

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 6: Zdravotnictví

## Biologicky podobné léčivé přípravky

Pavel Savin  
Hlavní město Praha

Praha, 2023

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 6: Zdravotnictví

Biologicky podobné léčivé přípravky

Biosimilars

Autor: Pavel Savin

Škola: Gymnázium, Omská 1300/4, 100 00 Praha 10

Konzultant: MUDr. Tomáš Boráň

Praha, 2023

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů.

V Praze dne 29. března 2023

.....  
Pavel Savin

# Poděkování

Dokončit jakýkoliv podnik, na němž práce nezačíná ani nekončí v témže dni, se málokdy obejde bez neodmyslitelné pomoci milé rodiny, úžasných přátel a dalších lidí dobré vůle, jejichž činy dovedou směřovat svět a jeho osudy ke světlejším zítřkům. Sepsání mé první práce tohoto rozsahu by bez pomoci pana Tomáše Boráně, vedoucího mé stáže na SÚKL, bylo součástí říše neuskutečněného. Velké díky mu náleží nejen za nedocházející ochotu představovat nová témata i cíle, ke kterým směřovat; obratem konzultovat ne jeden neduh či otázku a nalézat čas pro nesmírně cenná a četná osobní setkání.

# Obsah

<b>1 Úvod</b>	<b>5</b>
1.1 Ekonomická náročnost léčiv . . . . .	5
1.2 Stabilita dodavatelského řetězce . . . . .	5
<b>2 Vznik biosimilars</b>	<b>6</b>
2.1 Biologické léčivé přípravky . . . . .	6
2.2 Proces vývoje a registrace . . . . .	6
2.2.1 Ukončení patentové ochrany a související problematika . . . . .	7
2.2.2 Metoda produkce biosimilars . . . . .	8
2.2.3 Průmyslové měřítko výroby . . . . .	10
2.2.4 Průkaz terapeutické ekvivalence . . . . .	11
2.2.5 Registrace . . . . .	12
<b>3 Registrovaná biologicky podobná léčiva</b>	<b>13</b>
3.1 Adalimumab . . . . .	13
3.2 Etanercept . . . . .	14
3.3 Infiximab . . . . .	14
3.4 Rituximab . . . . .	15
<b>4 Biosimilární antirevmatika</b>	<b>16</b>
4.1 Metoda zpracování dat . . . . .	16
4.2 Léčiva založená na adalimumabu . . . . .	16
4.3 Léčiva založená na etanerceptu . . . . .	16
4.4 Léčiva založená na infiximabu . . . . .	16
4.5 Léčiva založená na rituximabu . . . . .	16
<b>5 Analýza pozice biosimilars napříč odbornou veřejností</b>	<b>21</b>
5.1 Indikace a preskripce . . . . .	21
5.2 Rozdíly v nežádoucích účincích a záměně léčiv . . . . .	21
<b>6 Úspora nákladů na léčivé přípravky</b>	<b>22</b>
6.1 Metoda zpracování dat . . . . .	22
<b>7 Závěr</b>	<b>26</b>

# Anotace

Biologicky podobné léčivé přípravky představují kategorii léčiv založených na klinicky a kvalitativně ověřené referenční léčivé látce biologického a biotechnologického původu, jež pozbyla patentové ochrany. Mezi významné přínosy biosimilárních léčiv patří zvýšení dostupnosti přípravků použitelných na danou terapeutickou indikaci. Představují hybatele inovací, kteří posouvají biologické léčivé přípravky kupředu tím, že vytváří tlak na vývoj účinné látky a rozšiřují seznam možných indikací a skupiny pacientů, které mohou léčbu podstoupit.

Cílem následující práce je podat ucelený přehled o biosimilárních léčivech jako takových, o situaci na evropském a českém trhu a nastínit její další vývoj, uvést vřled do právní a registrační problematiky, blíže představit přípravky využívané v revmatologii a související klinickou praxi. Důležité podklady byly získány zpracováním databází Státního ústavu pro kontrolu léčiv a oslovením center biologické léčby.

## Klíčová slova

Patentová ochrana, regulační ochrana, vývoj biosimilars, registrace léčiv, antirevmatika, spotřeba biologických léčiv, úspory veřejného zdravotnictví.

## Annotation

Subsequent entry biologic medicines represent a large group of pharmaceuticals based on the same active substance contained in the reference medicine which is already in clinical practice. The reference medicine and its active substance must have expired its patent protection. The most important benefits of biosimilars are either an increment in the availability of the active substance or a creation of market competition which stabilizes prices and brings innovations.

The purpose of this work is to introduce biosimilars, the situation in the European and Czech market, sketch its further development, provide insight into the law a regulation problematics and expound on the clinical practice in rheumatology. Crucial data were obtained from the database of the State Institute for Drug Control and centers for biological therapy.

## Keywords

Patent protection, regulation protection, development of biosimilars, registration of pharmaceuticals, consumption of drugs, antirheumatics, savings in public healthcare.

# Kapitola 1

## Úvod

Farmaceutická strategie pro Evropu, vydaná v roce 2020, určila za jeden ze stěžejních problémů zhoršující se dostupnost nově zavedených léčiv a léčebných postupů. Pacientům přístup k takové léčbě zhoršuje ve většině případů buď její ekonomická náročnost, anebo křehký dodavatelský řetězec [1]. Biologicky podobné léčivé přípravky, dále v textu jen jako biosimilars, přináší zlepšení obou těchto kritérií.

### 1.1 Ekonomická náročnost léčiv

V průběhu životního cyklu kteréhokoliv léčiva nastávají fáze, jež si žádají uhrazení masivních nákladů v řádech stovek milionů korun. Počínaje financováním základního výzkumu, jednotlivých fází pre- a klinického testování slibné látky, její průmyslovou výrobou a distribucí nekonče. Je třeba vzít v potaz, že z přibližně 10 000 látek získaných v základním výzkumu je na trh úspěšně zavedena jen 1 [2]. A proto komerčně dostupná léčiva musí pokrýt nejen vlastní náklady, ale i náklady, které vznikly při vývoji látek, jež nepostoupily na trh.

Zda bude léčivo dostupné z finančního hlediska pro dostatečný okruh pacientů závisí také na podpoře systémem zdravotního pojištění. Konečné rozhodnutí, která léčiva jsou hrazena povinně hrazena všemi zdravotními pojišťovnami, přísluší Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv [3]. Ve výjimečných případech může revizní lékař rozhodnout o úhradě jinak nehrazeného léčiva.

Biosimilars z důvodů popsaných v dalších kapitolách nabízejí významné zmírnění finančních nákladů na daný terapeutický záměr. Jsou tedy zdrojem úspory pro pacienty i systém zdravotního pojištění.

### 1.2 Stabilita dodavatelského řetězce

Události, vzniknuvší během pandemie covid-19, ukázaly lehkost s níž mohou dosud spolehlivé výrobní a dodavatelské procesy projít značnými turbulencemi. Kupříkladu malé farmaceutické firmy zaměřené na výrobu biologických léčivých přípravků zaznamenaly výpadky dodávek surovin kvůli prioritizaci vakcinačního programu [4]. Dle některých zdrojů je nejčastějším důvodem výpadku dostupnosti léčiva propad kvality ve výrobě, např. z důvodu bakteriální kontaminace průmyslového zařízení [5].

Jedním z přístupů, který vede ke zlepšení stability dodávek léčiv, je existence více vzájemně zaměnitelných přípravků [6]. Dalším je lokalizace několika fází výrobního řetězce léčiva do jednoho místa či regionu (např. fáze primárního, sekundárního balení léčiva a distribuce). Biosimilars představují způsob diverzifikace zdrojů konkrétní účinné látky mezi více biologicky ekvivalentních léčiv. Tím dochází ke zvýšení stability dodávek dané účinné látky v případě postižení jednoho z výrobců biologických léčiv ve stejné skupině.

## Kapitola 2

# Vznik biosimilars

Zásadní vlastností biosimilars je, že mají vysokou míru podobnosti s již schváleným biologickým léčivem. Situace je rozdílná vůči chemickým referenčním přípravkům a jejich generikům (např. Aspirin, registrovaný firmou Bayer a jeho generické léčivé přípravky). V referenčním přípravku i jeho generiku je zcela totožná molekula léčivé látky, pro registraci generika tudíž postačí jen kladné zhodnocení lékové formy, totožnosti na úrovni složení a prokázání terapeutické ekvivalence [7]. Díky tomuto zjednodušení registračního procesu nejsou vyžadovány závěry preklinického zkoušení a klinického zkoušení II. a III. fáze v celém rozsahu.

U biosimilars nastávají vůči příkladu výše dva významné rozdíly:

- molekuly léčivých látek biosimilárních léčiv jsou nejčastěji velké makromolekuly (např. proteiny), a proto není možné zaručit naprostou totožnost jejich chemické struktury jak s referenčním přípravkem, tak napříč samotným léčivem,
- nelze je exaktně charakterizovat pro jejich složitou prostorovou strukturu.
- U biosimilars zůstává III. fáze klinického hodnocení, jejímž cílem je prokázat tzv. terapeutickou ekvivalenci. Neboli skutečnost, že biosimilární přípravek nemá sníženou ani zvýšenou farmakologickou aktivitu a že jeho účinnost a bezpečnost je vůči referenčnímu přípravku srovnatelná [8].

### 2.1 Biologické léčivé přípravky

Zahrnují látky získané prostřednictvím živých organismů, nejčastěji bakteriálními a tkáňovými kulturami, jež mohou být geneticky upravené. Takto produkováné látky spadají v současné době nejčastěji do skupin vakcín, růstových faktorů, imunomodulátorů a monoklonálních protilátek [9]. Často mají úzce určený terapeutický cíl, např. jediný buněčný receptor, signální dráhu, enzym, ... Vzhledem k významným mezerám v popisu různých molekulárně-biologických mechanismů u mnoha biologických léčivých přípravků chybí přesně stanovený způsob účinku.

Biologické léčivé přípravky nabízí nenahraditelné prostředky léčby jinak velmi omezeně léčitelných či neléčitelných chorob. Prvním biologickým léčivem byl lidský inzulin získaný v roce 1978 genetickou úpravou bakterie *Escherichia coli*, do jejíhož genomu byla vložena sekvence exprimující hormon lidského insulínu [10]. V roce 2000 byla schválena jeho uměle upravená verze s odlišnou strukturou insulín glargin, jež se vyznačuje delším působením. V té se již na trhu od roku 1998 vyskytoval další přípravek Remicade, potlačující autoimunitní choroby inhibicí prozánětlivého cytokinu TNF- $\alpha$ . Od té doby tempo pokroku jen zrychlovalo. V roce 2013 bylo mezi 10 nejprodávanějšími léčivy v Evropě 8 biologických přípravků, každý s jinou léčivou látkou [11]. Tabulka 2.1 ilustruje stav trhu biologických léčiv v roce 2021. Svoji důležitost ukázaly během pandemie onemocnění covid-19, jejíž drakonický rozměr ukončila směs protilátek (kasirivimab a imdevimab) a obě mRNA vakcíny (tozinameran a elasomeran).

