

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“**

ВАЛЕНТИН КОСТАДИНОВ КОПАНАРОВ

**СРАВНЕНИЕ НА ПРОФИЛА НА
БЕЗОПАСНОСТ НА БИОПОДОБНИ С
ТЕХНИТЕ РЕФЕРЕНТИ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА
СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.4. Обществено здраве
Докторска програма: Социална медицина и организация на здравеопазването
и фармацията

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Проф. д-р Татяна Бенишева-Димитрова, дмн**

София, 2024 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ	7
СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ	8
1. ВЪВЕДЕНИЕ	10
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	15
2.1. Биологични лекарствени продукти	15
2.1.1. Структура на биологичните ЛП	16
2.1.2. Характеристики на биологичните ЛП	17
2.2. Биоподобни ЛП	20
2.2.1. Определение и характеристики на биоподобните ЛП	20
2.2.2. Сравнение на биоподобните ЛП с генерични ЛП	21
2.2.3. Разработване и разрешаване за употреба на биоподобните ЛП в ЕС.....	23
2.3. Мониториране на лекарствената безопасност при биологични и биоподобни ЛП.....	29
2.3.1. Общи положения при мониторирането на лекарствената безопасност	29
2.3.2. Управление и докладване на индивидуални съобщения за нежелани лекарствени реакции (НЛР).....	32
2.3.3. Проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS)	34
2.3.4. План за управление на риска (ПУР).....	35
2.3.5. Периодични актуализирани доклади за безопасност (PSUR)	36
2.3.6. Управление на сигнали за безопасност	37
2.3.7. Допълнително мониториране	39
2.3.8. Проследимост	40
2.4. Взаимозаменяемост при биологичните и биоподобните ЛП.....	42
2.5. Значимост на наличието на биоподобни лекарствени продукти.....	43
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	47
3.1. Цел	47
3.2. Задачи	47
4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЦЕЛИТЕ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	49
4.1. Материали	49
4.2. Методи и методология.....	49
4.2.1. Методи	49
4.2.2. Методология на анализирането на базите от данни	50
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	57

5.1. Проучване на регулаторните изисквания при разрешаване за употреба на биоподобни лекарствени продукти в ЕС	57
5.1.1. Преглед и анализ на лекарствените регулации по отношение на биологичните и биоподобните лекарствени продукти в ЕС, вкл. и в България към 11.2022 г.	57
5.1.2. Преглед и анализ на биоподобните лекарствени продукти в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.....	69
5.2. Мониториране на лекарствената безопасност при биоподобните ЛП и свързаните с нея рискове.....	76
5.2.1. Анализ на референтните и биоподобните лекарствени продукти, подлежащи на допълнително мониториране в ЕС към 11.2022	76
5.2.2. Селектиране на биоподобни лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС, за които има достатъчно публични данни към 11.2022 г., за извършване на сравнителен анализ на профилите на безопасност.....	78
5.2.3. Анализ на публичната информацията относно рисковете с лекарствената безопасност, описани в ЕПОД и резюметата на ПУР за селектираните продукти към 11.2022 г.....	84
5.3. Анализ на нежелани лекарствени реакции при селектираните биоподобни продукти.....	90
5.3.1. Сравнителен и статистически анализ на спонтанните съобщения за НЛР на съответните селектирани ЛП, публикувани в обществено-достъпния портал на EV (adrreports.eu) към 11.2022 г.	90
5.3.2. Сравнителен анализ на обществено-достъпната информация по отношение на проучванията за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS) за селектираните биоподобни продукти към 11.2022	104
6. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ	109
6.1. Изводи	109
6.2. Препоръки.....	113
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
8. ПРИНОСИ.....	121
8.1. Научно-теоретични приноси.....	121
8.2. Научно-приложни приноси.....	122
8.3. Приноси с потвърдителен характер.....	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	123
Приложение 1. Списък на биоподобните ЛП, разрешени за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.	123
Приложение 2. Списък на биоподобните лекарствени продукти с оттеглено или отказано разрешение за употреба от ЕМА от 04.2006 г. до 11.2022 г.	128

Приложение 3. Информация за рисковете с безопасността, описана в ЕПДО и резюмета на ПУР за селектираните продукти за анализ	131
Приложение 4. Брой на индивидуални случаи с НЛР по реакции групи по СОК и общ брой индивидуални случаи с НЛР за селектираните активни вещества.	140
Приложение 5. Процентно разпределение на индивидуалните случаи с НЛР по групи реакции по СОК и разлики между биоподобните и референтните ЛП за селектираните активни вещества	143
ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА.....	145

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕИП	Европейско икономическо пространство
ЕК	Европейска комисия
ЕО	Европейска общност
ЕПОД	Европейски публичен оценъчен доклад
ЕС	Европейски съюз
ИАЛ	Изпълнителната агенция по лекарствата
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
КХП	Кратка характеристика на продукта
ЛП	лекарствен(и) продукт(и)
МЗ	Министерство на здравеопазването
НЛР	Нежелана лекарствена реакция
ПРУ	Притежател на разрешението за употреба
ПТ	Предпочитан(и) термин(и)
ПУР	План за управление на риска
РЗУ	Разрешение за употреба
СЗО	Световна здравна организация
СОК	Системно-органен клас
BMWP	Biosimilar Medicinal Products Working Party/Работна група за биоподобни лекарствени продукти
BPWP	Blood Products Working Party/Работна група за кръвни продукти
BWP	Biologics Working Party/Биологична работна група
CAT	Committee for Advanced Therapies/Комитет за модерни терапии
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба
CMVP	Committee for Veterinary Medicinal Products/Комитет по ветеринарномедицински продукти
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products/Комитет по лекарствени продукти сираци
CQA	Critical quality attribute
EMA	European Medicines Agency/Европейска агенция по лекарствата
ENCePP	European Network of Centres in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance/Европейска мрежа от центрове за фармакоепидемиология и лекарствена безопасност
EPAR	European Public Assessment Report

EV	EudraVigilance
EVWEB	EudraVigilance Web Portal
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Good Vigilance Practices/Добри практики за лекарствена безопасност
HAEMWP	Haematology Working Party/Работна група по хематология
HMA	Heads of Medicines Agencies
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products/Комитетът по растителните лекарствени продукти
ICH	International Council for Harmonisation/Международен съвет за хармонизиране
INN	International Nonproprietary Name/Международно непатентно наименование
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Медицински речник за регулаторни дейности
PASS	Post-Authorization Safety Study/Проучване след получаване на разрешение за употреба
PDCO	Paediatric Committee/Педиатричен комитет
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/Комитет за оценка на риска при фармакологичната бдителност
PSUR	Periodic Safety Update Report/Периодичен актуализиран доклад за безопасност
RMP	Risk Management Plan
VWP	Vaccines Working Party/Работна група за ваксини

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ГЕНЕРИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛП.....	22
ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ НА ПРОЦЕСИТЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА БИОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛП	26
ТАБЛИЦА 3. РЕГУЛАТОРНИ ДОКУМЕНТИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП В ЕС.....	59
ТАБЛИЦА 4. РЕГУЛАТОРНИ ДОКУМЕНТИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП В БЪЛГАРИЯ. 62	
ТАБЛИЦА 5. ВСЕОБХВАТНИ РЪКОВОДСТВА НА ЕМА ПО ОТНОШЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП ..	64
ТАБЛИЦА 6. ПРОДУКТОВО-СПЕЦИФИЧНИ РЪКОВОДСТВА НА ЕМА ПО ОТНОШЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП	65
ТАБЛИЦА 7. ДРУГИ РЪКОВОДСТВА НА ЕМА ПРИЛОЖИМИ КЪМ БИОПОДОБНИТЕ ЛП.....	67
ТАБЛИЦА 8. ИНФОРМАЦИОННИ РЪКОВОДСТВА, GVP МОДУЛИ И РЕФЛЕКСИОННИ СТАТИИ НА ЕМА ПО ОТНОШЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП.....	69
ТАБЛИЦА 9. НАЛИЧНОСТ НА ДАННИТЕ В ЕПОД, ПУР И ЕУ ЗА РЕФЕРЕНТНИТЕ И БИОПОДОБНИТЕ ЛП.....	81

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

ФИГУРА 1. ВИДОВЕ БЕЛТЪЦИ В БИОЛОГИЧНИ ЛП	17
ФИГУРА 2. ИЗМЕНЧИВОСТ ПРИ РАЗЛИЧНИ ПАРТИДИ НА ЕДИН И СЪЩ БИОЛОГИЧЕН ЛП	18
ФИГУРА 3. ИЗМЕНЧИВОСТ ПРИ БИОПОДОБЕН ЛП В СРАВНЕНИЕ С РЕФЕРЕНТЕН ЛП	21
ФИГУРА 4. РАЗЛИКИ МЕЖДУ РЕФЕРЕНТНИ БИОЛОГИЧНИ, БИОПОДОБНИ И ГЕНЕРИЧНИ ЛП	23
ФИГУРА 5. ЕТАПИ И СРОКОВЕ ПРИ РАЗРАБОТВАНЕТО НА БИОЛОГИЧЕН ЛП	24
ФИГУРА 6. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НАБОРЪТ ОТ ДАННИ, КОИТО СЕ ИЗИСКВАТ ПРИ РАЗРЕШАВАНЕТО ЗА УПОТРЕБА НА БИОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛП	26
ФИГУРА 7. СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ПРОЦЕСИТЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА БИОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛП	27
ФИГУРА 8. ПОЕТАПЕН ПРОЦЕС ПРИ ИЗСЛЕДВАНИЯТА ЗА СРАВНИМОСТ НА БИОПОДОБНИ ЛП	28
ФИГУРА 9. СИСТЕМА ЗА ФАРМАКОЛОГИЧНА БДИТЕЛНОСТ В ЕС	31
ФИГУРА 10. КОМПОНЕНТИ НА EUDRA VIGILANCE	33
ФИГУРА 11. ФАЗИ НА УПРАВЛЕНИЕТО НА СИГНАЛИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ	38
ФИГУРА 12. СПЕСТЯВАНИЯ ОТ НАЛИЧИЕТО НА БИОПОДОБНИ ЛП В ЦЕНИ НА ДРЕБНО	44
ФИГУРА 13. ПРИМЕР ЗА ИНФОРМАЦИЯТА ПРЕДСТАВЕНА В РАЗДЕЛ 1 ОТ ОБЩЕСТВЕНО- ДОСТЪПНИЯ ПОРТАЛ НА EV (ADRREPRTS.EU)	53
ФИГУРА 14. ПРИМЕР ЗА ИНФОРМАЦИЯТА ПРЕДСТАВЕНА В РАЗДЕЛ 4 ОТ ОБЩЕСТВЕНО- ДОСТЪПНИЯ ПОРТАЛ НА EV (ADRREPRTS.EU)	54
ФИГУРА 15. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ПРОДУКТИ В ЕС СПРЯМО СТАТУСА ИМ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ОТ 04.2006 Г. ДО 11.2022 Г.	70
ФИГУРА 16. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА БРОЯ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП, РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В ЕС ОТ 04.2006 Г. ДО 11.2022 Г., ПО INN	72
ФИГУРА 17. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА БРОЯ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП, РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В ЕС ОТ 04.2006 Г. ДО 11.2022 Г., ПО ГОДИНИ	73
ФИГУРА 18. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА БИОПОДОБНИТЕ ЛП, ЗА КОИТО РЗУ Е ОТТЕГЛЕНО ОТ 04.2006 Г. ДО 11.2022 Г., ПО ПРИЧИНИ ЗА ОТТЕГЛЯНЕТО	75
ФИГУРА 19. АНАЛИЗ НА ДОПЪЛНИТЕЛНОТО МОНИТОРИРАНЕ ПРИ БИОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛП КЪМ 11.2022 Г.	78
ФИГУРА 20. АНАЛИЗ НА ПУБЛИЧНО ДОСТЪПНАТА ИНФОРМАЦИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ НА РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ЛП В ЕС	82
ФИГУРА 21. СЕЛЕКТИРАНИ БИОПОДОБНИ ЛП ЗА ПОСЛЕДВАЩ АНАЛИЗ ПО INN И БРОЙ	83
ФИГУРА 22. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN ADALIMUMAB ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	91
ФИГУРА 23. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN BEVACIZUMAB ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	93
ФИГУРА 24. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN TRASTUZUMAB ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	95
ФИГУРА 25. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN RITUXIMAB ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	97

ФИГУРА 26. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN INFLIXIMAB ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	99
ФИГУРА 27. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ЗА ИНДИВИДУАЛНИ СЛУЧАИ ЗА НЛР ПРИ РЕФЕРЕНТНИ И БИОПОДОБНИ ПРОДУКТИ С INN ETANERCEPT ОТ БАЗАТА ДАННИ EV	101
ФИГУРА 28. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ГРУПИТЕ РЕАКЦИИ ПО СОК ПО ИНТЕРВАЛ НА РАЗЛИКА В БРОЯ НА НЛР ОТ СЪОТВЕТНАТА ГРУПА РЕАКЦИЯ МЕЖДУ РЕФЕРЕНТНИТЕ И БИОПОДОБНИТЕ ЛП	103
ФИГУРА 29. АНАЛИЗ НА PASS ПО ФАЗА КЪМ 11.2022 Г.	105
ФИГУРА 30. АНАЛИЗ НА PASS ПО ТИП НА ПРОУЧВАНЕТО КЪМ 11.2022 Г.	106
ФИГУРА 31. АНАЛИЗ НА PASS ПО КАТЕГОРИЯ ОТ ПУР КЪМ 11.2022 Г.	108

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В динамичното поле на биофармацевтичните продукти настъпва забележителна и трансформативна промяна, повлияна и съпътствана от иновации и достъпност, технологичен опит и благополучие на пациентите, както и икономическа предпазливост с напредъка в областта на медицината. В центъра на тази промяна е една определена категория терапевтични средства, известни като биоподобни лекарствени продукти (ЛП), които имат потенциала да променят значително фармацевтичната индустрия и здравеопазването. Този дисертационен труд предприема ангажиращото изследване на биоподобните ЛП, като се задълбочава в ключовия аспект, който определя тяхното бъдеще: лекарствената им безопасност.

Медицината претърпя забележителна промяна през 21-ви век. Традиционните лекарства, които обикновено са малки съединения, произведени чрез ясно охарактеризирани химични процеси, исторически са играли решаваща роля в лечението на пациентите. Въпреки това, появата на биотехнологиите доведе до нова ера. Биологичните ЛП, които са произведени от живи организми, дадоха ново измерение в областта на медицината. Тези сложни, високомолекулни фармацевтични съединения проявиха изключителен потенциал по отношение на ефективността при широк спектър от медицински състояния, включително редица хронични заболявания, рак и автоимунни заболявания. Независимо от това, те също така носят бремето на прекомерни разходи за производство, което ограничава достъпността им за пациентите, които се нуждаят от тях. [13,17]

С изтичането на патентите на някои изключително успешни биологични лекарствени продукти се разви нова категория лекарства, известни като биоподобни. Тези биологични продукти, които носят сходство с оригиналните си аналози, но са на конкурентни цени, дадоха началото на период както на потенциал, така и на трудности. Значимостта на биоподобните за повишаване на достъпността на пациентите до жизненоважни лечения в контекста на нарастващото търсене на рентабилни здравни грижи трябва да бъде подчертана. [23,118]

Процесът на приемане на биоподобните продукти обаче не е линеен. Основното притеснение е тяхната ефикасност и безопасност. За разлика от традиционните генерични лекарства, биоподобните не са точни аналози на своите референтни продукти, което води до несигурност относно тяхната ефективност и потенциални странични ефекти, предвид, че източникът е от биологичен произход и той никога не може да бъде абсолютно идентичен с този на референтния продукт.

Редица експерти и регулатори твърдят, че нюансираните разлики между биоподобните и референтните биологични продукти могат да имат значителни последици за безопасността на пациентите и дългосрочните резултати от прилагането им като терапия. Ето защо регулаторните органи са въвели строги насоки, за да гарантират цялостно тестване и оценка, преди биоподобните продукти да могат да бъдат разрешени за употреба. [2]

В средата на интензивния дискурс около биоподобните продукти се появява важен въпрос: Как профилите на безопасност на биоподобните продукти се сравняват спрямо техните референтни продукти? Централният фокус на текущия дисертационен труд се върти около този въпрос, което изисква цялостно проучване на областта на биоподобните продукти.

