

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ

**ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ/БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ
ПРОДУКТІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2013

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ

Схвалено на засіданні
Науково-експертної ради
Державного експертного
центру МОЗ
(протокол № 03 від 29.03.2013 р.)

**ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ/БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ
ПРОДУКТІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2013

Укладачі:

Нестерчук М.М.;

к.хім. н. Баула О.П.;

Гамазін Ю.О.;

Дорошук Л.В.;

к. мед. н. Матвеева О.В.

Рецензенти:

Головенко М.Я., доктор біологічних наук, професор, академік НАМН України

ЗМІСТ

	стор.
ВСТУП	5
1 ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ/БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ	6
1.1. Складність структури біологічних/біотехнологічних продуктів	6
1.2. Складність виробництва	8
1.3. Недосконалість методів контролю якості біотехнологічних продуктів	9
1.4. Відсутність клінічної історії препарату: імуногенність	10
2 ВІДМІННОСТІ У РЕЄСТРАЦІЇ ГЕНЕРИКІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ	11
3 ПОДІБНІ БІОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ	12
3.1 Застосування підходу «подібні біологічні лікарські препарати»	12
3.2 Вибір референтного препарату	14
4 ЗАСТОСУВАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОРІВНЯННОСТІ	15
4.1 Дослідження порівнянності для подібних біологічних лікарських препаратів	15
4.2 Дослідження порівнянності при змінах у технологічному процесі	16
4.2.1. Стадії розробки, на яких можуть вноситися зміни	19
4.2.2. Придатність і доступність аналітичних методів	20

4.2.3.	Критерії безпеки та ефективності	20
4.2.4.	Підходи до порівнянності залежно від зміни технологічного процесу	21
5.	ФАРМАКОНАГЛЯД	23
	ДОДАТОК	30
	ЛІТЕРАТУРА	36

ВСТУП

У представлених методичних рекомендаціях описані загальні питання щодо біологічних/біотехнологічних продуктів, а також відмінності між ними та лікарськими засобами, до складу яких входять хімічні речовини. Підходи і принципи, які необхідно застосовувати до реєстрації біологічних лікарських препаратів достатньо повно викладені у документах Європейського Союзу [1–4].

Крім того, на конкретних прикладах продемонстровані проблеми, що виникають при розробці, виробництві та клінічному застосуванні біологічних/біотехнологічних продуктів та їх копій (подібних біологічних препаратів, біоаналогів, біосимілярів). Серед найбільш значимих проблем можна виділити такі:

- складність структури активної речовини;
- складність виробництва та наявність у технологічному ланцюзі «капризних» живих систем;
- недосконалість методів контролю якості високомолекулярних біологічних/біотехнологічних продуктів;
- відсутність тривалої клінічної історії.

У даних методичних рекомендаціях розглядаються основні аспекти проведення досліджень порівнянності для біологічних/біотехнологічних лікарських препаратів, у тому числі й таких, що заявлені як подібні біологічні, при внесенні змін до технологічного процесу.

Дані методичні рекомендації пропонуються для заявників/виробників біологічних/біотехнологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, і стосуються тільки загальних принципів доведення подібності та можуть бути корисні на етапах розробки та реєстрації зазначених препаратів.

Основною метою даних методичних рекомендацій є роз'яснення принципів та вимог до проведення досліджень порівнянності для біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів з метою підтвердження їх належної якості, безпеки та ефективності, а також зазначення особливостей післяреєстраційного нагляду за такими препаратами. Разом з тим, цей документ не може бути рекомендований для застосування у сфері розробки та реєстрації імунобіологічних препаратів, таких як вакцини та алергени, лікарських препаратів, отриманих з плазми, для яких розроблені окремі настанови ЕМА, та препаратів генної і соматоклітинної

терапії, які розглядатимуться в майбутньому в світлі нових наукових знань та отриманого регуляторного досвіду.

1. ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ/БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

Біологічні/біотехнологічні продукти виділені в окрему групу не випадково. Такі продукти зазвичай складніше охарактеризувати, ніж лікарські засоби, отримані шляхом хімічного синтезу. Активна речовина біологічних лікарських препаратів, на відміну від класичних генеричних лікарських засобів з певною молекулярною структурою, не повністю ідентична оригінальній речовині. Причина неповної ідентичності полягає у значних відмінностях самих організмів, на які фіксується цільовий протеїн, а також у методах їх отримання, очистки або у способах глікозилування. Все це впливає на фармакокінетику та імуногенність біологічних лікарських препаратів. Крім того, існують значні відмінності у складних молекулах різних представників групи біологічних продуктів (наприклад рекомбінантних протеїнів, препаратів крові, імунологічних препаратів, препаратів генної та клітинної терапії). Тривимірна структура молекул, амінокислотна послідовність та посттрансляційні модифікації біологічних продуктів обумовлюють значні зміни їх властивостей при змінах у процесі виробництва, які у інших випадках класифікуються як незначні. Тому профіль безпека/ефективність біологічних продуктів багато в чому залежить від рівня організації виробничих процесів та контролю якості.

Такі ж підходи слід застосовувати і до певних лікарських препаратів нерекombінантного походження, які віднесені до біологічних (перелік наведений у додатку).

1.1. Складність структури біологічних/біотехнологічних продуктів

Молекула однієї з найпопулярніших простих хімічних речовин – *ацетилсаліцилової кислоти* – включає 21 атом та має масу 180 Да. Молекула одного з найскладніших біотехнологічних продуктів – *терапевтичних моноклональних антитіл* – складається приблизно з 25000 атомів та має масу приблизно 180000 Да.

Однак ступінь відмінності біологічних/біотехнологічних продуктів та хімічних лікарських засобів не полягає тільки у різниці кількості атомів. Як відомо, високомолекулярні протеїни, крім первинної структури (послідовність амінокислот), що визначає їх молекулярну масу, мають вторинну, третинну та

четвертинну (просторова організація) структури. В процесі синтезу протеїнових молекул одні й ті ж самі амінокислотні послідовності можуть трансформуватися за рахунок сплайсингу та внутрішньомолекулярних зшивок (розрізання ланцюга та повторне зшивання фрагментів, наприклад, дисульфідними зв'язками), приєднання різних груп (гликозилювання, фосфорилування, γ -карбоксилювання) та/або олігомеризації (утворення багатомірного комплексу з декількох ідентичних молекул через іонні зв'язки). Будь-які мінімальні зміни як у первинній послідовності протеїну, так і у його просторовій організації важко передбачувати в умовах біотехнологічного виробництва та, як правило, позначаються на фармакологічній активності цільового продукту. Ще більше ускладнюють стандартизацію біотехнологічного виробництва процеси деградації (ферментативної, вільнорадикальної тощо), що відбуваються паралельно з синтезом та призводять до утворення продуктів із практично ідентичною цільовому продукту масою та навіть просторовою організацією, але з іншою біологічною активністю.

Як приклад можна навести результати вивчення модифікованих *рекомбінантних інсулінів* людини. Так зване друге покоління інсулінів розроблялося компаніями з метою зміни фармакокінетики та оптимізації терапії за рахунок створення негайно та тривалодіючих форм гормону. Зміни швидкості дії та метаболізму гормону намагалися досягти за рахунок поодиноких замінів амінокислот у первинній структурі *інсуліну*. Цей методичний підхід виправдав себе, та було отримано декілька варіантів ефективних швидкодіючих препаратів. Однак при заміщенні гістидину у положенні 10 β -ланцюга *інсуліну* на аспарагінову кислоту разом зі збільшенням швидкості гіпоглікемічної дії в експериментальних тварин спостерігалася проонкогенна дія препарату. Навпаки, варіант із заміною проліну в положенні 28 β -ланцюга на аспарагінову кислоту виявився вдалим та дав змогу досягти бажаного ефекту без додаткового проонкогенного впливу. При цьому два цих модифікованих *інсуліни* відрізнялися за масою всього на 0,7 % (40 Да), що знаходиться на межі виявлення рутинних методів аналізу структури протеїну [20].