### 2.2 Proces vývoje a registrace

Je možné jej rozdělit do 5 na sebe navazujících částí. V první fázi je základě blízkého se konce či skončené patentové ochrany původního léčivého přípravku nalezena vhodná léčivá



Tabulka 2.1: Přehled 10 celosvětově nejprodávanějších biologických léčivých přípravků podle tržeb v mld. \$ v roce 2021 [12].

Obchodní název přípravku	Léčivá látka	Tržby
Comirnaty	tozinameran	59.1
Humira	adalimumab	20.7
Spikewax	elasomeran	17.7
Keytruda	pembrolizumab	17.2
Eylea	aflibercept	9.2
Opdivo	nivolumab	7.5
Trulicity	dulaglutide	6.5
Dupixent	dupilumab	6.2
RegnCov2	kasirivimab, imdevimab	5.8
Darzalex	daratumumab	6.0

látka, s níž je možné biosimilární přípravek vyvinout. Druhá fáze obnáší vývoj metody získávání a purifikace léčivé látky. V této fázi dochází k prokázání biosimilarity vůči referenční látce. Ve třetí fázi výrobce proces nadimenzuje do průmyslového měřítka za dodržení pokynů Správné výrobní praxe dle platné legislativy. V předposlední fázi je nutné pomocí klinické studie prokázat terapeutickou ekvivalenci vůči referenčnímu přípravku. Celý proces uzavírá odborné zhodnocení regulačního orgánu a následný vstup přípravku na trh, nebo jeho odmítnutí [13]. Dále dlouhodobě probíhá poregistrační fáze, během níž je přípravek sledován v dlouhodobé klinické praxi. Na jejím základě dochází ke zpřesňování Souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace či vyhlášení bezpečnostního omezení [14].

### 2.2.1 Ukončení patentové ochrany a související problematika

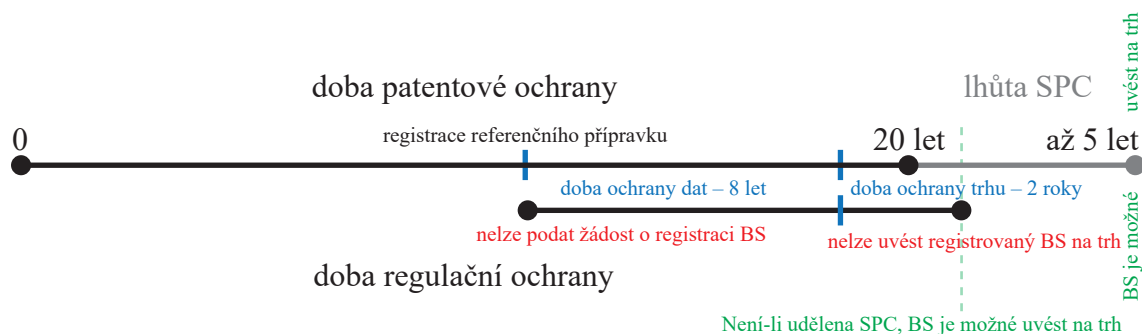
Nezbytným právním předpokladem pro započítání celého procesu je skutečnost, že léčivá látka uvažovaného biosimilárního přípravku nesmí být v době uvedení léčiva na trh průmyslově chráněna platným patentem ani regulační lhůtou ochrany trhu referenčního přípravku.

Podstatou evropské patentové ochrany je poskytnout subjektu, který referenční biologický přípravek vynalezl, ochrannou lhůtu, v jejímž trvání není možné z referenčního léčiva komerčně prospívat [15]. Uznaná patentová ochrana trvá v případě léčiv paušálně 20 let a vztahuje se na všechny členské státy EU a státy mimo EU, které přistoupily do Evropské patentové organizace (EPO). Předpokládá se, že ochranná lhůta poskytne výrobcí dostatečný časový úsek k uspokojení vynaložených nákladů na vývoj a získání dostatečné satisfakce z prvenství, aniž by byl v budoucnu ohrožen další vývoj léčivé látky nebo lékové formy a zajištění stability plynoucí z tržní konkurence.

Zmíněná doba 20 let patentové ochrany však není totožná s dobou, po kterou je přípravek k dispozici na trhu. Je třeba vzít v úvahu, že přiznání patentové ochrany probíhá již v raných fázích vývoje samotné léčivé látky, v důsledku čehož zbývá přípravku po ukončení vývoje, schválení regulačním orgánem a uvedení na trh empiricky mezi 10 a 17 lety tržní exkluzivity [16].

Paralelně s datem udělení registrace referenčnímu přípravku se spouští další ochranné intervaly. Prvních 10 let od udělení registrace požívá přípravek tržní exkluzivity. 8 let od udělení registrace je přípravku zaručena ochrana dat použitých k registraci (v průběhu této lhůty nelze předložit žádost o registraci biosimilárního přípravku), po uplynutí této doby musí držitel registrace na vyžádání tato data zpřístupnit zájemcům o vývoj biosimilars [17]. Je-li během prvních 8 let schválena nová indikace referenčního přípravku, lze dobu tržní exkluzivity prodloužit o rok až na 11 let. Celou situaci ilustruje obrázek 2.1.

Obrázek 2.1: Schéma trvání různých právních ochranných intervalů, které brání biosimilars (BS) registraci či vstupu na trh.



Z hlediska praxe je nutné na ochrannou dobu zaručenou patentem jako dobu, po kterou na trh nemůže vstoupit biosimilární léčivo. Avšak v této době může probíhat vývoj a potřebná klinická hodnocení biosimilárního léčiva, aniž by došlo k narušení patentové ochrany a regulačních ochranných lhůt referenčního přípravku [18]. V důsledku této inovacím nakloněné patentové politiky bývají biosimilární léčiva schválena několik měsíců před skončením patentové ochrany referenčního přípravku, viz tabulka 2.2.

Přestože limitovaná doba patentové ochrany zaručuje tržní konkurenci a je buditelem dalšího vývoje a inovací, držitelé patentu referenčního přípravku se snaží podnikat kroky k prodloužení doby výsadního postavení jejich přípravku na trhu. V EU existují dva významné prostředky, jež lze využít:

- **Dodatkové ochranné osvědčení (SPC).** Umožňuje držiteli původního patentu prodloužit ochrannou lhůtu až o 5 let. SPC je možné získat pouze ve vztahu k léčivům a rostlinné výrobě jako kompenzaci za dlouhý proces vývoje a povinné autorizace. Příkladem může být motivace výrobců léčiv k certifikaci daného přípravku pro pediatrické použití. Pokud držitel patentové ochrany poskytne dodatečná data pro schválení pediatrického použití léčiva, je mu automaticky nabídnuto prodloužení patentové ochrany o 6 měsíců v rámci SPC [20].
- **Sekundární patenty.** Držitel původního patentu referenčního přípravku se může pokusit znesnadnit přístup na trh biosimilárním přípravkům tím, že se pokusí získat patentovou ochranu na upravené složení původního léčiva, nové indikace či pozměněné dávkování. Tyto patenty lze v EU snadno napadnout jako neinovativní, a tudíž neplatné. Možnou strategií zajištění vstupu biosimilárního přípravku na trh je patentovat jej samotný či vyjmout z jeho možných indikací ty, které podléhají sekundární patentové ochraně referenčního léčiva [19]. Vyčerpávající souhrn patentové problematiky a jejího vývoje přípravku Humira a navazujících biosimilars přinesl článek [21].

### 2.2.2 Metoda produkce biosimilars

Cílem je vyvinout proces, který stanoví způsob výroby léčivé látky a léčivého přípravku. Před započatím vývoje je nutné vytvořit terapeutický profil produktu (TPP), který určí vlastnosti vyvíjeného léčiva, např. zamýšlené použití, cílovou skupinu pacientů, mechanismus účinku a charakteristiky bezpečnosti [22]. V průběhu vývoje jsou identifikovány tzv. kritické jakostní parametry (CQA) určující fyzikální, chemické a biologické parametry a interval, v němž musí být zachovány, aby byla zajištěna požadovaná kvalita léčiva [23].

V úvodu práce bylo zmíněno, že léčivá látka referenčního a biosimilárního léčiva vzhledem ke komplexitě biologických molekul není z hlediska chemické struktury zcela identická. Přitom právě chemická struktura je determinujícím faktorem mechanismu jejího působení

Tabulka 2.2: Přehled významných biologických léčivých přípravků, dat konce jejich patentové ochrany, odvozených biosimilárních léčiv a dat jejich schválení EMA [19].

Léčivá látka	Refereční léčivo	Konec exkluzivity v EU	Biosimilární léčivo	Schválení EMA
adalimumab	Humira	2018	Amgevita	2017
			Imraldi	2017
			Halimatoz	2018
			Hulio	2018
			Kromeya	2019
bevacizumab	Avastin	2022	Mvasi	2018
			Zirabev	2019
etanercept	Enbrel	2015	Benepali	2016
infliximab	Remicade	2015	Remsima	2013
			Inflectra	2013
			Flixabi	2016
			Zessly	2018
rituximab	MabThera	2013	Truxima	2017
			Rixathon	2017
			Ritemvia	2017
trastuzumab	Herceptin	2014	Ontruzant	2017
			Herzuma	2018
			Kanjinti	2018
			Trazimera	2018
			Ogivri	2018
cetuximab	Erbitux	2014	<i>ve vývoji</i>	–
eculizumab	Soliris	2020	<i>ve vývoji</i>	–
ranibizumab	Lucentis	2022	Byooviz	2021
			Ranivisio	2022
			Ximluci	2022

a farmakokinetiky. V kontextu zkoumání struktury molekuly je úlohou CQA rozlišit mezi důležitými částmi struktury a částmi struktury připouštějícími určitou variabilitu pro správnou funkci léčivé látky, neboť mají žádný anebo minimální význam (např. některé post-translační modifikace). Vývoj léčivé látky biosimilárního léčiva směřuje k přiblížení jejich CQA k CQA referenčního produktu [24].

