



Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

# *Подобные биотерапевтические препараты*

*Научные основы  
и вопросы регулирования*

---

# *Similar Biotherapeutic Products*

*Scientific & Regulatory  
Considerations*

Москва / Moscow  
2014



## Уважаемый читатель!

Представляем Вашему вниманию очередную брошюру, посвященную приобретающим все большую актуальность вопросам разработки, производства и регулирования обращения подобных биотерапевтических препаратов (или так называемых «биосимиляров», от англ. biosimilars).

Общеизвестный факт, что по сравнению с лекарственными средствами, получаемыми химическим синтезом, молекулы биотерапевтических препаратов являются значительно более крупными и имеют гораздо более сложное строение, их структура до сих пор полностью не исследована. Данная особенность влечет за собой и необходимость весьма специфического регулирования обращения биологических лекарственных средств как класса фармацевтических продуктов вообще и биоподобных препаратов в частности.

Научно доказано, что применительно к биотерапевтическим препаратам воспроизвести молекулу, полностью идентичную молекуле инновационного лекарства, практически невозможно. Соответственно и действие такого препарата, хотя и схоже с оригинальным, все-таки отличается.

К настоящему времени в мировой практике накоплен богатый опыт в области обеспечения безопасности и эффективности подобных биотерапевтических препаратов с использованием специальных исследований, отличных от применяемых к воспроизведенным лекарственным препаратам химического синтеза. Кроме того, наработаны совершенно особые регуляторные подходы и стандарты разработки и экспертизы, которые соответствуют уникальной природе подобных биотерапевтических препаратов.

Задача предлагаемой публикации – продемонстрировать современные подходы к обеспечению качества, эффективности и безопасности прежде всего подобных биотерапевтических препаратов. Представленный в брошюре опыт, получивший отражение в документах ВОЗ, стран Европейского союза, США, Японии, представляется крайне актуальным и для Российской Федерации при формировании нормативно-правовых основ регулирования обращения биоподобных лекарственных средств и информировании широких слоев населения страны о данной категории препаратов, «открывающих новую эру терапии».

*Владимир Шипков  
Исполнительный директор  
Ассоциация международных  
фармацевтических производителей (AIPM)*

## Содержание

Понятие о биотерапевтических лекарственных препаратах	5
Производство биотерапевтических лекарственных препаратов – синтез белков	
Сложность биотерапевтических лекарственных препаратов	6
Каков истинный механизм действия биотерапевтических лекарственных препаратов?	
Подобные биотерапевтические препараты или биосимиляры	9
Оценка биоподобия	10
Понимание принципа биоподобия	11
Регулирование биосимиляров	12
Аспекты прозрачных, научно-обоснованных регуляторных подходов к подобным биотерапевтическим препаратам	13
Разработка и производство подобных биотерапевтических препаратов	15
Выводы – ключевые факты по подобным биотерапевтическим препаратам	18
Ссылки	19
Глоссарий	20

## Понятие о биотерапевтических лекарственных препаратах

Биотерапевтические лекарственные препараты<sup>1</sup> – это лекарственные препараты, вырабатываемые живыми организмами в ходе сложных процессов; активными ингредиентами таких препаратов являются в основном белки, такие, как гормоны, антитела, цитокины и инсулин<sup>2</sup>. Большинство биотерапевтических препаратов – это значительно более крупные по размеру и сложные по составу молекулы, нежели синтезируемые химическим путем низкомолекулярные препараты; для их производства используют живые организмы, а сам процесс производства оказывает существенное влияние на их ключевые характеристики и свойства. Биотерапевтические лекарственные препараты отличаются большим разнообразием: от инновационных препаратов для лечения хронических заболеваний, таких как рак, сахарный диабет и ревматоидный артрит, до острых, таких как инфаркт миокарда и инсульт.

В отличие от биотерапевтических, низкомолекулярные препараты получают путем поэтапного химического синтеза, при этом существенно меньший размер и более простая структура молекулы позволяют точно охарактеризовать продукт и упрощают их воспроизведение. В целом, по сравнению с биотерапевтическими синтезируемые химическим путем низкомолекулярные препараты отличаются меньшей молекулярной массой и более простой структурой молекулы. А биотерапевтические препараты – это очень крупные и очень сложные молекулы (например, моноклональные антитела обычно содержат десятки тысяч атомов), структура которых до сих пор не описана полностью.

### Производство биотерапевтических лекарственных препаратов – синтез белков

Биотерапевтические лекарственные препараты производят с использованием живых систем, как правило, путем воспроизведения рекомбинантного белка в живых клетках (например, в клетках бактерий или млекопитающих). Первым этапом синтеза белка является сборка его основных компонентов – аминокислот. Двадцать различных аминокислот кодируются специфическими последовательностями ДНК. Химические блоки, которые составляют ДНК, известны под названием нуклеотидов, и обозначаются буквами А, С, G и Т. Этот код был впервые расшифрован в 1961, когда выяснили, что генетические последовательности, кодирующие белки, организованы в триплеты букв, или кодоны.



## **Что такое иммунный ответ?**

Иммунная система – это совокупность защитных механизмов, которые помогают живому организму защититься от вторжения чужеродных микроорганизмов, в том числе и болезнетворных. Эта система состоит из различных типов клеток (таких, как белые клетки крови – лейкоциты, а также синтезируемые ими растворимые вещества – цитокины), и у каждого типа клеток – своя специфическая роль в обеспечении защиты организма, состоящая в распознавании и уничтожении чужеродных белков (напр., белков вирусов и бактерий). Иммунный ответ – способ распознавания и защиты организма от чужеродного белка. Основной потенциальной проблемой при применении биотерапевтических препаратов является риск нежелательного иммунного ответа – такого, как аллергическая реакция или анафилактический шок, которые свидетельствуют о возникновении у пациента иммунной реакции на белок в составе препарата и ограничивает его эффективность, либо ухудшает профиль его безопасности.

## **Сложность биотерапевтических препаратов**

Производство биотерапевтических препаратов – это очень сложный процесс. В то время как воспроизводство синтезированных химическим путем низкомолекулярных препаратов близко к абсолютному, синтезируемые живыми клеточными системами биотерапевтические препараты характеризуются микрогетерогенностью: это означает, что конечный продукт следует понимать как смесь белковых молекул. Само происхождение, а также степень гетерогенности сильно зависят от процесса производства – незначительные изменения в этом процессе могут привести к существенным изменениям состава конечного продукта, что неизбежно повлечет за собой и клинические последствия. Часто употребляемая в связи с биотерапевтическими препаратами фраза «процесс определяет продукт» как раз отражает значимость процесса производства для достижения идентичности всех партий произведенного продукта.

Ввиду сложного строения молекулы и характерного профиля примесей биотерапевтические препараты могут индуцировать синтез антител и провоцировать иммунные реакции. Иммуногенность – способность некой субстанции провоцировать нежелательный или непредвиденный иммунный ответ или реакцию – является неизбежным спутником и проблемой при применении биопрепаратов, и максимального решения этой проблемы следует искать еще на стадии разработки лекарственного препарата.

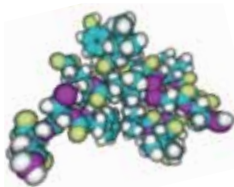
## **Каков истинный механизм действия биотерапевтических лекарственных препаратов?**

Биотерапевтические лекарственные препараты – крупные молекулы, которые часто создаются с целью намеренного прекращения, активации или замещения сложных взаимодействий белок-белок, клетка-клетка или белок-клетка в организме пациента. Например, человеческий инсулин, производимый с помощью технологии рекомбинантной ДНК – первый в мире биотехнологически произведенный препарат, восполняет и заменяет недостающий в организме пациента белок в случае сахарного диабета.

Таким образом, разработка биотерапевтических препаратов основана на глубоком понимании патогенеза заболевания и ориентирована на конкретную причину или тяжелые симптомы заболевания.

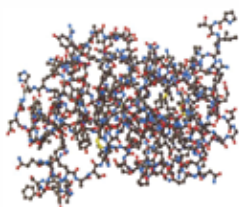


### Инсулин



Человеческий инсулин – относительно небольшой белок; он состоит из 51 аминокислоты, организованных в 2 цепи, и абсолютно необходим для метаболизма углеводов. На протяжении многих лет в распоряжении у пациентов с инсулин-зависимым диабетом был лишь инсулин, выделенный из поджелудочной железы животных. Такое лечение было эффективным, но сопровождалось высокой частотой иммуногенных реакций, которые, помимо других последствий, снижали эффективность лечения. В 1980 году мир впервые увидел человеческий инсулин, произведенный культурой бактерий *E.coli* с помощью технологии рекомбинантной ДНК, превосходящий животный инсулин по качеству и получаемый в количествах, достаточных для удовлетворения текущей потребности. Преднамеренные изменения в аминокислотной последовательности природного гормона привели к разработке инсулинов второго поколения, так называемых аналогов инсулина, которые включают инсулины короткого (быстрого), средней продолжительности и длительного (продолжительного) действия.

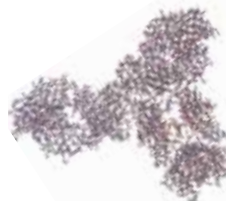
### Гормон роста



Человеческий гормон роста – негликозилированный белок (состоящий только из специфической последовательности аминокислот), который содержит 191 аминокислоту и синтезируется в передней доле гипофиза. Он регулирует важные метаболические функции, оказывает влияние практически на все органы и необходим для нормального роста и развития организма. Дефицит гормона роста приводит к карликовости и иным формам задержки роста у детей. В течение многих лет люди, которым требовался гормон роста, могли получать только препараты, выделенные из трупного материала. Однако количество производимых препаратов не покрывало потребности, а стоимость их была слишком высока. В 1982 году с открытием приона – средства передачи дегенеративного заболевания головного мозга, известного как болезнь Крейтцфельда-Якоба («коровье бешенство»), возникли обоснованные подозрения о возможности заражения через трупный материал.

В апреле 1985 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, далее FDA) сообщило о трех случаях болезни Крейтцфельда-Якоба у пациентов, получавших гормон роста, дополненных впоследствии другими случаями. В сентябре того же года фармацевтическая индустрия запустила в производство первый рекомбинантный человеческий гормон роста, вырабатываемый культурами *E.coli*. Это один из многих примеров того, как молекулярная биотехнология решает неудовлетворенные медицинские потребности путем разработки более безопасного препарата.

