

Regulatorni aspekti nebioloških složenih lijekova

Ptičar Urošević, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:737526>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Ptičar Urošević

REGULATORNI ASPEKTI NEBIOLOŠKIH SLOŽENIH LIJEKOVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 28. rujna 2021. godine u 14:00 sati putem online platforme MS Teams, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica

HALMED

Rad ima 101 list.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad izrađen je u okviru Poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnoj pomoći, posvećenom vremenu i konstruktivnim savjetima tijekom pisanja ovog rada. Hvala mojoj obitelji na velikoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom studija i izrade rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je prikazati specifičnosti odabranih skupina nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika, razjasniti, analizirati i prikazati regulatornu osnovu i postupke davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Europske unije (EU) i SAD-a koji se trenutno primjenjuju te raspraviti problematiku i potrebu za definiranjem posebnog regulatornog puta i ujednačenog globalnog stajališta za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. U radu je prikazan i uvid u odobrene sljedbenike nebioloških složenih lijekova na području EU.

Materijali i metode

Pretraživanje znanstvenih, stručnih i preglednih radova obavljeno je elektroničkim putem pretraživanjem bibliografske baze podataka (*PubMed*) i baze podataka s cjelovitim tekstem (*Science Direct*). Postupci davanja odobrenja za stavljanje u promet nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika, uključujući pravne osnove odobravanja, znanstvene smjernice kao i specifičnosti pojedinih skupina nebioloških složenih lijekova, analizirani su korištenjem raspoloživih baza lijekova Europske agencije za lijekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

Rezultati

Od strane Radne skupine za nebiološke složene lijekove, nebiološki složeni lijekovi (NBCD) su znanstveno definirani kao lijekovi koji nisu biološki, čija djelatna tvar nije jednostavne molekularne strukture već se sastoji od različitih struktura (usko povezanih i najčešće nanomolekularne prirode) koje ne mogu biti izolirane i u potpunosti kvantificirane, karakterizirane i/ili opisane fizikalno-kemijskim metodama. Sastav, kakvoća i *in vivo* učinak

NBCD-a uvelike ovise o proizvodnom postupku djelatne tvari kao i (u većini slučajeva) cijele formulacije lijeka. Kod nekih lijekova iz navedene skupine nije moguće odrediti koji dio u strukturi je odgovoran za terapijsko djelovanje te se cijeli kompleks smatra djelatnom tvari. Nebiološki složeni lijekovi nisu definirani od strane regulatornih tijela kao posebna skupina lijekova te se za procjenu njihove kakvoće, učinkovitosti i sigurnosti, primjenjuju postojeće pravne osnove za odobravanje bioloških lijekova i lijekova s malim kemijski sintetiziranim molekulama kao djelatnim tvarima te za njihove sljedbenike zakonske osnove za odobravanje generičkih i biosličnih lijekova.

Zaključci

U EU je dostupan ograničen broj smjernica za razvoj lijekova sljedbenika nebioloških složenih lijekova te je od velike važnosti tijekom razvoja uspostava ranog dijaloga s regulatornim tijelima. Kako bi se pacijentima osigurala dostupnost visokokvalitetnih, sigurnih i učinkovitih lijekova od pomoći bi bila opća smjernica kao dokument kojim se nebiološke složene lijekove definira kao posebnu skupinu lijekova sa jasno definiranim postupkom i pravnom osnovom za podnošenje zahtjeva za stavljanje sljedbenika u promet. Člankom(3) Direktive 2001/83/EZ, za hibridni lijek, nije propisan opseg dokumentacije za prijavu već je ovisan o znanstvenoj ocjeni svojstava lijeka što ga čini prikladnom pravnom osnovom za podnošenje zahtjeva za lijekove sljedbenike. Iako EU i SAD za odobravanje lijekova sljedbenika NBCD-a slijede regulatorni okvir za generičke lijekove s dodatnim nekliničkim i kliničkim podacima, zahtjevi za dokumentaciju o lijeku se razlikuju. Suradnja između regulatornih tijela i dijeljenje znanstvenih spoznaja osiguralo bi veći skup podataka za razvoj novih smjernica.

SUMMARY

Objectives

The aim of this work is to systematically review available literature in order to evaluate characteristics of specific group of non-biologic complex drugs (NBCDs) and their follow-on versions. Currently applicable regulatory framework and procedures for their approval in European Union and USA were analyzed and the need for definition of specific regulatory pathway for their approval and harmonization of global requirements discussed. Currently approved NBCDs and their follow-on versions in EU is also presented.

Materials and methods

Scientific, expert and review papers search was done electronically using bibliographical database (*PubMed*) and the database with full text (*Science Direct*). Procedures for marketing authorisation of NBCDs and their follow-on versions, including regulatory base for approval, scientific guidelines and specific characteristic of NBCDs were searched and analyzed through European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration (FDA) databases.

Results

NBCDs are defined by NBCD Working group as medicinal products, not being a biological medicine, where the active substance is not a homomolecular structure, but consists of different (closely related and often nanoparticulate) structures that cannot be isolated and fully quantitated, characterized and/or described by physico-chemical analytical means. The composition, quality and in vivo performance of NBCDs are highly dependent on the manufacturing processes of the active ingredient as well as (in most cases) the formulation. For some medicinal products from this group it is not possible to identify which part of formulation is responsible for therapeutic activity and the entire complex is considered the

active pharmaceutical ingredient. NBCDs are not formally recognized by regulators as a distinct category of medicines. For evaluation of their quality, efficacy and safety existing regulatory pathways and legal basis as for biologics and drugs with small, chemically synthesized active ingredient medicines is applied. For NBCDs follow-on versions existing legal basis as for biosimilars and generics is applied.

Conclusions

For development of NBCD follow-on versions only limited number of guidelines is available in EU and it is of great importance to establish early dialogue with the regulators during development of such medicines. Issuing of general guideline with dedicated regulatory pathway and legal base for submission of application for granting marketing authorization for NBCD follow-on versions, would ensure availability of high quality, effective and safe medicines for patients. Article 10(3) of Directive 2001/83/EC, for submission of hybrid application, does not define extent of additional information required what makes it a suitable legal basis for approval of NBCD follow-on products. Although EU and USA follow generic approach, with additional non-clinical and clinical data, for approval of NBCD follow-on versions, requirements for marketing authorization differs. Cooperation between regulators and exchange of scientific knowledge would ensure robust database for development of new guidelines.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Nebiološki složeni lijekovi.....	2
1.1.1. Definicija nebioloških složenih lijekova (NBCD)	2
1.1.2. Regulatorni status nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika.....	3
1.1.3. Razlike između kemijskih, bioloških i nebiološki složenih lijekova.....	4
1.2. Zakonodavni okvir za upravljanje prometom lijekova na području Europske unije	6
1.2.1. Direktiva 2001/83/EZ.....	6
1.2.2. Pravne osnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet	8
1.2.2.1 Lijek sa cjelovitom dokumentacijom	8
1.2.2.2. Lijek sa skraćenom dokumentacijom	12
1.2.3 Znanstvene smjernice.....	14
1.2.4 Znanstveni savjet.....	15
1.3. Postupci davanja odobrenja na području EU	16
1.3.1. Centralizirani postupak (CP)	17
1.3.2. Postupak međusobnog priznavanja (MRP) i decentralizirani postupak (DCP).....	17
1.3.3. Nacionalni postupak (NP)	18
1.4. Regulatorne smjernice koje se primjenjuju za nebiološke složene lijekove u EU	19
1.5. Usporedba regulatornog okvira za upravljanje prometom lijekova na području Europske unije i SAD-a	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	27
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	29
3.1. Skupine NBCD-a u terapijskoj primjeni i regulatorni pristup lijekovima sljedbenicima	31
3.1.1. Glatirameracetat	31
3.1.1.1. Regulatorni pristup u SAD-u	32
3.1.1.1. Regulatorni pristup u Europskoj uniji.....	33
3.1.1.3. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji	37
3.1.2. Liposomi	40
3.1.2.1 Regulatorni pristup u Europskoj uniji	42
3.1.2.2. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji	47
3.1.3. Polimerne micide.....	50
3.1.3.1. Regulatorni okvir u Europskoj uniji	52
3.1.3.2. Globalni regulatorni status lijekova s uporabom polimernih micela	53
3.1.4. Kompleksi željeza i ugljikohidrata	56

3.1.4.2. Regulatorni pristup u SAD-u (kompleks željezo-saharoza).....	60
3.1.4.3. Regulatorni pristup u Europskoj uniji (kompleks željezo-saharoza)	62
3.1.4.4. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji (kompleks željezo-saharoza)	67
3.1.5. Heparini male molekularne mase (LMWHs)	69
3.1.6. Ostali lijekovi iz skupine NBCD-a	72
3.1.6.1. Sevelamer	72
3.1.6.2. Parenteralne lipidne emulzije.....	73
3.1.6.3. Prašci inhalata.....	73
3.2. Regulatorni izazovi i inicijative u području nebioloških složenih lijekova	75
3.2.1. Izbor pravne osnove za davanje odobrenja – generički ili hibridni lijek?.....	75
3.2.2. Uloga i važnost znanstvenog savjeta.....	76
3.2.3. Ostali važni aspekti	78
4. RASPRAVA	82
5. ZAKLJUČCI.....	88
6. LITERATURA.....	91

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Nebiološki složeni lijekovi

1.1.1. Definicija nebioloških složenih lijekova (NBCD)

Nebiološki složeni lijekovi (engl. *Non-biological Complex Drugs*; NBCDs) prvi se puta spominju u literaturi 2011. godine, u članku nastalom kao rezultat radionice na temu terapijske ekvivalencije održane u nizozemskom Leidenu 2009. godine. Tada je od strane akademske zajednice i farmaceutske industrije prvi puta identificirana i prepoznata ova skupina lijekova (1). Od strane Radne skupine za nebiološke složene lijekove (engl. *NBCD Working group*), NBCD su znanstveno definirani kao lijekovi koji nisu biološki, čija djelatna tvar nije jednostavne molekularne strukture već se sastoji od različitih struktura (usko povezanih i najčešće nanomolekularne prirode) koje ne mogu biti izolirane i u potpunosti kvantificirane, karakterizirane i/ili opisane fizikalno-kemijskim metodama. Sastav, kakvoća i *in vivo* učinak NBCD-a uvelike ovise o proizvodnom postupku djelatne tvari kao i (u većini slučajeva) cijele formulacije lijeka. Kod nekih lijekova iz navedene skupine nije moguće odrediti koji dio u strukturi je odgovoran za terapijsko djelovanje te se cijeli kompleks smatra djelatnom tvari (2-3). Skupine lijekova koje se po svojim specifičnostima svrstavaju u ovu kategoriju te će biti detaljnije s regulatornog aspekta obrađene u ovom radu, jesu nanolijekovi (kompleksi željeza i ugljikohidrata, glatirameracetat, liposomi i polimerne micle) te ostale skupine proizvoda koje bi svojim karakteristikama mogle biti svrstane u istu skupinu (oralni bioaktivni polimeri (npr. sevelamer), parenteralne lipidne emulzije i prašci inhalata. Neke skupine lijekova, poput heparina male molekularne mase (engl. *Low molecular weight heparins*; LMWHs) te nanolijekova s albuminom, dijele mnoge karakteristike s nebiološkim složenim lijekovima te se mogu smatrati graničnim slučajevima (4,5). U Europskoj uniji (EU) i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) postoje različita regulatorna stajališta o kategorizaciji lijekova sljedbenika

heparina male molekularne mase, a izmjene u regulatornom pristupu tijekom godina u EU dobro ilustriraju kako se znanstvenim i analitičkim napretkom i novim saznanjima mijenjaju regulatorni zahtjevi te čine koraci prema njihovoj harmonizaciji (7,8).

Iako izraz *Non-biological Complex Drug* (NBCD) nije službeno prihvaćen od strane Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*; EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*; FDA), posljednjih nekoliko godina postoji povećan interes znanstvene zajednice i farmaceutskih kompanija za ovu skupinu lijekova te njihovo jasnije regulatorno definiranje (8-11).

1.1.2. Regulatorni status nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika

U EU, "kopije" izvornih lijekova su definirane kao generici za kemijski sintetizirane lijekove male molekularne mase, ili kao bioslični lijekovi za biološke lijekove, te su propisani jasni regulatorni postupci i smjernice za ishođenje odobrenja za stavljanje ovih lijekova u promet. Najveća razlika između ovih dviju skupina lijekova odnosi se na činjenicu da su biološke djelatne tvari strukturno znatno složenije od malih, kemijski sintetiziranih molekula te ne mogu biti u potpunosti karakterizirane. Zbog tog svojstva, nije vjerojatno da je moguće proizvesti lijek koji ima potpuno identičnu strukturu djelatne tvati koju ima izvorni biološki lijek stoga, za dokaz terapijske ekvivalencije, koja je ključna za međusobnu zamijenjivost s izvornim lijekom, postoje različiti regulatorni zahtjevi za generike u usporedbi s onim za bioslične lijekove. Dok je u svrhu ishođenja odobrenja za stavljanje generičkog lijeka u promet jedan od regulatornih zahtjeva dokaz bioekvivalencije s izvornim lijekom provedbom odgovarajućih studija na ljudima, za bioslične lijekove potrebno je predočiti podatke o nekliničkim i kliničkim studijama, čiji opseg ovisi o tipu biološkog lijeka, odnosno potrebno je provesti dodatna ispitivanja kako bi se potvrdila djelotvornost primjene i sigurnost. S obzirom da nebiološki

složeni lijekovi nisu regulatorno definirani kao zasebna skupina lijekova, ne postoji strogo definirani obvezujući pravni okvir za ishođenje odobrenja za stavljanje u promet njihovih „kopija“ takozvanih *follow on* verzija (dalje u radu – sljedbenici). *Follow on product* je izraz koji se koristi u EU dok FDA ove lijekove definira kao složene generike (engl. *complex generics*).

1.1.3. Razlike između kemijskih, bioloških i nebiološki složenih lijekova

Iako NBCD dijele značajke i s malim, kemijski sintetiziranim molekulama i s biološkim lijekovima (**Slika 1.**) regulatorni pristupi se razlikuju. NBCD su strukturno složeniji od kemijski sintetiziranih molekula te složeniji i od bioloških lijekova, s kojima dijele mnoge karakteristike, no nisu izolirani iz prirodnih izvora. Zbog složene prirode NBCD-a male izmjene u procesu proizvodnje mogu promijeniti sastav konačnog lijeka, njegovu kakvoću te *in vivo* učinak što predstavlja izazov za razvoj regulatornih smjernica te procjenu djelotvornosti primjene i sigurnosti njihovih sljedbenika na usklađen način.

	 LIJEKOVI S MALIM KEMIJSKIM DJELATIM TVARIMA	 BIOLOŠKI LIJEKOVI	 NBCDs
Molekularna masa	Mala (<500)	Velika (5-900 kDa)	
Struktura	Jednostavna	Kompleksna, heterogena, određena proizvodnim postupkom	
Modifikacije	Dobro definirane, poznate	Mnogo mogućnosti	
Proizvodnja	Kemijska sinteza	Iz živih stanica ili organizama	Sintetska tehnologija (uključujući nanotehnologiju)
Stabilnost	Stabilni	Općenito nestabilni, osjetljivi na vanjske uvjete	
Imunogenost	većinom neimunogeni	većinom imunogeni	varira ovisno o kojem se lijeku radi
Karakteristike kopije	sinteza identičnih kopija je moguća	sinteza identičnih kopija gotovo nemoguća	

Slika 1. Usporedni prikaz osnovnih obilježja lijekova s kemijski sintetiziranom djelatnom tvari male molekularne mase, bioloških lijekova i NBCD-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 11)

S ciljem osiguranja dobrobiti pacijenata kroz znanstveno utemeljen pristup procjeni djelotvornosti i sigurnosti NBCD-a i njihovih sljedbenika, osnovana je Radna skupina za nebiološke lijekove (engl. *NBCD Working group*). Posljednjih godina, Radna skupina posebnu pozornost usmjerava na potrebu za definiranjem posebnog postupka za ishođenje odobrenja za stavljanje NBCD sljedbenika u promet na način kako je to učinjeno za bioslične lijekove (12). U radu će biti raspravljeno da li bi trebalo s obzirom na složenost NBCD-a, slijediti načelo sličnosti pri odobravanju njihovih sljedbenika ili načelo identičnosti koje se primjenjuje kod generika, te prikazati na koji način su ovi lijekovi uklopljeni u zakonodavstvo i smjernice u EU i SAD-u koje se trenutno primjenjuju prilikom procjene dokumentacije o lijeku tijekom postupka za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na primjerima glatirameracetata, liposoma, polimernih micela, kompleksa željezo(III) hidroksida i saharoze te heparina male molekularne mase (LMWHs) kao graničnih pripadnika NBCD-a.

1.2. Zakonodavni okvir za upravljanje prometom lijekova na području Europske unije

1.2.1. Direktiva 2001/83/EZ

Temeljni pravni akt u EU zakonodavstvu koji se odnosi na primjenu lijekova kod ljudi, u kojem su definirane pojedine skupine lijekova i sadržaj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, je Direktiva 2001/83/EZ (u daljnjem tekstu Direktiva) Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenog 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. (engl. *Directive relating to medicinal products for human use Directive 2001/83/EC*) (13).

U stavcima 7 do 11 preambule Direktive, navedeni su mehanizmi za postizanje visokog standarda u području zaštite zdravlja ljudi uz istovremeno osiguravanje slobodnog tržišta lijekova unutar EU.

(7) Pojmovi sigurnosti i terapijske djelotvornosti mogu se analizirati samo u međusobnom odnosu i procjena njihovog odnosa ovisi o napretku znanosti i uporabi za koju je lijek namijenjen. Podaci i dokumenti koji se trebaju priložiti uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dokazuju da je terapijska djelotvornost lijeka veća od mogućih rizika.

(8) Standardi i protokoli za izvođenje testova i ispitivanja lijekova su djelotvorni za provjeru lijekova i zaštitu zdravlja ljudi, te mogu omogućiti promet lijekova tako što postavljaju, opće primjenjiva pravila za izvođenje testova i ispitivanja, dokumentaciju o lijeku i razmatranje zahtjeva.

(9) Iskustva pokazuju da je preporučljivo precizno propisati slučajeve u kojima nije potrebno priložiti rezultate toksikoloških i farmakoloških ili kliničkih ispitivanja radi dobivanja odobrenja za lijek koji je u osnovi sličan već odobrenom lijeku, ne dovodeći u nepovoljan položaj inovativna poduzeća.

(10) Ipak, postoje razlozi općeg interesa da se ne provode ponovljena ispitivanja na ljudima ili životinjama bez izuzetno važnog razloga.

(11) Prihvatanje istih standarda i protokola od svih država članica omogućit će nadležnim tijelima donošenje odluka na temelju istovrsnih ispitivanja i pozivanjem na jedinstvene kriterije radi izbjegavanja različitosti u ocjeni.

U citiranim stavcima preambule Direktive navedena su temeljna načela u definiranju zakonskog okvira za regulaciju tržišta lijekova:

- terapijska djelotvornost lijeka mora biti veća od mogućih rizika njegove primjene
- postavljaju se opće primjenjiva pravila ispitivanja, dokumentiranja i odobravanja lijekova
- skraćuje se postupak razvoja i odobravanja lijekova sličnih referentnom lijeku
- ujednačavaju se standardi i protokoli ocjene kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka

Nadalje, Direktivom su definirane tri glavne skupine lijekova - kemijski, biološki i biljni te lijekovi za koje se primjenjuju posebni zahtjevi navedeni u Prilogu I Direktive - lijekovi koji se dobivaju iz plazme, cjepiva, radiofarmaceutici i prekursori, homeopatski lijekovi i lijekovi za naprednu terapiju. Osnovna podjela je određena podrijetlom i svojstvima djelatne tvari te su isti ujedno i osnova za utvrđivanje pravnih zahtjeva koji se primjenjuju na sadržaj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Složenost djelatne tvari, sustav isporuke formulacije, farmakodinamika, farmakokinetika, indikacija i ciljna populacija za pojedini lijek obilježja su koja dodatno definiraju sadržaj i opseg nekliničkih, kliničkih podataka te podataka o kakvoći lijeka potrebnih za procjenu i utvrđivanje omjera koristi i rizika lijeka.

Potrebna razina podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka ovisi o zakonskoj osnovi za podnošenje zahtjeva za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet određene Direktivom. U pogledu dokumentacije o kakvoći lijeka, ona mora biti cjelovita i sadržavati sve ključne dijelove relevantne za lijek za koji se zahtjev podnosi bez obzira na zakonsku osnovu prema kojoj je za lijek podnesen zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet.

1.2.2. Pravne osnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet

1.2.2.1 Lijek sa cjelovitom dokumentacijom

Pravne osnove temeljem kojih se može od nadležnog regulatornog tijela ishoditi dozvola za stavljanje lijeka u promet određene su sljedećim člancima Direktive:

- Članak 8. Stavak 3. Direktive, za lijek s tzv. cjelovitom dokumentacijom (engl. *full application*)
- Članak 10a Direktive, za lijek s tzv. provjerenom medicinskom primjenom (engl. *well-established use*)
- Članak 10b Direktive, za lijek s tzv. fiksnom kombinacijom doza (engl. *fixed-combination*)
- Članak 10c Direktive, za lijek s tzv. informiranim pristankom (engl. *informed consent*) (13).

Tvrtke koje razvijaju novi (inovativni) lijek generiraju nove podatke o fizikalno-kemijskim, biološkim i/ili mikrobiološkim, toksikološkim i farmakološkim ispitivanjima te podatke iz kliničkog programa razvoja. Takav razvoj lijeka za posljedicu ima formiranje tzv. cjelovite dokumentacije. Zakonska osnova za odobravanje takvog lijeka u EU je Članak 8(3) Direktive. S medicinskog gledišta jedino na takav način razvijen lijek predstavlja istinski originalan lijek, te

je u regulatornom smislu on samostalan lijek, što mu nakon dobivanja odobrenja osigurava tržišnu ekskluzivnost tijekom razdoblja zaštite podatka.

