

# Біосиміляри у ЄС

Інформаційний довідник для медичних працівників

Підготовлено спільно Європейським агентством з лікарських засобів та Європейською комісією

## **DISCLAIMER: UNOFFICIAL TRANSLATION**

This translation of the European Medicines Agency and European Commission “Biosimilars in the EU information guide for healthcare professionals” was carried out for information purposes only and has not been reviewed by the European Medicines Agency and European Commission. The original English version of the document can be found at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf).

## Зміст

<b>Передмова</b>	<b>2</b>
<b>Резюме</b>	<b>3</b>
<b>Біологічні лікарські засоби: огляд</b>	<b>5</b>
Ключові особливості біологічних лікарських засобів	5
<b>Біоподібні лікарські засоби: визначення та особливості</b>	<b>8</b>
<b>Чому біосиміляри не вважаються генеричними лікарськими засобами</b>	<b>10</b>
<b>Розробка та реєстрація біосимілярів у ЄС</b>	<b>12</b>
Надійна законодавча база для біосимілярів	12
Процес реєстрації біосимілярів у ЄС	12
Вимоги до даних для реєстрації: науково адаптований пакет	12
Імуногенність	20
Екстраполяція	22
<b>Безпека біосимілярів</b>	<b>24</b>
Загальні міркування щодо безпеки біосимілярів	24
Моніторинг безпеки всіх лікарських засобів, включаючи біосиміляри	24
Відстежуваність: важливість ідентифікації біологічних лікарських засобів за торговою назвою та номером серії	25
Як медичні працівники можуть допомогти покращити фармаконагляд за біологічними лікарськими засобами:	26
<b>Дані, що включаються до інструкції для медичного застосування та звітів про оцінку біосимілярів ЕМА</b>	<b>27</b>
Дані для призначення: коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ)	27
Дані про біоподібність, опубліковані в звіті про оцінку	27
<b>Наслідки доступності біосимілярів</b>	<b>28</b>
<b>Взаємозамінність, переведення та заміна: обов'язки ЕМА та держав-членів</b>	<b>29</b>
Визначення	29
Обов'язки ЕМА та держав-членів	29
<b>Спілкування з пацієнтами про біосиміляри</b>	<b>30</b>
<b>Внесок ЄС у глобальне регулювання біосимілярів</b>	<b>31</b>
<b>Література</b>	<b>32</b>
<b>Скорочення</b>	<b>33</b>
<b>Глосарій</b>	<b>34</b>



## Передмова

*Проф. Гвідо Расі, Виконавчий директор ЕМА*

Біологічні лікарські засоби, які часто виробляються за допомогою передових біотехнологій, змінили перспективи для пацієнтів з багатьма хронічними та часто інвалідизуючими станами. Зростаючою кількістю біологічних лікарських засобів є «біосиміляри» - лікарські засоби, у всіх важливих аспектах дуже подібні до вже зареєстрованих біологічних препаратів.

ЄС започаткував регулювання біоподібних лікарських засобів, встановивши надійну базу для їх реєстрації та формуючи розвиток біосимілярів у всьому світі. З моменту схвалення першого біосиміляра у 2006 р. в ЄС медичні працівники накопичують все більший досвід їх використання. Сьогодні біосиміляри є невід'ємною частиною ефективних біологічних методів лікування, доступних в ЄС, за підтримки належних гарантій захисту безпеки пацієнтів.

Оскільки медичні працівники перебувають на передовій у лікуванні пацієнтів, життєво важливо, щоб вони мали доступ до достовірної інформації про ці засоби: що вони собою представляють та які наукові принципи підтримують їх клінічну розробку, реєстрацію та моніторинг безпеки. Тому цей посібник підготовлений з важливою метою надання медичним працівникам довідкової інформації як про наукові, так і регуляторні аспекти, що лежать в основі використання біосимілярів.



## Внески авторів

Цей посібник підготовлений Європейським агентством з лікарських засобів у співпраці з Європейською Комісією та науковими експертами з держав-членів ЄС.

Під час підготовки цього документу враховувались інформаційні потреби та відгуки організацій медичних працівників у ЄС.

## Резюме

▶ З моменту першого схвалення біоподібних лікарських засобів ("біосимілярів") у 2006 році ЄС очолює регулювання їх застосування. За останні 10 років в ЄС було затверджено найбільшу кількість біосимілярів у світі і накопичено значний досвід їх використання та безпеки.

▶ Докази, отримані за **більш ніж 10 років клінічного досвіду**, демонструють, що біосиміляри, схвалені ЕМА, можуть використовуватися так само **безпечно та ефективно** для всіх затверджених показань, як і інші **біологічні лікарські засоби**.

▶ Біосиміляр - це біологічний лікарський засіб, дуже схожий на інший біопрепарат, вже зареєстрований у ЄС (так званий «еталонний препарат»).

▶ Оскільки біосиміляри походять від живих організмів, можуть існувати незначні відмінності від еталонного препарату. Ці незначні розбіжності не мають клінічного значення, тобто **ніяких відмінностей з точки зору безпеки та ефективності не очікується**. Природна мінливість властива всім біологічним лікарським засобам, тому під час виробництва завжди застосовується суворий контроль, щоб переконатися, що це не впливає на спосіб дії засобу та його безпеку.

▶ Біосиміляри реєструються відповідно до **тих самих стандартів фармацевтичної якості, безпеки та ефективності**, що застосовуються до всіх біологічних лікарських засобів, затверджених в ЄС.

▶ Метою розробки біосимілярів є демонстрація біоподібності - **високої схожості за структурою, біологічною активністю та ефективністю, профілем безпеки та імуногенності**.

▶ Якщо доведена біоподібність, біосиміляр може покладатися на досвід безпеки та ефективності, отриманий при застосуванні еталонного препарату. Це дозволяє уникнути зайвого повторення клінічних випробувань, які вже проводились з еталонним препаратом.

▶ Демонстрація біоподібності ґрунтується на комплексних дослідженнях порівняльності з еталонним препаратом.

▶ Якщо біосиміляр дуже схожий на еталонний препарат і має порівнянну безпеку та ефективність за одним терапевтичним показанням, дані про безпеку та ефективність можуть бути екстрапольовані на інші показання, вже затверджені для еталонного препарату. **Екстраполяція повинна підтримуватися усіма науковими доказами**, отриманими під час досліджень порівняльності (якісних, неклінічних та клінічних).

▶ Екстраполяція - це не нова концепція, а усталений науковий принцип, що регулярно застосовується, якщо біологічні лікарські засоби з декількома затвердженими показаннями зазнають значних змін у процесі виробництва (наприклад, для введення нового складу). У більшості з цих випадків клінічні випробування не повторюються за всіма показаннями, а зміни затверджуються на основі досліджень якості та порівняльності *in vitro*.

▶ Усі показання біологічних лікарських засобів (включаючи біосиміляри) визначаються на основі достовірних наукових доказів.

Безпека біосимілярів контролюється за допомогою заходів фармаконагляду, як і з будь-якими іншими ліками. Особливих вимог безпеки, застосованих лише до біосимілярів, з огляду на інший спосіб розробки, немає.

- ▶ За останні 10 років система моніторингу безпеки в ЄС не виявила **жодної релевантної різниці в характері, тяжкості чи частоті небажаних явищ** між біосимілярами та їх еталонними препаратами.
- ▶ Конкуренція, що створюється біосимілярами, може принести користь системам охорони здоров'я в ЄС, оскільки вона має покращити доступ пацієнтів до безпечних та ефективних біологічних лікарських засобів із перевіреною якістю.
- ▶ ЕМА не регулює **взаємозамінність, переведення та заміну** еталонного препарату на біосиміляр. Це належить до компетенції держав-членів ЄС.

## Біологічні лікарські засоби: огляд

Біологічні лікарські засоби («біопрепарати») містять діючі речовини з біологічного джерела, такого як живі клітини або організми. Біологічні лікарські засоби добре зарекомендували себе в клінічній практиці і в багатьох випадках є незамінними для лікування серйозних та хронічних захворювань, таких як діабет, аутоімунні захворювання та рак.

### Ключові особливості біологічних лікарських засобів

Більшість біологічних лікарських засобів, що зараз застосовуються у клінічній практиці, містять діючі речовини, виготовлені з білків. Вони можуть відрізнятися за розміром та структурною складністю: від простих білків, таких як інсулін або гормон росту, до більш складних, таких як фактори згортання крові або моноклональні антитіла (Рис. 1).

### Суворе регулювання виробництва біологічних лікарських засобів

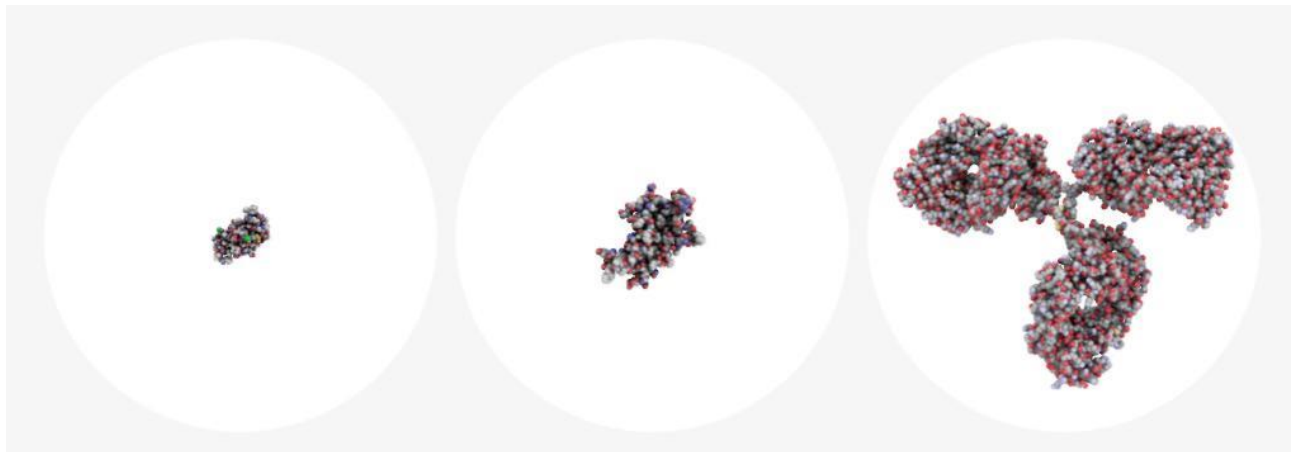
Виробництво біологічних лікарських засобів, як правило, є більш складним, ніж хімічних молекул. Більшість біологічних лікарських засобів виготовляються за допомогою біотехнологій, часто з використанням складних клітинних систем та технології рекомбінантної ДНК.