### Моноклональные антитела



Антитела – это гликопротеины (сложные белки, в которых белковая часть соединена с одной или несколькими группами гетероолигосахаридов), вырабатываемые В-клетками (тип белых кровяных клеток или лимфоциты) иммунной системы. Антитела наделены способностью специфически обнаруживать, распознавать, связывать и инактивировать чужеродные для организма молекулы, т.н. антигены. Можно индуцировать выработку антител против одного антигена одиночным клоном В-клеток, эти антитела являются высокоспецифичными и называются моноклональными антителами (МАТ). В настоящее время можно разработать МАТ, направленные против широкого спектра молекулярных мишеней. Использование моноклональных антител позволило разработать инновационные препараты для лечения различных видов рака, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний, реакций отторжения трансплантата, а также сложные реагенты для диагностических тестов. Первым поступившим в продажу моноклональным антителом был созданный в 1986 году препарат для профилактики реакции отторжения трансплантата. Изначально МАТ вырабатывались культурой мышинных лимфоцитов и потому назывались мышинными. Позже были созданы смешанные (гибридные) молекулы с использованием фрагментов мышинных и человеческих клеток (они известны как химерные), с минимальным мышинным компонентом (известны как гуманизированные), и, наконец, полностью человеческие, с целью снижения иммуногенности МАТ для пациентов. Десятки видов моноклональных антител доступны в настоящее время для профилактики, диагностики, лечения и излечения различных заболеваний.

Руководство ВОЗ определяет подобный биотерапевтический препарат как «биотерапевтический препарат, который по качеству, безопасности и эффективности подобен уже зарегистрированному инновационному референтному препарату»





## Подобные биотерапевтические препараты или биосимиляры

Как только эксклюзивность и патентная защита определенного инновационного биотерапевтического препарата истекает, становится возможной регистрация и продажа подобных биотерапевтических препаратов (ПБП), или биосимиляров, т.е. последующих версий существующего оригинального биотерапевтического препарата<sup>3</sup>. Как следует из их названия, биосимиляры подобны, но не идентичны инновационному биотерапевтическому препарату или препарату сравнения. Действительно, биосимиляры не то же самое, что и дженерики, которые состоят из более простых активных субстанций, идентичность которых референтной молекуле может быть легко продемонстрирована<sup>4</sup>.

Из-за сложной природы биопрепаратов регистрация биосимиляров требует создания специализированных регуляторных подходов и специфических стандартов разработки и экспертизы, которые соответствовали бы их уникальной природе. Ряд региональных и национальных регуляторных органов уже начали принимать законодательства и внедрять руководства, необходимые для регулирования ПБП. Например, в 2005 Европейское Агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, далее EMA) ввело в действие первые регуляторные требования специально для регистрации биосимиляров<sup>5</sup>. Несколькими годами позже, в 2009, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала Руководство, которое послужило основой для разработки и экспертизы подобных биотерапевтических препаратов<sup>6</sup>. В используемых в рекомендациях и руководствах определениях содержится полезная информация для понимания уникальных характеристик биоподобных препаратов и их существенных отличий от воспроизведенных низкомолекулярных лекарственных препаратов (дженериков), синтезируемыми химическим путем.

- Руководства ВОЗ определяют подобный биотерапевтический препарат как «биотерапевтический препарат, который **подобен** по качеству, безопас-

ности и эффективности уже зарегистрированному инновационному референтному препарату».

- EMA<sup>7</sup> утверждает, что «биосимиляр – это биологический лекарственный препарат, который содержит версию активного вещества уже зарегистрированного оригинального биологического лекарственного препарата (референтный лекарственный препарат). Биосимиляр демонстрирует **подобие** референтному лекарственному препарату по параметрам качества, биологической активности, безопасности и эффективности, что основано на всестороннем исследовании сопоставимости».

- US FDA<sup>8</sup> характеризует биосимиляр как «биологический препарат, который обладает **высокой степенью подобия** зарегистрированному в США референтному оригинальному биологическому препарату, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах и не имеющий клинически значимых различий с референтным препаратом по безопасности, чистоте и активности».

- Японская PMDA<sup>9</sup> утверждает, что подобный биологический препарат – это биотехнологический лекарственный препарат, разработанный как **сопоставимый** по качеству, безопасности и эффективности с уже зарегистрированным (в Японии) продуктом биотехнологического происхождения другой компании».

«Руководство по оценке подобных биотерапевтических препаратов» ВОЗ определяет оригинальный биотерапевтический препарат как «препарат, который был зарегистрирован национальным регуляторным органом на основе представления полного регистрационного досье; т.е. одобренное(ые) регуляторами показание(ия) к применению были основаны на полных данных по качеству, эффективности и безопасности».

## Оценка биоподобия

В отличие от химически синтезируемых низкомолекулярных дженериков, ни один биосимиляр не может в точности повторить референтный биотерапевтический препарат (РБП)<sup>10</sup>. С учетом сложности происхождения, биосимиляры требуют иных регуляторных подходов, выходящих за рамки регулирования воспроизведенных лекарственных средств. Эта потребность была признана ВОЗ и рядом региональных и национальных регуляторных агентств, которые действовали в целях охраны и защиты безопасности пациента.

Неотъемлемой частью регуляторных норм всех стран является требование демонстрации высокой степени подобия инновационному препарату, обеспечивающей ожидаемый и прогнозируемый результат при применении биосимиляра, без угрозы безопасности пациента. Высокая степень подобия определяется в специфических исследованиях сопоставимости, определенных ВОЗ как «сравнение биотерапевтического препарата с зарегистрированным оригинальным препаратом по принципу «один к одному», с целью установить подобие по качеству, безопасности и эффективности<sup>11</sup>». Целью этого исследования биоподобия является демонстрация того, что разрабатываемый ПБП и РБП подобны на уровне конечного продукта, следовательно, пациент может рассчитывать на сравнимую клиническую эффективность двух препаратов. Если разработчику удалось продемонстрировать отсутствие влияния его способа производства на клинический профиль биоподобного

лекарственного препарата, то незначительные различия между двумя препаратами могут быть оправданы с научной точки зрения. Поэтому Руководство ВОЗ определяют подобие как «отсутствие значимой разницы интересующих параметров при их изучении»<sup>12</sup>, а FDA - как «отсутствие клинически значимых различий по качеству, безопасности и эффективности».

Структурные или обусловленные производственным процессом различия между подобным и оригинальным биологическим препаратом могут потенциально привести к клинически значимым изменениям эффективности и безопасности ПБП. Это особенно актуально в случае более сложных биотерапевтических препаратов – таких как моноклональных антител – так как механизмы, лежащие в основе клинической успешности, пока полностью не изучены. Кроме этого, реакция на один и тот же препарат может быть неодинаковой у различных групп пациентов в силу различий в возрасте, поле, сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии. Потому требуемую оценку эффективности, безопасности и иммуногенности следует проводить в тех популяции(ях) пациентов, которые наиболее чувствительны к отклонениям изучаемых параметров<sup>13</sup>. К примеру, чувствительная к различиям в эффективности препарата популяция пациентов может отличаться от популяции(й) пациентов, наиболее подходящих для выявления потенциальной разницы в иммуногенности или безопасности.

Воспроизведенный препарат содержит точную копию активной субстанции референтного химически синтезированного низкомолекулярного оригинального препарата. После демонстрации биоэквивалентности воспроизведенного препарата оригинальному препарату, регистрация дженерика зависит от профиля безопасности и эффективности референтного препарата.





### *Понимание принципа биоподобия*

Чтобы внедрить научно-обоснованные, соответствующие международным руководствам и стандартам подходы к регулированию ПБП, важно понимать принцип биоподобия. С точки зрения ВОЗ, «возможность подобного биотерапевтического препарата представлять на регистрацию сокращенные данные доклинических и клинических исследований зависит от доказательства его подобия референтному оригинальному биотерапевтическому препарату путем исследования сопоставимости».

Для получения одобрения регуляторных органов на подобный биотерапевтический препарат необходимо провести поэтапное сравнение с оригинальным инновационным препаратом, начиная с сопоставления качественных характеристик ПБП и РБП. Основной целью является демонстрация сравнимых клинических профилей.

Этот ключевой элемент – необходимая предпосылка для сокращения объема доклинических и клинических данных. Чтобы быть в высокой степени подобным, ПБП не должен иметь значимых различий с инновационным РБП по качеству (т.е. демонстрировать молекулярное подобие), безопасности и эффективности. Если исследования продемонстрировали высокую степень подобия по качеству, то доклинические и клинические исследования могут быть сокращены. Однако, как считает ВОЗ, если выявлены значимые различия в ходе исследований качества, безопасности и эффективности, «препарат не может быть квалифицирован как подобный биотерапевтический препарат», и для принятия решения о регистрации ПБП могут потребоваться дальнейшие клинические исследования.

## Регулирование биосимиляров

Как упоминалось ранее, научно обоснованные регуляторные стандарты для лекарственных средств важны для обеспечения безопасности пациента. Принимая во внимание сложную природу биотерапевтических препаратов и связанные с этим трудности их характеристики, для обеспечения безопасности и эффективности подобных биотерапевтических препаратов необходима специальная исследования, регулируемые номами, отличными от норм применяемых к воспроизведенным лекарственным препаратам.

Как в случае любых биотерапевтических лекарственных препаратов, экспертизу ПБП следует проводить на основе строгих регуляторных стандартов, предусматривающих соблюдение действующих научных принципов и адекватные требования к демонстрации высокой сопоставимости качества, безопасности и эффективности ПБП зарегистрированному РБП.

Надежный, научно обоснованный подход к разработке и экспертизе подобного биотерапевтического препарата требует всесторонней сравнительной аналитической характеристики разрабатываемого препарата с РБП. Целью сравнительной аналитической характеристики является демонстрация того, что разрабатываемый ПБП и РБП имеют высокую степень подобия на молекулярном уровне. И хотя сравнительная аналитическая характеристика формирует основу для оценки биоподобия ПБП, даже самые современные аналитические технологии не могут выявить всех отличий разрабатываемого ПБП от РБП. Даже при надежной и всесторонней аналитической характеристики разрабатываемого ПБП, неопределенность в вопросах подобия двух препаратов и клинической значимости выявленных отличий могут быть прояснены лишь в ходе дополнительных сравнительных исследований, включая доклинические и клинические исследования. Дизайн и проведение доклинических и клинических исследований допустимы только после того, как тщательная аналитическая

характеристика продемонстрировала значительное подобие между разрабатываемым ПБП и РБП на молекулярном уровне (пошаговый подход).

