

## БИОЛОГИЧНИ, БИОТЕХНОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Доц. А. Стоименова, дФ<sup>1,2</sup> и д-р Л. Антонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра Организация и икономика на фармацията, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет

<sup>2</sup>Изпълнителна Агенция по Лекарствата

## BIOLOGICAL, BIOTECHNOLOGICAL AND BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS

Assoc. Prof. A. Stoimenova, PhD<sup>1</sup>, <sup>2</sup> Dr. L. Antonov, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Organization and Economy of Pharmacy, Faculty of Pharmacy,  
Medical University

<sup>2</sup>Izpalnitelna Medicines Agency

**Резюме.** Настоящата публикация изяснява основните термини, касаещи биологичните и биотехнологични лекарствени продукти, както и популярната напоследък тема за употребата на биоподобни лекарства. Представени са основните характеристики на биологичните лекарства, приложението на биотехнологичните методи за производство на лекарства, както и концепцията за биоподобност. Разгледана е регулацията на биологичните, биотехнологичните и биоподобни лекарствени продукти в ЕС.

**Summary.** The current publication reviews the main terms related to biologicals and biotechnology medicinal products. The use of biosimilars is discussed. The main characteristics of the biological medicinal products, use of biotechnology manufacturing methods in the production of medicines as well as the biosimilarity concept are presented. The regulation of biologicals, biotechnology medicines and biosimilars in the EU is reviewed.

Биологичните лекарства са лекарства на бъдещето. В лечението на много заболявания те показват по-добри дългосрочни резултати и по-малко скъпоструващи нежелани реакции в сравнение с традиционните химически лекарства, както и значителни подобрения в качеството им на живот в дългосрочен план. Около 400 милиона пациенти се лекуват с биологични лекарства, произведени чрез методите на биотехнологията. Не всички биологични лекарства са биотехнологични. След като изтекат изключителните права се разработват “биологично подобни” лекарства, наречени още биоподобни.

„Биологичен лекарствен продукт“ е обобщен термин, отнасящ се към широк спектър от продукти, чиито активни вещества са биологични и са с по-големи по размер и по-сложни от тези на химически синтезираните продукти. Биологичните вещества са произведени или извлечени от биологичен източник (клетки, тъкани, органи или отпадъчни продукти от организъм) и се охарактеризират с биологични изпитвания. Съществуват много активни вещества, като например голяма част от антибиотиците, които са извлечени от биологичен източник, но се характеризират само с физични и химични методи, без използване на биологични

или имунологични методи. Такива лекарствени продукти не се считат за биологични, а за химични продукти. За да се счита за биологичен, един лекарствен продукт трябва да отговаря и на двете по-горни условия. Една средно голяма молекула на биологично вещество е 100 до 1000 пъти по-голяма от молекула на химическо лекарствено вещество.

**Характеристиките и свойствата на биологичните лекарствени вещества, произведени в живи системи са силно зависими от производствения процес.** Следователно, производството и прецизното им характеризиране е по-трудно в сравнение с това на химическите лекарства, съставките на които могат по-лесно да се идентифицират и да бъдат точно възпроизведени. Малки промени в производствения процес на биологичните лекарства могат да доведат до съществени промени в крайния лекарствен продукт, като може да променят тяхната триизмерна структура и профила на безопасност и ефикасност.

Тъй като биологичните лекарства се произвеждат в живи системи, като например микроорганизми или клетъчни линии, тяхната структура и характеристики са по-променливи в сравнение с традиционните лекарствени продукти, получени чрез химичен синтез и поради това всеки производствен етап трябва да бъде внимателно контролиран. Обикновено при производството на биологични продукти се правят около 250 теста за контрол в процеса на производство, в сравнение с около 50 теста при традиционни химически лекарства. Друга съществена характеристика на биологичните лекарства е, че те имат потенциал да бъдат разпознати от човешкия организъм като чужди и поради това могат да предизвикат желани (при ваксините) или нежелани имунни реакции, дължащи се на техния състав и на големия размер на молекулата им. Повечето от предизвиканите от биологични лекарства имунни реакции са леки и не оказват отрицателни ефекти върху пациента.

Молекулата на биологичното лекарство обикновено е протеин съставен от една или няколко вериги с по няколко стотин аминокиселини в рамките на комплексна триизмерна структура. Тъй като протеините се смилат от организмите, когато се приемат перорално, обикновено биологичните лекарства трябва да се прилагат чрез инжектиране. Биологичните лекарства са чувствителни на температурни промени и се съхраняват при хладилни условия.