Законодавство ЄС встановлює суворі вимоги до виробництва всіх лікарських засобів:

- ▶ Виробники у ЄС повинні мати ліцензію на виробництво та юридично зобов'язані дотримуватися вимог Належної виробничої практики (GMP), узгоджених стандартів для отримання лікарських засобів з доведеною якістю.
- ▶ Національні регуляторні органи в ЄС регулярно перевіряють виробничі дільниці на предмет відповідності вимогам GMP.
- ▶ Якщо якість етапи виробництва відбуваються за межами ЄС, то виробники, імпортери та оптові дистриб'ютори за межами ЄС зобов'язані дотримуватися тих самих суворих вимог і також регулярно перевіряються.

Що стосується біологічних лікарських засобів, деякі вимоги GMP були адаптовані з урахуванням їх специфічного характеру (наприклад, використання відповідних асептичних методів, охолодження та інших умов зберігання, стабільність, транспортування тощо).

Рис. 1. Приклади типів білків у біологічних лікарських засобах, затверджених в ЄС



**Інсулін**  
5 808 дальтон

**Гормон росту**  
22 000 дальтон

**Моноклональне антитіло**  
150 000 дальтон

## Велика молекулярна структура

Порівняно з дрібними хімічними речовинами, біологічні лікарські засоби складаються з великих і часто складних молекулярних структур. Складні аналітичні методи (наприклад, мапування пептидів, мас-спектрометрія та кількісні аналізи в клітинах) використовуються для вивчення їх фізико-хімічних та функціональних властивостей, таких як молекулярна структура, модифікації білка та біологічна активність.

## Внутрішній ступінь мінливості

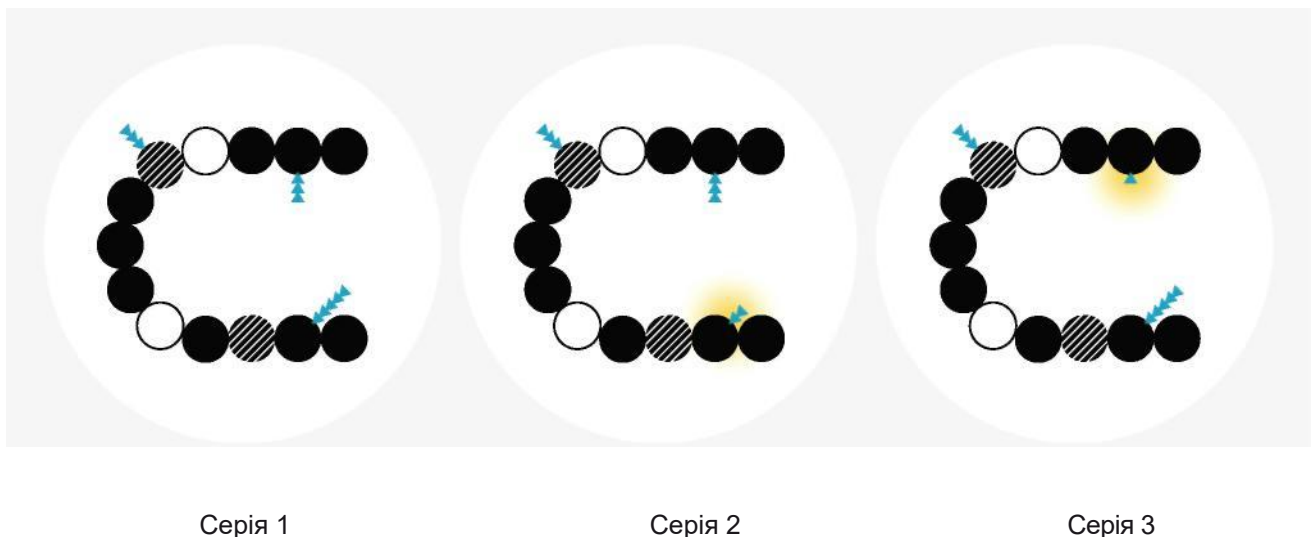
Біологічні лікарські засоби походять від живих організмів, які є природно мінливими. Таким чином, діюча речовина, що міститься у біологічному лікарському засобі, може мати внутрішній ступінь незначної мінливості («мікрогетерогенність»).

Ця незначна мінливість повинна бути в межах допустимого діапазону, щоб забезпечити стабільну безпеку та ефективність. Це забезпечується шляхом коригування виробничого процесу, щоб гарантувати, що діюча речовина є в межах бажаного діапазону специфікацій.

Ця ступінь незначної мінливості може бути присутня всередині або між серіями одного і того ж біологічного лікарського засобу (Рис. 2), особливо якщо виробничі процеси змінюються протягом його комерційного життєвого циклу (наприклад, збільшення масштабу виробництва). Завжди застосовуються суворі заходи контролю, щоб, незважаючи на цю мінливість, існувала однорідність характеристик та розбіжності не впливали на безпеку та ефективність. На практиці мінливість (у межах серії або між серіями) при використанні одного і того ж виробничого процесу дуже незначна.

**Рис. 2.** Приклад мінливості між різними серіями біологічного препарату

Послідовні серії одного і того ж біологічного препарату можуть демонструвати незначний ступінь мінливості (жовта тінь) у межах прийнятих діапазонів, наприклад, при глікозилюванні (молекули цукру, прикріплені до білка, представлені маленькими синіми трикутниками). Послідовність амінокислот (представлена колами) та біологічна активність білка залишаються однаковими у всіх серіях, навіть за наявності цих незначних відмінностей в ланцюгах цукру.



## **Суворий контроль якості біологічних лікарських засобів**

Якість усіх лікарських засобів (біологічних та небіологічних), зареєстрованих в ЄС, ретельно доведена. Що стосується біологічних лікарських засобів, це включає вивчення їх специфічних фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, чистоти, стерильності та стабільності, щоб забезпечити дотримання всіх необхідних стандартів до випуску серій на ринок.

### **Потенційна імуногенність**

Імунна система здатна розпізнавати чужорідні білки та реагувати на них. Біологічні лікарські засоби зазвичай не викликають або викликають лише обмежену імунну відповідь (наприклад, тимчасова поява антитіл). Побічні реакції імунного характеру (наприклад, реакції, пов'язані з інфузією, або реакції у місці ін'єкції) зазвичай не є тяжкими. Однак у рідкісних випадках імунна реакція на біологічний препарат може бути серйозною та небезпечною для життя.

Крім того, антитіла, спрямовані проти біологічного препарату («антитіла до препарату» або АП), можуть нейтралізувати активність препарату та зменшувати його ефективність. Таким чином, потрібно завжди оцінювати потенційну імуногенність всіх біологічних лікарських засобів.

*Природна мінливість властива всім біологічним лікарським засобам, тому під час виробництва завжди застосовується суворий контроль, щоб переконатися, що це не впливає на спосіб дії засобу та його безпеку.*



## Біоподібні лікарські засоби: визначення та особливості

Біоподібний лікарський засіб («біосиміляр») - це засіб, дуже схожий на інший біопрепарат, вже зареєстрований у ЄС (так званий «еталонний препарат»)<sup>1,2</sup>. Компанії можуть продавати зареєстровані біосиміляри після закінчення періоду ринкового захисту еталонного засобу (через 10 років).

Оскільки біосиміляри є видом біологічних лікарських засобів, вони мають всі особливості біопрепаратів.

З огляду на природну мінливість біологічного джерела та виробничий процес, унікальний для кожного виробника, можуть спостерігатися незначні відмінності між біосиміляром та еталонним препаратом (Таблиця 1 та Рис. 3). Під час виробництва завжди застосовується суворий контроль, щоб переконатися, що незначні розбіжності не впливають на спосіб дії засобу та його безпеку. Таким чином, ці відмінності не мають клінічного значення з точки зору безпеки та ефективності.

Таблиця 1. Особливості біоподібних лікарських засобів

<b>Висока подібність до еталонного препарату</b>	Біосиміляр має фізичні, хімічні та біологічні властивості, дуже подібні до еталонного засобу. Можуть існувати незначні відмінності від еталонного препарату, які не мають клінічного значення з точки зору безпеки та ефективності.
<b>Відсутність клінічно значущих відмінностей у порівнянні з еталонним препаратом</b>	Відмінностей в клінічних показниках не очікується. Клінічні дослідження, що обґрунтовують реєстрацію біосиміляра, підтверджують що будь-які розбіжності не впливатимуть на безпеку та ефективність.
<b>Утримання мінливості біосиміляра в суворих межах</b>	Незначна мінливість допускається лише тоді, коли наукові дані свідчать, що це не впливає на безпеку та ефективність біосиміляра. Діапазон мінливості, дозволений для біосиміляра, співпадає з дозволеним для серій еталонного препарату. Це досягається завдяки надійному виробничому процесу для того, щоб всі серії мали перевірену якість.
<b>Однакові суворі стандарти якості, безпеки та ефективності</b>	Біосиміляри реєструються відповідно до тих самих суворих стандартів якості, безпеки та ефективності, що застосовуються до будь-яких інших лікарських засобів.

Якщо діюча речовина є білком, і біосиміляр, і еталонний засіб повинні містити однаковий білок (тобто послідовність амінокислот) та однакову «3D» структуру (згортання білка). Послідовність амінокислот та згортання - це основні фактори, що визначають біологічну активність, яка повинна бути однаковою для біосиміляра та еталонного препарату.