Дослідження різних варіантів іншого біотехнологічного продукту – *еритропоетину* можуть слугувати прикладом того, наскільки складно відтворити вторинну та третинну структури протеїну. Перший препарат рекомбінантного *еритропоетину* (*епоетин- α*) був розроблений у середині 1980-х років, і сьогодні у багатьох країнах існують його біоаналоги, більша частина з яких реєструвалася за стандартами, прийнятими для хімічних генериків (тобто без повноцінних клінічних випробувань з оцінкою лише біоеквівалентності аналога оригінальному препарату). Була проведена комплексна порівняльна

оцінка складу різних біоаналогів *еритропоетину* у двох дослідженнях. У перше дослідження були включені 11 продуктів, що виробляються у Кореї, Аргентині, Китаї та Індії [21], у друге, більш масштабне, – 47 біоаналогів *еритропоетину* з 16 країн [22]. І за хімічним складом, і за біологічною активністю практично усі вивчені біосиміляри суттєво відрізнялися від референтного препарату. Особливо виділялися виявлені відмінності між партіями одного й того біосиміляру за кількістю активної речовини, за перевищенням меж вмісту агрегантів протеїну та наявністю в окремих зразках ліпополісахариду (ендотоксину). Це свідчить про порушення у виробничому процесі та про відсутність адекватного контролю якості продукту.

1.2. Складність виробництва

У цілому процес виробництва біотехнологічних продуктів можна розділити на шість етапів:

- синтез кДНК активної речовини;
- підбір вектора для трансфекції та поєднання його з кДНК;
- підбір клітин-продуцентів та модифікація їх геному за допомогою отриманої конструкції вектор-кДНК (трансфекція);
- нарощування трансфікованих клітин-продуцентів та отримання супернатанту, що містить біотехнологічний продукт;
- очищення продукту з використанням вискоефективних біохімічних методів;
- створення лікарської форми (стабілізація, упаковка, стандартизація за дозуванням).

Наявні експериментальні дані свідчать про те, що точно повторити будь-який із зазначених етапів виробництва біотехнологічного продукту, не знаючи протоколу, практично неможливо [23]. Більш того, навіть за наявності протоколу центральну роль у виробництві біотехнологічних продуктів відіграють живі системи (клітини мікроорганізмів або ссавців), «капризність» яких залишається суттєвою проблемою як у наукових дослідженнях, так і у біотехнологічному виробництві. При мінімальних відхиленнях у технології виробництва некерованість продуцентів може стати причиною змін характеристик навіть оригінальних біологічних/біотехнологічних лікарських препаратів, що вже добре зарекомендували себе.

Як приклад можна навести таке. З метою підвищення ефективності виробництва компанія-розробник інноваційного препарату – *фактору згортання крові VII*

прийняла рішення замінити лінію клітин-продуцентів: замість ниркових фібробластів (лінія ВНК) було запропоновано використовувати клітини яєчників (лінія СНО). Ця заміна повинна була призвести до збільшення виходу продукту та оптимізації процедури очистки. Однак, як виявилось, у клітин цих двох ліній існували принципові відмінності у глікозилюванні протеїнів, що секретуються. Відмінності у глікозилюванні позначилися на фармакокінетиці ВНК- та СНО-продуктів (до 30 % розбіжностей у площах під кривою «концентрація-час»). Регуляторний орган звернувся до компанії-розробника з вимогою надати нове реєстраційне досьє на модифікований препарат та заново провести клінічні випробування [24].

Інший приклад стосується зменшення розміру серії рекомбінантної α -глікозидази. Спочатку компанія налагодила виробництво препарату у 2000-літровому реакторі, але згодом перейшла до випуску серії у 160-літровому реакторі (за результатами вивчення потреб ринку). Перехід до виробництва серії розміром 160 літрів несподівано призвів до зміни точок глікозилювання та потребував розробки нового протоколу очистки. Регуляторний орган визнав серії препарату, вироблені у різних об'ємах, різними продуктами, запросив окреме реєстраційне досьє на 160-літровий препарат та рекомендував випускати 160- та 2000-літрові продукти під різними торговими назвами [19].

1.3. Недосконалість методів контролю якості біотехнологічних продуктів

На сьогодні вже існують факти, відповідно до яких сучасні загальноприйняті методи аналізу структури протеїнів виявилися непридатними для інтерпретації відмінностей біотехнологічних препаратів при їх клінічному застосуванні (тобто активні речовини ідентичні, а їх ефекти відрізняються). Це вимагає впровадження більш чутливих аналітичних процедур з урахуванням особливостей кожного біологічного/біотехнологічного продукту.

Як приклад можна навести ситуацію з препаратами *соматропіну*. Вважалося, що оригінальний препарат та деякі його копії мають відмінності у показниках фармакокінетики та фармакодинаміки при абсолютній структурній ідентичності. Були проведені фундаментальні дослідження з використанням найновіших аналітичних методів щодо посттрансляційних модифікацій та шляхів деградації *соматропіну* у нормі та при низці патологічних станів. У результаті була виявлена нова ізоформа гормону з тіоефірним зв'язком Cys182-Cys189, яка формується при температурі близько 40 °С та високих значеннях рН. Наявність у препараті *соматропіну* такого зв'язку призводить до зниження його взаємодії з рецептором та до падіння біологічної активності. Подальший порівняльний аналіз

показав, що в оригінальному препараті *соматропіну*, на відміну від п'яти його «копій», тіоефірний зв'язок Cys182-Cys189 не виявляється. У біосимілярах вміст тіоефірної ізоформи становив 5–32 % та варіювався від серії до серії [25], тобто препарати не мали абсолютної структурної ідентичності, що було виявлено тільки після застосування додаткових методів аналізу.

1.4. Відсутність клінічної історії у препараті: імуногенність

Серед усіх побічних ефектів біологічних/біотехнологічних препаратів імуногенність посідає перше місце, оскільки розвиток імунної відповіді проти активної речовини «невдалого» препарату може призвести не тільки до інактивації його самого, а також і ендогенного протеїну, що неминуче спричиняє ускладнення захворювання. При цьому доклінічна оцінка імуногенності тих чи інших біологічних/біотехнологічних продуктів має суттєві складності. Так, дослідження на тваринах утруднені міжвидовими розбіжностями, які обумовлюють потенційну імуногенність будь-яких протеїнів людини у ксеногенних системах, а модельний математичний аналіз антигенних епітопів, що мають потенційне значення для вироблення нейтралізуючих антитіл, дає лише імовірнісний результат [26]. На сьогодні описано два варіанти індукції нейтралізуючої імунної відповіді біологічних/біотехнологічних препаратів. У першому випадку розвиток відповіді пов'язаний зі структурними трансформаціями самої активної речовини (найбільш часто – мінімальні відхилення у просторовій організації протеїну або зміна його агрегатного стану у процесі приготування лікарської форми). У другому випадку – це пов'язано з наявністю у препараті домішок (як правило, фрагментів клітин-продуцентів), які виконують функції ад'ювантів та через сигнальні рецептори вродженого імунітету індують підвищену готовність адаптивного імунітету та його агресію проти власних протеїнів, включаючи активну речовину біологічного/біотехнологічного препарату.

Перший випадок можна проілюструвати таким прикладом. Враховуючи ризик епідемії коров'ячого сказу, виробник оригінального препарату *еритропоетину* був змушений замінити наповнювач: людський сироватковий альбумін – на суміш полісорбату та гліцину. В результаті протягом п'яти наступних років кількість хворих з повною аутоімунною анемією, індукованою новою версією препарату, досягло 250 осіб. Виробнику заново довелося проводити повну ревізію виробництва, аж до заміни пробок на флаконах, та додаткові випробування імуногенності препарату [27].

Інший приклад стосується одного з аналогів *соматропіну*. При тривалому застосуванні цього препарату у 57 % пацієнтів були виявлені антитіла до гормону росту. Дослідження причин імуногенності препарату показало наявність у його складі слідових кількостей протеїнів клітин-продуцентів. Виробник заново розробив процес очистки, повторно провів клінічні випробування. Сироватковий рівень антитіл до *соматропіну* другої версії біоподібного препарату значно знизився. Тільки після цього препарат був зареєстрований у Європі та США [28].