Директива 2001/83/ЕС и Наредба № 27 на МЗ определят следните категории биологични лекарствени продукти:

- имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, получени от човешка кръв или от човешка плазма (ваксини, токсини, серуми, токсини за тестове, алергенни продукти, албумин, кръвосъсирващи фактори, еритропоетин и др.);

- лекарствени продукти, обхванати от точка 1 на приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г., утвърждаващ процедури на Общността за разрешаване на и контрол върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и поставяващ създаването на Европейска агенция по лекарствата;

- лекарствени продукти за модерна терапия, включени в приложение № 8.

**Някои биологични продукти са произведени чрез биотехнологични процеси.** Приложение-то към Регламент (ЕО) № 726/2004 определя биотехнологични лекарствени продукти, разработени чрез някой от следните биотехнологични процеси: рекомбинантна ДНК технология; контролирана експресия на гени, кодиращи биологично активни протеини в прокариоти и еукариоти, включително трансформирани клетки на бозайници и методи за производство на хибриди и моноклонални антитела.

Биотехнологични процеси се използват не само при производството на лекарствени продукти по Регламент (ЕО) № 726/2004. Много от ваксините и продуктите за модерна терапия, например, се произвеждат с помощта на съвременните биотехнологии. Изходните вещества за почти всички широко разпространени пеницилинови и цефалоспоринови антибиотици също се произвеждат чрез биотехнологии, въпреки че тези продукти са типични нискомолекулни химични продукти, чието производство включва и етапи на чисто химичен синтез. Поради широкото разпространение на биотехнологиите границата между традиционните биологични продукти и биотехнологичните продукти все повече се заличава. При някои класове биологични продукти, като например инсулини, традиционно получавани чрез извличане от животински или човешки тъкани и пречистване, получените по биотехнологичен път (чрез рекомбинантна ДНК технология) вече преобладават. Тъй като определянето на даден лекарствен продукт като биологичен

или химичен има значение за начина на регулация, Координационната група за процедура на взаимно признаване и децентрализирана процедура (CMDh) е съставила списък на биологични активни вещества и биологични лекарствени продукти, които не принадлежат към по-горните категории, определени в настоящото законодателство, но отговарят на правната дефиниция за биологичен лекарствен продукт

#### **СПЕЦИФИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ РЕГУЛАЦИЯТА НА БИОЛОГИЧЕСКИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В основни линии, регулацията на биологичните лекарства не е много по-различна от тази на химичните лекарства. Биологичните лекарства се разрешават по същите процедури: национална, процедура на взаимно признаване, децентрализирана процедура и централизирана процедура. Етапите по процедурите на разрешаване, подновяването на разрешенията за употреба, промените в разрешенията за употреба и сроковете за тези процедури са едни и същи при химични и биологични лекарства. Форматите и съдържанието на документацията като лекарствени досиета, продуктова информация, заявлението и приложените към него документи, подавана от фирмите, също са подобни. Досиетата на биологичните лекарства се състоят от същите модули, както тези на химичните лекарства. Оценката на лекарствената документация се основава на законови разпоредби и ръководства, до голяма степен общи за биологични и химични лекарства. Това се отнася в по-голяма за клиничната и предклиничната документация (Модули 5 и 4 от досието, документацията по фармакологична безопасност, документацията при оценката на клиничните проучвания). При оценката на качеството (Модул 3) има повече различия, които се дължат на различното естество на биологичните и химичните лекарства и разликите в методите на тяхното производство и характеризирание.

#### **ОРГАНИЗАЦИОННИ АСПЕКТИ НА РЕГУЛАЦИЯТА НА БИОЛОГИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕС И БЪЛГАРИЯ**

Основното звено на лекарствената регулация в ЕС е Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), която, обаче не е самостоятелна единица. ЕМА е тясно свързана в Европейската мрежа за лекарствена регулация, в която влизат всички лекарствени

агенции на страните-членки на ЕС плюс тези на Норвегия, Исландия и Лихтенщайн и Европейската Комисия чрез Европейския директорат по качество на лекарствата (EDQM) като последният е отговорен за всички дейности свързани с Европейската фармакопея.

Специализираните оценки на лекарствените продукти в ЕМА се извършват от експерти от лекарствените агенции на страните-членки, които са организирани в комиси и работни групи. Качеството на биологичните лекарствени продукти (Модул 3) се оценява от Биологичната работна група (BWP), а клиничните и предклинични данни (Модули 5 и 4) се оценяват заедно с химичните лекарства в Комисията по човешки лекарствени продукти (CHMP). За ваксините, кръвните продукти и биологично-подобните лекарства съществуват специализирани работни групи, съответно Работна група за ваксини (VWP), Работна група за кръвни продукти (BPWP) и Работна група за биологично-подобни продукти (BMWP). Документацията по лекарствена безопасност (ПДБ и ПУР) се оценява заедно с химичните лекарства в Комисията за оценка на риска по лекарствена безопасност (PRAC).

