

# Биоподобните лекарства в ЕС

Информационно ръководство  
за медицински специалисти

---

Изготвено съвместно от Европейската агенция  
по лекарствата и Европейската комисия





# Съдържание

<b>Предговор</b>	<b>2</b>
<b>Резюме</b>	<b>3</b>
<b>Биологични лекарства: общ преглед</b>	<b>5</b>
Основни характеристики на биологичните лекарства	5
<b>Биоподобни лекарства: определение и характеристики</b>	<b>8</b>
<b>Защо биоподобните лекарства не се считат за генерични</b>	<b>10</b>
<b>Разработване и одобряване на биоподобни лекарства в ЕС</b>	<b>12</b>
Стабилна правна уредба за биоподобните лекарства	12
Процес за одобряване на биоподобни лекарства в ЕС	12
Изискуеми данни при одобряване: съобразен с научните постижения пакет	12
Имуногенност	20
Екстраполиране	22
<b>Безопасност на биоподобните лекарства</b>	<b>24</b>
Общи съображения относно безопасността на биоподобните лекарства	24
Проследяване на безопасността на всички биологични лекарства, в това число и на биоподобните	24
Проследимост: важноста на идентифицирането на биологичните лекарства по търговското им наименование и партидният номер	25
Как медицинските специалисти могат да помогнат за подобряване на проследяването на безопасността при биологичните лекарства	26
<b>Данни, включени в информацията за предписване и оценъчните доклади на ЕМА за биоподобни лекарства</b>	<b>27</b>
Данни за предписване: кратка характеристика на продукта (КХП)	27
Данни относно биологичното сходство: публикувани в оценъчния доклад	27
<b>Значимост на наличието на биоподобни лекарства</b>	<b>28</b>
<b>Взаимозаменяемост, преминаване от едно лекарство към друго и замяна: отговорности на ЕМА и на държавите членки</b>	<b>29</b>
Определения	29
Отговорности на ЕМА и държавите членки	29
<b>Комуникация с пациентите относно биоподобните лекарства</b>	<b>30</b>
<b>Приносът на ЕС за регламентирането на биоподобните лекарства в световен мащаб</b>	<b>31</b>
<b>Библиография</b>	<b>32</b>
<b>Съкращения</b>	<b>33</b>
<b>Речник</b>	<b>34</b>



## Предговор

от проф. Guido Рazi,  
изпълнителен директор на ЕМА

Биологичните лекарства, които често се произвеждат по авангардна биотехнология, преобразиха изгледите за пациенти, страдащи от множество хронични и често инвалидизиращи заболявания. Все по-голям брой биологични лекарства са биоподобни, т.е. лекарства, които са много сходни във всички съществени аспекти с вече одобрено биологично лекарство.

ЕС пръв разработи правна уредба за биоподобните лекарства, като установи стабилна рамка за тяхното одобряване и моделира разработването им в световен план. След одобряването на първото биоподобно лекарство в ЕС през 2006 г. медицинските специалисти натрупват все по-голям опит във връзка с използването на тези лекарства. Днес биоподобните лекарства са неразделна част от ефективните биологични лечения, налични в ЕС, като се придружават от подходящи предпазни механизми с цел защита на безопасността на пациентите.

Тъй като заемат челната редица в грижата за пациентите, от много голямо значение е медицинските специалисти да имат достъп до надеждна информация относно тези лекарства: какво представляват и какви научни принципи обуславят тяхното клинично разработване, одобрение и свързаното с тях проследяване на лекарствената безопасност. В тази връзка настоящото ръководство бе изготвено с важната цел да предостави на медицинските специалисти справочна информация за научните принципи и правната уредба в основата на употребата на биоподобни лекарства.



## Автори и сътрудници

Настоящото ръководство е изготвено от Европейската агенция по лекарствата в сътрудничество с Европейската комисия и научни експерти от държавите — членки на ЕС.

По време на изготвянето на документа бяха проучени потребностите от информация и отзивите на организации на медицинските специалисти в ЕС.

# Резюме

- ▶ ЕС пръв разработи правна уредба за биоподобните лекарства след одобряването на първото такова лекарство в Съюза през 2006 г. През последните десет години ЕС е одобрил най-голям брой биоподобни лекарства в света, като е натрупал значителен опит във връзка с тяхното използване и безопасност.
- ▶ Доказателствата, събрани **за над десетгодишния клиничен опит**, показват, че одобрените посредством ЕМА биоподобни лекарства могат да бъдат използвани **също толкова безопасно и ефективно** за всичките показания, за които те са одобрени, колкото и другите **биологични лекарства**.
- ▶ Биоподобното лекарство е биологично лекарство, което е много сходно с друго вече одобрено в ЕС биологично лекарство (т.нар. „референтно лекарство“).
- ▶ Тъй като биоподобните лекарства се произвеждат в живи организми, е възможно да съществуват някои малки разлики спрямо референтното лекарство. Тези малки разлики не са клинично значими, т.е. **не се очакват разлики по отношение на безопасността и ефикасността**. Естествената изменчивост е присъща на всички биологични лекарства и винаги е налице строг контрол, за да се гарантира, че тя не засяга действието или безопасността на лекарството.
- ▶ Биоподобните лекарства се одобряват по **същите стандарти за фармацевтично качество, безопасност и ефикасност**, които важат за всички одобрени в ЕС биологични лекарства.
- ▶ Целта в процеса на разработване на едно биоподобно лекарство е да се докаже биологично сходство — **голямо сходство по отношение на структурата, биологичната активност и профила на ефикасността, безопасността и имуногенността**.
- ▶ Чрез доказване на биологично сходство биоподобното лекарство може да разчита на опита относно безопасността и ефикасността, натрупан с референтното лекарство. По този начин се избягва ненужното повтаряне на клиничните изследвания, които вече са проведени с референтното лекарство.
- ▶ Биологично сходство се доказва чрез всеобхватни изследвания за сравнимост с референтното лекарство.
- ▶ Ако едно биоподобно лекарство е много сходно с дадено референтно лекарство и има сравними безопасност и ефикасност по едно показание, данните за безопасността и ефикасността може да бъдат екстраполирани за други показания, които вече са одобрени за референтното лекарство. **Екстраполирането** трябва да бъде **подкрепено от всички научни доказателства**, получени по време на изследванията за сравнимост (за качество, неклинични и клинични).
- ▶ Екстраполирането не е ново понятие, а утвърден научен принцип, който се използва редовно, когато се въвеждат съществени промени в производствения процес на биологични лекарства с няколко показания, за които те са одобрени (например въвеждане на нова рецептура). В повечето такива случаи клиничните изследвания не се повтарят за всички показания и промените се одобряват въз основа на изследвания за качеството и сравнимостта *in vitro*.

- ▶ Всички показания на биологичните лекарства (в това число биоподобните) са одобрени въз основа на надеждни научни доказателства.
- ▶ Безопасността на биоподобните лекарства се следи посредством дейности за проследяване на лекарствената безопасност също както при всяко друго лекарство. Няма специфично изискване за безопасност, което да важи само за биоподобните лекарства поради различния път на разработването им.
- ▶ През последните десет години системата на ЕС за наблюдение на опасения относно безопасността **не е открила никаква значима разлика в естеството, сериозността или честотата на нежеланите реакции** между биоподобните и съответните им референтни лекарства.
- ▶ Конкуренцията от биоподобните лекарства може да бъде от полза за здравните системи в ЕС, тъй като се очаква тя да подобри достъпа на пациентите до безопасни и ефективни биологични лекарства с доказано качество.
- ▶ ЕМА не регламентира **взаимозаменяемостта, преминаването от едно лекарство към друго и замяната** на референтно лекарство с неговото биоподобно лекарство. Тези аспекти са в правомощията на държавите — членки на ЕС.



# Биологични лекарства: общ преглед

Биологичните лекарства съдържат активни вещества от биологичен източник, като живи клетки или организми. Биологичните лекарства са утвърдени в клиничната практика и в много случаи са абсолютно необходими за лечението на тежки и хронични състояния, като диабет, автоимунни и онкологични заболявания.

## Основни характеристики на биологичните лекарства

Повечето биологични лекарства, които са в клинична употреба понастоящем, съдържат активни вещества, съставени от протеини. Те могат да се различават по големина и структурна сложност — от прости, като инсулина или хормона на растежа, до по-сложни, като коагулационните фактори или моноклоналните антитела (фигура 1).

## Строго регламентирано производство на биологични лекарства

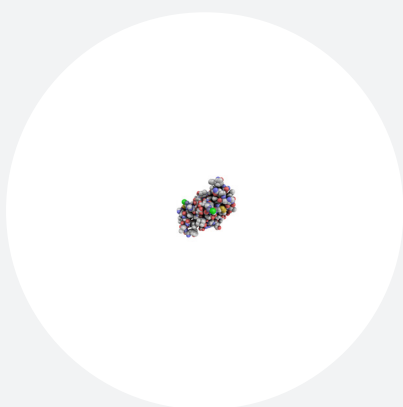
Производството на биологични лекарства обикновено е по-сложно от това на химически получените молекули. Повечето биологични лекарства се произвеждат чрез биотехнологии,

при които често се използват сложни клетъчни системи и рекомбинантна ДНК-технология. В законодателството на ЕС се налагат строги изисквания за производството на всички лекарства:

- ▶ Производителите в ЕС трябва да притежават разрешение за производител и са правно задължени да спазват добрата производствена практика (ДПП), т.е. приетите стандарти за получаване на лекарство с доказано качество.
- ▶ Националните регулаторни органи в ЕС редовно инспектират производствените обекти за съответствие спрямо изискванията на ДПП.
- ▶ Ако някои етапи от производството се осъществяват извън ЕС, производителите извън ЕС, вносителите и дистрибуторите на едро са задължени да спазват същите строги изисквания и също са обект на редовни инспекции.

Някои изисквания на ДПП са адаптирани спрямо биологичните лекарства, за да се вземе под внимание специфичното им естество (например използване на правилните асептични

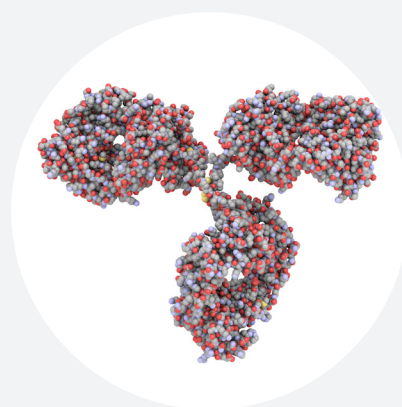
**Фигура 1.** Примери за видове белтъци в биологични лекарства, одобрени в ЕС



**Инсулин**  
5,808 далтона



**Хормон на растежа**  
22,000 далтона



**Моноклонално антитяло**  
150,000 далтона

техники, охлаждане и други условия на съхранение, стабилност, транспорт и т.н.).