Вищенаведені приклади демонструють необхідність детального та спеціалізованого підходу до реєстрації подібних біологічних препаратів, який виключає автоматичне перенесення спрощених вимог, що прийняті для хімічно синтезованих генериків.

У європейському законодавстві [5] зазначено таке: «Стандартний генеричний підхід (на підставі доведення біоеквівалентності до референтного лікарського засобу) зазвичай застосовується до лікарського засобу хімічного походження. З причин складності біологічних, отриманих за допомогою біотехнологій, препаратів генеричний підхід з наукової точки зору для них не придатний. У таких випадках необхідно застосовувати підхід «подібні біологічні лікарські препарати», що базується на дослідженнях порівняльності.

Дуже важливо розуміти, що біологічні генерики не існують по суті. Два абсолютно однакові за складом біологічні лікарські препарати, що виробляються різними виробниками, можуть суттєво відрізнитися за профілем ефективності та безпеки. Саме з цієї причини у своїх керівництвах [5, 6] ЕМА вказує на необхідність чітко ідентифікувати біологічний препарат, отриманий конкретним пацієнтом, при проведенні моніторингу фармаконагляду. Тобто використання назви активної речовини з метою фармаконагляду у даному випадку не прийнятне.

2. ВІДМІННОСТІ У РЕЄСТРАЦІЇ ГЕНЕРИКІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ

Після закінчення терміну патентного захисту оригінального лікарського засобу можлива реєстрація генерика на підставі більш обмеженої інформації, ніж це вимагається для реєстрації інноваційного препарату. Заявнику достатньо довести, що генеричний препарат є по суті аналогічним раніше зареєстрованому (у тому числі дослідити біоеквівалентність). Прирівнювати знову створений біологічний лікарський препарат до референтного без проведення певних досліджень (як для звичайних генериків) немає ніяких підстав. При реєстрації генерика є можливість провести тест на біоеквівалентність, що продемонструє аналогічність створеного

лікарського засобу оригінальному. У випадках біологічних продуктів така можливість виключається в принципі, тому для біосимілярів клінічні дослідження – єдиний спосіб доведення аналогічності двох лікарських препаратів за їх ефектами. Відсутність доступних фізико-хімічних методів, що дали б змогу контролювати біологічні особливості таких лікарських препаратів, а також неможливість дослідження біоеквівалентності потребують особливого підходу при реєстрації біологічних препаратів, створених як аналоги до оригінальних.

Для доведення еквівалентної ефективності та безпеки біологічних лікарських препаратів обов'язковою вимогою є проведення якісних клінічних досліджень. При цьому дизайн необхідних досліджень описаний у відповідних керівництвах ЕМА та строго контролюється регуляторними органами [18].

Як приклад можна привести біологічні лікарські препарати, що містять як активну речовину *бета-інтерферони*. Еквівалентність аналога, що пропонується, може бути продемонстрована тільки шляхом досліджень порівнянності з оригінальним добре вивченим препаратом. При цьому тривалість такого дослідження не може становити менше 2 років (вимоги до дослідження імуногенності). Крім того, необхідна особлива ретельність під час моніторингу якості на усіх етапах виробництва, при зберіганні та при транспортуванні.

У Євросоюзі отримав правове обґрунтування механізм видачі дозволу на маркетинг біологічних лікарських препаратів за скороченою процедурою. Концепція подібних біологічних лікарських препаратів може застосовуватися, у принципі, до будь-якого біологічного препарату. Однак на практиці успішність її застосування залежить від повноти описання біологічного продукту та пов'язаної з цим можливості продемонструвати аналогічність його природи референтному.

3. ПОДІБНІ БІОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

3.1. Застосування підходу «подібні біологічні лікарські препарати»

Виробництво біологічних продуктів має певні специфічні риси, пов'язані з їх фізико-хімічними властивостями.

Біологічні продукти зазвичай складніше охарактеризувати, ніж отримані шляхом хімічного синтезу. Такі параметри, як просторова структура, кількість азотистих основ тощо, можуть піддаватися змінам внаслідок змін у виробничому процесі, раніше розціненим як незначні. Тому профіль ефективність/безпека таких

продуктів більшою мірою залежить від надійності системи контролю та забезпечення якості. Необхідно брати до уваги таке:

- звичайний підхід до реєстрації генеричних лікарських засобів (на підставі демонстрації біоеквівалентності до референтного) не може бути застосованим до біологічних продуктів; необхідно дотримуватися підходу «подібні біологічні лікарські препарати»;
- порівняльні тести для демонстрації аналогічності з більшою впевненістю можуть бути застосовані до високоочищених продуктів, які можна ретельно охарактеризувати (наприклад деякі лікарські препарати, отримані за допомогою біотехнологій);
- можливість застосування підходу «подібні біологічні лікарські препарати» залежить від наявності аналітичних процедур, організації виробництва, клінічного та регуляторного досвіду;
- біосиміляри мають відповідати встановленим вимогам з ефективності, безпеки та якості, а також положенням специфічних керівництв ЕМА. У разі їх недоступності необхідно звертатися за рекомендаціями безпосередньо до регуляторних органів;
- необхідно розуміти, що біосиміляри не є генериками, тому можна очікувати деяких відмінностей між такими лікарськими препаратами різних виробників або порівняно з референтним препаратом. Причому ці відмінності можуть залишатися невідомими протягом якогось часу, доки не буде накопичено достатнього досвіду їх застосування. Тому, щоб забезпечити належне проведення фармаконагляду, необхідно чітко ідентифікувати, який саме препарат і якого конкретного виробника отримав пацієнт.

Загальні підходи щодо досліджень порівняльності біосимілярів наведені нижче. Необхідність тих чи інших досліджень потрібно визначати, виходячи зі специфічних характеристик конкретних продуктів. Зокрема, розроблені та вступили в дію керівництва ЕМА стосовно подібних біологічних препаратів, що містять протеїни, отримані біотехнологічним шляхом, а саме керівництва з питань якості [8] та з доклінічних і клінічних досліджень [16]. Крім того, діють додаткові керівництва стосовно людських інсулінів, еритропоетинів, соматотропного гормону (СТГ), гранулоцитарних колорнієстимулюючих факторів, інтерферону альфа [9–15].

Згідно з вимогами до якості подібних біологічних препаратів, сформульованими у керівництві ЕМА [8], на підставі адекватних, що відповідають сучасному стану науки, валідованих аналітичних методів слід проводити якісне порівняння

подібного та референтного продуктів, як активної речовини, так і готових лікарських форм. При цьому аналізуються фізико-хімічні властивості, біологічна активність та профіль забруднення. У разі якщо аналогічність зазначених параметрів у подібного та референтного препаратів підтверджується, може бути рекомендована програма обмежених доклінічних та клінічних досліджень. При цьому під аналогічністю слід розуміти те, що обидва лікарські препарати за своїми суттєвими фізико-хімічними та біологічними властивостями, а також за профілем продукт-зв'язаних речовин значною мірою відповідають один одному у межах варіабельності серій дозволеного до застосування референтного продукту. Вид та обсяг доклінічних та клінічних досліджень залежать від результатів порівняння якості препаратів. У будь-якому випадку у реєстраційному досьє на подібний біологічний лікарський препарат повинен міститися повноцінний розділ з якості (Модуль 3).

3.2. Вибір референтного препарату

Як референтний препарат має бути обраний оригінальний (інноваційний) лікарський препарат, зареєстрований на підставі повного реєстраційного досьє. Референтний лікарський препарат повинен застосовуватися протягом програми порівняльних досліджень з якості, безпеки та ефективності під час розробки біосиміляру з метою отримання послідовно узгоджених даних та висновків.

Активні речовини біосимілярів повинні бути з молекулярної та біологічної точки зору подібні до активної речовини референтного препарату. Наприклад, якщо лікарський препарат, що містить *інтерферон альфа-2a*, вироблений компанією X, претендує на подібність до іншого біологічного лікарського препарату, то його слід порівнювати з референтним препаратом, що містить як активну речовину саме *інтерферон альфа-2a*. Таким чином, лікарський препарат, що містить *інтерферон альфа-2b*, не можна застосовувати у порівняльних дослідженнях та обирати референтним препаратом.