Međutim, s regulatornog aspekta i drugačije razvijen lijek može imati pravne atribute originalnog (referentnog) lijeka, bez obzira što u svrhu njegova razvoja nisu generirani svi novi podaci potrebni za dokaz njegove djelotvornost i sigurnosti primjene. Temeljna svrha ovakvog regulatornog pristupa je nastojanje zakonodavca da se skрати postupak razvoja lijeka i izbjegnu nepotrebna ponavljanja dugotrajnih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Slijedom navedenoga, sukladno članku 10a Direktive, definirana je zakonska osnova lijeka s provjerenom medicinskom primjenom (engl. *well-established use*). U takvom slučaju, moguće je rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja u potpunosti zamijeniti objavljenom znanstvenom literaturom, ako se njome može dokazati da djelatna tvar lijeka ima dobro utvrđenu medicinsku primjenu za određenu terapijsku indikaciju u EU tijekom najmanje 10 godina, uz poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene. Specifična mjerila za dokaz provjerene medicinske primjene su:

- period tijekom kojeg je djelatna tvar lijeka u redovitoj primjeni
- kvantitativni aspekti primjene djelatne tvari u smislu opsega primjene u kliničkoj praksi, geografskog opsega primjene i opsega do kojeg je primjena djelatne tvari pod farmakovigilancijskim nadzorom
- stupanj znanstvenog interesa za primjenu djelatne tvari (kod određene indikacije) koji se ogleda u objavljenoj znanstvenoj literaturi i koherentnosti znanstvenih procjena.

Osim navedenoga, dokumentacija lijeka s provjerenom medicinskom primjenom mora sadržavati čvrste i znanstveno utemeljene dokaze da se podaci iz objavljene znanstvene literature mogu ekstrapolirati na njegovu formulaciju.

Sljedeća mogućnost da lijek bude odobren kao lijek sa cjelovitom dokumentacijom, je zakonska osnova tzv. fiksne kombinacije doza (engl. *fixed combination*), sukladno članku 10b Direktive. Takav novi lijek u istom farmaceutskom obliku sadrži dvije ili više djelatnih tvari za koje u pravilu već postoje podaci o individualnoj medicinskoj primjeni, odnosno pojedinačno su sadržane u lijekovima odobrenim u EU, no do početka razvoja njihove stalne kombinacije nisu istodobno korišteni u terapijske svrhe. U svrhu razvoja stalne kombinacije, tvrtka generira nove pretkliničke i kliničke podatke koji se odnose na primjenu te kombinacije, no može koristiti i objavljenu znanstvenu literaturu koja se odnosi na primjenu pojedinih djelatnih tvari kombinacije. Izuzetak od navedenog su fiksne kombinacije dvaju ili više djelatnih tvari za koje već postoje klinički podaci o djelotvornoj i sigurnoj istodobnoj primjeni pojedinačnih komponenti, te je u tim slučajevima potrebno relativno malo novih kliničkih podataka o primjeni njihove kombinacije.

Farmaceutska kompanija koja razvije novi lijek sa cjelovitom dokumentacijom i ishodi odobrenje za stavljanje u promet, može cjelokupnu tehnologiju proizvodnje tog lijeka i njegovu dokumentaciju ugovorno ustupiti drugoj tvrtki. Kada temeljem takve dokumentacije druga tvrtka proizvede novi lijek i kod regulatornog tijela podnese zahtjev za stavljanje tog lijeka u promet koristi se zakonska osnova tzv. informiranog pristanaka (eng. *informed consent*), sukladno članku 10c Direktive. Sporazum između tvrtki o ustupanju tehnologije i podataka ne mora obuhvatiti sve oblike i indikacije odobrenog originalnog lijeka, pa se dva

lijeka iako esencijalno slična mogu razlikovati prema pojavnim oblicima (farmaceutskim oblicima, rasponu jačina, i sl.) i odobrenim indikacijama (13-15).

Zbog složenosti nebioloških složenih lijekova, u usporedbi s lijekovima s malim kemijski sintetiziranim molekulama, u nekim slučajevima mogu biti potrebni dodatni podaci kako bi se dokazalo da novi nebiološki složeni lijek ispunjava uvjete za klasifikaciju kao nova djelatna tvar ako se podnosi zahtjev za dozvolu za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 8(3) Direktive. Rasprava o statusu nove kemijske aktivne tvari vrši se prvenstveno na značaju razlika uočenih u molekularnoj strukturi u usporedbi s prisutnim djelatnim tvarima u odobrenim lijekovima i pokazuju li takve razlike utjecaj na sigurnost i djelotvornost proizvoda (16).

Dokazivanje tvrdnje o novoj djelatnoj tvari kod nebioloških složenih lijekova može zahtijevati opširnije podatke npr:

- usporedba između tvari X i iste tvari X proizvedene nanotehnologijom u pogledu sigurnosti, učinkovitosti, toksičnosti i farmakokinetike; (17)
- tvar X proizvedena nanotehnologijom i ista tvar X s istom molekularnom strukturom proizvedene s razlikama u nanotehnološkom procesu proizvodnje (npr. različita raspodjela veličina čestica, oblik);
- razlike između dvije djelatne tvari sastavljene od skupina usko povezanih nehomomolekularnih struktura s tvrdnjama o razlikama u sigurnosti i djelotvornosti;
- razlike u sigurnosti i djelotvornosti koje daju različite funkcionalne pomoćne tvari povezane s istom djelatnom tvari (različiti nano-nosači).

Status nove djelatne tvari je kritičan u nekoliko aspekata npr. utvrđivanje razdoblja zaštite nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za potencijalno ekvivalentan lijek,

potvrđivanje tvrdnje o terapijskoj superiornosti u odnosu na postojeći lijek, definiranje obaveza i farmakovigilancije(18).

1.2.2.2. Lijek sa skraćenom dokumentacijom

Direktivom su propisane tri moguće pravne osnove za podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije:

- Članak 10(1) Direktive, za tzv. generički lijek
- Članak 10(3) Direktive, za tzv. hibridni lijek
- Članak 10(4) Direktive, za tzv. bioslični lijek

Istekom razdoblja zaštite podataka izvornog lijeka, farmaceutske tvrtke mogu ishoditi odobrenje za stavljanje u promet „kopije” originalnog lijeka, generika, u slučaju lijekova s kemijski sintetiziranom djelatnom tvari. Dokumentacija generičkog lijeka ne mora sadržavati rezultate novih prekliničkih i kliničkih ispitivanja, ako lijek zadovoljava sljedeće uvjete:

- ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari kao referentni lijek (istom djelatnom tvari smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, osim ako ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti)
- ima isti farmaceutski oblik kao referentni lijek (istim farmaceutskim oblikom smatraju se različiti oralni oblici s trenutnim oslobađanjem)
- odgovarajućim ispitivanjem bioraspoloživosti dokazana je njegova bioekvivalentnost s referentnim lijekom.

Neklinička i klinička dokumentacija generičkog lijeka je u najvećem dijelu ograničena na javno dostupne znanstvene podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene izvornog lijeka. Prilaganjem zadovoljavajućih rezultata ispitivanja bioekvivalencije generičkog s referentnim lijekom dokazuje se njegova terapijska ekvivalentnost s referentnim lijekom.

Kada „kopija” originalnog lijeka ne može zadovoljiti sve navedene kriterije generičkog lijeka, zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet takvog lijeka može se podnijeti prema Članku 10(3) Direktive, za tzv. hibridni lijek, odnosno s hibridnom dokumentacijom lijeka. Ovakav zahtjev moguć je u sljedećim slučajevima

- ako lijek u potpunosti ne odgovara definiciji generičkog lijeka
- kada se ispitivanjem biorasplošivosti ne može dokazati bioekvivalentnost
- kada postoje razlike u djelatnim tvarima, terapijskoj indikaciji, jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene lijeka u odnosu na referentni lijek.

U slučaju kada je „kopija” originalnog lijeka biološki lijek koji predstavlja terapijsku alternativu referentnom biološkom lijeku, on ne zadovoljava definiciju generičkog lijeka. Njihove razlike temelje se prije svega na razlici u polaznim materijalima za sintezu djelatne tvari te razlikama u postupcima proizvodnje djelatne tvari i samog lijeka. Posljedice ovih razlika mogu biti razlike u njihovom kliničkom učinku, stoga se “kopija” originalnog biološkog lijeka naziva biosličan lijek. Za biosličan lijek potrebno je generirati nove pretkliničke i kliničke podatke koji će dokazati njegovu terapijsku ekvivalenciju s originalnim biološkim lijekom. Vrsta i količina dodatnih podataka mora zadovoljiti mjerila propisana u Prilogu I Direktive i relevantnim znanstvenim smjernicama. U EU samo EMA može dati odobrenje za stavljanje u promet biosličnog lijeka (13-15).

Zahtjev za stavljanje u promet nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika potencijalno može biti podnesen u skladu s bilo kojom od zakonskih osnova propisanih Direktivom uz odgovarajuću dokumentaciju ovisno o obilježjima lijeka.

1.2.3 Znanstvene smjernice

Prilikom sastavljanja dokumentacije lijeka u svrhu podnošenja zahtjeva za stavljanje u promet, proizvođači djelatne i pomoćnih tvari, proizvođači lijeka, sponzori i podnositelji zahtjeva trebali bi se voditi znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka koje je propisalo Povjerenstvo za lijekove za primjenu u ljudi EMA-e (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP), odnosno Europska komisija (EK) na prijedlog tog tijela. U pogledu dijela dokumentacije koji se odnosi na kakvoću lijeka, moraju se poštivati i sve monografije, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. Znanstvene smjernice EMA-e predstavljaju dokumente unije koji se pozivaju na regulatorni okvir u cilju ispunjavanja zakonskih obaveza ili daju upute podnositeljima zahtjeva, nositeljima odobrenja, kompetentnim regulatornim tijelima i/ili drugim zainteresiranim stranama o najboljem ili najprimjerenijem načinu ispunjavanja pravnih obaveza. Znanstvene smjernice odražavaju zajednički harmonizirani pristup specifičnim stručnim pitanjima koji se temelji na najnovijim znanstvenim spoznajama. Unutar regulatornog okvira za upravljanje prometom lijekova znanstvene smjernice nemaju pravnu snagu zakonskog propisa, koju imaju Direktive, pravilnici i odluke Europske komisije i Europskog parlamenta. Međutim, znanstvene smjernice predstavljaju usuglašen stav unije, a ispunjavanje njihovih kriterija olakšava procese ocjene dokumentacije o lijeku u postupku za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nadzor lijekova u prometu u EU (15).

Znanstvene smjernice i poglavlja Europske farmakopeje su komplementarni instrumenti za osiguranje kakvoće lijekova. Dok smjernice savjetuju o najboljem ili najprikladnijem načinu ispunjavanja zakonskih obveza, Europska farmakopeja utvrđuje standardizirane specifikacije za farmaceutske pripravke, njihove sastavnice i pakirne materijale.

Za područja koja su već obuhvaćena postojećim znanstvenim smjernicama EMA-e, u tekstu farmakopejskih monografija navodi se unakrsna referenca kako bi se izbjeglo ponavljanje uputa i olakšalo ažuriranje. Ovo je posebno važno za nove i brzo razvijajuće tehnologije za koje je moguće često dopunjavanje smjernica (19).

Znanstvene smjernice EMA-e podijeljene su na nekoliko područja na koja se odnose: kakvoća lijeka, biološki lijekovi, pretklinička ispitivanja, klinička djelotvornost i sigurnost primjene, klinička farmakologija i farmakokinetika, smjernica Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju farmaceutskih proizvoda za primjenu kod ljudi (engl. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*; ICH) i multidisciplinarne smjernice. EMA snažno podupire podnositelje zahtjeva i nositelje odobrenja da slijede odredbe znanstvenih smjernica. Međutim, dopušta se i drugačiji pristup procesu razvoja lijeka i pripremi dokumentacije, no za svako odstupanje od odredbi smjernica potrebno je pružiti relevantno i znanstveno utemeljeno obrazloženje. U tu svrhu, proizvođač lijeka, podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja može od regulatornog tijela zatražiti znanstveni savjet u bilo kojoj fazi razvoja lijeka i pripreme dokumentacije o lijeku (20).

1.2.4 Znanstveni savjet

Farmaceutske tvrtke koje razvijaju novi lijek u mogućnosti su od EMA-e ili nacionalnih regulatornih tijela zatražiti stručni znanstveni savjet koji se odnosi na odgovarajuće testove i

ispitivanja lijeka u smislu izbora najprikladnijeg načina za prikupljanje dokaza o djelotvornosti lijeka i riziku primjene. U praksi takve su situacije najčešće kada zbog farmaceutskih osobina lijeka ili medicinskih osobitosti patološkog stanja i/ili ciljane populacije za koju je lijek namijenjen nije moguće u potpunosti slijediti odredbe relevantnih znanstvenih smjernica. Znanstveni savjet treba omogućiti farmaceutskoj tvrtki učinkovit razvoj lijeka temeljen na znanstvenom i racionalnom pristupu u cilju dobivanja visokokvalitetnog, učinkovitog i prihvatljivo sigurnog lijeka te pomoći da tvrtka koja razvija lijek provede odgovarajuće studije i testove kako bi se izbjegli ozbiljniji prigovori tijekom procjene zahtjeva za stavljanje lijeka u promet. Znanstveni savjet može biti zatražen u bilo kojoj fazi razvoja lijeka, bez obzira na vrstu postupka kojim će se podnijeti zahtjev za stavljanje lijeka u promet i bez obzira kojem regulatornom tijelu u EU. Regulatorno tijelo daje znanstveni savjet u vidu odgovora na konkretna pitanja, temeljena na dostavljenoj dokumentaciji i trenutnim znanstvenim spoznajama. Znanstveni savjet se bavi strategijom razvoja lijeka, a ne ocjenom dostavljenih podataka koji se prikupljaju u svrhu podnošenja zahtjeva za odobravanje lijeka. Dobiveni znanstveni savjet nije pravno obavezujući dokument za tvrtku koja ga je zatražila, što podrazumijeva da tvrtka može imati drugačiji pristup razvoju i ispitivanjima lijeka koji će rezultirati zadovoljavajućim podacima za dobivanje odobrenja. On nije pravno obavezujući niti za regulatorno tijelo koje ga je dalo, što podrazumijeva da podaci o lijeku koji će se generirati predloženom strategijom razvoja lijeka ne garantiraju odobravanje lijeka od strane tog ili nekog drugog regulatornog tijela. (15,21).

1.3. Postupci davanja odobrenja na području EU

U regulatornom okruženju Europske unije razlikuju se četiri postupka putem kojih lijek može dobiti odobrenje za stavljanje u promet:

- centralizirani postupak (engl. *centralized procedure*; CP)
- decentralizirani postupak (engl. *decentralized procedure*; DCP)
- postupak međusobnog priznavanja (engl. *mutual recognition procedure*; MRP)
- nacionalni postupak (engl. *national procedure*; NP).

1.3.1. Centralizirani postupak (CP)

U centraliziranom postupku stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi EMA a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje EK te ono vrijedi za sve zemlje članice Europske zajednice (EZ). U ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti svakog lijeka pri EMA-i uključeni su stručnjaci iz svih zemalja članica EU.

Ovaj je postupak obvezan za lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenima liječenju HIV-a/AIDS-a, raka, dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti i drugih imunoloških disfunkcija i virusnih bolesti; lijekove dobivene biotehnološkim postupcima (npr. genetičkim inženjerstvom), lijekove za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjerstvo) te lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (tzv. *orphan medicinal products*). Jednako tako, CP je moguć, ali nije obvezan za lijekove koji predstavljaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili je izdavanje odobrenja u interesu bolesnika u EU te za generičke lijekove centralizirano odobrenih lijekova.

1.3.2. Postupak međusobnog priznavanja (MRP) i decentralizirani postupak (DCP)

MRP i/ili DCP postupci temelje se na međusobnom priznavanju (engl. *mutual recognition*) i prihvaćanju stručno znanstvene ocjene jedne od zemalja članica EU, a u svrhu davanja odobrenja za lijek u svim ostalim zemljama članicama u kojima je zahtjev podnesen.

Pod decentraliziranim postupkom (DCP) za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka podrazumijeva se postupak davanja odobrenja koji istovremeno započinje u referentnoj (engl. *referent member state*; RMS) i u drugim državama članicama EU (engl. *concerned member state*; CMS) koje sudjeluju u postupku. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi CP davanja odobrenja, koji još nisu dobili odobrenje za stavljanje u promet u EU i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU. Riječ je o postupku koji se pokreće ako lijek nije nacionalno odobren ni u jednoj zemlji članici, a nositelj odobrenja želi imati lijek na tržištu u dvije ili više zemalja članica. U tom postupku referentna država članica prvi put ocjenjuje dokumentaciju o lijeku uz aktivno sudjelovanje svih država koje su u postupku.

S druge strane, postupak međusobnog priznavanja (MRP) za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka započinje nakon što je lijek odobren u referentnoj državi članici. Prema odabiru nositelja odobrenja, u postupak se uključuju i druge države članice EU. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi CP ili DCP i koji će biti u prometu u više od jedne države članice EU. Referentna država, u kojoj je lijek odobren nacionalnim postupkom, dostavlja svoje izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku ostalim državama u postupku. Jednako kao i u DCP-u, nakon završetka postupka svi dokumenti su harmonizirani (sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označavanje lijeka), a odobrenje za stavljanje u promet izdaje se nacionalno i vrijedi za teritorij države članice.

1.3.3. Nacionalni postupak (NP)

Nacionalni postupak se provodi kad podnositelj zahtjeva želi lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici te se rješenje nakon završenog postupka izdaje nacionalno i vrijedi samo na teritoriju te zemlje članice (22).

1.4. Regulatorne smjernice koje se primjenjuju za nebiološke složene lijekove u EU

S obzirom da definicija nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika nije službeno priznata od strane institucija EU, u EU zakonodavstvu za NBCD ne postoji odgovarajući pojam ili opća znanstvena smjernica (engl. *General guideline*) kojom se definiraju kao zasebna skupina lijekova. Za procjenu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti primjene, primjenjuju se opće smjernice koje se primjenjuju i za generičke lijekove te specifične smjernice (engl. *Product specific guideline*) u kojima se navode detaljniji zahtjevi za neklinička i klinička usporedna ispitivanja ovisno o specifičnim obilježjima pojedine skupine lijekova.

Tablica 1: Pregled najznačajnijih smjernica Europske unije primjenjive na nanolijekove i ostale nebiološke složene lijekove

Opće smjernice koje se odnose na zahtjeve o kakvoći lijeka
<ul style="list-style-type: none">• ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)• ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development• ICH Q9 Quality risk management• ICH Q10 Pharmaceutical quality system• Guideline on manufacture of the finished dosage form (human)• Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (including Annexes)• Sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container• Guideline on the use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products• Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances• ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances• ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products• ICH Q3C (R6) Residual solvents• ICH Q3D Elemental impurities

- ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
- Specifications and control tests on the finished product
- ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances
- Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product
- Reflection paper on water for injection prepared by reverse osmosis
- Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use
- ICH Q1 Stability guidelines
- Draft guideline on quality requirements for drug-device combinations
- Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use
- Note for guidance on development pharmaceuticals
- Concept paper on development of a guideline on quality requirements of medicinal products containing a device component for delivery or use of the medicinal product
- Guideline on requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials
- Reflection paper on pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants)
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues
- Guideline on similar biological medicinal products

Opće smjernice koje se odnose na zahtjeve o sigurnosti lijeka

- ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
- Reflection paper on investigation of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the obese population
- ICH S3B Pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies
- ICH M3(R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
- ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
- Guideline on non-clinical development of fixed combinations of medicinal products
- ICH S4 Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)

Opće smjernice koje se odnose na zahtjeve kliničkih ispitivanja

- Guideline on investigation of bioequivalence
- Guideline on investigation of drug interactions
- Guideline on use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products
- Reflection paper on considerations given to designation of a single stereo isomeric form (enantiomer), a complex, a derivative, or a different salt or ester as new active substance in relation to the relevant reference active substance
- Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents
- Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products
- ICH E8 General considerations for clinical studies

Specifične smjernice za nanolijekove

- Data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product
- Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product
- Development of block-copolymer-micelle medicinal products
- Surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products
- Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications
- Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride product-specific bioequivalence guidance

1.5. Usporedba regulatornog okvira za upravljanje prometom lijekova na području Europske unije i SAD-a

Na svjetskom tržištu lijekova sljedbenika nebioloških složenih lijekova postoji manji broj konkurenata nego kod generičkih ili biosličnih lijekova te su troškovi stavljanja takvih lijekova u promet visoki. Budući da se nebiološki složeni lijekovi i njihovi sljedbenici uglavnom koriste za kronične i životno ugrožavajuće bolesti, konkurencija je manja, a interes generičkih farmaceutskih kompanija velik zbog čega se javila potreba za jasno definiranim regulatornim putem i smjernicama za razvoj i stavljanje u promet ovih lijekova (6).