Целта на този труд бе да изследва характеристиките на безопасността на биоподобните продукти и тяхното потенциално въздействие върху фармацевтичната индустрия. Анализът се фокусира върху данните за безопасност, изследването на съобщенията за нежелани събития и преглед на съществуващата регулаторна рамка. Чрез използване на емпирични данни и задълбочени анализи дисертационният труд се стреми да оформи регулаторните перспективи, като има за цел да повлияе на съществуващите регулаторни парадигми. Целта е да бъдат предложени практични насоки на заинтересованите страни, за да се подобрят процедурите за разрешение за употреба (РЗУ), наблюдение и предписване на биоподобни продукти.

Изследването се стреми да идентифицира потенциални пропуски в съществуващата регулаторна рамка и да предложим стратегии за тяхното преодоляване. Освен това е направен анализ на текущите системи за наблюдение след пускане на пазара с цел препоръки и подобрения за осигуряване на своевременно откриване и управление на нежелани събития, свързани с биоподобните продукти. В крайна сметка дисертационният

труд има за цел да допринесе към текущите усилия за осигуряване на безопасността на пациентите и укрепване на доверието в използването на биоподобни продукти.

Със задълбочаването на изследванията в сложния свят на биологичните и биоподобните ЛП, става очевидно, че гарантирането на тяхната безопасност е сложен проблем. Има няколко важни фактора, които влияят върху сложността на това предизвикателство. По тази причина, за да се гарантира безопасността и ефективността на биологичните и биоподобните лекарствени средства, са необходими строги проучвания и внимателен регулаторен надзор. Регулаторните органи играят ключова роля в процесите на оценка и одобрение на биологичните и биоподобните лекарствени средства. Целта е тези процеси да бъдат в съответствие с най-високите стандарти за безопасност. Мониторирането след пускане на пазара е съществен аспект от пътя на биологичните и биоподобните лекарствени средства, който излиза извън рамките на получаването на РЗУ.

Поддържането на бдителен подход към това мониториране е от решаващо значение за идентифицирането на всички проблеми с безопасността, които могат да възникнат сред реалните популации от пациенти, и за ефективното справяне с тях. Сравнителният анализ на профилите на безопасност между биоподобните лекарствени средства и референтните биологични лекарствени средства е от съществено значение в тази насока.

Въпреки нарастващия обем от емпирични изследвания относно безопасността на биоподобните лекарствени средства, сред медицинските специалисти и пациентите продължава да съществува известна неяснота относно тяхната дългосрочна безопасност. Наличието на неяснота може да се отдаде, поне отчасти, на новостта на биоподобните лекарствени средства като клас лекарства, което води до ограничена наличност на данни за дългосрочна безопасност в сравнение с референтните биологични лекарствени средства. За да се намалят тази неяснота и свързаните с нея опасения, е от съществено значение да се продължи сравнителният анализ на профилите на безопасност на биоподобните лекарствени средства и референтните им биологични лекарствени средства в реални условия. Това ще помогне за идентифицирането на всички потенциални проблеми с безопасността, които може да не са били открити по време на клиничните изпитвания.

Началото на това изследване на биоподобните лекарствени средства и техните профили на безопасност, беше направено с дълбокото разбиране на сложната и

предизвикателна задача, която предстоеше. Основната цел на тази дисертация е да създаде систематичен и всестранен анализ на профилите за безопасност на биоподобните в сравнение с техните референтни продукти. В хода на проучването използвахме няколко методологични стратегии, за да се уверим, че изследователската цел е постигната.

Анализът на този труд започва с подробен преглед на законодателната рамка, регулираща биоподобните ЛП в Европейския съюз (ЕС) от 2005 г. насам. Този етап служи като основа, като също така позволява да се оцени способността на законодателството да поеме уникалните предизвикателства и възможности, представени от тези продукти.

Съществена част от проучването е подробният анализ на биоподобните ЛП, достъпни на европейския пазар от 04.2006 г. до 11.2022 г. Той включва одобрени, отхвърлени и оттеглени биоподобни, предлагайки динамичен поглед върху напредъка на тези сложни биологични продукти.

Дисертационният труд се разширява и оценява допълнителното мониториране на лекарствената безопасност при биоподобни и референтни продукти. Проучването обхваща и оценка на информацията за безопасност, съдържаща се в Европейските публични оценъчни доклади (ЕПОД) и резюметата на плановете за управление на риска (ПУР) към 11.2022 г. Този анализ представлява основа за разбиране на обширната информация, достъпна за медицинските специалисти, регулаторните агенции и пациентите. Той идентифицира всякакви несъответствия в данните за безопасност, като служи като насоки за навигация в сложните профили на безопасност на биоподобните и техните референтни продукти.

За да се уверим, че изследователският труд запазва точност и актуалност, бяха избрани конкретни биоподобни за по-подробен анализ. Тази стратегическа фаза на изследването позволява по-фокусирано изследване, предоставяйки научни изводи, които допринасят за общото разбиране за безопасността на биоподобните.

Основен акцент в проучването е анализът на докладите за индивидуални случаи за нежелани събития в EudraVigilance (EV) към 11.2022 г. Това подробно изследване включва широка гама от данни за безопасност, предоставяйки ценни изводи за безопасността след пускането на пазара на биоподобни и референтни продукти. Освен това изследването

обхваща и областта на проучванията за безопасност след пускането на пазара (PASS) към 11.2022 г. Този компонент разкрива намеренията и усилията на притежателите на РЗУ за провеждане на надеждни изследвания, които подкрепят безопасността и ефективността на тези биологични продукти.

Всеки от тези етапи, отличаващи се със свои специфични предизвикателства и възможности, е методично проектиран, за да спомогне за постигането на целите на дисертацията. Този труд е опит да се преодолее липсата на систематичен преглед на лекарствената безопасност при биоподобните продукти след пускането им на пазара и да се подобри научното разбиране и дискусиата относно тези сложни биологични продукти. Основната цел на този труд бе не само да разкрие емпирични наблюдения, но и да направи ценен принос към по-широк диалог относно въздействието на биоподобните лекарствени средства върху осигуряването на равноправен достъп до критични медицински интервенции. Чрез провеждане на задълбочен анализ и предоставяне на обосновани препоръки, целта е да се насърчи безпроблемното включване на биоподобните лекарствени средства в установените терапевтични алтернативи, като по този начин се допринесе за здравна система, която е едновременно справедлива и ефективна.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Биологични лекарствени продукти

Преди да можем да разгледаме и анализираме биоподобните ЛП, трябва да се запознаем с техните предшественици, наречени иновативни (референтни) биологични ЛП. Като биологични ЛП се обозначават онези ЛП, чиито активни вещества са биологични, произведени от или извлечени от биологичен източник и които се нуждаят от комбинация от физико-химично-биологични изпитвания за своето охарактеризиране и определяне на качеството при производството и контрола им. [17] Биологичните ЛП съдържат активни вещества от биологичен източник, като живи клетки или организми (растителни, животински или микробиологични). [2,7]

Биологичните ЛП са показали способност да променят значително изходите от много заболявания, които преди са били предизвикателни за лечение, като по този начин заемат ключова роля в лечението на състояния като диабет, анемия, ревматоиден артрит и рак. Включването на биологичните лекарства в списъка на Световната Здравна Организация (СЗО) на „незаменимите лекарства“ е показателно за това явление. Терминът „незаменими лекарства“ се отнася до лекарства, които СЗО смята за необходими за общественото здраве и препоръчва да се предоставят безплатно или на достъпни цени на всички хора. [129,131] Въпреки това този подход създава и затруднения. Биологичните ЛП са по същество по-скъпи от предишните поколения лекарства. Това се дължи на големите инвестиции в научноизследователската и развойната дейност, необходими за тяхното разработване, както и на методите им на производство, които се основават на клетъчна технология и експресия на гени. [112,126]

Най-общо, биологичните ЛП могат да се разделят на три основни категории [12]:

- Продукти, които са почти идентични на естествени продукти, създадени от човешкото тяло – често използвани като заместваща терапия или за усилване на собствения имунен отговор (например Filgrastim, Epoetin, Human Growth Hormone, Human Insulin, Follitropin)

- Моноклонални антитела, които се свързват с разтворими протеини или протеини по повърхността на клетката и блокират клетки или механизми (например Trastuzumab, Rituximab, Bevacizumab)
- Проектирани протеини, които имитират рецептори, но са разтворими и стабилни в човешкото тяло (например Infliximab, Adalimumab, Etanercept)

2.1.1. Структура на биологичните ЛП

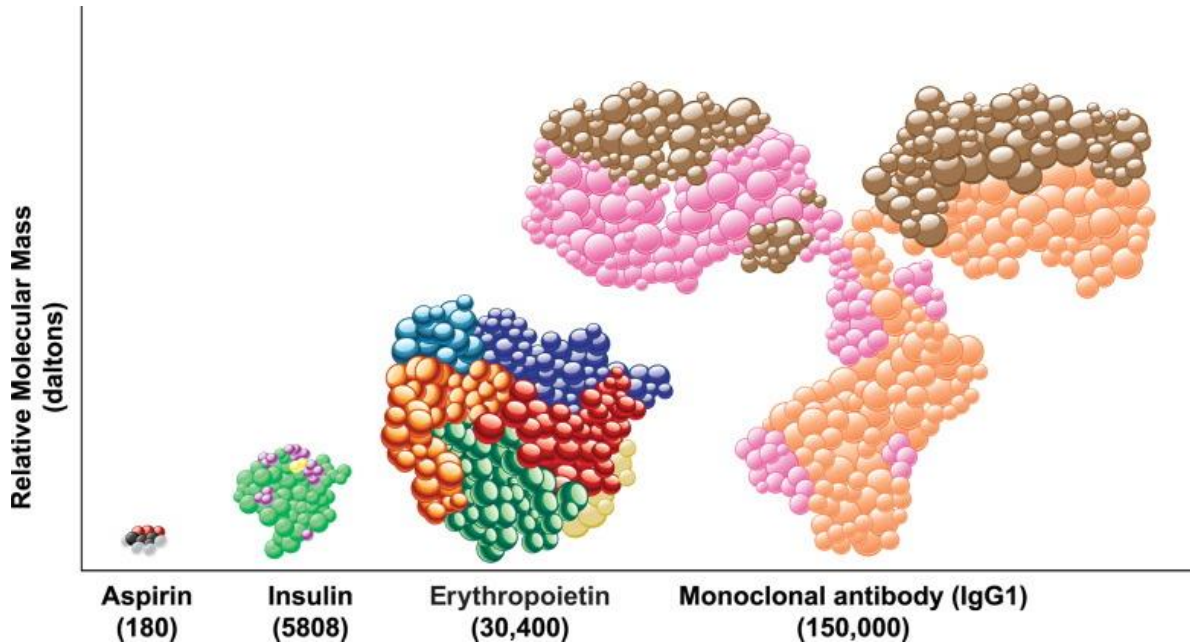
Биологичните продукти представляват разнообразен спектър от сложни биоактивни макромолекули, включително пептиди и протеини. Тези макромолекули са получени от естествено съществуващи вещества, които се произвеждат в живите организми, или са произведени с помощта на съвременни биотехнологични методологии.

За разлика от малките химични съединения, биологичните лекарства се характеризират с доста по-големи и сложни молекулни състави. За изследване на характеристиките на тези вещества се използват усъвършенствани аналитични техники, включително пептидно картографиране, маспектрометрия и клетъчни тестове. [123]

Биологичните ЛП често претърпяват посттранслационни модификации, включително гликозилиране, фосфорилиране и ацетилиране. Тези модификации могат да имат съществено влияние върху ефективността, стабилността и имуногенността на продукта. Всеобхватното разбиране на посттранслационните модификации е от изключителна важност в областите на разработването и контрола на качеството на лекарствата. [108]

По-голямата част от биологичните лекарства, които се използват в клинични условия, се състоят от активни съединения, съставени от протеини. Размерите и структурата на тези продукти могат да варират, като се започне от сравнително прости протеини като инсулина или хормона на растежа и се стигне до по-сложни като коагулационните фактори или моноклоналните антитела. На Фигура 1 са представени примери за биологични ЛП с различна големина и структура. [114]

Фигура 1. Видове белтъци в биологични ЛП [114]



2.1.2. Характеристики на биологичните ЛП

Развитието на биологичните ЛП значително трансформира здравеопазването, като осигури нови терапевтични интервенции за широк спектър от заболявания. Независимо от това, производството на тези лекарства е многостранен и прецизно регламентиран процес, което го прави изключително важен. Производителите използват техники за гена манипулация, за да генерират отделни клетъчни линии, които експресират рекомбинантни гени, което улеснява производството на целеви протеинови продукти. Поради използването на патентовани методи за вектори на експресия на ДНК по време на конструирането на тези клетъчни линии, всеки биологичен продукт има уникален генетичен отпечатък. Концепцията за индивидуалност обхваща различни аспекти като цялостност на продукта, активност и общо качество. [8,26]

Производственият процес е високочувствителен, така че дори малки промени при фактори като клетъчната линия или условията на производство могат да доведат до значително различни резултати. Това подчертава необходимостта от строга регулация през целия производствен процес.

Вътрешноприсъщата степен на изменчивост на биологичните ЛП е фактор, който често се пренебрегва. Основните причини за тази изменчивост могат да се припишат на два фактора: микрохетерогенност и промени в производствения процес.

Микрохетерогенност: Дори партидите от едно и също биологично лекарство имат вътрешноприсъща степен на изменчивост известна като микрохетерогенност (Фигура 2). [2] Докато основната аминокиселинна структура остава непроменена, вариациите се появяват след транслацията. Тези промени, като например гликозилиране, са резултат от фактори като температура, хранителна наличност и скорост на разбъркване по време на процеса на култивиране. Тези вариации могат да окажат значително влияние върху свойствата на биологичното лекарство.

Фигура 2. Изменчивост при различни партиди на един и същ биологичен ЛП [2]

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



Промени в производствения процес: Производствените методи се развиват през жизнения цикъл на биологичното лекарство. Технологичният напредък, като подобряване на системите за гостоприемни клетки или оптимизация на дизайна на биореакторите, както и мащабиране на производството и преместване на промишлени съоръжения, са фактори, които допринасят за промени в процеса. Тези промени предизвикват различия в третичната структура на биологичното съединение, понякога наричани "стъпаловидна промяна".

Въвеждането на промени в производствения процес изисква предоставяне на доказателства за съпоставимост, за да се установи пред регулаторните органи, че безопасността и ефективността на биологичния продукт остават непроменени. Аналитичните тестове често се използват за тази цел; въпреки това, в някои случаи промяната на основни характеристики на качеството/critical quality attributes (CQAs) изисква провеждането на нови клинични изпитвания. Правилата, предоставени от Международния съвет за хармонизиране/International Council for Harmonisation (ICH) Q5E, внимателно контролират промените в производствените процеси, като по този начин гарантират цялостна оценка на всички потенциални рискове. [104]

Биологичните лекарства са изправени и пред друго сложно предизвикателство - потенциалът да предизвикат имуен отговор при пациентите. Имулната система, с невероятната си способност да идентифицира и реагира на чужди протеини, играе централна роля в този феномен. В повечето случаи биологичните лекарства не предизвикват имуен отговор или предизвикват само лек имуен отговор, който често води до преходно образуване на антитела. Реакциите, свързани с инфузията или мястото на инжектиране, въпреки че се срещат понякога, обикновено не са тежки. Въпреки това съществува рядък, но критичен сценарий, при който имунната реакция срещу биологично лекарство може да приеме тежък, дори животозастрашаващ обрат. [127]

Производството на антитела, насочени срещу биологичното лекарство, наричани "противолекарствени антитела" (ПА) могат да неутрализират терапевтичната активност на лекарството, което компрометира неговата ефективност и резултатите за пациентите. За да се гарантира безопасността и ефективността на биологичните лекарства, е от съществено значение да се оцени цялостно техният имуногенен потенциал. Строгите процедури за оценка и щателно наблюдение са от решаващо значение не само за откриване на

потенциална имуногенност, но и за разработване на стратегии за намаляване на нежеланите имунни реакции.