Лікарська форма, дозування та шлях введення біосиміляру повинні бути такими самими, що й у референтного препарату. У разі, якщо лікарська форма, доза та шлях введення не ідентичні, слід надати додаткові дані досліджень порівняльності. Будь-які відмінності між біосиміляром та референтним препаратом повинні бути обґрунтовані відповідними дослідженнями у кожному конкретному випадку. Якщо зареєстрований оригінальний препарат має більше одного показання для застосування, то ефективність та безпека біосиміляру повинні підтверджуватися або, за потреби, доводитися окремо для кожного із заявлених показань.

4. ЗАСТОСУВАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОРІВНЯННОСТІ

Дослідження порівнянності необхідні для демонстрації того, що два лікарські препарати мають подібні характеристики з якості, безпеки та ефективності, та повинні розглядатись як послідовний процес.

Дослідження порівнянності для доведення подібності біологічних лікарських препаратів застосовуються у таких випадках:

- при реєстрації біологічного лікарського препарату, що заявлений як подібний до вже зареєстрованого (нова заява);
- при змінах, введених виробником у власний процес виробництва, перед отриманням реєстраційного посвідчення або після цього (процедурні зміни).

При проведенні будь-яких порівняльних досліджень необхідно брати до уваги такі фактори:

- складність молекулярної структури;
- тип змін, що вводяться у технологічний процес;
- вплив внесених змін на якість, безпеку та ефективність лікарського препарату.

У кожній окремій ситуації потрібно використовувати поетапний підхід для визначення будь-якого можливого впливу внесеної у технологічний процес зміни на молекулярну цілісність та відповідність продукту. Необхідно застосовувати гнучкий підхід з урахуванням наукового і технічного прогресу. У випадках біосимілярів порівняльна стратегія може вимагати проведення супутніх досліджень для вирішення основних проблем, пов'язаних з доклінічною токсикологією/фармакологією та клінічною ефективністю/безпекою. Якщо повну подібність двох лікарських препаратів не можна продемонструвати, необхідно проводити повні доклінічні та клінічні дослідження.

4.1. Дослідження порівнянності для подібних біологічних лікарських препаратів

У даному випадку порівняльні дослідження потрібно проводити для доведення подібності критеріїв якості, безпеки та ефективності заявленого біосиміляру та обраного референтного препарату.

Використання виробниками біосимілярів ідентичних процесів виробництва не гарантує того, що біосиміляри будуть взаємозамінними з референтним

препаратом. Адже система експресії вектора, процес виробництва, його оснащення, обладнання, аналітичні методи тощо можуть відрізнятися у різних виробників. Крім того, як правило, у виробника відсутній повний обсяг інформації, необхідної для порівняння його препарату з референтним.

У більшості випадків порівняння можна провести на підставі опублікованої інформації, такої як фармакопейна монографія щодо загальних фізико-хімічних або біохімічних характеристик молекул, таких як молекулярна маса, рН, біологічна активність тощо. Проте порівняння, що ґрунтується на результатах аналізу і характеристиках активної речовини та готового лікарського препарату, є недостатнім для підтвердження подібності критеріїв якості, безпеки та ефективності продуктів на основі протеїнів, отриманих методом біотехнологій.

Потрібно провести екстенсивні порівняльні доклінічні та клінічні дослідження, об'єм яких буде залежати від складу та природи активної речовини, складності її молекулярної структури та від можливих відмінностей порівняно з референтним препаратом (включаючи домішки і стабільність, а в деяких випадках – склад готового лікарського препарату).

4.2. Дослідження порівняльності при змінах у технологічному процесі

У даній ситуації дослідження порівняльності необхідні для підтвердження того, що внесені зміни не вплинули на якість, безпеку та ефективність лікарського препарату до та після запровадження змін у технологічний процес.

У будь-якому порівняльному дослідженні потрібно розглянути такі фактори:

- складність молекулярної структури;
- тип змін, внесених в технологічний процес;
- вплив змін на якість, безпеку/ефективність.

Для кожної окремої ситуації необхідний поетапний підхід для оцінки можливого впливу наслідків технологічних змін на молекулярну цілісність та постійність. Потрібні гнучкі підходи з використанням наукових і технічних досягнень.

Часто під час виробництва лікарського препарату виникає необхідність вводити певні зміни у технологічний процес. Ці зміни можуть вноситися як на стадії розробки препарату, так і після його реєстрації. В усіх випадках, незалежно від того чи вносяться зміни на стадії розробки препарату чи після його реєстрації, заявник повинен дослідити вплив внесених змін на якість кінцевого продукту або його безпеку та ефективність.

Існує багато різних типів змін, що можуть бути введені в технологічний процес. Зміни зазвичай класифікуються як незначні і значні, однак ця класифікація не повинна братися за основу при плануванні досліджень порівнянності, оскільки навіть незначні зміни технологічного процесу можуть спричинити суттєві зміни у якості лікарського препарату. Тому рекомендується не класифікувати зміни як незначні та значні відповідно до типу самих змін, а розглянути їх потенційний вплив (який може бути значним і незначним) на якість, безпеку та ефективність лікарського препарату.

Загальні зміни, що зазвичай вводяться у технологічний процес

I. Виробництво

- допоміжна речовина
- обладнання
- технологічні протоколи
- розмір серії
- зміна або додаткова виробнича дільниця/приміщення
- умови відвантаження

II. Готовий лікарський препарат

- розмір серії
- термін придатності
- система контейнер/закупорювальний засіб
- умови відвантаження
- умови зберігання

III. Система експресії

- головний банк клітин:

новий банк, отриманий з існуючої лінії клітин або початкового клону
зміна вихідного матеріалу
умови зберігання
- робочий банк клітин

зміна у виробництві: вихідні матеріали, новий метод виробництва
умови зберігання

IV. Процес ферментації/культивування

- вихідні матеріали: новий постачальник, специфікації, доповнення/заміна/вилучення вихідних матеріалів, склад живильного середовища
- умови культивування клітин
- масштаб ферментації/культивування клітин
- обладнання
- зміна або додаткова ділянка/приміщення ферментації

V. Процес очистки

- колонка/наповнювач: розмір колонки, постачальник, умови очистки та зберігання
- реагенти: новий постачальник, специфікації, заміна вихідних матеріалів
- протокол очистки: додавання, заміна, вилучення певного етапу
- масштаб послідовної переробки
- зміна або додаткова ділянка/приміщення очищення
- обладнання

VI. Активна речовина

- визначення серії, кількість об'єднань зборів клітин
- термін придатності
- контейнер/закупорювальна система
- умови відвантаження
- умови зберігання

Залежно від впливу внесеної зміни на якість, безпеку та ефективність лікарського препарату та рівнів складності такого впливу дослідження порівняльності:

- можуть обмежуватися належною валідацією внесених змін;
- можуть бути розширені вивченням певних критеріїв якості, таких як: контроль у процесі виробництва, дослідження стабільності, повні аналітичні і біологічні характеристики препарату;
- не можуть бути введені, базуючись виключно на критеріях якості, і повинні підтверджуватись вивченням *in vivo* профілю безпека/ефективність.

Тому масштаб порівняльних досліджень повинен залежати від:

- стадії розробки, на якій вносяться зміни;

- оцінки критеріїв якості щодо потенційного впливу внесених змін на чистоту та на фізико-хімічні і біологічні властивості препарату;
- наявності та придатності аналітичних методів для визначення потенційних змін у характеристиках препарату;
- зв'язку між критеріями якості та даними з безпеки та ефективності, отриманими на підставі повних доклінічних та клінічних досліджень (оцінка критеріїв безпеки та ефективності).

4.2.1. Стадії розробки, на яких можуть вноситися зміни

Дослідження порівнянності потрібно проводити, якщо зміни вносяться після закінчення критичних стадій розробки (доведення постійності препарату, дослідження стабільності, доклінічні дослідження, II та III фази клінічних випробувань) або після реєстрації. На ранніх стадіях розробки (перед початком доклінічних досліджень та клінічних випробувань) немає необхідності у створенні особливої програми порівняльних досліджень.