Složenost nebioloških lijekova može potjecati osim iz složenosti same djelatne tvari, i iz same formulacije i/ili doznog oblika. Od strane FDA-a prepoznato je šest kategorija složenih generičkih lijekova (engl. *complex generics*). U ciljevima dopune Zakonu o naknadi za generičke lijekove (engl. *Generic Drug User Fee; GDUFA II*) za fiskalne godine 2018.-2022., složeni generički lijekovi definirani su kao lijekovi sa:

- 1) složenom djelatnom tvari ili tvarima (npr. peptidi, polimerni spojevi, složene smjese djelatnih tvari, sastojci iz prirodnih izvora)
- 2) složenim formulacijom (npr. liposomi, koloidi)
- 3) složenim putem primjene (npr. lijekovi s lokalnim djelovanjem poput dermatoloških proizvoda i složenih oftalmika i doznih oblika za otološku primjenu koji su formulirani kao suspenzije, emulzije ili gelovi)
- 4) složenim doznim oblikom (npr. lijekovi za transdermalnu primjenu, inhalatori s pokazivačem doze, injekcije s produljenim oslobađanjem);
- 5) proizvodi koji su kombinacija lijeka i medicinskog uređaja (npr. automatski injektori, inhalatori s pokazivačem doze); i

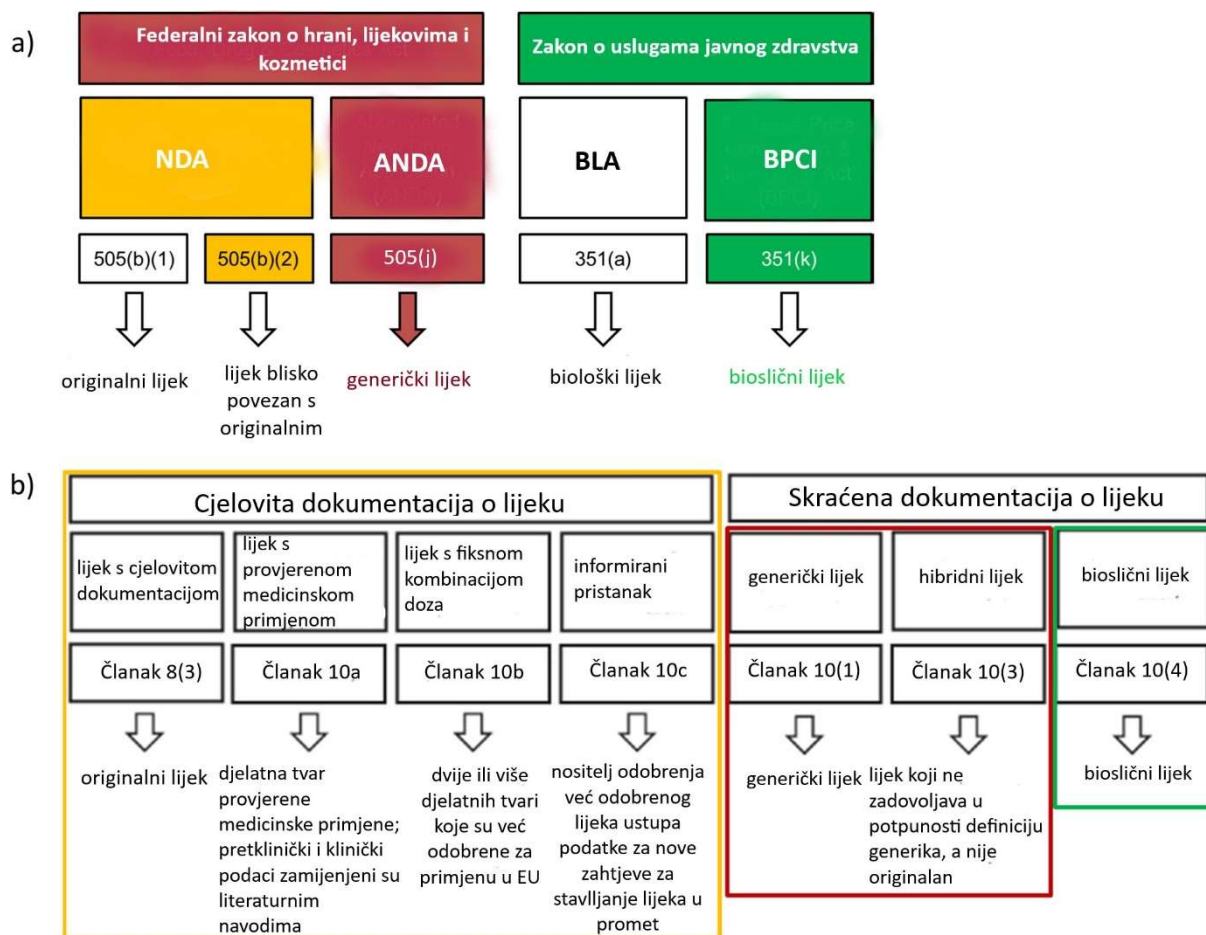
6) ostali proizvodi kod kojih bi postojala korist od ranog znanstvenog angažmana zbog njihove složenosti ili nesigurnosti u vezi s putem odobrenja ili mogućeg alternativnog pristupa.

Klasifikacija lijekova stavljenih u promet u SAD-u i EU temeljen na izvoru djelatne tvari i složenosti proizvodnog postupka s prikazom regulatornog pristupa lijekovima sljedbenicima prikazan je u Tablici 2. (23).

Tablica 2. Klasifikacija lijekova u SAD-u i EU temeljen na izvoru djelatne tvari i složenosti proizvodnog postupka s prikazom regulatornog pristupa lijekovima sljedbenicima (prilagođeno prema literaturnom navodu 23)

Lijek	Biološkog podrijetla	Složenost proizvodnog postupka	Regulatorni pristup kopijama	Klasifikacija kopija	Zamjenjivost
S malom kemijski sintetiziranom djelatnom tvari	Ne	Ne	Generički lijek	Generički lijek	Da
NBCD	Ne	Da	SAD: generički + dodatni podaci EU: hibridni lijek ili generički	SAD: generički lijek EU: varira ovisno o kojem se lijeku radi	SAD: da EU: varira ovisno o kojem se lijeku radi
Biološki lijek	Da	Da	Biosličan lijek	Biosličan lijek	Ne

Prema FDA-u generičkim lijekom smatra se lijek koji je farmaceutski i terapijski ekvivalentan te bioekvivalentan referentnom lijeku koji se već nalazi u prometu. Zahtjev za stavljanje generičkog lijeka u promet u skladu sa sekcijom 505(j) Federalnog zakona o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. *Food, Druga and Cosmetics Act*), podnosi se putem skraćene aplikacije za novi lijek (engl. *Abbreviated New Drug Application; ANDA*). Biosličan lijek je biološki lijek visoke sličnosti referentnom biološkom lijeku odobrenom u SAD-u, bez klinički značajnih razlika u sigurnosti, čistoći i aktivnosti. Usporedba regulatornog okvira za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u SAD-u i EU prikazane su na Slici 2.



Slika 2. Usporedba regulatornog okvira za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u SAD-u (a) i EU (b) (prilagođeno prema literaturnom navodu 11). BLA – engl. *Biologic Licence Application* (Zahtjev za odobravanje biološkog lijeka); BPCI – engl. *Biologic Price Competition & Innovation Act* (Zakon o cjenovnoj konkurenciji i inovaciji bioloških lijekova);

U SAD-u, sljedbenici nebioloških složenih lijekova smatraju se generičkim lijekovima i svi zahtjevi za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnose se FDA-u putem skraćene aplikacije (ANDA). U EU, zahtjevi se podnose EMA-i ili nacionalnim regulatornim tijelima pojedinih država članica, ovisno o kojoj skupini lijekova se radi te se zahtjev može prijaviti u skladu s člankom 10(1) za generički lijek ili u skladu s člankom 10(3) Direktive, hibridni lijek (**Slika 2.**).

NBCD nisu prepoznati kao posebna skupina lijekova niti u SAD-u niti u EU, no dok su u SAD-u definirani složeni lijekovi (engl. *complex drugs*) i složeni generički lijekovi (engl. *complex*

generics) u EU se uglavnom koristi izraz nebiološki složeni lijekovi (engl. *non-biologic complex drugs; NBCDs*) te njihove „generičke“ inačice kao „*follow on products*“.

U SAD-u GDUFA ima značajnu ulogu u reguliranju stavljanja u promet složenih generičkih lijekova. Iako FDA nije službeno objavila smjernice za razvoj ovih lijekova, podnositeljima zahtjeva pomaže na nekoliko načina:

❖ Istraživanjima

FDA i Ured za generičke lijekove (engl. *Office of Generic Drug; OGD*) provode interna i vanjska istraživanja koja mogu pomoći u pravilnoj procjeni složenih generika te organiziraju javne radionice s predstavnicima farmaceutске industrije u svrhu izmjene znanja te izazova s kojima se susreću

❖ Smjernicama

FDA, kao pomoć podnositeljima zahtjeva u razvoju složenih generičkih lijekova, izdaje velik broj smjernica koje se specifično odnose na pojedinačne formulacije lijekova

❖ *Pre-ANDA* sastancima

Kako bi se ubrzala dostupnost kompleksnih generika na tržištu, podnositelji zahtjeva mogu nekoliko puta tijekom razvoja lijeka zatražiti sastanak s FDA-om, od najranije faze razvoja novog lijeka (engl. *product development meeting*), sastanka prije samog podnošenja zahtjeva (engl. *pre-submission meeting*) te tijekom postupka ocijene dokumentacija o lijeku (engl. *mid-review cycle meeting*).

❖ Kontroliranom korespondencijom

Podnositelji zahtjeva mogu putem kontrolirane korespondencije podnositi upite FDA-u vezano za preporuke u smjernicama ili ukoliko žele koristiti različiti pristup od preporučenog u smjernicama FDA-a (6).

Pristup regulatornih tijela SAD-a i EU usmjeren je većim dijelom na pristup lijekovima sljedbenicima kao generičkim lijekovima s dodatnim specifičnim podacima definiranim od slučaja do slučaja. Iako je specifičnost nebioloških složenih lijekova i potreba za dodatnim studijama prepoznata od oba regulatorna tijela, krajnji rezultati procjene dokumentacije o lijeku mogu se razlikovati. Razlike u pristupu između regulatornih tijela indikativne su kod pristupa glatirameracetatu, heparinima male molekularne mase i liposomskoj formulaciji doksorubicin hidroklorida što je raspravljeno u nastavku ovoga rada.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavnim pregledom dostupne literature prikazati specifičnosti odabranih skupina nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika, razjasniti, analizirati i prikazati regulatornu osnovu i postupke davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU i SAD-a koji se trenutno primjenjuju te raspraviti problematiku i potrebu za definiranjem posebnog regulatornog puta i ujednačenog globalnog stajališta za ishodenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. U radu je prikazan i uvid u odobrene sljedbenike nebioloških složenih lijekova na području EU.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Rad je pisan u obliku preglednog rada. Metode koje su se koristile za izradu specijalističkog rada su pretraživanje i proučavanje znanstvenih članaka i stručne literature iz područja nebioloških složenih lijekova kao i pregled trenutno odobrenih lijekova koji se prema svojim svojstvima svrstavaju u ovu skupinu. Pretraživanje znanstvenih, stručnih i preglednih radova obavljeno je elektroničkim putem od općih prema specijaliziranim, pretraživanjem bibliografske baze podataka (*PubMed*) i baze podataka s cjelovitim tekstom (*Science Direct*) prema ključnim riječima, autoru, temi pretraživanja i časopisu.

Pri proučavanju relevantnih članaka i radova specifičnih za problematiku izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani u ovom specijalističkom radu. Postupci davanja odobrenja za stavljanje u promet nebioloških složenih lijekova i njihovih sljedbenika, uključujući pravne osnove odobravanja, znanstvene smjernice kao i specifičnosti pojedinih skupina nebioloških složenih lijekova, analizirani su korištenjem raspoloživih baza lijekova Europske agencije za lijekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

Pravni dokumenti (uredbe, Direktiva, zakoni), smjernice i nacrti mišljenja preuzeti su s mrežnih stranica Europske komisije, EMA-e, FDA-a i ICH.

Za potrebe rada korištene su i mrežne stranice časopisa *GaBi Journal*, Radne skupine za nebiološke složene lijekove (*NBCD Working Group*) i Repozitorija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.1. Skupine NBCD-a u terapijskoj primjeni i regulatorni pristup lijekovima sljedbenicima

3.1.1. Glatirameracetat

Glatirameracetat, djelatna tvar lijeka Copaxone® (Teva Pharmaceutical Ind., Israel), je acetatna sol sintetičkih polipeptida koja sadrži 4 prirodne aminokiseline: L-glutamatnu kiselinu, L-alanin, L-tirozin i L-lizin, sa rasponom molarnih frakcija od 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 i 0,300-0,374. Prosječna molekularna masa glatirameracetata u rasponu je od 5000-9000 daltona (Da). Zbog njenog kompleksnog sastava, pojedini se polipeptidi ne mogu u potpunosti okarakterizirati, uključujući i sekvencu aminokiselina, iako konačni sastav glatirameracetata nije posve nasumičan. Copaxone® je indiciran za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze, a na tržištu EU se nalazi kao otopina za injekciju (20 mg/ml i 40 mg/ml) u napunjenoj štrcaljki te je namijenjen za potkožnu primjenu. Mehanizam kojim glatirameracetat terapijski djeluje u relapsnim oblicima multiple skleroze nije potpuno rasvijetljen, no za pretpostaviti je da uključuje modulaciju imunoloških procesa. Ispitivanja na životinjama i bolesnicima s multiplom sklerozom sugeriraju da glatirameracetat djeluje na urođene imunološke stanice, inducirajući protuupalnu i regularnu sekreciju citokina. Nije poznato je li terapijski učinak posredovan gore opisanim staničnim učincima zbog toga što je patofiziologija multiple skleroze samo djelomično poznata (24).

Sekvence aminokiselina nisu slučajne već su rezultat fizikalno-kemijskih svojstava polaznih materijala i osnovne reakcijske sheme koja se koristi za proizvodnju glatirameracetata, međutim, nisu u potpunosti iste od serije do serije lijeka istog proizvođača, usprkos strogo kontroliranom postupku proizvodnje. Dok molarni omjer aminokiselina ostaje očuvan, neka obilježja, kao na primjer specifične sekvence aminokiselina, pokazuju varijabilnost između serija što ukazuje na visoku ovisnost kakvoće lijeka o proizvodnom postupku. Copaxone® je

prvo odobren u Izraelu, a zatim u SAD-u 1996. godine. U EU prvotno je odobren Copaxone® 20 mg/ml u Velikoj Britaniji, 2000. godine, kao prašak i otapalo za otopinu za injekcije, a 2003. godine, kroz *line extension* aplikaciju kao otopina za injekciju (20 mg/ml) u napunjenoj štrcaljki nakon čega slijede odobrenja za stavljanje lijeka u promet u drugim EU članicama putem postupka međusobnog priznavanja (MRP).

3.1.1.1. Regulatorni pristup u SAD-u

U SAD-u se sljedbenici lijeka Copaxone® smatraju genericima, što podrazumijeva dokazivanje farmaceutske ekvivalencije i bioekvivalencije s izvornim lijekom. Dokazivanje farmaceutske ekvivalencije, oslanja se na činjenicu da dva proizvoda sadrže istu djelatnu tvar. S obzirom na složenost glatirameracetata, trenutno ne postoji niti jedna fizikalno-kemijska ili biološka metoda kojom se može dokazati istovjetnost djelatne tvari između Copaxone® i njegovog lijeka sljedbenika. Stav i procjena FDA-a prilikom odobravanja prvog lijeka sljedbenika u SAD-u Glatopa (Sandoz Inc.) je bio da se istovjetnost djelatne tvari može zadovoljavajuće pokazati na temelju sljedećih kriterija:

1. ekvivalentnost osnovne reakcijske sheme
2. ekvivalentnost fizikalno-kemijskih svojstava, uključujući sastav
3. ekvivalentnost strukturnih „potpisa“ za polimerizaciju i depolimerizaciju
4. ekvivalentnost biološkog sadržaja (engl. *biological assay*).

Ova četiri kriterija uzimaju u obzir molekularnu raznolikost povezanu s glatirameracetatom, svojstva koja ostaju očuvana te svojstva koja variraju između serija, a kada se sagledaju zajedno, pružaju preklapajuće i potvrdne dokaze o istovjetnosti djelatne tvari. Prva tri kriterija

pružaju uzastopne dokaze za identifikaciju i dokazivanje istovjetnosti dok četvrti kriterij služi kao potvrda ekvivalencije i dodatna potvrda istovjetnosti djelatnih tvari. U skladu s prirodom Copaxone®-a, kojem je svojstvena spomenuta varijabilnost između serija, istovjetnost djelatnih tvari procjenjuje se uzimajući u obzir razinu varijabilnosti u izvornom lijeku u usporedbi s razinom varijabilnosti predloženog lijeka sljedbenika. S obzirom da radi o složenom znanstvenom pitanju, moguće je da bi se sa poboljšanim razumijevanjem bioloških i kliničkih svojstva glatirameracetata i/ili napretkom analitičkih metoda, koje bi se mogle koristiti kako bi se okarakterizirala struktura glatirameracetata, pojaviti drugi pristupi za procjenu istovjetnosti djelatne tvari.

S obzirom da se radi o formulaciji za parenteralnu primjenu u obliku otopine za injekciju, u SAD-u je dokaz istovjetnosti djelatne tvari te kvalitativnog i kvantitativnog sastava lijeka, dovoljan za *biowaiver* bioekvivalencijske studije. Copaxone® i njegovi generici smatraju se u SAD-u terapijskim ekvivalentima (25).

3.1.1.1. Regulatorni pristup u Europskoj uniji

U EU, prvi generički lijek Copaxone®-a 20 mg/ml, Sclerthon 20mg/ml (Synthon B.V.) odobren je 2016. godine decentraliziranim postupkom (DCP), u skladu s Člankom 10(3) Direktive (hibridni lijek). Iako lijek nije biološki, podnositelj zahtjeva slijedio je strategiju sličnu zahtjevima za podnošenje za bioslični lijek i uz podatke o kakvoći lijeka, podnio također rezultate nekliničkog i usporednog kliničkog ispitivanja, slijedeći znanstvene savjete nekoliko nacionalnih europskih agencija kao i znanstveni savjet EMA-e. S obzirom da je nepoznato koje su sastavnice (ili njihovi dijelovi) odgovorni za terapijski učinak glatirameracetata, stajalište europskih regulatornih tijela je bilo da jednostavne farmakokinetičke studije ne bi pružile zadovoljavajuće dokaze sličnosti lijekova te da je potrebno napraviti sveobuhvatnu usporedbu

fizikalno-kemijskih obilježja lijekova i pružiti dodatne podatke. Proizvođač lijeka sljedbenika je proveo kliničko ispitivanje s ciljem procjene učinkovitosti, sigurnosti i dugoročne (dvije godine) podnošljivosti lijeka Sclerthon i procjene podnošljivosti prilikom prebacivanja na liječenje lijekom Sclerthon nakon prethodne primjene lijeka Copaxone®.

Tijekom procjene pravne osnove prema kojoj je potrebno podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u obzir je uzeta složenost djelatne tvari koja predstavlja izazov za dokazivanje ekvivalencije. Štoviše, prepoznato je da je zbog složenosti djelatne tvari, proizvodni postupak važan čimbenik jer je ponovljivost sastava povezana sa strogo kontroliranim proizvodnim postupkom. Procijenjeno je da je podnošenje zahtjeva za odobrenje putem Članka 10(3) Direktive prikladna pravna osnova za podnošenje dokumentacije za lijek sljedbenik glatirameracetata, uzimajući u obzir prethodne znanstvene savjete EMA-e, raspravu CMD(h) i u skladu sa *Notice to Applicants, volume 2A, poglavlje 1, odjeljak 5.3.2.1* prema kojem se različite soli, esteri, eteri, izomeri, smjese izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari smatraju istom djelatnom tvari, osim ako se značajno ne razlikuju u svojstvima koja se odnose na sigurnost primjene i/ili djelotvornost lijeka. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet, mora pružiti dodatne informacije koje dokazuju sigurnost primjene i/ili djelotvornost soli, estera, etera, izomera ili njihove smjese ili derivata već odobrene, poznate djelatne tvari. Ukoliko se iz dodatnih informacija u vezi s promjenama prirode djelatne tvari ne može utvrditi odsutnost značajne razlike u pogledu sigurnosti i/ili učinkovitosti tada je potrebno u dokumentaciju o lijeku uključiti rezultate odgovarajućih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja u skladu sa zahtjevima članka 10(3) Direktive (26-28).

U Tablici 3. navedeni se odobreni lijekovi sljedbenici Copaxone 20mg/ml i 40 mg/ml u EU. Svi lijekovi sljedbenici su odobreni putem hibridne aplikacije osim jednog (Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml i 40 mg/ml) koji je lijek sljedbenik odobren na temelju aplikacije informiranog pristanka i u suštini je duplikat referentnog lijeka. Za ostala tri se pregledom javno dostupnih informacija, može doći do podataka da se u suštini radi o lijekovima istog proizvođača različitog zaštićenog naziva te različitih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (29).

Tablica 3: Odobreni sljedbenici originalnog lijeka Copaxone® 20 mg/ml i 40mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki u EU (prilagođeno prema literaturnim navodima 29, 30)

Zaštićeni naziv lijeka*, farmaceutski oblik i jačina	Godina odobrenja	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet*	EU postupak za stavljanje lijeka u promet	Pravna osnova za odobrenje zahtjeva
Copaxone 20mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki				
Sclerthon 20 mg/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2016.	Synthon BV	DCP	Članak 10(3)**
Glatirameeracetaat Mylan 20 mg/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2016.	Mylan B.V.	DCP	Članak 10(3)
Brabio 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2016.	Synthon BV	DCP	Članak 10(3)
Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	AbZ-Pharma GmbH	DCP	Članak 10c Direktive (duplikat procedura Copaxone®-a)

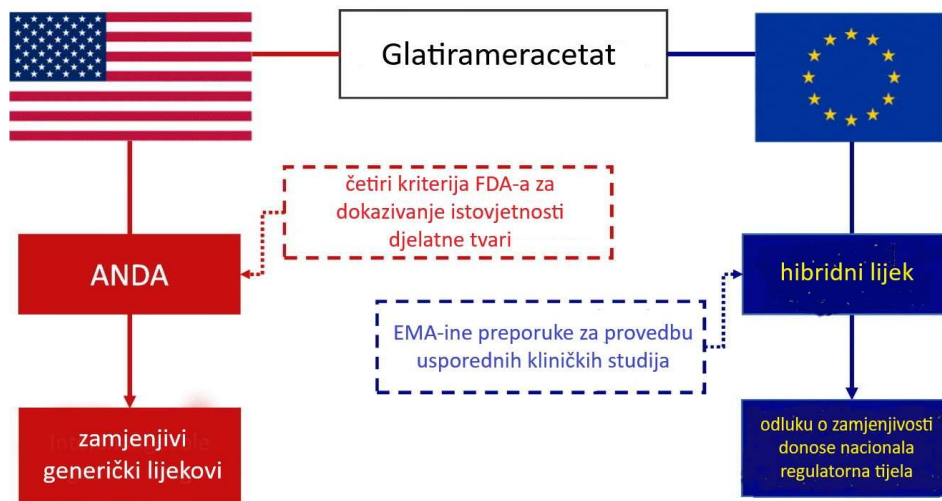
Zaštićeni naziv lijeka*, farmaceutski oblik i jačina	Godina odobrenja	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet*	EU postupak za stavljanje lijeka u promet	Pravna osnova za odobrenje zahtjeva
Copaxone 40mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki				
Glatirameeractetaat Mylan 40 mg/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	Mylan B.V	DCP	Članak 10(3)
Marcyto 40 mg/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	Synthon BV	DCP	Članak 10(3)
Sclerthon 20 mg/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	Synthon BV	DCP	Članak 10(3)
Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	AbZ-Pharma GmbH	DCP	Članak 10c (duplikat procedura Copaxone®-a)
Glatirameeractetaat Alvogen 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	2018.	Alvogen IPCO S.a.r.l.	DCP	Članak 10(3)

*Navedeni zaštićeni naziv lijeka i nositelj odobrenja u referentnoj državi članici (RMS)

** Direktiva 2001/83/EZ

3.1.1.3. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji

Za odobrenje sljedbenika glatirameracetata, regulatorna tijela SAD-a i Europske unije usmjerena su generičkom pristupu uz zahtjev za dodatnim podacima. (Slika 3.)



Slika 3. Usporedni prikaz regulatornog pristupa lijekovima sljedbenicima glatirameracetata u SAD-u i EU (prilagođeno prema literaturom navodu 31).

