Biosimilars – terapeutická hodnota, regulační aspekty, role farmaceuta

Petr Horák
Nemocniční lékárna FN Motol, Praha

Biologická léčiva jsou ze své povahy komplexnější než léčiva chemická. Na jejich kvalitě a bezpečnosti se kromě primární struktury podílí i struktura sekundární a terciární, posttranslační změny, biologické, imunochemické a fyzikálně-chemické vlastnosti. Vzhledem k této komplexnosti je v podstatě vyloučeno, aby „kopie" originálních léčiv po vypršení jejich patentové ochrany byly strukturálně totožné s originálem. Proto byl vypracován princip biosimilarity, a to na základě komparability a extrapolace indikací. Ty vychází z již dříve používaných postupů, které se aplikovaly např. při změně výroby přípravku. V rámci EU je regulace schvalování a používání biosimilars dvoustupňová – registrace je v rukou Evropské lékové agentury, na úrovni národní potom otázka cen a úhrad a jejich zaměnitelnosti. V rámci regulace registrace jednotlivých přípravků jsou důležitou součástí předpisy upravující možnosti extrapolace dat mezi jednotlivými indikacemi, stanovení kritických kvalitativních parametrů pro posouzení komparability atd. Oproti původní rezervovanosti odborné komunity vůči extrapolaci je na základě nových dat o bezpečnosti nyní princip extrapolace šířeji akceptován. Klíčovou rolí farmaceuta je v každém případě fungovat jako klíčový odborník v edukaci a konzultační činnosti i při optimalizaci lékové politiky.

Klíčová slova: biologické léčivé přípravky, biosimilars, registrace, Evropská léková agentura, zaměnitelnost léčiv, extrapolace, farmaceut.

Biosimilars – therapeutic value, regulation, the role of pharmacists

The biologic drugs are naturally more complex than drugs of chemical origin. Their efficacy, quality and safety are influenced by their primary, secondary and tertiary structure, post-translational changes, biologic, immuno-chemical and physico-chemical characteristics. Due to this complexity, it is impossible to develop an exact copy of original drug with expired patent. Therefore, a biosimilarity concept was developed, with the comparability exercise and extrapolation of indications, using previously known approaches applied i.a. after the change of manufacturing process of the original biologic products. There are two levels of regulation of biosimilars within the EU: authorisation process is performed by European Medicines Agency, while pricing, reimbursement, prescribing and interchangeability are dealt on national level.
Guidelines setting up the criteria for possibilities of extrapolation and critical qualitative criteria for the comparability exercise are important parts of the authorisation regulation and processes. After the initial reservations, the concept of extrapolations is now being accepted by the professional healthcare community more widely.
In any case, pharmacists should play a key role in education, counselling and medicines optimisation processes in area of biologics.

Key words: biologics, biosimilars, marketing authorisation, European Medicines Agency, interchangeability, extrapolation, pharmacists.

Úvod

Používání léčiv biologického původu provází lidstvo od nepaměti. Teprve ve dvacátém století se rozvinuly techniky čištění, separace, a především produkce léčiv proteinové povahy pomocí rekombinantní DNA technologie, umožňující vznik léčiv definovaného a stálého složení. Zprvu se jednalo zejména o relativně jednodušší proteiny či polypeptidy hormonální povahy (inzulin, somatotropin), později i látky složitější, popřípadě nativně se vůbec nevyskytující, jako chimérické monoklonální protilátky. V posledních dekádách 20. století bylo relativně běžné, že vedle sebe existovaly produkty různých firem s jednou účinnou látkou, které ovšem byly vyvíjeny separátně a jednalo se o látky strukturálně shodné s nativně se vyskytujícími (opět jako příklad může posloužit humánní in-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Petr Horák, horak@h-ph.eu
Nemocniční lékárna FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2019; 15(1): 8–11
Článek přijat redakcí: 16. 8. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2018

zulin nebo růstový hormon), jejichž strukturu nelze patentovat.

