju ďalších nových liekov.

Riešenie nákladnej liečby

Žiadna liečba, akokoľvek účinná, pacientom nepomôže, ak nebude dostupná. Pokiaľ je liek veľmi drahý, môže sa stať, že nebude dostupný v každej členskej krajine EÚ, keďže každá z nich disponuje iným rozpočtom na nákup liekov. Alebo, ak aj dostupný bude, bude sa môcť používať iba výnimočne. Samozrejme, nie každý biologický liek má takýto problém, ale cena je jedným z faktorov, ktorý rozhoduje o tom či sa liek k vám ako pacientom aj reálne dostane.

Problémom na riešenie tejto otázky sú práve biologicky podobné lieky. Pokiaľ tieto lieky preukážu vysokú podobnosť s referenčným liekom, znamená to, že medzi nimi a referenčným liekom nie sú relevantné rozdiely v účinnosti či bezpečnosti. Jeden rozdiel ale medzi nimi je. A tým je cena.

Na nižšej cene biologicky podobných liekov sa podieľa viacero faktorov. Najdôležitejšie sú:

Vývoj tohto druhu liekov je menej nákladný. Liečivo je totiž už známe, je preto potrebných menej skúšaní a testov. Niektoré skúšania sa pri biologicky podobných liekoch nerobia vôbec, keďže by bolo neetické opakovať ich na ľuďoch znova, pokiaľ vieme, ako by dopadli. Iné skúšania sú naopak menšie, čo sa týka počtu pacientov. Vďaka tomu sú náklady na vývoj nižšie. Viac podrobností sa dočítate v kapitole Sú biologicky podobné lieky účinné?

Pouvedení natrhajú navyše konkurenciou pre referenčné biologické lieky, keďže môžu ponúknuť vďaka menej nákladnému výskumu nižšiu cenu. Referenčné lieky tak musia cenu znížiť tiež, pokiaľ chcú biologicky podobným liekom konkurovať. To má samozrejme pozitívny dopad na dostupnosť liečby pre pacientov, keďže zdravotný systém krajiny je tak schopný finančne hradiť liečbu väčšiemu počtu pacientov a svoje zdroje tak môže presunúť do oblastí, kde to je viac potrebné a šetria sa financie na vývoj a výskum nových liekov.

Sú biologicky podobné lieky rovnako kvalitné ako referenčné biologické lieky, keď sú lacnejšie?

To, že sú biologicky podobné lieky v porovnaní s referenčnými biologickými liekmi lacnejšie, môže mnohým z nás samozrejme evokovať aj to, že sú menej kvalitné. Farmaceutická firma musela investovať menej peňazí, takže aj výsledné liečivo bude menej „dobré“. V skutočnosti je ale pravda iná. **Nižšia cena nie je dôsledkom ich horšej kvality, ale to, že náklady na ich vývoj a rôzne fázy klinického skúšania už nie sú také vysoké ako pri testovaní referenčného lieku,** preto si môže výrobca dovoliť predávať ich za nižšiu cenu.

Biologicky podobné lieky sa registrujú v Európskej



MÝTUS

Biologicky podobné lieky sú lacnejšie ako referenčné biologické lieky, a preto sú menej kvalitné.



PRAVDA

Nižšie náklady na výrobu biologicky podobných liekov neznižujú ich účinnosť. **Biologicky podobné lieky spĺňajú také isté nároky na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť ako všetky ostatné registrované lieky vrátane biologických liekov.**



liekovej agentúre a do tohto procesu sú zahrnutí posudzovatelia všetkých EÚ členských krajín. Požiadavky na ich účinnosť a bezpečnosť sú rovnako prísne ako pri referenčnom lieku a pokiaľ ich nespĺnia, registráciou neprejdú. To, ktorá a aká veľká farmaceutická spoločnosť tento liek vyvinula, sa vôbec neberie do úvahy. Aby sa zaručila objektivita posudzovania, každý liek posudzujú vždy nezávisle od seba viaceré krajiny a všetky ostatné majú možnosť ich posudky pripomienkovať.