Za odobrenje lijekova sljedbenika Copaxone[®]-a, FDA slijedi generički pristup uzimajući u obzir složenost djelatne tvari te primjenjuje vrlo stroge kriterije za procjenu njihove istovjetnosti. FDA se fokusira na značajke kakvoće i u procjenu također uključuje ekvivalentnost proizvodnog postupka, uključujući kritične parametre. Ekvivalentnost osnovne reakcijske sheme prvi je ključni parametar koji mora biti ispunjen. FDA se ovdje poziva na ključnu publikaciju *Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide* skupine autora iz 1971. godine i američkog patenta koji opisuje sintezu kopolimera-1 (glatirameracetata) (Teitelbaum, Meshorer, Hirshfeld, Arnon i Sela, *Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide*, *European Journal of Immunology*. 1971, Volume 1, Issue 4; Američki patent br. US 7,199,098, 2007). U Europskoj uniji se proizvodni postupak također smatra važnim čimbenikom, ali je fokus više usmjeren na

stroge kontrole za osiguranje ponovljivosti. Ne postoji poseban zahtjev za ekvivalentnim proizvodnim postupkom referentnog lijeka i lijeka sljedbenika.

U pogledu nekliničkih podataka u oba regulatorna okvira, potreban je odrediti biološki sadržaj (engl. *biological assay*), a u EU su uz to potrebne i usporedne toksikološke studije.

Glavna razlika u pristupu je dodatni zahtjev za komparativnom kliničkom studijom u EU.

Razlike u regulatornim zahtjevima za odobravanje lijekova sljedbenika glatirameracetata između SAD-a i EU sažete su **Tablici 4.**

Tablica 4. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i EU u odobravanju lijekova sljedbenika glatirameracetata (prilagođeno prema literaturnom navodu 7).

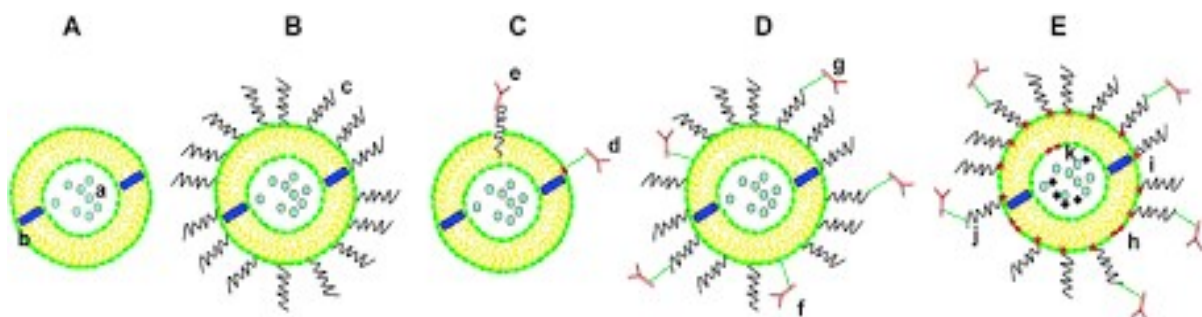
	SAD	EU
Pravna osnova	ANDA, odjeljak 505 (j)	Hibridni lijek, Članak 10(3)*
Obrazloženje	Istovjetnost djelatne tvari: <ul style="list-style-type: none"> - Kriteriji za dokaz istovjetnosti - Varijabilnost generičkog glatirameracetata je jednaka kao i kod referentnog lijeka 	Sličnost djelatnih tvari: <ul style="list-style-type: none"> - nije moguće dokazati istovjetnost djelatnih tvari, već samo njihovu sličnost - farmakokinetičke studije nisu dostatne kao dokaz sličnosti lijekova
Podaci o kakvoći	Zahtjevi za djelatnu tvar: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ekvivalentnost osnovne reakcijske sheme 2. Ekvivalentnost fizikalno-kemijskih svojstava uključujući sastav 3. Ekvivalentnost strukturnih potpisa za polimerizaciju i depolimerizaciju 	Zahtjevi za djelatnu tvar: <ul style="list-style-type: none"> - strogi zahtjevi kontrole proizvodnog postupka da se osigura ponovljivost sastava - opširna fizikalno-kemijska i biološka karakterizacija a usporedbu lijeka sljedbenika i inovativnog lijeka
Neklinički podaci	4. Ekvivalentnost biološkog sadržaja: EAE sadržaj se smatra najkorisnijim biološkim sadržajem	- EAE model miša (smatra se da su rezultati ograničeni) - potentni sadržaj u THP-1 stanicama - komparativne toksikološke studije
Klinički podaci	Nisu potrebni	- multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano 9-mjesečno ispitivanje ekvivalencije s paralelnim skupinama
Dodatni zahtjevi	FDA analitičko testiranje specifično razvijenim metodama za analizu razgradnih produkata	Nisu prijavljeni
Smjernice	FDA Draft Guidance on Glatiramer Acetate injection (Apr 2016)	- Guideline on similar biological medicinal products(CHMP/437/04/ Rev. 01) - CHMP guideline on Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2)

Cjelokupni pristup za dokazivanje ekvivalencije između lijekova sljedbenika i Copaxone®-a u EU vrlo je sličan načelima utvrđenim u smjernici za bioslične lijekove *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev 1). Postavlja se pitanje je li moguće slijediti pristup biosličnim lijekovima prilikom predaje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u skladu s Člankom 10(3) Direktive. Prema Članku 10(3) u određenim okolnostima rezultati odgovarajućih nekliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja moraju se podnijeti u sklopu dokumentacije o lijeku, npr. ako nije ispunjena stroga definicija generičkog proizvoda ili ako se bioekvivalencija ne može dokazati ispitivanjima bioraspoloživosti. U *Notice to Applicants, volume 2A, poglavlje 1, odjeljak 5.3.2.2* navodi se da opseg dodatnih studija potrebnih u okviru prijave prema Članku 10(3) Direktive ovisi o promjenama uvedenim u odnosu na referentni lijek (npr. nova jačina, novi put primjene, nova terapijska indikacija) i predmet je znanstvene procjene relevantnog nadležnog tijela. U skladu s time, i za složene kemijske spojeve moguće je pristup kao kod biosličnih lijekova jer sadržaj dokumentacije o lijeku ovisi o znanstvenoj procjeni značajki pojedine djelatne tvari bez obzira je li ona kemijskog ili biološkog podrijetla (7).

3.1.2. Liposomi

Koncept primjene lijeka putem liposomskih nanosustava izazvao je revoluciju u području farmaceutske znanosti. Otkrio ih je britanski biofizičar Alec Douglas Bangham 1965. godine. On je opisao pojavu da tekući kristali lecitina u kontaktu s vodom formiraju tvorevine veoma slične biološkim membranama (32). U početku, liposomi su korišteni kao modelne stanične membrane, no ubrzo se počinju istraživati kao nosači djelatnih tvari (70-ih godina prošlog stoljeća).

Liposomi su sferične fosfolipidne tvorevine u kojima je unutarnja, vodena faza obavijena jednom ili više koncentrično položenih fosfolipidnih membrana te su zbog svojih svojstava našli primjenu u farmaceutskoj industriji kao terapijski sustavi za primjenu lijeka (Slika 4). Prisutnost hidrofilne i lipofilne regije omogućava uklapanje lipofilnih, hidrofilnih i amfipatskih djelatnih tvari različite veličine molekula. Liposomi zauzimaju istaknuto mjesto među terapijskim nanosustavima za parenteralnu primjenu i najduže su od svih nanosustava prisutni u kliničkoj praksi.



Slika 4. Shematski prikaz evolucije liposoma (prilagođeno prema literaturnom navodu 33)

A: Konvencionalni liposom s uklopljenom hidrofilnom djelatnom tvari uklopljenom u vodenu unutrašnjost liposoma (a) te hidrofobnom djelatnom tvari uklopljenom u liposomsku membranu. B: Dugo-cirkulirajući liposom s polimerom vezanim na površini (c), npr. polietilenglikol (PEG) koji sprečava interakciju s molekularnim i staničnim komponentama u biološkom okruženju (lipoproteini i opsonini u krvi). C: Imunoliposomi s antitijelom kovalentno vezanim za reaktivni fosfolipid u membrani (d) ili hidrofobno uklopljen u liposomsku membranu (e). D: Dugo-cirkulirajući imunoliposom koji istovremeno nosi i zaštitni polimer i

antitijelo (f) ili, po mogućnosti, antitijelo vezano na udaljeni kraj cijepjenog polimernog lanca (g). E: „Pametni“ liposom, čija se površina može modificirati (odvojeno ili istovremeno) ugradnjom lipida osjetljivih na promjene u okruženju kao što su temperatura, pH, lipidi osjetljivi na redukciju (h); modifikacija odvojivim zaštitnim polimerom osjetljivim na podražaje (i) ili modifikacija odvojivim zaštitnim polimerom s ciljanim ligandom, kao što je antitijelo, vezanim na distalni vrh polimera (j); opterećenje magnetskim česticama (k) za magnetsko ciljanje.

Zbog svoje sličnosti s biološkim membranama, netoksičnosti, neimunogenosti i biorazgradivosti liposomi su fiziološki prihvatljivi što im osigurava primjenu u različitim terapijskim područjima: onkologija, infektivna oboljenja (virusna, bakterijska, gljivična, parazitska), dijagnostika, hormonska terapija, vakcinacija i dr.. Uklapanjem u liposome mijenjaju se farmakokinetička svojstva djelatne tvari i poboljšava njezina bioraspoloživost te omogućava ciljana dostava na oboljelo mjesto, smanjujući sistemske nuspojave i toksičnost u odnosu na slobodne oblike. Primjena liposoma kao nosača i oslobađanje uklopljene djelatne tvari zasniva se na fizikalno-kemijskim obilježjima kao što su fosfolipidni sastav, veličina liposoma, uspješnost uklapanja, stabilnost kao i njihove biološke interakcije sa stanicama. Ponašanje (sudbina) liposoma *in vivo* određeno je parametrima koji utječu na zadržavanje liposoma u cirkulaciji - veličinom (srednji promjer), sastavom liposoma, koncentracijom lipida, nabojem na površini i fluidnošću/rigidnošću membrane. (34)

Lijekovi koji sadrže liposome kao nosače terapijskog sustava sastoje se od disperzije vezikula koje je teško u potpunosti okarakterizirati u fizikalno-kemijskom smislu. Uz to, svojstva liposoma u velikoj mjeri ovise o proizvodnom postupku te male promjene u proizvodnim protokolima mogu značajno utjecati na obilježja gotovog lijeka (35-36). Zbog svega navedenog, sustavi lijekova na bazi liposoma mogu se svrstati u skupinu nebioloških složenih lijekova.

Postoje različite metode pripreme liposoma, a o metodi pripreme, ovise njihova konačna obilježja. Izbor metode pripreme je uvjetovan različitim čimbenicima kao što su fizikalno-kemijska obilježja sastavnica i djelatne tvari, njihova koncentracija, tekući medij za disperziju, veličina čestica, kao i predviđeni troškovi proizvodnje u velikom mjerilu (37).

3.1.2.1 Regulatorni pristup u Europskoj uniji

Kada se usporede regulatorni zahtjevi za nove, inovativne liposomske formulacije lijekova i njihove sljedbenike, moguće je uočiti nekoliko općih značajki. Popis dokumenta koje je potrebno priložiti kao dio registracijskog dosjea koji se odnosi na CMC dokumentaciju (engl. *Chemistry, Manufacturing and Control*) isti je i za inovativne lijekove i za njihove sljedbenike. Za inovativni proizvod najzahtjevniji cilj je odrediti sveobuhvatan skup specifikacijskih parametara i zahtjeva koji osiguravaju kakvoću proizvoda i ukazuju na dopuštene varijacije između serija osiguravajući time optimalnu terapijsku ponovljivost. Za lijekove sljedbenike glavni cilj je pokazati visoku razinu sličnosti s referentnim (inovativnim) proizvodom.

Tijekom evaluacije prvih liposomskih proizvoda utvrđeno je da imaju brojna kritična farmakokinetička svojstva uključujući brzo prepoznavanje i uklanjanje putem monocitno-fagocitnog sustava (eng. *monocyte phagocyte system*, MPS) te prerano oslobađanje djelatne tvari (nestabilnost). Također je prepoznato da su fizikalno-kemijska svojstva liposoma, kao što su veličina čestica, fluidnost membrane, površinski naboj i sastav, relevantne odrednice takvog *in vivo* ponašanja. Otkriveno je da se svojstva liposomskih formulacija mogu unaprijediti dodavanjem sterola (npr. kolesterol), smanjenjem veličine i površinskih modifikacija s kovalentno povezanim polimerima npr. polietilenglikolom (PEG).

Suprotno otopinama kao farmaceutskim oblicima, lijekovi na bazi liposoma nakon intravenske primjene pokazuju karakteristike distribucije određene formulacijom i proizvodnim postupkom te je moguće da slične koncentracije lijeka u plazmi ne budu u korelaciji s terapijskim učinkom. Potpuna karakterizacija stabilnosti i farmakokinetike (uključujući raspodjelu u tkivima) novog liposomskog proizvoda je presudan za uspostavu sigurne i učinkovite primjene. Razlike u formulaciji te koracima proizvodnog postupka između sljedbenika i referentnog proizvoda mogu značajno izmijeniti djelotvornost/sigurnost zbog promjena u specifičnoj interakciji stanice i liposoma te karakteristika raspodjele liposoma koje se ne mogu utvrditi uobičajenim testiranjem bioekvivalencije (38).

2013. godine EMA je objavila *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product*, EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02. U spomenutom dokumentu raspravljani su zahtjevi kakvoće te nekliničkih i kliničkih studija za odobravanje sljedbenika liposomskih inovativnih proizvoda s intravenskom primjenom uz napomenu da navedene smjernice mogu biti korisne i prilikom razvoja liposomima sličnih inovativnih proizvoda koji se primjenjuju nekim drugim putem primjene.

Nacrt mišljenja objavljen je s namjerom da olakša odluku o sljedećim ključnim pitanjima:

- vrsti i količini podataka o kakvoći lijeka kao dokazu usporedne sigurnosti i učinkovitosti ispitivanog i referentnog lijeka ili nakon izmjena u lijeku
- neophodnosti pretkliničkih i kliničkih studija i okolnosti koje mogu omogućiti odustajanje od određenih studija te zamjenu *in vitro* podacima
- dizajnu relevantnih *in vivo* nekliničkih studija i potencijalnu ulogu *in vitro* modela.

Dokument se ne odnosi na sustave u kojima se koriste fosfolipidi, ali bez utjecaja na oslobađanje lijeka tj. sustave u kojima lipidni sustav služi samo kao otapalo za djelatnu tvar.

Zahtjevi kakvoće

Kritična svojstva kakvoće (engl. *Critical Quality Attributes*; CQAs) liposomskih formulacija mogu imati značajan utjecaj na *in vivo* farmakokinetička (PK) i farmakodinamička (PD) svojstva s obzirom da:

- brzina otpuštanja djelatne tvari iz liposoma može utjecati na PK i PD, a samim time i na profil sigurnosti i učinkovitosti lijeka
- uklopljena djelatna tvar može biti biološki nedostupna i zaštićena od degradacije
- PK uklopljene djelatne tvari može biti određena PK-om nosača (liposomske formulacije) na koji utječu fizikalno-kemijska svojstva liposoma i djelatne tvari te interakcija između sastavnica liposoma i biološkog okruženja
- formulacija može utjecati na unos i raspodjelu u tkivima.

Prije prelaska u fazu nekliničkih i kliničkih ispitivanja lijeka sljedbenika, treba utvrditi farmaceutsku ekvivalenciju s referentnim lijekom. Zbog složenosti liposomskih formulacija, uspostavljanje samo farmaceutske ekvivalencije s referentnim proizvodom ne može nadomjestiti potrebu za nekliničkim i/ili kliničkim podacima, ali može opravdati smanjenje broja takvih ispitivanja. Opseg i složenost kliničkih i nekliničkih studija trebaju biti vođeni rezultatima usporedivosti u svakoj fazi razvoja.

Neklinička i klinička istraživanja

Dokumentacija potrebna za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet liposomske formulacije razvijene u odnosu na inovativni lijek, trebala bi biti dovoljno detaljna da dokaže

jednaku učinkovitosti i sigurnost referentnog proizvoda i lijeka sljedbenika. Općenito, neklinička ispitivanja provedena prije kliničkih studija trebala bi uključivati usporedno istraživanje PK (uključujući raspodjelu u tkivima), toksikologije i PD. Međutim, obujam usporednih nekliničkih ispitivanja određen je složenošću pojedinog liposomskog pripravka.

Kod liposomskih nanosustava dolazi do značajnih promjena u PK karakteristikama u odnosu na slobodni oblik djelatne tvari. Volumen raspodjele i klirens mogu se smanjiti, a poluživot produžiti. Klirens liposomske formulacije ovisi o:

1. klirensu samog liposomskog nosača,
2. brzini oslobađanja uklopljene djelatne tvari iz liposoma i
3. klirensu i metabolizmu djelatne tvari nakon oslobađanja.

Brzina i mjesto otpuštanja lijeka *in vivo* ključni su parametri koji mogu utjecati na toksičnost i djelotvornost lijeka, stoga se PK sljedbenika liposomskog lijeka uvijek mora uspoređivati s referentnim lijekom. Primjenjivi su samo određeni aspekti konvencionalnog pristupa bioekvivalenciji, a dodatni zahtjevi određuju se od slučaja do slučaja.

Kako bi se omogućila procjena brzine oslobađanja djelatne tvari iz liposoma te time i početak i trajanje terapijskog učinka, potrebno je usporediti procijenjene PK karakteristike ukupne, uklopljene i iz liposoma oslobođene djelatne tvari. Konvencionalni PK parametri, kao što su AUC i C_{max} , nisu dostatno indikativni za određivanje brzine otpuštanja na ciljanim mjestima stoga treba odrediti dodatne PK parametre kako bi se, uz brzinu i opseg otpuštanja, opisali i drugi PK procesi, poput raspodjele i eliminacije.

Općenito, o potrebi kliničkog ispitivanja učinkovitosti osim obaveznih kliničkih PK studija, odlučuje se ovisno o složenosti formulacije i sposobnosti nekliničkih modela i kliničkih PK podataka da otkriju razlike između referentnog proizvoda i njegovog sljedbenika.

Kod liposomskih formulacija česte su akutne infuzijske reakcije no očekuje se da će učestalost takvih nuspojava biti usporediva ako kvalitativni i kvantitativni sastav novorazvijenog sljedbenika bude jednak ili vrlo sličan referentnom proizvodu.

S obzirom na ograničeno iskustvo vezano uz sljedbenike liposomskih formulacija lijekova, u dokumentu su navedene opće preporuke i načela za razvoj, a proizvođačima se savjetuje da od regulatornih tijela zatraže znanstvene savjete vezano za zahtjeve o podacima kojima bi dokazali farmaceutsku i terapijsku ekvivalenciju točno određene liposomske formulacije (39).

Nacrt mišljenja, kao ni znanstveni savjet, ne definira analitičke, nekliničke i kliničke strategije razvoja proizvoda već pruža opće preporuke i smjernice te time postoji mogućnost netransparentnog i/ili neujednačenog pristupa tijekom procjene kakvoće, učinkovitosti i sigurnosti od slučaja do slučaja.

Tablica 5: Lijekovi na bazi liposomskih nanosustava u kliničkoj primjeni u EU (prilagođeno prema literaturnom navodu 8)

Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka (godina odobrenja)	Farmaceutski oblik i jačina	Indikacija	Pravna osnova za odobrenje*
Dokсорubicin	Caelyx pegylated liposomal (1996.)	Koncentrat za otopinu za infuziju 2 mg/ml	Kaposijev sarkom, multipli mijelom, neoplazme dojki, neoplazme jajnika	Članak 10(3)
Daunorubicin	DaunoXome (1996.)	Koncentrat za otopinu za infuziju 2mg/ml	HIV povezan sa Kaposijevim sarkomom	Članak 8(3)
Dokсорubicin	Myocet liposomal (2000.)	Disperzija za infuziju 50 mg	rak dojke	Članak 8(3)
Daunorubicin/citarabin	Vyxeos liposomal (2018.)	Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju 44mg/100 mg	akutna mijeloična leukemija	Članak 8(3)

Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka (godina odobrenja)	Farmaceutski oblik i jačina	Indikacija	Pravna osnova za odobrenje*
Irinotekan	Onivyd pegylated liposomal (2016.)	koncentrat za disperziju za infuziju 4,3 mg/ml	Metastatski adenokarcinom gušterače	Članak 8(3)
Mifamurtid	Mepact (2009.)	Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju 4 mg	osteosarkom	Članak 8(3)
Verteporfin	Visudyne (2000.)	Prašak za otopinu za infuziju 15 mg	Makularna degeneracija, patološka kratkovidnost	Članak 8(3)
Amphotericin B	AmBisome liposomal (1990.)	Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju 50 mg	Gljivične infekcije, visceralna lišmanijaza	Članak 8(3)
Morfin sulfat pentahidrat	DepoDur (2006.)	Suspencija za injekciju 10mg/ml	liječenje boli	Članak 10(a)
Bupivacaine liposomal	Exparel liposomal (2020.)	disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem 133 mg/10 ml, 266 mg/20 ml	Postoperativna bol	Članak 8(3)

*Direktiva 2001/83/EZ

3.1.2.2. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji

Prvi odobreni lijek sljedbenik Doxil®-a (liposomska formulacija doksorubicina) u visoko reguliranim tržištima, bila je liposomska formulacija doksorubicina proizvođača Sun Pharma Global FZE odobrena u SAD-u, pristupom istovjetnosti tj. generičkom aplikacijom, oslanjajući se na kliničke podatke referentnog lijeka. OGD je objavio smjernicu za razvoj lijekova sljedbenika doksorubicin hidroklorida *Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride* u veljači 2010., a revidirana je četiri puta u razdoblju od 2013.-2018. slijedom novih znanstvenih saznanja. Prema navedenoj smjernici kao dokaz istovjetnosti referentnom lijeku potrebno je,

uz ostale zahtjeve, provesti *in vivo* studiju bioekvivalencije i *in vitro* studiju raspodjele veličine liposoma. Zahtjev za odobrenje liposomska formulacije doksorubicina istog proizvođača, Doxorubicin SUN (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) predan je i EMA-i, no nije odobren zbog „mišljenja CHMP-a da prijavljene studije nisu pružile dovoljno dokaza da je lijek sličan referentnom lijeku“ iako nisu postojale jasne smjernice za utvrđivanje bioekvivalencije. 2018. godine EMA je izdala smjernicu za bioekvivalencijsku studiju *Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride concentrate for solution 2 mg/ml product-specific bioequivalence guidance* dok se je za ostale zahtjeve primjenjiv nacrt mišljenja za liposomska formulacije *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product* EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02 (6,40).