Na konci 20. století bylo zřejmé, že blížící se konec patentové ochrany některých biologických léčiv spolu s rychlým rozvojem technologií přináší potřebu legislativní regulace vstupu kopií originálních biologických léčiv na trh. V rámci EU byla příslušná legislativa a související guidelines Evropské lékové agentury připraveny po roce 2000 a v roce 2006 byla schválena novela Směrnice 2001/83/ES a Nařízení EK 726/2004, poskytující základní legislativní rámec konceptu biosimilars v Evropském hospodářském prostoru (EHS) (1). V době psaní tohoto článku bylo v EU registrováno 45 biosimilárních přípravků (2).

Regulační aspekty

Legislativní úprava

Legislativní úprava biosimilars má v zásadě dvě roviny – na centrální evropské úrovni se řeší především otázka jejich registrace a souvisejících nároků na jakost, bezpečnost, účinnost, druh a objem potřebné dokumentace, farmakovigilanci apod. Na úrovni národních států je pak řešena zejména otázka jejich cen a úhrad, ale také otázka jejich preskripce, a tedy i zaměnitelnosti s originálním léčivým přípravkem nebo vzájemně mezi sebou.

Evropská legislativa (Směrnice 2001/83/ES) definuje biologický léčivý přípravek jako *„přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole."* Dále definuje biosimilars *„jako biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému přípravku"* a určuje, že pro registraci biosimilars je třeba dodat také výsledky předklinických a klinických zkoušek v rozsahu daném charakterem léčivého přípravku. Tato kritéria a konkrétní postupy potom určuje Evropská léková agentura (EMA) cestou své Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) (3).

Důvody pro jiná, přísnější pravidla pro registraci biosimilars oproti generickým léčivům vyplývají ze samotného charakteru biologik. Biologická léčiva se vyznačují výrazně vyšší strukturální složitostí než naprostá většina chemických léčiv. Kromě primární, sekundární a terciární struktury proteinu hraje roli také například glykosylace proteinového řetězce. Finální struktura produktu je mj. závislá na výrobním procesu, buněčné linii, na níž je léčivo vyráběno. Vzhledem ke komplexnosti struktury léčiva a výrobního procesu i přirozené variabilitě není možné dosáhnout přesné replikace struktury daného léčiva (1).

Biosimilární přípravek registrovaný na území EU musí splňovat několik základních kritérií:

- Léčivo je vysoce podobné jinému biologickému léčivu, které je již registrováno v EU. Tato podobnost spočívá ve velmi blízkých fyzikálních, chemických a biologických vlastnostech daného léčiva. Malé odchylky nemající vliv na klinický efekt léčiva jsou přípustné.
- Nesmí se vyskytovat žádné zásadní odchylky v klinickém efektu (a to ani ve smyslu vyšší aktivity).
- Variabilita daného léčiva v rámci výroby se musí (podobně jako u originálních léčiv) držet ve striktně určeném limitu.
- Pochopitelně pro výrobu biosimilars platí stejné kvalitativní požadavky jako na jiná léčiva (1).

V regulatorním kontextu je třeba také připomenout, že výše zmíněné definice platí na území EU a nemusí být stejně aplikovány v jiných částech světa.

Comparability exercise

Stanovení výše uvedené „vysoké podobnosti" (a tím také určení, zda vůbec na potenciální nové léčivo pohlížet jako na biosimilární přípravek) je založeno na tzv. Comparability exercise. Tento koncept byl původně vyvinut pro sledování případných změn ve vlastnostech biologických léčivých přípravků po provedené změně výrobního postupu. K těm může během životního cyklu konkrétního léčiva docházet relativně často, a to z různých důvodů, např. zefektivnění výroby, rozšíření jejího objemu či nových nařízení v oblasti kvality. Lze říci, že po několika letech výroby již může být aktuální verze daného léčiva do určité míry odlišná od původně schváleného léčiva. Comparability exercise má tedy za cíl ověřit, že vlastnosti přípravku (kvalita, bezpečnost a účinnost) se po této změně nezmění. Je založena na identifikaci možných odchylek, porovnání rozdílů v produktu před a po výrobní změně a posouzení všech relevantních dat o případném dopadu těchto odchylek. Přitom se využívají známé kvalitativní charakteristiky mající vliv na kvalitu, účinnost a bezpečnost, jako např. samotný výrobní proces, vazba a afinita k receptoru, fyzikálně chemické parametry, imunochemické parametry aj. (4, 5). Podobně se Comparability exercise používá pro stanovení dostatečné míry shody mezi originálním přípravkem a potenciálním biosimilárním přípravkem. Základem tohoto posouzení jsou fyzikálně chemické vlastnosti, funkční charakteristiky molekul, jako struktura, glykosylace a jiné posttranslační změny, kupř. fosforylace, vazba na receptory a biologická aktivita (6).