Более того, принимая во внимание сложность биологического препарата и тот факт, что продукты от различных производителей могут быть подобными, но не идентичными, ключевым компонентом научно-обоснованного регуляторного подхода для всех биотерапевтических препаратов, включая биосимиляры, является надежная система фармаконадзора.

Некоторые биологические препараты были введены на рынок ряда стран до внедрения научно-обоснованного регуляторного подхода к регистрации биосимиляров. Поскольку адекватность сравнительных исследований с соответствующим РБП, а также основания для одобрения этих ПБП неясны, то правильнее всего рассматривать их как несопоставимые биологические продукты. В связи с тем, что регуляторные органы в разных странах мира применяют неодинаковые научно-обоснованные стандарты для экспертизы ПБП, очевидна общепризнанная потребность в надлежащем регулировании несопоставимых биологических продуктов, оценка которых не проводилась с учетом требований международно-признанных стандартов экспертной оценки ПБП.

ВОЗ определяет фармаконадзор как науку и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных эффектов или любых связанных с лекарственным препаратом проблем.





### Аспекты прозрачных, научно-обоснованных регуляторных подходов к биоподобным лекарственным препаратам:

- 1 Установить регуляторные требования, отличные от регулирования воспроизведенных химически синтезируемых низкомолекулярных препаратов
- 2 При проведении сравнительных исследований подобного биотерапевтического препарата в качестве референтного препарата должен использоваться соответствующий РБП, зарегистрированный на основании полного досье
- 3 Подобный биотерапевтический препарат должен быть аналогичен референтному биотерапевтическому препарату в отношении лекарственной формы, дозировки и способа введения и иметь тот же самый механизм действия (до известного предела)
- 4 Разработчики биосимиляров должны продемонстрировать полное понимание физико-химических и биологических свойств ПБП и РБП, основанное на сравнительных аналитических исследованиях.
- 5 Разработчики биосимиляров должны подтвердить высокую степень подобия разрабатываемого биосимиляра и РБП по параметрам безопасности и эффективности в ходе должным образом спланированных и адаптированных доклинических и клинических исследований
- 6 Иммуногенность разрабатываемого биосимиляра должна быть оценена должным образом (т.е. у соответствующего числа пациентов, позволяющего установить различия по типам и частоте иммуногенных реакций) в пре- и постмаркетинговый период, и в сопоставлении с иммуногенностью РБП.
- 7 Разработать механизмы обеспечения четкого назначения ПБП, распределения, применения и осуществления фармаконадзора за биосимиляром после начала продаж (т.е. четкую инструкцию по применению и маркировку, уникальные идентификаторы, обучение пациентов и врачей, и соответствующий план фармаконадзора)





## Референтный препарат

ВОЗ определяет референтный биотерапевтический препарат (РБП) как «Препарат сравнения, с которым в сравнительных исследованиях по принципу «один к одному» сопоставляют подобный биотерапевтический препарат с целью продемонстрировать подобие по качеству, безопасности и эффективности. Только инновационный (оригинальный) препарат, который был зарегистрирован на основании полного регистрационного досье, может служить РБП».

Референтный биотерапевтический препарат является также основанием для определения дозировки и пути введения ПБП. Обоснование выбора РБП должно быть включено производителем ПБП в регистрационное досье, подаваемое в соответствующее национальное регуляторное агентство.

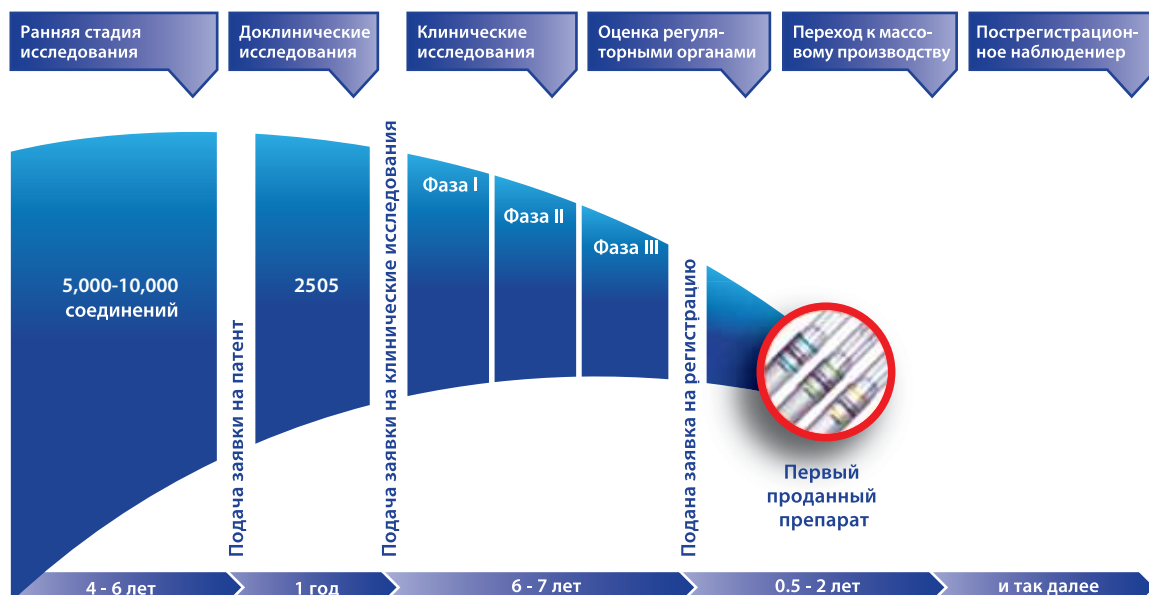


## Разработка и производство подобных биотерапевтических препаратов

Производители ПБП должны установить собственный процесс и метод производства с должным контролем. Демонстрация подобия между РБП и представляемым на регистрацию ПБП потребует более широких и универсальных данных, чем оценка сопоставимости зарегистрированного препарата до и после изменения процесса производства. Производитель, изменяя установленный и утвержденный процесс производства, должен обладать обширными знаниями и полной информацией как о продукте, так и о текущем производственном процессе, включая установленные методы контроля, критерии приемлемости и обширную аналитическую базу данных, накопленную в ходе клинической разработки продукта. Это упростит подтверждение аналитической сопоставимости, т.е. демонстрацию того, что безопасность и эффективность конечного продукта после изменения процесса производства в значительной степени схожа с таковыми до внесения изменений.

Поскольку производитель представляемого на регистрацию биосимиляра не имеет доступа к данным по разработке и производству инновационного препарата, он будет использовать иной (по сравнению с РБП) процесс производства (т.е.

другую клеточную линию, исходные материалы, оборудование, процессы, контроли процессов и критерии приемлемости). Принимая во внимание высокую чувствительность биотерапевтических продуктов даже к, казалось бы, незначительным изменениям процесса производства, следует ожидать незначительные структурные отличия биосимиляра от РБП. При выявлении количественных и/или качественных различий следует доказать, что эти различия не влияют на клинические характеристики подобного биотерапевтического препарата, и принимаются во внимание, только если являются клинически значимыми. Потенциальное влияние этих различий на профили безопасности и эффективности не может быть спрогнозировано на основе только аналитической оценки, потому всегда следует подразумевать пошаговый подход к разработке, включая целевые сравнительные доклинические и клинические исследования, основанные на результатах аналитической оценки сопоставимости и с последующим строгим мониторингом безопасности (фармаконадзор). Хорошо организованная система фармаконадзора на самом деле может обеспечить правильное назначение, распределение, применение и отслеживание поступивших на рынок биосимиляров.



**Как мы убедились, биоподобие подтверждается, если ПБП в значительной степени подобен РБП по параметрам качества, безопасности и эффективности.**

**В таком случае, как оценивать эти параметры в ходе разработки биосимиляра?**

**1 Вопросы качества:**

Для фармацевтической субстанции<sup>15</sup> и лекарственного препарата<sup>16</sup> должно предоставляться полное досье по качеству в соответствии с требованиями, предъявляемыми национальными регуляторными органами для инновационного препарата, включающее также подробное сравнительное описание структурных и функциональных характеристик представляемого на регистрацию биосимиляра в сопоставлении с РБП. Как правило, ПБП получают из отдельного и независимого главного банка клеток, хотя он и базируется на генной конструкции, кодирующей такую же аминокислотную последовательность, что и в РБП, и производят с применением независимого процесса и системы контроля. Они должны быть отобраны и организованы так, чтобы соответствовать требуемым критериям подобия продукта. Для оценки аналитической (также известна как "Chemical, Manufacturing and Control" или "СМС") сопоставимости ПБП производителю необходимо полностью охарактеризовать физико-химические и биологические свойства представляемого на регистрацию ПБП в рамках сравнении по принципу «один к одному» с РБП. Разработка подобного биотерапевтического препарата включает полную характеристику ряда репрезентативных серий РБП, а затем создание процесса производства, который будет вырабатывать продукт, в высокой степени подобный РБП по ключевым атрибутам качества, определяющим клинические свойства препарата, известным также как «критические характеристики качества».

**2 Вопросы эффективности:**

Производитель биосимиляра не обязан доказывать пользу ПБП для пациента, так как это уже было сделано для оригинального препарата наряду с исследованиями по подбору дозы. Программа целевого клинического исследования, однако, должна быть сформирована так, чтобы подтвердить высокую

**Как работает биотехнологический процесс?**



степень подобия биосимиляра с РБП по параметрам безопасности и эффективности. Поскольку определенные факторы (например, одновременный прием других препаратов, сопутствующие заболевания, определенная дозировка, демографические характеристики и иммунный статус пациента) могут повлиять на обнаружение клинически значимых различий, то исследования нужно проводить на группе или группах пациентов, чувствительных к потенциальным различиям. Независимо от дизайна исследования, результаты, полученные в клиническом(их) исследовании(ях), определяют, можно ли биосимиляр и РБП считать клинически подобными. Если выявляются клинически значимые различия, новый продукт не должен считаться подобным РБП, но может разрабатываться как отдельный продукт. Однако, следует отметить, что в некоторых случаях показание, наиболее чувствительное для определения эффективности, не всегда является показанием, наиболее чувствительным для выявления разницы в иммуногенности. Вопросы иммуногенности обсуждаются ниже.