Vyvíjená látka musí prokázat svoji identitu s referenčním přípravkem např. na úrovni aminokyselinové sekvence za využití metody peptidového mapování s hmotnostní detekcí. Dále je zjišťována přítomnost různých nečistot nebo molekulárních variant pomocí kapalinové chromatografie či kapilární elektroforézy. S využitím biologických metod musí dojít k funkční charakterizaci, která potvrzuje vysokou podobnost s léčivou látkou referenčního přípravku, např. na pokusné buněčné kultuře cílové tkáně. Vhodnou metodou by měl být potvrzen porovnatelný obsah léčivé látky mezi biosimilárním a referenčním přípravkem. Léčivá látka bývá nejčastěji produkována buněčnými kulturami, jimž byl rekombinací změněn genom, aby produkovaly požadovanou molekulu [25]. Vzhledem k tomu, že výrobce biosimilárního léčiva musí tyto buňky vytvořit de novo, sestává se tento krok vývoje z modifikace a selekce buněk do chvíle, kdy začnou produkovat léčivou látkou s dostatečným výtěžkem a se shodnými CQA referenční látky [26]. Z nejlépe si vedoucích klonů jsou založeny monokultury buněčných bank, a ty jsou posléze používány k produkci látky v bioreaktorech. Produkce v bioreaktorech menšího měřítka slouží k nalezení optimálních podmínek produkce.

### 2.2.3 Průmyslové měřítko výroby

V předchozí fázi vývoje byla ověřena možnost biologické produkce léčivé látky se shodnými CQA. Tím byla vyřešena kvalitativní stránka vývoje léčivé látky. Aby byla umožněna její produkce v dostatečném množství, je nutné tento proces naškálovat do průmyslového měřítka. Množství vyprodukované léčivé látky v buněčných kulturách závisí především na hustotě buněk a její specifické aktivitě [27].

Škálování velikosti buněčné kultury lze rozdělit do 2 podoblastí: výběr živného média a způsob její kultivace. Například při využití produkční linie ovariální buněk čínského křečka (Chinese Hamster Ovary) se během transferu do průmyslového měřítka se objevují změny v následujících parametrech, jež je nutné překonat [28]:

**životaschopnost buněk a jejich koncentrace** Je podmíněna především přítomností dostatečného množství glukózy v okolí buňky.

**specifická růstová rychlost** Je ovlivňována především pH a parciálním tlakem dýchacích plynů. Její hodnota vzrůstá v mírně zásaditém prostředí a s vyšším parciálním tlakem  $O_2$ .

**změna CQA** Experimenty proběhnuvší na savcích buněčných kulturách produkující protilátky ukázaly změny v agregaci proteinů v závislosti na množství rozpuštěného  $O_2$ . V závislosti na pH a parciálního tlaku  $CO_2$  také dochází ke změně rozložení elektrického náboje na léčivé látce, což v případě proteinů může vést k zásadním změnám v pozdějším metabolickém uplatnění.

**glykosylace** V řadě případů má nepominutelný dopad na účinnost, stabilitu, imunogenicitu a farmakokinetiku léčivé látky. V případě proteinů se zpravidla jedná o kardinální CQA. Mění ji široké spektrum příčin, předně: složení živného média, akumulace dalších produktů metabolismu, teplota, proudění kapaliny okolo buňky a pH.

**nečistoty plynoucí ze způsobu výroby** Zahrnují komplikace z povahy výrobního procesu, např. fragmenty produkčních buněk. Technologický způsob jejich vypořádání musí být jasně stanoven.

**nečistoty plynoucí z povahy produkované látky** Zahrnují komplikace založené na povaze léčivé látky, např. její tendenci tvořit agregáty. Jsou řešeny např. formulací s vhodnými pomocnými látkami či předpisem skladovacích podmínek.

Přehled výše ilustruje množství rovnocenných faktorů, s nimiž je nutné při škálování pracovat způsobem, který zachová CQA a efektivitu produkce léčivé látky. Výrobce musí stanovit kritické procesní parametry výroby, které mají přímý vliv na CQA. Z tohoto důvodu jsou závazné. Procesní parametry mohou zahrnovat např. teplotu a rychlost proudění kapaliny v bioreaktoru nebo tlak při filtračním sítu. Fázi farmaceutického vývoje završí nalezení vhodné lékové formy a vhodné formulace zajišťující dostatečnou stabilitu léčivé látky za stanovených podmínek uchovávání.

V EU musí výrobce léčiva zajistit, že ve fázi klinického vývoje a komerční výroby bude proces splňovat požadavky na tzv. Správnou výrobní praxi (GMP). Ty definují minimální standardy, které musí být zachovány pro udržení kvality a cílů stanovených TPP. Zahrnují např. zavedení farmaceutického systému jakosti personální požadavky na fyzický stav, vzdělání a ochranu; požadavky na výrobní prostory a zařízení; pokyny pro kontrolu kvality a výrobu včetně metody prevence kontaminace a skladování; způsob práce s buněčnými kulturami; mechanismy průběžné kontroly standardu kvality a uplatnění GMP; řízení předpisové a záznamové dokumentace a jiné. [29]. Veškerá ustanovení GMP se vztahují i na části výrobního řetězce mimo EU.

Tuto fázi vývoje završí nalezení vhodné lékové formy.

#### 2.2.4 Průkaz terapeutické ekvivalence

Pro schválení přípravku je nutné prokázat, že dosahuje stejné farmakokinetiky, farmakodynamiky, klinické účinnosti a bezpečnosti jako referenční produkt [30], jinými slovy řečeno, že léčba biosimilárním přípravkem není horší než léčba referenčním léčivem. Pro průkaz ekvivalence v jednotlivých oblastech jsou sbírána klinická data, jelikož kvůli odlišnostem mezi referenčním a biosimilárním přípravkem není možná vypovídající extrapolace všech závěrů (např. o stabilitě léčivé látky kvůli odlišným příměsím).

**farmakokinetika** Pro průkaz tohoto kritéria je nutné potvrdit, že biosimilární léčivo je pacientem přijato, metabolizováno a vyloučeno stejně jako referenční přípravek. Této zkoušce předchází sestavení bioanalytické metody, která umožní osud biosimilars v organismu sledovat, zejm. rychlost absorpce, biologickou dostupnost, určení mechanismu odbourávání, identifikace metabolitů a jejich aktivity. Zkouška je prováděna na zdravých dobrovolnících, a proto je nutné v určitých případech její závěry extrapolovat na míru cílové skupině pacientů (např. některá léčiva jsou zaměřená na receptory, jichž se v zanícené tkáni vyskytuje více, a tak je léčivo v těle pacienta zmetabolizováno rychleji). [31]

**farmakodynamika** V současné době je nutné prokázat, že biosimilární přípravek dosahuje stejného mechanismu účinku a ovlivnění organismu jako referenční produkt.

**účinnost** Komparativní studií mezi dvěma randomizovanými skupinami pacientů musí být prokázána schopnost dosahovat terapeutických cílů biosimilárním přípravkem. V rámci hodnocení tohoto kritéria mohou být odhaleny možné odlišnosti mezi referenčním a biosimilárním přípravkem. Pokud se tak stane, je nutné tyto nálezy před udělením registrace odůvodnit.

**bezpečnost** Většina podkladů pro její zhodnocení je získána během předchozích fází. Pozornost je věnována především rozdílům ve vedlejších účincích vůči referenčnímu produktu.

Tabulka 2.3: Přehled časové osy provázející schválení biosimilárního přípravku, zjednodušeno. [32]

Den	Úkon
0	Přijetí žádosti o registraci.
80	Stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) je vypracováno. Jeho předběžné závěry jsou zpřístupněny žadateli.
87	Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) projde Plán řízení rizik dodaný žadatelem.
90	Přijetí požadavku na kontrolu Správné výrobní praxe.
100	Vedoucí procesu registrace a CHMP obdrží komentáře.
120	CHMP schválí Seznam význačných otázek, které budou v souvislosti s registrací položeny uchazeči, a přejme stanovisko hodnotící dodaná vědecká data. Byla-li vyžádána, začne kontrola Správných výrobních postupů.
	Přijetí uchazečových odpovědí, vč. revidované podoby příbalové informace a způsobu značení přípravku.
150	PRAC vyšle do oběžníku zhodnocení Plánu zvládnání rizik a navržený Seznam význačných problémů.
170	Odpovědi uchazeče na otázky týkající se kvality jsou zhodnoceny Pracovní skupinou pro biologické přípravky (BWP).
180	CHMP se rozhodne, zda je nutné ústně interpelovat uchazeče. Hodnotící inspekční zprávy jsou přijaty.
197	PRAC přijme hodnocení plánu zvládnání rizik a formuluje své doporučení.
210	CHMP přijme své stanovisko.
232	Uchazeč dodá finální verzi příbalové informace a značení přípravku.
237	EMA zašle své stanovisko uchazeči, Komisi a členským státům.

### 2.2.5 Registrace

Všechny biosimilární přípravky získané biotechnologickými metodami musí být schváleny na unijní úrovni Evropskou komisí. Jakmile jsou všechny registrační podklady dodány agentuře, následuje vyhodnocení registrace v tomto pořadí, viz tabulka 2.3. Finální rozhodnutí přísluší Evropské komisi, jež ke svému rozhodnutí použije stanovisko EMA.

## Kapitola 3

# Registrovaná biologicky podobná léčiva

Pro klinické použití je v současné době v EU, a tudíž i v ČR, schváleno 75 biosimilárních léčiv. Následující přehled přináší základní informace o léčivé látce, jednotlivých léčivech a jejich indikaci, které jsou zmíněny v této práci.

### 3.1 Adalimumab

Lidská monoklonální protilátka inhibující cytokin TNF- $\alpha$ . Mechanismus účinku spočívá ve znemožnění navázání TNF- $\alpha$  na buněčné receptory TNFR1, které jsou zodpovědné za podporu prozánětlivých procesů a apoptózu dané buňky v lidské tkáni. TNF- $\alpha$  je produkován zejm. makrofágy, NK-buňkami či T1 pomocnými lymfocyty [33].

Schválená biosimilars pro tuto léčivou látku jsou:

- Imraldi
- Hukyndra
- Hyrimoz
- Libmyris
- Amgevita
- Hulio
- Idacio
- Amspatiry
- Yuflyma
- Hefiya

Referenčním léčivem je Humira.

Úplný výčet indikací léčivé látky dle léčiva Imraldi (v závislosti na registračním procesu jednotlivých biosimilárních léčiv se tento výčet v konkrétních případech může lišit) [34]:

- revmatoidní artritida,
- juvenilní idiopatická artritida,
- axiální spondylartritida,
- psoriatická artritida,
- psoriáza,
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientů,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- Crohnova choroba u pediatrických pacientů,
- ulcerózní kolitida,
- ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů,
- uveitida,
- uveitida u pediatrických pacientů.

## 3.2 Etanercept

Lidská monoklonální protilátka zaměřená na inhibici cytokinu TNF- $\alpha$ . Mechanismus jejího účinku je srovnatelný s léčivou látkou adalimumab. Klinická studie potvrdila zaměnitelnost těchto dvou přípravků [35].

Schválená biosimilars pro tuto léčivou látku jsou:

- Erelzi
- Nepexto
- Benepali

Referenčním léčivem je Enbrel.