U sklopu djelovanja Radne skupine za nanolijekove (engl. *Nanomedicines Working group; NWG*) Međunarodnog farmaceutskog regulatornog programa (engl. *International Pharmaceutical Regulators Programme; IPRP*), čiji članovi su i predstavnici EMA-e i FDA, identificirani su sljedeći izazovi u području lijekova s liposomima kao nosačima djelatne tvari:

- pristupi u reguliranju lijekova sljedbenika liposomskih lijekova i procjena usporedivosti
- korelacija podataka *in vitro* i *in vivo*
- ograničenja analitičke metodologije
- utvrđivanje koji su svojstva kakvoće kritična tijekom proizvodnog postupka
- izbor referentnih standarda.

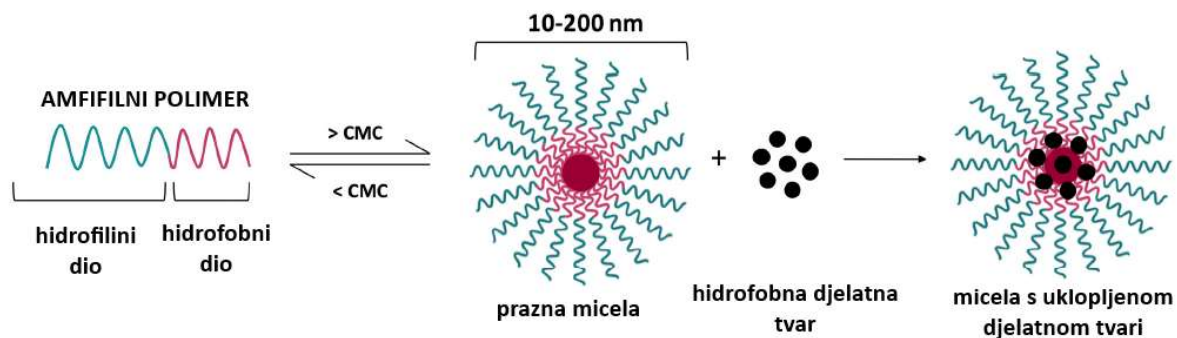
NWG jedinstveno djeluje na dijeljenju znanja iz područja nanolijekova između svjetskih regulatornih agencija, poboljšavajući tako razumijevanje i sposobnost globalne regulatorne zajednice da učinkovito regulira nanolijekove. Svrha skupine je, u konačnici, poboljšati i

uskladiti propise, pružajući time brži pristup visokokvalitetnim, sigurnim i učinkovitim lijekovima (41). Sličan pristup i spomenuti izazovi lijekova na bazi liposoma, mogli bi se primijeniti na sve skupine NBCD-a.

3.1.3. Polimerne micelle

Posljednjih godina značajan je interes za razvoj tehnologija isporuke lijekova kojima bi se postigla poboljšana isporuka slabo topljivih, visokotoksičnih i/ili nestabilnih lijekova, kako bi se povećala isporuka lijekova u ciljana tkiva i/ili poboljšala učinkovitost citosolne isporuke makromolekularnih lijekova. Jedna od tehnologija, u razvoju koristi blok kopolimerne micelle. Blok kopolimerne micelle su samoorganizirane micelle koje se u većem broju slučajeva pripremaju od AB blok kopolimera. Djelatna tvar može se ugraditi u unutarnju jezgru blok kopolimerne micelle kemijskom konjugacijom ili fizičkim uklapanjem. Za poticanje stvaranja micelle i poboljšanje njezine stabilnosti mogu se koristiti i drugi pokretački mehanizmi, na primjer elektrostatičke interakcije između nabijenih blok kopolimera i suprotno nabijenih djelatnih tvari, stvaranje kompleksa polimer-metal i vodikova veza.

Blok kopolimeri amfifilnog karaktera spontano se okupljaju u polimerne micelle u vodenom mediju iznad njihove kritične micelizacijske koncentracije (engl. *critical micelle concentration*; CMC), a hidrofobne interakcije tipično pokreću samoorganiziranje stvarajući micelle s hidrofobnom jezgrom i hidrofilnim omotačem pri čemu nastaje sustav s jedinstvenim karakteristikama u odnosu na druge nanonosače: mala veličina omogućava pasivnu ciljanu dostavu u čvrsto tkivo (čak i slabo propusno), učinkovitiju staničnu internalizaciju, poboljšana su svojstva topljivosti hidrofobnih spojeva uklopljenih u jezgru i produljeno vrijeme cirkulacije krvotokom koju osigurava hidrofilni omotač (**Slika 5.**)(42,43).



Slika 5. Shematski prikaz sastavnica polimerne micela i samoformiranja iznad kritične micelizacijske koncentracije (CMC) (prilagođeno prema literaturnom navodu 43)

Nanolijekovi na bazi blok kopolimernih micela imaju pažljivo dizajniranu strukturu sastavljenu od unutarnje jezgre, koja obično služi kao spremnik za djelatnu tvar, okruženom vanjskom ovojnicom sastavljenom od hidrofilnih polimera. Kemija takvih blok kopolimernih micela može biti dizajnirana na način da osigura visoku stabilnost nakon razrjeđivanja prilikom primjene lijeka zbog niske kritične koncentracije asociiranja (engl. *critical aggregation concentration*; cac), da optimizira farmakokinetiku (PK) i da kontrolira oslobađanje lijeka; dakle disocijacija takvih blok kopolimernih micela može biti kinetički spora. Ova svojstva su različita od svojstava tradicionalnih micela s površinski aktivnim tvarima koje se koriste za ugrađivanje, poboljšanje otapanja ili pomoć u prijenosu lijekova. Štoviše, nanolijekovi na bazi kopolimernih micela mogu sadržavati više komponenata unutar jezgre, uključujući kemijski vezanu djelatnu tvar, koja u određenim slučajevima može biti kovalentno vezana. Dodatna stabilnost blok polimernih micela može se postići kemijskim modifikacijama poput umrežavanja jezgre ili omotača. Fleksibilnost u prilagodbi kemijske strukture i jezgre i omotača pruža mogućnost isporuke specifičnog lijeka u ciljano tkivo, modulaciju profila oslobađanja i laku modifikaciju dodavanjem ciljanih liganada.

Ova prilagodljivost velika je prednost, ali također zahtijeva pažljiv i racionalan dizajn. Budući da fizikalno-kemijska svojstva i konačna *in vivo* raspodjela te sigurnost i djelotvornost lijeka u velikoj mjeri ovise o odabranoj kemiji polimera i proizvodnom procesu, opravdano je svrstavanje polimernih micela u skupinu nebioloških složenih lijekova (NBCD). Izbor primjenjivog proizvodnog postupka može utjecati na obilježja krajnje formulacije lijeka kao što su uklapanje lijeka, raspodjela veličine micela, topljivost u vodenom mediju kao kritičnih obilježja za translaciju lijeka u *in-vivo* uvjete.

3.1.3.1. Regulatorni okvir u Europskoj uniji

2013. godine EMA je objavila nacrt mišljenja *Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products* EMA/CHMP/13099/2013 u kojem su raspravljena opća načela za ocjenu proizvoda na bazi blok kopolimernih micela. Ovaj nacrt mišljenja pruža osnovne informacije o farmaceutskom razvoju te nekliničkim i ranim kliničkim studijama nanolijekova na bazi blok kopolimernih micela. Iako je fokus na lijekovima dizajniranim za intravensku primjenu, navedeni principi se također mogu smatrati primjenjivima na lijekove namijenjene za druge puteve primjene. Djelatna tvar može biti kemijska cjelina niske molekularne težine, nukleinska kiselina, biološka ili biotehnoški proizvedena cjelina, uključujući, na primjer, peptide i proteine. Glavne značajke koje su navedene u nacrtu mišljenja sažete su na **Slici 6**. Na prikazanoj shemi vidljivo je kako fizikalno-kemijska karakterizacija micelle predstavlja temeljnu osnovu za postavljanje parametara kakvoće i njihovih kriterija prihvatljivosti te studije stabilnosti, ali i za dizajn farmakokinetičkih i farmakodinamičkih studija. Zbog složenosti nanosustava, preporučuje se rani dijalog s regulatornim tijelima radi rasprave o kritičnim svojstvima nanolijeka na bazi blok kopolimernih micela. Tijekom ovog dijaloga, kompanije koje se bave razvojem lijeka se potiču na raspravu o

novim metodama koje bi se mogle primijeniti za definiranje kakvoće i nekliničkih svojstava relevantnih za predloženu kliničku primjenu (42-45).



Slika 6. Sažetak značajki polimernih micela obrađenih nacrtom mišljenja EMA-e za razvoj lijekova na bazi blok kopolimernih micela (prilagođeno prema literaturnom navodu 43).

3.1.3.2. Globalni regulatorni status lijekova s uporabom polimernih micela

Posljednjih godina, polimerne micela kao nosači lijekova tema su mnogih znanstvenih istraživanja no malo je kliničkih ispitivanja dovršeno ili je u tijeku, a vrlo je malo lijekova odobreno te su gotovo svi razvijeni farmaceutski oblici namijenjeni intravenskom putu primjene. Usprkos obačavajućem potencijalu, još uvijek je manja zastupljenost odobrenih lijekova na bazi kopolimernih micela u području nanolijekova u odnosu na druge

nanotehnologije. Uzrok tome je vjerojatno njihova niža stabilnost u usporedbi s drugim polimernim i lipidnim nanonosačima i otežana karakterizacija, posebno kod proučavanja interakcija u biološkom okruženju. Sigurnost i djelotvornost lijekova na bazi blok kopolimernih micela su povezane s isporukom djelatne tvari na ciljano mjesto s najvišom mogućom specifičnošću. Isporuka lijeka s ovog nosača *in vivo* predstavlja kritični korak i ovisi o nekoliko pojava: oslobađanje lijeka iz intaktnih micela, disocijacije micela, interakcije s biološkim okruženjem i, u slučaju intravenske primjene, volumenu raspodjele i klirensu micela. Navedene pojave ovise o osnovnim karakteristikama blok kopolimernih micela kao što su veličina, oblik, svojstva površine, kritična micelizacijska koncentracija i kinetička stabilnost. Određivanje ovih svojstava te razvoj diskriminirajućih i biorelevantnih metoda za njihovo određivanje, posebno u biorelevantnim medijima, bitno je za daljnji razvoj potencijalnih lijekova za kliničku primjenu (43).

Lijekovi s blok kopolimernim micelama kao nanonosačima manje su zastupljeni na globalnom tržištu od ostalih lijekova u skupini NBCD-a. Prvi odobreni lijek na bazi tehnologije blok kopolimernih micela bio je Genexol[®]-PM (Samyang Biopharmaceutical Corporation, South Korea), odobren u Republici Koreji 2006. godine te kasnije u nekoliko drugih zemalja, izvan SAD-a i EU, za liječenje metastatskog karcinoma dojke, jajnika te karcinoma pluća ne-malih stanica. Genexol[®]-PM je formulacija paklitaksela uklopljenog u polimerne micela koja je u odnosu na konvencionalni oblik formulacije paclitaxela (Taxol[®], Bristol Myers Squibb) u kliničkim ispitivanjima pokazala poboljšane terapijske ishode i tijekom čije primjene je došlo do smanjenog broja slučajeva preosjetljivosti, eliminacijom kremofora EL kao pomoćne tvari u formulaciji. Blok kopolimernom formulacijom lijeka također je povećana i maksimalna podnošljiva doza paklitaksela (390 mg/m² za Genexol[®] PM vs. 200mg/m² za Taxol[®] vs. 300 mg/m² za Abraxane[®] - formulacija paclitaksela vezanog na albumin u obliku nanočestica).

Klinički razvoj Genexol® PM-a u SAD-u (pod trgovačkim nazivom Cynviloq™) pokrenuo je Sorrento Therapeutics nakon što je stekao ekskluzivna prava na distribuciju Genexol® PM-a u SAD-u i EU 2013. godine. 2014. godine, studije bioekvivalencije Cynviloqa™ naspram lijeka Abraxane® (Abraxis BioSciences), provedena je kod pacijenata s metastatskim ili lokalno ponavljajućim rakom dojke. Preliminarni podaci bioekvivalencijske studije na malom broju ispitanika upućivale su da su ova dva lijeka bioekvivalentna, no iako je Sorrento Therapeutics najavio planiranu prijavu registracijskog dosjea u SAD-u 2015. godine i stavljanje u promet Cynviloq™ u SAD-, daljnji podaci bioekvivalencijskih studija nisu objavljeni (45,46).

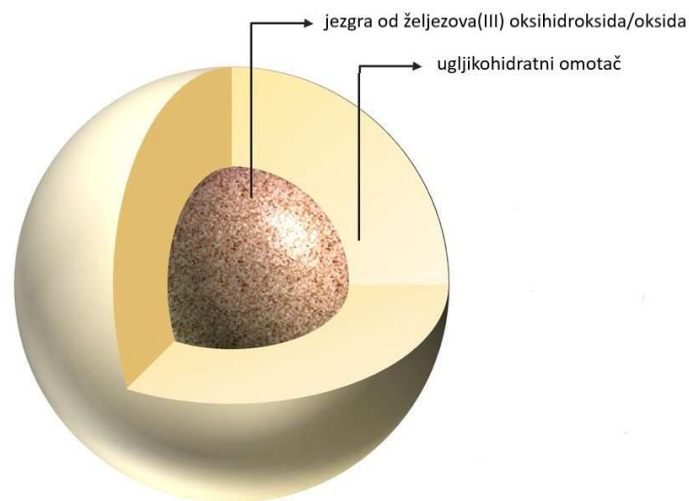
Trenutno u SAD-u nema niti jedan odobren lijek na bazi tehnologije blok kopolimernih micela dok je u EU odobren jedan – Apealea (Oasmia Pharmaceutical AB, Sweden). Lijek Apealea sadrži djelatnu tvar micelarni paklitaksel te je u kombinaciji s karboplatinom indiciran u odraslih bolesnika za liječenje epitelnog raka jajnika u prvom relapsu koji je osjetljiv na platinu, primarnog raka peritoneuma i raka jajovoda. Procjenom EMA-e, lijek Apealea je jednako djelotvoran kao i konvencionalna formulacija paklitaksela te se može smatrati dostojnom alternativom u kombinaciji s karboplatinom. Premda se nova formulacija može povezati s više reakcija na mjestu infuzije te ispitivanja pokazuju snažnije djelovanje na krvne stanice i crijeva, te se nuspojave mogu kontrolirati, a ukupne koristi i rizici u skladu su s koristima i rizicima drugih lijekova s paklitakselom. Lijek je odobren centraliziranim postupkom (CP) temeljem članka 8(3) Direktive (47).

3.1.4. Kompleksi željeza i ugljikohidrata

Među mnogim nanonlijekovima, kompleksi željezova(III) hidroksida privukli su veliku pozornosti svojim prepoznatljivim fizikalno-kemijskim svojstvima. Više od pedeset godina prije pojave pojma „nanomedicina“ devedesetih godina, koloidne nanočestice već su bile u upotrebi kao sustavi za isporuku lijekova. Jedan od primjera su i čestice željezova(III) hidroksida, također poznate kao nanokompleksi željeza i ugljikohidrata koje su razvijene znatno ranije nego su bile prepoznate kao skupina nanolijekova koja se koristi u liječenju nedostatka željeza. Prvi lijek na bazi koloidnih nanočestica bio je Venofer[®], odobren u Švicarskoj 1949. godine kao zamjenski lijek za oralne nadomjestke željeza (48).

Kompleksi željeza i ugljikohidrata u obliku nanočestica za intravensku primjenu pružaju alternativni pristup nadomjescima željeza za oralnu primjenu jer dovode do više razine hemoglobina kao i bržem dopunjavanju fizioloških zaliha željeza. To je osobito važno za pacijente s visokim nedostatkom željeza kod kojih je potreban brz nadomjestak. S time u vezi, sve je više ovakvih farmaceutskih oblika razvijeno tijekom posljednjih desetak godina, međutim do sada ne postoje detaljne informacije o mehanizmu djelovanja kompleksa. Općenito, nakon intravenske primjene, ovi kompleksi ulaze u krvotok i miješaju se s krvnom plazmom, što pokreće njihov unos u retikuloendotelni sustav (RES). Uklanjanje kompleksa iz cirkulirajuće plazme odvija se putem rezidentnih fagocita jetre, slezene i koštane srži. U ovoj fazi počinje razgradnja ugljikohidratnog omotača nanočestica, što olakšava disocijaciju polinuklearne željezne jezgre. Otpušteno željezo se ugrađuje u intacelularne zalihe željeza (npr. feritin) ili se prenosi na transferin u plazmi za transport do eritroidnih prekursora zbog ugradnje u hemoglobin.

Pripravci kompleksa željeza i ugljikohidrata za intravensku primjenu su prolijekovi koji se sastoje od nanočestica. Nanočestice se strukturno sastoje od polinuklearne jezgre željezova (III) hidroksida, stabilizirane omotačem sastavljenim od ugljikohidrata s ukupnim promjerom od 8 do 30 nm (**Slika 7.**)



Slika 7. Skica kompleksa željeza i ugljikohidrata (prilagođeno prema literaturnom navodu 48)

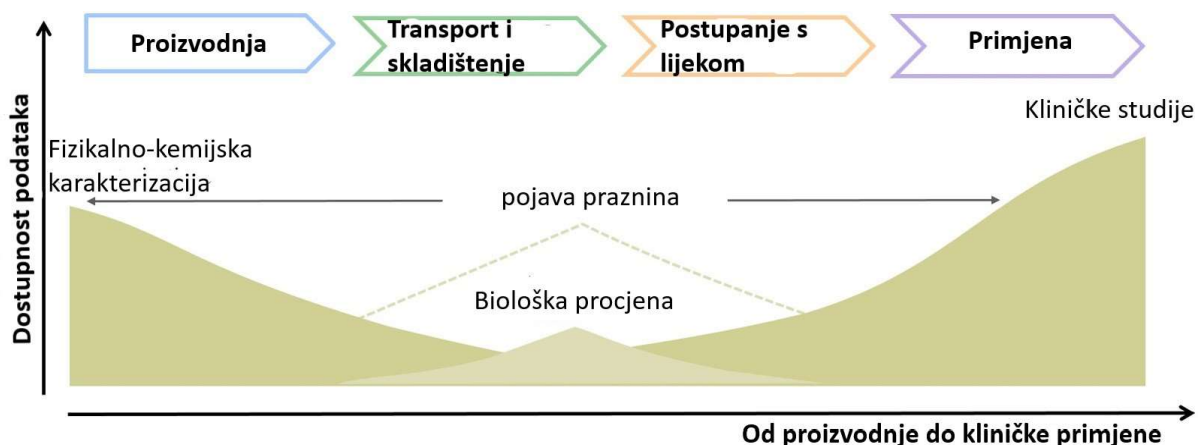
Ugljikohidratni omotač koji okružuje željezovu jezgru kompleksa igra presudnu ulogu u njenoj stabilizaciji, usporavajući oslobađanje bioaktivnog željeza, štiteći čestice od daljnje agregacije, kao i zadržavanje čestica u koloidnoj suspenziji. Od pojave intravenskih kompleksa željeza, u primjeni su različite vrste ugljikohidrata uključujući dekstran, glukonat, saharozu, karboksimaltozu, izomalto-oligosaharid i poliglukoza-sorbitol i karboksimetil eter.

Unatoč strukturnim sličnostima, kompleksi željeza razlikuju se po svojim fizikalno-kemijskim svojstvima, uključujući veličinu čestica, površinski naboj (mjereno kao zeta potencijal), kemijskoj prirodi polimernog ugljikohidratnog omotača i ukupnom sadržaju željeza (Fe (II)+

Fe(III)) i ionsko željezo slabo vezano za jezgru). Razlike u sastavu ugljikohidratnog omotača nanočestice također može izazvati različite farmakološke i biološke učinke. Uočeni učinci mogu utjecati na klirens nanočestica, brzinu otpuštanja bioaktivnog željeza, kao i na druge farmakokinetičke (PK) parametre i raspodjelu nanočestica, što utječe na brzinu infuzije za primjenu lijeka i maksimalnu dozu podnošljivosti. Sukladno tome, sigurnost i djelotvornost intravenskih kompleksa željeza i ugljikohidrata s različitim ugljikohidratnim omotačima nanočestica pod utjecajem je njihovog farmakokinetičkog profila i stabilnosti.

Željezni dekstran visoke molekularne mase, čija je klinička primjena zaustavljena, primjer je važnosti procjene utjecaja ugljikohidratnog omotača na sigurnost kompleksa željeza korištenjem kombinacije fizikalno-kemijskih metoda karakterizacije i bioloških studija. Klinička ispitivanja su pokazala da za razliku od trenutno dostupnog niskomolekularnog dekstrana željeza (96 000 Da), formulacija visoke molekulske mase (265 000 Da) izaziva ozbiljne i po život opasne anafilaktičke reakcije. Utvrđeno je da su ovi rezultati povezani s veličinom dekstrana u potonjoj formulaciji. Uz spomenute razlike između različitih intravenskih kompleksa željezo(III) hidroksid-ugljikohidrat, sveobuhvatno znanje o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima presudno je za poboljšanje sigurnosti i učinkovitosti trenutno dostupnih proizvoda kao i za formulaciju novih pripravaka željeza u budućnosti.

Razlike u veličini jezgre nanočestice, vrsti ugljikohidrata i obilježjima nanočestica određuju profil lijeka *in vivo* (farmakokinetiku, farmakodinamičku sigurnost, imunogenost), a stabilnost polimernog kompleksa željeza utječe na djelotvornost i podnošljivost intravenskog pripravka. S obzirom da su nanočestice željezova(III) hidroksida nehomomolekularne strukture, ne mogu biti u potpunosti okarakterizirane fizikalno-kemijskim postupcima te kakvoća ovisi o uvjetima proizvodnog postupka, smatraju se nebiološkim složenim lijekovima (48,50).



Slika 8. Procjena kakvoće nanočestica može se podijeliti u fizikalno-kemijske karakteristike kako bi se potvrdio utjecaj parametara proizvodnje, skladištenja i rukovanja lijekom, nakon čega slijedi biokemijska analiza za procjenu interakcija nanočestica i tjelesnih stanica, te u konačnici procjene sigurnosti i učinkovitosti lijeka na temelju podataka iz kliničkih studija. Trenutni jaz u istraživanjima ukazuje na slabu povezanost između fizikalno-kemijskih karakteristika i kliničkih ishoda. Daljnje biološke procjene kompleksa željeza mogu učinkovito premostiti jaz između pretkliničkih i kliničkih studija (prikazano crtkanom linijom) (prilagođeno prema literaturnom navodu 48).