### 3 Вопросы безопасности:

Доклиническая оценка, сравнивающая ПБП и РБП в релевантных моделях *in vitro* и, если требуется, *in vivo*, необходима до запуска любых клинических исследований на людях. Если доклинические данные приемлемы, можно начинать клинические исследования с целью собрать данные по безопасности биосимиляра в обоснованной, релевантной популяции пациентов до получения регистрационного удостоверения. Учитывая, что в ходе клинических исследований некоторые редкие нежелательные явления могут оказаться невыявленными, для обеспечения безопасности пациентов требуются тщательный мониторинг клинической безопасности ПБП и соответствующие пострегистрационные исследования.

Потенциал ПБП вызывать иммунные реакции следует оценивать еще в процессе разработки и до того, как лекарственный препарат станет общедоступным для пациентов. Несомненно, иммуногенность биотерапевтических препаратов необходимо изучить еще до регистрации на наиболее чувствительной популяции пациентов (в идеале с нескомпрометированной иммунной системой) и в течение соответствующего периода времени, если режим лечения требует повторного введения препарата.

Даже если эффективность и безопасность ПБП и РБП кажется подобной в одной популяции пациентов, то в

другой популяции иммуногенность может отличаться и существенно влиять на фармакокинетику, безопасность и эффективность любого биотерапевтического препарата, если она не будет оценена отдельно, т.е. при экстраполяции данных. Поскольку предрегистрационные данные по иммуногенности могут быть ограничены, в постмаркетинговом периоде может потребоваться дальнейшее описание профиля иммуногенности, особенно, если проявятся редкие, связанные с выработкой антител, серьезные нежелательные явления, которые не могут быть выявлены в предрегистрационной фазе.

Если подобие фармакокинетики и эффективности ПБП и РБП было продемонстрировано на популяции(ях) пациентов, наиболее чувствительных к потенциальным различиям, экстраполяция полученных данных на применение ПБП по другим показаниям, утвержденным для РБП (но не изученным в независимых клинических исследованиях биосимиляра и менее чувствительным для выявления различий) при определенных условиях возможна, в частности, когда клинически значимый механизм действия известен и одинаков для применения по конкретному показанию, при условии, что этому новому показанию не свойственна повышенная чувствительность к потенциальным различиям между ПБП и оригинальным препаратом.

### Вопросы применения по ряду показаний – экстраполяция клинических данных с одного показания на другое

Если ПБП соответствует требованиям для одобрения по одному показанию, которое было одобрено для инновационного препарата, не следует считать, что можно автоматически экстраполировать клинические данные для применения по дополнительным показаниям. Любая экстраполяция клинических данных на применение ПБП по дополнительным показаниям, разрешенным для инновационного препарата, требует серьезной научной оценки<sup>17,18,19</sup>. Эта оценка требует адекватного учета следующих фактов:

- Факта подтвержденного идентичного и в достаточной степени понятного механизма действия
- Факта проведения сравнительных клинических исследований на группе(ах) наиболее чувствительных к потенциальным различиям по параметрам безопасности, эффективности и иммуногенности пациентов.

- Разницы соотношений польза-риск для пациентов между изученными и неизученными показаниями к применению.
- Факта гетерогенности пациентов внутри популяции, принимающей препарат по одному показанию по разным показаниям.

Сложные вопросы, сопровождающие экстраполяцию показаний для подобных биотерапевтических препаратов подтверждают, что исследование биоподобия и рассмотрение регуляторными органами заявки на регистрацию биосимиляра не может быть сокращено до технической, аналитической экспертизы, – глубокое понимание и принятие во внимание вышеописанных принципов, а также их применимости к конкретному препарату, необходимы для гарантии экстраполяции. Всегда следует помнить о потенциальном риске для безопасности пациента при оценке обоснованности решения об экстраполяции.

## **Выводы – ключевые факты по подобным биотерапевтическим препаратам (биосимилярам)**

- 1** Биосимиляры – подобные, но не идентичные версии референтных оригинальных биотерапевтических препаратов.
- 2** Подобные биотерапевтические препараты не аналогичны химически синтезируемым низкомолекулярным воспроизведенным препаратам, имеющим более простую химическую структуру и полную идентичность активной субстанции с референтным инновационным препаратом.
- 3** Подобные биотерапевтические препараты - большие и сложные молекулы, которые, в отличие от дженериков, требуют иных регуляторных подходов.
- 4** Оценка биоподобия – это регуляторная оценка. Для того чтобы одобрить лекарственный препарат в качестве ПБП необходимо доказать высокую степень подобия нового препарата и референтного биотерапевтического препарата по качеству, безопасности и эффективности. Высокую степень подобия демонстрируют в специальных исследованиях биоподобия на всех трех уровнях (аналитические, доклинические и клинические исследования), с сравнением по принципу «один к одному» представляемого на регистрацию биосимиляра и РБП. Если подобный биотерапевтический препарат соответствует при регистрации требованиям к применению по одному показанию, утвержденному для инновационного РБП, не следует полагать, что можно автоматически экстраполировать клинические данные в поддержку применения ПБП по другим показаниям
- 5** Научно-обоснованные регуляторные подходы и стандарты, наряду с надежными системами фармаконадзора, являются критически важными для обеспечения безопасности пациентов по всему миру.





## Ссылки

- 1** Биотерапевтические препараты также называют биопрепаратами, биологическими лекарственными средствами и биофармпрепаратами.
- 2** IFPMA (2012) Биотерапевтические лекарственные средства: Открывая новую эру терапии / Biotherapeutic medicines: Grasping the new generation of treatments. Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Доступно по адресу [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA\\_BiotherapeuticsWeb4.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_BiotherapeuticsWeb4.pdf)
- 3** Инновационный биотерапевтический препарат может быть субъектом периода эксклюзивности из-за применяемой защиты интеллектуальной собственности. Это обычно комбинация применимых патентов, защищающих открытия, включенные или связанные с определенным продуктом, и защиту регистрационных данных, которая защищает результаты клинических исследований и иные данные, представленные в регуляторные органы с целью регистрации.
- 4** Руководство EMA (2005) по подобным биологическим лекарственным препаратам [онлайн] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
- 5** Там же.
- 6** Руководство ВОЗ (2009) по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) [онлайн] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 7** Текущий новый проект Руководства EMA по Подобным Биотерапевтическим лекарственным препаратам (Март 2013)
- 8** Закон US FDA (2009) о ценовой конкуренции и инновациям в области биопрепаратов (Biologics Price Competition and Innovation Act) [онлайн] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>
- 9** Японская PMDA (2009) [онлайн] [http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012\\_ch02.pdf](http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012_ch02.pdf)
- 10** Руководство ВОЗ по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) определяет референтный биотерапевтический препарат следующим образом: «Препарат сравнения, с которым в сравнительных исследованиях по принципу «один к одному» сопоставляют подобный биотерапевтический препарат с целью продемонстрировать подобие по качеству, безопасности и эффективности. Только инновационный (оригинальный) препарат, который был зарегистрирован на основании полного регистрационного досье, может служить РБП». РБП является также основанием для определения дозировки и пути введения ПБП. Обоснование выбора РБП должно быть включено производителем ПБП в регистрационное досье, подаваемое в соответствующее национальное регуляторное агентство. Он не относится к метрологическим стандартам таким как международные, фармакопейные или национальные стандарты или стандартные образцы».
- 11** Руководство ВОЗ (2009) по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) [онлайн] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 12** Там же.
- 13** Проект Руководства ЕС 2013 по подобным биологическим лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества белки биотехнологического происхождения: вопросы доклинических и клинических исследований [онлайн] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)
- 14** Чтобы получить больше информации по фармаконадзору биотерапевтических препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с Позицией IFPMA «Принципы фармаконадзора для биотерапевтических препаратов» (“Pharmacovigilance principles for biotherapeutic medicines”), доступным по адресу [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance\\_Principles\\_vF.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf)
- 15** Руководство ВОЗ по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) определяет фармацевтическую субстанцию как «Действующее вещество и связанные с ним соединения, объединяемое в лекарственной форме со вспомогательными веществами для получения лекарственного препарата. Фармацевтическая субстанция может содержать действующее вещество, родственные соединения и примеси (связанные с действующим веществом или с процессом производства). Кроме того, в состав фармацевтической субстанции могут входить и другие компоненты, такие как буферные соединения».
- 16** Руководство ВОЗ по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) определяет лекарственный препарат как «лекарственный препарат, который содержит действующее вещество, обычно в комбинации со вспомогательными веществами».
- 17** Проект Руководства ЕС 2013 по подобным биологическим лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества белки биотехнологического происхождения: вопросы доклинических и клинических исследований [онлайн] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)
- 18** Руководство ВОЗ (2009) по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП) [онлайн] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 19** Проект руководства US FDA «Биосимиляры: Вопросы и ответы, касающиеся применения закона о ценовой конкуренции и инновациям в области биопрепаратов» (“Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act”) от 2009

## Глоссарий

**Активный ингредиент, действующее вещество:** компонент лекарственного средства, обеспечивающий его действие. Многие препараты содержат несколько активных ингредиентов, и взаимодействие между такими ингредиентами может быть решающим для действия лекарственного препарата.

**Биосимиляры, или подобные биотерапевтические препараты (ПБП):** ПБП являются версиями, подобными уже зарегистрированному инновационному биотерапевтическому препарату, с доказанным подобием по качеству, эффективности и безопасности, продемонстрированным в ходе сравнительных исследований по принципу «один к одному».

**Биотехнология:** Совокупность процессов, включающая использование биологических систем. На некоторых производствах эти процессы предполагают использование генно-инженерных организмов.

**Биотерапевтические лекарственные средства:** Лекарственные средства, активные ингредиенты которых являются белками (такие как гормон роста, инсулин, антитела) или получены из белков и других субстанций, производимых живыми организмами (такими как клетки, вирусы и бактерии). Они являются более крупными и более сложными, чем лекарственные средства, полученные химическим синтезом, и их характеристики и свойства, как правило, зависят от конкретного процесса производства.

**Низкомолекулярные лекарственные средства, получаемые химическим синтезом:** Лекарственные средства, производимые постадийным процессом химического синтеза. Они являются смесями низкомолекулярных соединений или относительно простыми органическими веществами, содержащими в молекуле несколько функциональных групп.