Úplný výčet indikací léčivé látky dle Benepali (v závislosti na registračním procesu se u jednotlivých přípravků může tento seznam lišit) [36]:

- revmatoidní artritida,
- juvenilní idiopatická artritida,
- psoriatická artritida,
- axiální spondylartritida,
- ložisková psoriáza,
- ložisková psoriáza u dětí.

## 3.3 Infliximab

Lidská monoklonální protilátka zaměřená na inhibici cytokinu TNF- $\alpha$ . Mechanismus účinku je velmi podobný adalimumabu a etanerceptu. Studie provedená na pacientech s Crohnovou chorobou uvádí, že tato léčivá látka je zaměnitelná s adalimumabem bez vážnějšího zhoršení terapie [37]. Další studie porovnávající tuto látku s etanerceptem poukázala na rychlejší přiblížení se k terapeutickým cílům v časovém rámci 24 týdnů, z hlediska dlouhodobé léčby nebyly nalezeny významné rozdíly [38].

Schválená biosimilars pro tuto léčivou látku jsou:

- Inflectra
- Remsima
- Flixabi
- Zessly

Referenčním léčivem je Remicade.

Úplný výčet indikací léčivé látky dle Remsima (v závislosti na registračním procesu se u jednotlivých přípravků může tento seznam lišit) [39]:

- revmatoidní artritida,
- Crohnova choroba (vč. dětí),
- ulcerózní kolitida (vč. dětí),
- ankylozující spondylitida,
- psoriatická artritida,
- psoriáza.



### 3.4 Rituximab

Lidská monoklonální protilátka indukující svojí vazbou na receptor CD20 cytotoxické účinky na B-lymfocytech (buď aktivací komplexu, nebo NK-buněk, či navozením apoptózy) [40]. Při podání této léčivé látky je třeba brát ohled na omezení obranyschopnosti organismu.

Schválená biosimilars pro tuto léčivou látku jsou:

- Ritemvia
- Rixathon
- Rituzena
- Riximyo
- Truxima
- Blitzima
- Ruxience

Referenčním přípravkem je MabThera.

Úplný výčet indikací léčivé látky dle Rixathon (v závislosti na registračním procesu se u jednotlivých přípravků může tento seznam lišit) [41]:

- nehodgkinské lymfomy,
- chronická lymfocytární leukemie,
- revmatoidní artritida,
- granulomatóza s polyangiitidou,
- mikroskopická polyangiitida,
- pemphigus vulgaris.

## Kapitola 4

# Biosimilární antirevmatika

Pomocí dostupných dat dodávek léčiv SÚKL bylo možné sestavit přehled vývoje použití léčiv založených na léčivých látkách adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab. Prezentovaná data vypovídají o důležitých trendech ve vývoji klinické situace, zejm. rostoucí míře spotřeby biologických léčiv obecně, zvyšujícímu se podílu biosimilars na dané léčivé látce či úspoře nákladů na léčbu.

Vzhledem k tomu, že na poli léčby autoimunitních chorob a revmatologie byla první registrovaná biologická a biosimilární léčiva, byla pro dostatečné množství dat vybrána jako ilustrační.

### 4.1 Metoda zpracování dat

Z databáze Katalogu otevřených dat SÚKL byly staženy úplné databáze dodávek jednotlivých léčivých přípravků v příslušných letech [42]. Z nich byly získány informace o všech dodávkách přípravků s určenou léčivou látkou v rámci jednoho roku. Jednotlivé zápisy byly rozděleny na informace o referenčním přípravku (tj. Humira, Enbrel, Remicade, Mabthera) a informace o biosimilárních přípravcích. Z každého zápisu bylo v databázi vypočteno, kolik kilogramů léčivé látky daná léčiva obsahovala. Závěrem byly sečteny získané hmotnosti z jednotlivých zápisů v rámci skupiny (ref/BS).

### 4.2 Léčiva založená na adalimumabu

Viz obrázky 4.1; 4.2.

### 4.3 Léčiva založená na etanerceptu

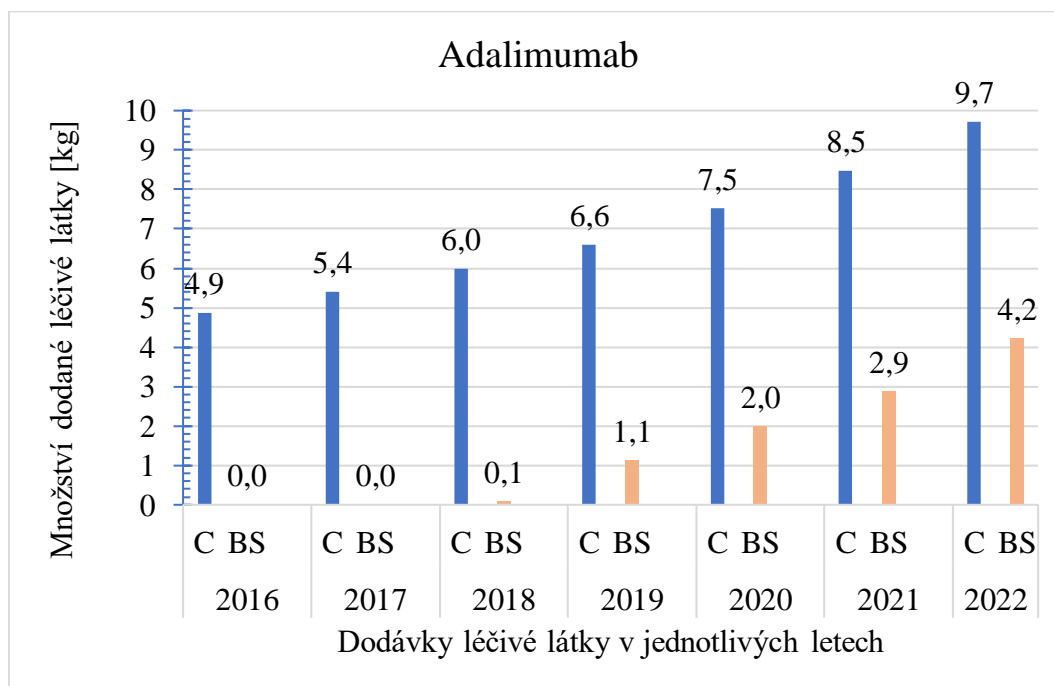
Viz obrázky 4.3; 4.4.

### 4.4 Léčiva založená na infliximabu

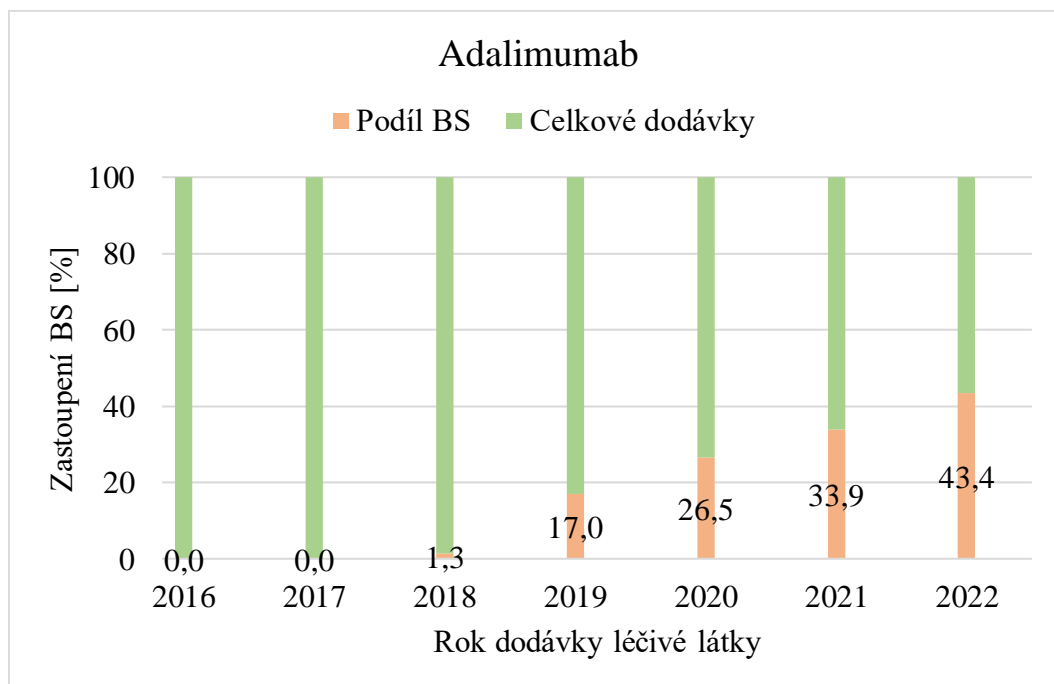
Viz obrázky 4.5; 4.6.

### 4.5 Léčiva založená na rituximabu

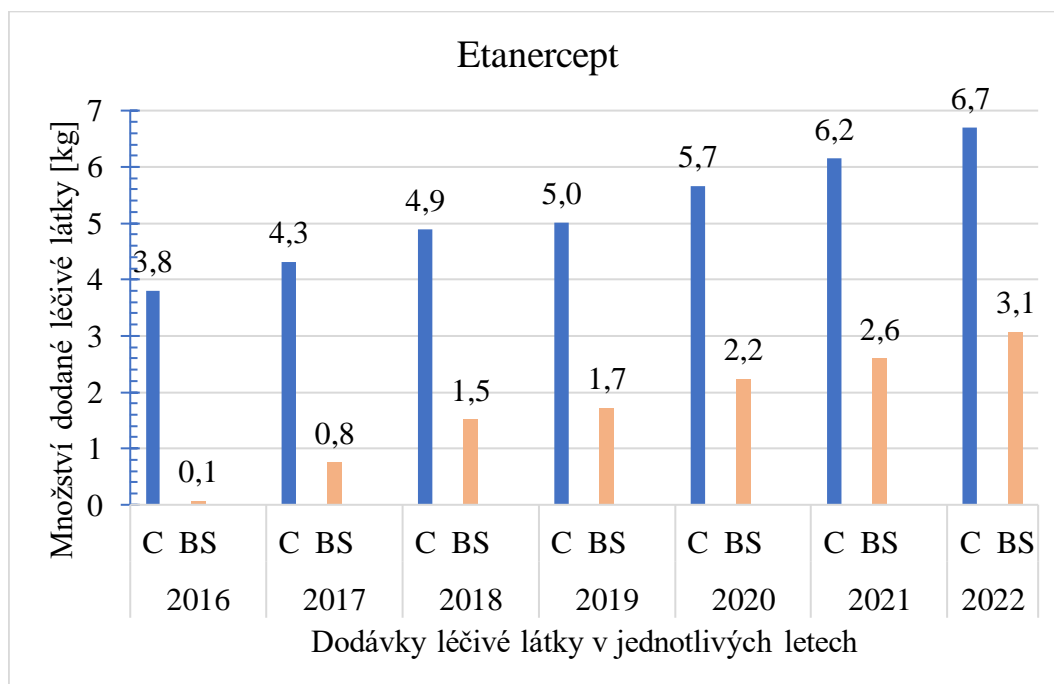
Viz obrázky 4.7; 4.8.