Kto rozhoduje na Slovensku o úhrade biologicky podobných liekov?

Cena liekov úzko súvisí s tým či bude liek uhradený z vášho zdravotného poistenia. Úhrada liekov zo zdravotného poistenia nie je konštantná a môže sa líšiť z mesiaca na mesiac. Je to preto, že lieky prechádzajú každý mesiac kategorizáciou. **Na Slovensku o tejto úhrade rozhoduje Kategorizačná komisia pod Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.**

Biologicky podobné lieky sú modernou formou liečby. Cieľom súčasnej zdravotnej starostlivosti by malo byť to, aby bola biologická liečba dostupná čo najširšej skupine ľudí. Dôležitým faktorom, ktorý rozhoduje o dostupnosti akýchkoľvek liekov, je ich cena, ktorá je v porovnaní s referenčnými biologickými liekmi nižšia. **Biologicky podobné lieky tak umožňujú tú najmodernejšiu liečbu dostupnú pre širšie skupiny pacientov.**

Bezpečnosť biologicky podobných liekov

Zuzana Kmecová, farmaceutka

Po oboznámení sa s tým, čo biologicky podobné lieky sú, ako a prečo sa dostávajú na trh a či naozaj fungujú, vám môže napadnúť ešte jedna veľmi dôležitá otázka: Je ich užívanie bezpečné? Je riziko výskytu vedľajších účinkov pri užívaní biologicky podobných liekov vyššie ako pri referenčných (hovorovo originálnych) biologických liekoch? Či dokonca: sú spojené s odlišnými vedľajšími účinkami?

Bezpečnosť biologicky podobných liekov

Ako už bolo vysvetlené v predošlých článkoch, biologicky podobné lieky sa od referenčných liekov môžu líšiť drobnými zmenami štruktúry a keďže sú vyrábané živými organizmami, stáva sa, že tieto zmeny sa dokonca môžu vyskytnúť aj medzi rôznymi šaržami jedného referenčného biologického lieku. **Čo je ale dôležité, tak ako by tieto malé rozdiely nemali mať žiadny dopad na aktivitu lieku a jeho účinnosť, rovnako by nemali mať ani žiaden dopad na jeho bezpečnosť.** Inak povedané, preukázanie biologickej podobnosti v jednotlivých komparatívnych štúdiách (viď článok o účinnosti) sa vzťahuje aj na otázku bezpečnosti.

Konkrétne to vyzerá v praxi tak, že sa v týchto komparatívnych štúdiách sleduje, aké vedľajšie účinky zažívajú pacienti, ktorí boli do štúdie zaradení. Následne sa profil vedľajších účinkov zaznamenaných pri biologicky podobnom lieku porovná so známym profilom vedľajších

účinkov referenčného lieku. **Pokiaľ chce byť liek považovaný za biologicky podobný, nesmú tieto údaje naznačovať, že množstvo alebo typ vedľajších účinkov biologicky podobného lieku sa líši od referenčného.** V opačnom prípade by takýto liek registráciou neprešiel.

Samozrejme, prostredie kontrolovaných klinických štúdií je iné než reálna prax. V reálnej praxi totiž biologicky podobný liek dostane viac pacientov, počas dlhšej doby, takže dokážeme porovnať aj zriedkavé či oneskorené vedľajšie účinky. Čo teda reálna prax vraví? **V Európskej únii bol prvý biologicky podobný liek schválený v roku 2006. Odvtedy sa do praxe dostalo približne 50 biologicky podobných liekov, u ktorých zatiaľ neboli zaznamenané žiadne hlásenia o významných rozdieloch v type, závažnosti alebo frekvencii vedľajších účinkov v porovnaní s ich referenčnými biologickými liekmi. Prax teda ukazuje, že bezpečnosť biologicky podobných liekov je porovnateľná s referenčnými liekmi.**