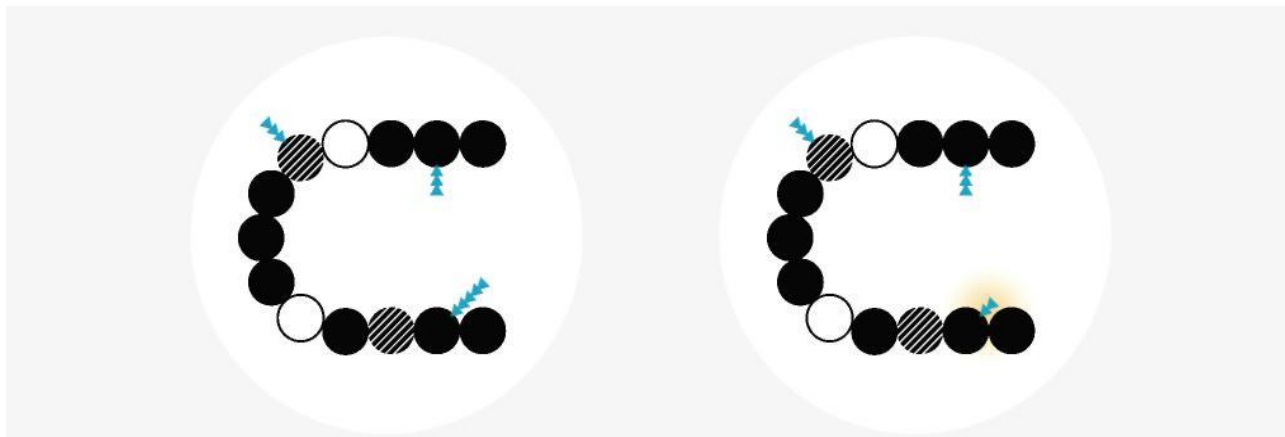
Що стосується готового продукту, і біосиміляр, і еталонний засіб повинні мати однакове дозування та спосіб застосування.

Деякі відмінності можуть дозволятися, якщо вони не впливають на безпеку та ефективність - наприклад, відмінності у складі лікарського засобу (тобто допоміжні речовини), лікарській формі (наприклад, порошок для розведення порівняно з готовим розчином для ін'єкцій) та пристрої для введення (наприклад, шприц-ручка).

На сьогоднішній день переважна більшість біосимілярів, схвалених в ЄС, містять білки в якості діючих речовин. У таблиці 2 представлені класи біологічних лікарських засобів, що мають біоаналоги у ЄС.

**Рис. 3.** Приклад мінливості між біосиміляром та еталонним препаратом

Мінливість (жовта тінь) між біосиміляром та еталонним препаратом порівнянна з тією, що може спостерігатись між різними серіями того самого біологічного лікарського засобу (Рис. 2). Допускається незначна мінливість, наприклад, при глікозилюванні (маленькі сині трикутники), за умови, що амінокислотна послідовність білка (кола) та біологічна активність є однаковими.



Еталонний препарат

Біоподібний лікарський засіб

**Таблиця 2.** Класи біологічних лікарських засобів, що наразі мають зареєстровані біоаналоги у ЄС

Класи біологічних лікарських засобів	Біосиміляр, зареєстрований у ЄС (станом на жовтень 2019 р.)
Полісахариди	
Низькомолекулярні гепарини	▶ Еноксапарин натрію
Білки	
Фактори росту	▶ Епоетин ▶ Філграстим ▶ Пегфілграстим
Гормони	▶ Фолітропін альфа ▶ Інсулін гларгін ▶ Соматропін (гормон росту) ▶ Терипаратид ▶ Інсулін ліспро
Гібридні білки	▶ Етанерцепт

Класи біологічних лікарських засобів	Біосиміляр, зареєстрований у ЄС (станом на жовтень 2019 р.)
Білки Моноклональні антитіла	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Адалімумаб</li> <li>▶ Інфліксимаб</li> <li>▶ Ритуксимаб</li> <li>▶ Бевацизумаб</li> <li>▶ Трастузумаб</li> </ul>

### Чому біосиміляри не вважаються генеричними лікарськими засобами

Біосиміляр не вважається дженериком біологічного лікарського засобу. Це здебільшого тому, що природна мінливість та більш складний процес виробництва біологічних лікарських засобів не дозволяють точно повторити молекулярну мікрогетерогенність.

Як наслідок, для реєстрації біосимілярів регуляторними органами потрібно більше досліджень, ніж для дженериків, для забезпечення того, що незначні розбіжності не впливають на безпеку та ефективність. У Таблиці 3 порівнюється процес розробки та характеристики дженериків та біосимілярів.

**Таблиця 3.** Порівняння процесу розробки та характеристик дженериків та біосимілярів

Дженерик	Біоподібний лікарський засіб
Зазвичай виробляється методом хімічного синтезу	Походить від біологічного джерела
Зазвичай можна отримати абсолютно однакову молекулу	Можливість відтворення молекули з високим ступенем подібності завдяки унікальним методам біовиробництва та природній біологічній мінливості
Переважно менші молекули, які легше охарактеризувати	Загалом, більші, структурно складніші молекули, що потребують кількох технологій для охарактеризування
Вимоги до повноти даних з фармацевтичної якості	Вимоги до повноти даних з фармацевтичної якості, а також додаткових досліджень якості, в яких структуру та біологічну активність біосиміляра порівнюють з еталонним препаратом

<p>Розробка на основі демонстрації біоеквівалентності (тобто що дженерик та еталонний препарат вивільняють діючу речовину в організм з однаковою швидкістю і в однаковій мірі за однакових умов)</p>	<p>Розробка на основі демонстрації біоподібності за допомогою досліджень порівнянності (всебічне порівняння біосиміляра з еталонним препаратом для доведення високого ступеня схожості за хімічною структурою, біологічною функцією, ефективністю, безпекою та імуногенністю)</p>
<p><b>Дженерик</b></p>	<p><b>Біоподібний лікарський засіб</b></p>
<p>Вимоги до клінічних даних в основному стосуються досліджень фармакокінетичної біоеквівалентності</p>	<p>На додаток до порівняльних фармакокінетичних та фармакодинамічних досліджень можуть вимагатись дані з безпеки та ефективності, особливо щодо більш складних біологічних препаратів</p>
<p>Всі показання, затверджені для еталонного препарату, можуть бути схвалені на основі доведеної біоеквівалентності, без необхідності подальших клінічних даних</p>	<p>Ефективність та безпека повинні бути обґрунтовані для кожного показання. Однак підтверджуючі клінічні випробування з біосиміляром, як правило, не потрібні для кожного показання, схваленого для еталонного препарату. Після доведення біоподібності можлива екстраполяція даних на інші показання, якщо наявні наукові докази стосуються всіх специфічних аспектів цих показань</p>

## Розробка та реєстрація біосимілярів у ЄС

### Надійна законодавча база для біосимілярів

Реєстрація лікарських засобів у ЄС ґрунтується на надійній законодавчій базі, яка в 2004 році запровадила спеціальний порядок затвердження біосимілярів. ЄС вперше розпочав регулювання біосимілярів з моменту затвердження першого з них (гормону росту соматропіну) у 2006 р. З тих пір найбільшу кількість біосимілярів було зареєстровано саме у ЄС, що має найбільший досвід щодо їх використання та безпеки.

Протягом багатьох років ЕМА публікувало наукові настанови, щоб допомогти розробникам дотримуватись суворих нормативних вимог щодо схвалення біосимілярів. Настанови удосконалюються, щоб йти в ногу з прогресом у галузі біотехнологій та аналітичних наук, і беруть до уваги все більший досвід клінічного використання.

*Досвід, накопичений за останні 10 років, дозволив регуляторним органам ЄС інтегрувати практичні знання з початковою науковою концепцією. Це допомогло сформуванню поточних вимог до реєстрації.*

### Процес реєстрації біосимілярів у ЄС

Усі лікарські засоби, вироблені з використанням біотехнологій та призначені для специфічних показань (таких як рак, нейродегенерація та аутоімунні захворювання), повинні бути зареєстровані в ЄС через ЕМА (за допомогою так званої «централізованої процедури»). Майже всі біосиміляри, дозволені до використання в ЄС, були затверджені централізовано, оскільки у їх виробництві використовуються біотехнології. Деякі біосиміляри можуть бути схвалені на національному рівні, наприклад, деякі низькомолекулярні гепарини, отримані зі слизової оболонки кишечника свині.

Коли компанія подає заявку на отримання реєстраційного посвідчення до ЕМА, дані оцінюються науковими комітетами ЕМА з лікарських засобів для людини та безпеки (CHMP та PRAC), а також експертами ЄС з біологічних лікарських засобів (Робоча група з біологічних препаратів) та спеціалістами з біосимілярів (Робоча група з біоподібних лікарських засобів).

Після перегляду ЕМА видається науковий висновок, що потім надсилається до Європейської Комісії, яка в кінцевому підсумку видає реєстраційне посвідчення у ЄС.

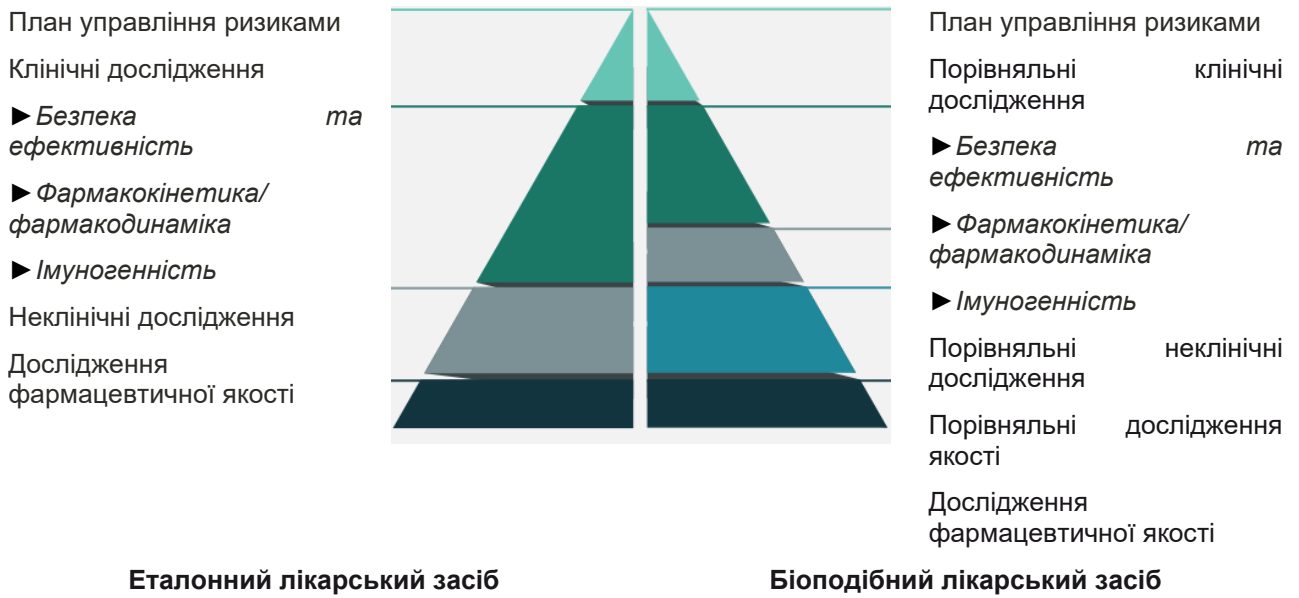
### Вимоги до даних для реєстрації: науково адаптований пакет

Лікарські засоби схвалюються, коли дослідження фармацевтичної якості, безпеки та ефективності переконливо демонструють, що користь від їх застосування перевищує ризики («позитивний баланс користі та ризику»). Для будь-якого біологічного препарату з новою діючою речовиною позитивний баланс користі та ризику визначається головним чином на основі даних про безпеку та ефективність під час опорних випробуваннях за участю людей (Рис. 4), підтверджених надійними даними щодо фармацевтичної якості та неклінічними даними.