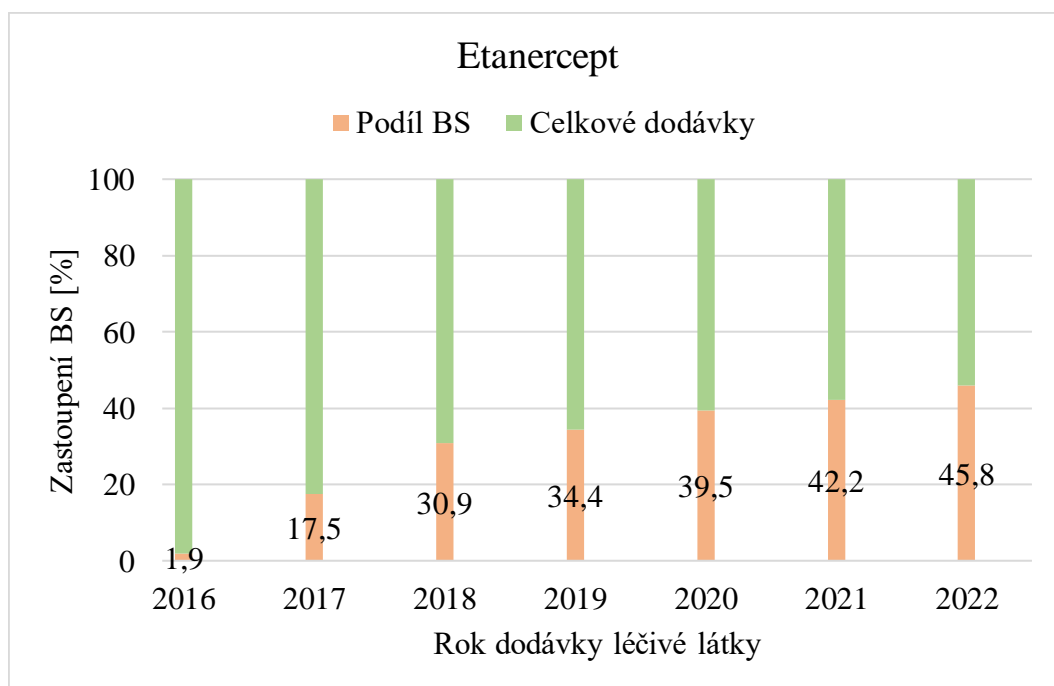
Obrázek 4.1: Vyjádření množství dodané léčivé látky adalimumab v kg v jednotlivých letech v různých přípravcích. C – celková hmotnost léčivé látky dodané v daném roce; BS – hmotnost léčivé látky dodané v biosimilárních přípravcích v daném roce.



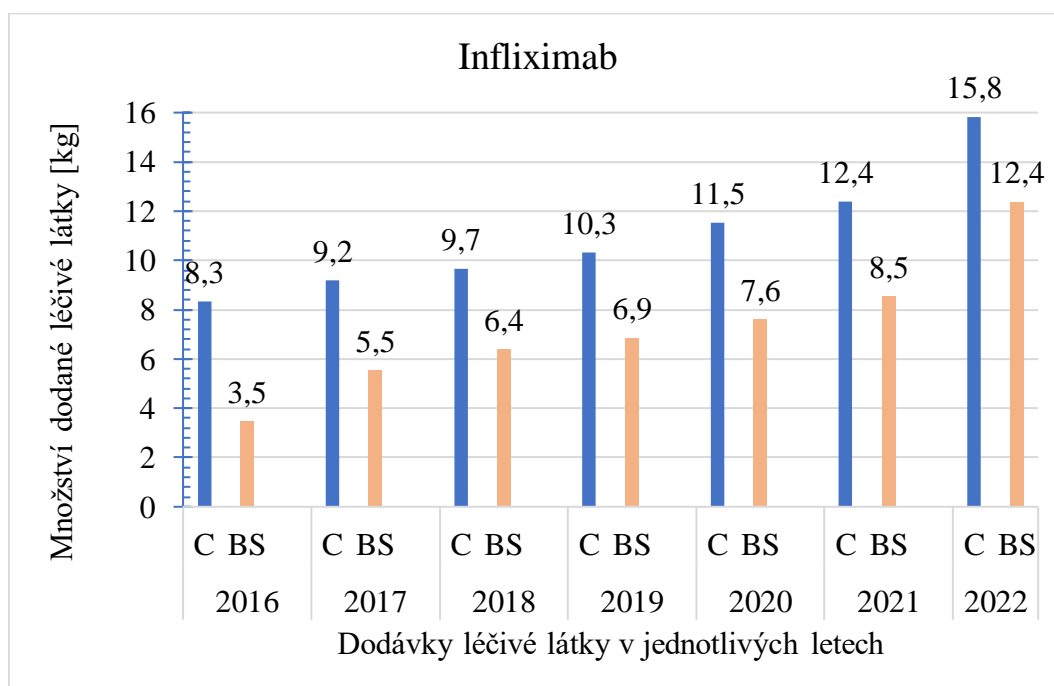
Obrázek 4.2: Podíl biosimilárních přípravků s léčivou látkou adalimumab na trhu v jednotlivých letech.



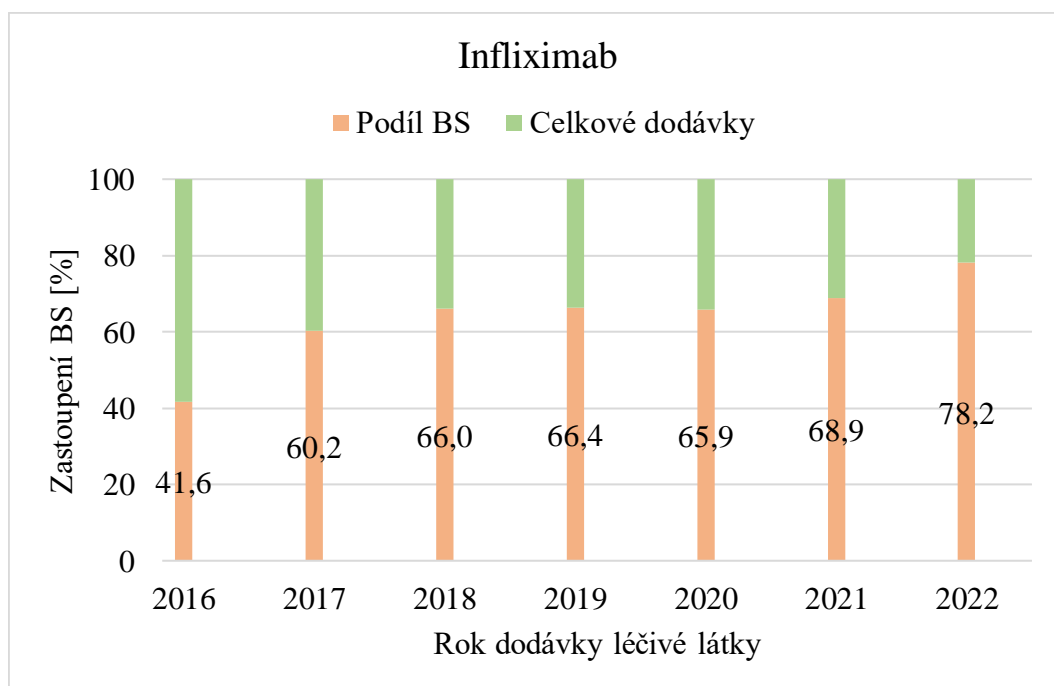
Obrázek 4.3: Vyjádření množství dodané léčivé látky etanercept v kg v jednotlivých letech v různých přípravcích. C – celková hmotnost léčivé látky dodané v daném roce; BS – hmotnost léčivé látky dodané v biosimilárních přípravcích v daném roce.



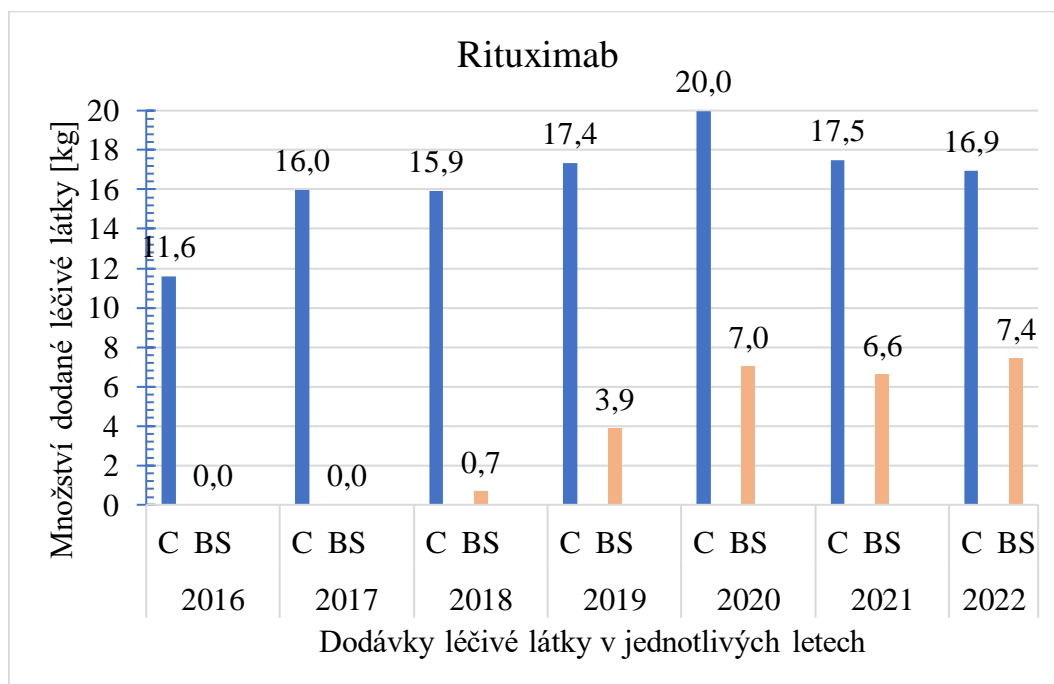
Obrázek 4.4: Podíl biosimilárních přípravků s léčivou látkou etanercept na trhu v jednotlivých letech.