Farmakovigilancia – kontrola liekov nikdy nekončí

Aj keď sme sa už oboznámili s tým, že biologicky podobné lieky sú rovnako bezpečné ako ich referenčné lieky, to stále neznamená, že sa pri ich užívaní nemôžu vyskytnúť nejaké vedľajšie účinky. Tie sa predsa môžu (ale samozrejme aj nemusia) vyskytnúť pri užívaní všetkých liekov – či už klasických liečiv s chemickou štruktúrou, generík alebo aj práve diskutovaných biologických a biologicky podobných liekov.

Väčšinu vedľajších účinkov, ktoré sa pri biologicky podobných liekoch môžu objaviť, vieme očakávať aj pri referenčných liekoch – vychádzajú totiž z ich mechanizmu účinku alebo inak povedané



„Prax teda ukazuje, že bezpečnosť biologicky podobných liekov je porovnateľná s ich originálmi.“

z toho, ako liečivo pôsobí. Napríklad také liečivo infliximab, ktoré sa používa pri autoimunitných ochoreniach, potláča imunitu. Tým pádom sa môže stať, že človek ľahšie chytí nejaké vírusové alebo bakteriálne infekcie. Nie je to ale samozrejme spôsobené tým, že by samotný biologicky podobný liek bol menej kvalitný alebo bezpečný.

Tieto lieky sa (rovnako ako všetky iné lieky) v Európskej únii dlhodobo a podrobne monitorujú a kontrolujú, čiže sa sleduje či sa náhodou nevyskytli závažné či iné nepredpokladané vedľajšie účinky. Proces je rovnako komplexný a prísny ako pri referenčných biologických liekoch, preto sa nemusíte báť, že by sa niečo podcenilo. Takáto kontrola alebo sústavný dohľad nad liekom, aj keď sa už dostal na trh, sa nazýva farmakovigilancia.

Čo je to imunogenicitá?

Pri všetkých biologických liekoch sa kladie dôraz aj na štúdium takzvanej imunogenicity. Jedná sa o situáciu, kedy imunitný systém tvorí protilátky proti biologickému lieku a to môže spôsobiť buď zníženie účinnosti liečiva alebo vedľajšie účinky, ako napríklad alergické reakcie. Je to zapríčinené tým, že biologické lieky majú inú štruktúru ako klasické chemické liečivá. **Biologické lieky sú zväčša bielkoviny a tie sú spojené s vyšším rizikom rozvoja imunogenicity.**

Prax nám ale ukazuje, že takéto reakcie sa pri biologických a biologicky podobných liekoch vyskytujú zriedkavo. Navyše doterajšie skúsenosti naznačujú, že je nepravdepodobné, aby sa takáto imunitná

odpoveď objavila po tom, ako začnete užívať nové balenie daného biologického lieku. Preto nie je ani dôvod sa obávať, že by sa tieto reakcie prejavili po náhrade referenčného biologického lieku za biologicky podobný liek.

Samozrejmosťou ale je, že potenciálna imunogenicitá je u biologického lieku pre istotu stále monitorovaná, aj keď sa liek už používa, aby sa lepšie pochopilo, kedy a v akej miere sa u daného lieku vyskytuje. Samotná imunogenicitá totiž môže byť ovplyvňovaná rôznymi faktormi, ako je napríklad spôsob podania lieku, genetická predispozícia pacienta alebo iné zdravotné problémy a liečba.

Vedľajšie účinky treba vždy nahlásiť

Tým, že mnohé biologické lieky sú pomerne nové, sú jednak lekári, lekárnici, ale aj pacienti podporovaní akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa pri užívaní vyskytnú, hlásiť. U niektorých najnovších liekov môžete dokonca v príbalovom letáku nájsť nasledujúce upozornenie:

„Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú.“

Tohto upozornenia sa určite neľakajte, neznamená, že liek je nebezpečný alebo netestovaný. Jedná sa o klasický postup monitorovania v praxi, používaný pri nových liekoch po tom, ako sa dostanú na trh. Okrem uvedeného tvrdenia je liek označený aj obráteným čiernym trojuholníkom.