### Голяма молекулна структура

В сравнение с малките химични вещества биологичните лекарства са съставени от големи и често сложни молекулни структури. За изследване на физикохимичните и функционалните им свойства, като молекулна структура, модификации на протеините и биологична активност, се използват сложни аналитични методи (например анализ на пептидите, масспектрометрия и определяне на количественото съдържание в клетки).

### Вътрешноприсъща степен на изменчивост

Биологичните лекарства се произвеждат от живи организми, които по природа са изменчиви.

Следователно активното вещество в готовото биологично лекарство може да проявява вътрешноприсъща изменчивост в малка степен („микрехетерогенност“). Тази малка изменчивост трябва да попада в допустими граници, за да се гарантира съответствие по отношение на безопасността и ефикасността. Това се постига чрез коригиране на производствения процес, така че да се гарантира, че активното вещество не излиза извън желаните интервали съгласно спецификациите.

Тази малка степен на изменчивост може да се наблюдава в рамките на една и съща партида биологично лекарство или между различните партии (фигура 2), особено когато производствените процеси се изменят в рамките на търговския живот на лекарството (например увеличаване на мащаба на производството). Винаги се прилагат строги контролни механизми, за да се гарантира, че въпреки изменчивостта е налице съответствие между партидите и разликите

### Фигура 2. Пример за изменчивост между различни партии от биологично лекарство

Последователни партии от едно и също биологично лекарство могат да проявят малка степен на изменчивост (жълта сянка) в рамките на допустимите интервали, например при гликозилирането (прикрепени към белтъка захарни молекули, които са представени със сини триъгълничета). Аминокиселинната последователност (представена с кръгчета) и биологичната активност на белтъка остават еднакви във всички партии, дори когато присъстват тези малки разлики в захарните вериги.





не засягат безопасността или ефикасността. На практика изменчивостта (в рамките на една партида или между партиди) е много малка, когато се използва един и същ производствен процес.

*Естествената изменчивост е присъща на всички биологични лекарства и винаги е налице строг контрол по време на производството, за да се гарантира, че тя не засяга действието или безопасността на лекарството.*

### **Строг контрол на качеството на биологичните лекарства**

Качеството на всички одобрени в ЕС лекарства (биологични и небιологични) се доказва стриктно. За биологичните лекарства това включва изследване на специфичните им физикохимични свойства, биологичната им активност, чистотата, стерилността и стабилността, за да се гарантира, че са спазени всички задължителни стандарти, преди партидите да бъдат освободени за пускане на пазара.

### **Потенциална имуногенност**

Имунната система има способността да разпознава чужди белтъци и да реагира срещу тях. Биологичните лекарства обикновено не предизвикват имунна реакция или предизвикват ограничена реакция (например кратка поява на антитела). Нежеланите реакции с имунно естество (например реакции, свързани с вливането, или реакции на инжектираното място) обикновено не са сериозни. В редки случаи обаче имунната реакция срещу дадено биологично лекарство може да бъде сериозна и животозастрашаваща.

Освен това антителата, насочени срещу биологичното лекарство („противолекарствени антитела“ или „ПА“), биха могли да неутрализират действието и да намалят ефикасността му. Поради тази причина потенциалната имуногенност винаги трябва да се оценява за всички биологични лекарства.

# Биоподобни лекарства: определение и характеристики

Биоподобното лекарство е лекарство, което е много сходно с друго вече пуснато на пазара в ЕС биологично лекарство (т.нар. „референтно лекарство“)<sup>1,2</sup>. Фармацевтичните компании могат да пускат на пазара одобрени биоподобни лекарства, веднага щом изтече периодът на пазарна защита на референтното лекарство (след десет години).

Тъй като биоподобните лекарства са вид биологични лекарства, за тях важат всички характеристики, които се отнасят до биологичните лекарства.

Поради естествената изменчивост на биологичния източник и производствения процес, който е уникален при всеки производител, е възможно да има малки разлики между биоподобното лекарство и съответното му референтно лекарство (таблица 1 и фигура 3). Винаги е налице строг контрол по време на производството, за да се гарантира, че малките разлики не засягат действието или безопасността на лекарството. Следователно тези разлики не са клинично значими по отношение на безопасността или ефикасността.

**Таблица 1.** Специфични характеристики на биоподобните лекарства

<b>Голямо сходство с референтното лекарство</b>	Биоподобното лекарство има физични, химични и биологични свойства, които са много сходни с тези на референтното лекарство. Възможно е да са налице малки разлики спрямо референтното лекарство, които не са клинично значими по отношение на безопасността или ефикасността.
<b>Няма клинично значими разлики в сравнение с референтното лекарство</b>	Не се очакват разлики в клиничното действие. Клиничните изследвания, които подкрепят одобряването на биоподобно лекарство, потвърждават, че евентуалните разлики няма да засегнат безопасността и ефикасността.
<b>Изменчивостта на биоподобните лекарства се поддържа в строги граници</b>	Малка изменчивост се допуска само когато научните доказателства сочат, че тя не засяга безопасността и ефикасността на биоподобното лекарство. Интервалът на изменчивост, който се допуска за биоподобно лекарство, е същият като този, който е разрешен между партидите на референтното лекарство. Това се постига чрез надежден производствен процес, който гарантира, че всички партиди от лекарството са с доказано качество.
<b>Едни и същи строги стандарти за качество, безопасност и ефикасност</b>	Биоподобните лекарства се одобряват по същите строги стандарти за качество, безопасност и ефикасност, които важат за всяко друго лекарство.

Когато активното вещество е протеин, както биоподобното лекарство, така и референтното трябва да съдържат един и същ протеин (т.е. аминокиселинна последователност) и да имат една и съща триизмерна структура (нагъване на белтъка). Аминокиселинната последователност и нагъването са основните фактори, които определят биологичната активност, и трябва да бъдат едни и същи при биоподобното лекарство и референтното лекарство.

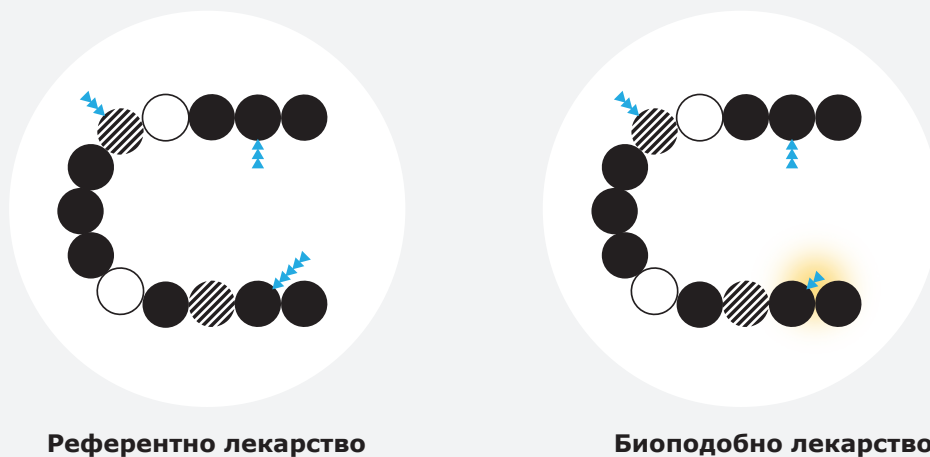
При готовия лекарствен продукт както биоподобното лекарство, така и референтното трябва да имат еднаква дозировка и начин на приемане. Могат да бъдат допуснати някои разлики, ако те нямат въздействие върху безопасността и ефикасността — като разлики в рецептурата на лекарството (например помощни вещества), формата на представяне (например прах за разтваряне или разтвор,

готов за инжектиране) и медицинското изделие за въвеждане (например вида на писалката за въвеждане на лекарството в организма).

И до днес по-голямата част от одобрените в ЕС биоподобни лекарства съдържат протеини като активни вещества. В таблица 2 са изброени класовете биологични лекарства, за които има одобрени в ЕС биоподобни лекарства.

**Фигура 3.** Пример за изменчивост между биоподобно лекарство и референтното лекарство

Изменчивостта (жълта сянка) между биоподобно лекарство и референтното лекарство е сравнима с това, което би могло да се случи между различните партии от едно и също биологично лекарство (фигура 2). Малка изменчивост, например при гликозилирането (представено със сини триъгълничета), може да бъде допусната, при условие че аминокиселинната последователност (кръгчета) и биологичната активност на белтъка.



**Таблица 2.** Класове биологични лекарства, за които понастоящем има одобрено в ЕС биоподобно лекарство

Класове биологични лекарства	Одобрено в ЕС биоподобно лекарство (към септември 2019 г.)
Полизахариди	
Нискомолекулни хепарини	▶ Еноксапарин натрий
Протеини	
Фактори на растежа	▶ Епоетин ▶ Филграстим ▶ Пегфилграстим (pegfilgrastim)
Хормони	▶ Фолитропин алфа ▶ Инсулин гларжин ▶ Соматропин (хормон на растежа) ▶ Терипаратид ▶ Инсулин лиспро
Сляти протеини	▶ Етанерцепт

Класове биологични лекарства	Одобрено в ЕС биоподобно лекарство (към септември 2019 г.)
Протеини	
Моноклонални антитела	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Адалимумаб</li> <li>▶ Инфликсимаб</li> <li>▶ Ритуксимаб</li> <li>▶ Бевацизумаб (bevacizumab)</li> <li>▶ Трастузумаб (trastuzumab)</li> </ul>

## Защо биоподобните лекарства не се считат за генерични

Биоподобното лекарство не се разглежда като генеричен вариант на биологично лекарство. Това се дължи най-вече на естествената изменчивост и по-сложното производство на биологичните лекарства, които не позволяват точно повтаряне на молекулната микрохетерогенност.

Ето защо за регулаторно одобрение на биоподобни лекарства се изискват повече изследвания, отколкото при генеричните лекарства, за да се гарантира, че малките разлики не засягат безопасността или ефикасността. В таблица 3 е направено сравнение на разработването и характеристиките на генеричните и биоподобните лекарства.