Для біосимілярів позитивний баланс користі та ризику ґрунтується на демонстрації біоподібності, тобто що діюча речовина високою мірою схожа на еталонний препарат (Рис. 4). Це досягається за допомогою всебічних досліджень порівняльності з еталонним лікарським засобом (Рис. 5) та на основі достовірних даних про фармацевтичну якість. Якщо висока схожість із еталонним лікарським засобом доведена, біосиміляр може значною мірою покладатись на досвід ефективності та безпеки, отриманий при застосуванні еталонного препарату.

Огляд процесу розробки біосимілярів порівняно з еталонними лікарськими засобами наведено в Таблиці 4.

**Рис. 4.** Порівняння вимог до даних для реєстрації біоподібного та еталонного лікарського засобу



*Неклінічні та клінічні дані, необхідні для реєстрації біосиміляра, відрізняються від тих, що необхідні для біологічного препарату з новою діючою речовиною.*

*Це пов'язано з тим, що при доведенні біоподібності біосиміляр покладається на досвід безпеки та ефективності, отриманий при застосуванні еталонного препарату.*

**Таблиця 4.** Огляд розробки біосиміляра в порівнянні з еталонним препаратом

Біологічний лікарський засіб з новою діючою речовиною (наприклад, еталонний препарат)	Біоподібний лікарський засіб
Відсутність попередніх знань про безпеку та ефективність	Знання безпеки та ефективності отримані за роки клінічного використання еталонного препарату
Розробка спрямована на доведення безпеки та ефективності безпосередньо у пацієнтів	Розробка спрямована на доведення порівнянної безпеки та ефективності шляхом встановлення біоподібності
Дослідження порівнянності лише у разі виробничих змін під час розробки (наприклад, виготовлення більших серій для клінічних випробувань)	Комплексні дослідження порівнянності з еталонним препаратом
Повні неклінічні дані (фармакологічні та токсикологічні)	Кількість неклінічних даних визначається результатами досліджень якості
Звичайні клінічні випробування для доведення ефективності та безпеки за всіма заявленими терапевтичними показаннями	Порівняльні клінічні випробування для виключення клінічно значущих відмінностей
Випробування, призначені в основному для порівняння з плацебо або сучасним стандартом терапії з використанням "незмінних" кінцевих точок (наприклад, довгостроковий наслідок, смертність, структурні пошкодження) та відповідної популяції пацієнтів для демонстрації користі	Випробування призначені головним чином для доведення клінічної еквівалентності з еталонним лікарським засобом із використанням чутливих кінцевих точок у популяції, де можна виявити різницю в клінічних показниках, пов'язану з препаратом
Позитивний баланс користі та ризику переважно встановлюється на підставі досліджень безпеки та ефективності у визначеній популяції	Позитивний баланс користі та ризику ґрунтується на доведенні біоподібності (за допомогою досліджень порівнянності)

## **Однакові фармацевтичні стандарти якості для всіх лікарських засобів**

Компанії, що розробляють лікарські засоби в ЄС, включаючи біосиміляри, повинні продемонструвати на основі великих даних, що вони виготовляються за узгодженими стандартами та придатні для визначеного клінічного застосування (що називається "фармацевтичною якістю").

Дослідження на підтвердження фармацевтичної якості повинні надати детальні дані про:

- ▶ структурні характеристики та інші фізико-хімічні властивості
- ▶ чистоту (слідові залишки після виробничого процесу повинні контролюватися і не повинні перевищувати допустимі рівні)
- ▶ біологічну активність
- ▶ допоміжні речовини та вихідні матеріали
- ▶ концентрацію та склад
- ▶ контроль виробничого процесу (для забезпечення відповідності діючої речовини та готового продукту прийнятним діапазоном технічних специфікацій)
- ▶ стабільність діючої речовини та готового продукту протягом терміну придатності при визначених умовах зберігання.

## **Дослідження порівнянності: наріжний камінь розробки біосимілярів**

Розробка біосимілярів значною мірою покладається на "дослідження порівнянності" для встановлення біоподібності до еталонного препарату. Це передбачає всебічне порівняння біосиміляра та еталонного лікарського засобу (Рис. 5).

Порівнянність - це поетапний процес, що розробляється спеціально для кожного препарату (Рис. 5); дані початкових досліджень порівнянності якості <sup>1</sup> (I етап) використовуються для визначення обсягу та типу неклінічних (II етап) та клінічних досліджень <sup>2</sup> (III етап), необхідних на наступному етапі розробки, завжди з метою виключення відмінностей у клінічній дії між біосиміляром та еталонним препаратом.

*Порівнянність - це встановлений науковий принцип регуляторної науки: всебічні порівняльні дослідження якості доводять, що фізико-хімічні властивості та біологічна активність є високою мірою подібними.*

*Порівняльні клінічні та неклінічні дослідження на підтримку реєстрації біосиміляра виключають відмінності, які можуть негативно вплинути на безпеку та ефективність лікарських засобів.*



### **I етап: Порівняльні дослідження якості**

Дослідження *in vitro* проводяться для порівняння білкової структури та біологічної функції за допомогою чутливих методів, здатних виявляти незначні відмінності, що мають клінічну значимість, між біосиміляром та еталонним препаратом. Ці дослідження є набагато більш чутливими, ніж клінічні випробування, для виявлення таких відмінностей, оскільки часто серед людей, які беруть участь у випробуваннях, існують суттєві відмінності. Відмінності, які можуть вплинути на клінічну безпеку, ефективність чи імуногенність, потребують подальшого вивчення (наприклад, в рамках порівняльних неклінічних або клінічних досліджень, див. II та III етапи).

### **II етап: Порівняльні неклінічні дослідження**

Ці дослідження включають фармакодинамічні дослідження *in vitro*, які вивчають зв'язування та активацію (або інгібування) фізіологічних мішеней та негайні фізіологічні ефекти в клітинах.

Фармакодинамічні дослідження *in vivo* (тваринні моделі) проводяться лише якщо не існує відповідної моделі *in vitro*. Токсикологічні дослідження *in vivo* потрібні лише у певних випадках, наприклад, якщо біосиміляр виробляється в новому типі клітини або організму, або коли рецептура включає нові допоміжні речовини, які раніше не використовувались.

### **III етап: Порівняльні клінічні дослідження**

Мета досліджень за участю людей полягає не в тому, щоб продемонструвати безпеку та ефективність у пацієнтів, оскільки вони вже встановлені для еталонного препарату. Клінічні випробування призначені для підтвердження біоподібності та вирішення будь-яких питань, які можуть залишитися в результаті попередніх аналітичних або функціональних досліджень.

**Рис. 5.** Розробка біосиміляра є порівняльною і проходить поетапно

I етап	<b>Порівняльні клінічні дослідження</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Фармакокінетика/фармакодинаміка</li><li>- Ефективність + безпека + імуногенність</li></ul>
II етап	<b>Порівняльні неклінічні дослідження</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Фармакодинаміка</li><li>- Токсикологія</li></ul>
III етап	<b>Порівняльні дослідження якості</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Аналітичні: фізичні + хімічні властивості</li><li>- Функціональні: біологічна/фармакологічна активність</li></ul>
<b>Еталонний лікарський засіб</b>	
<b>Біоподібний лікарський засіб</b>	

*Реєстрація біосимілярів ґрунтується на існуючих наукових знаннях про безпеку та ефективність еталонного препарату, отриманих під час його клінічного застосування, тому для неї потрібно менше клінічних даних.*

*З наукової та регуляторної точки зору, всю програму клінічної розробки еталонного препарату повторювати не потрібно. Це означає, що пацієнти та здорові добровольці не будуть проходити зайві клінічні випробування.*

**Порівнянність: науковий принцип, що зазвичай застосовується після зміни виробництва зареєстрованих лікарських засобів**

Порівнянність - це не нова регуляторна концепція, а встановлений науковий принцип, який впродовж десятиліть використовується у виробництві лікарських засобів, що виготовляються за допомогою біотехнологій<sup>3, 4, 5</sup>.

Компанії, що виробляють біологічні лікарські засоби, можуть кілька разів адаптувати або вдосконалювати виробничий процес протягом комерційного строку життя продукту (наприклад, шляхом збільшення масштабу виробництва). Порівняння серій до та після виробничих змін забезпечує узгодженість та запобігає змінам з точки зору безпеки та ефективності.

Зміна виробничого процесу завжди повинна бути схвалена регуляторними органами. Обсяг досліджень порівнянності, необхідних після зміни виробництва біологічного препарату, залежать від очікуваного впливу на якість, безпеку та ефективність препарату. Найчастіше є достатнім надати аналітичні та функціональні дані, та клінічні випробування для доведення безпеки та ефективності не потрібні (Таблиця 5, сценарії 1 та 2). Клінічні випробування вимагаються лише в тому випадку, якщо передбачається вплив на безпеку та ефективність (сценарій 3).