Складність молекулярної структури слід розглядати як головний критерій при обговоренні подібності біологічних лікарських препаратів. Залежно від фізико-хімічних властивостей молекули (таких як складність структури від первинної до четвертинної, довжина послідовності, посттрансляційні модифікації, такі як величина і природа глікозилування, N/C кінцева модифікація) можуть виникнути певні ускладнення при визначенні точної структури продукту, тому необхідно використовувати відповідний набір аналітичних методів для дослідження фізико-хімічних властивостей молекули (розмір, заряд, гідрофобність тощо) та її біологічної активності.

У багатьох випадках завдяки коливанню біологічного процесу кінцевий продукт складається із суміші молекул (продукт-зв'язані речовини). Цю гетерогенність, що розглядається при оцінці *in vivo* поведінки продукту, необхідно ретельно вивчити для гарантії стабільності продукту від серії до серії. Гетерогенність молекули спричиняє складнощі при проведенні досліджень порівнянності.

Специфікації на активні речовини та готові препарати [7] потрібн розглядати як результат загальної стратегії повного контролю якості, що включає відповідність етапів клонування, експресії і генетичної стабільності; повну характеристику продукту, валідацію та послідовність технологічного процесу (контроль у процесі виробництва, контроль якості сировини і реагентів), дослідження стабільності та аналіз серій, використаних у ході доклінічних та клінічних досліджень. У деяких випадках недостатньо продемонструвати лише відповідність специфікаціям, тож

необхідно провести додаткові дослідження структури протеїнів, профілю домішок та/або біологічної активності.

Тому у ході початкових досліджень подібності при введенні змін у технологічний процес потрібно дослідити як ключові та поетапно оцінити параметри, на яких ґрунтуються специфікації, а саме: 1) вивчення характеристик; 2) валідація технологічного процесу; 3) аналіз продукту; 4) дослідження стабільності; 5) доклінічні та клінічні випробування.

4.2.2. Придатність і доступність аналітичних методів

Через складність біологічних молекул не можна гарантувати, що набір аналітичних методів, обраний виробником, буде задовільним або дасть змогу визначити будь-які незначні або розрізнені модифікації у характеристиці біологічного/біотехнологічного продукту. Проте необхідно довести відсутність таких розрізнених модифікацій, на підставі чого можна буде зробити висновок, що продукт незмінний за усіма аспектами якості.

Кожного разу при внесенні зміни у технологічний процес виробник повинен гарантувати, що розроблена повна програма контролю якості та обраний відповідний набір аналітичних методів дають змогу належно оцінити лікарський препарат до та після запровадження змін. Ступінь валідації використовуваних аналітичних методик повинен відповідати стадії розробки. Аналітичні методи і специфікації на активну речовину та готовий лікарський препарат повинні давати можливість оцінити будь-який вплив введеної зміни. Перш за все, необхідно встановити, наскільки використані аналітичні методи дають змогу визначити будь-яку незначну модифікацію, що може виникнути у результаті таких змін.

4.2.3. Критерії безпеки та ефективності

Слід зазначити, що специфікації на активну речовину та готовий лікарський препарат ґрунтуються на результатах аналізу серій, використаних у ході доклінічних та клінічних досліджень. Це означає, що відповідні специфікації були валідовані на серіях, використаних у дослідженнях *in vivo*.

Якщо зміни в технологічному процесі призводять до змін у специфікаціях (на активну речовину/готовий лікарський препарат), контролі в процесі виробництва, необхідно обговорити ситуації, коли дослідження порівнянності можуть обмежуватися питаннями якості, а коли необхідно включати також і критерії безпеки та ефективності. У разі, якщо відмінності вже встановлені або на них

можна очікувати, єдиним шляхом доведення подібності біологічних лікарських препаратів повинні бути відповідні доклінічні та клінічні дослідження (щонайменше вивчення імуногенності). Природа та тривалість доклінічних та/або клінічних досліджень, що можуть оцінити потенційні наслідки впровадження змін, повинні бути виправдані і сплановані, з урахуванням рівня знань про молекулу, механізм її дії та наявний досвід про поведінку молекули *in vivo*.

4.2.4. Підходи до порівнянності залежно від зміни технологічного процесу

Виробник при впровадженні зміни у технологічний процес (активної речовини або готового лікарського препарату) має визначитися щодо обрання одного з двох підходів до проведення досліджень порівнянності:

а) внесені зміни не впливають на критерії якості лікарського препарату. У такому випадку необхідно надати гарантію, що контроль у процесі виробництва та/або специфікації (на активну речовину або на готовий лікарський препарат) не зазнали змін порівняно із попередніми (до впровадження змін). Дослідження порівнянності можуть бути прийнятними за гарантії того, що використовувані методи є достатньо чутливими для виявлення незначних відмінностей у структурі молекули. Якщо рутинні тести не дають змоги визначити незначні відмінності, потрібно провести додаткові дослідження з використанням більш чутливих аналітичних методів, таких, які використовувалися для встановлення структури молекули (на початковому етапі розробки). У разі, якщо очікувані критерії прийнятності не досягнуті, необхідно провести повну програму валідації;

б) внесені зміни впливають на критерії якості лікарського препарату. У цьому випадку вплив змін на характеристики препарату потрібно дослідити з використанням повного набору даних з валідації, приділивши особливу увагу характеристикам, відтворюваності від серії до серії та стабільності. Додатково необхідно дослідити можливий вплив змін на безпеку та ефективність лікарського препарату.

Залежно від етапу технологічного процесу, на якому було внесено зміни, деякі контрольні процедури (подальший моніторинг) потрібно виконувати протягом усього процесу виробництва готового препарату.

- *Зміни не впливають на критерії якості (контроль у процесі виробництва та специфікації на активну речовину та/або готовий лікарський препарат)*

У цьому випадку для внесених змін дослідження порівнянності можуть бути обмеженими. На підставі результатів досліджень (контроль у процесі виробництва, специфікація при випуску), отриманих на відповідній кількості послідовних серій, виробник повинен продемонструвати, що впроваджена зміна не впливає на повний набір критеріїв якості препарату. Однак, залежно від внесеної зміни, не можливо повністю виключити проведення дослідження стабільності. Такі зміни не можуть впливати на якість активної речовини/лікарського препарату, і отже чином, немає потреби проводити дослідження з безпеки/ефективності. Це може стосуватися таких змін, як зміна постачальників реагентів, зміна постачальників допоміжних речовин тощо. У разі якщо результати контролю якості однієї серії відрізняються, потрібно обґрунтувати, що це є результатом введеної зміни і не пов'язано з іншими несприятливими явищами або з іншими випадками, описаними нижче.

- *Зміни впливають на контроль у процесі виробництва, але не впливають на специфікації на активну речовину та/або готовий лікарський препарат*

Введена зміна (при відсутності змін у специфікаціях активної речовини та/або готового лікарського препарату) вимагає впровадження змін у контроль у процесі виробництва для забезпечення відтворюваності зміненого процесу. Дані (змінено специфікацію для контролю у процесі виробництва, але специфікація при випуску не змінилась) аналізу відповідної кількості послідовних серій мають підтверджувати: 1) постійність виробничого процесу; 2) відсутність змін у специфікаціях при випуску. Додатково необхідно розпочати дослідження стабільності на декількох серіях (активна речовина та/або готовий лікарський препарат). У цьому випадку внесені зміни не потребують проведення досліджень безпеки/ефективності.

Дослідження порівнянності можуть бути прийнятними за умови, що використані методи аналізу є досить чутливими для виявлення навіть незначних змін у структурі молекули. За інших умов необхідно провести додаткові дослідження з використанням більш чутливих аналітичних методів, які застосовувалися для встановлення структури молекули (на початковому етапі розробки).

- *Зміни впливають на критерії якості (контроль у процесі виробництва, специфікації на активну речовину/готовий лікарський препарат) та не впливають на безпеку/ефективність*

У даному випадку встановлення подібності повинно базуватися на:

- **якість:** валідації процесу, проведеної на достатній кількості послідовних серій, і дослідженнях стабільності. Як наслідок, зміни у специфікації повинні бути внесені на підставі повних досліджень характеристик препарату (включаючи високотехнологічні аналітичні методи/обладнання, що використовувалися на початкових стадіях розробки, але не були включені до рутинних тестів);
- **безпека/ефективність:** обґрунтуванні того, що незначні ідентифіковані зміни на молекулярному рівні (включаючи гетерогенність і профіль домішок) не впливають на безпеку/ефективність лікарського препарату.