**Исследование сопоставимости:** Сравнение по принципу «один к одному» представляемого на регистрацию биотерапевтического препарата с зарегистрированным инновационным биотерапевтическим препаратом с целью установить подобие по качеству, безопасности и эффективности.

**Лекарственный препарат:** Тип фармацевтического продукта, содержащий фармацевтическую субстанцию, обычно в сочетании со вспомогательными веществами.

**Фармацевтическая субстанция:** Действующее вещество и связанные с ним соединения, объединяемое в лекарственной форме со вспомогательными веществами для получения лекарственного препарата. Фармацевтическая субстанция может содержать действующее вещество, родственные соединения и примеси (связанные с действующим веществом или с процессом производства). Кроме того, в состав фармацевтической субстанции могут входить и другие компоненты, такие как буферные соединения.

**Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики):** Лекарственный препарат, который содержит точную копию действующего вещества референтного, синтезированного химическим путем низкомолекулярного инновационного лекарственного препарата. После демонстрации

биоэквивалентности дженерику инновационному препарату его дальнейшая регистрация будет зависеть от профиля безопасности и эффективности референтного препарата.

**Гормон роста:** Человеческий гормон роста - гормон роста – негликозилированный белок (состоящий только из специфической последовательности аминокислот), содержит 191 аминокислоту и вырабатывается в переднем отделе гипофиза. Он регулирует важные метаболические функции, оказывает влияние практически на все органы тела, и важен для роста и развития организма. Недостаточная секреция приводит к карликовости и прочим формам нарушения роста у детей.

**Иммунный ответ:** Способ распознавания организмом и защиты от чужеродных веществ.

**Иммуногенность:** Свойство запускать нежелательный или непредвиденный иммунный ответ или реакцию. Инсулин: Человеческий инсулин – относительно небольшой белок, содержащий 51 аминокислоту в составе двух цепей; абсолютно необходим для метаболизма углеводов.

**Моноклональные антитела (МАТ):** эти терапевтические антитела, открытые в 1972, специфически связываются с определенными молекулами и не дают им возможность вызывать заболевание. Они также регулируют работу иммунной системы организма, помогая ей фокусироваться на агентах, которые могут вызывать заболевания, включая инфекционные болезни, рак молочной железы и ревматоидный артрит.

**Несопоставимые биологические препараты:** Эти биологические препараты выведены на рынок до внедрения научно обоснованных регуляторных подходов к регистрации биосимиляров.

**Доклиническая оценка:** Сравнение биосимиляра и РБП в релевантных моделях *in vitro* и, если требуется, *in vivo*. Этот этап требуется до инициации любых клинических исследований на людях.

**Инновационный (оригинальный) лекарственный препарат:** Лекарственный препарат, который был зарегистрирован регуляторными органами на основе полного регистрационного досье, т.е., утвержденное(ые) показание(ия) к применению обоснованы полнотой данных по качеству, эффективности и безопасности.

**Фармаконадзор:** Наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных эффектов или любых связанных с препаратом проблем.

**Референтный биотерапевтический препарат (РБП):** Препарат сравнения, с которым в сравнительных исследованиях по принципу «один к одному» сопоставляют подобный биотерапевтический препарат с целью продемонстрировать подобие по качеству, безопасности и эффективности. Только инновационный препарат, зарегистрированный на основании полного регистрационного досье, может служить РБП.

**Подобие:** Отсутствие значимых различий в изученных интерпретируемых параметрах.

## Об IFPMA:

Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA) представляет объединение фармацевтических компаний и ассоциаций разных стран, деятельность которых основана на научных исследованиях и разработках. 1,3 миллиона представителей данной индустрии занимаются научными исследованиями, разработками и производством лекарственных средств и вакцин, улучшающих качество жизни пациентов во всему миру. Базируясь в Женеве, IFPMA взаимодействует с Организацией объединенных наций и использует знания и опыт индустрии, чтобы помочь мировому профессиональному сообществу в поиске решений, улучшающих глобальное здравоохранение.

IFPMA продвигает ряд глобальных инициатив, включая: Партнерство IFPMA с развивающимися странами в области здравоохранения (изучение и определение направлений долгосрочного партнерства научно-исследовательской фармацевтической индустрии с целью улучшения здравоохранения в развивающихся странах); Кодекс надлежащей практики IFPMA (устанавливает стандарты этического продвижения лекарственных средств); Портал по клиническим исследованиям IFPMA (помогает пациентам и специалистам здравоохранения получать информацию о проводящихся клинических исследованиях и их результатах).

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## Об AIPM:

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) была создана в 1994 году и представляет на территории Российской Федерации интересы ведущих международных фармацевтических компаний-производителей современных эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов.

Сегодня AIPM объединяет более 55 международных компаний, на долю которых приходится свыше 80% мирового фармацевтического производства и более 60% объема лекарственных средств, поставляемых на территорию Российской Федерации.

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)





Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

# *Similar Biotherapeutic Products*

*Scientific & Regulatory  
Considerations*





## *Contents*

<b>Introducing biotherapeutic medicines</b>	<b>25</b>
Manufacturing biotherapeutic medicines – protein synthesis	
<b>The complexity of biotherapeutic medicines</b>	<b>26</b>
How do biotherapeutic medicines actually work?	
<b>Similar biotherapeutic products or biosimilars</b>	<b>29</b>
Assessing biosimilarity	30
Understanding the concept of biosimilarity	31
Regulating biosimilars	32
Considerations for a clear, science-based regulatory pathways for SBPs	33
<b>Development &amp; manufacturing of biosimilars</b>	<b>35</b>
Summing up - key facts on biosimilars	38
<b>References</b>	<b>39</b>
<b>Glossary</b>	<b>40</b>

## *Introducing biotherapeutic medicines*

Biotherapeutic medicines<sup>1</sup> are drugs produced by living organisms through highly complex processes, and whose active ingredients are mainly proteins such as hormones, antibodies, cytokines, and insulin<sup>2</sup>. They are predominantly larger and more complex than chemically-synthesized small molecule medicines, are manufactured using living organisms, and their characteristics and properties are influenced by the manufacturing process. Biotherapeutic medicines are a very diverse class of medicines – they include innovative products for the treatment of chronic diseases such as cancer, diabetes, and rheumatoid arthritis, as well as for acute conditions such as myocardial infarction and stroke.

In contrast, small molecule medicines are produced through a step-by-step chemical synthesis process, and their far smaller size and simpler structure allow these products to be well characterized and more easily reproduced. Generally, chemically-synthesized small molecule medicines have much lower molecular weight and are structurally less complex than biotherapeutic medicines. On the contrary, biotherapeutics are large, complex molecules (e.g. monoclonal antibodies generally contain tens of thousands of atoms), with less well characterized structures.

### *Manufacturing biotherapeutic medicines – protein synthesis*

Biotherapeutic medicines are made using living systems, usually by producing a recombinant protein in living cells (such as bacterial or mammalian cells). The first step in the production of a protein is assembling its basic components, amino acids. Twenty different amino acids exist and are encoded by specific sequences of DNA. The chemical building blocks that make up DNA are known as nucleotides and are represented by the letters A, C, G, and T. This code was first deciphered in 1961, when it was discovered that the genetic sequences that encode proteins are organized in triplets of letters, known as codons.



## ***What is an immune response?***

The immune system is the sum of the body's mechanisms that help it in protecting itself against foreign agents, including those causing diseases. This system consists of different types of cells (such as white blood cells, also known as leukocytes and soluble substances produced by them, known as cytokines), each of which have a specific task assigned to them in the defense of the body, by identifying and attacking foreign substances (such as viruses and bacteria).

An immune response is the way in which the body actually recognizes and defends itself from these substances. An important concern with all biotherapeutic medicines is the risk of an unwanted immune response – such as an allergic reaction or anaphylactic shock – where the patient shows an immune reaction against proteins in the medicine, limiting its efficacy or affecting its safety.

## ***The complexity of biotherapeutic medicines***

Producing biotherapeutic medicines is a complex process. While chemically-synthesized small molecule medicines can be produced with a near-absolute level of uniformity, biotherapeutics, being produced by living cell systems, are subject to micro-heterogeneity – meaning that the final product is understood to be a mixture of protein molecules. The nature of this heterogeneity is highly dependent on the production process – small changes in this process can lead to changes in the final product composition and, consequently, to clinical implications. The phrase “the process defines the product” is often used with biotherapeutic medicines to indicate the importance of the process in defining the identity of the final product.

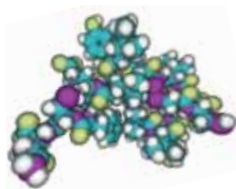
Because of their structural complexity, and impurity profile, biotherapeutic medicines may induce the formation of antibodies and trigger immune responses. Immunogenicity – the ability of a substance to trigger an unwanted or unanticipated immune response or reaction – is a concern in the use of biotherapeutic medicines and must be addressed, to the extent possible, during the development of the medicine.

## ***How do biotherapeutic medicines actually work?***

Biotherapeutic medicines are large molecules often designed to specifically disrupt, trigger or replace complex protein-protein, cell-cell, or protein-cell interactions in a patient's body. For example in the case of diabetes, human insulin produced by recombinant DNA technology – the world's first biotechnologically manufactured medicine – acts to replace the missing protein in the patient.

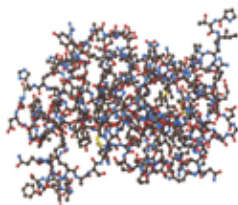
Biotherapeutic medicines are developed based on a very deep understanding of disease biology, and can be targeted to the specific cause, or debilitating symptoms of a disease.

### Insulin



Human insulin is a relatively small protein; it contains 51 amino acids arranged in two chains, and is absolutely essential for the metabolism of carbohydrates. For many years, insulin-dependent diabetic patients could use only insulin extracted from the pancreas of animals. It was efficacious, but susceptible to a higher incidence of immunogenic reactions, which, among other consequences, reduced the effectiveness of treatment. In 1980, came the first human insulin produced by recombinant DNA technique in a culture of *E. coli* bacteria, superior in quality to the animal-derived products and in sufficient quantities to meet demand. Intentional changes in the amino acid sequence of the natural hormone gave rise to second-generation insulins, the so-called insulin analogs, which include faster-acting as well as slow, prolonged-acting products.