Ak sa teda náhodou stane, že sa u vás nejaký vedľajší účinok pri užívaní biologicky podobného lieku vyskytne, v prvom rade je potrebné informovať vášho lekára, prípadne lekárnika. On potom na základe vašej konkrétnej situácie zváži ďalší postup. Dôležité ale je daný vedľajší účinok aj nahlásiť. Urobiť by tak mal nielen lekár či lekárnik, ale v ideálnom prípade aj vy ako pacient. **Vedľajšie účinky sa u nás na Slovensku hlásia primárne Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv.** Na to je potrebné vyplniť tlačivo, ktoré



„Pri každom lieku, a teda aj pri biologických liekoch, by sa mali hlásiť všetky vedľajšie účinky, aj tie, ktoré sú už známe.“

vám dajú v ambulancii alebo v lekárni, respektíve je dostupné aj online. V tlačive musíte vedľajší účinok opísať, uviesť názov a dávku lieku, ktorý užívate, číslo šarže (to nájdete na obale lieku) a doplňujúce informácie o vás, ako je vek a pohlavie, vaše možné ochorenia a aké iné lieky ste v čase výskytu vedľajšieho účinku brali.

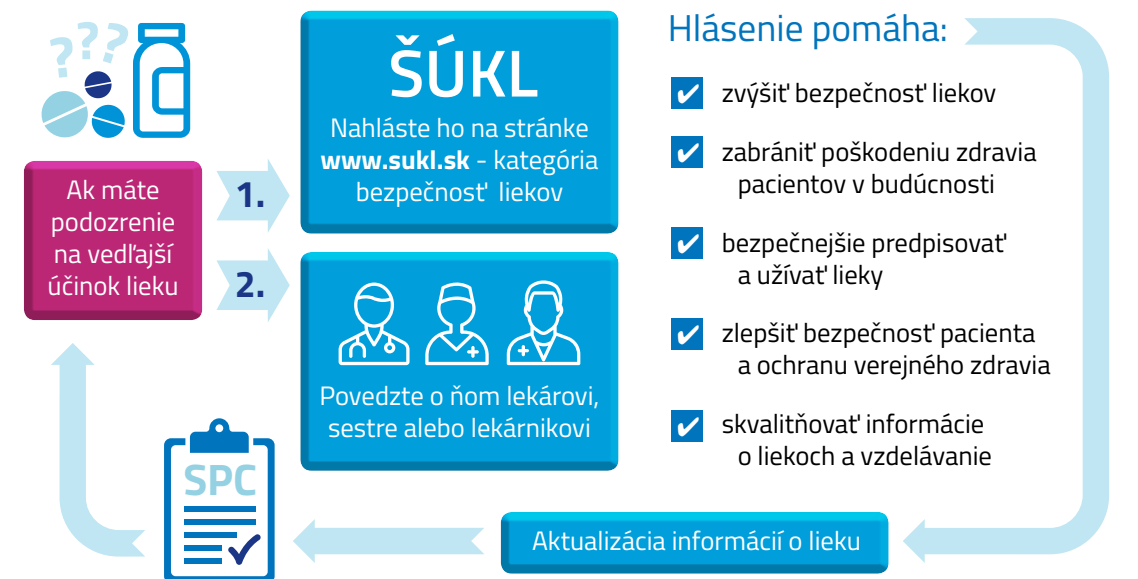
Pri každom lieku, a teda aj pri biologických liekoch, by sa mali hlásiť všetky vedľajšie účinky, aj tie, ktoré sú už známe. Výrazne to pomáha pri monitorovaní týchto pomerne nových liekov.