2.2. Биоподобни ЛП

2.2.1. Определение и характеристики на биоподобните ЛП

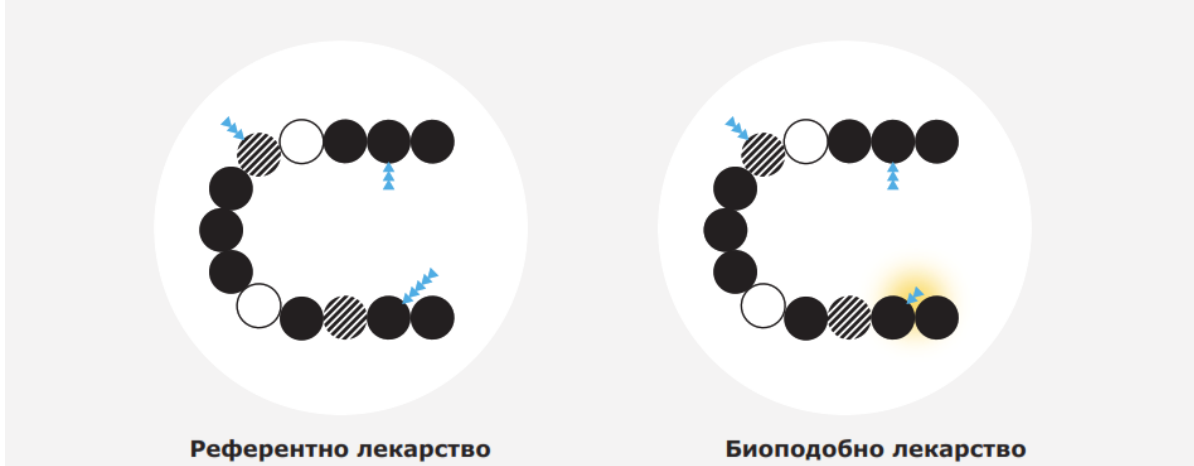
Тъй като биологичните продукти са произведени от живи организми, не е възможно създаването на точно копие на един биологичен продукт. След изтичането на патента на биологичните продукти (около 10 години след издаването на разрешение за употреба) [53] е възможно създаването на много подобен ЛП, който се нарича биоподобен ЛП. [38,121] Понятието „подобен биологичен лекарствен продукт“ е въведено в законодателството през 2004 г. [17]

Биоподобният ЛП е биологичен ЛП, който е много подобен на вече разрешен за употреба иновативен биологичен ЛП (референтен) и при който няма клинично значими разлики по отношение на ефикасността, безопасността и качеството. [31,38] Подобно на всички биологични продукти, биоподобните са обект на много строга и прецизна научна оценка от страна на регулаторните органи, които издават становище за разрешението им за употреба [напр. Европейската агенция по лекарствата (EMA) за Европейския съюз (ЕС) и Food and Drug Administration (FDA) за Съединените американски щати (САЩ)].

Специфичните характеристики на биоподобните ЛП включват значително голямо сходство с референтния ЛП, липса на клинично значими разлики в сравнение с референтния ЛП, изменчивост, поддържана в строги граници и едни и същи строги стандарти за качество, безопасност и ефикасност както при референтния ЛП. Подобно на различните партии на един биологичен продукт, биоподобните се характеризират с изменчивост спрямо референтния биологичен продукт както е показано на Фигура 3. [2]

Фигура 3. Изменчивост при биоподобен ЛП в сравнение с референтен ЛП [2]

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



2.2.2. Сравнение на биоподобните ЛП с генерични ЛП





По своята концепция биоподобните много приличат на генеричните ЛП, но не могат да се считат за такива заради някои съществени разлики, представени в Таблица 1. [2,13] Реално, европейското законодателство през 2004 г. ги разграничи от генериците и въведе термина биоподобен ЛП.

Таблица 1. Сравнение между генерични и биоподобни ЛП [2,13]

Характеристика	Генеричен ЛП	Биоподобен ЛП
Размер	Малък размер Ниско молекулно тегло	Голям размер Високо молекулно тегло
Структура	Проста, добре дефинирана, независима от производствения процес	Сложна (хетерогенна), зависима от производствения процес Първичната аминокиселинна последователност е позната, но цялостната структура е по- трудна за охарактеризиране
Производство	Химичен синтез Предвидим химичен процес Идентично копие може да бъде създадено	Производство в/от живи организми Труден контрол на производствения процес Невъзможност за производство на идентично копие
Охарактеризиране	Лесни за охарактеризиране на цялостната структура	Не могат да бъдат напълно охарактеризирани заради молекулната композиция и вътрешноприсъщата степен на изменчивост
Разработване	Доказване на биоеквивалентност Пълни данни за фармацевтично качество	Доказване на биологично сходство Пълни данни за фармацевтично качество и допълнителни изследвания за качество на структурата и биологичната активност
Стабилност	Стабилни	Нестабилни, чувствителни към външни фактори
Имуногенност	Предимно неимуногенни	Имуногенни
Показания	Всички показания са валидни за ЛП след доказването на биоеквивалентност	Възможност за екстраполация на показанията след доказване на биологично сходство

На Фигура 4 са показани някои допълнителни разлики между референтните биологични, биоподобните и генеричните ЛП. [9]

Фигура 4. Разлики между референтни биологични, биоподобни и генерични ЛП [9]

	Generic	New biologic	Biosimilar
 Time to market (years)	2–3	8–10	7–8
 Clinical studies	Bioequivalence studies in healthy volunteers	Phase I, II, III efficacy and safety studies	Comparative phase I pharmacokinetic and Phase III study
 Patients (n)	20–50	800–1000	~500
 Post-approval activities	Pharmacovigilance, Risk Management Plan in special situations	Phase IV, Risk Management Plan including Pharmacovigilance	Phase IV, Risk Management Plan including Pharmacovigilance

2.2.3. Разработване и разрешаване за употреба на биоподобните ЛП в ЕС

Към 11.2022 г., в ЕС има над 80 разрешени за употреба биоподобни продукта от Европейската комисия (ЕК), като първият разрешен за употреба продукт е Omnitrope® (соматропин) през 2006 г. [17,90]

В САЩ разрешените за употреба биоподобни са над 35 като първият е Zarxio™ (филграстим) през 2015 г. [124]

Географски, пазарът на биологични и биоподобни продукти се разделя условно на три области:

- Съединени американски щати (САЩ);
- Други развити икономики като Европа, Япония и Канада;

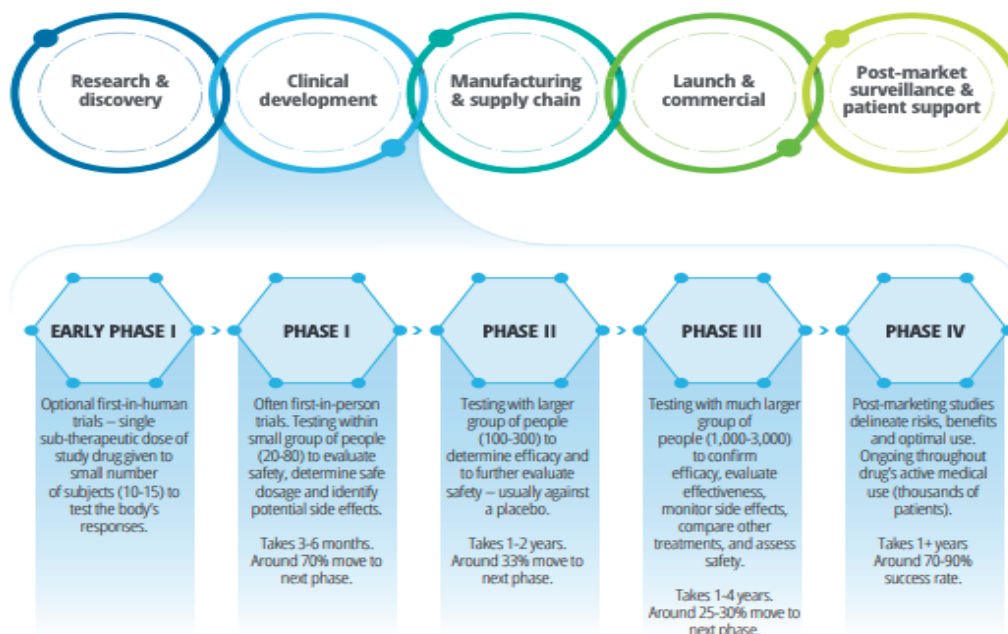
- И т. нар. „фармацевтично развиващи се“ пазари като Китай, Индия, Бразилия и Мексико.

ЕС разполага с най-солидното законодателство и установени практики по отношение на разработването и разрешаването за употреба на биологични и биоподобни продукти. ЕМА разработва и публикува редица научни ръководства, които са достъпни на сайта на агенцията. [91] В раздел 5.1.1. е направен подробен анализ на регулаторната рамка по отношение на биоподобните ЛП в ЕС. По тази причина ЕС се счита за лидер в областта на биоподобните лекарства. [4]

FDA също разработи няколко научни ръководства за фармацевтичната индустрия, достъпни на сайта на агенцията. [125] САЩ е най-разрастващият се пазар по отношение на биологичните продукти. [105]

Заради високото ниво на комплексност, разработването на биологични ЛП изисква всеобхватни клинични проучвания за качество, безопасност и ефикасност. Това може да отнеме средно между 12 и 15 години и инвестиция от милиони до милиарди долари/евро. [15] На Фигура 5 са показани основните етапи и срокове, през които преминава един референтен биологичен ЛП при своето разработване. [14]

Фигура 5. Етапи и срокове при разработването на биологичен ЛП [14]



Регулаторните агенции оценяват биоподобните продукти спрямо същите стандарти за качество, безопасност и ефикасност, които са валидни за всички референтни ЛП, разрешени за употреба. За разлика от референтните продукти, обаче, при разработването на биоподобни не е нужно да се провеждат клиничните изпитвания с хора, които вече са били проведени при разработването на референтния продукт. Вместо това се провеждат проучвания, които имат за цел да демонстрират и докажат сравнимост между биоподобния и референтния продукт. [38,122]

При тези проучвания за сравнимост основната цел е да се докаже, че:

- биоподобният продукт е много подобен на вече разрешения референтен, без да се взема предвид естествената изменчивост; и
- че няма клинично значими разлики между двата продукта по отношение на качеството, безопасността и ефикасността. С други думи биоподобният продукт разчита на натрупания опит за ефикасност и безопасност на референтния продукт, когато той е бил под патент. Биоподобният и референтният продукт трябва да имат една и съща първична аминокиселинна структура.

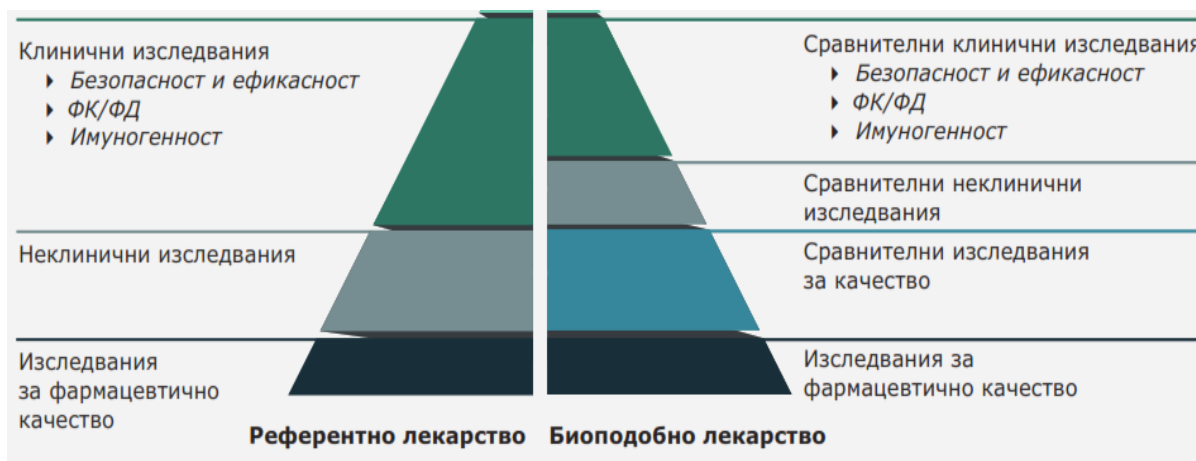
Разрешението за употреба на биоподобните стъпва върху вече съществуващи научни знания, придобити по време на клиничните изпитвания и клиничната употреба на референтните ЛП (Таблица 2). [2] По този начин здрави доброволци и пациенти не биват подлагани на ненужни клинични изпитвания и за разработването на биоподобните лекарства се спестяват значими средства.

Таблица 2. Сравнение на процесите на разработване на биологични и биоподобни ЛП [2]

Референтен ЛП	Биоподобен ЛП
Няма предходни знания за безопасността и ефикасността	Стъпва върху знанията за безопасността и ефикасността на референтния продукт
Целта е да се докаже безопасност и ефикасност пряко у пациенти	Целта е да се докаже сравнима безопасност и ефикасност чрез установяване на биологично сходство
Изследвания за сравнимост са необходими единствено при промени в производството	Всеобхватни изследвания за сравнимост с референтното лекарство
Пълни неклинични данни за фармакология и токсикология	Неклиничните данни се определят от резултата от изследванията за качество
Традиционни клинични изпитвания за доказване на безопасността и ефикасността	Сравнителни клинични изпитвания с цел изключване на клинично значими разлики
Сравненията при изпитванията са с плацебо или с приложимия към момента стандарт на лечение като се използват „твърди“ крайни точки	При изпитванията се доказва клинична еквивалентност с референтното лекарство като се използват „чувствителни“ крайни точки
Благоприятното съотношение полза/риск се установява въз основа на изследванията за безопасност и ефикасност	Благоприятното съотношение полза/риск се установява чрез доказване на биологично сходство

В допълнение на Фигура 6 е представен сравнителен анализ на набора от данни, необходими при разрешаването за употреба на референти и биоподобни ЛП. [2]

Фигура 6. Сравнителен анализ на наборът от данни, които се изискват при разрешаването за употреба на биологични и биоподобни ЛП [2]



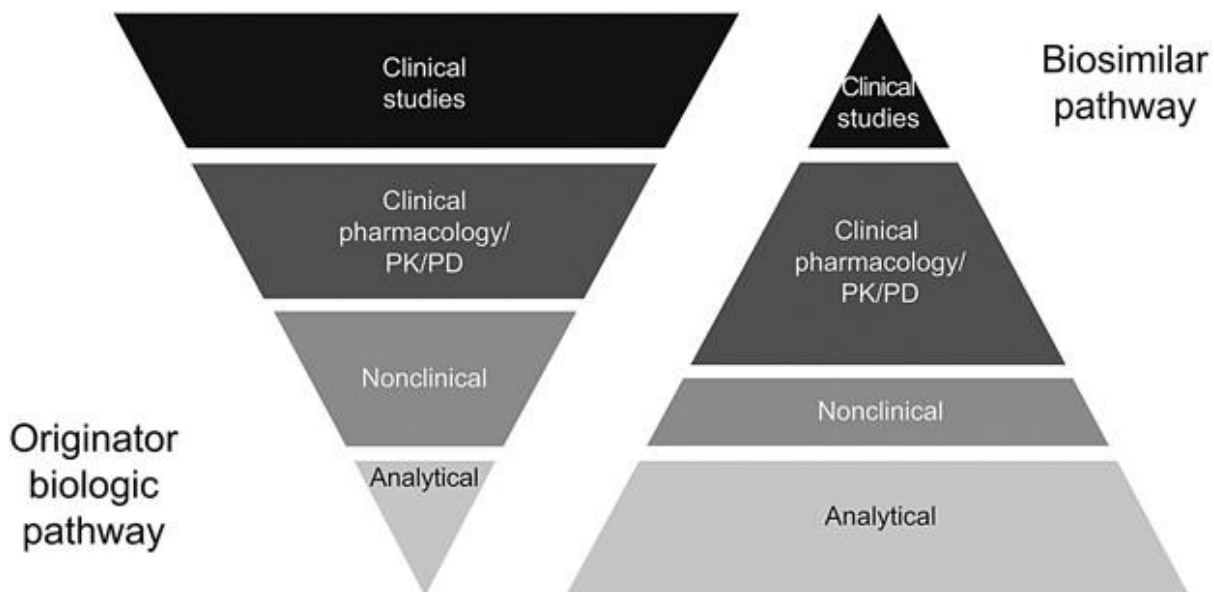
При разработването на биоподобните ЛП се разчита основно на изследванията за сравнимост, за да може да се установи биологично сходство с референтното лекарство. Тези изследвания включват всеобхватни преки сравнения между двата продукта. На Фигура 7 е представен поетапния процес на изследванията за сравнимост. Данните от първоначалните изследвания за съпоставимост на качеството (стъпка 1) се използват за определянето на степента и вида на неклиничните (стъпка 2) и клиничните изследвания (стъпка 3). [2] Целта на изследванията за сравнимост е да изключат наличието на разлики между двата продукта, които биха могли да засегнат безопасността и ефикасността.