**Таблица 3.** Сравнение на разработването и характеристиките на генеричните и биоподобните лекарства

Генерично лекарство	Биоподобно лекарство
Обикновено се произвежда чрез химичен синтез	Получава се от биологичен източник
По принцип е възможно да се получи абсолютно същата молекула	Възможно е молекулата да се възпроизведе до голяма степен на сходство поради уникалните методи за производство на биологични лекарства и естествената биологична изменчивост
Повечето молекули са по-малки и по-лесни за характеризирани	По принцип молекулите са по-големи и структурно по-сложни, като за характеризирането им са необходими множество технологии
Изискват се пълни данни относно фармацевтичното качество	Изискват се пълни данни относно фармацевтичното качество, както и допълнителни изследвания за качество, при които се сравняват структурата и биологичната активност на биоподобното и референтното лекарство

Генерично лекарство	Биоподобно лекарство
<p>Разработването се основава на доказване на биоеквивалентност (т.е. че генеричното и референтното лекарство освобождават активното вещество в организма с една и съща скорост и в една и съща степен при сходни условия)</p>	<p>Разработването се основава на доказване на биологично сходство, като се използват изследвания за сравнимост (всеобхватно пряко сравняване на биоподобното и референтното лекарство, за да се демонстрира голямо сходство в химичната структура, биологичната функция, ефикасността, безопасността и имуногенността)</p>
<p>Изискват се клинични данни основно от изследвания за фармакокинетична биоеквивалентност</p>	<p>В допълнение към сравнителните фармакокинетични и фармакодинамични изследвания може да бъдат изискани данни за безопасността и ефикасността, особено за по-сложните биологични лекарства</p>
<p>Всички показания, одобрени за референтното лекарство, могат да бъдат възприети въз основа на доказана биоеквивалентност, без да са необходими допълнителни клинични данни</p>	<p>Ефикасността и безопасността трябва да се обосновават за всяко показание. Въпреки това потвърждаващи клинични изпитвания с биоподобното лекарство обикновено не са необходими за всяко показание, което е било одобрено за референтното лекарство. След като се докаже биологично сходство, е възможно екстраполиране на данните спрямо останалите показания, ако в наличните научни доказателства се разглеждат всички специфични аспекти на тези показания</p>



# Разработване и одобряване на биоподобни лекарства в ЕС

## Стабилна правна уредба за биоподобните лекарства

Одобряването на лекарства в ЕС се основава на стабилна правна уредба, в която през 2004 г. бе въведен специален ред за одобряване на биоподобни лекарства. ЕС пръв въведе правна уредба относно биоподобните лекарства след одобряването на първото такова лекарство (хормона на растежа соматропин) през 2006 г. Оттогава ЕС е одобрил най-голям брой биоподобни лекарства в света и вследствие на това разполага с най-богат опит във връзка с тяхното използване и безопасност.

През годините ЕМА издава научни ръководства, за да помогне на разработващите дружества да спазват строгите нормативни изисквания за одобряване на биоподобни лекарства. Ръководствата се разработват, за да вървят в крачка с бързия напредък в биотехнологиите и аналитичните науки, като в тях е отчетен все по-големия опит от клиничната употреба.

*Експертният опит, натрупан през последните десет години, е дал възможност на регулаторните органи на ЕС да вложат познания, основаващи се на опита, в първоначалната научно обоснована концепция. Това способства за формирането на настоящите изисквания за одобряване.*

## Процес за одобряване на биоподобни лекарства в ЕС

Всички лекарства, произведени чрез биотехнология, и лекарствата за специфични показания (например за онкологични, невродегенеративни и автоимунни заболявания) трябва да бъдат одобрявани в ЕС посредством ЕМА (чрез т.нар. „централизирана процедура“). Почти всички биоподобни лекарства, одобрени за ползване в ЕС, са одобрени централно, тъй като за производството им се използва биотехнология. Някои биоподобни лекарства може да бъдат одобрявани на национално равнище, като например някои нискомолекулни хепарини, получени от свинска чревна мукоза. Когато дадена фармацевтична

компания подаде заявление за разрешение за употреба до ЕМА, данните се оценяват от научните комитети на ЕМА по лекарствените продукти за хуманна употреба и по безопасността (съответно CHMP и PRAC), както и от експерти на ЕС в областта на биологичните лекарства (работната група по биологичните лекарства) и специалисти в областта на биоподобните лекарства (работната група по биоподобните лекарства).

След като ЕМА приключи прегледа, тя излиза с научно становище, което след това се изпраща на Европейската комисия, която в крайна сметка дава разрешението за употреба на цялата територия на ЕС.

## Изискуеми данни при одобряване: съобразен с научните постижения пакет

Лекарствата се одобряват, когато изследванията за тяхното фармацевтично качество, безопасност и ефикасност докажат убедително, че ползите от лекарството са повече от рисковете („благоприятно съотношение полза/риск“). За всяко биологично лекарство с ново активно вещество благоприятното съотношение полза/риск се определя основно от доказателствата за безопасността и ефикасността от основните изпитвания върху хора (фигура 4), подкрепени от стабилни данни за фармацевтичното качество и неклинични данни.

За биоподобните лекарства благоприятното съотношение полза/риск се основава на доказване на биологично сходство, т.е. че активното вещество е много сходно с референтното лекарство (фигура 4). Това се постига чрез всеобхватни изследвания за сравнимост с референтното лекарство (фигура 5) и въз основа на стабилни данни за фармацевтичното качество. Ако се докаже голямо сходство с референтното лекарство, биоподобното лекарство може да разчита на опита относно ефикасността и безопасността, натрупан с референтното лекарство.

В таблица 4 е направен общ преглед на разработването на биоподобно лекарство в сравнение с разработването на референтните лекарства.

**Фигура 4.** Сравнение на изискванията за данни при одобряването на биоподобно лекарство спрямо референтното лекарство



*Неклиничните и клиничните данни, необходими за одобряване на биоподобно лекарство, са различни от тези, необходими за биологично лекарство с ново активно вещество.*

*Това се дължи на факта, че чрез доказване на биологично сходство биоподобното лекарство разчита на опита относно безопасността и ефикасността, натрупан с референтното лекарство.*

**Таблица 4.** Общ преглед на разработването на биоподобно лекарство в сравнение с това на референтно лекарство

<b>Биологично лекарство с ново активно вещество (например референтно лекарство)</b>	<b>Биоподобно лекарство</b>
Няма предходни знания за безопасността и ефикасността.	Стъпва върху знания за безопасността и ефикасността от годините клинична употреба на референтното лекарство.
Целта при разработването е да се докаже безопасност и ефикасност пряко у пациенти.	Целта при разработването е да се докаже сравнима безопасност и ефикасност чрез установяване на биологично сходство.
Изследвания за сравнимост се провеждат единствено при промени в производството по време на разработването (например производство на по-големи партиди за клинични изпитвания).	Всеобхватни изследвания за сравнимост с референтното лекарство.
Пълни неклинични данни (фармакология и токсикология).	Количеството на неклиничните данни се определя от резултата от изследванията за качество.
Провеждат се традиционни клинични изпитвания за доказване на ефикасността и безопасността за всички заявени терапевтични показания.	Провеждат се сравнителни клинични изпитвания с цел изключване на клинично значими разлики.
Изпитванията са предназначени основно за сравняване с плацебо или с приложимия към момента стандарт за лечение, като се използват „твърди“ крайни точки (например дългосрочен изход, смъртност, структурни увреждания) и съответна пациентска популация за доказване на ползата.	Изпитванията са предназначени основно за доказване на клинична еквивалентност с референтното лекарство, като се използват чувствителни крайни точки в популация, в която могат да се открият свързани с продукта разлики в клиничното действие.
Благоприятното съотношение полза/риск се установява главно въз основа на изследванията за безопасност и ефикасност у предвидената популация.	Благоприятното съотношение полза/риск е следствие от доказването на биологично сходство (чрез изследвания за сравнимост).



## **Еднакви стандарти за фармацевтично качество за всички лекарства**

Дружествата, разработващи лекарства в ЕС, в това число биоподобни лекарства, трябва да докажат с помощта на голямо количество данни, че лекарството се произвежда съгласно приетите стандарти и че е подходящо за клиничното си предназначение (т.нар. „фармацевтично качество“).

Изследванията за доказване на фармацевтично качество следва да предоставят подробни данни за:

- ▶ структурното характеризирание и другите физикохимични свойства;
- ▶ чистотата (следите от остатъци от производствения процес трябва да се контролират и не трябва да превишават допустимите равнища);
- ▶ биологичната активност;
- ▶ помощните вещества и изходните материали;
- ▶ концентрацията и рецептурата;
- ▶ контрола на производствения процес (за да се гарантира, че активното вещество и готовият продукт съответстват на приетите в техническите спецификации интервали);
- ▶ стабилността на активното вещество и готовия продукт през срока на годност при определени условия на съхранение.

## **Изследванията за сравнимост: крайъгълният камък в разработването на биоподобни лекарства**

При разработването на биоподобни лекарства се разчита до голяма степен на „изследвания за сравнимост“, за да се установи биологично сходство с референтното лекарство. Това включва всеобхватно пряко сравнение между биоподобното и референтното лекарство (фигура 5).

Сравнимостта е разработена като поетапен процес, пригоден специфично за всеки продукт (фигура 5); знанията от първоначалните изследвания за сравнимост на качеството<sup>1</sup> (стъпка 1) се използват за определянето на степента и вида на неклиничните (стъпка 2) и клиничните изследвания<sup>2</sup> (стъпка 3), които се изискват на следващата стъпка от разработването, като целта винаги е да бъдат изключени разлики в клиничното действие между биоподобното и референтното лекарство.

*Сравнимостта е утвърден научен принцип в регулаторните науки: всеобхватните сравнителни изследвания за качество доказват, че физикохимичните свойства, както и биологичната активност са много сходни.*

*Сравнителните клинични и неклинични изследвания, които подкрепят одобряването на дадено биоподобно лекарство, изключват наличието на разлики, които може да засегнат безопасността и ефикасността на лекарството.*

### Стъпка 1 Сравнителни изследвания за качество

При изследванията *in vitro* се прави сравнение на протеиновата структура и биологичната функция, като се използват чувствителни методи, способни да откриват малки разлики с клинично значение между биоподобното лекарство и съответното му референтно лекарство. Тези изследвания са много по-чувствителни от клиничните изпитвания, що се отнася до откриването на такива разлики, тъй като при клиничните изпитвания често има различия сред участниците. Разликите, които може да засегнат клиничната безопасност, ефикасност или имуногенност, трябва да се проучат допълнително (например в сравнителни неклинични или клинични изследвания — стъпки 2 и 3).