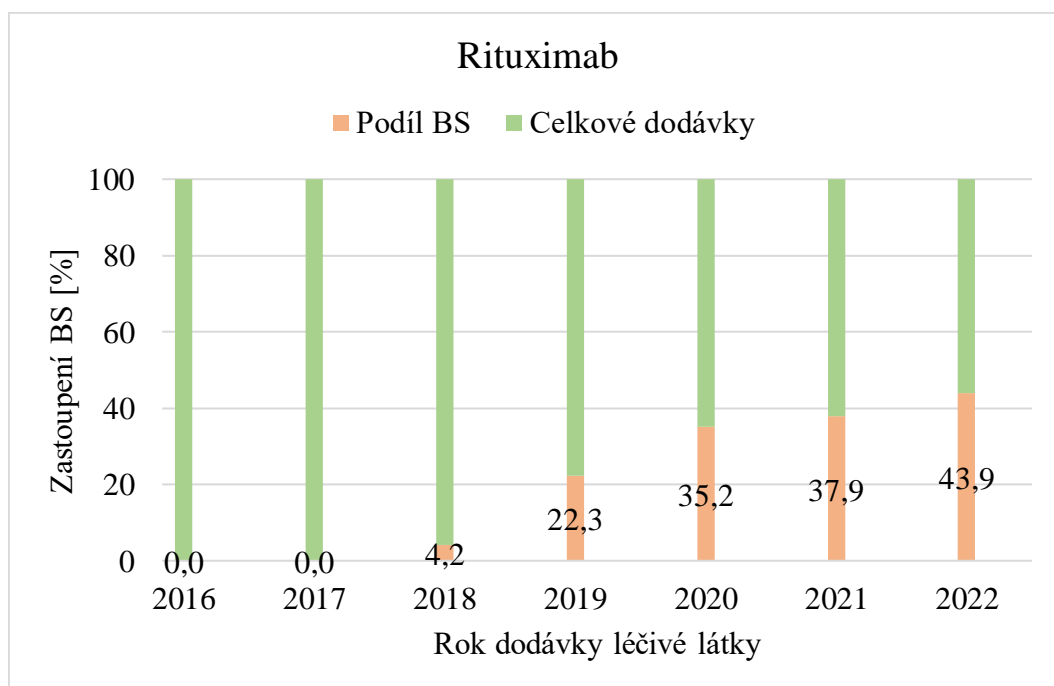
Obrázek 4.5: Vyjádření množství dodané léčivé látky infliximab v kg v jednotlivých letech v různých přípravcích. C – celková hmotnost léčivé látky dodané v daném roce; BS – hmotnost léčivé látky dodané v biosimilárních přípravcích v daném roce.



Obrázek 4.6: Podíl biosimilárních přípravků s léčivou látkou infliximab na trhu v jednotlivých letech.



Obrázek 4.7: Vyjádření množství dodané léčivé látky rituximab v kg v jednotlivých letech v různých přípravcích. C – celková hmotnost léčivé látky dodané v daném roce; BS – hmotnost léčivé látky dodané v biosimilárních přípravcích v daném roce.



Obrázek 4.8: Podíl biosimilárních přípravků s léčivou látkou rituximab na trhu v jednotlivých letech.

## Kapitola 5

# Analýza pozice biosimilars napříč odbornou veřejností

Přestože jsou biologické léčivé přípravky v klinické praxi ve větší míře využívány přes dvě dekády a jejich nezastupitelnost byla zanesena do všeobecného povědomí, pozice biosimilars v běžné klinické praxi nebyla dosud v ČR podrobně zmapována. Přístup odborníků, především lékařů, je kardinální, jelikož rozhodují o způsobu a prostředcích léčby.

Biosimilární léčiva musí prokázat terapeutickou ekvivalenci s referenčním přípravkem, přesto nelze na základě tohoto faktu pominout některé rozdíly a považovat biosimilární léčivo a jeho referenční přípravek za totožné. Tyto rozdíly mohou plynout z odlišné lékové formy, jiných podpůrných látek či odlišného dávkování, aniž by ovlivnily průkaz terapeutické ekvivalence.

Níže jsou shrnuty odpovědi e-mailem oslovených odborníků z center biologické léčby (CBL) při FN Královské Vinohrady, FN Plzeň a České revmatologické společnosti na následující otázky:

- zkušenosti s indikací biosimilárních léčiv,
- míry jejich preskripce a preference vůči referenčním přípravkům,
- zaznamenaným rozdílům v klinickém obrazu pacientů v závislosti na zvoleném léčivu,
- faktorům ovlivňující indikaci jednotlivých přípravků,
- existenci jednoznačně preferovaného léčiva vůči konkrétní diagnóze.

### 5.1 Indikace a preskripce

Všechna CBL se shodují na vnímání srovnatelné účinnosti a bezpečnosti biosimilars vůči referenčním přípravkům. Preferenčním kritériem je minimální ekonomická náročnost. V některých případech jsou vypisována výběrová řízení na dodavatele léčivé látky, dominantním kritériem je farmakoekonomická stránka.

Nevyskytuje se preference referenčních přípravků vůči biosimilars et vice versa. Tato skutečnost se nemění ani v závislosti na konkrétní indikaci (a terapeutickém cíli). Jediný faktor, který pravidelně promlouvá do konečného výběru, je názor pacienta odvíjející se např. od odlišné velikosti aplikátorů léčiva či bolestivosti v místě vpichu.

### 5.2 Rozdíly v nežádoucích účincích a záměně léčiv

CBL na skupinách pacientů neidentifikovala rozdíly v nežádoucích účincích v závislosti na konkrétním přípravku. Mohou se ale vyskytovat individuální případy pacientů, u nichž se např. lišila reakce v místě vpichu či vznikl nocebo efekt při změně léčiva či přechodu z referenčního na biosimilární přípravek.

Jako důležitá se jeví rozvaha při změně léčivého přípravku. Objeví-li se na trhu levnější přípravek je vhodné jej předepsat nově přijatým pacientům, nikoliv měnit léčbu stávajících pacientů. Nepřípustné jsou záměny léčivých přípravků v lékárnách bez vědomí CBL, či opakované změny terapie podle aktuální ekonomické situace.

## Kapitola 6

# Úspora nákladů na léčivé přípravky

V úvodu práce bylo zmíněno, že zavedením biosimilárních přípravků dojde k poklesu nákladů na léčiva. Díky tomu se rozšíří okruh pacientů, pro které se stanou dostupnými. Současně s tím je možné říci, že došlo k zefektivnění vynakládaných prostředků (v ČR především ze veřejného zdravotního pojištění), jelikož dosažení stejných terapeutických výsledků je dosahováno za vynaložení menších nákladů.

V následující kapitole jsou přiblíženy dosahované úspory na léčivé látce etanercept, infliximab a rituximab.

### 6.1 Metoda zpracování dat

Vstupní data byla získána z Katalogu otevřených dat SÚKL [42]. Jejich úpravou byly získány údaje o hmotnosti dané léčivé látky získané z úhrnu dodaných balení léčivého přípravku. Tento údaj potom sloužil pro porovnání mezi jednotlivými lety a jednotlivými přípravky a byla z něj odvozena modelová spotřeba. Z databáze seznamu léčiv hrazených ze zdravotního pojištění [43] byla zjištěna tzv. cena původce pro jednotlivá balení léčivých přípravků s léčivou látkou etanercept, infliximab a rituximab. Cena původce je nejvyšší částka, za kterou mohou být léčiva dodána na český trh. Nezahrnuje obchodní přírážky ani daň z přidané hodnoty.

Z těchto dat byla vypočtena celková útrata za jednotlivé léčivé přípravky (v grafech jako **skutečné náklady**). Dále byl nastíněn scénář, při kterém by se na trhu biosimilární přípravky nevyskytovaly. V tomto případě byl použit předpoklad, že za balení biosimilárních přípravků bude zaplácena cena odpovídajícího referenčního přípravku. V případě, že nebylo možné nahradit cenu za biosimilární přípravek cenou referenčního léčiva (např. protože referenční léčivo neobsahuje stejnou dávku léčivé látky), byla v daném případě započtena útrata za biosimilární léčivo beze změny. Úhrn nákladů je v grafu označen jako **hypotetické náklady**. Viz grafy 6.1, 6.3 a 6.5.

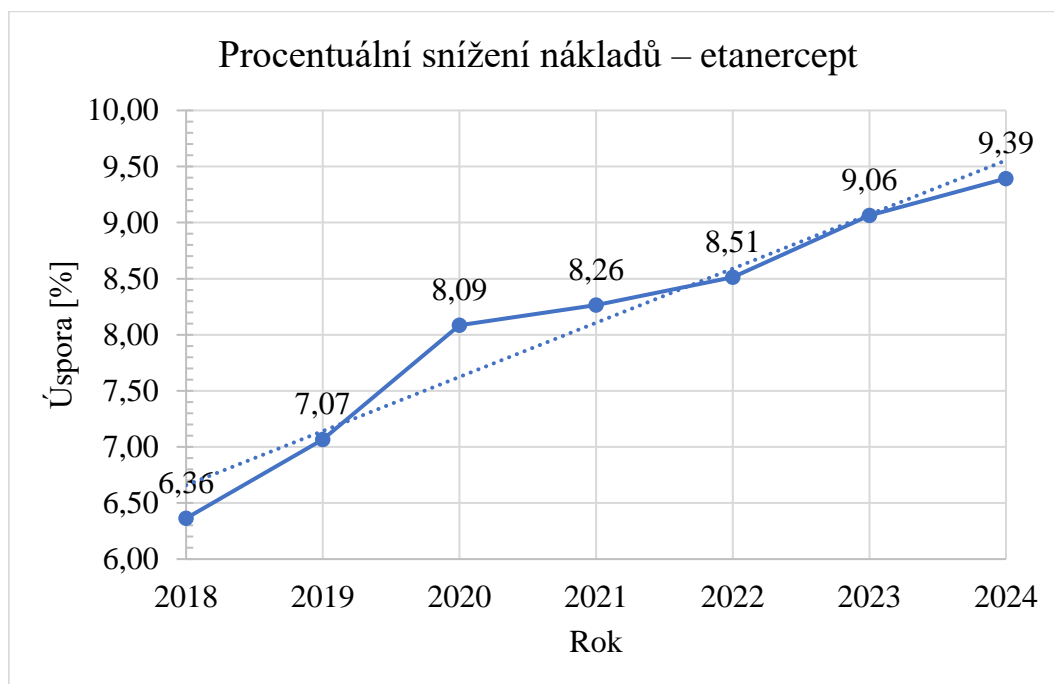
Nakonec byl metodou lineární regrese odhadnut vývoj spotřebovaných balení a ceny za balení v dalších dvou letech (2023 a 2024). Tento odhad byl založen na datovém podkladu předchozích 5 let.

Procentuální vyjádření úspory bylo vypočteno podílem skutečných a hypotetických nákladů. Viz grafy 6.2, 6.4 a 6.6.