BWP е създадена през 1986 г. Групата е присъствена със срещи в ЕМА 11 пъти в годината. В нея се разглеждат аспекти на качеството, свързани с биологични и биотехнологични лекарствени продукти (включително биологично-подобни).

BMWP е основана през 2005 г. с присъствени срещи 3 пъти годишно. Отговаря за всички аспекти на биологично-подобните продукти, включително предклиничните и клиничните данни, съпоставимост и имуногенност за всички биологични продукти (не само биологично-подобните).

Дейността на BWP и BMWP, както и тази на другите групи, включва международно сътрудничество с други регулаторни органи, поддържане на контакт със заинтересованите страни (например информационни срещи с индустрията), организиране на семинари и обучения (например семинари за биологично подобни моноклонални антитела, за имуногенност, обучения за оценители).

Биологичните лекарствени продукти оценявани от ЕМА включват тези, определени в приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 (регламентиращ създаването на ЕМА), но също и широк спектър от допълнителни биологични /биотехнологични продукти: лекарства, получени от биотехнологии и други високотехнологични процеси

(включително биологично подобни); лекарства за модерни терапии; лекарства, предназначени за лечение на HIV/СПИН, рак, диабет, невродегенеративни заболявания, автоимунни и други имунни нарушения и вирусни заболявания; някои лекарства сираци, предназначени за лечение на редки заболявания.

ЕМА извършва оценката по разрешаване за употреба по т. нар. централизирана процедура, която включва следните фази: предварителна фаза включваща определяне на докладчик и съдокладчик (те са експерти от лекарствените агенции на две различни страни-членки) и научна консултация; след подаването на ден 1 започва фазата на първична оценка, в която на ден 80 докладчикът и съдокладчикът изработват предварителни оценъчни доклади, които се обсъждат в съответната работна група, съставя се списък с въпроси и се представя на заявителя на ден 120; следва спиране на часовника за определен период, в който ПРУ да отговори на въпросите; от ден 121 до ден 210 е фазата на вторична оценка, на която се оценяват отговорите на ПРУ и производителите чрез повторно разглеждане в работната група; на ден 210 се изготвя окончателното мнение или решение; крайната фаза е след издаване на разрешението за употреба и включва процедури по лекарствена безопасност, промени, разширявания на обхвата и подновявания, всяка от които има определени фази и срокове.

Оценката при всички тези процедури се извършва изцяло от експерти-оценители, които са на щат в националните лекарствени агенции на страните-членки. Служителите на щат в ЕМА осъществяват само координиращи функции и валидиране на документацията.

В ИАЛ, биологичните лекарствени продукти се оценяват по национални и международни (по взаимно признаване и децентрализирани) процедури. При международните процедури ПРУ определя референтна страна: национална агенция на страна-членка, която координира процедурата и изготвя оценъчните доклади (предварителен и краен). Останалите страни, включени в процедурата са засегнати страни; те валидират документацията, подадена в техните агенции и изпращат чрез специализиран софтуер и мрежа писмени становища и коментари на всички фази на процедурата. Фазите и сроковете на международните процедури и начинът на тяхното изпълнение са описани и ре-

гламентирани в специализирани ръководства, съставени от CMDh и публикувани на интернет страницата на тази комисия. На ежемесечни сесии на CMDh делегатите от всички национални агенции на страни-членки плюс Норвегия, Исландия и Лихтенщайн обсъждат въпроси, свързани с международни процедури и гласуват по случаите на арбитражни процедури.

При националните процедури цялостната оценка и координация се извършва от ИАЛ на всички фази: валидиране, оценка и издаване на решение, с изключение на случаите при които продуктът е включен в т. нар. процедура по поделене на работа, която е подобна на международните процедури, с малки особености регламентирани в специални ръководства на CMDh.

### БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Биоподобен продукт е определен вид биологичен лекарствен продукт произведен от производител, различен от този, който произвежда оригиналния продукт. Биологичните продукти са значително по-сложни и по-трудни за копиране. Следователно, производителите, които се опитват да възпроизведат оригиналния продукт не може да гарантират, че тяхната версия е точно идентична с оригиналната версия. На първо място това е така, защото производителят няма достъп до молекулната и клетъчната банка на оригиналния продукт. Освен това, производствените процеси не могат да бъдат напълно уеднаквени. Така, разработеният впоследствие биологичен продукт е „подобен“, но не точно същият като оригинала, оттук и терминът „биоподобен“.