Do sada su fizikalno-kemijske karakterizacije upotrebljavane kao glavni alati za procjenu do sada proizvedenih kompleksa željeza i ugljikohidrata no postoji neravnoteža u brojevima znanstvenih publikacija o različitim fizikalno-kemijskim karakteristikama tijekom životnog vijeka proizvoda od proizvodnje do same primjene kod pacijenata za sedam komercijalno dostupnih kompleksa željeza za koje je napravljena analiza. Većina znanstvenih publikacija dostupna je za kompleks željeza i saharoze, sa samo nekoliko javno dostupnih za kompleks željeza i polimaltoze. Među različitim fizikalno-kemijskim karakteristikama (veličina čestica, kemijska struktura, molekularna težina, koloidna priroda, labilno ili slobodno željezo, površinski naboj, ukupni sadržaj željeza i viskoznost) samo su podaci o veličini i morfologiji nanočestica dostupni za sve proizvode. S druge strane, osim za kompleks željeza i saharoze i željeza i natrijeva glukonata, podaci o koloidnoj prirodi i viskoznosti nedostaje za većinu kompleksa željeza (48).

3.1.4.2. Regulatorni pristup u SAD-u (kompleks željezo-saharoza)

Izvorni lijek Venofer® s djelatnom tvari kompleks željezo(III) hidroksida sa saharozom, odobrio je FDA u studenom 2000. (NDA 21-135) za liječenje anemije s nedostatkom željeza u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi koji primaju dopunsku terapiju eritropoetinom. Radna skupina za metalne komplekse (engl. *Metal Complexes Working Group*) Venofer® je opisala kao „različitu formulaciju lijeka s istom djelatnom tvari koji je već prethodno odobren“, a ne kao lijek s novom djelatnom tvari. Slični lijekovi na koje se poziva FDA-ov Centar za procjenu i istraživanje lijekova (engl. *Centar for Drug Evaluation and Research*; CDER) u izvješću o procjeni kakvoće lijeka su kompleks željeza i dekstrana (INFeD®) i kompleks natrijevog željezo - glukonata (Ferrelecit®). Trovalentno željezo smatra se djelatnom tvari za sva tri proizvoda, a ugljikohidratna komponenta kompleksom za stabiliziranje željezne jezgre. Sva su tri proizvoda smatrana kao različiti kompleksi iste djelatne tvari. Promjena pristupa kompleksu željeza i ugljikohidrata očituje se u pristupu kod odobravanja lijeka Injectafer® 2013. godine, kompleksa željezne karboksimaltoze koja je okarakterizirana kao novi kompleks željeza.

Za razliku od Europske farmakopeje, Američka farmakopeja (USP) sadrži monografiju za injekcije kompleksa željezo(III) saharoze. Stoga bi se moglo pretpostaviti da su proizvodi koji odgovaraju farmakopejskim zahtjevima jednako sigurni i učinkoviti. Do danas u SAD-u ne postoji odobreni sljedbenik lijeka Venofer®.

FDA je objavio *Draft Guidance on Iron Sucrose* sa smjernicama za razvoj sljedbenika lijekova kompleksa željezo(III) hidroksida i saharoze u kojem se preporučuju dvije studije za dokazivanje bioekvivalencije:

- klinička studija (jedna doza, randomizirana, paralelna) za mjerenje ukupnog željeza i željeza vezanog za transferin u serumu;

- jedna *in vitro* studija raspodjele veličine čestica (D10, D50, D90) na najmanje tri serije referentnog lijeka i sljedbenika.

Preduvjet za dokazivanje bioekvivalencije je da izvorni lijek i njegov sljedbenik imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav te da je utvrđena istovjetnost u fizikalno-kemijskim svojstvima dvaju proizvoda. Kriteriji za karakterizaciju fizikalno-kemijskih svojstava navedeni su u nacrtu dokumenta. Ovaj popis nije tako opsežan kao popis parametara kakvoće u EMA-inom nacrtu mišljenja *Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications* EMA/CHMP/SWP/100094/2011 (7).

Tablica 6. Odobreni kompleksi željeza i ugljikohidrata u EU

Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka* (godina odobrenja)	Farmaceutski oblik i jačina	Indikacija	Pravna osnova za odobrenje	Postupak za odobrenje
Kompleks željezova (III) hidroksida i saharoze	Venoferr® (1999.)	Otopina za infuziju ili koncentrat za otopinu za infuziju 20mg/ml	Nedostatak željeza	Article 8(3)*	MRP
Željezova karboksimaltoza	Ferinject® (2007.)	Otopina za injekciju ili infuziju 50 mg/ml	Nedostatak željeza	Article 10(1)	MRP
Željezov (III) izomaltozid 1000	Monofer® (2009.) Pharmacosmos A/S, Denmark	Otopina za injekciju ili infuziju 100 mg/ml	Nedostatak željeza	Article 10(1)	DCP
Željezov (III) izomaltozid 1000	Diafer® (2013.) Pharmacosmos A/S, Denmark	Otopina za injekciju 50 mg/ml	Nedostatak željeza	Article 10(1)	DCP

Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka* (godina odobrenja)	Farmaceutski oblik i jačina	Indikacija	Pravna osnova za odobrenje	Postupak za odobrenje
Kompleks željezova (III) hidroksida i dekstrana	CosmoFer® Pharmacosmos A/S, DK	Otopina za injekciju 50 mg/ml	Nedostatak željeza	Article 10(1)	MRP
Natrijev željezov (III) glukonat	Ferlecit®	Otopina za infuziju	Nedostatak željeza	Article 10(1)	NP: CZ, DE, HU

*Navedeni zaštićeni naziv lijeka i nositelj odobrenja u referentnoj državi članici (RMS)

** Direktiva 2001/83/EZ

3.1.4.3. Regulatorni pristup u Europskoj uniji (kompleks željezo-saharoza)

Europski izvorni lijek Venofer®, na tržištu je u EZ od 1975. godine. Jedan od prvih lijekova sljedbenika, IJzerhydroxide sacharose complex 20 mg/ml (Pharmachemie, NL), odobren je u Nizozemskoj 2009., putem aplikacije u skladu s Člankom 10(1) Direktive (generički lijek) tj. neklinički i klinički podaci nisu bili dio dokumentacije o lijeku već se procjena istovjetnosti temeljila *in vitro* studijama u skladu s USP monografijom za injekcije željezo-saharoze. Studije bioekvivalencije nisu se smatrale potrebnima, jer se i referentni i generički proizvod primjenjuju parenteralnim putem.

Od odobrenja prvih generičkih lijekova kompleksa željezo(III) hidroksida i saharoze, nekoliko je studija pokazalo da se inovativni lijek Venofer® i generičke varijante ne mogu smatrati esencijalno sličnima i terapijski ekvivalentnima. Rezultati promatračke studije kojom se istraživao utjecaj prijelaza sa izvornog lijeka na generički kod bolesnika na hemodijalizi pokazali su da je prelazak povezan sa značajnim smanjenjem razine hemoglobina i

smanjenjem zasićenja transferina željezom (TSAT vrijednost), što ukazuje da je za eritropoezu bio dostupan manji udio željeza.

Novim saznanjima o razlici u raspodjeli željeza u tkivima i toksikološkim profilima za pripravke željeza s nanočesticama s različitim ugljikohidratnim omotačem te za razlike u toksičnosti opisane za pripravke željeza s nanočesticama s istim ugljikohidratnim omotačem, ali razlikama u proizvodnom procesu, od strane EMA-e prepoznato je da generički put odobrenja s pokazivanjem identičnih fizikalno-kemijskih svojstava i ekvivalentnih koncentracija u plazmi, a u slučaju otopina za intravensku uporabu, čak i odricanje od studija bioekvivalencije, nije prikladan pristup za odobravanje ovih lijekova. 2011. godine objavljen je nacrt mišljenja o nekliničkim studijama za generičke lijekove na bazi nanočestica željeza *Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications* EMA/CHMP/SWP/100094/2011. Prema navedenom nacrtu mišljenja, kao prilog tvrdnji o sličnosti izvornog u generičkog lijeka, potrebno je podnijeti usporedne rezultate nekliničkih studija o vremenski ovisnom sadržaju željeza u glavnim ciljnim organima (50).

2015. godine Odbor za lijekove za ljudsku upotrebu pri EMA-i (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) objavio je nacrt mišljenja *Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product* EMA/CHMP/SWP/620008/2012 prema kojem za usporedbu intravenskih koloidnih proizvoda nano-veličine na bazi željeza, razvijenih u odnosu na inovativni lijek, trenutna znanstvena saznanja i regulatorno iskustvo za karakterizaciju koloidnih pripravaka nano-veličine pokazuju da karakterizacija kakvoće sama po sebi ne bi pružila dovoljno jamstvo sličnosti između dva proizvoda, čak i ako provedeni testovi kakvoće pokazuju sličnost. U kontekstu takvih pripravaka na bazi željeza, potreban je sveobuhvatan

pristup koji uključuje podatke testova kakvoće, nekliničke podatke i podatke farmakokinetičkih studija kod ljudi.

S obzirom na otežano potpuno definiranje i karakterizacija nanočestica koje sadrže željezo fizikalno-kemijskim metodama za ispitivanje kakvoće te nesigurnostima u povezanosti obilježja kakvoće s ponašanjem lijeka *in vivo*, samo usporedba kakvoće i prikaz usporednih koncentracija željeza u plazmi tj. konvencionalne studije bioekvivalencije, nisu dostatne da se osigura usporedivost *in vivo* i rezultirajućih toksikoloških i farmakoloških učinaka ovih lijekova. Opseg potrebnih dopunskih nekliničkih i kliničkih podataka naveden je u nacrtu mišljenja te ovisi o tome koliko se točno fizikalno-kemijska i neklinička karakterizacija mogu koristiti za predviđanje razlika koje bi mogle utjecati na učinkovitost i sigurnost proizvoda. Daljnja klinička ispitivanja mogu biti potrebna ako rezultati svih navedenih ispitivanja ne pružaju dovoljne dokaze o sličnosti (51).

Načela ispitivanja kakvoće

Količina podataka o kakvoći lijeka koja, prema trenutnom regulatornom okviru, treba biti dio dokumentacije o lijeku, daleko je opsežnija od potrebne kod prvih generičkih aplikacija. U nacrtu mišljenja naveden je opsežan popis parametara kakvoće lijeka koje treba uzeti u obzir uz naglašenu važnost dobro definiranog i strogo kontroliranog proizvodnog procesa. Potrebna je sveobuhvatna paralelna analiza nekoliko različitih serija referentnog proizvoda s naglaskom na sljedeće atribute za koje se smatra da imaju velik utjecaj na učinkovitost i sigurnost:

- stabilnost željezo-ugljikohidratnog kompleksa → promatranjem frakcije labilnog željeza otpuštenog pri administraciji i kratkoročne stabilnosti u plazmi zbog procjene potencijalnih toksičnih učinaka i utjecaja na farmakokinetiku i distribuciju;

- fizikalno-kemijska svojstva ugljikohidratne matrice → u svrhu promatranja potencijala za anafilaktičke reakcije, farmakokinetiku i formiranja produkata razgradnje;
- fizikalno-kemijska svojstva željeza i željezo-ugljikohidratnog kompleksa uključujući veličinu i raspodjele veličine željezne jezgre i cijelog željezo-ugljikohidratnog kompleksa.

Smjernice za provođenje pretkliničkih ispitivanja

Ispitivanja raspodjele lijeka na životinjskim modelima ključna su za procjenu raspodjele, metabolizma, izlučivanja i *in vivo* razgradnje ili solubilizacije ispitivanog lijeka. Pažnju je potrebno posvetiti raspodjeli, nagomilavanju i zadržavanju lijeka u najmanje tri odjeljka: plazmi, retikuloendotelnom sustavu i ciljnom organu ili tkivu. Ova ispitivanja trebaju osigurati pokusne dokaze usporedivosti *in vivo* dispozicije nanolijekova željezova oksida. Ona su značajna jer kod ljudi nije u potpunosti moguće istražiti raspodjelu samo iz krvi i plazme.

Smjernice za provođenje kliničkih ispitivanja

Farmakokinetiku nanolijekova koji se zasnivaju na nanočesticama željezova oksida potrebno je uvijek usporediti s farmakokinetikom referentnog lijeka. Primarne su varijable koje je potrebno uspoređivati AUC, C_{max} , korigirano ukupno željezo i željezo vezano na transferin. Analitički postupci trebaju biti razvijeni i validirani kako bi se potvrdila odsutnost utjecaja iz uzorka nastalih postupcima obrade te kako bi se provjerila prikladnost i interpretabilnost svih bioanalitičkih rezultata.

Pod uvjetom da svi podaci pretkliničkih i kliničkih ispitivanja pokazuju sličnost, daljnja ispitivanja terapijske ekvivalencije za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti primjene nisu potrebna. Razlike koje mogu utjecati na djelotvornost i sigurnost ispitivanog lijeka u odnosu na vrijednosti referentnog lijeka bit će povod za intervenciju regulatornih tijela.

Velike razlike u kakvoći, pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima farmakokinetike ukazuju na nedostatak sličnosti između ispitivanog i referentnog lijeka te daljnja ispitivanja terapijske ekvivalencije neće dovesti do rješenja takvih nedostataka (51,52).

Primjer koji ilustrira promjenu regulatornog pristupa u smislu povećanih očekivanja i zahtjeva za odobravanje lijekova sljedbenika intravenskih pripravaka željezo(III) hidroksida jest odobrenje lijeka SuCrofer® 2018. godine putem Članka 10(3) Direktive za hibridni lijek (za razliku od ranijih odobrenja putem Članka 10(1)(30)). (**Tablica 7.**)

Tablica 7: Odobreni sljedbenici originalnog lijeka Venofer® 20 mg/ml topina za injekciju/infuziju u EU (prilagođeno prema literaturnom navodu 8)

Zaštićeni naziv lijeka*, farmaceutski oblik i jačina	Godina odobrenja	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet*	EU postupak za stavljanje lijeka u promet	Pravna osnova za odobrenje zahtjeva
Venofer® 20 mg/ml topina za injekciju/infuziju				
Ferrovin	2005.	Refarm	NP(GR, MT)	Članak 10(1)**
Óxido Férrico Sacarosado Generis	2007.	Generis Farmacêutica	NP(PT)	Članak 10(1)
Hemafer -S	2008.	Uni-Pharma	NP(GR)	Članak 10(1)
Feremio	2008.	Demo	NP(GR)	Članak 10(1)
Dextrifer-S	2008.	Intermed	NP(GR)	Članak 10(1)
Intrafer	2008.	Vianex	NP(GR)	Članak 10(1)
Fer Sandoz	2008.	Sandoz	NP(FR)	Članak 10(1)
Óxido Férrico Sacarosado Accord	2008.	Accord Helthcare	NP(PT)	Članak 10(1)
Fer Mylan	2008.	Mylan	NP(FR)	Članak 10(1)
Alvofer	2008.	Cooper Pharmaceuticals	NP(GR)	Članak 10(1)

Zaštićeni naziv lijeka*, farmaceutski oblik i jačina	Godina odobrenja	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet*	EU postupak za stavljanje lijeka u promet	Pravna osnova za odobrenje zahtjeva
Venofer® 20 mg/ml topina za injekciju/infuziju				
Ferrinemia	2008.	Help Pharmaceuticlas	NP(GR,MT)	Članak 10(1)
Ironcrose	2008.	Target Pharma	NP(GR)	Članak 10(1)
Venotrix	2009.	Alternova	NP(FI)	Članak 10(1)
Ijzerhydroxide sacharose complex	2009.	Teva	NP(NL)	Članak 10(1)
Nefro-Fer	2009.	Medice Arzneimittel Pütter	DCP	Članak 10(1)
Veniron	2010.	Viofar	NP(GR)	Članak 10(1)
Nephroferol	2011.	Verisfield	NP(GR)	Članak 10(1)
Reoxyl	2012.	Medicus	NP(GR)	Članak 10(1)
Järnsackaros Rechon	2012.	Rechon Life Science	NP(2012)	Članak 10(1)
Ferracin	2012.	Acino	NP(NL)	Članak 10(1)
Fer Panpharma	2014.	Panmedica	NP(FR)	Članak 10(1)
Sucrofer	2018.	Clarif Lifesciences	DCP	Članak 10(3)

*Navedeni zaštićeni naziv lijeka i nositelj odobrenja u referentnoj državi članici (RMS)

** Direktiva 2001/83/EZ

3.1.4.4. Usporedba regulatornog pristupa u SAD-u i Europskoj uniji (kompleks željezo-saharoza)

Iskustvo s intravenskim pripravcima željeza odobrenim jednostavnim generičkim pristupom i problemi koji su uočeni kada su pacijenti prešli s izvornog lijeka na sljedbenik, rezultirali su objavom novih smjernica za razvoj lijekova sljedbenika. Kliničkim iskustvima u razdoblju poslije

odobrenja lijekova sljedbenika promijenjen je pristup regulatornih tijela odgovarajućim zahtjevima za dokumentaciju o lijeku i regulatornom putu za njihovo odobravanje.

Europska smjernica EMA/CHMP/SWP/620008/2012, u nedostatku monografije u Europskoj farmakopeji za gotovi lijek, sadrži opsežan popis parametara kakvoće koji se trebaju razmatrati prilikom razvoja, reference na relevantne monografije farmakopeje za rutinske testove i detaljne informacije o opsežnim testovima usporedivosti koja je potrebno provesti. U smjernici je također naveden i zahtjev za provođenjem nekliničkih studija raspodjele na životinjskom modelu kako bi se procijenila raspodjela, metabolizam i izlučivanje nanočestica i proizvoda razgradnje u odgovarajućim tjelesnim tkivima. Studija terapijske ekvivalencije općenito nije potrebna, pod uvjetom da usporedba podataka o kakvoći, neklinički podaci i farmakokinetička studija provedena kod ljudi pokazuju sličnost. U slučaju (manjih) razlika u sličnosti mogla bi biti potrebna usporedna farmakodinamička studija.

Dok se u EU za sljedbenike intravenskih pripravaka željezo(III) hidroksida i saharoze danas koristi regulatorni put za hibridni lijek, FDA primjenjuje generički pristup, bez zahtjeva za nekliničkim studijama i bez referenci na studiju terapijske ekvivalencije. Smjernice FDA daju manje uputa za razvoj no zahtjevi kakvoće su također navedeni u monografiji za injekcije kompleksa željezo(III) hidroksida i saharoze. Unatoč naizgled manjim zahtjevima, do danas u SAD-u nije odobren niti jedan lijek sljedbenik kompleksa željezo(III) hidroksida i saharoze.

3.1.5. Heparini male molekularne mase (LMWHs)

Heparini niske molekularne mase (engl. *low molecular weight heparins*; LMWHs) su fragmenti nefrakcioniranog heparina (engl. *unfractionated heparin*; UHF), proizvedeni postupcima kemijske ili enzimske depolimerizacije, a zbog svog antikoagulantnog djelovanja koriste se kao djelatne tvari u lijekovima za prevenciju i liječenje tromboembolijskih poremećaja. Nefrakcionirani heparin je mješavina prirodnih glukozaminoglikana te je prirodno prisutan u tkivima sisavaca. Komercijalno se proizvodi iz sluznice crijeva svinja. Kemijska heterogenost i polidisperznost molekularne mase čine strukturnu složenost ove skupine bioloških lijekova i pridonose činjenici da se ne mogu u potpunosti okarakterizirati fizikalno-kemijskim metodama. Postupak pročišćavanja i kemijskog restrukturiranja se provodi u više koraka te sa NBCD-ima dijele složenost karakterizacije, stoga i regulatorne izazove (53).

FDA i EMA slijede različite pristupe za odobravanje LMWHs, temeljene na različitoj klasifikaciji lijekova podrijetlom iz životinjskih izvora.

FDA heparinima male molekularne mase pristupa kao kemijski sintetiziranim lijekovima te se slijedom toga za predaju zahtjeva slijedi regulatorni okvir za skraćenu aplikaciju (ANDA) ukoliko se može pokazati istovjetnost djelatnih sastojaka između referentnog lijeka i lijeka sljedbenika. EMA heparine niske molekulske mase smatra biološkim lijekovima jer su izolirani iz biološkog izvora, stoga se lijekovi sljedbenici smatraju sličnima te je prilikom podnošenja dokumentacije o lijeku potrebno slijediti regulatorni okvir za bioslične lijekove tj. Članak 10(4) Direktive.

Unatoč razlici u regulatornom pristupu, čini se da su znanstveni zahtjevi i sadržaj dokumentacije o lijeku u velikoj mjeri usklađeni. FDA je definirala kriterije za utvrđivanje istovjetnosti aktivnih sastojaka od koji su zahtjevi o fizikalno-kemijskoj i biološkoj

karakterizaciji u osnovi istovjetne EU zahtjevima. Dok je prema kriterijima FDA-a nužno pokazati istovjetnost djelatnih tvari te udovoljavanju navedenih kriterija, EU slijedi načelo sličnosti djelatnih tvari te opseg daljnjih nekliničkih studija ovisi koliko je uvjerljivo sličnost dokazana tijekom fizikalno-kemijske i biološke karakterizacije.

Zahtjevi za kliničkim podacima usklađeni su s više ili manje sličnim dizajnom i sličnim krajnjim točkama (anti-FXa i anti-FIIa) za usporednu *in vivo* PD studiju.

Prema smjernicama EMA-e, imunogenost je potrebno ispitati u odgovarajućem nekliničkom testu, jer se studije na životinjama ne smatraju dovoljno prediktivnima za imunogenost kod ljudi no ukoliko profil onečišćenja u lijeku izazove zabrinutost, potrebno je generirati dodatne usporedne podatke o sigurnosti i imunogenosti kod pacijenata. EMA-in pristup temelji se na procjeni rizika, dok FDA strože definira program ispitivanja (7).

EMA smjernica *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins* EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1 prvi puta objavljena 2009. godine, revidirana je 2017. godine u skladu sa znanstvenim i analitičkim napretkom u dijelu fizikalno-kemijske karakterizacije te je time učinjen značajan korak prema smanjenju razlika u zahtjevima između visoko reguliranih tržišta SAD-a i EU. Prema smjernici iz 2009. godine, u EU je bilo potrebno provesti usporedno kliničko ispitivanje kako bi se pokazalo slična učinkovitost biosličnog i referentnog heparina male molekularne mase. Modifikacije u zahtjevima za kliničkim podacima donijele su benefit farmaceutskoj industriji u smislu smanjenih zahtjeva i jeftinijeg razvoja proizvoda (54).