Фигура 7. Сравнение между процесите на разработване на биологични и биоподобни ЛП
[109]



В обобщение сравнението между процесите на разработване на референтни ЛП и биоподобни ЛП са представени на Фигура 8. [109]

Фигура 8. Поетапен процес при изследванията за сравнимост на биоподобни ЛП [2]



Биологичните ЛП, които са получени чрез биотехнологични процеси, конкретно посочени в Приложение I към Регламент (ЕО) № 726/2004, подлежат на задължително разрешение за употреба в рамките на Европейската общност (ЕО) чрез централизирана процедура. [19] В някои случаи, като например при полизахаридите (напр. нискомолекулни хепарини), разрешение от ЕО може да бъде получено чрез процедура за взаимно признаване, децентрализирана процедура или процедура на национално ниво. Конкретният път за разрешаване зависи от това дали продуктът вече е разрешен за употреба в държава-членка на ЕС и от производствения процес, който се използва.

СЗО е разработила ръководство за националните регулаторни органи за оценка на биоподобни биологични ЛП. То предлага препоръки за цялостна регулация на процеса за разрешаване. Тези препоръки могат да бъдат приложени като официални национални

изисквания или да се използват като рамка за създаване на индивидуални разпоредби. Въпреки това е изключително важно да се гарантира, че спазването на тези разпоредби гарантира безопасността и ефективността на продукта на ниво, което отговаря на препоръките, определени от СЗО. [130]

Производителите на референтни ЛП са длъжни да провеждат всеобхватни сравнителни клинични проучвания за всяко одобрение за показание. За разлика от тях, биоподобен продукт може да получи одобрение за показание, което вече е одобрено за референтния продукт, дори ако биоподобният не е бил изрично изследван за това конкретно показание. Това се постига чрез използването на позната концепция, известна като "екстраполация". Производителят или заявителят на биоподобен ЛП може да поиска одобрение за други показания, в допълнение към съответното показание, като представи собствени резултати от клинични проучвания за безопасност и ефикасност, при условие че референтният продукт вече е лицензиран за тези показания. Заявителят е длъжен да предостави цялостно научно обосноваване за екстраполацията на клиничните данни, за да установи биоподобието на продукта за всяко показание. Това обосноваване трябва да включва различни фактори, включително механизмите на действие в различни условия на употреба, фармакокинетиката, биоразпределението и имуногенността на продукта в разнородни популации от пациенти. [27,121] Съгласуването на екстраполацията на показанията с целта и задачата на съкратената процедура е от съществено значение, тъй като тя има за цел да повиши достъпността и да предостави повече възможности, като същевременно потенциално намали разходите. [128]

2.3. Мониториране на лекарствената безопасност при биологични и биоподобни ЛП

2.3.1. Общи положения при мониторирането на лекарствената безопасност

Според СЗО мониторирането на лекарствената безопасност, известно още като „pharmacovigilance“ или фармакологична бдителност, е „науката и дейностите, свързани с

откриването, оценката, разбирането и предотвратяването на нежелани ефекти или всякакви други проблеми, свързани с лекарства/ваксини“ [132]

По отношение на мониториране на лекарствената безопасност при биоподобните продукти налице са същите изисквания, които са валидни за всички биологични ЛП. [41]

Системата за фармакологична бдителност на ЕС е една от най-усъвършенстваните и всеобхватни в света и представлява надежден и прозрачен инструмент за осигуряване на високо ниво на защита на общественото здраве. Тя предоставя система за наблюдение на безопасността на лекарствата на европейския пазар чрез предотвратяване, откриване и оценка на нежеланите реакции към лекарства, включително тези, дължащи се на грешки при приема на лекарства и предозиране. В допълнение, пациентите могат да съобщават за нежелани лекарствени реакции директно на компетентните власти. Фигура 9 предоставя схематичен обзор на ролите и отговорностите на различните заинтересовани страни в системата за фармакологична бдителност в ЕС. [25,117]

Фигура 9. Система за фармакологична бдителност в ЕС [117]



В общи линии, системата за мониториране на лекарствената безопасност на биологичните и биоподобните продукти включва следните дейности:

- Управление и докладване на съобщения за нежелани лекарствени реакции (НЛР);

- Изследвания за лекарствена безопасност след получаване на разрешение за употреба, или т.нар. Post-Authorization Safety Studies (PASS);
- План за управление на риска (ПУР), който описва детайлно проследяването на лекарствената безопасност и мерките за свеждане на рисковете до минимум;
- Периодични актуализирани доклади за безопасност, или т.нар. Periodic Safety Update Reports (PSUR);
- Управление на сигнали за безопасността;
- Допълнително мониториране, валидно за всички биологични продукти, разрешени за употреба след 01.01.2011 г.

Тези дейности ще бъдат разгледани по-подробно в следващите няколко подраздела.

2.3.2. Управление и докладване на индивидуални съобщения за нежелани лекарствени реакции (НЛР)

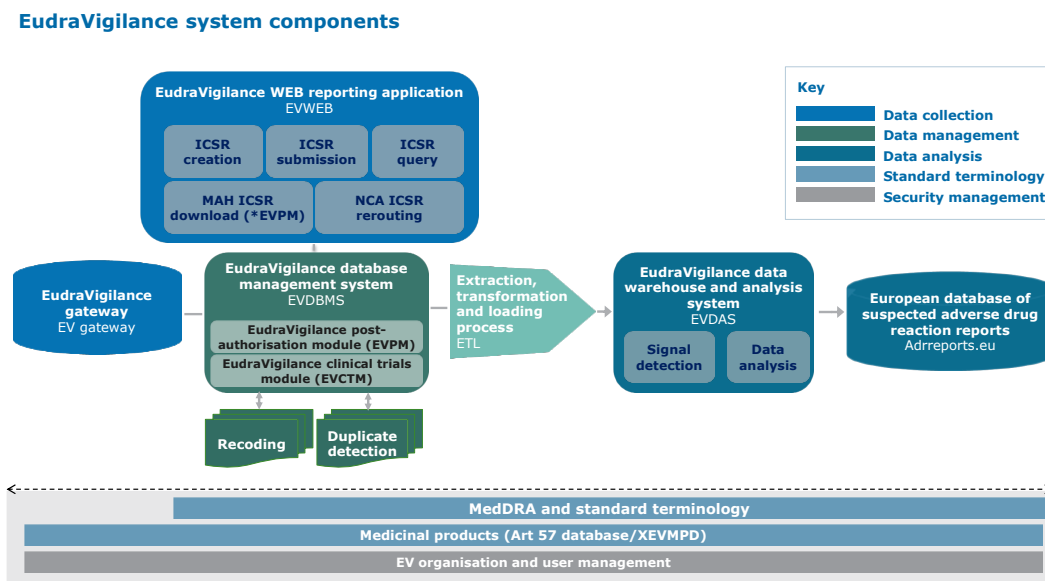
В ЕС притежателите на разрешение за употреба (РЗУ) са задължени да докладват всички индивидуални съобщения за подозирани НЛР, които са свързани с ЛП за човешка употреба, разрешени в ЕС. [17,19] Изискванията за събирането, обработването и докладването на тези индивидуални съобщения са много подробно описани в Модул VI на Добрите практики за лекарствена безопасност/Good Vigilance Practices (GVP). [42]

Отговорността за разработването и поддръжката на EudraVigilance (EV), система, предназначена за управление и анализ на данни, свързани с подозирани нежелани реакции към ЛП, разрешени в ЕИП, е на ЕМА.

EV е предназначена за наблюдение и оценка на безопасността на ЛП. Различните компоненти на тази система позволяват електронната документация на потенциални нежелани реакции, свързани с ЛП, както и ефективно изследване и интерпретация на събраните данни. Това улеснява своевременното идентифициране на всички опасения за безопасността. Системата се състои от много компоненти, които са отговорни за

изпълнението на различни функции в процеса на електронно съобщаване на подозирани НЛР (Фигура 10). [92]

Фигура 10. Компоненти на EudraVigilance [92]



© 2016 European Medicines Agency

EV служи като централизирана база данни за събиране и съхранение на доклади, свързани с потенциални нежелани реакции, наблюдавани както в медицинската практика, така и в клиничните изпитвания.

Комитетът за оценка на риска при фармакологичната бдителност (PRAC) оценява предупрежденията за безопасност, получени от системата EV, и може да предложи регулаторни мерки в отговор на тези предупреждения.

ЕМА разпространява информация, получена от EV, цялостна база данни с доклади за подозирани НЛР, в рамките на обществено достъпния портал на Европейската база данни относно съобщенията за подозирани НЛР (adrreports.eu). [3]

2.3.3. Проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS)

PASS могат да бъдат клинични изпитвания или неинтервенционални проучвания. Клиничните изпитвания са проучвания, при които участниците са рандомизирани да получават или лекарството, което се изследва, или плацебо или друго лечение. Неинтервенционалните проучвания са проучвания, при които участниците не са рандомизирани и получават лекарството, което се изследва, според преценката на техния лекар. Изискванията за PASS са описани подробно в Модул VIII на GVP. [43] PASS имат за цел да [17]:

- идентифицират, характеризират или определят количествено рискове за безопасността;
- потвърдят профила на безопасност на даден лекарствен продукт, или;
- да измерят ефективността на мерките за управление на риска.

PASS помагат да се гарантира, че лекарствата са безопасни и ефективни за употреба от пациентите. PASS се разделят на следните категории [43]:

- Наложени като задължение в съответствие с регулация 726/2004 и директива 2001/83/EC (Категория 1 от проучвания спрямо GVP Модул V);
- Наложени като специфично задължение в рамките на разрешението за употреба, предоставено под извънредни обстоятелства (Категория 2 от проучвания спрямо GVP Модул V);
- Изискват се в ПУР за разследване на проблем с безопасността или за оценка на ефективност на дейностите за минимизиране на риска (Категория 3 от проучвания спрямо GVP Модул V);
- Проведени доброволно от ПРУ.

ЕМА публикува информация за PASS като протоколи, абстракти и окончателни доклади в обществено достъпен регистър (EU PAS Register). [93]

2.3.4. План за управление на риска (ПУР)

В рамките на ЕС подаването на ПУР е задължително изискване за досието, придружаващо първоначално заявление за разрешение за употреба, както и за заявления, включващи съществени промени в съществуващо разрешение за употреба. Освен това ЕМА или друг компетентен орган в държава членка може да поиска подаване на ПУР. Изискванията около ПУР са описани в Модул V на GVP. [44]

Основната цел на ПУР е да очертае рамката за управление на риска за ЛП, като се подчертае прилагането на подходящи стратегии за управление на риска през целия жизнен цикъл на продукта. За да постигне тази цел, ПУР служи за документиране на профила на безопасност на продукта. Той поставя акцент върху три ключови аспекта [44,117]:

- идентифициране на рисковете за безопасност, които налагат допълнителна оценка и/или намаляване на риска;
- прилагане на дейности по лекарствена безопасност за цялостно разбиране на идентифицираните рискове за безопасност;
- прилагане на мерки, насочени към предотвратяване или минимизиране на вредата за пациентите.

ПУР се състои от три основни компонента, а именно: спецификация за безопасност, план за лекарствена безопасност и план за минимизиране на риска.

Спецификацията за безопасност осигурява изчерпателен отчет за характеристиките на безопасност на даден продукт, включително съществуващите знания за важните идентифицирани рискове, важните потенциални рискове и липсващата информация. [16,44]

Планът за лекарствена безопасност описва усилията, които са насочени към подобряване на разбирането и измерването на значимите рискове на продукта, откриване на нови значими рискове и консолидиране на знанията за ефективно управление на лекарствената информация. Освен това той включва отделни дейности, насочени към оценка на ефективността на допълнителните мерки за минимизиране на риска, описани в плана за минимизиране на риска. Този план обхваща две отделни категории дейности: (1)

рутинни дейности по фармакологична бдителност, които се простират отвъд съобщаването на нежелани реакции и откриването на сигнали, и (2) допълнителни дейности по фармакологична бдителност. [16,44]

Планът за минимизиране на риска описва стратегиите и мерките, известни като мерки за минимизиране на риска, които са предназначени да намалят или облекчат значимите опасности, свързани с даден продукт. Основната цел на прилагането на тези мерки е да се повиши безопасността на пациентите чрез оптимизиране на баланса между ползите и рисковете от продукта. Планът за минимизиране на риска, подобно на плана за лекарствена безопасност, се състои от два основни компонента. [16,44]

2.3.5. Периодични актуализирани доклади за безопасност (PSUR)

PSUR имат за цел да предоставят структурирана оценка на баланса между рисковете и ползите на ЛП, обикновено на предварително определени интервали след тяхното разрешение за употреба. Ключовият аспект на PSUR е неговата способност да предостави задълбочен и оценъчен преглед на профила полза/риск на ЛП. Това включва задълбочена оценка на новодостъпните данни за безопасност в рамките на цялостен набор от знания, свързани както с присъщите опасности, така и с терапевтичните предимства на продукта. [17,19]

Важно е да се отбележи, че регулаторните органи играят ключова роля в задълбоченото разглеждане на съдържанието на тези доклади. Основната цел на тяхната мисия е да определят дали са възникнали нови опасности във връзка с конкретно лекарство или дали е имало забележими промени в баланса между рисковете и ползите му. Изискванията за приготвяне и докладване на PSUR са описани подробно в Модул VII на GVP. [33]

Задълбочената оценка на PSUR може да играе ключова роля за определяне дали са необходими допълнителни изследвания за справяне с конкретен риск. Също толкова важно е да се отбележи функцията му за установяване дали са необходими спешни мерки за

гарантиране на защитата на общественото здраве. Това може да включва прилагането на мерки като преразглеждане на материалите, предоставяни на здравните специалисти и пациентите, и гарантиране, че те имат актуални знания за всички развиващи се проблеми с безопасността.

Считано от 13.06.2016 г. притежателите на разрешение за употреба в ЕС са длъжни да докладват своите периодични актуализирани доклади в централното хранилище за периодични актуализирани доклади (PSUR Repository). Това хранилище е единична, централна платформа, която значително опростява процеса и помага на ПРУ при докладването на PSUR. [94]

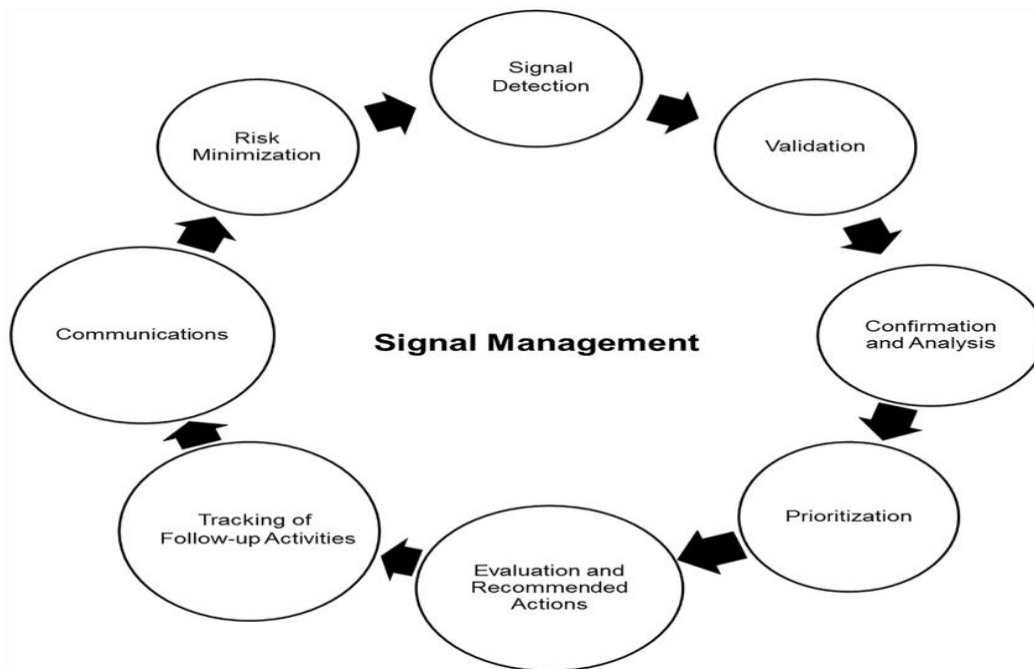
2.3.6. Управление на сигнали за безопасност

Сигналите за безопасност представляват информация за нови или известни нежелани събития, които могат да бъдат предизвикани от ЛП и налагат по-нататъшно разследване. Идентифицирането и наблюдението на тези сигнали е съвместно усилие, включващо ключови заинтересовани страни като ЕМА, регулаторни органи в държавите-членки и притежатели на разрешения за употреба. [17,19,22]

Тези сигнали възникват от различни източници като спонтанни доклади за НЛР, подадени от медицински специалисти и пациенти, клинични проучвания, или информация от научната литература. Базата данни EV съдържа богат набор от данни по отношение на НЛР и сигнали.