Рискът за потребителя и съответно проблемите при регулацията на биоподобните, е, че различни производители може да произвеждат продукти с малки различия помежду им и следователно те не могат да гарантират, че тяхната биоподобна версия на лекарството е точно толкова безопасна и ефикасна като оригиналната версия. **Именно поради тази причина биоподобните имат отделна регулаторна пътека.**

Европейският съюз е първият регион в света, в който е създадена правна рамка и регулаторна пътека за “подобни биологични лекарствени продукти”, по-често наричани „биоподобни“. Регулаторната рамка на ЕС послужи за пример на много страни по света, като Австралия, Канада, Япония, Турция, Сингапур, Южна Африка, Тайван, САЩ

и т.н., както и на Световната здравна организация (СЗО). Концепцията за „подобен лекарствен продукт“ е приета във фармацевтичното законодателство на ЕС през 2004 г. и влиза в сила през 2005 г. Първото биоподобно лекарство е одобрена от Европейската комисия през 2006 г.

През 2012 г. ЕМА включи дефиниция на „биоподобен“ лекарствен продукт в процедурно ръководство „Процедурни съвети за заявителите по централизираната процедура за подобен биологичен лекарствен продукт“: „Подобен биологичен лекарствен продукт, известен също като „биоподобен“, е продукт, който е подобен на друго биологично лекарство, което вече е било разрешено, така наречен „референтен лекарствен продукт“. Активното вещество на биоподобно лекарство е известно биологично активно вещество и подобно на това на референтния лекарствен продукт. Подобен биологичен лекарствен продукт и неговия референтен лекарствен продукт се очаква да имат същия профил на безопасност и ефикасност и обикновено се използват за лечение на същите показания.“ Референтният лекарствен продукт, на който се позовава заявлението за разрешение за употреба на биоподобен лекарствен продукт, „е лекарствен продукт, за който е предоставено разрешение за употреба от държава-членка или от Европейската комисия въз основа на пълно досие, т.е. с представяне на данни за качество, предклинични и клинични данни“ и в съответствие с разпоредби, приложими за оригинални лекарствени продукти.

### Съпоставимост и биоподобност

Съпоставимостта между референтния и биоподобния лекарствени продукти е основен принцип при разработката на биоподобните лекарства. Научната концепция за „съпоставимост“ е добре установена. Научните принципи, залегнали в изследването за съпоставимост на промени в процеса на производство на даден биологичен лекарствен продукт и за разработката на биоподобен лекарствен продукт са едни и същи. Въпреки това, изискванията към данните за биоподобните лекарства са по-високи, отколкото когато се оценява промяната в процеса за един и същ продукт.

Трябва да се отбележи, че изследвания за съпоставимост се изискват и за оригинални биологични лекарствени продукти, когато се правят промени в производствения процес. В действителност, такива промени се въвеждат често през жизнения

цикъл на продукта (например, за подобряване на качеството или за увеличаване на добива на продукта). В резултат на това, качествения профила на биологичния продукт може да се развива през неговия жизнен цикъл, но все пак ще бъде считан за съпоставим с продукта преди са направени промените, доколкото съответното въздействие върху безопасността и ефикасността се изключва с достатъчна достоверност.

В случая с биоподобните, обаче, въздействията върху безопасността и ефикасността никога не се изключват без клинични проучвания, защото поради напълно независимите производствени процеси може да се очакват известни различия между биоподобния и референтния продукт и потенциалното въздействие на тези различия в безопасността и ефикасността не може да бъдат предсказани само с аналитична оценка.

„Биоподобност“ е регулаторен термин, използван в ЕС, за да се обозначи съпоставимост между биоподобен и неговият референтен лекарствен продукт. Разрешението за употреба на биоподобен лекарствен продукт се базира на регулаторна оценка, че заявителят е доказал сходство на продукта към референтен лекарствен продукт чрез средствата, посочени в научните ръководства на CHMP/ЕМА относно биоподобните лекарства.

Биологичните лекарства често се използват за повече от едно терапевтично показание. Екстраполането на клинични данни за ефикасност и безопасност върху други показания на референтното лекарство, които не са специално проучени време на клиничното разработване на биоподобното лекарство е възможно въз основа на цялостните доказателства за съпоставимост, предоставени от изследването за съпоставимост и допълнени с подходяща научна обосновка. Това включва най-малко едно клинично проучване на популацията на най-чувствителните пациенти като се измерват най-чувствителните клинични показатели.

Ако основното доказателство за съпоставимост се основава на фармакодинамични данни и различни механизми на действие са от значение за заявените показания (или това не е сигурно), тогава заявителите трябва да предоставят съответните данни в подкрепа на екстраполацията на всички заявени клинични показания. Заявителите за биоподобни лекарствени продукти трябва да подкрепят тези екстраполации с обширно обсъждане на съществуващата литература, включително участието на съответните антигенни рецептори и механизмите на действие.