Tablica 8. Usporedba regulatornog pristupa lijekovima sljedbenicima enoksaparinnatrija u SAD-u i EU (prilagođeno prema literaturnom navodu 7)

	SAD	EU
Pravna osnova	ANDA, odjeljak 505 (j)	Biosličan lijek, Članak 10(4)*
Obrazloženje	Istovjetnost djelatne tvari na temelju kriterija 1.- 4.	LMWH se smatraju biološkim lijekovima; Sličnost djelatnih tvari
Podaci o kakvoći	1. Ekvivalentnost fizikalno-kemijskih svojstava 2. Ekvivalentnost izvora heparina i načina depolimerizacije 3. Ekvivalentnost disaharidnih blokova, mapiranja fragmenata i sekvenci oligosaharidnih vrsta 4. Ekvivalentnost biološkog i biokemijskog sadržaja	- distribucija molekularne mase i cjelokupni kemijski sastav - polazni materijali (tip tkiva i vrsta) i način depolimerizacije - disaharidni blokovi, profili mapiranja fragmenata i sekvenci odabranih nefrakcioniranih oligosaharida - biološki i biokemijski sadržaj
Neklinički podaci	Ekvivalentnost biokemijskog sadržaja: usporedno mjerenje anti-FXa i anti-FIIa	Pristup temeljen na procjeni rizika: - <i>in vitro</i> PD studije: usporedni biosadržaj (procjena anti-FXa i anti-FIIa), moguće da već bude uključeno u dio dosjea o kakvoći - <i>in vivo</i> PD studije: nisu potrebne ako je uvjerljivo dokazana sličnost <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>In-vivo</i> farmakodinamički model za klinički relevantan farmakodinamički efekt LMWH ili životinjski model tromboze
Klinički podaci	5. Ekvivalentnost <i>in vivo</i> farmakodinamičkih profila: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dvostruko ukriženo ispitivanje, s jednokratnom dozom, u uvjetima natašte u zdravih ispitanika (kranja točka: anti-FXa i anti-FIIa) 	Usporedno <i>in vivo</i> ispitivanje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Randomizirano, dvostruko ukriženo ispitivanje s jednokratnom dozom u zdravih ispitanika (procjena anti-FXa i anti-FIIa, aktivnost inhibitora puta faktora tkiva (TFPI))
Imunogenost	- <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> sadržaj za određivanje imunogenosti LMWH i onečišćenja	- <i>in vitro</i> imunogenost - klinička procjena imunogenosti ovisi o profilu onečišćenja
Smjernice	- FDA Draft Guidance on Enoxaparin Sodium, Oct 2011 - FDA Guidance for Industrie: Immunogenicity-Related Considerations for Low Molecular Weight Heparin, Feb 2016	- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal product containing low molecular weight heparins (EMA/CHMP/BMWP/118264/2007/Rev 1, 10 Nov 2016)

3.1.6. Ostali lijekovi iz skupine NBCD-a

Prema definiciji NBCD-a Radne skupine za nebiološke lijekove, skupini NBCD-a, uz ranije navedene, može se pridružiti još nekoliko skupina složenih lijekova. Primjeri su bioaktivni polimeri kao što je sevelamer, parenteralne lipidne emulzije i prašci inhalata.

3.1.6.1. Sevelamer

Sevelamer hidroklorid i sevelamer karbonat su umreženi polimeri za oralnu primjenu koji se koriste za kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i kontrolu hiperfosfatemije u odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi. Kada se uzima s obrocima, sevelamer se u crijevima veže na fosfat iz hrane, čime sprječava apsorpciju fosfata u tijelo i pomaže pri snižavanju razine fosfata u krvi. Ovaj način djelovanja presudan je za održavanje klinički prihvatljive razine serumskog fosfora u hiperfosfatemičnih bolesnika. Zbog složene prirode sevelamera, utvrđivanje kvalitativne i kvantitativne ekvivalencije kao i bioekvivalencija razlikuju se u odnosu na male, kemijski sintetizirane molekule. Sevelamer se proizvodi kemijskim umrežavanjem djelomično neutralizirane otopine polialilamin hidroklorida s epiklorhidrinom. Razlike u uvjetima obrade tako dobivenog gela, potencijalno su od velike važnosti zbog utjecaja na fizikalne i karakteristike hidrogela (55,56).

Sevelamer se sistemski ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta stoga uobičajena studija bioekvivalencije mjerenjem koncentracije u plazmi nije primjenjiva. Umjesto bioekvivalencijske studije, za podnošenje zahtjeva za stavljanje sljedbenika u promet potrebno je u dokumentaciji o lijeku prikazati rezultate *in vitro* studije ekvivalencije. U pogledu dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti lijeka sljedbenika, potrebno je provesti kliničku studiju farmakodinamike. U EEA lijekovi sljedbenici sevelamerkarbonata odobreni su prema Članku 10(3) za hibridni lijek (30, 57).

3.1.6.2. Parenteralne lipidne emulzije

Parenteralne lipidne emulzije u klinčkoj su primjeni dugi niz godina kao izvor energije za hospitalizirane pacijente davanjem esencijalnih masnih kiselina i vitamina. Nakon komercijalizacije lipidnih emulzija u prehrambene svrhe, javio se interes za razvoj emulzija za isporuku slabo topljivih lijekova zbog njihove biokompatibilnosti. Tip emulzije koja se primjenjuje u formulacijama za parenteralnu primjenu je emulzija ulje-voda te je djelatna tvar uklopljena u uljnu fazu čime se postiže sigurnost primjene. Osim sastavnica formulacije (vrsta ulja i emulgator), ključnu ulogu za parametre kakvoće imaju uvjeti proizvodnog postupka zbog utjecaja na srednju veličinu i veličinu raspodjele čestica kao glavnog parametra stabilnosti emulzije. Primjeri djelatne tvari u farmaceutskom obliku parenteralne lipidne emulzije koje se mogu naći na EEA tržištu su je clevidipine, diazepam i propofol (55, 58).

3.1.6.3. Prašci inhalata

Prašci inhalata (engl. *dry powder inhalers*; DPI) su suhi prašci napunjeni u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenjuju se oslobađanjem prethodno odmjerene doze preko inhalatora. Kako bi se omogućila ispravna primjena lijeka, djelatna tvar se miješa s inertnim nosačem. Doza lijeka koja se oslobodi iz spremnika bušenjem kapsule, mjehurića blistera ili odmjernim sustavom iz rezervoara s praškom čini oslobođenu dozu lijeka, dok odmjernu dozu lijeka čine oslobođena doza lijeka i količina koja zaostane na inhalatoru. Formulaciju lijeka praška inhalata čini samo djelatna tvar pomiješana s nosačem (najčešće laktozom), a primjenjuje se udisanjem oblaka sitnih čestica preko inhalatora. Konstrukcija uređaja, odabir pomoćnih tvari, formulacija i proizvodni postupak igraju kritičnu ulogu u kliničkoj primjeni ovih složenih sustava za isporuku lijekova. EMA je 2009. godine objavila smjernicu koja opisuje zahtjeve za generičke inačice lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća, uključujući praške

inhalata. Općenito, farmakodinamičke i/ili kliničke studije su potrebne za utvrđivanje terapijske ekvivalencije. Zbog svega navedenog, prašci inhalata bi se mogli smatrati nebiološkim složenim lijekovima (55, 59).

3.2. Regulatorni izazovi i inicijative u području nebioloških složenih lijekova

3.2.1. Izbor pravne osnove za davanje odobrenja – generički ili hibridni lijek?

Trenutno, u EU postoje dvije pravne osnove za podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije lijeka koje se mogu slijediti za odobravanje (složenih) generičkih lijekova: podnošenje zahtjeva u skladu s Člankom 10(1) Direktive (generički lijek) ili podnošenje zahtjeva u skladu s Člankom 10(3) (hibridni lijek). Svaka od navedenih zakonskih osnova ima strateške i ekonomske posljedice za proizvođače lijekova sljedbenika. U nekim zemljama EU-a odobrenje lijeka za stavljanje lijeka u promet u skladu s Člankom 10(1) ili 10(3) Direktive utječe na uporabu lijeka u kliničkoj praksi. U nekim zemljama uvjeti za zamjenjivost proizvoda u kliničkoj praksi mogu ovisiti o pravnoj osnovi temeljem koje je ishođeno odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Prema mišljenju Radne skupine za NBCD i nekoliko ostalih inicijativa (8, 10, 23, 41, 60) za učinkovito planiranje postupka razvoja lijekova sljedbenika nebioloških složenih lijekova, odgovarajuća pravna osnova za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebala biti jednoznačno određena.

Razlike između pravnih osnova za generički i hibridni lijek nisu uvijek jasne postoji neizvjesnost da bi moglo doći do neujednačenog stava oko izbora najprikladnije zakonske osnove. U principu, nije moguće predati dodatne kliničke podatke putem generičke aplikacije uz jednu ili više studija bioekvivalencije. S druge strane, zahtjevi za predaju zahtjeva u skladu s Člankom 10(3) mogu biti različitog opsega, od dokumentacije o lijeku s uključenom jednostavnom studijom bioekvivalencije i literaturnim navodima, do vrlo složene dokumentacije o lijeku s uključenom opsežnom kliničkom studijom.

Prema Izvješću ekspertnog sastanka u organizaciji Mreže za regulatornu znanost Nizozemske (engl. *Regulatory Science Network Netherlands*; RSNN), na kojem su se okupili regulatorni i

klinički stručnjaci, predstavnici akademske zajednice i farmaceutske industrije, farmaceutske kompanije koje razvijaju lijekove sljedbenike suočene su s neizvjesnošću zbog fragmentacije stručnosti unutar europskih država članica, različitih izazova koji su povezani s dobivanjem odobrenja za stavljanje lijeka u promet za pojedine složene lijekove ili složene skupine lijekova i, u nekim slučajevima, nedostatka sporazuma oko toga koju zakonsku osnovu za podnošenje zahtjeva slijediti. Sve navedeno, može pridonijeti različitim odlukama i ishodima u postupcima izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet stoga je važno da proizvođači pravovremeno dobivaju informacije o tome koja je pravna osnova primjenjiva za njihov lijek da budu jasno informirani o očekivanjima regulatornih tijela u procesu donošenja odluka. Pored centraliziranijih i jasnijih znanstvenih savjeta o zahtjevima za pojedine proizvode i/ili skupine proizvoda, također bi pomoglo ako bi regulatorna tijela i tvrtka koja razvija novi lijek ostvarili rani dijalog u procesu pripreme novog zahtjeva za stavljanje lijeka u promet slijedeći primjer SAD-a (*pre-ANDA meeting*) što bi pomoglo ukloniti dio nesigurnosti u razvojnom procesu i učiniti postupak ocjenjivanja sigurnosti, učinkovitosti i kakvoće lijeka bržim i učinkovitijim.

3.2.2. Uloga i važnost znanstvenog savjeta

Znanstveni savjeti igraju važnu ulogu pri podnošenju prijave za složene generičke proizvode kao što su lijekovi sljedbenici NBCD-a. Kako bi se utvrdilo koji su klinički i pretklinički podaci potrebni za uspješno podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet, farmaceutske kompanije u EU mogu zatražiti znanstveni savjet od nacionalnih regulatornih tijela ili od EMA-e. Konzultacije na nacionalnoj razini obično uključuju sastanke uživo i pružaju brz i jednostavan način interakcije s regulatornim tijelima čime bi se mogao ubrzati proces razvoja međutim, potrebno znanje o složenim generičkim lijekovima nije uvijek dostupno na nacionalnoj razini.

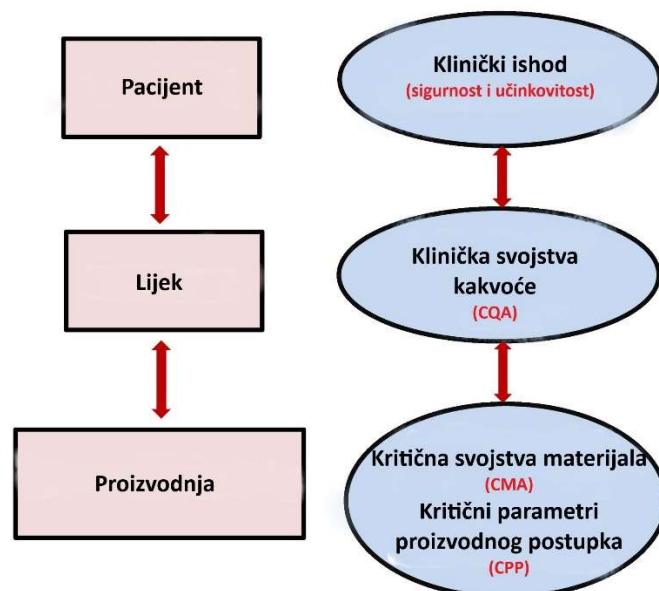
U tim se slučajevima savjetuje od EMA-ine Radne skupine za znanstvene savjete (engl. *Scientific Advice Working Party; SAWP*), što može usporiti proces razvoja.

Sa sve većom složenošću lijekova, povećava se i vjerojatnost nejednakosti između pruženih znanstvenih savjeta. Svaki znanstveni savjet zatražen od EMA-e primjenjiv je širom cijele EU što bi mogao biti razlog da se tvrtke koje razvijaju novi lijek izravno obrate EMA-i za savjet. EMA daje znanstvene savjete u pisanom obliku, znanstveni savjeti su skuplji i potrebno je više vremena za obradu što je nedostatak ovog postupka.

Na području EU, postoje inicijative i procjena potrebe kombiniranja stručnog znanja u državama članicama koje EMA ima na raspolaganju. Središnja uloga EMA-e pridonijela bi usklađenosti znanstvenih savjeta danih unutar država članica iako se stručnjaci za ocjenu dokumentacije o lijeku iz različitih država članica redovito međusobno sastaju u raznim europskim radnim skupinama, što već pruža mogućnost za razmjenu iskustava i najboljih praksi. Središnji sustav znanstvenog savjetovanja podržan na europskoj razini mogao bi uštedjeti vrijeme za proizvođače generičkih lijekova. Zajedno sa središnjom ulogom EMA-e, ovo bi također moglo doprinijeti usklađivanju na globalnoj razini. Druga svjetska regulatorna tijela, tada bi mogla biti u izravnom kontaktu s EMA-om radi koordinacije znanstvenih savjeta za određene lijekove/skupine lijekova. To bi se moglo nadovezati na postojeće inicijative, poput internih rasprava u Koordinacijskoj grupi za međusobno priznavanje i decentralizirani postupak (CMDh), koja već proaktivno istražuje koji su lijekovi (uključujući složene lijekove) blizu isteka razdoblja svoje tržišne ekskluzivnosti i za koje mogu postojati potencijalni izazovi za proizvođače njihovih sljedbenika (60).

3.2.3. Ostali važni aspekti

Razvojni postupci za lijekove sljedbenike NBCD-a mogu se učiniti učinkovitijima i predvidljivijima utvrđivanjem i istraživanjem kritičnih svojstava kakvoće (CQA), koji mogu pružiti bolji uvid u proizvodni proces te kritičnih parametara proizvodnog postupka (engl. *Critical Process Parameter; CPP*). U razvoju lijekova sljedbenika NBCD-a od pomoći bi bili posebni vodiči specifični za pojedine lijekove ili skupine lijekova kao što je učinjeno za liposomski doksorubicin ili bioslične lijekove.



Slika 9. Shematski prikaz poveznosti proizvodnog postupka, lijeka i pacijenta (prilagođeno prema literaturnom navodu 11)

Sa stajališta farmakovigilancije, važno je biti u mogućnosti prepoznati moguće razlike u profilima sigurnosti i djelotvornosti lijekova različitih proizvođača. Potrebna su daljnja istraživanja koristi uspostave centraliziranog sustava farmakovigilancije za lijekove sljedbenike NBCD-a kao kod biosličnih lijekova tj. prepoznavanja lijekova po zaštićenom nazivu i broju serije u izvješća o nuspojavama. Sve daljnje izazove razvoja lijekova sljedbenika NBCD-a trebalo bi sagledavati, procjenjivati i rješavati sa stajališta usmjerenog na pacijenta uzimajući

u obzir prihvatljive rizike, implikacije za pacijenta i krajnje točke važne pacijentu kod primjene lijeka (60).

Napori u nastojanju da se ujednače regulatorni zahtjevi i ostvari suradnja na globalnoj razini, očituju se u radu Međunarodnog foruma farmaceutskih regulatora (engl. *International Pharmaceutical Regulators Forum*; IPDF) čiji su članovi isključivo stručnjaci iz različitih svjetskih regulatornih tijela, a stvoren je s namjerom stvaranja okruženja u kojem članovi mogu razmjenjivati informacije, znanja i iskustva o pitanjima od zajedničkog interesa, povećanja učinkovitosti propisa o lijekovima, olakšavanja provedbe smjernica ICH-a i drugih međunarodno usklađenih tehničkih smjernica i pomaganja u koordinaciji niza međunarodnih aktivnosti koje se poduzimaju u području reguliranja lijekova (61).

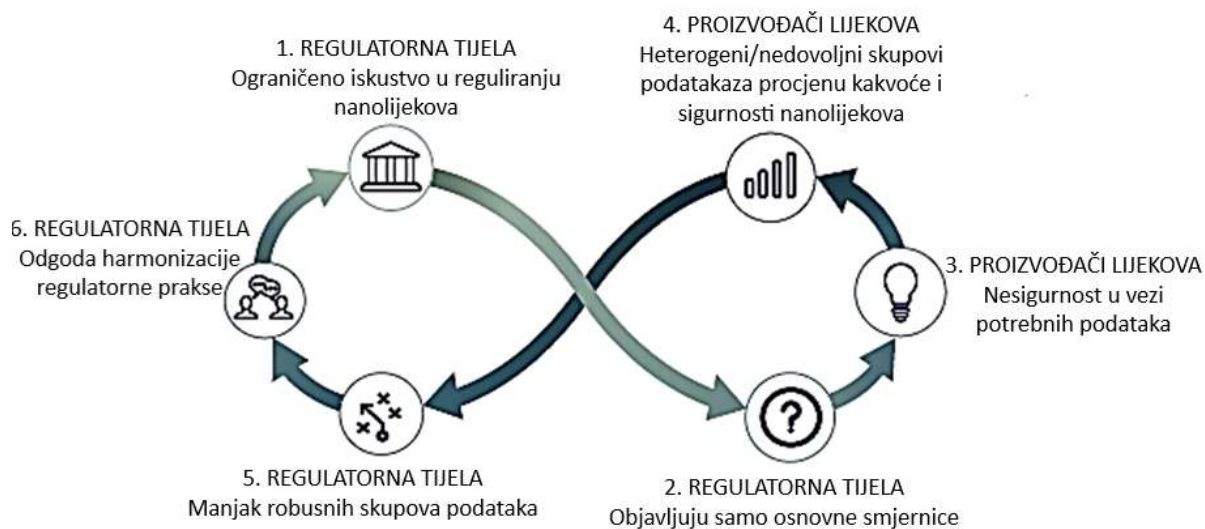
IPRF je spojen s Međunarodnim regulatornim programom za generičke lijekove (engl. *International Generic Drug Regulatory Programme*; IGDRP), koji je posebno posvećen generičkim lijekovima, u novu zajedničku inicijativu pod nazivom Međunarodni farmaceutski regulatorni program (engl. *International Pharmaceutical Regulators Programme*; IPRP) u nastojanju razmjene znanja i iskustava između svjetskih regulatornih tijela.

Kako bi se prepoznali najhitniji izazovi u području regulatornih zahtjeva, u sklopu projekta „*Refine*“, europskog programa za tehnologiju i inovacije Obzor 2020 (engl. Horizon 2020), pregledane su postojeće regulatorne smjernice, nacrti mišljenja, znanstvene publikacije i prezentacije koje je objavila regulatorna zajednica. Utvrđeni izazovi, svrstani su u šest glavnih skupina:

- 1) Jesu li postojeće smjernice dostatne za regulaciju sljedećih generacija proizvoda na bazi nanotehnologije?

- 2) Može li se uvijek jasno odrediti primarni način djelovanja proizvoda na bazi nanotehnologije da se može klasificirati kao medicinski proizvod ili kao lijek?
- 3) Kako implementirati definiciju nanomaterijala prema regulativi za medicinske uređaje?
- 4) Je li postojeći regulatorni okvir za procjenu ekvivalencije generičkih lijekova dostatan za procjenu nanolijekova?
- 5) Mogu li postojeći standardi pružiti potrebne informacije za donošenje regulatornih odluka?
- 6) Je li potrebno uskladiti terminologiju svih uključenih dionika?

Lijekovi i medicinski proizvodi na bazi nanotehnologije, koji čine najveću skupinu NBCD-a, određeni su postojećim regulatornim okvirom za lijekove i medicinske proizvode, ali mogu zbog jedinstvenih karakteristika nanomaterijala, zahtijevati dodatne podatke za procjenu kakvoće i sigurnosti. Identifikacija i usuglašavanje regulatornih zahtjeva važnih za procjenu nanolijekova stoga je preduvjet za nesmetan postupak izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka ili medicinskog proizvoda u promet. Zbog nedostatka robusnih skupova podataka koji bi omogućili čvrst zaključak o potrebnim informacijama za donošenje regulatorne odluke, trenutno su dostupne samo ograničene smjernice. Ova situacija dovodi do nesigurnosti za proizvođače, a nedostatak smjernica za dokazivanje usklađenosti sa regulatornim zahtjevima može kočiti razvoj i stavljanje novih proizvoda na tržište čime istodobno, ne dolazi do generiranja visokokvalitetnih podataka o sigurnosti, djelotvornosti i kakvoći za inovativne proizvode, koji su potrebni za bolju definiciju regulatornih zahtjeva (**Slika 10.**). Taj se krug može prekinuti samo iterativnim procesom koji dovodi do identifikacije klinički značajnih fizikalno-kemijskih svojstava (62).



Slika 10. Shematski prikaz međuovisnosti dostupnosti regulatornih smjernica i generiranja novih podataka za karakterizaciju nanolijekova (prilagođeno prema literaturnom navodu 62).

4. RASPRAVA

Od strane Radne skupine za nebiološke složene lijekove (engl. *NBCD Working group*), nebiološki složeni lijekovi su znanstveno definirani kao lijekovi koji nisu biološki, čija djelatna tvar nije jednostavne molekularne strukture već se sastoji od različitih struktura (usko povezanih i najčešće nanomolekularne prirode) koje ne mogu biti izolirane i u potpunosti kvantificirane, karakterizirane i/ili opisane fizikalno-kemijskim metodama. Sastav, kakvoća i *in vivo* učinak NBCD-a uvelike ovise o proizvodnom postupku djelatne tvari kao i (u većini slučajeva) cijele formulacije lijeka. Kod nekih lijekova iz navedene skupine nije moguće odrediti koji dio u strukturi je odgovoran za terapijsko djelovanje te se cijeli kompleks smatra djelatnom tvari.

S obzirom da nebiološki složeni lijekovi nisu definirani od strane regulatornih tijela kao posebna skupina lijekova, za procjenu njihove kakvoće, učinkovitosti i sigurnosti primjene, primjenjuju se postojeće pravne osnove za odobravanje bioloških lijekova i lijekova s malim kemijski sintetiziranim molekulama kao djelatnim tvarima te za njihove sljedbenike zakonske osnove za odobravanje generičkih i biosličnih lijekova.