- *Зміни впливають на критерії якості (контроль у процесі виробництва, специфікації на активну речовину/готовий лікарський препарат) та на безпеку/ефективність*

Якщо зміни критеріїв якості впливають на безпеку/ефективність лікарського препарату, необхідно провести додаткові доклінічні та/або клінічні дослідження.

Беручи до уваги інформацію, отриману наприкінці централізованих клінічних досліджень або за результатами післяреєстраційного нагляду, про зв'язок між клінічною ефективністю і параметрами якості лікарського препарату, виробник повинен представити дані на підставі відповідних протоколів клінічних досліджень про можливі наслідки внесених змін для безпеки/ефективності препарату. Ці протоколи, залежно від ситуацій, з якими стикається виробник, можуть стосуватися різних типів клінічних досліджень (відповідно до настанов з доклінічних та клінічних досліджень [17, 18]).

5. ФАРМАКОНАГЛЯД

Оптимальним підходом для з'ясування безпеки та ефективності біосимілярів є проведення клінічних випробувань та подальший тривалий моніторинг препаратів під час їх широкого медичного застосування. Тому фармаконагляд набуває особливого значення при оцінці безпеки біологічних/біотехнологічних продуктів, особливо біосимілярів [30].

Подібні біологічні лікарські препарати різних виробників не можуть бути повністю ідентичні оригінальному біологічному препарату, тому, між ними

можна очікувати наявності деяких відмінностей. Причому, такі відмінності можуть залишатися невідомими протягом певного часу, доки не накопичиться достатній досвід їх застосування.

Фармаконагляд після виведення на ринок біосиміляру має свої особливості. Оскільки при проведенні передреєстраційних клінічних випробувань, як правило, неможливо у повному обсязі отримати дані з безпеки, зокрема щодо імуногенності, для усіх біосимілярів у післяреєстраційному періоді необхідно проводити моніторинг їх безпеки у форматі здійснення фармаконагляду.

Особливості здійснення фармаконагляду за біосимілярами певною мірою зумовлені ще й такими проблемами. Оскільки біоподібні препарати не ідентичні оригінальним, справедливо було б надавати їм окрему міжнародну непатентовану назву, відмінну від оригінального препарату. Однак існуюча система найменування лікарських засобів за міжнародними непатентованими назвами (здійснюється ВООЗ) не зовсім прийнятна для цієї групи лікарських препаратів. На сьогодні реально можна відрізнити біосиміляр від оригінального препарату шляхом присвоєння йому специфічної торгової назви, відмінної від назви оригінального, та надання упаковці вигляду, який би відрізнявся від вигляду упаковки оригінального лікарського препарату. Тому належне здійснення фармаконагляду залежатиме від ідентифікації біосиміляру за характерним торговим найменуванням та назвою виробника.

Усі зусилля заявника при здійсненні фармаконагляду за біосимілярами повинні бути спрямовані на виявлення та управління так званих важливих ризиків. До важливих ризиків належать ті, що впливають на співвідношення ризик/користь лікарського препарату, збільшуючи компоненти ризику та зменшуючи користь від застосування препарату. Коли йдеться про ризики при застосуванні лікарських засобів, мається на увазі виникнення побічних реакцій чи інших несприятливих наслідків. До останніх, у контексті нагляду за безпекою біосимілярів, серед інших належить відсутність їх ефективності.

Моніторинг за безпекою біосимілярів, по-перше, реалізується шляхом здійснення рутинного фармаконагляду, що є обов'язковою умовою їх перебування на ринку.

Рутинний фармаконагляд передбачає:

- взаємодію з працівниками системи охорони здоров'я, пацієнтами та з іншими джерелами інформування;
- збір спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій;

- аналіз отриманої інформації;
- виявлення сигналів;
- своєчасне репортування;
- надання регулярно оновлюваних звітів з безпеки (Periodic safety update reports – PSUR).

Однак метод спонтанних повідомлень має певні недоліки, серед яких найбільш значущими щодо біосимілярів є:

- недоповідомлення;
- відсутність даних про експозицію пацієнтів;
- труднощі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку.

Проте, метод спонтанних повідомлень і надалі залишатиметься важливим інструментом у виявленні побічних реакцій, особливо нових, рідкісних та серйозних.

Щодо регулярно оновлюваних звітів з безпеки, то основною метою складання PSUR будь-якого лікарського засобу є надання регуляторному органу оновленої на визначений момент часу інформації з безпеки застосування препарату в усіх країнах, де він дозволений для медичного застосування.

Однак PSUR для біосимілярів має свої особливості. При його складанні слід звернути увагу на безпеку інших біологічних препаратів з тією ж активною речовиною. При проведенні аналізу отриманих даних потрібно врахувати той факт, що попередження про небезпеку в науковій пресі чи інформація, опублікована у засобах масової інформації, можуть ініціювати значне збільшення кількості повідомлень про побічні реакції біотехнологічних/біологічних препаратів. Також слід ретельно проаналізувати випадки імуногенності лікарського препарату, особливо ті, у яких йшлося про відсутність ефективності.

Особливого значення набувають такі розділи PSUR біосимілярів, як «План управління ризиками» та «Аналіз співвідношення ризик/користь».

План управління ризиками (ПУР) є обов'язковою складовою документів, що подаються при реєстрації біосимілярів.

ПУР спрямований на більш активне управління ризиками, що властиві певному лікарському препарату, та складається з двох частин. Перша частина ПУР містить специфікацію з безпеки та план з фармаконагляду. У другій частині представлено

оцінку необхідних дій для мінімізації ризиків та план з мінімізації ризиків, якщо у ньому існує необхідність.

Специфікація з безпеки резюмує профіль безпеки лікарського препарату у певний момент часу згідно з аналізом даних доклінічних та клінічних досліджень та післяреєстраційного спостереження. У цьому розділі надається короткий опис:

- важливих визначених/ідентифікованих ризиків;
- важливих потенційних ризиків;
- важливої відсутньої/недостатньої інформації.

Важливими визначеними/ідентифікованими ризиками вважаються ті, де чітко встановлено причинно-наслідковий зв'язок між побічною реакцією та застосуванням лікарського препарату. До потенційних ризиків відносять такі ризики, коли чіткий зв'язок між побічною реакцією та лікарським препаратом відсутній, однак існують асоціації, гіпотези, які не виключають цього зв'язку. Наприклад, це можуть бути побічні реакції, зумовлені фармакологічними властивостями лікарського препарату, що не були виявлені на етапі передреєстраційних досліджень. Також у специфікації представляється важлива відсутня/недостатня інформація щодо безпеки лікарського препарату (наприклад відсутність даних щодо застосування препарату певним популяціям пацієнтів у передреєстраційному періоді, невідомий механізм розвитку побічних реакцій, навіть тих, що належать до важливих визначених/ідентифікованих ризиків, тощо).

Специфікація з безпеки є основою для складання наступних розділів ПУР (плану з фармаконагляду, оцінки необхідних дій для мінімізації ризиків, а за необхідності – плану з мінімізації ризиків).

План з фармаконагляду – опис діяльності заявника для подальшого виявлення, вивчення, характеристики і оцінки ризиків, що передбачає відповідні дії щодо виявлених питань/проблем з безпеки.

План з фармаконагляду біосимілярів може складатися з таких розділів:

- рутинний фармаконагляд;
- додаткові дії з фармаконагляду;
- план дій.

У разі якщо у післяреєстраційному періоді не виникло питань чи проблем, пов'язаних з безпекою лікарського препарату, то достатнім є здійснення рутинного фармаконагляду. Останнє передбачає рутинну взаємодію заявника з

працівниками системи охорони здоров'я, пацієнтами, іншими джерелами інформування стосовно збору повідомлень про несприятливі наслідки застосування лікарського препарату методом спонтанного репортування. Рутинний фармаконагляд передбачає аналіз отриманої інформації, виявлення сигналів, їх підтвердження, а також своєчасне репортування з безпеки до регуляторного органу, створення та надання PSURs.