Оценката на сигналите за безопасност не е отделна дейност, а по-скоро съществена част от рутинните дейности по лекарствената безопасност. Тя предоставя на регулаторните органи най-актуалната информация за профила на безопасност на дадено лекарство. Управлението на сигналите минава през няколко фази както е показано на Фигура 11. [113] Дефинициите и изискванията за осъществяване на управлението на сигналите са описани в Модул IX на GVP. [45]

Фигура 11. Фази на управлението на сигнали за безопасност [113]



Важно е да се отбележи, че сигналът за безопасност не означава непременно, че ЛП е единствената причина за нежеланото събитие. Други обстоятелства, като съпътстващи здравословни проблеми на пациента или употребата на няколко лекарства едновременно, могат да допринесат за събитието. По тази причина установяването на причинно-следствена връзка в тази сложна мрежа от променливи е трудна задача. В резултат на това оценката на сигналите за безопасност е задълбочен и научно обоснован процес, който цели да изясни дали има категорична връзка между въпросното лекарство и съобщаваното нежелано събитие.

2.3.7. Допълнително мониториране

В ЕС лекарствата, които се наблюдават особено внимателно от регулаторните органи, са обозначени с черен обърнат надолу триъгълник (▼) и се наричат "под допълнително наблюдение". ЕМА поддържа списък с всички лекарства, които се наблюдават допълнително в ЕС. [95]

Лекарствата, подлежащи на допълнително наблюдение, имат черен обърнат надолу триъгълник, поставен на листовката за пациента и в кратката характеристика на продукта (КХП) на продукта. Заедно с триъгълника има и кратко изречение, обясняващо значението на символа: „Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение.“. Важно е да се отбележи, че този символ не се появява на външната опаковка или етикетите на лекарствата. [102] Концепцията за допълнителното наблюдение влезе в сила през 07.2012 г. Черният триъгълник започна да се появява при засегнатите лекарства през есента на 2013 г.

Допълнителното наблюдение се използва за засилване на откриването на подозирани НЛР при ЛП, за които клиничната база от доказателства е по-слабо развита. Основната цел е да се съберат данни възможно най-рано, така че безопасната и ефективна употреба на тези лекарства да бъде подкрепена, включително съотношението полза/риск при обичайна медицинска практика. Изискванията за допълнително мониториране са описани подробно в Модул X на GVP. [34] Допълнителното мониториране се прилага в следните случаи:

- ЛП съдържа ново активно вещество, разрешено за употреба в ЕС след 01.01.2011 г.
- Биологичен ЛП, разрешен за употреба в ЕС след 01.01.2011 г.
- ЛП, одобрен с условие или в изключителни обстоятелства.
- Ако ПРУ трябва да проведе допълнителни проучвания (напр. PASS).
- Ако ЛП е одобрен с конкретни задължения по събирането на подозирани НЛР.

Допълнителното наблюдение може да бъде приложено и за други лекарства на база на препоръки от PRAC.

ЛП може да бъде включен в списъка при първото му разрешение или по всяко време от жизнения му цикъл. ЛП остава под допълнително наблюдение за пет години или до момента, в който PRAC реши да го премахне.

Европейската комисия публикува доклад за опита с наблюдението на лекарствената безопасност на ЛП, подлежащи на допълнително наблюдение. [24] Докладът препоръчва, че ЕМА и държавите-членки трябва да продължат да:

- Окуражават докладването на подозирани НЛР и споделянето на опит, за да се развият най-добрите практики.
- Наблюдават въздействието на допълнителното наблюдение върху докладването или откриването на НЛР, с цел да се засили основата на доказателства за бъдещи прегледи на тази схема.
- Събират данни за прилагането на допълнителното наблюдение, за да се постигне по-добро разбиране за влиянието му върху определени ЛП, като например тези с едно и също активно вещество или с наложено изследване на лекарствената безопасност след разрешение за употреба.

2.3.8. Проследимост

Развитието на биоподобните ЛП представлява значителна трудност по отношение на номенклатурата и наблюдението на нежелани събития, свързани както с биоподобния ЛП, така и с референтния. Системата за международни непатентни наименования (INN) е изключително ефективна в областта на лекарствената безопасност. Въпреки това тя представлява значителна пречка, когато става въпрос за идентифицирането и проследяването на биоподобни ЛП.

За да се избегне неволна подмяна на продукти, които споделят идентични INN, и за ефективно наблюдение на постмаркетинговото разпределение на биологични продукти, е необходимо внимателно обмисляне на номенклатурата и практиките на предписване, свързани с биоподобните ЛП. Като се има предвид наличието на множество биоподобни

ЛП, които са аналози на един общ референтен продукт, е от съществено значение тези продукти да бъдат еднозначно обозначени с търговските си наименования. Тази практика служи за ясното им разграничаване както от референтния продукт, така и от други биоподобни продукти на пазара. Ако бъде посочено само INN на биоподобния ЛП, съществува вероятност нежеланото събитие да бъде неправилно приписано на референтния продукт или на друг биоподобен продукт.

В съответствие с насоките на СЗО е от съществено значение да се установи надеждна система, която да гарантира точното идентифициране на биологичните продукти, често наричана проследимост. Тази необходимост се отнася до всички биологични продукти. Документът също така посочва, че националният регулаторен орган е отговорен за установяването на правна рамка за ефективна фармакологична бдителност и за гарантиране на способността за идентифициране на всички биологични продукти, които се предлагат на пазара в неговата юрисдикция и са свързани с доклади за нежелани реакции. Това означава, че при документиране на доклад за нежелана реакция за биологичен продукт е от съществено значение да се включи не само INN, но и други важни идентификатори като търговското наименование, името на производителя, номера на партидата и страната на произход. [130]

В ЕС идентифицирането и проследяването на биологични ЛП изисква разграничаването на тези лекарствени продукти въз основа на тяхното търговско наименование и номера на партидата. Това разграничение е от изключителна важност, особено в случаите, когато на пазара се предлагат множество лекарствени продукти със същия INN. Тази мярка гарантира, че лекарственият продукт може да бъде точно идентифициран в случай на някакъв специфичен за продукта проблем с безопасността или имуногенност, в съответствие със стандартите за докладване на НЛР, установени от ЕС. [41]

Здравните специалисти играят решаваща роля за подобряване на разбирането на профила на безопасност на лекарството по време на клиничното му използване. Те биват посъветвани да съобщават незабавно за всички подозирани НЛР, свързани с биологичните лекарства. Важно е те да предоставят цялостна информация, включително търговското наименование и номера на партидата на лекарството, когато подават своите доклади.

Здравните специалисти трябва да дават приоритет на докладването на всички подозирани НЛР, свързани с биоподобните продукти, независимо дали инцидентът е документиран предварително в КХП на референтното лекарство.

Опаковката на всеки биологичен и биоподобен ЛП съдържа информация за търговското му наименование, INN и номер на партидата. КХП включва разпоредба, която подчертава необходимостта здравните специалисти да документират точно търговското наименование и номера на партидата в медицинските досиета на пациентите.

2.4. Взаимозаменяемост при биологичните и биоподобните ЛП

Концепцията за взаимозаменяемост се отнася до възможността за заместване на едно лекарство с друго лекарство, което се очаква да има еквивалентен терапевтичен резултат. Това може да включва заместване на референтен ЛП с биоподобен ЛП (или обратно) или заместване на един биоподобен ЛП с друг. [2] Взаимозаменяемостта може да се осъществи по два начина:

- Преминаване: Това се отнася до действието на лекаря да избере да замени едно лекарство с друго лекарство, което служи за същата терапевтична цел.
- Замяна: Това се отнася до действието по заместване на едно лекарство с друго, което е сравнимо и взаимозаменяемо, което се извършва на ниво аптека без да се търси консултация с лекаря, който е предписал лекарството.

Ръководителите на агенциите по лекарства/Heads of Medicines Agencies (НМА) и ЕМА считат, че след като бъде одобрен в ЕС, биоподобен продукт се счита за взаимозаменяем. Взаимозаменяемостта трябва да се извършва с повишено внимание, след внимателно разглеждане на разрешените условия за употреба, което включва преглед на най-актуалната информация за продукта. Биоподобните продукти, които са получили одобрение от ЕМА, могат да се използват взаимозаменяемо, при условие че са спазени националните разпоредби. От научна гледна точка взаимозаменяемостта на лицензирани

биоподобни продукти винаги е била считана за безпроблемна и не е предизвиквала никакви опасения. [110]

Но до 04.2023 г. ЕМА не беше предоставила никакви препоръки относно взаимозаменяемостта. По тази причина НМА и ЕМА твърдят, че е необходима единна и недвусмислена позиция в целия ЕС относно взаимозаменяемостта. Това е от решаващо значение за намаляване на всякаква потенциална неяснота, с която медицинските специалисти могат да се сблъскат при вземането на решения за предписване на биологични лекарствени продукти. Определянето на това кои биологични лекарствени продукти са допустими за предписване в рамките на всяка територия, както и допустимостта на автоматична замяна на ниво аптека, остават под юрисдикцията на държавите-членки. [96]

За сравнение в САЩ за да придобият статут на взаимнозаменяеми, биоподобните ЛП трябва да бъдат регистрирани като такива, т.е. трябва да преминат през допълнителни проучвания във фазата на разработването, което да ги разграничи от обикновените биоподобни ЛП. [122]

Взаимозаменяемостта може да създаде предизвикателства по отношение на лекарствената безопасност, произхождаща от липсата на проследимост при смяната на един ЛП с друг. Затова както беше отбелязано в раздел 2.3.8. е от изключително значение да се записват точното търговско наименование и партидният номер на ЛП при докладването на подозирани НЛР.

2.5. Значимост на наличието на биоподобни лекарствени продукти

След изтичането на срока на патент за референтното лекарство, който обикновено продължава около 10 години, фармацевтичните компании имат право да разпространяват разрешени за употреба биоподобни ЛП. Обикновено се очаква биоподобните ЛП да бъдат пуснати на пазара на цена, която е по-ниска от тази на референтното лекарство. Следователно се очаква те да доведат до по-ниски разходи за здравните системи в рамките на ЕС. Това може да се отдаде отчасти на опростената програма за разработване, която се възползва от научните познания, придобити от референтното лекарство, като по този начин

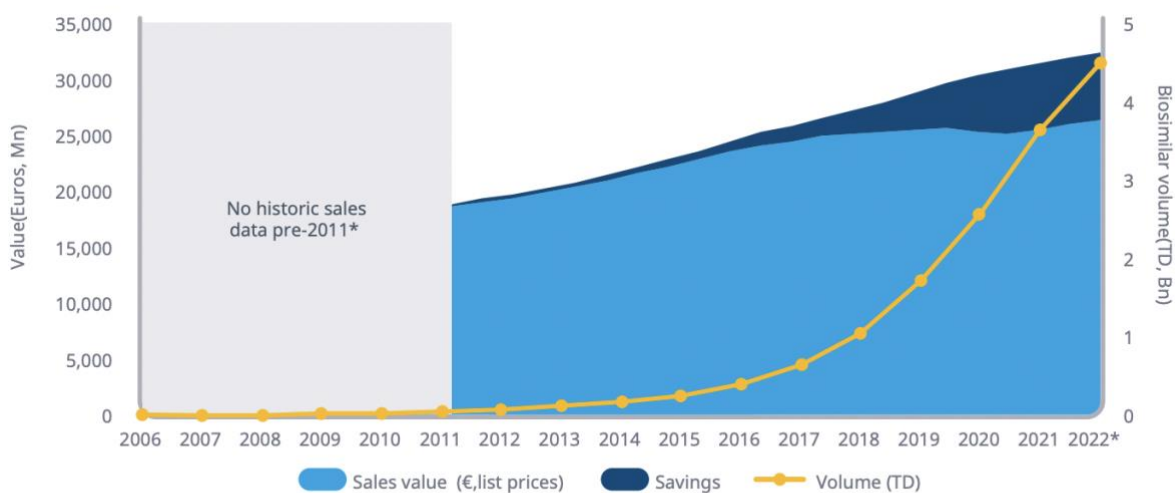
се предотвратяват ненужни неклинични и клинични изследвания. Освен това е възможно това явление да се отдаде на повишена конкуренция на пазара. [2,111] В ЕС повечето биоподобни продукти са с около 20-35% по-ниска цена от съответните референтни продукти. [10,11]

Биоподобните ЛП допринесоха за предоставянето на около 4,5 милиарда дни на лечение за европейските пациенти, като тяхното използване продължава да показва последователно годишно увеличение.

През 2022 г. се наблюдава значително увеличение на използването на биоподобни терапии, с регистрирани общо 850 милиона дни на лечение за пациенти, в сравнение със 750 милиона през 2021 г.

До 2022 г. общите спестявания в резултат на влиянието на биоподобната конкуренция в Европа надхвърлиха 30 милиарда евро, като се измерват по цени на дребно (Фигура 12). Могат да бъдат използвани различни стратегии за стимулиране на спестяванията. Спестяванията в резултат на намаляване на цените на дребно са присъщи на много пазари, докато в други намаленията на цените са предмет на регулиране. Освен това ценовите разлики се формират от пазарните сили, заедно с комбинация от закони и механизми, свързани с биоподобните ЛП. [107]

Фигура 12. Спестявания от наличието на биоподобни ЛП в цени на дребно [107]



Caveats: This figure is not equivalent to all savings. And is therefore an under-estimate. The data does not include the impact of rebates or discounts, which may have been present prior to the introduction of biosimilars in small quantities, and are highly significant post-biosimilar entry as it is based on publicly available list prices. Source: IQVIA MIDAS™ data from 2006 – 2022, using Euros at constant exchange rates; value includes all originator products with approved biosimilars from 2006 – 2022, covering the full European Economic Area (33 CTYs), calculated volume is in treatment days determined by WHO-DDD, and where values are unavailable via Oncology Dynamics Physician Survey (2017) DDD estimates. Volume is solely biosimilar treatment days

Има различни фактори, които могат да ограничат достъпността до терапия с биологични продукти. Те включват финансовата тежест, свързана с цената на биологичните лекарства, обхвата на застрахователното покритие, адекватността на възстановяването и разходите за директна покупка, както и обществените разходи и плащанията от джоба на пациента, които се налагат. Медицинските специалисти се сблъскват с редица препятствия, когато става въпрос за предписване на биологични лекарства. Някои от тях смятат, че високите разходи, които пациентите трябва да понесат за лечение, заедно с въпросите, свързани с финансирането и възстановяването на лекарствата, са съществени фактори, които допринасят за отмяната или отлагането на биологичното лечение. Тези причини могат да доведат и до намален кърмплайънс към терапията, което потенциално може да има неблагоприятен ефект върху клиничните резултати. [107,116]

Включването на качествени, безопасни и ефективни биоподобни лекарства в устойчива рамка на здравеопазването предлага значителни ползи, включително повишена стойност и потенциални намаления на разходите за системите за здравеопазване. В следствие, това улеснява по-широкия достъп на пациентите до тези жизненоважни лекарства. Освен това проучване показва, че използването на биоподобни лекарства в Европа потенциално може да подобри резултатите за пациентите, като даде възможност на по-голяма популация от пациенти да получат биологични лекарства в по-ранна фаза на активното заболяване. [106]

Подобряването на достъпността на пациентите до биоподобни лекарства в по-широк мащаб ще има съществено влияние върху постигането на спестявания на разходите в продължителен период от време. Това от своя страна ще освободи ресурси, които могат да бъдат разпределени за подпомагане на алтернативни лечения и задоволяване на други нужди и цели в областта на здравеопазването.