Ak sa u vás vedľajší účinok vyskytol, okrem hlásenia by si mal lekár poznačiť presný názov lieku a číslo šarže aj do vašich lekárskeho záznamov. Tieto informácie by sa mali zaznamenať, aj keď začnete nejaký biologicky podobný liek užívať.

Biologicky podobný liek – bezpečná alternatíva?

V praxi sa stretnete s mnohými tvrdeniami. „Biologicky podobné lieky nie sú také bezpečné ako biologické lieky, na ktoré sa „podobajú“ alebo „Neexistuje dostatok reálnych dôkazov na to, aby sme mohli vyhlásiť, že biologicky podobné lieky sú skutočne bezpečné“. **Pravda je však taká, že tieto dôkazy existujú a sú dostupné od veľkého množstva pacientov, ktorí už biologickými a biologicky podobnými liekmi liečení boli. A tieto dôkazy vravia, že bezpečnosť biologicky podobných liekov je porovnateľná s bezpečnosťou referenčných biologických liekov.**

Hlásenie podozrenia na vedľajší účinok lieku



Hlásením nežiaducich účinkov sa zvyšuje bezpečnosť liekov

Biologicky podobné lieky v praxi

Peter Šišovský, farmaceut

V predošlých článkoch ste sa dočítali o účinnosti a bezpečnosti biologicky podobných liekov, no vás stále zaujíma, ako to je s nimi v reálnej praxi? Či v akých oblastiach sa dnes biologicky podobné lieky používajú a či nimi možno nahradiť referenčné (hovorovo originálne) lieky? Ak sa chcete dozvedieť odpovede na tieto otázky, čítajte ďalej.

Je účinnosť a bezpečnosť biologicky podobných liekov overená v praxi?

Biologicky podobné lieky sa na trhu Európskej únie používajú od roku 2006 a EÚ ako takú môžeme nazývať priekopníkom v tejto oblasti. V porovnaní s inými časťami sveta máme zaregistrovaných najviac biologicky podobných liekov a vďaka tomu aj najväčšie skúsenosti. Tieto skúsenosti nám vravia, že biologicky podobné lieky sú bezpečné a účinné.

Klinické skúšanie vám totiž nedokáže zodpovedať všetky otázky ohľadom účinnosti a bezpečnosti a na niektoré z nich vám dá odpoveď až dlhoročná prax. A tá ukazuje, že ich účinnosť a bezpečnosť je porovnateľná s účinnosťou a bezpečnosťou referenčných liekov. Nie sú hlásené ani odlišné vedľajšie účinky, ani nižšia účinnosť v porovnaní s referenčnými liekmi.

„Biologicky podobné lieky majú porovnateľnú účinnosť s referenčným liekom a nelíšia sa ani vo výskyte nežiaducich účinkov.“



Podľa čoho zistím, či som liečený biologicky podobným liekom?

Najjednoduchšou cestou bude opýtať sa priamo vášho lekára alebo lekárnika. Tí si na základe názvu vášho lieku dokážu overiť, o aký liek sa jedná. To isté dokážete urobiť aj vy na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv po zadaní vášho lieku do jeho vyhľadávača. Pokiaľ niekomu napadlo pozrieť sa do receptu, tadiaľto cesta, bohužiaľ, nevedie. Biologicky podobné lieky sa musia predpisovať cez obchodný názov lieku a nie cez názov liečiva. Na recepte sa navyše nepíše nič o tom či je liek biologicky podobný alebo referenčný.

Kde nájdem všetky informácie o mojom biologicky podobnom lieku?