**Таблиця 5.** Дослідження порівнянності необхідні після змін у процесі виробництва лікарських засобів, що виготовляються за допомогою біотехнологій

Тип зміни виробництва	Очікуваний вплив	Потреба в дослідженнях порівнянності
1. Незначна зміна (наприклад, додавання більш чутливого методу випробування для охарактеризування діючої речовини)	Не впливає на фармацевтичну якість лікарського засобу (не впливає на специфікації продукту)	Обмежені фізико-хімічні дослідження для порівняння серій до та після змін
2. Значна зміна (наприклад, зміни клітинної системи, що використовуються для отримання діючої речовини)	Може вплинути на характеристики або специфікації продукту, але не на безпеку та ефективність	Комплексні фізико-хімічні та функціональні дослідження <i>in vitro</i>
3. Критична зміна (наприклад, певні зміни у складі лікарського засобу)	Може вплинути на безпеку та ефективність	Комплексні фізико-хімічні та функціональні дослідження <i>in vitro</i> , за необхідністю доповнені неклінічними та клінічними дослідженнями

*Більшість поширених біологічних лікарських засобів на ринку зазнавали декількох змін у процесі виробництва, що часто призводить до незначних відхилень від первинно схваленої версії або тієї, що використовувалась в клінічних випробуваннях, поданих для реєстрації.*

*Регуляторні органи накопили великий досвід для висновку про те, що такі відмінності не впливають на якість, безпеку та ефективність лікарських засобів.*

### **Порівняльні випробування призначені для підтвердження біоподібності та клінічної дії**

Порівняння біосиміляра з еталонним препаратом включає великі дослідження порівнянності для оцінки будь-якого можливого впливу на безпеку та ефективність. Підхід еквівалентний тому, коли до процесу виробництва лікарського засобу, виготовленого за допомогою біотехнологій, вносяться критичні зміни (сценарій 3 у Таблиці 5).

*Клінічні випробування біосимілярів не вимагають всіх опорних досліджень, проведених для еталонного препарату, щоб довести безпеку та ефективність у людей.*

*Порівняльні клінічні випробування спеціально розроблені для виключення клінічно значущих відмінностей у безпеці та ефективності між біосиміляром та еталонним препаратом, а також для підтвердження біоподібності.*

Існують певні ключові аспекти, які необхідно враховувати при розробці порівняльних клінічних випробувань:

► Метою є виключення можливих відмінностей, пов'язаних з продуктом, які можуть вплинути на фармакокінетику (ФК), ефективність або безпеку, включаючи імуногенність.

Дослідження ФК слід проводити в однорідній та чутливій популяції (здорові добровольці чи пацієнти), щоб виявити будь-які можливі відмінності між біосиміляром та еталонним препаратом. Здорові добровольці допускаються, якщо вони представляють найбільш підходящу популяцію для виявлення таких відмінностей і якщо токсичність лікарського засобу не викликає занепокоєння.

► Для порівняння фармакологічних ефектів слід вибирати чутливу кінцеву точку, яка дозволяє виявити специфічні відмінності, пов'язані з продуктом.

► Кінцеві точки, що вимірюють фармакодинамічну активність („ФД кінцеві точки“), можуть бути використані, якщо вони наявні та відповідають клінічному ефекту лікарського засобу. У багатьох випадках ці кінцеві точки є більш чутливими, ніж клінічні наслідки, для виявлення потенційних відмінностей між біосиміляром та еталонним препаратом. ФД кінцеві точки зазвичай ґрунтуються на лабораторних тестах. Прикладами є:

► швидкість інфузії глюкози під час еуглікемічного клемп-тесту для біосимілярів інсуліну (замість вимірювання рівнів HbA1c або оцінки довгострокових наслідків діабету)

► абсолютна кількість нейтрофілів для біосиміляра гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (замість кількості серйозних інфекцій)

► кількість ооцитів, отриманих під час запліднення *in vitro* для біосиміляра фолікулостимулюючого гормону (замість показників вагітності чи живонародження)

► За відсутності придатних ФД кінцевих точок, як правило, необхідне клінічне дослідження ефективності, в якому порівнюються біосиміляр та його еталонний препарат. Це дослідження повинно мати достатню потужність, рандомізований дизайн в паралельних групах, бажано подвійний сліпий метод оцінки та кінцеві точки ефективності.

Ці кінцеві точки бажано використовувати для оцінки фармакологічної активності препарату; вони повинні зазнавати меншого впливу факторів, пов'язаних з пацієнтом або захворюванням.

► Для первинної кінцевої точки ефективності слід обирати адекватні межі еквівалентності. Межі встановлюються на основі знань про ефективність еталонного препарату, а також на основі клінічного судження. Межі еквівалентності встановлюються спеціально для досліджуваного показника і залежать від обраної кінцевої точки. Вони повинні представляти найбільшу різницю в ефективності, яка не матиме значення в клінічній практиці; відповідно, розбіжності в лікуванні у цьому діапазоні будуть прийнятними, оскільки вони не мають клінічного значення.

Принципи вибору меж еквівалентності не є унікальними для тестування біосимілярів: вони регулярно використовуються в клінічних випробуваннях при порівнянні альтернативних варіантів лікування або того самого засобу до та після виробничих змін, які можуть мати клінічний вплив.

► Як і для всіх клінічних випробувань, повинні бути виконані законодавчі вимоги (наприклад, Належна клінічна практика).

Обсяг клінічних досліджень, необхідних для реєстрації, залежить від кількох факторів, включаючи зазначені в Таблиці 6.

**Таблиця 6.** Фактори, що впливають на кількість та типи клінічних досліджень, необхідних для реєстрації

Визначальний фактор	Причина відмінного обсягу/типу даних
Складність молекули та наявність даних про порівняльність	<p>Для більш простих молекул із добре встановленою дією (наприклад, філграстим), а також якщо порівняльні дані про якість є надійними, може бути достатньо порівняти ефект біосиміляра та еталонного препарату з дослідженнями ФК та ФД у здорових добровольців..</p> <p>Для більших молекул (таких, як моноклональні антитіла), навіть якщо надаються надійні дані про якість та порівняльність <i>in vitro</i>, зазвичай вимагається порівняльне дослідження у пацієнтів з використанням звичайної клінічної кінцевої точки ефективності.</p>
Наявність ФД кінцевої точки, що корелює з ефективністю	Звичайні клінічні кінцеві точки ефективності, як правило, не вимагаються, якщо ФД кінцева точка корелює з клінічною користю.
Міркування безпеки у зв'язку з еталонним препаратом або фармакологічним класом	Дані про безпеку збираються протягом усієї програми клінічної розробки, в тому числі під час досліджень ФК та ФД. Обсяг даних, як правило, залежить від типу та тяжкості міркувань безпеки, визначених для еталонного препарату. В принципі, побічні реакції, пов'язані з фармакологічною дією, можна очікувати з подібною частотою для біосиміляра та порівняльного препарату, якщо функціональні, аналітичні, ФК, ФД дані та дані щодо порівняльної ефективності є надійними.

Визначальний фактор	Причина відмінного обсягу/типу даних
Потенціал імуногенності	Аналітичні дослідження є першим етапом у оцінці імуногенного потенціалу. Для доповнення цього зазвичай потрібні клінічні дані про імуногенність; дослідження на тваринах мають обмежене значення для прогнозування імунної відповіді у людей.
Можливість екстраполяції на інші показання	Показання еталонного препарату можуть бути затверджені для біосиміляра за відсутності конкретних клінічних даних, отриманих стосовно нього («екстраполяція показань»). Це може бути прийнятним, якщо всі наукові дані, отримані під час досліджень порівнянності, встановлюють біоподібність і враховують конкретні аспекти "екстрапольованого" показання (наприклад, механізм дії, потенційно унікальні аспекти безпеки чи імуногенності).  Екстраполяція даних на інші показання завжди підтримується надійними фізико-хімічними дослідженнями та дослідженнями in vitro для оцінки всіх можливих механізмів дії.

### **Імуногенність**

Імуногенність завжди повинна вивчатись для біопрепаратів <sup>6, 7</sup>. Це пов'язано з внутрішньою здатністю білків та інших біологічних лікарських засобів викликати небажану імунну відповідь, яка в рідкісних випадках може спричинити серйозну побічну реакцію (наприклад, анафілаксію або затриману гіперчутливість) чи зниження ефективності.

### **Ключові міркування щодо потенційної імуногенності біологічних лікарських засобів**

Хоча імуногенність може бути потенційною проблемою усіх біологічних препаратів, існує кілька важливих міркувань:

### ***Імуногенність сама по собі не є міркуванням безпеки***

Важкі реакції через посилення імунної відповіді дуже рідкісні; частіше за все імунна відповідь на біологічний препарат не пов'язана з клінічними наслідками (наприклад, антитіла до лікарських засобів можуть вироблятися тимчасово).

### ***Характер імунних реакцій залежить від багатьох факторів***

На імуногенність можуть впливати характеристики продукту (наприклад, структура білка може змінюватись у разі неправильного зберігання або транспортування, або білки можуть утворювати агрегати), а також фактори, пов'язані з лікуванням (наприклад, ризик може змінюватись залежно від підшкірного та внутрішньовенного введення або безперервного порівняно з періодичним введенням), та фактори, пов'язані із пацієнтом або захворюваннями (наприклад, вік, генетичний та імунний статус або супутні лікування).

### ***Шкідлива імуногенність малоймовірна після змін виробництва або переведення***

Багато біологічних лікарських засобів призначені для тривалого лікування хронічних станів, тому з часом пацієнт може отримувати біопрепарати з незначними відмінностями.

Досвід показує, що шкідлива імунна реакція навряд чи можлива після зміни процесу виробництва біологічного препарату, оскільки дослідження порівнянності доводять, що серія, отримана в рамках нового процесу, має ту саму якість та не містить домішок або агрегатів, які можуть спричинити імуногенність<sup>8</sup>.

Також немає підстав вважати, що після переведення на дуже подібний біологічний препарат слід очікувати шкідливу імуногенність<sup>8</sup>.

### ***Імуногенність завжди контролюється у постмаркетинговому періоді***

Імуногенність біологічних лікарських засобів завжди контролюється регуляторними органами після запуску препарату на ринок. Це особливо важливо для отримання інформації про рідкісні імунні реакції, які можна виявити лише після тривалого періоду спостереження у більшій кількості пацієнтів.

### **Дані про імуногенність, необхідні для реєстрації біосиміляра**

Клінічні дослідження імуногенності зазвичай вимагаються для біологічних препаратів. У випадку моноклональних антитіл вони завжди потрібні, оскільки з ними важче передбачити частоту небажаної імуногенності, характеристики імунної відповіді або клінічні наслідки. Такі дослідження розглядають як короткочасні імунні відповіді (наприклад, реакції, пов'язані з інфузією), так і довгострокові (наприклад, уповільнені, внаслідок розвитку імунної реакції).

Дані про імуногенність, необхідні для реєстрації, включають частоту, титр та стійкість антитіл до біологічного препарату (АП), аналізи нейтралізації (оскільки нейтралізуючі антитіла можуть зменшити ефект препарату), оцінку клінічного впливу та заходи для управління потенційним ризиком імуногенності (наприклад, спеціальний моніторинг імунно-опосередкованих побічних реакцій або використання супутніх лікарських засобів для пом'якшення реакцій під час інфузії).