Процесът на избор на тема за изследване е от голямо значение в академичната кариера на един учен, тъй като представлява пресечната точка между личните и академичните му страсти. Темата на този дисертационен труд възникна от идентифицирането на значителен дефицит в научната литература, а именно липсата на

систематични и задълбочени анализи на лекарствената безопасност при биоподобните ЛП след пускането им на пазара.

Появата на биоподобните доведе до нова ера на потенциални възможности за лечение. Потенциалът на тези сложни биологични лекарства е значителен, тъй като те имат способността да подобрят достъпа на пациентите до животоспасяващи терапии и да облекчат финансовата тежест върху системите за здравеопазване.

Въпреки това, цялостната оценка на техните профили на безопасност в реални условия след въвеждането им на пазара продължава да получава ограничено внимание в научните дискусии. Въпреки че има различни индивидуални проучвания и регулаторни доклади, които са предоставили прозрения в специфични области на безопасността на биоподобните, в момента липсва пълна и систематична оценка, която може ефективно да информира бъдещето на предписването и регулирането на биоподобните. За да се използва ефективно потенциалът на биоподобните и да се отдаде приоритет на благосъстоянието на пациентите, е от решаващо значение да се придобие пълно разбиране на динамиката на безопасността, свързана както с биоподобните, така и с техните референтни продукти.

Липсата на цялостен анализ може да доведе до това, че медицинските специалисти и пациентите да бъдат лишени от основните знания, необходими за вземане на информирано решение относно биоподобните и референтните продукти. Регулаторните органи също могат да се сблъскат със ситуации, в които имат ограничен достъп до цялостни данни при вземането на критични решения, свързани с тези сложни биологични продукти.

Чрез провеждане на задълбочен преглед на профилите на безопасност на биоподобните, този труд има за цел да установи база от знания, която е не само теоретична, но и пряко свързана с вземането на решения в областта на здравеопазването в практическа среда. Чрез провеждането на това изследване трудът има потенциала да даде ценен принос за създаването на среда за биоподобните, която е по-безопасна, по-информирана и поставя на първо място нуждите на пациентите.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

3.1. Цел

Настоящото изследване има за цел да проучи, сравни и анализира регулаторната рамка и обществено-достъпната информация по отношение на мониторирането на лекарствената безопасност на биоподобните ЛП спрямо техните референтни ЛП, разрешени за употреба в ЕС.

3.2. Задачи

За постигане на целта на изследването са поставени следните задачи:

1. Проучване на регулаторните изисквания при разрешаване за употреба на биоподобни ЛП в ЕС към 11.2022 г.:
 - Преглед и анализ на лекарствените регулации по отношение на биологичните и биоподобните ЛП в ЕС, вкл. и в България.
 - Преглед и анализ на разрешените за употреба биоподобни ЛП в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.
 - Преглед и анализ на биоподобните ЛП с отказано или прекратено разрешение за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г., вкл. и подлежащите мотиви.
2. Мониториране на биоподобните ЛП и рисковете за лекарствената им безопасност:

- Анализ на биологичните и биоподобните ЛП, подлежащи на допълнително мониториране в ЕС към 11.2022 г.
 - Селектиране на биоподобни ЛП, разрешени за употреба в ЕС, за които има публични данни към 11.2022 г., с оглед изготвяне на сравнителен анализ на профилите на безопасност между тях и референтните им биологични продукти.
 - Сравнителен анализ на публичната информацията относно рисковете с лекарствената безопасност, описани в ЕПОД на съответните селектирани биоподобни продукти.
 - Сравнителен анализ на идентифицираните важни рискове, идентифицираните потенциални рискове и липсващата информация от резюметата на ПУР на съответните селектирани биоподобни продукти.
3. Анализ на докладването на подозирани НЛР при селектираните биоподобни продукти:
- Сравнителен и дескриптивен статистически анализ на докладваните индивидуални съобщения за НЛР на съответните селектирани биоподобни продукти, публикувани в обществено-достъпния портал на европейската база данни за подозирани НЛР (adrreports.eu) към 11.2022 г.
 - Сравнителен анализ на обществено-достъпната информация по отношение на PASS на съответните селектирани биоподобни продукти към 11.2022 г.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЦЕЛИТЕ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

4.1. Материали

За целите на настоящия дисертационен труд са използвани материали и данни от:

- Нормативна регулация в областта на ЛП в хуманната медицина - регламенти, директиви, ръководства на ЕМА, закони и наредби;
- Работни документи и анализи на международни и национални институции, експертни организации;
- Статии и разработки на водещи автори и изследователи в областта на лекарствената политика в ЕС;
- База от данни на ЕМА по отношение на ЕПОД и ПУР;
- Обществено-достъпния портал на европейската база данни за подозирани НЛР (adrreports.eu);
- Регистър на PASS в ЕС (EU PAS Register).

4.2. Методи и методология

4.2.1. Методи

За постигането на целта и задачите на настоящето изследване са използвани следните методи:

- Документален метод – използване на различни нормативни документи, ръководства и доклади в ЕС в областта на биологичните и биоподобните ЛП и мониторирането на лекарствената им безопасност.

- Исторически анализ – проследяване на разрешаването за употреба на биоподобни продукти в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.
- Емпиричен метод – сравнение и съпоставяне на различни видове данни по отношение на лекарствената безопасност на биоподобните продукти от обществено-достъпни източници: ЕПОД, резюмета на ПУР, база данни на EV, регистър на проучванията след разрешаване за употреба и др.
- Сравнително-аналитичен метод – сравнение на различни видове документи, ръководства и доклади в ЕС в областта на биологичните и биоподобните ЛП и мониторирането на лекарствената им безопасност.
- Дескриптивен статистически анализ – систематизиране на данни и резултати от обществено-достъпни източници.
- Графичен метод – онагледяване на информацията и данните чрез таблици, фигури и графики, които да спомогнат на предходните методи.

4.2.2. Методология на анализирането на базите от данни

- Методология на анализирането на референтните и биоподобните ЛП под допълнително мониториране:

Информацията по отношение на статуса на допълнителното мониториране на референтните и биоподобните ЛП към 11.2022 г. е извлечена от ЕПОД на съответните продукти и е систематизирана в Приложение 1.

- Методология на анализирането на информацията от EV [3]:

Анализираните данни са основани на информация от обществено-достъпната Европейска база данни (adrreports.eu), която съдържа съобщения за подозирани НЛР. Въвеждането на EV е насочено към проследяване на безопасността на ЛП и активните вещества в ЕИП след тяхното разрешаване за употреба. Всеки отделен случай в базата данни се отнася до един пациент и се състои от първоначално съобщение, което може да бъде допълвано от последващи съобщения. Това дава възможност за по-детайлен анализ и проследяване на различни аспекти на НЛР.

Уеб съобщението предоставя информация за НЛР, регистрирани във връзка със спонтанни случаи, които са съхранени в EV след РЗУ на ЛП или активното вещество в ЕИП. Този подход е важен за допълнително изследване на безопасността на лекарствата след тяхното пускане на пазара. Отговорността за подаване на съобщения за подозирани НЛР в EV пада върху фармацевтични фирми, които притежават разрешението за употреба на съответния ЛП, както и върху регулаторните органи по лекарствата в ЕИП. Задължението за подаване на тези съобщения се отнася както за съобщения, получени от здравни специалисти, така и за съобщения, предоставени от самите пациенти.

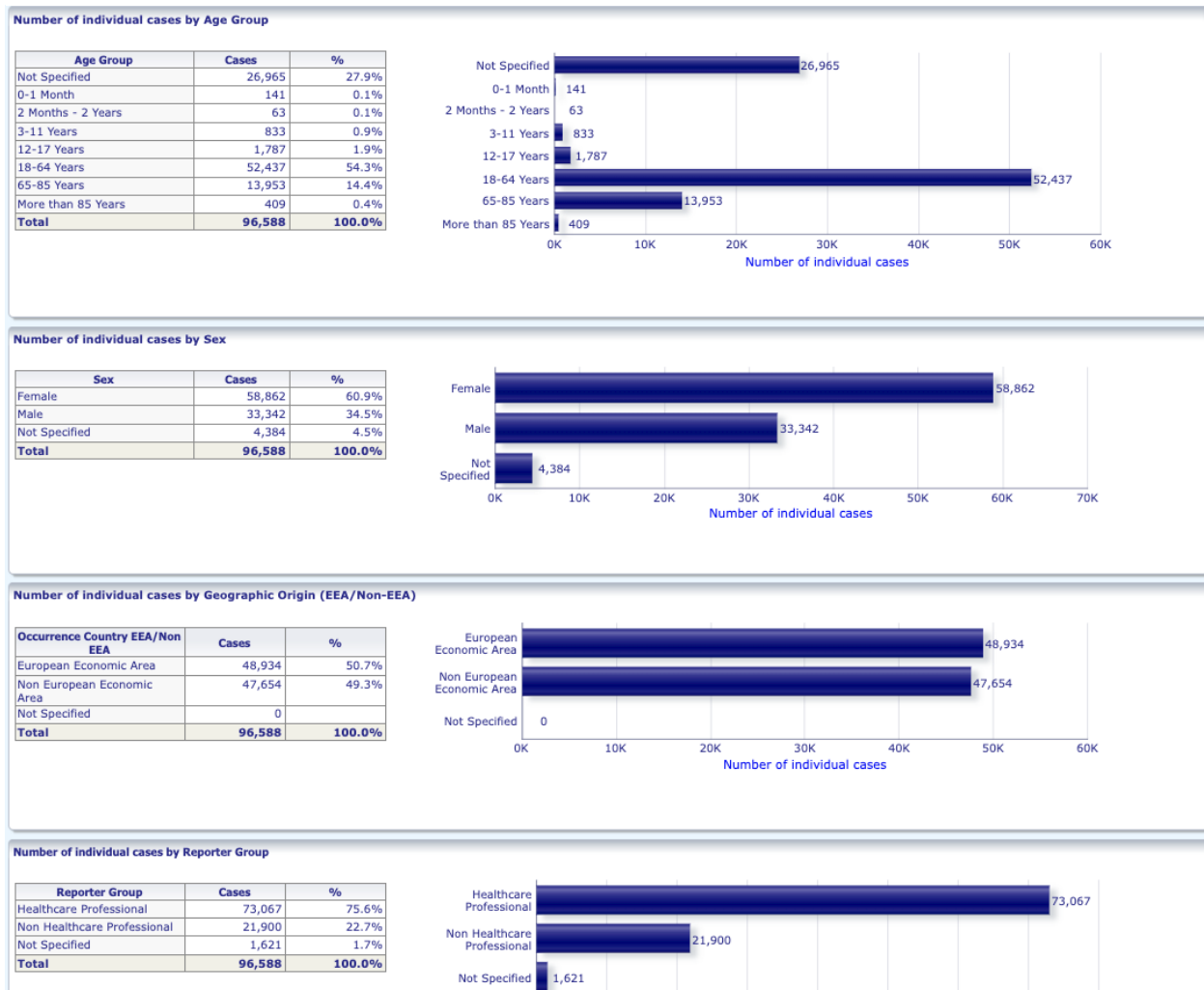
Съобщенията, при които ЛП или активното вещество се прилагат едновременно с друго лекарство, се изключват от анализа. Тази база данни не включва съобщения от проучвания, като например клинични изпитвания или неинтервенционални проучвания, и се съсредоточава изключително върху спонтанните съобщения. Важно е да се отбележи, че всяко съобщение за отделен случай трябва да се анализира в контекста на всички налични данни за съответното лекарство. Освен спонтанните съобщения, регистрирани във връзка с употребата на лекарството по света, съществува възможност да има и такива съобщения от клинични изпитвания, други проучвания и научна литература. Единствено чрез обобщаване и оценка на всички достъпни данни е възможно да се извлекат надеждни заключения относно ползите и рисковете на съответните ЛП и активни вещества.

Табличните списъци съдържат подробен преглед на отделните случаи, свързани с конкретни ЛП или активни вещества, и съответните подозирани НЛР. Тази информация е представена във формата на таблици, съобразно изискванията на законодателството на ЕС за защита на личните данни. Следва да се отбележи, че представената тук информация е

само част от общия обем от данни, които ЕМА и националните регулаторни органи използват за наблюдение и оценка на ползите и рисковете от лекарствата след одобрението им за употреба. Допълнителните видове информация, които се вземат предвид, включват проучвания за безопасност след разрешаване за употреба, данни от клинични изпитвания и токсикологични данни.

Този анализ се базира на информация от раздел 1 и раздел 4 (Фигури 13 и 14) на Европейската база данни за съобщения за подозирани НЛР (ЕV чрез adrreports.eu). Раздел 1 представя текущия общ брой на отделните случаи, а раздел 4 визуализира броя на отделните случаи по групи реакции. Текущият общ брой на отделните случаи в раздел 1 представлява количеството, което се използва за обобщаване на спонтанните отделни случаи, съобщени на ЕV за определено лекарство или активно вещество. Информацията в раздел 4 взема под внимание подозираните нежелани реакции, съобщени във всеки отделен случай. Тъй като един и същ случай може да съдържа повече от една подозирана нежелана реакция, информацията в раздел 4 не отразява общия брой на отделните случаи, а се отнася за броя на свързаните нежелани реакции. Броят на показаните отделни случаи в раздел 4 зависи от броя на групите реакции във всеки случай. Един и същ случай се появява толкова пъти, колкото е броят на отделните групи реакции. [1]

Фигура 13. Пример за информацията представена в Раздел 1 от общественно-достъпния портал на EV (adrreprts.eu) [3]



Съобщените подозирани реакции и групи реакции във всеки случай се извличат от медицинския речник за регулаторни дейности (MedDRA), който предоставя предпочитани термини (ПТ) за реакциите и групира реакциите съгласно системно-органичните класове (СОК) по MedDRA.

В анализа се взема предвид периодът от началната дата на разрешението за употреба на избраните ЛП до крайната дата на анализа на данните, която е 12.11.2022 г. На базата на информацията за броя на отделните случаи по групи реакции и текущия общ брой на

Фигура 14. Пример за информацията представена в Раздел 4 от общественодостъпния портал на EV (adrreprts.eu) [3]

Reaction Groups \ Seriousness	Number of Individual cases			Total
	Non Serious	Not Specified	Serious	
Blood and lymphatic system disorders	243	0	3,506	3,749
Cardiac disorders	221	0	5,103	5,324
Congenital, familial and genetic disorders	17	0	542	559
Ear and labyrinth disorders	221	0	1,068	1,289
Endocrine disorders	21	0	685	706
Eye disorders	538	0	3,670	4,208
Gastrointestinal disorders	2,021	1	17,165	19,187
General disorders and administration site conditions	10,077	3	30,842	40,922
Hepatobiliary disorders	129	0	3,097	3,226
Immune system disorders	371	0	5,586	5,957
Infections and infestations	2,191	2	22,590	24,783
Injury, poisoning and procedural complications	2,102	3	13,763	15,868
Investigations	1,273	2	11,990	13,265
Metabolism and nutrition disorders	207	0	3,712	3,919
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2,909	2	20,324	23,235
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	92	1	10,528	10,621
Nervous system disorders	1,629	1	11,590	13,220
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	166	0	1,278	1,444
Product issues	1,761	0	1,387	3,148
Psychiatric disorders	747	1	4,617	5,365
Renal and urinary disorders	136	0	2,772	2,908
Reproductive system and breast disorders	255	0	1,183	1,438
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	746	1	9,123	9,870
Skin and subcutaneous tissue disorders	5,173	6	14,311	19,490
Social circumstances	51	0	1,993	2,044
Surgical and medical procedures	98	0	5,053	5,151
Vascular disorders	364	0	4,831	5,195
Total	19,857	14	76,717	96,588

отделните случаи към 12.11.2022 г. за активните вещества на избраните продукти за анализ, са избрани петте СОК с най-много отделни случаи по групи реакции. След това са определени броят на отделните случаи по групи реакции от тези пет системно органични класа за референтните и биоподобните продукти с тези активни вещества, както и техният текущ общ брой на отделните случаи. Активните вещества присъстват в анализа, тъй като при някои случаи съобщението е подадено само с наименованието на активното вещество и не е ясно дали е използван референтния продукт или някой от биоподобните продукти. Получените данни са представени в графичен вид като процент от отделните случаи по групи реакции спрямо текущия общ брой отделни случаи за активните вещества, референтните продукти и биоподобните продукти. Броят на индивидуалните случаи с НЛР по групи реакции по СОК и общият брой на индивидуалните случаи с НЛР за селектираните активни вещества към 12.11.2022 г. е представен в Приложение 4. Изготвените фигури на базата на информацията от Приложение 4, представени в раздел 5.3.1., сравняват процентите на индивидуалните случаи с НЛР в съответните групи реакции по СОК от

общия брой на индивидуалните случаи с НЛР за продукта между избраните шест активни вещества за анализ.