### Стъпка 2 Сравнителни неклинични изследвания

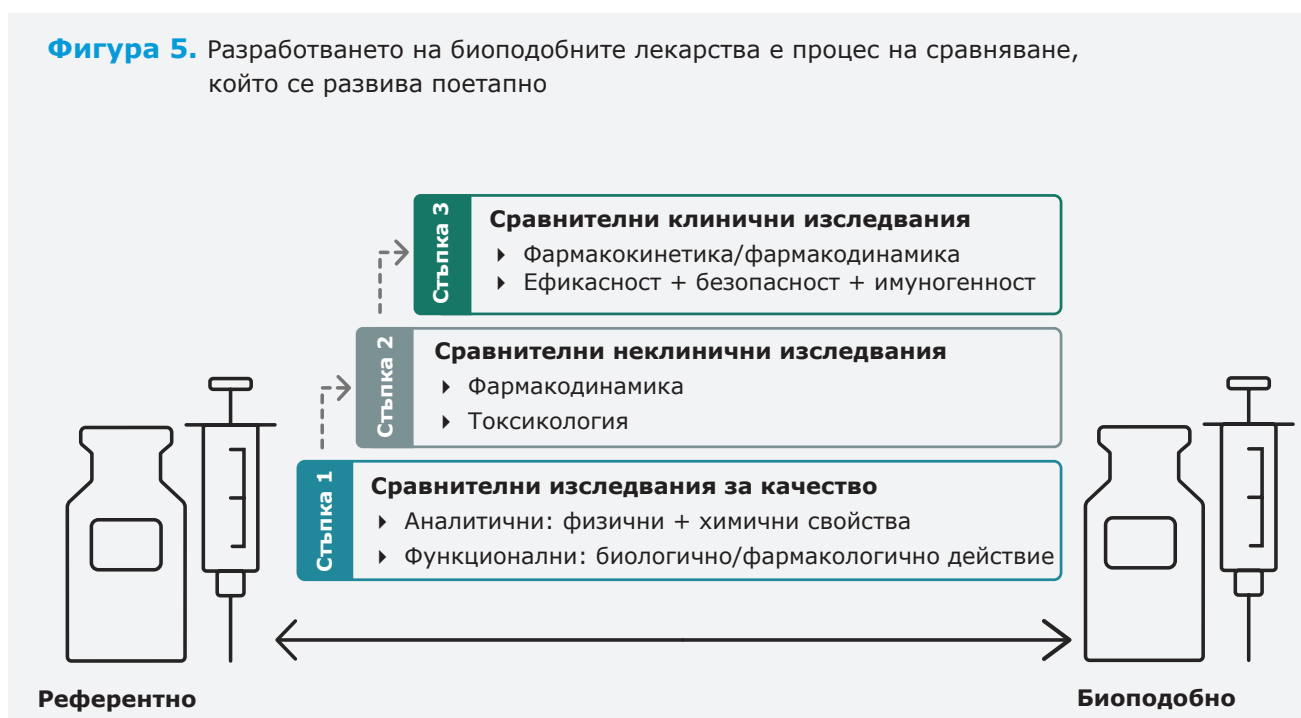
Тези изследвания включват фармакодинамични изследвания *in vitro*, при които се разглеждат свързването и активирането (или инхибирането) на физиологичните цели

и непосредствените физиологични ефекти в клетките. Фармакодинамични изследвания *in vivo* (с животни) се провеждат само ако не съществува подходящ модел *in vitro*. Токсикологични изследвания *in vivo* се изискват само в определени случаи, например когато биоподобното лекарство се произвежда в нов вид клетка или организъм или когато рецептурата включва нови помощни вещества, които не са били използвани преди.

### Стъпка 3 Сравнителни клинични изследвания

Целта на изследванията при хора не е да се докаже безопасност и ефикасност при пациентите, тъй като те вече са установени за референтното лекарство. Клиничните изпитвания са предназначени да потвърдят биологичното сходство и да отговорят на евентуални въпроси, които може да са останали от предходни аналитични или функционални изследвания.

**Фигура 5.** Разработването на биоподобните лекарства е процес на сравняване, който се развива поетапно



*Одобряването на биоподобни лекарства стъпва върху съществуващи научни знания относно безопасността и ефикасността на референтното лекарство, придобити по време на клиничната му употреба, и затова са необходими по-малко клинични данни.*

*От научна и нормативна гледна точка не е необходимо да се повтаря цялата клинична развойна програма на референтното лекарство. Това означава, че пациенти и здрави доброволци няма да бъдат подлагани на ненужни клинични изпитвания.*

**Сравнимост: научен принцип, който се използва рутинно след въвеждане на промени в производството на предлагани на пазара лекарства**

Сравнимостта не е ново понятие в законодателството, а утвърден научен

принцип, който се използва десетилетия наред при производството на лекарства, получени чрез биотехнологии<sup>3,4,5</sup>. Възможно е компаниите, които произвеждат биологични лекарства, да адаптират или усъвършенстват производствения процес няколко пъти през периода на употреба на даден продукт (например чрез увеличаване на мащаба на производството). Сравняването на партидите преди и след промяна в производството гарантира съответствие, така че да няма промени в безопасността и ефикасността.

Промяната в производствения процес трябва винаги да се одобрява от регулаторните органи. Мащабът на изискуемите изследвания за сравнимост след промяна в производството на биологично лекарство зависи от очакваното въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарството. Най-често аналитичните и функционалните данни са достатъчни и не са необходими клинични изпитвания за доказване на безопасността и ефикасността (таблица 5, вариант 1 и 2). Клинични изпитвания са необходими само ако се очаква въздействие върху безопасността и ефикасността (вариант 3).

**Таблица 5.** Необходими изследвания за сравнимост след промени в производствения процес на лекарство, произвеждано чрез биотехнологии

Вид промяна в производството	Очаквано въздействие	Необходими изследвания за сравнимост
1. Малка промяна (например добавяне на по-чувствителен метод на изпитване с цел характеризиране на активното вещество)	Не засяга фармацевтичното качество на лекарството (няма ефект върху спецификациите на продукта)	Ограничени изследвания на физикохимичните свойства за сравняване на партиди преди и след промяната
2. Значителна промяна (например промени в клетъчната система, която се използва за производство на активното вещество)	Може да засегне характеристиките или спецификациите на продукта, но не се очаква да засегне безопасността или ефикасността му	Всеобхватни изследвания <i>in vitro</i> на физикохимичните и функционални свойства
3. Голяма промяна (например определени промени в рецептурата на лекарството)	Би могла да засегне безопасността или ефикасността	Всеобхватни изследвания <i>in vitro</i> на физикохимичните и функционални свойства, допълнени при необходимост с неклинични и клинични изследвания

*При повечето широко използвани биологични лекарства на пазара са въвеждани неколнократни промени в производствения процес, което често води до малки разлики спрямо първоначално одобрената версия или версията, използвана в клиничните изпитвания, подадени в заявлението за одобрение.*

*Регулаторните органи са натрупали обширен опит, въз основа на който са достигнали до заключението, че тези разлики не засягат качеството, безопасността и ефикасността на лекарствата.*

**Сравнителните изпитвания са предназначени да потвърдят биологичното сходство и клиничното действие**

Сравняването на биоподобното лекарство с референтното включва обширни изследвания за сравнимост, за да се оцени евентуалното въздействие върху безопасността и ефикасността. Подходът е същият като в случая, при който се въвеждат големи промени в производствения процес на лекарство, произведено чрез биотехнология (вариант 3 от таблица 5).

*Не е необходимо клиничните изпитвания за биоподобни лекарства да включват всички основни изпитвания, проведени за референтното лекарство, за да се докаже безопасност и ефикасност у хората.*

*Сравнителните клинични изпитвания са специално предназначени да изключат клинично значими разлики по отношение на безопасността или ефикасността между биоподобното и референтното лекарство, както и да потвърдят биологично сходство.*

Има няколко ключови аспекта, които трябва да бъдат взети под внимание при проектирането на сравнителни клинични изпитвания:

- ▶ Целта е да се изключат потенциални свързани с продукта разлики, които биха

могли да засегнат фармакокинетиката (ФК), ефикасността или безопасността, в това число имуногенността.

- ▶ Фармакокинетичните изследвания трябва да се провеждат в хомогенна и чувствителна популация (зdravi доброволци или пациенти), за да се открият евентуалните разлики между биоподобното лекарство и съответното му референтно лекарство. Зdravi доброволци могат да бъдат избрани, ако представляват най-подходящата популация за откриване на такива разлики и ако не са налице опасения относно евентуална токсичност на лекарствата.
- ▶ За да се направи сравнение на фармакологичните ефекти, трябва да се избере чувствителна крайна точка, която позволява откриване на свързани с продукта разлики.
- ▶ Крайни точки, измерващи фармакодинамичното действие („фармакодинамични крайни точки“), могат да бъдат използвани, когато са налични и имат отношение към клиничния ефект на лекарствата. В много ситуации за целите на откриване на потенциални разлики между биоподобно и референтно лекарство тези крайни точки са по-чувствителни от клиничните резултати. Фармакодинамичните крайни точки обикновено се основават на лабораторни изпитвания. Примерите включват:
  - ▶ скорост на вливане на глюкоза в глюкозен кламп тест за биоподобни инсулини (вместо измервания на HbA1c или на дългосрочните последици от диабета);
  - ▶ абсолютен брой неутрофили за биоподобен гранулоцит-колония стимулиращ фактор (вместо брой тежки инфекции);
  - ▶ брой овоцити, извлечени по време на оплождане *in vitro* за биоподобен фоликулостимулиращ хормон (вместо бременности или живи раждания).
- ▶ Ако няма подходящи фармакодинамични крайни точки, по принцип е необходимо клинично изпитване за ефикасност, при което се прави сравнение между биоподобното лекарство и съответното му референтно лекарство. Това изпитване трябва да бъде с адекватна мощност от статистическа гледна точка, рандомизирано, с паралелни групи, за предпочитане двойно слъпо и в него трябва да се използват крайни точки за ефикасност. За предпочитане е тези

крайни точки да измерват фармакологичното действие на лекарството и да се влияят в по-малка степен от свързани с пациентите или заболяването фактори.