To, že se přirozená variabilita vyskytuje i mezi jednotlivými šaržemi konkrétního léčivého přípravku, aniž by to mělo dopad na klinický efekt daného přípravku, je známo, a dokazují to i nezávislé studie (7).

Extrapolace

Jednou z diskutovaných oblastí v rámci schvalování nových biosimilars je využívání extrapolací pro jednotlivé indikace daného přípravku. Pokud je splněna podmínka biosimilarity (na základě výše popsaného ověření komparability), a klinickým hodnocením je ověřena srovnatelná bezpečnost a účinnost pro jednu indikaci, samozřejmě včetně kvalitativního profilu, je možné tato data extrapolovat i na ostatní indikace originálního přípravku. Při tom je ale třeba brát do úvahy případné odlišnosti např. v mechanismu účinku či případné specifické aspekty bezpečnosti léčiva u každé jednotlivé indikace. V každém případě není extrapolace automatický proces, vždy je podložena *in vitro* studiemi mající za cíl posoudit všechny možné mechanismy účinku (1). Jde tedy o vědecký postup, jehož cílem je zabránit zbytečné duplikaci prováděných klinických studií. Používá přitom všech dostupných laboratorních, předklinických i klinických dat. Jako příklad lze uvést extrapolaci indikací biosimilárního infliximabu. U něho byla provedena klinická hodnocení pro revmatoidní artritidu a ankylozující spondylitidu. Na základě těchto studií byla biosimilárnímu infliximabu přiznána kompletní škála indikací, a to včetně indikací v gastroenterologii (8).

V rámci Evropské unie stanoví guidelines pro možnost extrapolace EMA, a to pro každou léčivou látku zvlášť. Zůstaneme-li u příkladu infliximabu, pro posouzení možnosti extrapolace byla posuzována například tato data:

- Hlavním mechanismem účinku infliximabu je jeho vazba na solubilní a membránový tumor nekrotizující faktor α (TNFα). Byla prokázána stejná schopnost vazby biosimilárního a originálního přípravku. Vedle toho se na účinku infliximabu může podílet i Fc fragment této protilátky, a to zejména mechanismy cytotoxicity závislé na komplementu nebo buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)).
- Rozsáhlé analytické testy potvrdily vysokou fyzikálně-chemickou a strukturální podobnost, s výjimkou zastoupení afukosylovaných forem. Tyto formy jsou spojovány s vyšší afinitou molekuly k FcgRIIIa receptoru, který se vyskytuje na řadě buněk imunitního systému. Byla prokázána obdobná vaznost originálního i biosimilárního přípravku, s výjimkou FcgRIIIa/b. To by mělo vést k nižší ADCC, nicméně tento rozdíl se nepotvrdil po přidání séra k navození podmínek bližším fyziologickým procesům.
- Byly provedeny testy, které demonstrovaly podobný efekt na inhibici účinku TNFα na epiteliální buňky – tento efekt hraje roli v patofyziologii Crohnovy choroby.
- V testech na liniích střevních buněk byl prokázán obdobný efekt na indukci regulačních M2 makrofágů – tato indukce je považována za jeden z mechanismů účinku infliximabu u idiopatických střevních zánětů. M2 makrofágy redukují proliferaci T-buněk a tím vedou k hojení mukózy.
- Byla posouzena data z farmakokinetické studie u pacientů s ankylozující spondylitidou, prokazující bioekvivalenci obou přípravků a data o účinnosti a bezpečnosti z velké randomizované, kontrolované studie u pacientů s revmatoidní artritidou (9, 10).

Extrapolace je tedy velkým množstvím dat podložený proces, přesto dodnes u některých odborníků vyvolává obavy a pochybnosti.