Однак якщо у післяреєстраційному періоді були виявлені проблеми безпеки застосування лікарського препарату, то виникає необхідність у додаткових діях з фармаконагляду шляхом:

- посилення рутинного фармаконагляду;
- проведення активного фармаконагляду;
- проведення фармакоепідеміологічних досліджень;
- проведення клінічних досліджень тощо.

Посилення рутинного фармаконагляду можна реалізувати завдяки розробці стандартизованих форм репортування про побічні реакції лікарських препаратів, що потребують особливої уваги та просиленої активності, або шляхом стимуляції репортування.

До додаткових заходів з фармаконагляду також належить, так званий, активний нагляд, що може проводитися у вигляді моніторингу (рецептурного, стаціонарів) у визначених реперних точках; аналізу даних реєстрів та баз даних. Фармако-епідеміологічні дослідження (обсерваційні, з використанням баз даних, моніторингу явищ при застосуванні лікарського препарату), клінічні дослідження тощо також є додатковими діями з фармаконагляду.

Для препаратів з виявленими важливими потенційними ризиками та важливою відсутньою/недостатньою інформацією, а інколи і ідентифікованими ризиками, що потребують додаткових заходів з фармаконагляду, потрібно розробити план дій.

У другій частині ПУР заявник повинен оцінити необхідність дій з мінімізації ризиків та у разі необхідності представити план управління ризиками і дії з його оцінки.

При оцінці необхідності дій з мінімізації ризиків потрібно обґрунтувати чи достатньо буде стандартних дій, чи все ж таки існує необхідність додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Рутинними методами мінімізації ризиків вважаються:

- маркування лікарських препаратів;
- мінімізація кількості доз лікарського препарату в упаковці;
- інформація про лікарський препарат, що міститься в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці;
- правовий статус лікарського препарату (рецептурний чи безрецептурний).

До додаткових методів мінімізації ризиків належать додаткове інформування/навчання про виявлені ризики та контроль поставок лікарських препаратів.

Додатково можуть бути поінформовані як медичні працівники, так і пацієнти або проведене їх навчання шляхом:

- планового надання інформації щодо ризиків лікарського препарату медичним працівникам (листи лікарям, настанови для лікарів, фармацевтів) і пацієнтам (пам'ятки для пацієнтів, інформація для пацієнтів, карточки моніторингування пацієнтів);
- проведення тренінгів;
- надання навчальної інформації для лікарів;
- впровадження форм поінформованої згоди для пацієнта (щодо усвідомлення ризику);
- створення спеціальної упаковки для правильного застосування лікарського препарату;
- сертифікація та навчання лікарів, фармацевтів;
- впровадження спеціалізованих систем чи записів, які використовуються з метою підтвердження безпеки (наприклад, підтвердження знань лікаря);
- включення пацієнтів до реєстрів (добровільних чи обов'язкових).

Контроль поставок можна здійснювати шляхом:

- обмежень поставок лікарських препаратів лише до певних закладів охорони здоров'я (наприклад лікарень або спеціалізованих стаціонарів);
- поставки лікарських препаратів лише певним лікарям;
- підтвердження відпуску продукції для кожної поставки;
- аудиту призначень (шляхом аналізу історій хвороб) пацієнтам (наприклад, тривалості лікування);
- обмеження доступу до пацієнтів, які погодилися брати участь у спеціальній програмі спостереження;

- відпуску препарату лише пацієнтам, які можуть його застосовувати безпечно;
- застосування лікарського препарату пацієнтам лише за наявності лабораторного контролю.

У разі необхідності додаткових дій до регуляторного органу потрібно надати план з мінімізації ризиків. Якщо не передбачається жодних дій з мінімізації ризиків, це потрібно належним чином обґрунтувати [29].

Управління ризиками передбачає не лише розробку заходів з їх мінімізації. Цей процес також потребує оцінки ефективності проведених дій, що формують частину управління ризиками. Адже необхідно, щоб вжиті заходи, досягали очікуваних результатів.

У разі, якщо обрана стратегія з мінімізації ризиків виявилася неефективною, потрібно вжити інших альтернативних заходів. Оцінка ефективності вжитих заходів буде сприяти розумінню того, які дії є найбільш доцільними при вирішенні певних проблем з безпеки лікарських препаратів [31].

Однак, навіть найбільш успішні заходи з управління ризиками не призводять до усунення усіх ризиків. У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування препарату без якогось «прийняттого» ризику. Тому лікарський препарат слід вважати безпечним, якщо він має певні «прийнятні» ризики, підтвержену користь і при цьому існує альтернативне лікування.

Таким чином, фармаконагляд є дуже важливим інструментом для збору і оцінки даних з безпеки застосування біосимілярів. Ключовими діями у фармаконагляді за цією категорією лікарських препаратів залишаються: ідентифікація ризиків, використання знань про референтний препарат з урахуванням потенційних відмінностей у профілях безпеки референтного препарату та біосиміляру. При цьому особливу увагу потрібно приділяти виявленню та оцінці випадків імуногенності, включаючи відсутність ефективності.

Цей перелік не є вичерпним переліком тих активних речовин біологічного походження/біологічних лікарських препаратів, які не належать до жодної з категорій біологічних продуктів (наприклад рекомбінантних протеїнів; моноклональних антитіл; препаратів крові; імунологічних препаратів, таких як сироватки, анатоксини, алергени, вакцини; препаратів прогресивної терапії, таких як продукти генної та клітинної терапії), але визначені як біологічні у чинному законодавстві ЄС.

Активна речовина	Форма виготовлення, джерело походження	Шлях введення
<i>Людський хоріонічний гонадотропін¹</i>	Глікопротеїн, екстрагування з людської сечі	Внутрішньом'язова, підшкірна ін'єкція
<i>Менотропін</i>	Фолікулостимулюючий гормон, екстракт з людської сечі	Внутрішньом'язова, підшкірна ін'єкція
<i>Урофолітропін¹</i>	Фолікулостимулюючий гормон, екстракт з людської сечі	Підшкірна ін'єкція
<i>Стрептокіназа¹</i>	Протеїн із стрептококової культури	Внутрішньовенна ін'єкція, зовнішньо
<i>Стрептодорназа</i>	Протеїн із стрептококової культури	Внутрішньовенна ін'єкція
<i>Урокіназа¹</i>	Тканинна культура людської нирки, клітини людської нирки	Внутрішньовенна ін'єкція
<i>Апротинін¹</i>	Поліпептиди з бичачих легенів	Внутрішньовенна ін'єкція; нещодавно також як складова фібринового клею
<i>Гіалуронідаза¹</i>	Екстракт з бичачих або овечих сім'яників	Офтальмологічна ін'єкція
<i>Протамін¹</i>	Поліпептиди зі сперми/сім'яників риб'ячих видів	Внутрішньовенна, внутрішньом'язова ін'єкція
<i>Токсин ботуліну типу А²</i>	Протеїн з культури роду <i>Clostridium botulinum</i>	Внутрішньом'язова ін'єкція
<i>Токсин ботуліну типу В</i>	Протеїн з культури роду <i>Clostridium botulinum</i>	Внутрішньом'язова ін'єкція
<i>Туберкулін²</i>	Фільтрат культури <i>Mycobac.tub</i>	Внутрішньошкірна ін'єкція
<i>БЦЖ для інстиляції у сечовий міхур²</i>	Живі мікобактерії БЦЖ (<i>Mycobacterium bovis</i>)	Внутрішньоміхурово
<i>Гепарин¹</i>	Гепарин	Внутрішньовенна,