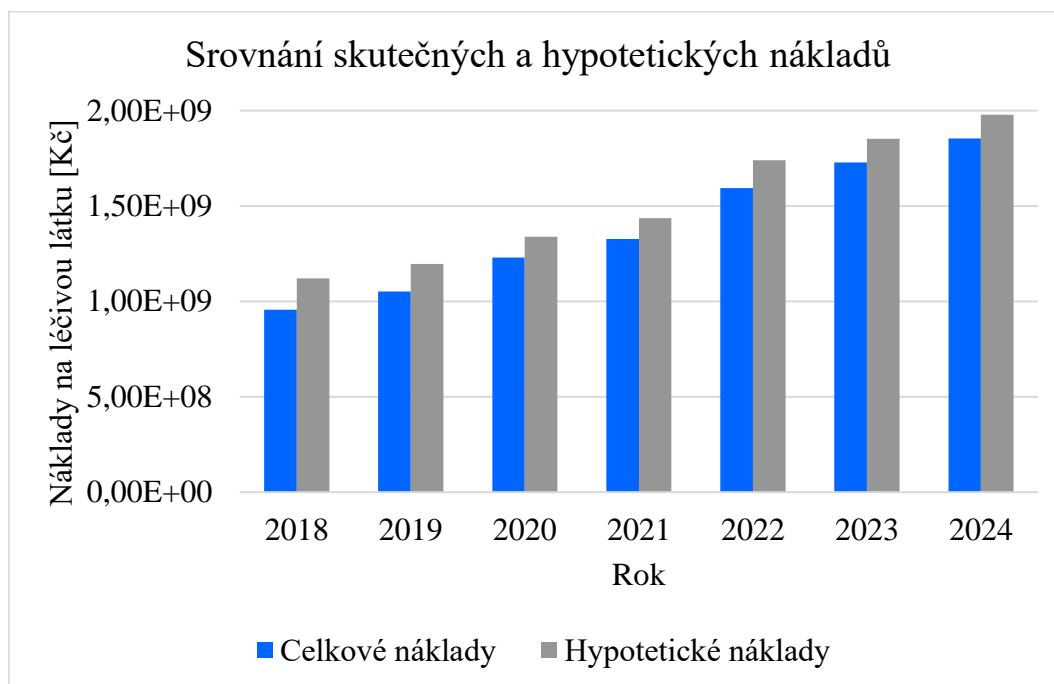




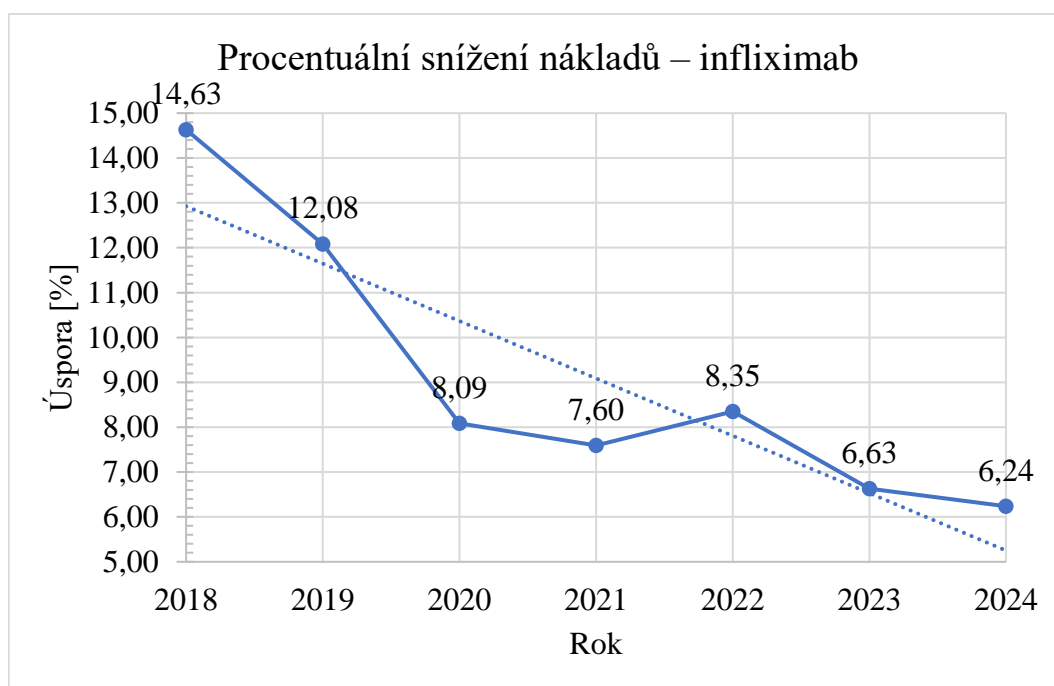
Obrázek 6.1: Porovnání skutečných nákladů vynaložených za dodávky léčivé látky etanercept v jednotlivých letech a hypotetických nákladů, které by vznikly náhradou biosimilárních přípravků za referenční. Patrné snížení všech nákladů mezi lety 2021 a 2022 přísluší výsledku správního řízení o změně ceny původce [44].



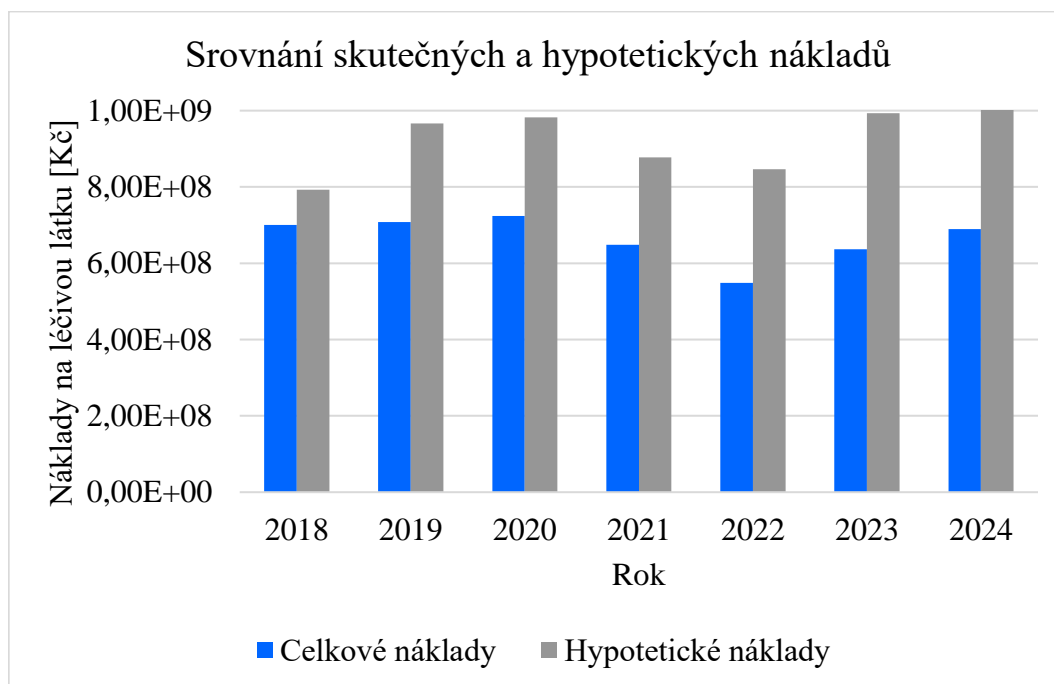
Obrázek 6.2: Vyjádření procentuální úspory nákladů na léčivou látku etanercept, vč. odhadu jejího růstu založeném na lineární regresi v dalších 2 letech.



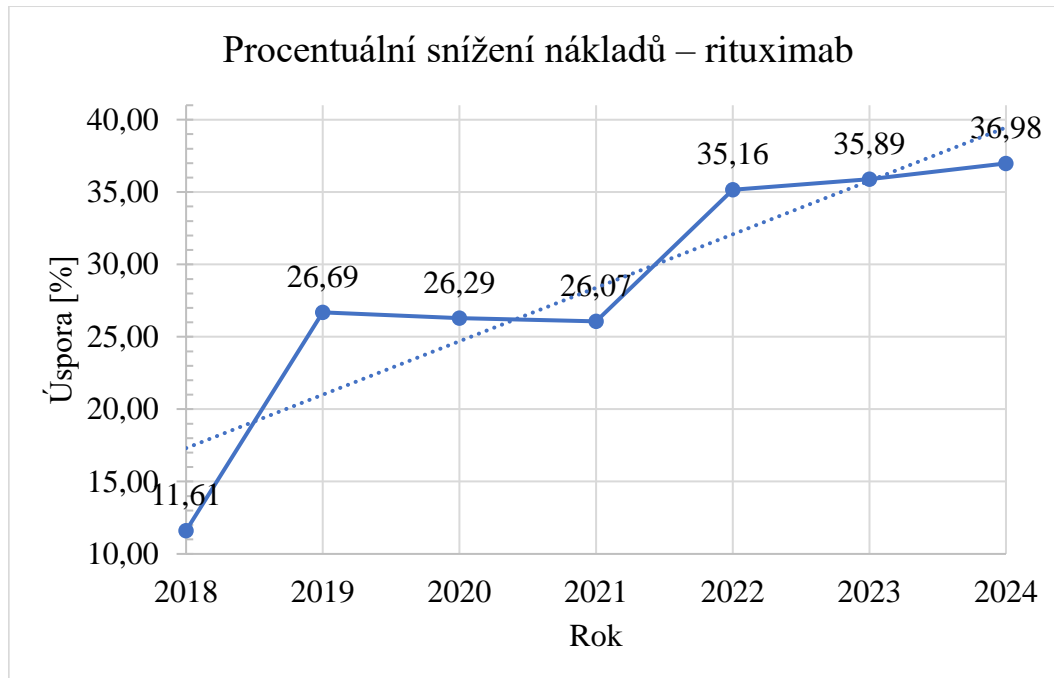
Obrázek 6.3: Porovnání skutečných nákladů vynaložených za dodávky léčivé látky infliximab v jednotlivých letech a hypotetických nákladů, které by vznikly náhradou biosimilárních přípravků za referenční.



Obrázek 6.4: Vyjádření procentuální úspory nákladů na léčivou látku infliximab, vč. odhadu jejího růstu založeném na lineární regresii v dalších 2 letech. Formálně klesající trend úspory je způsoben tím, že v současné době pochází již přes 78 % obchodované hmotnosti této léčivé látky z biosimilárních přípravků, z nichž velká část není díky rozdílnému dávkování volně zaměnitelná s referenčním přípravkem pro účely této statistiky. Zvolení jiného statistického přístupu by trend úspory zpřesnilo.



Obrázek 6.5: Porovnání skutečných nákladů vynaložených za dodávky léčivé látky rituximab v jednotlivých letech a hypotetických nákladů, které by vznikly náhradou biosimilárních přípravků za referenční.