Všeobecne platí, že pokiaľ s vami váš lekár alebo lekárnik začína akúkoľvek liečbu, mal by ju s vami najprv otvorene prebrať. Dnes už totiž nie sme v dobe, kedy nemo prijmame všetko, čo nám lekár alebo lekárnik povie. **Vášim právom ako pacienta je žiadať od nich, aby s vami pred začatím podávania lieku prebrali pozitíva aj negatíva všetkých liečebných možností a aby ste následne spolu vybrali tú najvhodnejšiu.**

Odpoveď číslo jeden bude preto: nebojte sa pýtať vášho lekára a pokiaľ sa vám po odchode z ambulancie vynorili v hlave ďalšie otázky o lieku, pýtajte sa vášho lekárnika. **Pýtajte sa, aké iné liečebné alternatívy sú dostupné, ako rýchlo by ste mali očakávať zlepšenie a s akými vedľajšími účinkami môže byť vaša liečba spojená. Rovnako nezapadnite vášmu lekárovi povedať o všetkých liekoch, výživových doplnkoch a bylinkách, ktoré užívate, a o všetkých ochoreniach, ktoré máte.** Všetko to totiž môže ovplyvniť výsledok vašej liečby.

Všetky podstatné informácie nájdete aj v príbalovom letáku, ktorý by ste si mali vždy pred začatím novej liečby prečítať. Ak vám v ňom nebude čokoľvek jasné, nebojte sa pýtať si vysvetlenie. Na druhej strane ale myslite na to, že nie všetky vedľajšie účinky, ktoré sú v príbalovom letáku uvedené, sa musia objaviť aj u vás. V skutočnosti sa zvyčajne ani neobjavia, ale v príbalovom letáku musia byť uvedené z dôvodu bezpečnosti všetky, ktoré sa doposiaľ pri užívaní u ostatných ľudí objavili.

Na aké ochorenia dnes máme biologicky podobné lieky?

Prvé biologicky podobné lieky boli registrované v roku 2006, preto je samozrejmé, že sa zatiaľ nerozšírili do liečby všetkých ochorení. Aby ste mali prehľad či bol pre vaše ochorenie v Európskej únii zaregistrovaný nejaký biologicky podobný liek, prinášame vám nasledujúci zoznam, pri ktorých ochoreniach sa s biologicky podobnými liekmi môžete stretnúť.

Pamätajte ale, že tento zoznam je aktuálny k dátumu vydania príručky, takže časom pribúdajú nové lieky na:

- rôzne druhy rakoviny – rakovina žalúdka, prsníka, vaječníkov, obličiek, pľúc, non-Hodgkinov lymfóm, leukémia a iné,
- zápalové ochorenia pohybového aparátu – rôzne formy artritíd (zápalu kĺbov): reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, spondyloartritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída,

- zápalové ochorenia kože – psoriáza, hidradenitída,
- zápalové ochorenia čriev – Crohnova choroba, ulceratívna kolitída,
- zápal dúhovky oka,
- zápalové ochorenia ciev – Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitída,
- znížený počet bielych krviniek (napríklad v dôsledku chemoterapie či HIV),
- venóznym tromboembolizmus (proti nadmernej tvorbe krvných zrazenín v cievach),
- vybrané formy anémie (chudokrvnosti),
- cukrovka (inzulín),
- anovulácia (typ neplodnosti u žien),
- rôzne poruchy rastu,
- osteoporóza (rednutie kostí).

Samozrejme, druhou vecou je dostupnosť konkrétnych liekov na našom trhu. To, či bude biologicky podobný liek dovážaný aj na územie Slovenska, závisí od viacerých faktorov, predovšetkým však od rozhodnutia vybranej farmaceutickej spoločnosti a ceny, za ktorú bude liek hradiť zdravotná poisťovňa.

Môže sa preto v praxi stať, že hoci biologicky podobný liek už na vaše ochorenie zaregistrovaný bol, na naše územie sa zatiaľ nedostal. V tom, či je liek dostupný na území Slovenska, vám pomôže váš lekárnik alebo lekár.