Едва след като се постигне съпоставимост на качеството, предклиничните и клиничните данни, новият лекарствен продукт се приема като биоподобен и за него е обосновано кръстосаното позоваване на клиничните данни, получени чрез богатия опит на референтния продукт. Това е описано в съответната научна литература и в публично достъпните документи на регулаторните органи. Дали екстраполация на множествени показания е приемлива или не, се решава за всеки отделен случай от СНМР/ЕМА.

### РЪКОВОДСТВА НА ЕМА ЗА БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВА

ЕМА е разработила общи и специфични за класове продукти научни ръководства относно биоподобните лекарства, като по този начин осигурява стабилен регулаторен процес, в който да бъде в състояние да предостави разрешенията за употреба на биоподобните лекарства. Тези ръководства се ревизират редовно, за да се отрази опита, натрупан при заявленията и одобренията на биоподобните, и да се вземе предвид развитието на науката и технологиите. В допълнение, редица други научни ръководства се отнасят и за биоподобните лекарства, като например ръководствата за имуногенност и съпоставимост. Всички тези ръководства са публикувани на отделна страница за биоподобни лекарства на интернет страницата на ЕМА.

Регулаторната рамка, изложена в ръководствата на ЕМА за биоподобни лекарства, се основава на няколко основни компонента. Първият от тях е идеята за „референтен продукт.“ Референтният продукт, по същество, е „пионер“ или маркови версия на биологичен продукт, с която биоподобният продукт ще се състезава на пазара и като такава, тя трябва вече се разрешена /одобрена в ЕС. Давайки като пример за референтен продукт интерферон  $\alpha$ -2a, ръководството на ЕМА посочва, че подходящо сравнение би било с “референтен лекарствен продукт, включващ като активно вещество интерферон  $\alpha$ -2a“, в противоположност на „лекарствен продукт, съдържащ интерферон  $\alpha$ -2b.“ Също съгласно ръководствата на ЕМА, биоподобният трябва да използва същия референтен продукт като основа за сравнение в областите на качеството, безопасността и ефикасността.

Всяко активно вещество в лекарствата има Международно непатентно име (INN), напр. „ацетилсалицилова киселина“ е INN на активното вещество в „аспирин“, а също и търговско име. В случай на биологично лекарство, INN може да бъде еднакъв или различен с други продукти, направени

от различни производители. Така например, INN за рекомбинантен растежен хормон, е същото (соматропин) за всички растежни хормони, направени от различни оригинални продукти или на техните биоподобни фирми. От друга страна, INN за рекомбинантен човешки еритропоетин е различен за различни оригинални продукти (Епоетин  $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\theta$ ) и може да бъде еднакъв или различен за биоподобните продукти (епоетин  $\alpha$  или  $\zeta$ ).

Ръководствата на ЕМА указват стандартно съобщаване на търговското име, името на производителя и партидният номер за всички нежелани реакции, причинени от биологичните лекарства. Следователно, биологичните лекарства трябва да бъдат предписвани само от тяхното търговско име, а не от тяхното INN, което наименува лекарствата по активното им вещество. Въпреки факта, че може да е възможно активното вещество в различни биологични лекарства да споделят едни и същи INN, пациентите могат да получат различни имуногенни реакции с различни продукти.

Освен това, не всички биологични лекарствени продукти имат същите показания, режими на прилагане, системи на прилагане или профили на нежелани реакции.

Подходът на ЕМА за регулиране на биоподобни е първо те да се разделят на четири категории: 1) биологични продукти, които съдържат биотехнологично-произведени протеини като активни вещества; 2) имунологични продукти като ваксини и алергени; 3) продукти получени от кръв или кръвна плазма и техните рекомбинантни алтернативи; и 4) други биологични лекарствени продукти. Тези категории са описани по-подробно по-долу.

По отношение на биотехнологичните протеини, ЕМА допълнително разделя изискваните предклинични сравнителни анализи на три вида: 1) физико-химични свойства; 2) оценка на биологичната активност; и 3) оценки на чистота и примеси. Като част от физикохимична характеризиране на биоподобните лекарства, ръководството на ЕМА иска ПРУ да предоставят данни за състава (аминокиселинна последователност, молекулно тегло, и т.н.), физични свойства (точка на топене, и т.н.), както и „първична структура структури от по-висок порядък на активното вещество на биоподобния лекарствен продукт.“

При оценяване на биологичната активност на терапевтични протеини, ръководствата на ЕМА са доста общи: „За подходящи се считат биологични

анализи, използващи различни подходи за измерване биологичната активност (т.е. в зависимост от биологичните свойства на продукта).“