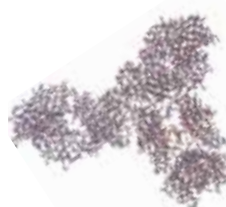
### Growth Hormone



Human growth hormone is a non-glycosylated protein (solely composed of a sequence of amino acids) containing 191 amino acids and is produced in the anterior pituitary. It regulates important metabolic functions, has effects on almost all organs of the body, and is essential for the development of the body. Insufficient secretion leads to dwarfism and other forms of short stature in children. For many years, patients who needed to take growth hormone had access to only the product extracted from cadavers. However, production was not sufficient to meet demand, and prices were very high. In 1982, with the discovery of the prion that transmits the degenerative brain disease known as Creutzfeldt-Jacob Disease (the bovine version was called "mad cow disease"), justified suspicions were raised that cadaveric material could be associated

with the transmission of the disease. In April 1985, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) reported three cases of Creutzfeldt-Jacob disease in patients treated with growth hormone, and other cases were reported later. In September of that year, the pharmaceutical industry launched the first recombinant human growth hormone produced in *E. coli* cultures. This is one of many great examples of how molecular biotechnology was used to address an unmet medical need through the production of a safer medicine.

### Monoclonal Antibodies



Antibodies are glycoproteins (proteins with attached sugar units) produced by B cells (a type of white blood cell or lymphocyte) of the immune system. Antibodies have the remarkable ability to specifically detect, recognize, bind, and inactivate molecules assumed to be foreign to the body, called antigens. It is possible to induce the formation of antibodies against a single antigenic component by a single clone of B cells, which are highly specific and are called monoclonal antibodies. Currently, it is possible to develop monoclonal antibodies directed to a vast range of molecular targets. Using monoclonal antibodies it has been possible to develop innovative treatments for various cancers, cardiovascular diseases, autoimmune diseases, transplant rejection, and sophisticated reagents for diagnostic tests. The first commercially produced monoclonal antibody was made available in 1986, for the prevention of transplant rejection. They were initially produced from mouse cells and, therefore, known as murine. Later, mixed molecules were created with murine and human fragments (known as chimeric) with minimized murine components (known as humanized), and, finally, fully human, hoping to reduce immunogenicity problems for patients. Several dozen monoclonal antibodies are now available for the prevention, diagnosis, treatment and cure of various diseases.



The WHO Guidelines define similar biotherapeutic products as “a biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference product.”





## Similar biotherapeutic products or biosimilars

Once the exclusivity and patent protection on a specific originator biotherapeutic medicine expire, the registration and marketing of similar biotherapeutic products (SBPs), or biosimilars, e.g. subsequent versions of an existing biotherapeutic product, becomes possible<sup>3</sup>. As their name implies, biosimilars are similar, but not the same as their originator biotherapeutic medicine of reference. Indeed, biosimilars are not the same as generics, which have simpler active ingredients that can be shown to be identical to their reference molecule<sup>4</sup>.

Due to the complex nature of biotherapeutic medicines, the licensing of biosimilars requires specialized regulatory pathways and specific development and evaluation standards to address their unique nature. Several regional and national regulatory authorities have already begun applying legislation and guidelines suited to these products.

For example, in 2005 the European Medicines Agency (EMA) implemented the first regulatory framework exclusively for the authorization of biosimilars<sup>5</sup>. A few years later, in 2009, the World Health Organization (WHO) developed Guidelines that served as a blueprint for countries in the development and evaluation of similar biotherapeutic products<sup>6</sup>.

In their definitions these regulations and guidelines provide a useful foundation to understand the unique characteristics of biosimilar medicines, and how they significantly differ from chemically-synthesized small molecule generic medicines.

- The WHO Guidelines define similar biotherapeutic products as “a biotherapeutic product which is **similar** in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference product”.

- The EMA<sup>7</sup> states that “a biosimilar is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorized original biological medicinal product (reference medicinal product). A biosimilar demonstrates **similarity** to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise”.

- The US FDA<sup>8</sup> describes a biosimilar as “a biological product that is **highly similar** to a U.S. licensed reference biological product notwithstanding minor differences in clinically inactive components, and for which there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of safety, purity and potency”.

- Japan’s PMDA<sup>9</sup> states that a “follow-on” biologic is a biotechnological drug product developed to be **comparable** in regard to quality, safety and efficacy to an already approved (in Japan) biotechnology-derived product of a different company”.

The WHO “Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products” define an originator as “a medicine which has been licensed by the national regulatory authorities on the basis of a full registration dossier; i.e. the approved indication(s) for use were granted on the basis of full quality, efficacy and safety data”.

## Assessing biosimilarity

Unlike chemically-synthesized small molecule generic medicines, it is impossible for biosimilars to be exact copies of their reference biotherapeutic product (RBP)<sup>10</sup>. Given their complex nature, they require distinct regulatory pathways from those applied to generic medicines. This need has been recognized by the WHO and by several regional and national regulatory authorities that have acted accordingly in order to safeguard, and protect, patient safety.

An integral part of these distinct pathways is the determination of high similarity, which is needed to ensure that biosimilars can actually achieve the expected results without compromising patient safety. High similarity is determined through specific comparability exercises, defined by the WHO as “the head-to-head comparison of a biotherapeutic product with a licensed originator product, with the goal to establish similarity in quality, safety, and efficacy<sup>11</sup>”.

The aim of this biosimilarity exercise is to demonstrate that the biosimilar under development and the RBP are similar at the level of the finished product, meaning that the patient can expect a comparable clinical profile between the two medicines. If it has been demonstrated that there is no impact on the clinical profile,

minor differences between the two products may be scientifically justified. To this end, the WHO Guidelines define similarity as “the absence of a relevant difference in the parameter of interest that is studied<sup>12</sup>”. The US FDA defines this concept as “the absence of clinically meaningful differences in terms of quality, safety, and efficacy”.

Structural or process related differences between a biosimilar and the RBP could potentially lead to clinical impacts on the effectiveness and safety of the biosimilar. This is especially the case for more complex biotherapeutics – such as monoclonal antibodies – since the mechanisms that make these medicines so successful may not be fully known. Similarly, different patient groups may respond differently to the same biotherapeutic, due to differences in age, gender, sex, co-morbidities, or other medications taken. Thus, appropriate evaluations of similarity of efficacy, safety and immunogenicity should be conducted in the patient population(s) that are most sensitive to differences in these parameters<sup>13</sup>. The patient population most sensitive to differences in efficacy may not, for example, be the same as the patient population(s) best suited for detection of potential differences in immunogenicity or safety.

A generic medicine contains an exact copy of the active pharmaceutical ingredient (API) of a reference chemically-synthesized small molecule originator medicine. Once these identical copies are proven to be bioequivalent to the originator medicine, their approval relies on the safety and efficacy of the reference medicine.





### *Understanding the concept of biosimilarity*

In order to implement a science-based regulatory pathway for biosimilars consistent with international guidelines and standards, it is important to understand the concept of biosimilarity. As recognized by the WHO, the “ability for a similar biotherapeutic product to be authorized based on reduced non-clinical and clinical data depends on proof of its similarity to an appropriate reference biotherapeutic product through the comparability exercise”. For biosimilars to be approved, it is essential that they undergo stepwise comparability exercises starting with a comparison of their quality characteristics against those of the RBP. The main objective of these exercises is to

demonstrate a comparable clinical profile. This key element is a necessary prerequisite for the reduction of non-clinical and clinical data. To be “highly similar”, a biosimilar must not have any relevant differences in terms of quality (e.g. demonstrate molecular similarity), safety, and efficacy. If the studies demonstrate a “high similarity” with respect to quality, then non-clinical and clinical studies may be abbreviated. As recognized by the WHO, however, if there are “relevant differences” found in the results of quality, safety and efficacy studies, “the product should not qualify as a [biosimilar],” and further clinical studies will likely be required to support market approval.

## Regulating biosimilars

As previously mentioned, science-based regulatory standards for medicines are essential to ensure patient safety. Given the complex nature of biotherapeutic medicines and the resulting challenges in characterizing them, specialized testing is required to ensure the safety and efficacy of biosimilars, which should thus be regulated via pathways that are distinct from those applied to generic medicines.

Like all biotherapeutic medicines, biosimilar must be evaluated on the basis of a rigorous regulatory pathway to ensure sound scientific principles and appropriate requirements for demonstration of high similarity in quality, safety, and efficacy to an approved RBP.

A robust, science-based pathway for the development and evaluation of a biosimilar should require thorough, comparative analytical characterization of the proposed biosimilar and an appropriate RBP. The purpose of the comparative analytical characterization is to demonstrate that the proposed biosimilar and RBP are highly similar at a molecular level. While comparative analytical characterization forms the foundation of the biosimilarity assessment, even state-of-the-art analytical technology may not identify all differences between a proposed biosimilar and the RBP. Even with a robust and comprehensive analytical characterization of the proposed biosimilar, uncertainties regarding the biosimilarity and the clinical implications of differences found will remain and must be investigated through additional comparative studies, including pre-clinical and clinical studies. The preclinical and clinical testing steps should be designed (and proceed) only once a robust analytical program has demonstrated high similarity

between the proposed biosimilar and the RBP at a molecular level (step-by-step approach).

Further, given the complexity of biological products and the fact that products from different manufacturers may be similar, but not the same, a robust pharmacovigilance system is a key component of a science-based regulatory pathway for all biotherapeutics, including biosimilars.

Prior to the implementation of a science-based pathway for the approval of biosimilars, some biological products have been introduced on the market in some countries. Because the adequacy of the comparative studies to an appropriate RBP and the basis for approval are unclear, these products are best described as non-comparable biological products. As regulatory authorities around the world seek to implement distinct, science based-pathways for biosimilars, there is simultaneous recognition of the need to appropriately regulate non-comparable biological products that may not have been evaluated against internationally-recognized standards for biosimilars.

The WHO defines pharmacovigilance as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.