		підшкірна ін'єкція
<i>Хондроїтин сульфат натрію</i>	Гепарин	Перорально
<i>Дальтепарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Внутрішньовенна, підшкірна ін'єкція
<i>Еноксапарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Підшкірна ін'єкція
<i>Надропарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Підшкірна ін'єкція
<i>Тинзапарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Підшкірна ін'єкція
<i>Ревіпарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Підшкірна ін'єкція
<i>Парнапарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	Підшкірна ін'єкція
<i>Цертопарин¹</i>	Низькомолекулярний гепарин	---
<i>Данапароїд натрію¹</i>	Суміш глікозаміногліканів	Підшкірна ін'єкція
<i>Гіалуронат натрію</i>	Глікозаміноглікани	Внутрішньосуглобова ін'єкція, нашірно
<i>Панкреатин¹</i>	Амілаза, протеаза, ліпаза, виготовлені з підшлункової залози ссавців	Перорально
<i>Панкреатин/аспергіл</i>	Протеаза, ліпаза, целюлоза	Перорально
<i>Аспарагіназа</i>	Фермент з <i>E. coli</i>	Внутрішньовенна, внутрішньом'язова ін'єкція
<i>Кризантаспаза</i>	Аспарагіназа з <i>Erwinia chrysanthemi</i>	Підшкірна, внутрішньовенна, внутрішньом'язова ін'єкція
Анти-Т-лімфоцитарні імуноглобуліни для застосування людині, тваринам ²	Імунна сироватка тварин (кроляча, кінська)	Внутрішньовенна ін'єкція
Поліклональний овечий антидигоксин	Імунна сироватка тварин	Внутрішньовенна інфузія
Людський лейкоцитарний інтерферон альфа	Природний інтерферон альфа, отриманий за допомогою вірусної стимуляції лейкоцитів	Підшкірна ін'єкція
<i>Інсулін бичачий¹</i>	Бичача підшлункова залоза	Підшкірна ін'єкція (внутрішньовенна, внутрішньом'язова)

Інсулін свинячий ¹	Свиняча підшлункова залоза	Підшкірна ін'єкція (внутрішньовенна, внутрішньом'язова)
Порошок пепсину ^{1,3}	Бичача/свиняча підшлункова залоза	---
Трипсин ¹	Бичача/свиняча підшлункова залоза	---
Хімотрипсин ¹	Бичача/свиняча підшлункова залоза	---
Глюкагон ⁴	Бичача/свиняча підшлункова залоза	Підшкірна ін'єкція (внутрішньовенна, внутрішньом'язова)
<i>Escherichia coli</i> (NISSLE 1917)	штам <i>Escherichia coli</i> (NISSLE 1917) у життєздатній формі	Перорально
Суміш бактеріальних лізатів OM 85 ліофілізована	Суміш бактеріальних лізатів (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Diplococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae et ozenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes et viridans</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i>)	Перорально
Ліофілізований бактеріальний лізат суміші штамів <i>Escherichia coli</i> (OM-89)	Лізат <i>E. coli</i>	Перорально
Суміш бактеріальних лізатів	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Lactobacillus fermentatum</i> , <i>Streptococcus pyogenes A</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>Fusobacterium Fusiformis</i>) <i>nucleatum 5,00 mg</i> , <i>Candida albicans</i>	Перорально
Суміш бактеріальних лізатів	<i>Streptococcus pneumoniae typ I</i> ,	Спрей назальний

	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> typ II, <i>Streptococcus pneumoniae</i> typ III, <i>Streptococcus pneumoniae</i> typ V, <i>Streptococcus pneumoniae</i> typ VIII; <i>Streptococcus pneumoniae</i> typ XII, <i>Streptococcus pyogenes</i> A, <i>Streptococcus dysgalactiae</i> C, <i>Enterococcus faecium</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Streptococcus G</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> typ B, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Neisseria subflava flava</i> var., <i>Neisseria subflava perflava</i> var., <i>Klebsiella pneumoniae</i> ss <i>pneumoniae</i>, <i>Acinetobacter calcoaceticus baumanii</i> var.</p>	
Ліофілізат <i>Lactobacillus acidophilus</i>		Капсули вагінальні
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>termophilus</i>		Капсули вагінальні
Суміш бактеріальних лізатів	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Перорально
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Перорально
Ліофілізат <i>Escherichia coli</i> O83:K 24:H 31	<i>Escherichia coli</i> O83:K 24:H 31	Перорально
Екстракт глікопротеїнів <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Високоочищені глікопротеїни (P1 та F1) зі	Перорально

	штаму <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Окремі фаги проти <i>Staphylococcus polyvalens</i>	Бактеріофаг стафілококовий ліофілізований	Перорально
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (3 штами), <i>Lactobacillus vaginalis</i> (3 штами), <i>Lactobacillus salivarius</i> (1 штама), <i>Lactobacillus fermentum</i> (1 штама)	Внутрішньом'язова ін'єкція
Тимостимулін (телячий)	Поліпептидний імуномодельючий фактор, екстрагований з тимусу телят	---
Низькомолекулярна частина крові телят	Низькомолекулярна фракція крові телят	Гель очний, паста для рота
Церебролізін	Низькомолекулярна фракція поліпептидів, екстрагованих з мозку свині	Внутрішньовенна, внутрішньом'язова ін'єкція
Фосфоліпіди бичачі/свинячі	Низькомолекулярна фракція фосфоліпідів, екстрагованих з бичачих легенів	Перорально, ендотрахеолегеновий сурфактант
Колагеназа	Протеолітичний фермент з культури бактерії роду <i>Clostridium</i>	Нашкірно
Дезоксирибонуклеаза	Фермент з яловичої підшлункової залози	Нашкірно, розчин для інгаляцій
Фібринолізін бичачий	Фермент з бичачої плазми	Нашкірно
Колаген	Протеїн із з'єднувальних тканин ссавців	---
Свинячий фактор переносу	Низькомолекулярна фракція лейкоцитів крові свиней	Перорально
Бактеріальні рибосоми: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae A</i> , <i>Streptococcus pyogenes group A</i> та <i>Streptococcus pneumoniae</i> Протеоглікани мембраної частини <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Розкладені клітини мікроорганізмів	Перорально

¹Монографія ЄФ на активну речовину

²Монографія ЄФ на лікарський препарат

³Порошок пепсину у ЄФ виготовляють зі слизової оболонки шлунка свиней, великої рогатої худоби або овець; підшлункова залоза не визначена як джерело у даному випадку.

⁴Монографія на Глюкагон тваринного походження була вилучена у 2006 р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. Державна Фармакопея України (діюче видання)/ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е видання. – Харків: РІРЕГ, 2001 з доповненнями.
3. European Pharmacopoeia. 5th Ed., 2005.
4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001.
5. CHMP/437/04 «Guideline on Similar Biological Medicinal Products».
6. EMA/CPMP/BWP/3207/00/ Rev.1 «Guideline on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance – Quality Issues».
7. CPMP/ICH/365/96 «Note For Guidance on Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products».
8. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 «Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance – Quality Issues».
9. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 «Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor».
10. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 «Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins».
11. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 «Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight-Heparins».
12. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 «Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Human Soluble Insulin».
13. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006 «Guideline on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alpha».
14. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 «Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies».
15. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 «Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin».
16. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 «Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues».

17. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика.
18. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика.
19. Proposal for global biosimilar market. Markets&Markets Research Co, September 2009.
20. Schellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2 (Suppl. 1): i27–i36.
21. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the «next generation». *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 4): iv31– iv36.
22. Singh AK. Biosimilar epoetins: potential for variation reinforces need for regulation. *Nephrology Times* 2008; 1 (4): 2–14.
23. Crommelin DJ, Storm G, Verrijk R et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharm* 2003; 266: 3–16.
24. Из презентації Inger Mollerup, Corporate Vice President, Regulatory Affairs, Novo Nordisk A/S.
25. Lispi M et al. *J Pharm Science* 2009; DOI 10 1002/jps 21774.
26. Guideline on immunogenicity assessment of biotech-nology-derived therapeutic proteins, EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
27. Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Br J Diabet Vasc Dis* 2010; 10: 90–7.
28. US Food and Drug Administration. Omnitrope (somatropin [rDNA origin]) questions and answers 2006. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/somatropin/qa.htm> (3 March 2008, date last accessed).
29. EMA/838713/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems, 22 June 2012».
30. Kavanaugh A., Keystone E.C. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 21:S203-S208, 2003.
31. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union – «Guideline on pharmacovigilance for medicinal products for human use, European Commission, March 2007».