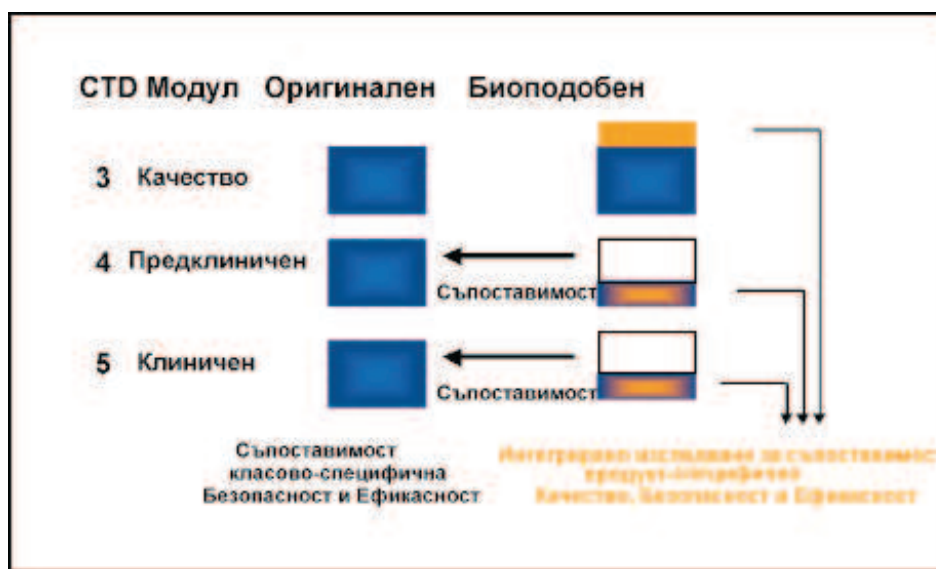
Като се има предвид, че повечето, ако не и всички терапевтични протеини са получени от ферментационни процеси, които произвеждат смеси с определена степен на хетерогенност, измерванията за чистота са предназначени за установяване на границите на варибилност в крайния продукт. Като цяло, ръководствата на ЕМА заявяват, че биоподобният продукт трябва да се изследва, за да се установи какви примеси в продукта и да се сравнят с тези, намерени в референтния продукт „използвайки съвременни технологии“. В допълнение, ръководствата препоръчват производителите да изпитват чистотата на продукта при неблагоприятни условия, които причиняват избирателна деградация, като окисляване или димеризация и да изследват конкретни пътища на разграждане и потенциални пост-транслационни модификации на индивидуалните протеини.

При изследването за съпоставимост следва да бъдат установени количествени граници за биоподобното, където това е възможно. Тези граници се основават главно на измерените обхвати на качествените характеристики на референтния лекарствен продукт и не трябва да бъдат по-широки от обхвата на вариацията на представителни партиди референтен лекарствен продукт. Следва да се обсъди целесъобразността на обхватите, като се има предвид броя изпитвани партиди на референтния лекарствен продукт, изследваните характеристики

на качеството, възрастта на партидите по време на изпитването и използвания метод за изпитване. Може да бъде използван дескриптивен статистически подход за установяване на обхвата на качествените характеристики, ако той е надлежно обоснован. Нивата на приемливост, използвани в изследването за съпоставимост на биоподобен спрямо референтен лекарствен продукт, не съвпадат със спецификацията за освобождаване на партиди.

Ръководствата на ЕМА също разглеждат предклиничните проучвания, включващи използването на животни. Агенцията препоръчва производителите на биоподобни да правят проучвания при видове, „за които се знае, че са уместни“ и да се използват „най-съвременните технологии.“ Производителите трябва да се опитват да разработят проучвания на животни, които изследват фармакодинамични показатели и предклинична токсичност (включително токсико-кинетични измервания) посредством поне едно проучване за токсичност с многократни дози. От друга страна, ръководствата посочват, че има някои рутинни токсикологични изследвания, които няма да се изискват за биоподобните продукти, като такива за безопасност, репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност, освен ако проучванията за токсичност с многократни дози не повдигат въпроси в тези области.

Що се отнася до клиничните проучвания, ръководствата на ЕМА предвиждат производителите на биоподобни трябва да извършват фармакокинетични и фармакодинамични проучвания, последвани от клинични проучвания за ефикасност и безопасност.



Фиг. 1. Съпоставка на съдържанието на досието на оригинален и биоподобен продукт

Относно имунологични продукти като ваксини и алергени, ЕМА е решила да не въвежда единна политика за разрешаване на биоподобни от този тип, защото „изглежда малко вероятно, че тези продукти могат да бъдат напълно охарактеризирани на молекулярно ниво.“ Вместо това, ЕМА ще разглежда биоподобни на ваксини, алергени, както и други имунологични продукти на индивидуална основа.

Относно продукти, получени от човешка кръв и плазма, ЕМА не възнамерява да създаде съкратен процес на разрешаване за употреба на биоподобни поради „сложните и променливи физико-химически, биологични и функционални характеристики“ на тези продукти. Вместо това, тези биологични продукти „ще трябва да отговарят на изискванията за безопасност и ефикасност, описани в ръководствата на ЕМА за нови продукти“.