Spomedzi 47 biosimilárnych liekov zaregistrovaných agentúrou EMA bolo v septembri 2018 na slovenskom trhu dostupných 9 liekov (19 %), v Poľsku a Maďarsku 14 liekov (30 %) a v Českej republike 17 liekov (36 %).



MÝTUS

**Biologicky podobné lieky
nie sú také bezpečné
ako ich referenčné
biologické lieky.**



PRAVDA

**Biologicky podobné lieky
sa podrobujú dôkladnému
testovaniu. Európska
lieková agentúra kontroluje
ich efektivitu a bezpečnosť
rovnakým spôsobom
ako pri referenčných
biologických liekoch.**



Môže mi lekár zmeniť referenčný biologický liek na biologicky podobný?

Otázka zameniteľnosti referenčného biologického a biologicky podobného lieku bola ponechaná na zdravotnícke systémy jednotlivých členských krajín Európskej únie. Hoci sa počet takýchto zámen v zdravotníckej praxi jednotlivých EÚ štátov zvyšuje, my zatiaľ nemáme na Slovensku jednotné oficiálne odporúčania.

Záver: Neverte mýtom, ale vedeckým dôkazom

V dnešnej dobe sa často stretnete s tým, že niektorí jedinci hlásajú veci, ktoré nie sú podložené vedou. Mnohokrát tak robia preto, aby sa zviditeľnili a zvýšili tak svoj vplyv v spoločnosti.

Na druhej strane stojí táto príručka, ktorá je založená na vedeckých faktoch a všetkých doterajších skúsenostiach s používaním biologicky podobných liekov v zdravotníckej praxi. Práve preto ju môžete brať ako ochranu pred neoverenými mýtmi a ako cestu k tomu, aby ste boli liečení najmodernejšou, kvalitnou a dostupnou liečbou.

Nezabúdajte tiež, že pokiaľ vám nie je čokoľvek jasné, môžete sa obrátiť na vášho lekára alebo lekárnik, ktorí vám môžu podať ďalšie informácie z praxe.

LÍDER VO VÝSKUME BIOLOGICKY PODOBNÝCH LIEKOV^{1-6,8-10}

VIAC AKO 11-ROČNÁ SKÚSENOSŤ S BIOLOGICKOU LIEČBOU V KLINICKEJ PRAXI V EÚ⁵

VIAC AKO 9-ROČNÉ SKÚSENOSTI S POUŽÍVANÍM BIOLOGICKY PODOBNÝCH LIEKOV V KLINICKEJ PRAXI NA SLOVENSKU⁷



Zdroje: 1. SmPC Binocrit 10 000 IU/1 ml, resp. 30 000 IU/0,75 ml resp. 40 000 IU/1 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_sk-0.pdf, (sprístupnené dňa 26.11.2018). 2. SmPC Zarzio 30 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzný roztok v naplnenej injekčnej striekačke resp. Zarzio 48 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zarzio-epar-product-information_sk.pdf, (sprístupnené dňa 26.11.2018). 3. SmPC Omnitrope 1,3 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_sk.pdf (sprístupnené dňa 26.11.2018). 4. SmPC Erelzi 25 mg; 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke; Erelzi 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_sk.pdf (sprístupnené dňa 26.11.2018). 5. SmPC Rixathon 100 mg; 500 mg infúzný koncentrát, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_sk.pdf (sprístupnené dňa 26.11.2018). 6. Rémuzat C. et al., Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe, Journal of Market Access & Health Policy, link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2016.1272308>, Published online: 30 Jan 2017. 7. IMS Dataview SR filgrastim YTD 10/2018. 8. SmPC Hyrimoz 40 mg injekčný roztok, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_sk.pdf (sprístupnené dňa 20.11.2018). 9. SmPC Zessly 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentráту https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zessly-epar-product-information_sk.pdf (sprístupnené dňa 22.11.2018). 10. SmPC Ziextenzo 6 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=Ziextenzo (sprístupnené dňa 4.12.2018).