I přes výše zmíněná data trvaly pochybnosti o možnosti používat biosimilární infliximab u gastroenterologických pacientů. Například European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ve svém Position Paper z roku 2013 zpochybňovala princip extrapolace a volala po provedení klinických hodnocení přímo u gastroenterologických pacientů (11). Tento postoj ovšem po získání reálných zkušeností (12) a na základě studií porovnávajících například imunogenicitu originálního a biosimilárního přípravku později přehodnotila (13). Vstřícně se k biosimilars staví i např. Americká společnost klinické onkologie (ASCO) (14). I přes tento posun ve vnímání biosimilars v rámci odborných společností se ukazuje, že míra znalostí o biosimilars a principech jejich schvalování mezi zdravotníky v terénu stále není optimální (15). Faktem nicméně je, že podobně jako Comparability exercise není extrapolace indikací něčím novým či specifickým pouze pro oblast biosimilars. Používá se podobně také u např. léčivých přípravků se změněnou lékovou formou a aplikační cestou. Příkladem může být subkutánní bevacizumab, u něhož je na rozdíl od formy intravenózní přidána hyaluronidáza. Výsledný léčivý přípravek tedy obsahuje navíc další látku proteinové povahy, přesto byl u něj bez problémů uplatněn princip extrapolace indikací (9).

Jak již bylo zmíněno, extrapolace není automatická a Evropská léková agentura bere do úvahy celou řadu kritérií ovlivňujících možnost jejího použití a určuje, jaké množství dat je potřeba k registraci předložit. Těmito kritérii jsou například komplexnost molekuly a jejího mechanismu účinku (v tomto případě je větší potřeba provádět standardní klinická hodnocení s klinickými endpointy), její známá imunogenicita, tj. schopnost indukovat tvorbu protilátek, bezpečnostní profil originálního léčiva, či dostupnost známých farmakodynamických endpointů, s dobrou korelací s klinickým účinkem léčiva (1).

Terapeutická hodnota

Biologická léčiva představují značný přínos, a v řadě případů skutečný průlom v léčbě řady zejména chronických onemocnění. Zásadně zlepšují kvalitu života pacientů, prodlužují délku života nebo vedou k úplnému vyléčení. Cenou za tyto léčebné úspěchy je zásadní ekonomické zatížení zdravotních systémů, které je obvykle o to větší, oč je léčba úspěšnější (používá se u většího množství pacientů, po delší dobu atd.). Náklady na biologická léčiva se v globálním měřítku mezi lety 2007 a 2017 více než zdvojnásobily ze 106 na 221 miliard amerických dolarů (16).

Biosimilární léčiva ze své podstaty nemohou nést inovativní potenciál originálních léčivých přípravků, na druhou stranu mohou být (a jsou) podstatným faktorem přinášejícím lepší dostupnost moderní biologické léčby pacientům. V České republice, která na zdravotnictví vydává jen asi 2/3 průměru zemí OECD (17), je tato skutečnost velmi významná. Lze to dobře ilustrovat na příkladu anti-TNFα léčiv – před vstupem biosimilárních léčivých přípravků do této skupiny byla u nás spotřeba anti-TNFα asi čtvrtinová ve srovnání se Švédskem, a poloviční ve srovnání se Slovenskem. Ukazuje se, že již vstup jednoho biosimilárního přípravku do farmakoteraputické skupiny vede k úsporám, a tedy potenciálu nabídnout biologickou léčbu většímu počtu pacientů (18).

Provedené modelace ukazují potenciál úspory spojené s používáním biosimilars v tzv. zemích EU-5 (Velká Británie, Španělsko, Německo, Francie a Itálie) a USA do roku 2020 u 8 ekonomicky nejvýznamnějších molekul ve výši 100 miliard eur (19). Možná ještě výmluvnější je vyjádření takových úspor přímo na počet pacientů potenciálně léčených navíc. Projekce modelované v souvislosti se vstupem biosimilárního infliximabu ukazovaly, že například v Německu, při očekávaném poklesu ceny o 30 %, by bylo možné ročně léčit o 2 602 pacientů více, v Belgii (očekávaný pokles o 10 %) o 250 více než před vstupem biosimilárního přípravku na trh (20). Studie provedená ve Francii ukazuje, že při záměně léčby z originálního na biosimilární infliximab by se ušetřilo více než 13 mil. eur a bylo by možné léčit o 1 141 pacientů více (21).