Загалом обсяг і тип даних залежать від кількох факторів, таких як:

- ▶ тип та призначення біологічного препарату;
- ▶ характеристики продукту: переважна більшість досліджень імуногенності зосереджується на тому, як відмінності на рівні продукту можуть впливати на імунну відповідь. Це включає вивчення змін структури або незначної мінливості білка (мікрогетерогенності), або того, як може відбуватися агрегація білків за рахунок компонентів, отриманих з рецептури або упаковки.
- ▶ попередні знання про імуногенність: у випадку біологічних лікарських засобів з низьким профілем імуногенності (наприклад, філграстим) пацієнтів зазвичай часто перевіряють на наявність антитіл на початку та в кінці клінічного дослідження з більш коротким періодом спостереження та регулярними заходами фармаконагляду для контролю будь-якого потенційного ризику. У випадках клінічно значущих імуногенних відповідей (наприклад, епоетини) випробування імуногенності проводяться частіше, спостереження за пацієнтами є тривалішим і з посиленням клінічним моніторингом. Також можуть вимагатись спеціальні постмаркетингові дослідження.

## Екстраполяція

Якщо біосиміляр високо подібний до еталонного препарату і має порівнянну безпеку та ефективність за одним терапевтичним показанням, дані про безпеку та ефективність можуть бути екстрапольовані на інші показання, затверджені для еталонного препарату. Це означає, що за певними показаннями для біосиміляра потрібно проводити менше або взагалі жодних клінічних випробувань. Екстраполяція даних на інші показання завжди підтверджується науковими даними, отриманими в рамках надійних досліджень порівнянності (якісних, неклінічних та клінічних).

Екстраполяція - це встановлений науковий принцип,<sup>9</sup> що використовується протягом багатьох років, наприклад, коли біологічний препарат із декількома затвердженими показаннями зазнає серйозних змін у процесі виробництва (наприклад, на новій виробничій дільниці чи при розробці нових рецептур). Потенційний вплив цих змін на клінічну ефективність біологічного препарату ретельно оцінюється за допомогою досліджень порівнянності (переважно досліджень якості та *in vitro*). Якщо необхідні клінічні дослідження, вони проводяться за одним відповідним показанням, і, виходячи з усіх цих даних, зазвичай можлива екстраполяція на інші показання.

*Екстраполяція - це не нова концепція, а встановлений науковий принцип, що регулярно застосовується, якщо біологічні лікарські засоби з декількома затвердженими показаннями зазнають значних змін у процесі виробництва.*

*У більшості цих випадків регуляторні органи схвалюють виробничі зміни на основі досліджень порівнянності, та клінічні випробування не повторюються щодо всіх показань.*

## Критерії екстраполяції

Перш ніж показання для біосиміляра можуть бути затверджені на основі екстрапольованих даних про безпеку та ефективність, слід враховувати важливі міркування. Це включає:

### *Механізм дії*

Механізм дії діючої речовини повинен бути опосередкований одними і тими ж рецепторами як при початковому, так і екстрапольованому показанні.

Якщо механізм дії діючої речовини є складним і включає кілька рецепторів або сайтів зв'язування (як це часто буває з моноклональними антитілами), може бути важко встановити роль кожного рецептора або сайту зв'язування при кожному показанні. У цьому випадку будуть потрібні додаткові дослідження (неклінічні чи клінічні), щоб довести, що біосиміляр та еталонний препарат діятимуть подібно при екстрапольованому показанні.

### *Відповідна досліджувана популяція*

Комплексні дослідження порівнянності повинні продемонструвати, що біосиміляр є дуже подібним до еталонного препарату (за допомогою даних про безпеку, ефективність та імуногенність) за ключовим показанням у популяції, в якій можна виявити потенційні відмінності в клінічній дії.

### *Екстраполяція в різних клінічних умовах*

Дані стосовно певного показання (наприклад, ревматоїдний артрит) можуть не застосовуватися безпосередньо з точки зору безпеки та ефективності до показань, що належать до іншої терапевтичної області, де механізм дії, дозування або фармакокінетика можуть відрізнятись (наприклад, онкологія). У цьому випадку можуть знадобитися додаткові дослідження.

### **Екстраполяція даних про безпеку**

Дані про безпеку можуть екстраполюватись тільки після встановлення порівнянного профілю безпеки для біосиміляра за одним терапевтичним показанням. Якщо порівнянність доведена на структурному, функціональному, фармакокінетичному та фармакодинамічному рівнях, та ефективність є порівнянною, то можна очікувати, що побічні реакції, зумовлені фармакологічною дією біосиміляра, будуть однаковими та відбуватись з подібною частотою.

### **Екстраполяція даних про імуногенність**

Екстраполяція даних про імуногенність не є автоматичною, оскільки вона завжди вимагає обґрунтування. Це пов'язано з тим, що імуногенність визначається не тільки характеристиками, пов'язаними з продуктами. Також слід враховувати фактори, що стосуються пацієнта (вік, імунний статус), захворювання (супутні стани, супутнє лікування) або лікування (спосіб введення, тривалість впливу)..

*Наукові критерії екстраполяції даних про ефективність та безпеку підтверджені більш ніж 10-річним досвідом безпечного та ефективного використання біосимілярів у ЄС.*

*Екстраполяція також підтримується великим досвідом регуляторних органів у регулярній оцінці змін виробництва біопрепаратів, найчастіше без необхідності повторювати клінічні дослідження за всіма показаннями.*

*Лікарі можуть бути впевненими у використанні біологічних лікарських засобів (включаючи біосиміляри) для всіх затверджених показань, оскільки вони реєструються на основі наукових доказів.*



## Безпека біосимілярів

### Загальні міркування щодо безпеки біосимілярів

З моменту випуску першого біосиміляра в клінічне застосування в 2006 році, все більше біоподібних засобів було зареєстровано та безпечно застосовуються в ЄС.

За винятком реакцій імунологічного характеру, більшість побічних реакцій на препарат (ПРП) можна передбачити на підставі фармакологічної дії; вони виникатимуть при застосуванні як еталонного засобу, так і біосиміляра (наприклад, високий рівень гемоглобіну при застосуванні епоетинів). З понад 50 біосимілярів, зареєстрованих на сьогодні в ЄС, жоден не був вилучений або призупинений з міркувань безпеки чи ефективності.

*За останні 10 років система моніторингу з питань безпеки в ЄС не виявила жодної суттєвої різниці у характері, тяжкості чи частоті побічних ефектів між біоподібними лікарськими засобами та їх еталонними препаратами.*

### Моніторинг безпеки всіх лікарських засобів, включаючи біосиміляри

#### Надійна нормативна база для захисту безпеки пацієнтів

ЄС має добре організовану систему моніторингу, звітування, оцінки та запобігання побічним реакціям для всіх лікарських засобів, включаючи всі біологічні препарати. Регуляторні органи постійно оцінюють співвідношення користі та ризику всіх лікарських засобів та вживають необхідних заходів контролю (наприклад, додавання нових попереджень до інформації про продукт або обмеження використання) для захисту громадського здоров'я.

### Однаковий моніторинг безпеки для всіх біологічних лікарських засобів

Моніторинг безпеки біосимілярів дотримується тих самих вимог, що стосуються всіх біологічних лікарських засобів<sup>10</sup>. Спеціальних вимог лише до біосимілярів немає.

#### Постійна наявність плану управління ризиками

Компанії, які подають заявку на отримання реєстраційного посвідчення в ЄС, повинні подавати план управління ризиками (ПУР) щодо кожного нового лікарського засобу, включаючи біологічні. ПУР, що розробляється спеціально для кожного продукту, включає план фармаконагляду та заходи з мінімізації ризиків для виявлення, охарактеризування та мінімізації важливих ризиків, пов'язаних з лікарським засобом. ПУР біосиміляра ґрунтується на знаннях та досвіді, отриманих щодо еталонного препарату.

Щодо всіх лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС, на додаток до умов використання в інформації про продукт можуть вимагатись додаткові заходи (наприклад, навчальні брошури, пам'ятки для пацієнта або включення пацієнтів до реєстрів) для управління певним ризиком. Якщо до еталонного препарату застосовується будь-який додатковий захід (наприклад, навчальний матеріал), це також слід враховувати щодо біосиміляра.

#### Постмаркетингові дослідження безпеки

Постмаркетингові дослідження дають можливість контролювати відомі ризики, а також виявляти рідкісні побічні реакції на препарат, що виникають лише тоді, коли велика кількість пацієнтів лікується протягом тривалого періоду. Саме тому під час реєстрації регуляторні органи можуть накласти на компанію обов'язок проводити постмаркетингові дослідження безпеки (ПМДБ). Це також зобов'язує компанію реєструвати дослідження у загальнодоступному Реєстрі ПМДБ ЄС: [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Критерії для прийняття рішення про необхідність постмаркетингового дослідження безпеки однакові для всіх лікарських засобів, включаючи біосиміляри та еталонні препарати. Якщо ПМДБ вимагається для еталонного препарату, воно, як правило, вимагається також для біосиміляра.

### **Збір спонтанних повідомлень про побічні реакції на препарат та подання ПОЗБ**

Як і у випадку з усіма лікарськими засобами, компанії, що випускають біосиміляри, повинні збирати всі повідомлення про підозру на побічні реакції на препарат та подавати періодично оновлювані звіти з безпеки (ПОЗБ) до регуляторних органів. Регулятори перевіряють звіти на наявність будь-яких сигналів, що вказують на можливий небажаний вплив. У разі підозри на сигнал він оцінюється науковими комітетами ЕМА, які визначають потребу в подальших діях.

### **Додатковий моніторинг і чорний трикутник**

Після запуску на ринок всі нові лікарські засоби ретельно контролюються. Біологічні лікарські засоби, затверджені після 1 січня 2011 року, підлягають так званому «додатковому моніторингу» та входять до списку препаратів під «додатковим моніторингом». Цей список включає лікарські засоби, зареєстровані в ЄС, які особливо пильно контролюються регуляторними органами, наприклад, тому, що діюча речовина є новою на ринку або дані щодо її тривалого використання обмежені. У цьому випадку вони особливо ретельно контролюються протягом перших років після реєстрації.