- ▶ За основната крайна точка за ефикасност следва да се подберат подходящи граници на еквивалентност. Границите се определят въз основа на знанията за ефикасността на референтното лекарство, както и на клинична преценка. Границите на еквивалентност се определят конкретно за показанието, за което се прави изследването, и зависят от избраната крайна точка. Те следва да представляват най-голямата разлика в ефикасността, която не би имала отражение в клиничната практика; следователно разликите в лечението, попадащи в този интервал, биха били приемливи, тъй като

нямат клинична значимост. Принципите за подбор на граници на еквивалентност не са специфични за изпитванията на биоподобни лекарства: те се използват редовно в клиничните изпитвания, при които се сравняват алтернативни лечения, или когато се прави сравнение на едно и също лекарство преди и след въвеждане на промени в производството, които може да имат клиничен ефект<sup>3</sup>.

- ▶ Както при всички клинични изпитвания, трябва да се съблюдават законовите изисквания (например добрата клинична практика).

Няколко фактора, в това число посочените в таблица 6, определят мащаба на клиничните изследвания, които ще са необходими за одобрение.

**Таблица 6.** Фактори, засягащи броя и вида клинични изследвания, които следва да се проведат за целите на одобрението

Определящ фактор	Причина за различното количество/вид на данните
Сложност на молекулата и наличните данни за сравнимост	<p>За по-прости молекули с добре известно действие (например филграсим) и в случаите, в които сравнителните данни за качеството са стабилни, може да е достатъчно да се сравни ефектът на биоподобното и на референтното лекарство с фармакокинетични и фармакодинамични изследвания при здрави доброволци.</p> <p>За по-големи молекули (например моноклонални антитела) дори когато са предоставени надеждни данни за качеството и за сравнимостта <i>in vitro</i>, обикновено се изисква сравнително изследване при пациенти, като се използва традиционна клинична крайна точка за ефикасност.</p>
Наличие на фармакодинамична крайна точка, която е в корелация с ефикасността	По принцип традиционни клинични крайни точки за ефикасност не са необходими, ако фармакодинамичната крайна точка е в корелация с клиничната полза.
Опасения относно безопасността на референтното лекарство или фармакологичния клас	Данни за безопасността се събират през цялата клинична развойна програма, в това число по време на фармакокинетичните и фармакодинамичните изследвания. Количеството данни обикновено зависи от вида и сериозността на опасенията относно безопасността, свързани с референтното лекарство. По принцип нежелани реакции, свързани с фармакологичното действие, могат да се очакват със сходна честота и при биоподобното, и при референтното лекарство, ако функционалните, аналитичните, фармакокинетичните, фармакодинамичните и свързаните с ефикасността данни за сравнимост са надеждни.

Determining factor	Reason for varying amount/type of data
Потенциал за имуногенност	Аналитичните изследвания са първата стъпка при оценката на потенциала за имуногенност. В допълнение към тях по принцип се изискват и клинични данни относно имуногенността; стойността на изследванията при животни е ограничена що се отнася до предвиждане на имунната реакция при хората.
Възможност за екстраполиране към други показания	Показания на референтното лекарство могат да бъдат одобрени за биоподобното в отсъствието на генерирани с биоподобното лекарство конкретни клинични данни („екстраполиране на показания“). Това може да бъде прието, ако всички научни доказателства, предоставени от изследванията за сравнимост, установяват биологично сходство и в тях се разглеждат всички специфични аспекти на „екстраполираното“ показание (например начин на действие, потенциално уникални аспекти, свързани с безопасността или имуногенността).  Екстраполирането на данни към други показания винаги се подкрепя с надеждни изследвания на физикохимичните свойства и изследвания <i>in vitro</i> с цел оценка на всички възможни механизми на действие.

## Имуногенност

При биологичните лекарства винаги се изследва имуногенността<sup>6,7</sup>. Това се прави поради присъщата способност на протеините и на други биологични лекарства да предизвикват нежелана имунна реакция, която в редки случаи би могла да причини сериозна нежелана реакция (например анафилаксия или забавена свръхчувствителност) или намалена ефикасност.

### Основни съображения относно потенциалната имуногенност на биологичните лекарства

Въпреки че имуногенността би могла да е потенциално опасение при всички биологични лекарства, по-долу са изброени няколко важни съображения:

### *Имуногенността сама по себе си не представлява опасение относно безопасността*

Сериозните реакции поради засилена имунна реакция са много редки и в повечето случаи такава реакция срещу биологично лекарство не е свързана с клинични последици (например появата на противолечкарствени антитела би могла да е временна).

### *Естеството на имунните реакции зависи от множество фактори*

Имуногенността може да бъде повлияна от характеристиките на продукта (например промени в структурата на протеина могат да се появят при неправилно съхранение или транспорт или протеините могат да формират агрегати), но и от фактори, свързани с лечението (например рискът може да се промени в зависимост от това дали лекарството се приема подкожно или венозно или дали режимът

на лечение е постоянен или с прекъсвания), както и от фактори, свързани с пациента или заболяването (например възраст, генетичен и имунен статус или съпътстващи лечения).

***Появата на вредна имуногенност е малко вероятна след промени в производството или преминаване от едно лекарство към друго***

Много биологични лекарства са предназначени за дългосрочно управление на хронични състояния и следователно с времето пациентът може да получава биологични лекарства с леки разлики.

Опитът показва, че появата на вредна имунна реакция е малко вероятна при промяна в производствения процес на биологично лекарство, тъй като изследванията за сравнимост доказват, че партидата, произведена по новия процес, е със същото качество и няма примеси и агрегати, които могат да предизвикат имуногенност<sup>8</sup>.

Освен това няма причини да се смята, че след преминаване от едно биологично лекарство към друго с голямо сходство помежду им следва да се очаква вредна имуногенност<sup>8</sup>.

***Имуногенността винаги се следи след разрешаването на продукта за употреба***

Имуногенността на биологичните лекарства винаги се следи от регулаторните органи, щом лекарството бъде пуснато на пазара. Това е особено важно, за да се получава информация за редките имунни реакции, които могат да бъдат открити едва след дълъг период на проследяване при по-голям брой на пациентите.

***Данни относно имуногенността, необходими за одобрението на биоподобно лекарство***

За биологичните лекарства по принцип се изискват клинични изследвания за имуногенност. При моноклоналните антитела те са задължителни във всички случаи, тъй като е по-трудно да се предвиди честотата на нежеланата имуногенност, характеристиките на имунната реакция или клиничните последици. При този вид изследвания се разглеждат както бързо проявяващите се имунни реакции (например реакциите, свързани с вливането), така и реакциите, които се забелязват след време (например забавена нежелана реакция поради развиваща се имунна реакция).

Данните относно имуногенността, които се изискват за целите на одобрението, включват честота на поява, титър и устойчивост на антителата, действащи против биологичното лекарство (противолекарствени антитела), проби за неутрализация (тъй като неутрализиращите антитела може да намалят ефекта от лекарството), оценка на клиничното въздействие и мерки за управление на потенциалния риск от имуногенност (например специално следене на имуномедиирани нежелани реакции или приемане на съпътстващо лекарство с цел смекчаване на реакциите при вливане).

По принцип количеството и видът на данните зависят от няколко фактора, в това число:

- ▶ вида на биологичното лекарство и предназначението му.
- ▶ характеристиките на продукта: по-голямата част от изследванията за имуногенност се съсредоточават върху това как разликите на равнище продукт могат да се отразят на имунната реакция. Те включват изследване на промените в структурата или малката изменчивост в протеина (микроретерогенност) или на начина, по който компоненти на рецептурата или опаковката причиняват формиране на агрегати на протеина.
- ▶ предходни знания за имуногенността: при биологични лекарства с нисък профил на имуногенност (например филграстим) пациентите обикновено се тестват за антитела с голяма честота в началото и края на клиничното изследване с по-кратък период на проследяване и редовни мерки за проследяване на лекарствената безопасност, за да се управлява евентуалният риск. В случай че се наблюдават клинично значими имуногенни реакции (например при епоетините), тестовите за имуногенност са с по-голяма честота, периодът на проследяване на пациентите е по-дълъг и се съпътства с интензивно клинично наблюдение, и може да бъдат изискани специфични изследвания след разрешаването на продукта за употреба.

## Екстраполиране

Ако биоподобно лекарство е много сходно с референтно лекарство и има сравними безопасност и ефикасност по едно показание, данните за безопасността и ефикасността може да бъдат екстраполирани спрямо други показания, които са одобрени за референтното лекарство. Това означава, че с биоподобното лекарство трябва да се проведат малко на брой клинични изпитвания за определени показания или нуждата от изпитвания може въобще да отпадне. Екстраполирането на данни спрямо други показания винаги е подкрепено от научни доказателства, получени по време на надеждни изследвания за сравнимост (за качество, неклинични и клинични).

Екстраполирането е утвърден научен принцип, който се използва години наред<sup>9</sup>, например когато в производствения процес на биологично лекарство с няколко показания, за които то е одобрено, бъдат въведени големи промени (например нов производствен обект или разработване на нови рецептури). Потенциалният ефект от тези промени върху клиничното действие на биологичното лекарство се оценява внимателно посредством изследвания за сравнимост (основно за качество и изследвания *in vitro*). Ако са необходими клинични изследвания, те се провеждат за едно подходящо показание и въз основа на всички тези данни обикновено е възможно екстраполиране спрямо останалите показания.

*Екстраполирането не е ново понятие, а утвърден научен принцип, който се използва редовно, когато се въвеждат съществени промени в производствения процес на биологични лекарства с няколко показания, за които те са одобрени.*

*В повечето такива случаи регулаторните органи одобряват производствените промени въз основа на изследвания за сравнимост и клиничните изпитвания не се повтарят за всички показания.*

## Критерии за екстраполиране

Преди дадено показание за биоподобно лекарство да бъде одобрено въз основа на екстраполирани данни за безопасността и ефикасността, трябва да бъдат взети предвид някои важни съображения. Те включват:

### **Механизъм на действие**

Механизмът на действие на активното вещество трябва да се опосредства от един и същ рецептор или рецептори и за първоначалното, и за екстраполираното показание.

Ако начинът на действие на активното вещество е сложен и включва множество рецептори или места на свързване (както често става при моноклоналните антитела), може да е трудно да се установи приносът на всеки рецептор или място на свързване за всяко показание. В този случай ще са необходими допълнителни изследвания (неклинични или клинични), за да се докаже, че биоподобното и референтното лекарство ще имат сходно поведение при екстраполираното показание.