Tyto studie jasně indikují potenciál biosimilars zpřístupnit moderní léčbu většímu počtu pacientů. Je ale třeba se také zaměřit na mechanismy, jakými je možno úspor docílit. Ukazuje se, že je v zásadě 5 hlavních kroků, jak je možné úspor docílit:

- Umožnit záměnu na úrovni lékárny.
- Přímé a automatické snížení ceny a úhrady za danou molekulu při vstupu biosimilars.
- Použití tendrů na různých úrovních k přímé cenové kompetici.
- Využití pobídek pro upřednostnění cenově výhodnějších variant.
- Podpora trhu ve smyslu podpory farmakovigilance, sbírání a vyhodnocování dat z reálného využití biosimilars, financování studií, které by dodaly potřebnou evidenci o zaměnitelnosti atd. (22).

Z výčtu je patrné, že některé z výše uvedených možností se mohou významně potencovat. Kupříkladu je-li proaktivně podporován sběr statistických dat, která mohou přispět k průkazu zaměnitelnosti originálního přípravku a biosimi-

lárního, jsou takto získané informace velmi cenné pro případné zadání zakázky. Případné uvolnění, i postupné, kompetence záměny biologických léčiv do kompetence farmaceuta by rovněž znamenalo zvýšení potenciální kompetice.

Velmi dobrým příkladem podpory trhu ve smyslu zajištění dat o možnostech náhrady jednotlivých přípravků poskytuje např. tzv. NOR-SWITCH studie, financovaná norskou vládou. Tato studie přinesla cenná data o možnostech switche z originálního infliximabu na biosimilární (23). Dostupnost údajů o možnostech a bezpečnosti náhrady originálního přípravku biosimilárním se ukázaly jako zásadní pro úspěšné a široké nasazení biosimilárních přípravků. V poslední době bývá na tuto možnost pamatováno již v designu klinických studií sponzorovaných výrobcem biosimilárního přípravku (příkladem může být studie EGALITY s biosimilárním etanerceptem, která ve svém designu obsahovala ramena, v nichž byli pacienti switchováni z originálního přípravku na biosimilární a zpět, a z biosimilárního na originální a zpět) (24).

Zaměnitelnost, role farmaceuta

Z hlediska zaměnitelnosti je třeba rozlišovat dva možné přístupy: tzv. switch, který se děje jako společné rozhodnutí lékaře a pacienta, a substituce, tedy záměna na úrovni lékárny. Jak již bylo výše zmíněno, rozhodnutí, zda a případně za jakých podmínek bude zaměnitelnost biosimilárních a originálních přípravků umožněna, je v EU v kompetenci národních států. Situace je o to komplikovanější, že může nastat několik možností: změna z originálního přípravku na biosimilární a naopak, záměna mezi jednotlivými biosimilars, a případně vícenásobná záměna.

Několik zemí již přijalo cestou svých regulačních autorit oficiální stanoviska podporující záměny biosimilárních přípravků místo originálních (např. Finsko, Nizozemsko, Irsko, Německo) (25). V několika evropských státech je za určitých podmínek umožněna substituce farmaceutem (např. Estonsko, Lotyšsko, Francie, Polsko), tyto podmínky se mezi jednotlivými zeměmi liší (26).