[Що означає чорний трикутник?](#)

Символ чорного трикутника позначає лікарські засоби під додатковим моніторингом. Він відображається в КХЛЗ та в інструкції з застосування разом із реченням:

*“Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу”*

Додатковий моніторинг заохочує медичних працівників та пацієнтів повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції на нові лікарські засоби. Це дозволяє швидко виявляти та аналізувати інформацію про препарати для доповнення знань, отриманих під час клінічних випробувань. Якщо біологічний препарат (або біосиміляр) позначений чорним трикутником, це не обов'язково означає, що він має додаткові проблеми безпеки.

### **Моніторинг довгострокових або довготривалих небажаних явищ**

Моніторинг довгострокових або довготривалих небажаних явищ при застосуванні біологічних лікарських засобів дотримується тих самих принципів, що й для низькомолекулярних лікарських засобів. Однак виявлення та охарактеризування довгострокових побічних реакцій на біологічні препарати може бути важким при використанні лише спонтанних повідомлень. Саме тому в певних випадках може вимагатись додаткова діяльність з фармаконагляду (наприклад, включення пацієнтів до реєстрів).

### **Відстежуваність: важливість ідентифікації біологічних лікарських засобів за торговою назвою та номером серії**

Важливою вимогою до моніторингу безпеки всіх біологічних лікарських засобів є необхідність відстежуваності продукту та серії під час клінічного застосування та на всіх рівнях у ланцюзі поставок<sup>10</sup>. Це охоплює час від випуску виробником і просування по всьому ланцюжку розподілу до введення засобу пацієнту.

Відповідно до законодавства ЄС кожен лікарський засіб повинен мати власне найменування (торгову або фірмову назву) разом з назвою діючої речовини (тобто міжнародною непатентованою назвою або МНН, що присвоюється ВООЗ).

Для виявлення та відстеження біологічних лікарських засобів в ЄС їх слід розрізняти за торговою назвою та номером серії. Це особливо важливо у випадках, коли на ринку існує більше одного препарату з тією ж МНН. Це гарантує, що, відповідно до вимог ЄС щодо повідомлення про ПРП, лікарський засіб можна буде правильно ідентифікувати у разі занепокоєнь щодо безпеки (або імуногенності) продукту.

Медичні працівники відіграють важливу роль у сприянні розумінню профілю безпеки лікарського засобу під час клінічного використання. Біологічні лікарські засоби реєструються на підставі прийнятого профілю безпеки і повинні застосовуватись відповідно до рекомендацій у короткій характеристиці лікарського засобу та

інструкції для застосування.

У разі підозри на ПРП у зв'язку з біологічним препаратом медичні працівники повинні повідомити про це, обов'язково вказують його торгову назву та номер серії. Важливо, щоб медичні працівники повідомляли про будь-які підозри на ПРП при застосуванні біосиміляра, навіть якщо реакція вже вказана в КХЛЗ на еталонний препарат.

Торгова назва, МНН та номер серії біологічного препарату зазначені на упаковці. У КХЛЗ є окремий пункт, що нагадує медичним працівникам про необхідність чітко фіксувати торгову назву та номер серії в медичній документації пацієнта.

**Як медичні працівники можуть допомогти покращити фармаконагляд за біологічними лікарськими засобами:**

► *Важливо, щоб медичні працівники фіксували торгову назву та номер серії препарату на всіх рівнях, включаючи видачу та введення пацієнтам.*

► *Лікарі повинні вказувати торгову назву препарату у рецепті.*

► *Медичні працівники повинні зазначати торгову назву та номер серії у разі підозри на побічні реакції на препарат відповідно до місцевої практики та національних нормативних актів..*

► *Якщо продукт відпускається в громадській аптеці, пацієнту слід надати торгову назву та номер серії біологічного препарату.*

► *Якщо пацієнта переводять з одного біологічного препарату на інший з тією ж діючою речовиною, важливо записати торгову назву та номер серії кожного з лікарських засобів.*

► *Медичні працівники повинні консультиватись з національними регуляторними органами щодо порядку повідомлення про побічні реакції на препарат.*

## Дані, що включаються до інструкції для медичного застосування та звітів про оцінку біосимілярів ЕМА

### Дані для призначення: коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ)

КХЛЗ для країн ЄС містить інформацію та рекомендації, що дозволяють медичним працівникам призначати лікарські засоби та давати поради пацієнтам щодо їх використання.

У Розділі 5.1 (Фармакодинамічні властивості) КХЛЗ лікарський засіб визначається як біосиміляр із наступним формулюванням:

*[Торгова назва] є біоподібний лікарський засіб. Детальна інформація доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.*

В ЄС КХЛЗ на біосиміляр узгоджується з КХЛЗ еталонного препарату. У КХЛЗ на біосиміляр зазначається назва діючої речовини (тобто МНН), а не торгова назва еталонного препарату. Детальну інформацію щодо досліджень біосиміляра, а також торгову назву еталонного препарату можна знайти в звіті про оцінку ЕМА, доступному на веб-сайті Агентства.

Біосиміляр може бути схвалений для деяких або всіх зареєстрованих показань еталонного препарату, оскільки компанія може вирішити не застосовувати всі показання еталонного засобу. Медичні працівники повинні перевіряти, чи зареєстроване певне показання біосиміляра.

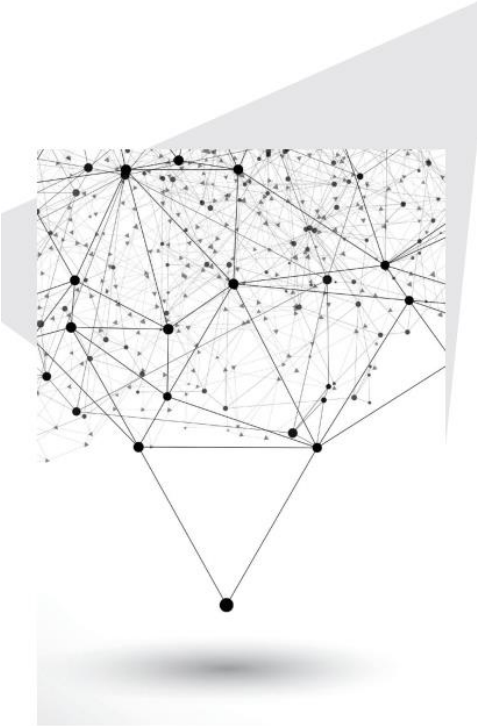
Коли компанія не подає заявку на всі показання еталонного препарату, дані про ефективність для додаткових показань не включаються до КХЛЗ на біосиміляр, однак дані про безпеку повинні відображатись.

### Дані про біоподібність, опубліковані в звіті про оцінку

Щодо кожного лікарського засобу, зареєстрованого через ЕМА, включаючи біосиміляри, Агентство публікує групу документів, відомих як Європейський звіт про оцінку лікарського засобу (ЄЗОЛЗ). Окрім інформації про продукт у ЄС (КХЛЗ, маркування на упаковці та інструкція для застосування), документи ЄЗОЛЗ містять звіти про наукову оцінку лікарського засобу на момент затвердження та у разі значних змін (наприклад, при додаванні нового показання).

Детальна інформація про хід розробки кожного біосиміляра та про дослідження порівнянності для демонстрації біоподібності наведена в відповідних звітах про оцінку. Це включає інформацію про аналітичну та функціональну порівнянність, фармакокінетику, клінічну порівнянність та імуногенність. У відповідних випадках звіт про оцінку також містить наукове обґрунтування екстраполяції даних.

Станом на квітень 2017 р. понад 50 біосимілярів було зареєстровано через ЕМА для використання в ЄС. Звіти про їх оцінку можна отримати на веб-сайті ЕМА на відповідній сторінці кожного лікарського засобу, на вкладці „Історія оцінки”.



## Наслідки доступності біосимілярів

Після закінчення періоду захисту ринку еталонного препарату (зазвичай 10 років) компанії можуть випускати зареєстровані біосиміляри. Загалом, очікується, що біосиміляри будуть представлятись на ринку за нижчою ціною, ніж еталонні препарати. Таким чином, їх вартість для системи охорони здоров'я в ЄС має бути меншою. Це частково пов'язано зі спеціальною програмою розробки, що ґрунтується на наукових знаннях щодо еталонного препарату, що дозволяє уникнути зайвого повторення неклінічних та клінічних досліджень. Це також може бути пов'язано з посиленням ринкової конкуренції.

Досвід, накопичений за останні 10 років,<sup>11</sup> вказує на те, що конкуренція завдяки біосимілярам може створити користь для систем охорони здоров'я в ЄС, оскільки наявність більшої кількості альтернативних методів лікування має покращити доступ пацієнтів до біологічних лікарських засобів із доведеною фармацевтичною якістю.

## Взаємозамінність, переведення та заміна: обов'язки ЕМА та держав-членів

### Визначення

У контексті біосимілярів та еталонних лікарських засобів важливо, щоб медичні працівники були обізнані з термінологією, що стосується практик взаємозамінності та заміни в ЄС.

**Взаємозамінність** означає можливість заміни одного засобу на інший з однаковим клінічним ефектом. Це може означати заміну еталонного продукту на біосиміляр (або навпаки) або заміну одного біосиміляра на інший. Заміна може бути виконана шляхом:

- ▶ **Переведення**, коли лікар вирішує замінити один лікарський засіб на інший з однаковим терапевтичним наміром.
- ▶ **(Автоматичної) заміни**, тобто видачі одного лікарського засобу замість іншого еквівалентного та взаємозамінного лікарського засобу на рівні аптеки без консультації з лікарем.

### Обов'язки ЕМА та держав-членів

Коли ЕМА здійснює науковий огляд біосиміляра, оцінки не включають рекомендацій про те, чи є біосиміляр взаємозамінним з еталонним препаратом, тобто чи підлягає еталонний препарат переведенню або заміні на біосиміляр.

Рішення про можливість взаємозамінного використання та заміни еталонного препарату на біосиміляр приймається на національному рівні. Інформація про наукову оцінку, проведена науковими комітетами ЕМА, доступна на веб-сайті ЕМА та може бути використана для обґрунтування рішень.

В ЄС практика призначення та рекомендації лікарів підпадають під відповідальність держав-членів, які мають необхідну законодавчу базу та видають нормативні акти, керівні настанови та рекомендації у своїх сферах компетенції. Як і з будь-яким лікарським засобом, медичні працівники повинні приймати зважені рішення, враховуючи історію хвороби пацієнта.