### **Подходяща популация за изследването**

Всеобхватните изследвания за сравнимост трябва да докажат, че биоподобното лекарство е много сходно с референтното (посредством данни за безопасността, ефикасността и имуногенността) за ключово показание в популация, в която могат да бъдат открити потенциалните разлики в клиничното действие.

### **Екстраполиране при различни клинични условия**

Данните за определено показание (например ревматоиден артрит) може да не са пряко приложими във връзка с безопасността или ефикасността спрямо друго показание, което попада в друга терапевтична област, в която начинът на действие, дозировката или фармакокинетиката може да са различни (например онкологията). В този случай може да са необходими допълнителни изследвания.



### **Екстраполиране на данни за безопасността**

Данните за безопасността могат да се екстраполират едва след като бъде установен сравним профил на безопасността на биоподобното лекарство по едно показание. Ако е доказана сравнимост на структурно, функционално, фармакокинетично и фармакодинамично ниво и ефикасността е сравнима, то нежеланите реакции поради фармакологичното действие на биоподобното лекарство може да се очаква да бъдат едни и същи и да се появяват със сходна честота.

### **Екстраполиране на данни за имуногенността**

Екстраполирането на данните за имуногенността не е автоматично и винаги изисква обосновка. Причината е, че имуногенността се определя от характеристики, които не са изцяло свързани с продукта. Трябва да бъдат взети под внимание и факторите, свързани с пациентите (възраст, имунен статус), заболяването (съпътстващи заболявания или лечения) и лечението (начин на приемане на лекарството, продължителност на приема).

*Научните критерии за екстраполиране на данните за безопасността и ефикасността са подплатени с над десетгодишен опит с безопасната и ефективна употреба на биоподобни лекарства в ЕС.*

*Екстраполирането е подкрепено и от обширния опит на регулаторните органи натрупан при редовната оценка на промените в производството на биологични лекарства, при които най-често не е необходимо да се повтарят клиничните изследвания за всички показания.*

*Предписващите лекари могат с увереност да използват биологичните лекарства (в това число биоподобните) за всичките показания, за които те са одобрени, тъй като тези показания са включени в разрешението на продукта въз основа на научни доказателства.*

# Безопасност на биоподобните лекарства

## Общи съображения относно безопасността на биоподобните лекарства

От въвеждането на първото биоподобно лекарство в клинична употреба през 2006 г. все по-голям брой биоподобни лекарства се одобряват и използват безопасно в ЕС.

С изключение на реакциите от имунологично естество повечето нежелани лекарствени реакции (НЛР) могат да бъдат предвидени въз основа на фармакологичното действие и се появяват както при референтното, така и при биоподобното лекарство (например повишени нива на хемоглобина при прием на епоетини). Сред над [50-те биоподобни лекарства](#), които са одобрени в ЕС до момента, нито едно не е било изтеглено или спряно от съображения, свързани с безопасността или ефикасността.

*През последните десет години системата на ЕС за наблюдение на опасения относно безопасността не е открила никаква относима разлика в естеството, сериозността или честотата на нежеланите реакции между биоподобните лекарства и съответните им референтни лекарства.*

## Проследяване на безопасността на всички биологични лекарства, в това число и на биоподобните

### Надеждна правна уредба за защита на безопасността на пациентите

ЕС разполага с добре установена система за наблюдение, докладване, оценка и предотвратяване на нежелани лекарствени реакции, която обхваща всички лекарства, в това число и всички биологични лекарства. Регулаторните органи непрекъснато оценяват съотношението полза/риск на всички лекарства и предприемат необходимите регулаторни действия (например въвеждане на нови предупреждения в информацията за продукта или ограничаване на употребата), за да защитят здравето на хората.

## Едно и също проследяване на безопасността на всички биологични лекарства

Проследяването на безопасността на биоподобните лекарства следва същите изисквания, които важат за всички биологични лекарства<sup>10</sup>. Няма специфично изискване специално за биоподобните лекарства.

### Винаги е налице план за управление на рисковете

Компаниите, които подават заявления за разрешение за употреба в ЕС, трябва да представят план за управление на риска (ПУР) за всички нови лекарства, в това число и биологичните. ПУР, който е пригоден спрямо особеностите на всеки продукт, включва план за проследяване на лекарствената безопасност и мерки за свеждане на рисковете до минимум с цел откриване, характеризиране и свеждане до минимум на значимите рискове, свързани с дадено лекарство. ПУР на биоподобно лекарство се основава на знанията и опита, придобити с референтното лекарство.

По отношение на всички одобрени в ЕС лекарства, освен условията за употреба, посочени в информацията за продукта, може да са необходими допълнителни мерки с цел управление на конкретен риск (такива мерки са например образователни брошури, предупредителни карти за пациенти или включване на пациентите в регистри). Когато за референтното лекарство се приложи допълнителна мярка (например образователен материал), следва да се помисли тя да бъде приложена и към биоподобното лекарство.

### Изследвания за безопасност след разрешаване за употреба

Изследванията след разрешаване на продукта за употреба дават възможност за следене на известните рискове и за откриване на редки нежелани лекарствени реакции, които се проявяват само когато голям брой пациенти са лекувани в продължение на дълъг период от време. Това е причината, поради която при издаване на разрешение регулаторните органи може да наложат на компанията задължение за провеждане на проучване за безопасност след получаване на разрешение (ПБПР). Компанията е

задължена също така да регистрира проучването в съответния публично достъпен регистър на ЕС, който се намира на следния адрес: [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Критериите за определяне дали е необходимо проучване за безопасност след разрешаване за употреба са едни и същи за всички лекарства, в това число и биоподобните и съответните им референтни лекарства. Ако за референтното лекарство се изисква ПБПР, по принцип такова проучване ще се изисква и за биоподобното лекарство.

### **Събиране на спонтанни сигнали за нежелани лекарствени реакции и подаване на ПАДБ**

Както при всички останали лекарства, фармацевтичните компании, продаващи биоподобни лекарства, трябва да събират всички сигнали за предполагаеми нежелани лекарствени реакции и да подават периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) до регулаторните органи. Регулаторните органи преглеждат докладите, за да открият сигнали, които подсказват за възможен нежелан ефект. Ако е налице предполагаем сигнал, той се оценява от научните комитети на ЕМА, които определят дали е необходимо предприемането на някакво действие.

### **Допълнително наблюдение и черен триъгълник**

Всички нови лекарства се наблюдават строго след пускането им на пазара. Биологичните лекарства, одобрени след 1 януари 2011 г., са предмет на т.нар. „допълнително наблюдение“ и са включени в списък на лекарства под „допълнително наблюдение“. В него фигурират разрешени в ЕС лекарства, които се наблюдават особено строго от регулаторните органи, тъй като например активното вещество е ново на пазара или данните за дългосрочната му употреба са оскъдни. В този случай лекарствата са обект на строго наблюдение през първите години след одобряването им.



Със символа на черен триъгълник се обозначават лекарства, които са обект на допълнително наблюдение. Той е изобразен в КХП и в листовката, включена в опаковката, заедно с изречението:

*„Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение.“*

Допълнителното наблюдение насърчава медицинските специалисти и пациентите да докладват за всякакви предполагаеми нежелани лекарствени реакции на новите лекарства. По този начин се дава възможност за своевременно идентифициране и анализ на информация за лекарствата, която да бъде добавена към знанията, натрупани по време на клиничните изпитвания. Ако дадено биологично (или биоподобно) лекарство е обозначено с черен триъгълник, това не означава непременно, че то е свързано с допълнителни опасения относно безопасността.

### **Наблюдение на дългосрочни или продължително латентни нежелани реакции**

Проследяването на безопасността, свързано с дългосрочните или продължително латентните нежелани реакции на биологични лекарства, следва същите принципи, каквито се прилагат и спрямо лекарствата с малки молекули. Въпреки това откриването и характеризирането на дългосрочните нежелани реакции на биологичните лекарства биха били трудна задача, ако се използват само спонтанните сигнали. Ето защо в някои случаи биха могли да се изискват допълнителни дейности за проследяване на лекарствената безопасност (като включване на пациентите в регистри).

### **Проследимост: важноста на идентифицирането на биологичните лекарства по търговското им наименование и партидният номер**

Важно изискване при проследяването на безопасността на всички биологични лекарства е необходимостта от проследимост на продукта и партидата по време на клиничната употреба и на всички равнища във веригата на доставки<sup>10</sup>. Това обхваща времето от освобождаване от производителя и преминаване през цялата верига на дистрибуция до приема на лекарството от пациента.

Както се изисква от правото на ЕС, на всяко лекарство трябва да бъде свободно избрано име (търговско наименование или търговска марка) заедно с името на активното вещество (т.е. международното непатентно наименование или „INN“, което се препоръчва от СЗО).

За целите на идентифицирането и проследяването на биологичните лекарства в ЕС те трябва да бъдат различни по търговското си наименование и партидният номер, като това е особено важно в случаите, в които на пазара съществува повече от едно лекарство с едно и също INN. По този начин се гарантира, че в съответствие с изискванията на ЕС относно докладването на НЛР лекарството може да бъде идентифицирано правилно, ако се появят някакви специфични за този продукт опасения, свързани с безопасността (или имуногенността).

Медицинските специалисти играят основна роля в приноса към опознаване на профила на безопасност на дадено лекарство по време

на клиничната му употреба. Биологичните лекарства се одобряват въз основа на приемлив профил на безопасност и следва да се приемат съгласно препоръките в кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката, приложена в опаковката. Ако бъде открита предполагаема НЛР на биологично лекарство, медицинските специалисти следва да я докладват, като се погрижат да включат търговското наименование и партидният номер на лекарството. Важно е медицинските специалисти да докладват всяка предполагаема НЛР на биоподобно лекарство, дори и тази реакция вече да е посочена в КХП на референтното лекарство.

Търговското наименование, INN и партидният номер на биологичното лекарство се намират върху опаковката му. В КХП бе включен текст, с който на медицинските специалисти се напомня да записват ясно търговското наименование и партидният номер в картоната на пациента.