Role farmaceuta v používání biosimilars musí být v každém případě klíčová, a to v roli edukační směrem k pacientům, konzultační směrem k lékařům a čistě expertní v otázce výběru a zajištění léčiv pro pacienty daného zdravotnického zařízení. Z autorovy zkušenosti v době psaní článku vyplývá, že role příslušně edukovaných farmaceutů je klíčová pro optimální lékovou politiku zdravotnického zařízení či např. nastavení správných parametrů pro výběrová řízení, osvětu ve smyslu bezpečnosti používání biosimilars a také ve farmakovigilanci. Roli v tom hraje dostatečná znalost klíčových parametrů a dat k příslušnému léčivu. Jako příklad lze uvést opět infliximab – na trhu jsou 3 biosimilární přípravky, z nichž dva jsou bez váhání zaměnitelné (27), protože jsou produkovány stejným výrobcem, a jde tedy o identickou látku. Znalost dat o bezpečnosti záměny biosimilars a originálních léků, jako u etanerceptu, je zásadní pro konstrukci lékové politiky. Příkladů by se samozřejmě dalo najít více, klíčová role farmaceuta ovšem tkví především ve schopnosti syntézy a správné interpretace informací kvalitativního, předklinického, klinického a regulatorního charakteru, aby tak farmaceut mohl sloužit jako jakýsi „informační hub" pro optimální a bezpečné použití biosimilars (28).

Závěr

Problematika biosimilars je mnohovrstevnatá, nicméně spolu s dobou klinického používání biosimilars postupně roste evidence o jejich bezpečnosti. V dnešní době již existuje o problematice biosimilars velké množství dostupné literatury, a to jak primární, tak monografií na toto téma (29). Vzhledem ke komplexní povaze biologických léčiv jak z pohledu odborného, tak i regulatorního, je nezbytné, aby farmaceuti dobře znali povahu jednotlivých léčiv, ale také další podrobnosti o jejich produkci a kvalitě, sledovali data o bezpečnosti jejich používání a zaměnitelnosti, znali obecné i konkrétní principy extrapolace dat a porovnatelnosti. Jen tak mohou obstát ve své klíčové roli odborníka na léky a přispět svým dílem k zabezpečení bezpečné účinné, ale také dostupné farmakoterapie našim pacientům.

LITERATURA

1. European Medicines Agency, E.C., Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. 2017: London, Brussels.
2. Agency, E.M., European public assessment reports database.
3. Směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2001/83/ES.
4. ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process, E.M. Agency, Editor. 2005.
5. Sullivan PM, DiGrazia LM. Analytic characterization of biosimilars. Am J Health Syst Pharm, 2017. 74(8): 568-579.
6. Agency, E.M., CHMP/437/04 Rev 1: Guideline on similar biological medicinal products, E.M. Agency, Editor. 2015: London.
7. Planinc A, et al. Batch-to-batch N-glycosylation study of infliximab, trastuzumab and bevacizumab, and stability study of bevacizumab. European Journal of Hospital Pharmacy, 2017. 24(5): 286–292.
8. Tesser JR, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. Biologics, 2017. 11: 5–11.
9. Weise M, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood, 2014. 124(22): 3191–3196.
10. Ben-Horin S, et al. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. 14(12): 1685–1696.
11. Danese S, et al. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). J Crohns Colitis, 2013. 7(7): 586–589.
12. Fiorino G, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. Inflamm Bowel Dis, 2017. 23(2): 233–243.
13. Danese S, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. J Crohns Colitis, 2017. 11(1): 26–34.
14. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology. 2018. 36(12): 1260–1265.
15. O,Callaghan J, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. Regul Toxicol Pharmacol, 2017. 88: 252–261.
16. Total global biologics spending from 2002 and 2017. 2018.
17. OECD/EU, Health at a Glance: Europe 2016. 2017, OECD Publishing: Brussels.
18. The Impact of Biosimilar Competition. 2017. p. 31.
19. Aitken M. IMS Institute Biosimilar Report March 2016. 2016.
20. Jha A, et al. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima(R)) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. Adv Ther, 2015. 32(8): 742–756.
21. Beck M, et al. Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? European Journal of Hospital Pharmacy, 2017. 24(2): 85–90.
22. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? Pharmacoeconomics, 2016. 34(6): 609–616.
23. Jørgensen KK, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. 389(10086): 2304–2316.
24. Griffiths CEM, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol, 2017. 176(4): 928–938.
25. Kurki P, et al. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs, 2017. 31(2): 83–91.
26. Moorkens E, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. PLoS One, 2017. 12(12): e0190147.
27. Agency EM. European Public Assessment report - Inflectra. 2013.
28. EAHP position paper biosimilar medicines. European Association of Hospital Pharmacists.
29. Tesař V. Biosimilars. Praha: Mladá fronta, 2017. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4642-8.