*Інформацію щодо призначення або взаємозамінності лікарських засобів можна отримати у національного компетентного органу відповідної держави-члена (див. перелік на веб-сайті ЕМА).*

*Будь-яке рішення про введення повинне прийматись лікарем разом з пацієнтом і враховувати будь-яку місцеву політику призначення та використання біологічних лікарських засобів.*

## Спілкування з пацієнтами про біосиміляри



Якщо у пацієнтів виникають запитання про те, чи є конкретний біологічний препарат біосиміляром, медичні працівники можуть знайти цю інформацію у розділі 5.1 КХЛЗ. В інструкції для застосування, яка містить ключові рекомендації для пацієнтів щодо правильного використання лікарських засобів, немає інформації про біоподібність, оскільки це стосується лише шляху розробки препарату і не пов'язано з його застосуванням.

Якщо пацієнти, які отримують біосиміляри в клінічних умовах (наприклад, у лікарні), потребують інформації про свій препарат, вони можуть попросити медичних працівників надати їм інструкцію для застосування. Її також можна завантажити на [веб-сайті ЕМА](#).

У разі питань про поняття біосиміляра, а також забезпечення його безпеки та ефективності пацієнти можуть ознайомитися зі складеним простою мовою документом питань та відповідей,<sup>12</sup> представленим на [веб-сайті Європейської комісії](#).

Реєструючи новий лікарський засіб, ЕМА також публікує резюме для громадськості, в якому пояснюються підстави для його схвалення у ЄС. Ці резюме (так звані „резюме ЄЗОЛЗ”) доступні на відповідній сторінці кожного лікарського засобу на веб-сайті ЕМА у формі документів питань та відповідей всіма офіційними мовами ЄС. Резюме ЄЗОЛЗ щодо біосимілярів можна отримати за назвою препарату на домашній сторінці ЕМА. Крім того, чинний список резюме ЄЗОЛЗ щодо всіх біосимілярів доступний на [веб-сайті ЕМА](#).

Кілька національних регуляторних органів також надають інформацію про біосиміляри місцевою мовою.

## Внесок ЄС у глобальне регулювання біосимілярів



Регулювання біосимілярів у ЄС формує їх розробку в усьому світі, встановлюючи ключові принципи, що лежать в основі розробки біосимілярів в інших високорегульованих регіонах світу.

Вимоги FDA до реєстрації біосимілярів в США базуються на тих самих наукових обґрунтуваннях, що й в ЄС, хоча конкретні вимоги до даних можуть відрізнятися між цими двома регіонами через відмінності у нормативно-правовій структурі. Інші міжнародні регуляторні органи, такі як TGA в Австралії, безпосередньо застосовують принципи, викладені в законодавстві ЄС щодо розробки та затвердження біосимілярів.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила власні настанови щодо біосимілярів (так званих „подібних біотерапевтичних продуктів” або ПБП), а також біосимілярів моноклональних антитіл, з метою надання вказівок регуляторним органам у всьому світі. Ці настанови ВООЗ включають багато наукових принципів, що використовуються ЕМА та його науковими комітетами, в керівних принципах ЄС, оскільки експерти ЄС беруть активну участь у підготовці керівних документів ВООЗ.

ЕМА продовжує ділитися великим досвідом, набутим в ЄС щодо біосимілярів, з іншими регуляторними органами у всьому світі та бере участь у ряді міжнародних форумів, таких як Міжнародний форум фармацевтичних регуляторних органів.



## Література

1. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Accessed on 6 March 2017.
2. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Accessed on 6 March 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. European Medicines Agency: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Accessed on 6 March 2017.
5. European Medicines Agency: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Accessed on 6 March 2017.
6. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Accessed on 6 March 2017.
7. European Medicines Agency: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf). Accessed on 6 March 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolf-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolf-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..** Accessed on 14 March 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. [http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item\\_id=8854](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854). Accessed on 10 April 2017.
12. European Commission: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. [http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item\\_id=9066](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9066). Accessed on 6 March 2017.

## Скорочення

<b>АП</b>	Антитіло до препарату
<b>ПРП</b>	Побічна реакція на препарат
<b>ВМWP</b>	Робоча група з біосимілярів (Робоча група експертів ЄС з розробки біосимілярів)
<b>СНМР</b>	Комітет з лікарських засобів для людини (Науковий експертний комітет ЕМА, що розглядає заявки та рекомендує схвалення реєстраційних посвідчень)
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеїнова кислота
<b>ЕМА</b>	Європейське агентство з лікарських засобів
<b>ЄЗОЛЗ</b>	Європейський звіт про оцінку лікарського засобу
<b>Реєстр ПМД ЄС</b>	Реєстр постмаркетингових досліджень ЄС
<b>FDA</b>	Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (регуляторний орган з реєстрації лікарських засобів в США)
<b>GMP</b>	Належна виробнича практика
<b>МНН</b>	Міжнародна непатентована назва
<b>ПМДБ</b>	Постмаркетингове дослідження безпеки
<b>ФД</b>	Фармакодинаміка
<b>ФК</b>	Фармакокінетика
<b>PRAC</b>	Комітет з оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (Науковий експертний комітет ЕМА з безпеки лікарських засобів)
<b>ПОЗБ</b>	Періодично оновлюваний звіт з безпеки
<b>ПУР</b>	План управління ризиками
<b>ПБП</b>	Подібні біотерапевтичні продукти (термін ВООЗ для біосимілярів)
<b>КХЛЗ</b>	Коротка характеристика лікарського засобу (інструкція для медичного застосування у ЄС)
<b>TGA</b>	Управління з контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення (австралійський регуляторний орган з реєстрації лікарських засобів)
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я

## Глосарій\*

<b>Антитіло до препарату</b>	Антитіла, що виробляються імунною системою організму проти діючої речовини (особливо великої молекули, наприклад білка). АП можуть призвести до втрати ефективності або імунологічних реакцій.
<b>Побічна реакція на препарат</b>	Небажана медична подія після застосування лікарського засобу. Підозрювані ПРП - це ті, про які було повідомлено органам влади, але не обов'язково спричинені лікарським засобом.
<b>Біоеквівалентність</b>	Коли два лікарські засоби вивільняють одну й ту ж саму діючу речовину в організм з однаковою швидкістю та однаковою мірою за однакових умов.
<b>Біоподібність</b>	Демонстрація високої схожості з еталонним біологічним препаратом з точки зору хімічної структури, біологічної активності та ефективності, безпеки та імуногенності, головним чином на основі комплексних досліджень порівнянності.
<b>Біотехнологія</b>	Технологія, що спирається на біологічні системи, живі організми або компоненти живих організмів (наприклад, гени або ферменти) для створення конкретного продукту. Лікарські засоби, отримані за допомогою біотехнологій, часто виробляються шляхом введення гена в клітини, щоб вони могли виробляти бажаний білок.
<b>Централізована процедура</b>	Процес реєстрації лікарських засобів з єдиною заявкою, єдиною оцінкою та, для успішних заявок, єдиним дозволом, чинним на всій території Європейського Союзу. Цей процес є обов'язковим для певних видів лікарських засобів, включаючи всі препарати, вироблені за допомогою біотехнологій, а також призначені для певних станів, таких як рак, нейродегенерація та аутоімунні захворювання.
<b>Порівнянність</b>	Пряме порівняння біосиміляра з його еталонним препаратом з метою виключення будь-яких суттєвих відмінностей між ними за структурою та функцією. Цей науковий принцип регулярно використовується, у разі змін до процесу виробництва лікарських засобів за допомогою біотехнологій, щоб гарантувати відсутність впливу на безпеку та ефективність.
<b>Екстраполяція</b>	Поширення даних про ефективність та безпеку з одного терапевтичного показання, для якого біосиміляр був клінічно випробуваний, на інше показання, затверджене для еталонного препарату.
<b>Глікозилювання</b>	Модифікація білка після його виробництва, що передбачає додавання вуглеводних (цукрових) груп. Залежно від кількості та типу доданих цукрових груп біологічна активність може змінюватися.

---

\* Визначення у цьому документі та глосарії є описами, а не нормативними визначеннями.

<b>МНН</b>	Міжнародна непатентована назва - унікальна назва, що ідентифікує діючі речовини. Глобально визнаний та загальнодоступний перелік МНН ведеться ВООЗ.
<b>Взаємозамінність</b>	Означає можливість заміни одного засобу на інший з однаковим клінічним ефектом
<b>Мікрогетерогенність</b>	Незначна молекулярна варіативність серед біологічних речовин через природну біологічну мінливість та незначні зміни в способах виробництва.
<b>Фармакодинамічні дослідження</b>	Дослідження біохімічного та фізіологічного впливу лікарського засобу на організм, включаючи механізм дії.
<b>Фармакокінетичні дослідження</b>	Дослідження долі лікарського засобу в організмі, включаючи всмоктування, розподіл, біотрансформацію та виведення.
<b>Фармаконагляд</b>	Діяльність з виявлення та оцінки побічних реакцій та інших наслідків застосування лікарських засобів
<b>Періодично оновлюваний звіт з безпеки</b>	Звіт, який компанія, що випускає лікарський засіб на ринок у ЄС, повинна періодично подавати до регуляторних органів (наприклад, кожні 6 місяців) та який включає нові повідомлення про підозру на побічні реакції на препарат.
<b>Посттрансляційна зміна</b>	Модифікація білка після його виробництва, що включає приєднання молекул або груп, таких як фосфати або вуглеводи (цукри).
<b>Технологія рекомбінантної ДНК</b>	Технологія, що передбачає поєднання послідовностей ДНК, які не зустрічаються природним шляхом, наприклад, введення гена для отримання терапевтичного білка.
<b>Еталонний препарат</b>	Біологічний лікарський засіб, зареєстрований у ЄС, що обирається компанією, яка розробляє біосиміляр, в якості еталону для порівняння якості, безпеки та ефективності.
<b>Специфікації</b>	Межі прийнятності для важливих стандартів якості, яким повинна відповідати діюча речовина або готовий лікарський засіб.
<b>Заміна</b>	Практика видачі одного лікарського засобу замість іншого еквівалентного та взаємозамінного лікарського засобу на рівні аптеки без консультації з лікарем
<b>Переведення</b>	Коли лікар вирішує замінити один лікарський засіб на інший з однаковим терапевтичним наміром.

Дата останнього оновлення: 02.10.2019 р.

**Європейське агентство з лікарських засобів**

Domenico Scarlattilaan 6

1083 HS Amsterdam

The Netherlands

Адреса для відвідувачів та доставки:

**Веб-сайт:** [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Тел.:** +31 (0)88 781 6000

**Для запитів:** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

© Європейське агентство з лікарських засобів, 2019.

Відтворення дозволене за умови зазначення джерела.