Относно други видове биологични продукти, които може да бъдат разработени в бъдеще, като например продукти за генна или клетъчна терапия, ЕМА заявява, че те „ще се разглеждат в бъдеще в светлината на научното познание и регулаторния опит придобит по това време“.

Както за всички лекарствени продукти, безопасността на биоподобните се следи непрестанно след като те са одобрени и разрешени. За всяко ново разрешение за употреба на лекарствен продукт, включително биоподобен, се разработва план за управление на риска (ПУР) и се създава система за лекарствена безопасност за осигуряване на постоянно проследяване на безопасността на лекарствения продукт, след като е пуснат в продажба. ПУР се подава и одобрява на европейско равнище. Възможни допълнителни дейности за минимизиране на риска, се взимат в национален мащаб.

Тъй както всички био(техно)логични лекарствени продукти, биоподобните също могат да бъдат имуногенни и това може да повлияе на безопасността и ефикасността. Трудно е, ако не и невъзможно, да се предскаже имуногенността въз основа на неклинични проучвания.

Тези редки, но сериозни нежелани реакции, може също често се откриват само в рамките на по-голяма популация от пациенти и след продължителна употреба. Ето защо е необходимо постоянно наблюдение на имунните реакции след употреба на биотехнологични лекарствени продукти, включително биоподобни. Екстраполиране въз основа на данни за референтния продукт очевидно не е възможно.

В ръководствата на ЕМА и в новото законодателство във връзка с лекарствената безопасност е посочено, че идентификацията на био(техно)ло-

гически лекарствени продукти е много важна при съобщаването на нежелани реакции.

### ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТ И ЗАМЕСТВАНЕ

Взаимозаменяемост на лекарствените продукти се отнася за ситуацията когато един продукт може да бъде заменен с друг еквивалентен продукт в клинично отношение, без риск от отрицателен за здравето резултат. За да се получат разрешение за употреба в Европа, заявителите на биоподобни трябва да докажат съпоставимост с референтния продукт. В коментарите към ръководствата на ЕМА за биоподобни изрично е споменато, че оценките за взаимозаменяемост и заменяемост не са част от научната оценка от ЕМА и следователно не може да се направи заключение относно взаимозаменяемост или автоматично заместване въз основа на предоставянето на разрешение за употреба. Решенията за автоматично заместване са в рамките на отговорностите на държавите-членки. Освен ако продуктите не са определени като заменяеми, решението за това кой продукт трябва да се използва и дали лечението трябва или може да се промени с друга продукт е на лекуващия лекар. ЕМА изрично посочва, че „тъй като биоподобните и техните биологични референтни продукти не са идентични, решението за лечение на пациент с референтен продукт или биоподобно лекарство трябва да се вземе в съответствие със становището на квалифициран здравен специалист“.

Участие на лекаря е от особено значение, тъй като не всички биологични лекарства са със задължително еднакви показания, режими за прилагане, устройства за прилагане или профили на нежелани реакции.

Автоматичното заместване би могло да обърка лекарствената безопасност, когато възникнат нежелани реакции, особено имунни реакции, тъй като е по-трудно да се прецени кой продукт е отговорен за реакцията, ако продуктът е многократно сменян по време на лечението.

Редица страни имат или създадени законодателни мерки за забрана на автоматично заместване на биологични лекарства или са дали регулаторни напътствия за използване на биологични продукти (включително предписване с търговски имена).

Всяка промяна на лечението с биологично лекарство трябва понастоящем да се извършва само при строг медицински контрол от лекаря, със съгласието на пациента.

На основата на европейския опит с 5 класа биологични продукти е ясно, че биоподобните ще



продължат да бъдат алтернатива, която е също толкова безопасна и ефикасна, както и оригиналните биологични лекарства. Въпреки, че икономии и печалбите не са толкова драматични като тези след въвеждането нискомолекулните генерици, при които намалението на цените е около 70-90% от цената на оригиналния продукт, биоподобните показват възможност да засилят конкуренцията.

Освен това, тази конкуренция не само намалява стойността на здравеопазване, но е и значителен импулс за иновации. Производителите на много сложни биологични продукти не са защитени от „генеричната“ конкуренция след като изтече срока на защита на данните. Това стимулира търсенето на нови терапевтични цели, а също и подобрения на вече одобрени продукти, което води до създаване на т. нар. последващи или второ поколение биологични лекарства (т.е. нови продукти) и между тях т. нар. биоподобни (т.е. биологични лекарства от второ поколение, за които се заявява, че са по-добри от оригиналния продукт). Тези продукти може да не пестят пари, но могат да допринесат за подобрена прогноза за пациентите в полза на пациентите и обществото.