### **Как медицинските специалисти могат да спомогнат за подобряване на проследяването на безопасността при биологичните лекарства:**

- ▶ *Важно е търговското наименование и партидният номер на лекарството да се записват от медицинските специалисти на всички равнища, в това число при отпускане на лекарството в аптека и при приложението на лекарствения продукт.*
- ▶ *Предписващите следва да впишат търговското наименование на лекарството в рецептата.*
- ▶ *Медицинските специалисти трябва да се уверят, че търговското наименование и партидният номер се докладват в случай на предполагаеми нежелани лекарствени реакции съгласно местната*

### *практика и националната нормативна уредба.*

- ▶ *В случай че продуктът се отпуска в местна аптека, търговското наименование и партидният номер на биологичното лекарство следва да се предоставят на пациента.*
- ▶ *Ако даден пациент е преминал от едно биологично лекарство към друго, което съдържа същото активно вещество, е важно да се запишат търговското наименование и партидният номер на всяко от лекарствата.*
- ▶ *Медицинските специалисти следва да се свържат със съответните национални регулаторни органи по лекарствата за съвет относно начина за докладване на нежелани лекарствени реакции.*

# Данни, включени в информацията за предписване и оценъчните доклади на ЕМА за биоподобни лекарства

## Данни за предписване: кратка характеристика на продукта (КХП)

В КХП на ЕС са включени информация и препоръки, които да помогнат на медицинските специалисти при предписването на лекарството и даването на съвет на пациентите относно неговата употреба.

В раздел 5.1 (фармакодинамични свойства) от КХП се посочва дали лекарството е биоподобно, като е използван следният текст:

*[Търговска марка] е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.*

КХП на биоподобните лекарства в ЕС е приведена в съответствие с КХП на съответните им референтни лекарства. В КХП на биоподобните лекарства се посочва името на активното вещество (т.е. INN), а не търговското наименование на референтното лекарство. Подробности за изследванията с биоподобното лекарство, както и търговското наименование на референтното лекарство са на разположение в оценъчния доклад на ЕМА, който се намира на уебсайта на агенцията.

Дадено биоподобно лекарство може да бъде одобрено за някои или за всички разрешени показания на референтното лекарство, тъй като компанията може да избере да не подава заявление за всички показания на референтното лекарство. Медицинските специалисти трябва да проверят дали биоподобното лекарство е разрешено за предвиденото показание.

Когато една фармацевтична компания не подава заявление за всички показания на референтното лекарство, в КХП на биоподобното лекарство не са включени данни за ефикасността за допълнителните показания, за разлика от данните за безопасността, които са отразени.

## Данни относно биологичното сходство: публикувани в оценъчния доклад

За всяко лекарство, одобрявано чрез ЕМА, в това число биоподобните лекарства, агенцията публикува набор от документи, известни с името „Европейски публичен оценъчен доклад“ („EPAR“). В допълнение към информацията за продукта в ЕС (КХП, етикетиране на опаковката и листовка, приложена в опаковката) документите, които са част от EPAR, съдържат оценъчни доклади относно научната оценка на лекарството към момента на неговото одобряване и при внасяне на съществени промени (например при добавяне на ново показание).

В оценъчните доклади на биоподобните лекарства се съдържат подробности за начина на разработване на всяко биоподобно лекарство и за изследванията за сравнимост, чрез които се доказва биологично сходство. Те включват информация относно аналитичната и функционалната сравнимост, фармакокинетиката, клиничната сравнимост и имуногенността. Когато е приложимо, в оценъчния доклад се включва и научната обосновка за екстраполиране на данните.

[Към април 2017 г. са одобрени над 50 биоподобни лекарства](#) чрез ЕМА за употреба в ЕС. Техните оценъчни доклади са достъпни на уебсайта на ЕМА в раздел „Assessment history“ („История на оценката“) на началната страница на всяко лекарство.



## Значимост на наличието на биоподобни лекарства

Щом изтече периодът на пазарна защита на референтното лекарство (обикновено десет години), компаниите могат да пускат на пазара одобрени биоподобни лекарства. По принцип се очаква биоподобните лекарства да навлязат на пазара на по-ниска цена от тази на съответното им референтно лекарство. Затова се очаква те да бъдат по-достъпни за здравните системи в ЕС. Отчасти това се дължи на пригодена развойна програма, която надгражда върху научните знания, натрупани с референтното лекарство, като по този начин се избягва ненужното повтаряне на неклинични и клинични изследвания. Това може да се дължи и на по-голямата пазарна конкуренция.

Опитът от последните десет години<sup>11</sup> показва, че конкуренцията при биоподобните лекарства може да предложи предимства на здравните системи в ЕС, тъй като се очаква наличието на повече алтернативи за лечение да подобри достъпа на пациентите до биологични лекарства с доказано фармацевтично качество.

# Взаимозаменяемост, преминаване от едно лекарство към друго и замяна: отговорности на ЕМА и на държавите членки

## Определения

Когато говорим за биоподобни лекарства и референтни лекарства, за медицинските специалисти е важно да познават терминологията, която се използва във връзка с практиките по взаимозаменяемост и замяна в ЕС.

**Взаимозаменяемост** се отнася до възможността да се смени едно лекарство с друго, за което се очаква да има същия клиничен ефект. Това би могло да означава смяна на референтно лекарство с биоподобно (или обратното) или смяна на едно биоподобно лекарство с друго. Смяната може да се направи чрез:

- ▶ **преминаване** от едно лекарство към друго, което се използва в случаите, когато предписващият реши да замени едно лекарство с друго, което има същата терапевтична цел.
- ▶ **замяна** (автоматично), т.е. практиката на отпускане на едно лекарство вместо друго еквивалентно и взаимозаменяемо лекарство в аптеката без консултация с предписващия.

## Отговорности на ЕМА и държавите членки

Когато ЕМА извършва научен преглед на биоподобно лекарство, оценките не включват препоръки дали биоподобното лекарство е взаимозаменяемо с референтното лекарство, а оттам и дали може да се направи преминаване от референтното лекарство към биоподобното или замяна на първото с второто.

Решението дали да се допусне взаимозаменяема употреба и замяна на референтното биологично лекарство и биоподобното лекарство се взема на национално равнище. Информацията относно научната оценка, извършена от научните комитети на ЕМА, е на разположение на уебсайта на агенцията и би могла да се използва в подкрепа на такива решения.

В ЕС практиките на предписване и съветите към предписващите са отговорност на държавите членки, които разполагат с необходимата правна уредба и изготвят нормативни документи, ръководства и съвети в съответните си области на компетентност. Също както при всяко друго лекарство медицинските специалисти трябва да правят внимателен избор, когато предписват биологично лекарство, като вземат под внимание анамнезата на пациента.

*Информацията по въпроси относно практиките за предписване и взаимозаменяемост може да е предоставена от националните компетентни органи на съответната държава членка (списъкът е на разположение на уебсайта на ЕМА).*

*Всяко решение за преминаване от едно лекарство към друго следва да включва предписващия в консултация с пациента и в него да се вземат под внимание всички нормативни уредби на съответната държава относно предписването и употребата на биологични лекарства.*

Този раздел трябва да се чете заедно с Декларацията за взаимозаменяемост и придружаващия я документ "Въпроси и отговори", които са достъпни [тук](#).



## Комуникация с пациентите относно биоподобните лекарства

Ако пациентите имат въпроси дали дадено биологично лекарство е биоподобно, медицинските специалисти могат да намерят тази информация в раздел 5.1 от КХП. В приложената към опаковката листовка, където се съдържат основни препоръки за пациентите относно правилния прием на лекарството, не се говори за биологично сходство, тъй като това се отнася единствено за начина, по който е разработено лекарството и не е свързано с прилагането му.

Ако пациенти, приемащи биоподобни лекарства в клинична обстановка (например в болница), искат да получат информация относно приеманото от тях биоподобно лекарство, могат да поискат приложената в опаковката листовка от медицинските си специалисти. Те могат също така да я изтеглят от [уебсайта на ЕМА](#).

Ако пациентите имат въпроси относно това какво представляват биоподобните лекарства и как се гарантира тяхната безопасност и ефикасност, могат да направят справка в информационен документ<sup>12</sup> на подходящ за тях език, който е на разположение на [уебсайта на Европейската комисия](#).

Когато се одобри ново лекарство чрез ЕМА, тя публикува и резюме за обществено ползване, в което се разяснява защо лекарството е одобрено в ЕС. Тези резюмета (наречени „резюмета на Европейския публичен оценъчен доклад (резюмета на EPAR)“) са на разположение на началната страница на всяко лекарство [на уебсайта на ЕМА](#) под формата на документи с въпроси и отговори на всички официални езици на ЕС. Резюметата на EPAR за биоподобните лекарства могат да се намерят чрез търсене по името на лекарството на началната страница на ЕМА. Освен това на уебсайта на ЕМА може да бъде намерен постоянно актуализиращ се списък с резюмета на EPAR за всички биоподобни лекарства.

Няколко национални регулаторни органа също предоставят информация относно биоподобните лекарства на съответния си официален език.





## Приносът на ЕС за регламентирането на биоподобните лекарства в световен мащаб

Правната уредба на ЕС в областта на биоподобните лекарства спомогна за моделиране на разработването на биоподобни лекарства в световен мащаб, като установи най-важните принципи, които стоят в основата му в други строго регламентираните системи по света.

Изискванията за одобряване на биоподобни лекарства от Администрацията по храните и лекарствата на САЩ се основават на същите научни постулати като в ЕС, въпреки че конкретните изисквания за данни може да се различават между двата региона поради различните правни уредби. Други международни регулаторни органи, като австралийската TGA, прилагат пряко установените в законодателството на ЕС принципи за разработване и одобряване на биоподобни лекарства.

Световната здравна организация (СЗО) разработи собствени ръководства за биоподобните лекарства (наречени „подобни биотерапевтични продукти (SBP)“) и биоподобните моноклонални антитела с цел да предостави указания на регулаторните органи в целия свят. В ръководствата на СЗО са включени много от научните принципи, използвани от ЕМА и нейните научни комитети в ръководствата на ЕС, тъй като експерти от Съюза участваха активно в изготвянето на ръководствата на СЗО.

ЕМА продължава да споделя с другите регулаторни органи по света обширния опит, натрупан в областта на биоподобните лекарства в ЕС, и участва в редица международни форуми като International Pharmaceutical Regulators Programme (Международната програма на регулаторните органи във фармацевтичната област).