### *Considerations for a clear, science-based regulatory pathway for biosimilars:*

- 1 Establish a regulatory framework that is distinct from that for generic chemically-synthesized small molecule medicines
- 2 Require that sponsors of the biosimilar select an appropriate RBP approved on the basis of a complete dossier for use in comparative studies
- 3 Require that the proposed biosimilar and the RBP can be demonstrated to share the same mechanism of action (to the extent known), dosage form, strength, and route of administration
- 4 Require that sponsors of biosimilars demonstrate a comprehensive understanding of the physicochemical and biological characteristics of the biosimilar product and RBP through thorough comparative analytical studies
- 5 Require sponsors of biosimilars to confirm high similarity of the proposed biosimilar to the RBP in terms of safety and efficacy through appropriately designed tailored non-clinical and clinical studies
- 6 Require that immunogenicity of the proposed biosimilar be adequately evaluated (i.e. in an appropriate number of patients to permit the detection of differences in the types and rates of immunogenic events) pre-market and also appropriately evaluated post-market, and compared to that of the RBP
- 7 Provide for mechanisms to ensure clear prescribing, dispensing, use and pharmacovigilance of biosimilars once marketed (e.g., clear labeling, unique identifiers, patient and physician education, and an appropriate pharmacovigilance plan)



### *The reference product*

The WHO defines the reference biotherapeutic product (RBP) as “the comparator for head-to-head comparability studies with the similar biotherapeutic product in order to show similarity in terms of quality, safety and efficacy. Only an originator product that was licensed on the basis of a full registration dossier can serve as an RBP”. The RBP also provides the basis for dose selection and route of administration. The rationale for the choice of the RBP should be provided by the manufacturer of the biosimilar in the submission to the national registration agency.



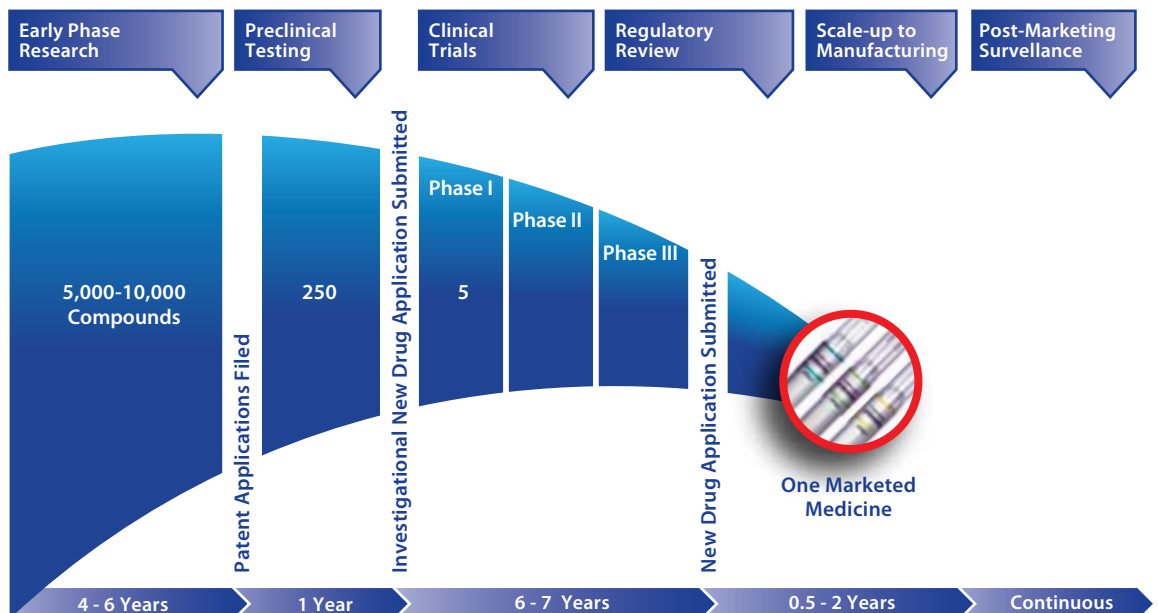
# Development and manufacturing of biosimilars

Manufacturers of similar biotherapeutic products have to establish their own process and manufacturing method with appropriate controls. Demonstrating similarity between an RBP and a proposed biosimilar will require more extensive and comprehensive data than assessing the comparability of an approved product before and after a manufacturing process change.

A manufacturer modifying an established and approved manufacturing process will have extensive knowledge and information about both the product and the existing process, including established controls, acceptance parameters and a broad analytical data base that is linked to the product's clinical development experience. This will facilitate the establishment of analytical comparability, e.g. the demonstration that pre- and post-change products are highly similar with respect to safety and efficacy.

Since the manufacturer of a proposed biosimilar has no access to the development and manufacturing data of the originator, it will use a different manufacturing process (meaning a different cell

line, raw materials, equipment, processes, process controls, and acceptance criteria) as compared to the one used to produce the RBP. Given the high sensitivity of biotherapeutic products to even seemingly negligible manufacturing process changes, minor structural differences between the biosimilar and the RBP are expected. Where quantitative and/or qualitative differences are detected, such differences should be demonstrated to have no relevance for the clinical performance of the biosimilar, and only be accepted if they are clinically meaningless. The potential impact of these differences on safety and efficacy cannot be predicted from analytical assessment alone, and therefore a stepwise development approach will always be required including targeted, comparative pre-clinical and clinical studies driven by the results of the analytical comparability assessment and followed by strong post-marketing surveillance (pharmacovigilance). A strong pharmacovigilance system can in fact ensure the clear prescribing, dispensing, using, and tracking of biosimilars once marketed.



As we have seen, biosimilarity is demonstrated when a product is highly similar in terms of quality, safety, and efficacy to an RBP. So then, how are these assessments made during the biosimilar development?

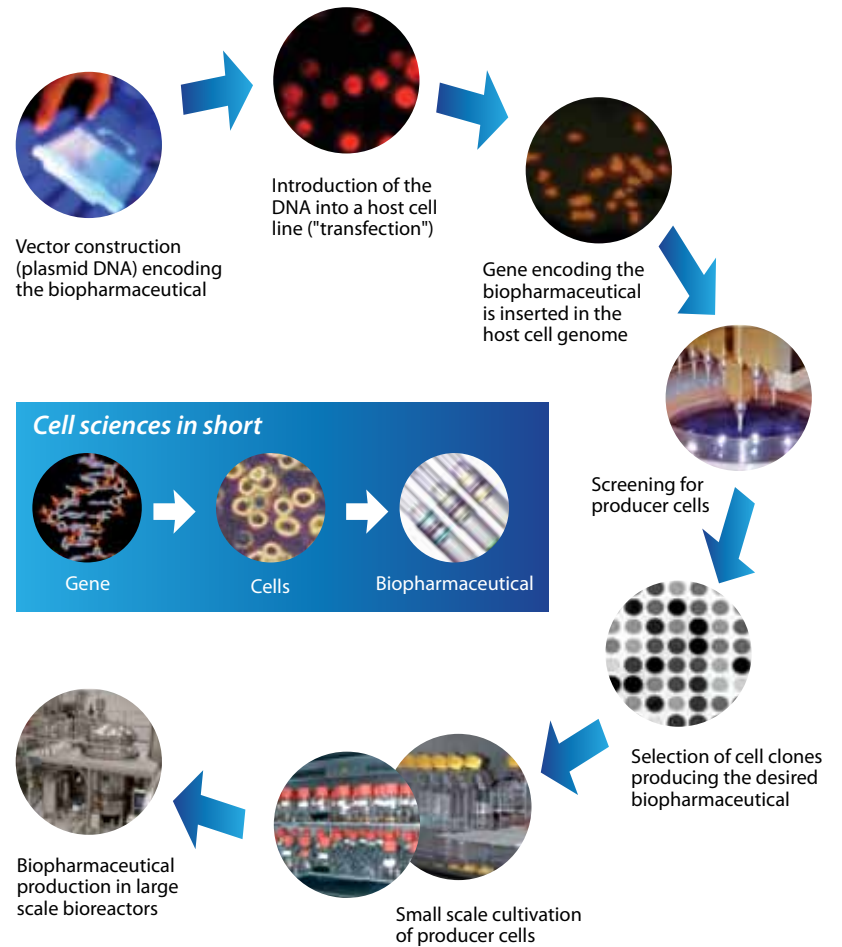
**1 Quality considerations:**

A full quality dossier for both drug substance<sup>15</sup> and drug product<sup>16</sup> will have to be submitted, in compliance with the standards required by national regulatory authorities for originator products, along with an extensive structural and functional characterization comparison of the proposed biosimilar with the RBP. A biosimilar is generally derived from a separate and independent master cell bank – though based on a gene construct encoding the same amino acid sequence as the RBP – and manufactured by using an independent process and control system. These should be selected and designed to meet the required criteria for product similarity. In order to evaluate analytical (also known as “Chemical, Manufacturing and Control” or “CMC”) comparability, the manufacturer will have to carry out a comprehensive physiochemical and biological characterization of the proposed biosimilar in head-to-head comparison with the RBP. The development of a biosimilar involves thorough characterization of a number of representative lots of the RBP, and then engineering a manufacturing process that will produce a product that is highly similar to the RBP with respect to critical product quality attributes, mainly for those product attributes that may impact clinical performance, also known as “critical quality attributes”.

**2 Efficacy considerations:**

The biosimilar manufacturer will not have to establish patient benefit for the product, since this is done by the originator, along with dose targeting studies. A targeted clinical study program has, however, to be designed in order to confirm high similarity in safety and efficacy of the biosimilar to its RBP. As certain factors - such as concomitant medications, illnesses, oese selection, patient

*How does a biotech process work?*



demographics and immune status - may impact the ability to detect clinically important differences, the program should be conducted in a setting or settings sensitive to potential differences. Independent from the study design, the results obtained from the clinical trial(s) will determine whether the biosimilar and the RBP can be considered clinically similar. If clinically relevant differences are found, the new product should not be considered similar to the RBP but may be developed as a stand-alone product. It should be noted, however, in some instances, that the indication most sensitive for establishing efficacy may not necessarily be the indication most sensitive for establishing difference in immunogenicity. Considerations regarding immunogenicity are further discussed below.



### 3 Safety considerations:

Non-clinical evaluation – comparing the biosimilar and the RBP in relevant in vitro and, if necessary, in vivo models – is required before proceeding to any clinical studies in humans. If these data are acceptable, clinical studies can begin to collect the needed safety data for the biosimilar product in a justified, relevant patient population prior to marketing authorization. Realizing that some rare adverse events may not be detected during clinical trials, close monitoring of clinical safety of the biosimilar and appropriate post-marketing studies are necessary to ensure patient safety.