Budući da za podnošenje zahtjeva za stavljanje u promet NBCD-a i njihovih sljedbenika, u EEA nije regulatorno definirano slijediti centralizirani postupak (CP) kod kojeg se zahtjev podnosi EMA-i, postoji neizvjesnost od mogućeg heterogenog pristupa regulatornih tijela država EU članica što potencijalno može dovesti do različitih ishoda pri odobravanju lijekova sljedbenika (30). Iako su odredbe Direktive te sve smjernice, vodiči i nacrti mišljenja, jednako primjenjivi na sve lijekove na području EZ neovisno o postupku putem kojeg je podnesen zahtjev – nacionalnim (NP), centraliziranim postupkom (CP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) ili decentraliziranim postupkom (DCP), ovo bi moglo biti posebno izazovno u slučajevima podnošenja zahtjeva na temelju članka 10(3) i 10(4) jer ovi postupci za

podnošenje uključuju zahtjeve za dodatnim nekliničkim i kliničkim podacima koji se definiraju od slučaja do slučaja. U kojoj mjeri neusklađenost u pristupu potencijalno može imati posljedice na procjenu sigurnosti i djelotvornosti lijeka sljedbenika, nije dovoljno razjašnjeno te su potrebna daljnja istraživanja i analize. Centraliziranim postupkom osigurala bi se dosljednost u znanstvenoj procjeni kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti i jedinstveni zaštićeni naziv lijeka na području EZ. Uvođenje jedinstvenog zaštićenog naziva olakšalo bi sa strane farmakovigilancije praćenje sigurnosti i djelotvornosti (30).

Postoje inicijative prema kojima je NBCD-e potrebno definirati kao posebnu skupinu lijekova, jasno definirati pravnu osnovu za njihovo odobravanje i definirati postupak putem kojeg je moguće podnijeti zahtjev za stavljanje lijekova u promet te inicijative za ujednačavanje regulatornih zahtjeva na međunarodnoj razini.

Znanstveni savjeti EMA-e ili nacionalnih regulatornih tijela igraju važnu ulogu pri podnošenju prijave za složene generičke lijekove kao što su lijekovi sljedbenici NBCD-a no, iako se farmaceutske kompanije pozvane uspostaviti dijalog s regulatornim tijelima u fazi ranog razvoja proizvoda, znanstveni savjet nije obvezujući za regulatorno tijelo.

Lijekovi sljedbenici iz skupina lijekova obrađenih u ovom radu, odobreni su u EU u skladu s pravnim osnovama za podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije Članak 10(1) Direktive, za generički lijek, i Članak 10(3) Direktive, za hibridni lijek, osim u slučaju LMWHs, kod kojih su lijekovi sljedbenici odobreni putem Članka 10(4) za bioslični lijek s obzirom na biološko podrijetlo polaznog materijala.

Napredak u regulatornom definiranju NBCD-a u EU mogao bi biti postignut izdavanjem opće smjernice za NBCD i većeg broja smjernica za pojedine skupine lijekova.

Iskustvo s intravenskim pripravcima željeza (kompleksi željezo(III) hidroksida i ugljikohidrata) odobrenim jednostavnim generičkim pristupom i problemi koji su uočeni kada su pacijenti prešli s izvornog lijeka na sljedbenik, rezultirali su objavom novih EU smjernica za razvoj lijekova sljedbenika. Kliničkim iskustvima nakon dolaska lijekova sljedbenika u promet promijenjen je pristup regulatornih tijela odgovarajućim zahtjevima za dokumentaciju o lijeku i pravnoj osnovi za njihovo odobravanje te je za podnošenje zahtjeva potrebno dostaviti dokumentaciju u skladu s Člankom 10(3) Direktive 2001/83/EZ za hibridni lijek. Promjena u regulatornom pristupu navedenim lijekovima, primjer je razvoja regulatornog okvira temeljem novih znanstvenih saznanja i kliničkog iskustva (30).

Regulatorni pristup FDA razlikuje se od europskog utoliko što se sljedbenici NBCD-a smatraju genericima. Pristup FDA-a temelji se na dokazivanju istovjetnosti djelatnih tvari te je u nekim slučajevima propisan i kriterij ekvivalentnosti proizvodnih postupaka. U slučaju glatirameracetata i enoksaparinnatrija od strane FDA-a uspostavljen je znanstveni pristup za kriterije dokazivanja istovjetnosti djelatnih tvari i redosljed kojim moraju biti zadovoljeni. Ne postoji opcija za pristup zasnovan na riziku kakav se u EU primjenjuje za enoksaparinnatrij, tj. opseg i detalji daljnjih studija ovise o tome koliko se uvjerljivo može pokazati sličnost u prethodnim koracima. Stajalište FDA jest da su definirani kriteriji ekvivalencije kakvoće osjetljiviji na razlike od studija kliničke djelotvornosti. Ovako definiran pristup istovjetnosti može spriječiti razvoj sljedbenika s manjim razlikama u kakvoći, a bez kliničke važnosti.

Razlike u pristupu između regulatornih tijela indikativne su i kod pristupa heparinima male molekularne mase (LMWHs). FDA heparinima male molekularne mase pristupa kao kemijski sintetiziranim lijekovima te je za podnošenje zahtjeva potrebno slijediti regulatorni put za skraćenu aplikaciju (ANDA) ukoliko se može pokazati istovjetnost djelatnih sastojaka između

referentnog lijeka i lijeka sljedbenika. EMA heparine niske molekulske mase smatra biološkim lijekovima jer su izolirani iz biološkog izvora, stoga se lijekovi sljedbenici smatraju sličnima te je prilikom podnošenja dokumentacije o lijeku potrebno slijediti regulatorni okvir za bioslične lijekove tj. Članak 10(4) Direktive.

Revizijom EU smjernice za neklinička i klinička ispitivanja u razvoju biosličnih LMWHs 2017. godine, učinjen je značajan korak prema smanjenju razlika u regulatornim zahtjevima između visoko reguliranih tržišta SAD-a i EU te razvoja smjernica u skladu sa znanstvenim i analitičkim napretkom u dijelu fizikalno-kemijske karakterizacije. Smanjenje zahtjeva za kliničkim podacima donijele su benefit farmaceutskoj industriji u smislu smanjenih zahtjeva i jeftinijeg razvoja proizvoda.

Istekom patentne zaštite za inovativne lijekove u sljedećih desetak godina očekivan je porast broja zahtjeva za stavljanje sljedbenika NBCD-a u promet. Uspostavljanje jasnog regulatornog okvira pridonijelo bi njihovom razvoju u smislu usmjeravanja farmaceutske industrije u razvoju, jasnije određujući vrstu, količinu i opseg potrebnih podataka za razvoj učinkovitih i sigurnih lijekova visoke kakvoće.

Na razni EU postoje programi, projekti i skupine stručnjaka koje se bave analizom postojećeg regulatornog okvira u nastojanju identifikacije izazova i usklađivanja propisa, posebno iz područja nanolijekova, kako bi se osigurao brži pristup visokokvalitetnim, sigurnim i učinkovitim lijekovima. Razvoj novih i revizija smjernica u izravnoj je vezi s analitičkim napretkom i novim znanstvenim saznanjima.

Definiranju jasnijeg regulatornog okvira pridonijela bi uspostava inicijative po uzoru na Zakon o naknadi za generičke lijekove (GDUFA II) FDA-a što bi pružilo mogućnost stvaranja

znanstvene baze visokokvalitetnih podataka potrebnih za bolju definiciju regulatornih zahtjeva.

5. ZAKLJUČCI

NBCD su heterogena skupina lijekova te se za podnošenje zahtjeva za stavljanje njihovih lijekova sljedbenika u promet primjenjuju pravne osnove za podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije lijeka. Pravna osnova za podnošenje zahtjeva određena je od slučaja do slučaja ovisno za koji lijek se zahtjev podnosi.

Trenutno je u EU dostupan ograničen broj smjernica za razvoj lijekova sljedbenika te je od velike važnosti tijekom razvoja novih lijekova sljedbenika uspostava ranog dijaloga s regulatornim tijelima u obliku znanstvenog savjeta. Znanstveni savjet odnosi se na odgovarajuće testove i ispitivanja lijeka u smislu izbora najprikladnijeg načina za prikupljanje dokaza o djelotvornosti lijeka i riziku primjene. Kod nacionalno zatraženih znanstvenih savjeta, moguća je heterogenost u pristupu regulatornih tijela.

Kako bi se pacijentima osigurala dostupnost visokokvalitetnih, sigurnih i učinkovitih lijekova, temeljenih na znanstvenom i racionalnom pristupu od pomoći bi bila opća smjernica kao dokument kojim se NBCD definira kao posebnu skupinu lijekova sa jasno definiranim postupkom i pravnom osnovom za podnošenje zahtjeva za stavljanje sljedbenika u promet. Člankom 10(3) Direktive, za hibridni lijek, nije propisan opseg dokumentacije za prijavu već je ovisan o znanstvenoj ocjeni svojstava lijeka čime se čini prikladnom pravnom osnovom za podnošenje zahtjeva za lijekove sljedbenike.

S obzirom na heterogenost lijekova iz skupine NBCD-a teško je razviti jedan dokument kojim bi bile pokrivene specifičnosti svakog lijeka iz skupine te je nužna objava većeg broja smjernica specifičnih za pojedini lijek.

Kao pomoć pri razvoju i izbjegavanju heterogenosti u regulatornom pristupu, poželjno bi bilo uspostaviti centralno savjetodavno tijelo pri EMA-i te definirati ulogu EMA-e u postupku odobravanja sljedbenika NBCD-a.

Dijeljenje podnesenih podataka u dokumentaciji o lijeku između regulatornih tijela te više znanstvenih publikacija moglo bi biti od koristi pri utvrđivanju kritičnih svojstava kakvoće (CQAs) nužnih za uspostavljanje *in vivo* i *in vitro* korelacije.

Iako EU i SAD za odobravanje lijekova sljedbenika NBCD-a slijede regulatorni okvir za generičke lijekove s dodatnim nekliničkim i kliničkim podacima, zahtjevi za dokumentaciju o lijeku se razlikuju. Dijalog između regulatornih tijela i dijeljenje znanstvenih spoznaja iz dokumentacije o lijeku osiguralo bi veći skup podataka za razvoj smjernica za razvoj visokokvalitetnih, sigurnih i učinkovitih lijekova.

6. LITERATURA

1. Schellenkens, H. et al. The therapeutic equivalence of complex drugs, Regul. Toxicol. Pharmacol. 2011;59:176-183.
2. Crommelin, D.J.A. et al. Different pharmaceutical products need similar terminology, AAPS Journal, 2014;16:11-14.
3. Crommelin, D.J.A. et al. The similarity question of biologicals and non-biological complex drugs, Eur J Pharm Sci, 2015;76:10-7.
4. Crommelin, D.J.A., Vlieger, J.S.B. ur. Non-biological complex drugs – The science and the Regulatory landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences, NY, AAPS/Springer; 2015.
5. Gore, A., Attar, M., Pujara., Chetan, Neervannan, S. Ocular emulsions and dry eye: a case study of a non-biological complex drug delivered to a complex organ to treat a complex disease, GaBi Journal, 2017;6(1):13-23.
6. Lunawat, S., Bhat, K. Complex Generic Products: Insight of Current Regulatory Frameworks in US, EU and Canada and the Need of Harmonisation, Ther Innov Regul Sci, 2020; 54(5):991-1000.
7. Geßele, K., Regulatory Framework and Challenges for Approval of „Generic“ Non-biological Complex Drugs (NBCDs), Master thesis, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS, Bonn, 2018. Dostupno na DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS <https://www.dgra.de/deutsch/studiengang/master-thesis/2018-70714?nav=studiengang> Datum pristupa: 13.05.2021.).
8. Klein K., Stolk P., DE Bruin M.L., Leufkens H.G.M., Crommelin D.J.A. The EU regulatory landscape on non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on products: Observations and recommendations; Eur J Pharm Sci, 2019;133:228-235.

9. Mühlebach S., Borchard G., Yildiz. S. Regulatory challenges and approaches to characterize nanomedicines and their follow-on similars, *Nanomedicine (Lond)*, 2015;10:659-744.
10. Hussarts, L. et al. Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory framework, *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1407(1):39-49.
11. Mühlebach, S. Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach?, *Adv Drug Deliv Rev*, 2018;131:122-131.
12. Mrežna stranica Radne skupine za nebiološke složene lijekove dostupno na <https://www.lygature.org/non-biological-complex-drugs-nbcd-working-group>
Datum pristupa 16.04.2020.
13. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Službeni list Europske unije L-311, preuzeto sa stranice <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>. Datum pristupa stranici. 22.04.2021.
14. European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Marketing Authorisation; July 2019. Dostupno na https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/vol2a_chap1_en.pdf. Datum pristupa 14.05.2021.
15. Guljašević, I. Zakonodavni okvir i znanstvena mjerila za ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova, Specijalistički rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017. Dostupno na

- <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/search/gulja%C5%A1evi%C4%87?type=dismax>. Datum pristupa 15.05.2021.
16. European Medicines Agency (EMA): Assessment report for Aubagio®, dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf. Datum pristupa 15.05.2021.
17. European Medicines Agency (EMA): Assessment report for Myocet, dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/myocet-epar-scientific-discussion_en.pdf Datum pristupa 23.05.2021
18. Pita R. The EU Regulatory Landscape of Non-Biological Complex Drugs. U: Crommelin, D.J.A., Vlieger, J.S.B. ur. Non-biological complex drugs – The science and the Regulatory landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences, NY, AAPS/Springer; 2015.
19. EMA: Status of EMEA scientific guidelines and European Pharmacopoeia monographs and chapters in the regulatory framework applicable to medicinal products, EMEA/42371/2008. Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/status-emea-scientific-guidelines-european-pharmacopoeia-monographs-chapters-regulatory-framework_en.pdf Datum pristupa 15.05.2021.
20. EMA: Scientific guidelines Dostupno na <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>. Datum pristupa 15.05.2021.
21. EMA: Scientific advice and protocol assistance. Dostupno na <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research->

- [development/scientific-advice-protocol-assistance/scientific-advice-protocol-assistance-regulatory-procedural-guidance](#) . Datum pristupa 15.05.2021.
22. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Postupak odobravanja lijeka. Dostupno na <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka> . Datum pristupa: 26.05.2021.
23. Rocco P., M. Musazzia U.M., Franzèa S., Minghettia P., Copies of nonbiological complex drugs: generic, hybrid or biosimilar?, Drug Discov Today, 2019;24(1):250.
24. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka Copaxone 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, mrežne stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Copaxone-20-mg-ml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki/14437/>
Datum pristupa: 16.01.2021.
25. US Government: Citizen Petition Denial Letter From CDER to Teva Pharmaceuticals
Docket No. FDA-2015-P-1050. Dostupno na <https://www.regulations.gov/document/FDA-2015-P-1050-0012>
26. EK: NOTICE TO APPLICANTS, VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation, CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION, December 2016, Revision 6. Dostupno na https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf . Datum pristupa 24.01.2021.
27. Public Assessment Report Scientific discussion Sclerthon 20 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) NL/H/3212/001/DC, Date: 6 June 2016 https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3212_001_PAR.pdf
Datum pristupa 25.01.2021.

28. Draft Guidance on Glatiramer Acetate, dostupno na https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Glatiramer%20acetate_subcutaneous%20Injection_NDA%20020622_RV07-18.pdf Datum pristupa 25.01.2021.
29. Heads of Medicines Agency (HMA): MRI Product Indeks - glatiramer. Dostupno na <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/FullTextSearch?searchTerm=glatiramer&includeProductDetails=true&includeSPCResults=false&includePARResults=false&includePARSUMResults=false&includeFPLResults=false&includeFLBResults=false&includeFPIResults=false> . Datum pristupa 25.01.2021.
30. Klein, K. et al. The EU regulatory landscape of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on products: Observations and recommendations, *Eur J Pharm Sci*, 2019;133:228-235.
31. Rocco P., Eberinib I., M. Musazzia U.M., Franzèa S.,Minghettia P., Glatiramer acetate: A complex drug beyond biologics, *Eur J Pharm Sci*, 2019;133:8-14.
32. Bangham, A., Standish, M.M., Watkins, J. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids., *J Mol Biol* 1965, 13:238–252.
33. Sawant, R.R., Torchilin, V.P. Liposomes as ‘smart’ pharmaceutical nanocarriers, *Soft Matter*, 2010;6: 4026-4044.
34. Dasović, M. Liposomi kao nosači lijekova: parenteralna primjena, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilište u Zagrebu, 2015. Mrežne stranice Repozitorija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu.

Dostupno na

<https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:170/preview>

Datum pristupa 02.06.2021.

35. Olson JA, Adler-Moore JP, Jensen GM et al. Comparison of the physicochemical, antifungal, and toxic properties of two liposomal Amphotericin B Products. *Antimicrob Agents CH* 2008; 52:259–268.
36. Olson JA, Schwartz JA, Hahka D, Nguyen N, Bunch T, Jensen GM, et al. Toxicity and efficacy differences between liposomal amphotericin B formulations in uninfected and *Aspergillus fumigatus* infected mice. *Med Mycol* 2015; 53: 107-18.
37. Azanza JR, Sadada B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Esp Quimioter*, 2015;28(6):275–81.
38. Crommelin, D.J.A., Josbert J.M., Storm, G. *Liposomes: The Science and the Regulatory Landscape*, U: Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. ur. *Non-Biological Complex Drugs, The Science and the Regulatory Landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences*, NY, AAPS/Springer; 2015.
39. EMA: Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product EMA/CHMP/806058/2009/Rev.

Dostupno na

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en.pdf

Datum pristupa 05.05.2021.

40. Gaspani, S., Milani, B. Access to liposomal generic formulations: beyond AmBisome and Doxil/Caelyx, *Gabi Journal*, 2013;2(2):60-2. Dostupno na <http://gabi->

journal.net/access-to-liposomal-generic-formulations-beyond-ambisome-and-doxilcaelyx.html Datum pristupa 15.04.2021.

41. IPRP: Survey on Regulatory Requirements and Research Needs for Liposome Products. Dostupno na https://admin.iprp.global/sites/default/files/2018-09/IPRF_NWG_LiposomalResults_HC_Survey_Summary_Final.pdf Datum pristupa 20.04.2021.
42. EMA: Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products, London: European Medicines Agency; 2013. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/joint-mhlw/ema-reflection-paper-development-block-copolymer-micelle-medicinal-products_en.pdf . Datum pristupa: 18.02.2021.
43. Ghezzi, M. et.al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions, J Control Release, 2021; 332:312-336.
44. van Gaal, E.V.B., Crommelin, D.J.A. Polymeric Micelles. U: Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. ur. Non-Biological Complex Drugs, The Science and the Regulatory Landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences, NY, AAPS/Springer; 2015, Gezzi 2021).
45. Mrežne stranice Sorrento Therapeuticsa. Dostupno na: http://sorrentotherapeutics.com/wpcontent/uploads/2013/12/Sorrento_Corporate_Presentation_December_2013.pdf Datum pristupa: 11.04.2021.
46. Hwang, D., Ramsey, J.D., Kabanov, A.V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval, Adv Drug Deliver Rev, 2020; 156: 80–118.

47. EMA: European Public Assessment Report Apealea. Dostupno na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apealea> Datum pristupa 16.04.2021.
48. Nikraves, N. et al. Factors influencing safety and efficacy of intravenous iron-carbohydrate nanomedicines: From production to clinical practice, *Nanomed-Nanotechnol*, 2020; 26:102178.
49. S. Mühlebach and B. Flühmann Iron Carbohydrate Complexes: Characteristics and Regulatory Challenges. U: Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. ur. *Non-Biological Complex Drugs, The Science and the Regulatory Landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences*, NY, AAPS/Springer; 2015.
50. EMA: Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications EMA/CHMP/SWP/100094/2011. Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-studies-generic-nanoparticle-iron-medicinal-product-applications_en.pdf Datum pristupa 05.06.2021.
51. EMA: Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product, EMA/CHMP/SWP/620008/2012.
Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf Datum pristupa 23.04.2021.
52. Lukić, S. Osnovna načela proizvodnje i odobravanja nanosličnih lijekova, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016.

53. Rodrigo, I et al. Low Molecular Weight Heparins, Biological Drugs close to Non-Biological Complex Drugs. U: Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. ur. Non-Biological Complex Drugs, The Science and the Regulatory Landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences, NY, AAPS/Springer; 2015.
54. EMA: Concept paper on the revision of the guideline on nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparin EMA/CHMP/BMWP/522386/201, 21.07.2011. Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-nonclinical-clinical-development-similar-biological-medicinal_en.pdf Datum pristupa: 23.05.2021.
55. Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. Epilogue: What Did We Learn? What Can We Expect in the Future? Concluding Remarks and Outstanding Issues. U: Crommelin, D.J.A., de Vlieger, J.S.B. ur. Non-Biological Complex Drugs, The Science and the Regulatory Landscape, Advances in the Pharmaceutical Sciences, NY, AAPS/Springer; 2015.
56. EMA: Pregled informacije o lijeku Renvela (sevelamer karbonat). Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-nonclinical-clinical-development-similar-biological-medicinal_en.pdf Datum pristupa: 11.05.2021.
57. HMA: Public Assessment Report Sevelamercarbonat Teva, 2014. Dostupno na: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/AT_H_1121_001_PAR.pdf Datum pristupa: 01.07.2021.

58. Hippalgaonkar K, Majumdar S., Kansara V. Injectable lipid emulsions—advancements, opportunities and challenges, AAPS Pharm Sci Tech, 2010;11:1526–1540.
59. Jurišić, D. Regulatorni aspekti lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća, Specijalistički rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
Dostupno na
<https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1128/datastream/PDF/view> Datum pristupa: 15.06.2021.
60. Regulatory Science Network Netherlands (RSNN): RSNN Expert Meeting Report - Regulatory challenges for non-biological complex drugs (NBCDs), 2021. Dostupno na: [https://www.rsnn.nl/sites/rsnn/files/RSNN%20Expert%20Meeting%20NBCDs%208%20Dec%202020%20-%20Report%20\(ENG%20final\).pdf](https://www.rsnn.nl/sites/rsnn/files/RSNN%20Expert%20Meeting%20NBCDs%208%20Dec%202020%20-%20Report%20(ENG%20final).pdf) Datum pristupa: 30.04.2021.
61. Ehman, F., Pita R. The EU is ready for non-biological complex medicinal products, GaBi Journal, 2016; 5(1):30-35. Dostupno na: <http://gabi-journal.net/the-eu-is-ready-for-non-biological-complex-medicinal-products.html> Datum pristupa 25.04.2021.
62. EK: Halamoda Kenzaoui, B. et al. Anticipation of regulatory needs for nanotechnology-enabled health products, EUR 29919 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019. Dostupno na: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC118190> Datum pristupa 15.06.2021.