- Методология на анализ на регистъра на PASS при референтни и биоподобни ЛП в ЕС [93]:

Изследвана е базата от данни на регистъра за PASS в ЕС - EU post-authorisation study (PAS) register, който се помещава на уебсайта на Европейската мрежа от центрове за фармакоепидемиология и лекарствена безопасност - European Network of Centres in Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP).

Регистърът е обществено-достъпен и се фокусира върху следните цели:

- увеличаване на прозрачността,
- намаляване на публикационните отклонения,
- насърчаване на обмяната на информация и улесняване на сътрудничеството между заинтересованите страни, включително академични институции, спонсори и регулаторни органи,
- гарантиране на съответствие с изискванията на законодателството на ЕС относно проследяването на лекарствената безопасност.

Законодателството на ЕС за лекарствена безопасност изисква ЕМА да публикува протоколите и резюметата на резултатите от PASS. Освен това и наложените, и доброволните PASS, включително тези за разследване на въпроси за безопасност и оценка на минимизация на риска, трябва да бъдат регистрирани в EU PAS регистъра, за да се поддържа прозрачността и стандартите за качество. Същото важи и за неклинични изследвания за ефикасност (PAES) извън обхвата на Регламента за клиничните изпитвания. Този процес на регистрация съответства на GVP и насоките на ЕМА.

Търсенето включваше проучванията за шестте активни вещества като за крайна дата за регистрация на проучванията беше използвана 12.11.2022 г. Проучванията са анализирани в три категории:

- Фаза (финализирани, продължаващи и планирани),
- Тип (активно мониториране, клинично проучване, обсервационно проучване и други),
- Изискване спрямо ПУР (неприложимо, ЕС ПУР категория 1, ЕС ПУР категория 2, ЕС ПУР категория 3, ПУР извън ЕС).

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Проучване на регулаторните изисквания при разрешаване за употреба на биоподобни лекарствени продукти в ЕС

5.1.1. Преглед и анализ на лекарствените регулации по отношение на биологичните и биоподобните лекарствени продукти в ЕС, вкл. и в България към 11.2022 г.

➤ Регулаторни документи в ЕС

ЕС е разработил изчерпателна регулаторна рамка за биоподобни ЛП, която включва редица важни документи, които изясняват дефиниции, правила и разпоредби, както и процедури, свързани с разработването, разрешението за употреба и непрекъснатото наблюдение на лекарствената безопасност на тези продукти. Тази регулаторна рамка има за цел да гарантира, че биоподобните лекарствени продукти отговарят на строги стандарти за качество, ефикасност и безопасност, като същевременно насърчават конкуренцията и достъпността на пазара на лекарства. Чрез установяването на ясни насоки и изисквания ЕС е създал прозрачна и унифицирана система, която позволява навременното разрешение за употреба и наличност на биоподобни ЛП, предоставяйки на пациентите достъп до по-изгодни алтернативи на скъпоструващи биологични лекарства. Освен това, непрестанното наблюдение на тези продукти гарантира, че всички потенциални проблеми с безопасността се идентифицират и адресират своевременно, като по този начин допълнително се гарантира защитата на здравето на пациентите.

Централизираната процедура на ЕС за разрешение за употреба гарантира последователна оценка и одобрение на биоподобни ЛП в държавите-членки. Тази процедура намалява дублирането на усилията и позволява ефективна оценка и одобрение на биоподобни ЛП. Освен това, строгите стандарти за безопасност, установени от централизираната процедура, вдъхват увереност на здравните

специалисти и пациентите, като ги уверяват, че тези продукти са толкова безопасни и ефективни, колкото и техните по-скъпи аналози.

Като цяло подходът на ЕС към регулирането на биоподобни ЛП постига баланс между достъпност и безопасност на пациентите, като облагодетелства както системите за здравеопазване, така и пациентите, които се нуждаят от по-достъпни терапевтични възможности.

Таблица 3 показва официалните наименования на тези регулаторни документи, заедно с кратък преглед на съдържанието им. [17–21] Разрешение за употреба за ЛП за хуманна употреба се издава след цялостна научна оценка на тяхното фармацевтично качество, ефикасност и безопасност. Оценката се основава на анализа на съотношението полза/риск, като се изискват убедителни данни, за да се докаже, че ползите надвишават рисковете. Процесът на получаване на разрешение за употреба гарантира, че ЛП отговарят на строги стандарти и подлежат на задълбочена научна проверка.

Таблица 3. Регулаторни документи по отношение на биоподобните ЛП в ЕС [17–21]

Регулаторен документ	Официално заглавие	Кратко описание
Regulation (EC) No 726/2004	Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency	<ul style="list-style-type: none"> • Създава ЕМА и установява централизирана процедура за разрешаване на ЛП, включително биоподобните ЛП. • Установява процедури за разрешаване и надзор на ЛП, включително биоподобни ЛП, в рамките на ЕС.
Regulation (EU) No 1235/2010	Amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products	<ul style="list-style-type: none"> • Определя специфични изисквания за биоподобните ЛП, включително данните към досието за разрешение за употреба, сравнителни изследвания с референтния ЛП и данни за подобие.
Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC and Directive 2004/27/EC	Community code relating to medicinal products for human use	<ul style="list-style-type: none"> • Определя рамката за регулиране на ЛП за хуманна употреба в ЕС. • Обхваща различни аспекти, включително дефиницията и изискванията за биоподобните ЛП, процедурите за разрешение за употреба, наименоването, етиктирането и мониторирането на лекарствената безопасност. • Въвежда разпоредби за разрешението за употреба на биоподобните ЛП, включително сравнителни данни с референтния ЛП, за да се докаже подобие.

Научната оценка на данните се извършва от научни комитети, които са неразделна част от ЕМА и включват [97]:

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) отговаря за оценката и предоставянето на препоръки за лекарствени продукти за хуманна употреба.
- Комитетът за оценка на риска в областта на лекарствената безопасност (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC).
- Комитетът по ветеринарномедицински продукти (Committee for Veterinary Medicinal Products - CMVP) отговаря за оценката и регулирането на ветеринарномедицински продукти.
- Комитетът по лекарствени продукти сираци (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP) отговаря за наблюдението на оценката и препоръката на лекарствени продукти сираци.
- Комитетът по растителните лекарствени продукти (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC) отговаря за оценката и предоставянето на научни становища относно растителните лекарствени продукти.
- Комитетът за модерни терапии (Committee for Advanced Therapies - CAT).
- Педиатричният комитет (Paediatric Committee – PDCO).

Научните комитети получават подкрепа от множество работни групи, които играят ключова роля в провеждането на предклинични и клинични оценки на безопасността и ефикасността на биологичните ЛП. Те също така предоставят ценни насоки за процесите на разработване и одобрение на тези продукти. Съвместната работа между научните комитети и работните групи гарантира цялостна и основана на доказателства оценка на лекарствата, като в крайна сметка се защитава здравето на пациентите и се насърчава развитието на медицинската наука. Съществуващите работни групи включват [97]:

- Биологичната работна група (Biologics Working Party - BWP) е отговорна за предоставянето на препоръки на научните комитети относно качеството и безопасността на биологичните и биотехнологичните ЛП.

- Работната група за биоподобни ЛП (Biosimilar Medicinal Products Working Party - BMWP) предоставя насоки на СНМР по клинични и неклинични въпроси, свързани с биоподобни ЛП.
- Работната група за ваксини (Vaccines Working Party - VWP) е създадена от СНМР с цел да изпълнява определени задачи, свързани с ваксините.
- Работната група по хематология (Haematology Working Party - HAEMWP), известна още като Работната група за кръвни продукти (Blood Products Working Party - BPWP), е създадена от СНМР с цел да изпълнява определени задачи, свързани с проблеми в областта на хематологията.

Биологичните ЛП, получени чрез биотехнологични процеси и определени в Приложение I към Регламент (ЕО) № 726/2004, задължително се разрешават за употреба чрез централизирана процедура. [19] Целта на тази процедура е да се подобри достъпът до тези продукти в държавите-членки на ЕС. Някои биологични ЛП, като полизахариди (например нискомолекулни хепарини), са изключение от споменатото правило и могат да получат разрешение за употреба и чрез други процедури, като процедурата за взаимно признаване, децентрализирана процедура или национална процедура.

➤ Регулаторни документи в България

Въпреки че биоподобните ЛП не са регулирани от национални разпоредби, няколко регулаторни документа излагат общи разпоредби за тях:

- Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) [5]
- Наредба № 27 от 15 Юни 2007 г. за изискванията към данните и документацията за разрешаване за употреба и регистрация на лекарствени продукти [6]

Таблица 4 представя официалните наименования на тези регулаторни документи, заедно с кратък преглед на съдържанието им.

Таблица 4. Регулаторни документи по отношение на биоподобните ЛП в България [5,6]

Регулаторен документ	Кратко описание
<p>Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Урежда регулацията и контрола на ЛП в България. • Съдържа разпоредби за процедурите за разрешаване, регистрация и надзор на ЛП, включително биоподобните ЛП.
<p>Наредба № 27 от 15 Юни 2007 г. за изискванията към данните и документацията за разрешаване за употреба и регистрация на лекарствени продукти</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Определя изискванията към данните и документацията, които се представят за разрешаване за употреба или регистрация, за разширяване на обхвата, промяна и подновяване на разрешението за употреба или регистрация по национална процедура, по процедура по взаимно признаване и по децентрализирана процедура за всички видове ЛП. • Приложение № 10 определя специфичните изисквания към досието за разрешаване за употреба на биоподобни ЛП.

➤ **Ръководства на ЕМА**

Научните ръководства, установени от ЕМА, предоставят изчерпателен преглед на необходимите критерии за разработване и одобрение на биоподобни ЛП. Те са разделени на ключови подгрупи, както е описано в настоящия анализ, и обхващат широк кръг от теми. Научните насоки, предоставени от ЕМА, са важен източник на информация за всички, които участват в разработването, одобряването или използването на биоподобни ЛП. Те създават солидна основа за гарантиране на безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП при пациентите. Някои от ключовите предимства на тези ръководства са:

- Ясен и кратък преглед на изискванията за разработване и одобрение на биоподобни ЛП.
- Базирани са на най-новите научни доказателства и установени практики.
- Актуализират се редовно, за да отразяват новите разработки в областта.
- Достъпни са за всички, безплатно.

Препоръчителните практики, установени от ЕМА, играят ключова роля в гарантирането на безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП, което ги прави незаменим ресурс в това отношение. Като се придържат към тези препоръки, производителите на биоподобни лекарства могат да гарантират, че техните продукти са с високо качество и могат да се използват с увереност от здравните специалисти и пациентите. В крайна сметка това допринася за увеличаване на достъпа до по-евтини и ефективни терапии в ЕС.

➤ **Всеобхватни ръководства за биоподобните ЛП**

Тази подгрупа включва три ръководства, както е описано в Таблица 5. Тези ръководства описват основните принципи, които се прилагат за биоподобните ЛП, както е посочено в Директива 2001/83/ЕО. [17] Те имат за цел да предоставят рамка за разработване, оценка и регулиране на биоподобни ЛП в съответствие с директивите на ЕС и изясняват следните аспекти:

- Използването на подхода за биоподобие в различни медицински контексти, с акцент върху внимателния избор на референтния ЛП и основните принципи, използвани за установяване на сходство. [38]
- Изискванията за провеждане на предклинични и клинични изпитвания на биоподобни ЛП. Предклиничният компонент обхваща оценката на фармакологични и токсикологични аспекти, докато клиничният раздел описва критериите за провеждане на фармакокинетични, фармакодинамични и проучвания за ефикасност. Сегментът, отнасящ се до мониториране на лекарствената безопасност, обхваща разглеждането на клинични изпитвания за безопасност, което включва оценката на имуногенност, както и разработването на ПУР. [39]
- Разглеждането на изискванията за производствения процес и сравнителната оценка на качеството на биоподобните ЛП. По-конкретно се разглеждат фактори като избора на референтния ЛП, аналитичните методи, физикохимичния анализ, биологичната активност, чистотата и спазването на спецификации за качество за биоподобните ЛП. [37]

Таблица 5. Всеобхватни ръководства на ЕМА по отношение на биоподобните ЛП [37–39]

Номер	Текуща версия	Ефективна дата на текущата версия	Заглавие
CHMP/437/04 Rev 1	1	30.04.2015	Similar biological medicinal products - Scientific guideline
EMA/CHMP/BMW P/42832/2005 Rev1	1	01.07.2015	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline
EMA/CHMP/BWP/247713/2012	0	01.12.2014	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - Scientific guideline

➤ **Продуктово-специфични ръководства за биоподобните лекарствени продукти**

В допълнение към общите ръководства, научните групи в ЕМА са разработили и редица продуктово-специфични ръководства, които зависят от структурата и класификацията на ЛП. Тази подгрупа включва общо девет ръководства, които са подробно описани в Таблица 6. Целта на тези ръководства е да предоставят на производителите допълнителни изисквания и инструкции за разработването и одобряването на биоподобни ЛП. Те се фокусират предимно върху неклиничните и клиничните изисквания за биоподобни ЛП от съответните класове. Неклиничният раздел се отнася до фармако-токсикологичните изисквания, а клиничният раздел включва изискванията за фармакокинетични и фармакодинамични проучвания, както и за проучвания за ефикасност и безопасност. Освен това, тези документи предоставят насоки в областта на мониторирането на лекарствената безопасност. Като цяло, тези ръководства играят ключова роля в гарантирането на качеството, безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП на пазара. [27,30,31,35,36,40,46,54,55]

Таблица 6. Продуктово-специфични ръководства на ЕМА по отношение на биоподобните ЛП [27,30,31,35,36,40,46,54,55]

Номер	Текуща версия	Ефективна дата на текущата версия	Заглавие
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/31329/20 05	0	01.06.2006	Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/118264/2 007 Rev. 1	1	01.06.2017	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins - Scientific guideline
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/32775/20 05_Rev. 1	1	01.09.2015	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues - Scientific guideline
ЕМА/СН МР/ВМВ Р/652000/2 010	0	01.09.2013	Similar biological medicinal products containing interferon beta - Scientific guideline
ЕМА/СН МР/ВМВ Р/403543/2 010	0	01.12.2012	Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/301636/2 008 Rev. 1	1	01.01.2019	Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins - Scientific guideline
ЕМА/СН МР/ВМВ Р/671292/2 010	0	01.09.2013	Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone - Scientific guideline
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/94528/20 05 Rev. 1	1	01.01.2019	Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues) - Scientific guideline
ЕМЕА/СН МР/ВМВ Р/102046/2 006	0	04.2009	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or

			pegylated recombinant interferon alpha - Scientific guideline
--	--	--	--

➤ **Други ръководства, приложими към биоподобните ЛП**

Има редица ръководства, които не са специфични за биоподобните ЛП, но са уместни и приложими за тази специфична категория ЛП. Тези ръководства гарантират, че биоподобните ЛП поддържат същите високи стандарти за безопасност и ефикасност като референтните ЛП. Тази група включва четири ръководства, които са изброени в Таблица 7. Като цяло, те имат за цел да осигурят увереност на здравните специалисти и пациентите при употребата на биоподобни ЛП и подчертават следния набор от препоръки:

- Неклинични и клинични изисквания за извършване на сравнителен анализ на производствения процес, когато промените се извършват от един производител. Целта е да се демонстрира, че промяната в производствения процес няма отражение върху безопасността и ефективността. [29]
- Аспекти на качеството при оценка на сравнимостта на биотехнологични/биологични продукти преди и след въвеждане на промени в производствения процес на активното вещество или лекарствения продукт. [104]
- Подробни насоки за изследвания за имуногенност и интегриран анализ на клиничното значение на имуногенността. Обосноваване на рисковия подход към имуногенността, включително обхвата и типа на предразрешителните изследвания на имуногенност и програмата за управление на риска след пускането на пазара се приспособяват спрямо риска от имуногенност и тежестта на неговите възможни или отчетени последствия. [32,47]