The potential for a biosimilar to produce an immune reaction must be assessed during the development phase, before the medicine is made broadly available to patients. Indeed, immunogenicity of biotherapeutic products should always be investigated pre-authorization in the most sensitive patient population – ideally not having a compromised immune system and over a relevant period of time in case the treatment regimen requires repeated product administration. Even if efficacy and safety of a biosimilar and RBP appear to be similar in one patient population, immunogenicity

may still be different in another patient population, and may significantly impact the pharmacokinetics, safety and efficacy of any biotherapeutic product if not specifically assessed, e.g. in case the data were extrapolated. Since pre-licensing immunogenicity data may be limited, further characterization of the immunogenicity profile may be necessary post-marketing, particularly if rare antibody-related serious adverse events occur that are not likely to be detected in the pre-marketing phase.

If similar pharmacokinetics and efficacy of the biosimilar to the RBP have been demonstrated in the patient population(s) most sensitive to potential differences, extrapolation of these data to other indications of the RBP (not studied in independent clinical studies with the biosimilar and less sensitive to detect respective differences) may be possible under certain circumstances – e.g. if the clinically relevant mechanism of action is known and the same for the indications in question, and if no aspect of the new indication is deemed likely to make it more sensitive to potential differences in the product.

### Considerations on multiple indications – extrapolation of clinical data from one indication to another

Where a biosimilar meets the requirements for licensure for one indication of use that has been approved for the originator medicine, it cannot be assumed that it is appropriate to automatically extrapolate clinical data to support a different condition of use. Any extrapolation of clinical data to additional indications in the originator product requires sound scientific justification<sup>17,18,19</sup>. This justification requires adequate consideration of:

- The fact that the mechanisms of action are the same and are sufficiently understood
- That fact that comparative clinical testing has been done in the setting(s) most sensitive to potential differences in safety, efficacy and immunogenicity

- The differences in benefit-risk balance between studied and unstudied indications
- Differences in the patient populations within and between indications.

The complex issues surrounding extrapolation of indications for biosimilar medicines affirm that the biosimilarity exercise and the regulatory review of a biosimilar application cannot be reduced to a technical, analytical exercise – in-depth understanding and consideration of the above principles, and how they apply to a particular product, is needed to warrant extrapolation. Potential risk to patient safety must be considered when evaluating the justification for extrapolation.

## *Summing up – key facts on biosimilars*

- 1** Biosimilars are similar, but not identical versions of their originator biotherapeutic product of reference.
- 2** Biosimilars are not the same as chemically-synthesized small molecule generic medicines, which have simpler chemical structures and whose active pharmaceutical ingredients are identical to those of their reference originator medicines.
- 3** Biosimilars are large, complex molecules that require distinct regulatory pathways from those applied to generic medicines.
- 4** Biosimilarity is a regulatory assessment. In order to be approved as a biosimilar, a medicine must be proven to be highly similar to its RBP in terms of quality, safety, and efficacy. This high similarity is determined through specific biosimilarity exercises at all three levels (analytical; pre-clinical; and clinical studies), which consist of head-to-head comparison between the proposed biosimilar and its RBP. Where a biosimilar meets the requirements for licensure for one indication of use that has been approved for the originator medicine, it cannot be assumed that it is appropriate to automatically extrapolate clinical data to support a different condition of use.
- 5** Science-based regulatory standards and pathways, together with robust pharmacovigilance systems, are of critical importance to ensure the safety of patients around the world.



## References

- 1** Biotherapeutic medicines are referred to also as biologics; biological medicines; and biopharmaceuticals
- 2** IFPMA (2012) Biotherapeutic medicines: grasping the new generation of treatments. Geneva: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Available at [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA\\_BiotherapeuticsWeb4.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_BiotherapeuticsWeb4.pdf)
- 3** An innovative biotherapeutic medicine may be subject to a period of exclusivity due to applicable intellectual property protection. This is usually a combination of applicable patents, protecting inventions embodied in or related to a particular product, and regulatory data protection, which protects the clinical test and other data submitted to marketing approval authorities.
- 4** EMA (2005) Guideline on similar biological medicinal products [online] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
- 5** Ibid.
- 6** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 7** Current new draft EMA Guidelines on Similar Biological Medicinal Products (March 2013)
- 8** US FDA (2009) Biologics price competition and innovation act [online] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>
- 9** Japan PMDA (2009) [online] [http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012\\_ch02.pdf](http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012_ch02.pdf)
- 10** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a reference biotherapeutic product as follows "A reference biotherapeutic product is used as the comparator for head-to-head comparability studies with the similar biotherapeutic product in order to show similarity in terms of quality, safety and efficacy. Only an originator product that was licensed on the basis of a full registration dossier can serve as a RBP. It does not refer to measurement standards such as international, pharmacopoeial, or national standards or reference standards".
- 11** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 12** Ibid.
- 13** EU draft 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [online] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)
- 14** For more information on pharmacovigilance for biotherapeutic medicines, please see the IFPMA Position Paper "Pharmacovigilance principles for biotherapeutic medicines" available at [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance\\_Principles\\_vF.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf)
- 15** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a drug substance as "The active pharmaceutical ingredient and associated molecules that may be subsequently formulated, with excipients, to produce the drug product. It may be composed of the desired product, product-related substances, and product- and process-related impurities. It may also contain other components such as buffers".
- 16** The WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) define a drug product as "A pharmaceutical product type that contains a drug substance, generally in association with excipients".
- 17** EU draft 2013 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [online] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)
- 18** WHO (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [online] [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 19** US FDA draft guidance "Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act" of 2009



## Glossary

**Active ingredient:** The component of a drug that provides medicinal value. Many drugs combine several active ingredients, and the interaction between these ingredients may be critical to the function of the drug.

**Biosimilar or Similar biotherapeutic product (SBP):** A product that is similar to an already authorized originator biotherapeutic product, with demonstrated similarity to the latter in terms of quality, efficacy and safety assessed through a direct (or head-to-head) comparison.

**Biotechnology:** The collection of processes that involves the use of biological systems. For some industries, these processes involve the use of genetically engineered organisms.

**Biotherapeutic medicines:** Medicines whose active ingredients are or are derived from proteins (such as growth hormone, insulin, antibodies) and other substances produced by living organisms (such as cells, viruses and bacteria). They are larger and more complex than chemically synthesized drugs and their characteristics and properties are typically dependent on the manufacturing process itself.

**Chemically-synthesized small molecule medicines:** Medicines produced through a step-by-step chemical synthesis process. They are characterized by a small molecule composition and are relatively simple organic compounds containing few functional molecular groups.

**Comparability exercise:** The head-to-head comparison of a biotherapeutic product with a licensed originator product, with the goal to establish similarity in quality, safety, and efficacy.

**Drug product:** A pharmaceutical product type that contains a drug substance, generally in association with excipients”.

**Drug substance:** The active pharmaceutical ingredient and associated molecules that may be subsequently formulated, with excipients, to produce the drug product. It may be composed of the desired product, product-related substances, and product- and process-related impurities. It may also contain other components such as buffers.

**Generic medicines:** A medicine that contains an exact copy of the active pharmaceutical ingredient (API) of a reference chemically-synthesized small molecule originator medicine. Once these identical copies are proven to be bioequivalent to the originator medicine, their approval relies on the safety and efficacy of the reference medicine.

**Growth hormone:** Human growth hormone is a non-glycosylated protein (solely composed of a specific sequence of amino acids) containing 191 amino acids and is produced in the anterior pituitary. It regulates important metabolic functions, has effects on almost all organs of the body, and is essential for the development of the body. Insufficient secretion leads to dwarfism and other forms of short stature in children.

**Immune response:** The way in which the body recognizes and defends itself from foreign substances.

**Immunogenicity:** The ability of a substance to trigger an unwanted or unanticipated immune response or reaction.

**Insulin:** Human insulin is a relatively small protein; it contains 51 amino acids arranged in two chains, and is absolutely essential for the metabolism of carbohydrates.

**Monoclonal antibodies (MABs):** Discovered in 1972, these therapeutic antibodies bind specifically to certain molecules and can prevent them from causing illness. They also guide the body's immune system to help it target agents that can cause illness – including infectious diseases, breast cancer and rheumatoid arthritis.

**Non-comparable biological products:** Those biological products introduced in a given market prior to the implementation of a science-based pathway for the approval of biosimilars.

**Non-clinical evaluation:** The comparing of the biosimilar and the RBP in relevant in vitro and, if necessary, in vivo models. This step is required before proceeding to any clinical studies in humans.

**Originator medicine:** A medicine which has been licensed by the national regulatory authorities on the basis of a full registration dossier, i.e. the approved indication(s) for use were granted on the basis of full quality, efficacy and safety data.

**Pharmacovigilance:** The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.

**Reference biotherapeutic product (RBP):** The comparator for head-to-head comparability studies with the similar biotherapeutic product in order to show similarity in terms of quality, safety and efficacy. Only an originator product that was licensed on the basis of a full registration dossier can serve as an RBP.

**Similarity:** The absence of a relevant difference in the parameter of interest that is studied.



## *About IFPMA:*

IFPMA represents the research-based pharmaceutical companies and associations across the globe. The research-based pharmaceutical industry's 1.3 million employees research, develop and provide medicines and vaccines that improve the life of patients worldwide. Based in Geneva, IFPMA has official relations with the United Nations and contributes industry expertise to help the global health community find solutions that improve global health.

IFPMA manages global initiatives including: IFPMA Developing World Health Partnerships Initiatives, which studies and identifies trends for the research-based pharmaceutical industry's long-term partnership programs to improve health in developing countries; IFPMA Code of Practice, which sets standards for ethical promotion of medicines; IFPMA Clinical Trials Portal, which helps patients and health professionals find out about on-going clinical trials and trial results.

[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## *About AIPM:*

The Association was established in 1994. It comprises more than 55 international pharmaceutical companies that provide over 80% of the world's pharmaceutical products and over 60% of medicines imported to the Russian Federation, which is more than 60% of the entire Russian pharmaceuticals market in money terms.

[www.aipm.org](http://www.aipm.org)







Association of  
International  
Pharmaceutical  
Manufacturers

Ассоциация  
международных  
фармацевтических  
производителей

15, Chemin Louis-Dunant  
PO BOX 195  
1211 Geneva 20

Tel +41 (22) 338 32 00  
Fax: +41 (22) 338 32 99

[info@ifpma.org](mailto:info@ifpma.org)  
[www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

123001, Москва, Трехпрудный  
пер., 9, стр. 2, офис 313

Тел: +7 (495) 933-7040  
Факс: +7 (495) 933-7041

[secretariat@aipm.org](mailto:secretariat@aipm.org)  
[www.aipm.org](http://www.aipm.org)