Все още има нужда от приемане и разбиране на концепцията за биоподобните сред лекари, пациенти и пациентски организации. Митовите и недоразбиранията трябва да се опровергават с надеждни и достоверни факти и, където липсват такива, трябва да се направи всеки опит те да се създадат. Трябва да се изяснят неразрешения въпрос за взаимозаменяемост и заместване между референтния оригинален биологичен продукт и неговите биоподобни. Този въпрос все още се обсъжда, но нарастващ брой публикации от растящия опит би трябвало да даде възможност на националните компетентни органи да дадат по-категорични препоръки в бъдеще.

#### Библиография:

1. Avidor, Y., Majeesh, N. et Matzkin, H. Biotechnology and Drug Discovery: From Bench to Bedside. Southern Medical Journal, 2003, Vol. 96, No.12.
2. Boehncke, W.H. et Radeke H.H. (Eds.) Biologics in General Medicine, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2007, 190 pp.
3. Calvo, B. et Zuñiga, L. EU's New Pharmacovigilance Legislation: Considerations for Biosimilars. Drug Safety. 2014, Vol. 37, pp. 9–18
4. Chow, S.C. et Ch. Ju. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the Biologics Price Competition and Innovation Act. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2013, Vol. 2. No.1, pp. 20-5.
5. Ciftci, K. Biosimilars or Follow-on Biologics: Scientific and Regulatory Considerations. ICON Insight. 2010, Vol. 18, pp. 1-5
6. Dalgaard, K., Evers, M. et Santos da Silva, J. Biosimilars seven years on: Where are we and what's next? Insights into Pharmaceutical and Medical Products. McKinsey & Company, 2012
7. Dudzinski, D. Reflections on Historical, Scientific, and Legal Issues Relevant to Designing Approval Pathways for Generic Versions of Recombinant Protein – based Therapeutics and Monoclonal Antibodies. Food and Drug Law Journal, 2005, pp. 2-3.
8. Editorial. Tighter EU rules on pharmacovigilance for biologics. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2012, Vol. 1, No. 2, pp. 567.
9. EuropaBio. Guide to Biological Medicines. A Focus on Biosimilar Medicines. EuropaBio. [Online] October 26, 2011. via <http://www.europabio.org/guide-biological-medicines-focus-biosimilar-medicines>.
10. Fox, A. Biosimilar medicines – New challenges for a new class of medicine. J Biopharm Stat. 2010, Vol. 20, No.1, pp. 3–9.
11. Gamerman, G.E. Regulation of Biologics Manufacturing: Questioning the Premise. Food and Drug Law Journal, 1994, vol. 49, pp. 218.
12. Grabowski, H, Cockburn, I. et Long, G. The Market for Follow – on Biologics: How Will it Evolve? Health Affairs, Vol. 25, No. 5, September/October 2006, p. 1299.
13. Herrera, S. Biogenerics Standoff, Nature Biotechnology, Vol. 22, No. 11, Nov. 2004, p. 1345.
14. Horton, L.R. The European Experience With Follow-on Biologics Legislation, Federal Trade Commission Roundtable on Follow-on Biologic Drugs: Framework for Competition and Continued Innovation, 2008
15. Kaldre, I. The future of generic biologics: Should the United States “follow-on” the European pathway? Duke Law & Technology Review 2008; 9:5-18
16. Kingham, R., Klasa, G. et Carver, K.H. Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe. In: Biological Drug Products: Development and Strategies, First Edition. Edited by Wei Wang and Manmohan Singh. 2014 John Wiley & Sons, Inc.
17. McCamish, M. et Woollett, G. The state of the art in the development of biosimilars. Clin Pharmacol Ther 2012; 91(3): 405–417.
18. Roger, S.D. et Mikhail, A. Biosimilars: opportunity or cause for concern?. J Pharm Pharm Sci. 2007, Vol. 10, No. 3, pp. 405–10
19. Schellekens, H., “When biotech proteins go off – patent,” Trends in Biotechnology. 2004, Vol. 22, No. 8, pp. 407.
20. van Regenmortel, M.H., Boven, K. et Bader, F. Immunogenicity of Biopharmaceuticals: An Example from Erythropoietin. BioPharm International, August 1, 2005, accessed via <http://www.biopharminternational.com>
21. European Commission Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products
22. GaBI Online Generics and Biosimilars Initiative. What happened in biosimilars during 2014 [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/What-happened-in-biosimilars-during-2014>
23. IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. October 2014
24. [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_321\\_2014\\_Rev01\\_2014\\_10.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_321_2014_Rev01_2014_10.pdf)
25. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000330.jsp &mid=WC0b01ac058002956b#ComparabilityBiosimilarity](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000330.jsp &mid=WC0b01ac058002956b#ComparabilityBiosimilarity)