Obrázek 6.6: Vyjádření procentuální úspory nákladů na léčivou látku rituximab, vč. odhadu jejího růstu založeném na lineární regresi v dalších 2 letech. Výrazné zvýšení procentuální úspory mezi lety 2018 a 2019 je způsobeno vstupem většího množství biosimilárních přípravků na trh (jejich podíl stoupl z 4,2 % na 22,3 %). Další skokové zvýšení úspory mezi lety 2021 a 2022 je způsobeno současným poklesem zastoupení referenčního přípravku a zvýšení zastoupení biosimilárního.

# Kapitola 7

## Závěr

Biologicky podobné léčivé přípravky představují způsob zefektivnění využití prostředků směřovaných na úhradu léčby. Dále přispívají ke stabilitě trhu s biologickými léčivy a představují další rovnocenný zdroj léčivé látky k referenčnímu přípravku.

Z recentních dat dodávek antirevmatik vyplývá nárůst spotřeby biologických léčiv. Mezi předpokládané příčiny tohoto růstu patří např. zvyšování věku dožití a prodloužení období starobních chronických nemocí, lepší diagnostické metody umožňující odhalit revmatické problémy dříve a v širším okruhu pacientů, větší dostupnost antirevmatik k indikaci v dřívějších fázích. Zvyšuje se také poměr spotřebované léčivé látky pocházející z biosimilárních přípravků. V důsledku toho klesají léčebné náklady, pacienti mají možnost volby lépe vyhovujícího přípravku (např. dle způsobu aplikace) či je možné v případě přerušování dodávek konkrétního přípravku provést jeho substituci za jiný, dostupný lék.

Lékaři v CBL disponují letitou obecně pozitivní zkušeností s terapií zahrnující biosimilární přípravky. Nevnímají subjektivní preferenci k referenčním či biosimilárním přípravkům. Zásadní je předcházení vzniku nocebo efektu u pacientů přecházejících na léčbu pomocí biosimilars. Tito pacienti mají tendenci na biosimilars nahlížet jako „méně funkční, levnější kopii originálu“. V takovém případě je zásadní připomenout rovnocennost obou přípravků prokázanou komparačními studiemi, jakož vědecky a klinicky podloženou zaměnitelnost v rámci dané skupiny léčivé látky. Na úrovni CBL dochází k dalšímu snižování nákladů prostřednictvím výběrového řízení na dodávanou léčivou látku.

Farmakoekonomickou stránku podtrhl model vývoje stávajícího trhu s antirevmatiky etanercept, infliximab a rituximab a stejného trhu, na němž by ale biosimilární látky nefigurovaly. Vyjma prokázané úspory v minulosti se ukázalo, že v dalších letech by tato úspora měla vzrůstat. Na tuto úsporu je třeba hledět jako na minimální, jelikož další prostředky jsou ušetřeny tím, že na trhu s biosimilars existuje konkurenční tlak jako hybatel snižování ceny. Další zvýšení úspory, které výše uvedená analýza nedovedla zachytit, je způsobeno zaměnitelností jednotlivých antirevmatik v rámci skupiny konkrétní léčivé látky, ale i napříč.

Hlavní přínosy biosimilárních léčiv potvrdila jak tato práce, tak především širší a déletrvající klinická zkušenost. Do budoucna lze očekávat nejen zvyšování spotřeby již registrovaných biosimilars, ale i zvyšování počtu registrovaných biosimilárních léčiv. Odhaduje se, že v nadcházejících letech by žádosti o jejich registraci mohly představovat až polovinu žádostí ze všech podaných. Díky tomu dojde k významnému rozšíření indikací, na něž lze předepsat biosimilární léčiva. Aby byl jejich přínos bezprostřední, je nezbytné uvádět takové přípravky na trh co nejdříve po udělení registrace a informovat dotčené odborníky o přínosech jejich preskripce.

# Bibliografie

- [1] Evropská komise. *Pharmaceutical Strategy for Europe*. Evropská komise, 2020, s. 34.
- [2] Lüllmann Heinz a et al. *Barevný atlas farmakologie*. 5. vydání. Grada Publishing, 2020. ISBN: 978-80-271-2271-4.
- [3] §15 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.
- [4] Stark Derron et al. *Pharma supply chains of the future*. EYGM Limited, 2022.
- [5] Shukar Sundus et al. „Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies“. In: *Frontiers in Pharmacology* 12 (čvc. 2021), s. 18. ISSN: 1663-9812.
- [6] Tonia Becker. *Creating a More Resilient Pharmaceutical Supply Chain One Segment at a Time [on-line]*. Čvn. 2022. URL: <https://www.pharmasalmanac.com/articles/creating-a-more-resilient-pharmaceutical-supply-chain-one-segment-at-a-time> (cit. 26.12.2022).
- [7] Evropská léková agentura. *Generic and hybrid medicines | European Medicines Agency [on-line]*. 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines> (cit. 02.01.2023).
- [8] Rieke Alten a Bruce N. Cronstein. „Clinical trial development for biosimilars“. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44 (2015). ISSN: 0049-0172.
- [9] World Health Organization. *Biologicals [on-line]*. 2023. URL: [https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1) (cit. 14.01.2023).
- [10] Nabih A Baeshen et al. „Cell factories for insulin production“. In: *Microb Cell Factories* 13.141 (2014). ISSN: 1475-2859.
- [11] Generics a biosimilars Initiative. *Biologicals dominate Europe’s best sellers [on-line]*. 27. čvn. 2014. URL: <https://gabionline.net/reports/Biologicals-dominate-Europe-s-best-sellers> (cit. 16.01.2023).
- [12] Matěj Mikulič. *Select top selling biotech drugs worldwide in 2021 [on-line]*. Břez. 2022. URL: <https://www.statista.com/statistics/299138/top-selling-biotech-drugs-based-on-revenue/> (cit. 17.01.2023).
- [13] Generics a biosimilars Initiative. *Development of biosimilars [on-line]*. 1. čvc. 2011. URL: <https://gabionline.net/biosimilars/research/Development-of-biosimilars> (cit. 18.01.2023).
- [14] European Medicines Agency. *Biosimilar medicines: marketing authorisation | European Medicines Agency [on-line]*. 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation#4.--post-authorisation-section> (cit. 31.01.2023).
- [15] European Patent Office. *European Patent Guide. Chapter 2 – General: 2.2 Nature and purpose of the European Patent Convention*.
- [16] Deana Ferreri. *In Europe, Secondary Patents Can’t Stop Biosimilars, Study Says [on-line]*. 29. dub. 2020. URL: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/in-europe-secondary-patents-cant-stop-biosimilars-study-says> (cit. 19.01.2023).
- [17] *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance)*. článek 14, odst. 11.

- [18] *SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001*. článek 10, odst. 6.
- [19] Evelin Moorkens et al. „An overview of patents on therapeutic monoclonal antibodies in Europe: are they a hurdle to biosimilar market entry?“ In: *mAbs* 20.1 (19. dub. 2020). ISSN: 1942-0870.
- [20] European Commission. *Supplementary protection certificates for pharmaceutical and plant protection products [on-line]*. 2023. URL: [https://single-market-economy.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/patent-protection-eu/supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-and-plant-protection-products\\_en](https://single-market-economy.europa.eu/industry/strategy/intellectual-property/patent-protection-eu/supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-and-plant-protection-products_en) (cit. 19. 01. 2023).
- [21] Ulrich Storz. „Of patents and patent disputes: The TNF patent files. Part 1: Humira“. In: *Human Antibodies* 25 (2016), s. 1–16. ISSN: 1093-2607.
- [22] World Health Organization. *WHO target product profiles [on-line]*. 2023. URL: 2023-01-21.
- [23] Anurag Rathore a Helen Winkle. „Quality by design for biopharmaceuticals“. In: *Nature Biotechnology* 27.1 (2009), s. 30. ISSN: 1546-1696.
- [24] Arnold G. Vulto a Orlando A Jacquez. „The proces defines the product: what really matters in biosimilar design and production“. In: *Rheumatology* 56 (2017). ISSN: 1462-0324.
- [25] Sarfaraz K. Niazi. „Biosimilars: Harmonizing the Approval Guidelines“. In: *Biologics* 2 (2022), s. 171–195. ISSN: 2673-8449.
- [26] Lynne A. et al. Bui. „Key considerations in the preclinical development of biosimilars“. In: *Drug Discovery Today* 0.0 (dub. 2015). ISSN: 1359-6446.
- [27] Madhusudan P. Dabhole. „Biosimilars: Scale up from R and D to Commercial Stage“. In: *PharmaTutor* ().
- [28] Matthias Brunner et al. „Investigation of the interactions of critical scale-up parameters (pH, pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub>) on CHO batch performance and critical quality attributes“. In: *Bioprocess and Biosystems Engineering* 20.2 (17. říj. 2016), s. 251–263. ISSN: 1615-7605.
- [29] *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union [on-line]*. *EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. URL: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2018\\_annex2\\_en.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2018_annex2_en.pdf) (cit. 25. 01. 2023).
- [30] European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. 1. čvn. 2015.
- [31] European Medicines Agency. *GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE PHARMACOKINETICS OF THERAPEUTIC PROTEINS*.
- [32] European Medicines Agency. *European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications*. 19. srp. 2019.
- [33] Dan-in Jang et al. „The Role of Tumor Necrosis Factor (TNF) in Autoimmune Disease and Current TNF Inhibitors in Therapeutics“. In: *International Journal of Molecular Sciences* 22.5 (). ISSN: 1422-0067.
- [34] *Imraldi, INN-adalimumab. PŘÍLOHA I SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_cs.pdf).
- [35] James Cheng-Chung Wei et al. „Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial“. In: *Frontiers in Medicine* 7 (30. říj. 2020). ISSN: 2296-858X.

- [36] *Benepali, INN-etanercept. PŘÍLOHA I SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_cs.pdf).
- [37] J. D. Doecke. „Infliximab vs. adalimumab in Crohn’s disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study“. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 45.4 (ún. 2017). ISSN: 1365-2036.
- [38] A. C. Q. de Vries et al. „A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study“. In: *British Journal of Dermatology* 176.3 (17. ún. 2017), s. 624–633. ISSN: 1365-2133.
- [39] *Remsima, INN-infliximab. PŘÍLOHA I SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information_cs.pdf).
- [40] George J. Weiner. „Rituximab: mechanism of action“. In: *Seminars in Hematology* 47.2 (), s. 115–123. ISSN: 0037-1963.
- [41] *Rixathon, INN-rituximab. PŘÍLOHA I SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU*. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_cs.pdf).
- [42] Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Katalog otevřených dat | Otevřená data [on-line]*. 21. břez. 2022. URL: <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/dodavky-lecivych-pripravku> (cit. 07. 02. 2023).
- [43] Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Seznam léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění [on-line]*. 2023. URL: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> (cit. 24. 03. 2023).
- [44] *Rozhodnutí ve správním řízení o hloubkové revizi systému maximálních cen léčivých přípravků*. URL: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=499775101> (cit. 15. 05. 2023).