# Библиография

1. Европейска агенция по лекарствата: „Similar biological medicinal products (overarching guideline)“. CHMP/437/04 Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Достъп на 6 март 2017 г.
2. Европейска агенция по лекарствата: „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). Достъп на 6 март 2017 г.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K и колектив, „Biosimilars: what clinicians should know“. Blood 2012; 120(26):5111-7.
4. Европейска агенция по лекарствата: „ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products“. CPMP/ICH/5721/03 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf). Достъп на 6 март 2017 г.
5. Европейска агенция по лекарствата: „Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues“. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf). Достъп на 6 март 2017 г.
6. Европейска агенция по лекарствата: „Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins“. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf). Достъп на 6 март 2017 г.
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, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E и колектив, „Biosimilars: the science of extrapolation“. Blood 2014; 124(22):3191-6.
10. Европейска агенция по лекарствата: „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product-or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products“. EMA/168402/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf). Достъп на 14 март 2017 г.
11. IMS Health, „The impact of biosimilar competition“, юни 2016 г. [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). Достъп на 10 април 2017 г.
12. Европейска комисия: „What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients“, 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Достъп на 6 март 2017 г.

# Съкращения

<b>BMWP</b>	Работна група по биоподобните лекарства (работна група на ЕМА, съставена от експерти на ЕС по биоподобните лекарства)
<b>CHMP</b>	Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба (научен комитет на ЕМА, съставен от експерти на ЕС, които преглеждат и препоръчват одобрение за пускане на пазара)
<b>ЕМА</b>	Европейска агенция по лекарствата
<b>EPAR</b>	Европейски публичен оценъчен доклад
<b>FDA</b>	Администрация по храните и лекарствата (регулаторният орган по лекарствата на САЩ)
<b>INN</b>	Международно непатентно наименование
<b>PRAC</b>	Комитет за оценка на риска в областта на проследяването на лекарствената безопасност (научен комитет на ЕМА, формиран от експерти на ЕС по безопасност на лекарствата)
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration (регулаторният орган по лекарствата на Австралия)
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеинова киселина
<b>ДПП</b>	Добра производствена практика
<b>КХП</b>	Кратка характеристика на продукта (информацията за предписване в ЕС)
<b>НЛР</b>	Нежелана лекарствена реакция
<b>ПА</b>	Противолекарствено антиядло
<b>ПАДБ</b>	Периодичен актуализиран доклад за безопасност
<b>ПБП</b>	Подобни биотерапевтични продукти (термин на СЗО за биоподобни лекарства)
<b>ПБПР</b>	Проучване за безопасност след получаване на разрешение
<b>ПУР</b>	План за управление на риска
<b>Регистър на ЕС на ППР</b>	Регистър на ЕС на проучванията след получаване на разрешение
<b>СЗО</b>	Световна здравна организация
<b>ФД</b>	Фармакодинамика
<b>ФК</b>	Фармакокинетика

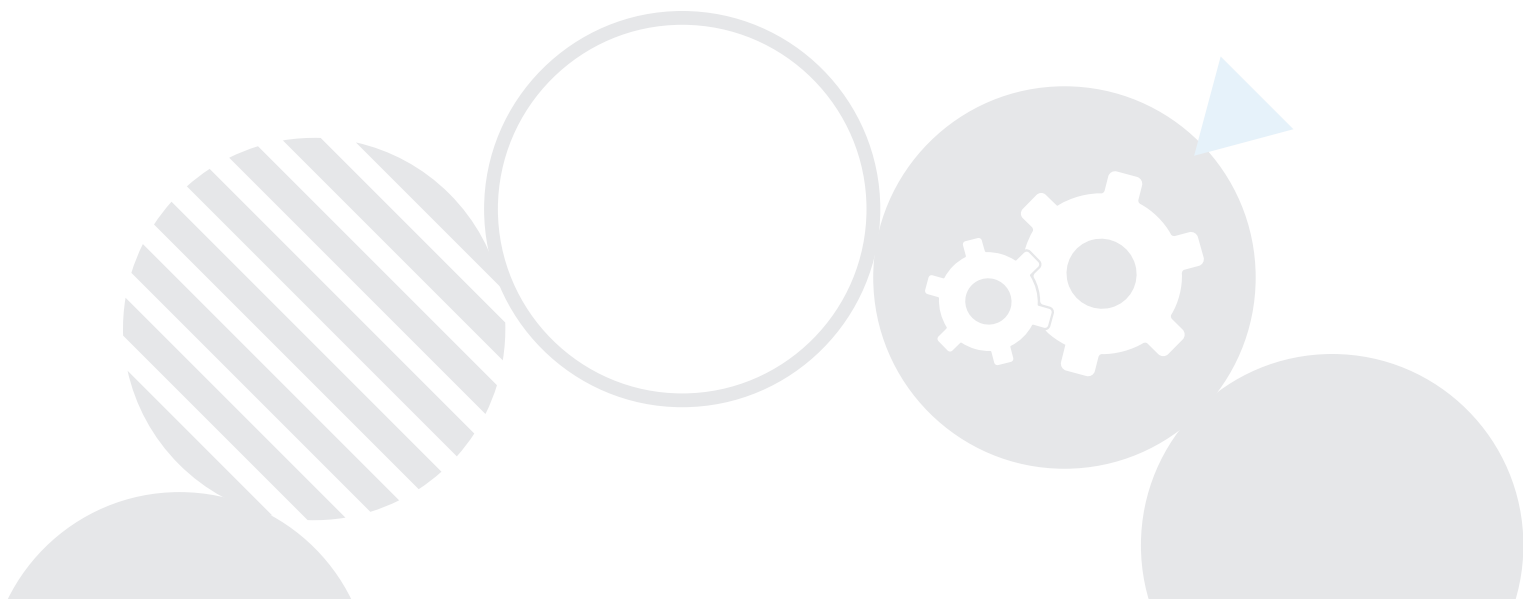
<b>INN</b>	Международно непатентно наименование — уникално име, с което се идентифицират активни вещества. Списъкът с INN, който е признат в целия свят и е публична собственост, се поддържа от СЗО.
<b>Биоеквивалентност</b>	Когато две лекарства освобождават едно и също активно вещество в организма с една и съща скорост и в една и съща степен при сходни условия.
<b>Биологично сходство</b>	Доказване на голямо сходство с референтно биологично лекарство по отношение на химичната структура, биологичната активност и профила на ефикасността, безопасността и имуногенността, което главно се основава на всеобхватни изследвания за сравнимост.
<b>Биотехнологии</b>	Технологии, които се базират на биологични системи, живи организми или компоненти от живи организми (като гени или ензими) за производството на конкретен продукт.  Лекарствата, получени чрез биотехнологии, често се произвеждат чрез вмъкване на ген в клетки, така че да могат да произвеждат желаните белтъци.
<b>Взаимозаменяемост</b>	Отнася се за възможността за смяна на едно лекарство с друго, за което се очаква да има същия клиничен ефект.
<b>Гликозилиране</b>	Модификация на протеин след производството му, която включва добавянето на въглехидратни (захарни) групи. В зависимост от количеството и вида на добавените захарни групи биологичното действие може да се промени.
<b>Екстраполиране</b>	Пренасяне на данните за ефикасността и безопасността от показание, за което биоподобното лекарство е изпитано клинично, върху друго показание, одобрено за референтното лекарство.
<b>Замяна</b>	Практиката на отпускане на едно лекарство вместо друго еквивалентно и взаимозаменяемо лекарство в аптеката без консултация с предписващия.
<b>Микрохетерогенност</b>	Малка молекулна изменчивост сред биологичните вещества поради естествената биологична изменчивост и малки промени в производствените методи.
<b>Нежелана лекарствена реакция</b>	Нежелано медицинско събитие след употреба на лекарство. Предполагаеми нежелани лекарствени реакции са онези, които са докладвани на органите, но които не са причинени непременно от лекарството.
<b>Периодичен актуализиран доклад за безопасност</b>	Доклад, който компания, предлагаща лекарства на пазара в ЕС, трябва да представя периодично на регулаторните органи (например на всеки шест месеца) и който включва нови сигнали за предполагаеми нежелани лекарствени реакции.

\* Определенията, включени в настоящия документ и в речника, са описателни, а не правно установени.

<b>Посттранслационна промяна</b>	Модификация на протеин след производството му, която включва присъединяването на молекули или групи, като фосфати или въглехидрати (захари).
<b>Преминаване от едно лекарство към друго</b>	Когато предписващият реши да замени едно лекарство с друго за постигане на една и съща лечебна цел.
<b>Проследяване на лекарствената безопасност</b>	Дейности за откриване и оценка на нежеланите реакции и други ефекти на употребяваните лекарства.
<b>Противолекарствено анти тяло</b>	Антитела, произвеждани от имунната система на организма срещу активно вещество (особено ако е голяма молекула, като белтък). ПА, които се произвеждат срещу лекарство, могат да доведат до загуба на ефикасност или имунологични реакции.
<b>Рекомбинантна ДНК-технология</b>	Технология, включваща комбиниране на нуклеотидни секвенции, които не се срещат естествено, например вмъкване на ген за производство на терапевтичен белтък.
<b>Референтно лекарство</b>	Биологично лекарство, одобрено в ЕС, което е избрано от разработваща биоподобно лекарство компания за референтно за целите на прякото сравнение на качеството, безопасността и ефикасността.
<b>Спецификации</b>	Допустими граници за важни стандарти за качеството, на които трябва да отговаря дадено активно вещество или готов лекарствен продукт.
<b>Сравнимост</b>	Пряко сравняване на биоподобно лекарство със съответното му референтно лекарство, за да се изключи наличието на значителни разлики между тях по отношение на структурата и функциите. Този научен принцип се използва редовно, когато се въвежда промяна в производствения процес на лекарствата, получавани чрез биотехнологии, за да се гарантира, че промяната няма да повлияе на безопасността и ефикасността.
<b>Фармакодинамични изследвания</b>	Изследвания на биохимичните и физиологичните ефекти на лекарство в организма, в това число механизма на действие.
<b>Фармакокинетични изследвания</b>	Изследвания относно начина на преработка на лекарството от организма, в това число абсорбцията, разпределението, биотрансформацията и екскрецията му.
<b>Централизирана процедура</b>	Процедура за одобрение на лекарства, при която се подава едно-единствено заявление, прави се една-единствена оценка и при удовлетворителен резултат се издава едно-единствено разрешение, валидно за цялата територия на Европейския съюз. Тя е задължителна за определени видове лекарства, в това число всички лекарства, произведени чрез биотехнологии, и лекарства за определени заболявания, като онкологичните, невродегенеративните и аутоимунните.







**Европейска агенция по лекарствата**

Domenico Scarlattilaan 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands

Address for visits and deliveries:  
Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Тел.:** +31 (0)88 781 6000

**Въпроси можете да изпращате на адрес** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

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