Таблица 7. Други ръководства на ЕМА приложими към биоподобните ЛП
[29,32,47,104]

Номер	Текуща версия	Ефективна дата на текущата версия	Заглавие
ЕМЕА/СН МР/ВМWP/101695/2006	0	01.11.2007	Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues - Scientific guideline
СРМР/ИЧ/5721/03	0	06.2005	ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products - Scientific guideline
ЕМЕА/СН МР/ВМWP/14327/2006 Rev 1	1	01.12.2017	Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins - Scientific guideline
ЕМА/СНМ Р/ВМWP/86 289/2010	0	01.12.2012	Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use - Scientific guideline

- Въпроси, свързани с нежеланата имуногенност на моноклонални антитела (mAbs), предназначени за клинично приложение. Това включва фактори, които влияят върху имуногенността на mAbs, клиничните последствия от имуногенността, проблеми свързани с анализите, оценка на неутрализиращите антитела, индуцирани от mAbs, и разглеждане на рисков подход за оценка на имуногенността на mAbs. [32]

➤ **Информационни ръководства, GVP модули и рефлексивни статии**

Накрая бяха анализирани и няколко документа, които не попадат в горните категории, но все пак предоставят изключително ценна информация за биоподобните ЛП. Те допринасят за цялостното разбиране на регулаторната рамка, свързана с биоподобните ЛП, и помагат за гарантиране на тяхната безопасност и ефикасност на пазара. Документите, споменати по-горе, предоставят кратък преглед на следната информация:

- Информационно ръководство, предназначено специално за здравните специалисти, което има за цел да предостави изчерпателен справочен материал за научните и регулаторни аспекти, свързани с използването на биоподобни ЛП. Тъй като здравните специалисти играят ключова роля в грижата за пациентите, е от съществено значение те да имат надежден достъп до изчерпателна информация за тези лекарства. Тази информация обхваща естеството на тези лекарства, както и научните принципи, които подкрепят тяхното клинично изпитване, одобрение и мониторинг на безопасността. [2]

- Информационна брошура, предназначена за пациенти, които желаят допълнителна информация за биоподобните ЛП. Тя има за цел да отговори на широк кръг от въпроси, които пациентите могат да имат. [4]

- Специфичен модул от GVP, посветен на биологичните ЛП, включително биоподобните ЛП. Този модул е допълнение към основните модули на GVP и се фокусира върху специфични проблеми и предизвикателства, свързани с безопасността на лекарствата в контекста на биологичните и биоподобните продукти. [41]

- Съвместно изявление на ЕМА и НМА, което изяснява научната основа за оценката на биоподобните продукти, одобрени в ЕС, като взаимозаменяеми. Широко се смята, че след като биоподобен ЛП получи одобрение в ЕС, той се счита за взаимозаменяем. Това означава, че може да се използва вместо референтния продукт (или обратно) и че един биоподобен ЛП може да бъде заменен с друг биоподобен ЛП на същия референтен продукт. [96]

Таблица 8. Информационни ръководства, GVP модули и рефлексивни статии на ЕМА по отношение на биоподобните ЛП [2,4,41,96]

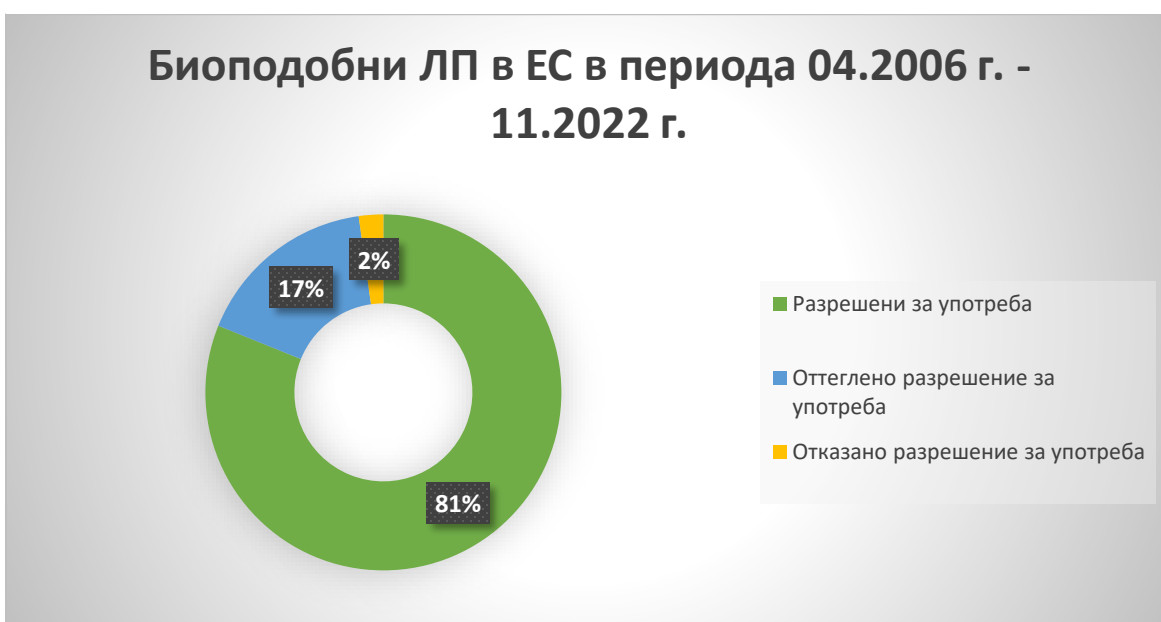
Номер	Текуща версия	Ефективна дата на текущата версия	Заглавие
-	-	02.10.2019	Information guide for healthcare professionals: Biosimilars in the EU
-	-	2016	Information guide for patients: What I need to know about biosimilar medicines
EMA/1684 02/2014	0	16.08.2016	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products
EMA/6273 19/2022	-	21.04.2023	Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU

5.1.2. Преглед и анализ на биоподобните лекарствени продукти в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.

Графиката, представена на Фигура 15 [103], предоставя визуално изображение на разпределението на 90 биоподобни ЛП в ЕС по отношение на тяхното разрешение за употреба. Данните обхващат периода от 04.2006 г. до 11.2022 г. През посочения период 73 биоподобни ЛП, представляващи 81% от общия брой, са получили успешно РЗУ. Освен това, е важно да се отбележи, че 15 биоподобни ЛП, представляващи приблизително 17% от общия брой, са получили РЗУ, но са били оттеглени впоследствие. От друга страна, само на два продукта, представляващи 2% от общия брой, е било отказано РЗУ. Статистическите данни показват значителен процент на успех при получаване на РЗУ за биоподобни ЛП в рамките на посочения период от време. Нарастващата популярност на биоподобните, подчертава разширяващото се приемане и използване на тези продукти на пазара. Тази тенденция е показателна за нарастващото доверие в безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП сред регулаторните органи. Освен това, niskият процент на откази за РЗУ предполага, че производителите спазват необходимите стандарти за качество и отговарят на строгите изисквания, които са установени от регулаторните органи. В резултат

на това пациентите вече могат да имат достъп до по-широк спектър от терапевтични възможности, което в крайна сметка подобрява здравните резултати и насърчава конкуренцията във фармацевтичната индустрия. Тази тенденция предполага също, че регулаторната среда в ЕС е благоприятна за разрешаването за употреба на биоподобни лекарствени продукти.

Фигура 15. Разпределение на биоподобните продукти в ЕС спрямо статуса им на разрешение за употреба от 04.2006 г. до 11.2022 г. [103]



Въвеждането на специална законодателна рамка в ЕС през 2005 г. доведе до значителен ръст в разработването на биоподобни ЛП. Освен това, ЕМА разработи няколко научни ръководства, за да подкрепи и насърчи развитието на тези продукти. Тези ръководства предоставят ясни инструкции за процесите на разработване, оценка и одобрение на биоподобни ЛП, като гарантират стандартизиран подход в рамките на ЕС. Това създава увереност сред разработчиците и инвеститорите, което от своя страна води до увеличаване на инвестициите в разработването на биоподобни ЛП. Освен това, те също гарантират, че биоподобните ЛП отговарят на същите строги стандарти за качество, безопасност и ефикасност като референтните ЛП. Това не само насърчава безопасността на пациентите, но и повишава доверието сред здравните специалисти и пациентите при

използването на тези лекарства. В резултат на това, увеличеният ангажимент за разработване на биоподобни продукти се очаква да доведе до по-широк спектър от достъпни терапевтични възможности, което в крайна сметка ще бъде от полза за пациентите и здравните системи в цяла Европа.

Следващите подраздели ще предоставят подробен преглед на разгледаните три различни категории продукти.

5.1.2.1. Биоподобни ЛП разрешени за употреба

Европейският пазар на биоподобни ЛП е преживял значително разширяване между 04.2006 г. и 11.2022 г., което се дължи главно на нарастващото приемане от страна на здравните специалисти и пациентите и благоприятната регулаторна рамка. Наличието на биоподобни ЛП в здравните системи допринася за финансова ефективност, което ги прави желан избор както за пациентите, така и за здравноосигурителните институции. Освен това, биоподобните ЛП предлагат допълнителен достъп до терапевтични възможности, особено за хронични заболявания, рак и автоимунни заболявания. В допълнение, конкуренцията, създадена от биоподобните ЛП, доведе до намаление на цените на биологичните продукти, което се отразява благоприятно на здравните системи като цяло. В резултат на това се очаква европейският пазар на биоподобни ЛП да продължи да се разраства в следващите години, което ще има положително въздействие върху здравните системи. Приложение 1 представя изчерпателен списък на разрешените биоподобни лекарства в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г. Информацията, предоставена в него, включва международно непатентно наименование (INN), търговско наименование, притежател на разрешението за употреба и съответната дата на разрешението за употреба. [103]

Фигура 16 показва разпределението на биоподобните лекарства според техните INN. [103] През посочения период са разрешени за употреба общо 73 биоподобни ЛП, свързани с 19 INN. През 04.2006 г. Европейският съюз одобри Omnitrope® (INN somatropin), което го прави първото биоподобно лекарство, получило такова одобрение в региона. [115] Важно е да се отбележи, че средният брой биоподобни лекарства на INN към 11.2022 г. е 3,8

продукта. Има поне пет биоподобни варианта за шест INN, а именно adalimumab, bevacizumab, pegfilgrastim, filgrastim, trastuzumab и rituximab.

Фигура 16. Разпределение на броя на биоподобните ЛП, разрешени за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г., по INN [103]



Причината за това явление може да се припише на широкото използване на тези активни вещества при множеството терапевтични показания, за които съответните референтни лекарства са получили одобрение. Освен това, нарастващата нужда от достъпни терапевтични възможности стимулира разработването и наличието на биоподобни продукти, свързани с тези често използвани INN. От изследваните продукти adalimumab има най-голям брой биоподобни варианти, общо 10. В сравнение се наблюдава, че enoxaparin sodium, insulin human, insulin lispro и somatropin имат сравнително ограничен брой биоподобни аналози, с по един вариант за всяко от тези INN.

Фигура 17 предоставя визуално представяне на разпределението на биоподобните ЛП по отношение на годината, в която са получили разрешение за употреба. [103] Данните показват, че значителен процент от биоподобните лекарства, а именно 71%, са получили регулаторно одобрение след 2017 г. Споменатото наблюдение може да се обясни с изтичане на патентната защита за съответните референтни лекарства. Данните предполагат нарастваща тенденция в разработването и одобряването на биоподобни лекарства през последните години, което отразява нарастващото приемане и търсене на тези икономически ефективни алтернативи на референтните ЛП. Тази информация е ценна за разработчиците на политики и здравните специалисти по отношение на разбирането на еволюиращата среда на биоподобните ЛП. Очакваната тенденция през следващите години е увеличение на броя на биоподобните аналози, подхранвано от изтичане на патенти и усъвършенстване на регулаторните рамки за биоподобни ЛП. Струва си да се отбележи, че през 2011 г. и 2012 г. не са одобрени биоподобни ЛП. Освен това, 2006 г. и 2010 г. са имали най-малък брой одобрени биоподобни ЛП, с по един продукт за всяка от тези години. От друга страна, 2018 г. е имала най-много одобрени биоподобни ЛП, общо 14.

Фигура 17. Разпределение на броя на биоподобните ЛП, разрешени за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г., по години [103]



Текущото изследване се фокусира върху анализа на динамиката на пазара на биоподобни ЛП в ЕС, с акцент върху тяхното разпределение според важни критерии, включително INN и година на РЗУ. За заинтересованите страни в здравната индустрия е от съществено значение да имат задълбочено разбиране за растежа и последиците, свързани с биоподобните ЛП. Чрез анализиране на пазарните динамика и потенциални последици от биоподобните ЛП, заинтересованите страни могат да вземат информирани решения. Това може да доведе до разработването на иновативни стратегии, които да адресират регулаторни предизвикателства, ценови проблеми и проблеми с веригата на доставки, в крайна сметка създавайки по-конкурентна и прозрачна здравна среда. Освен това, използването на тези прозрения може също да допринесе за изграждането на доверие между здравни специалисти, пациенти и здравноосигурителни институции, като по този начин се ускори приемането и достъпността на биоподобните продукти.

5.1.2.2. Преглед и анализ на биоподобните ЛП в ЕС с отказано или прекратено разрешение за употреба, вкл. и подлежащите мотиви

Настоящото изследване има за цел да анализира общо 17 биоподобни ЛП, чието РЗУ е било оттеглено (n=15) или е било отказано от ЕМА (n=2) за периода от 04.2006 г. до 11.2022 г. Изследването се основава на данните, представени в Приложение 2, които включват информация за притежателя на разрешение за употреба, датата на разрешението, както и тази на оттегляне или отказ, заедно с причините за тези действия. [103]

Фигура 18 изобразява разпределението на биоподобни ЛП, за които е оттеглено РЗУ по причините за това. [103] В повечето случаи (87%, или 13 от 15 продукта) причината за оттеглянето на продуктите е свързана с доброволно решение на ПРУ, основно мотивирано от търговски съображения. РЗУ за един продукт (6,5%) е изтекло след тригодишен период, през който продуктът не е бил активно маркетизиран. Не е предоставена обосновка за оттеглянето на един от продуктите (6,5%). Това изследване подчертава сложната същност и интензивната конкуренция в пазара на биоподобни ЛП. Интензивната конкуренция на пазара кара компаниите да приоритизират продукти с по-висока рентабилност и търсене. Това стратегическо решение се основава на търговски съображения, тъй като компаниите се стремят да максимизират своите приходи и пазарен дял. В крайна сметка, тази среда

представява динамичен и сложен пейзаж, в която производителите постоянно се адаптират и фокусират върху специфични пазари, за да гарантират успеха си.

Фигура 18. Разпределение на биоподобните ЛП, за които РЗУ е оттеглено от 04.2006 г. до 11.2022 г., по причини за оттеглянето [103]



В рамките на анализа се вижда, че два биоподобни ЛП не са получили РЗУ от ЕМА. За един от споменатите продукти са идентифицирани проблеми с данните за сравнимост, стабилност и производствения процес. Отказът на маркетингово разрешение за другия се дължи на проблеми, свързани с производствения процес и качеството. Настоящото изследване подчертава необходимостта от стриктни доказателствени и регулаторни изисквания, свързани с одобряването на биоподобни ЛП и значението на спазването на стандартите за качество и производство при оценката на заявленията за РЗУ за такива ЛП. Изследването подчертава важността да се гарантира, че биоподобните лекарства отговарят на същите стандарти за безопасност и ефикасност като референтните продукти. Като се поддържат строги регулаторни изисквания и се спазват добри производствени практики, процесът на РЗУ може ефективно да оцени пригодността на тези ЛП за пазара и в крайна сметка да защити общественото здраве.

Основната причина за оттеглянето на мнозинството от продукти може да бъде съотнесена към търговски фактори, подчертавайки необходимостта производителите на биоподобни ЛП да се концентрират в стратегическо обмисляне и адаптивност. Заслужава да се отбележи, че нито един продукт не е бил оттеглен или отхвърлен поради опасения за безопасност или проблеми с ефикасността, което подчертава строгите критерии за безопасност и ефикасност, прилагани по време на процедурата за РЗУ в ЕС. Това подчертава ангажимента на регулаторните органи да защитават общественото здраве и да отдават приоритет на безопасността на пациентите. Въпреки това, оттеглянето на мнозинството от продукти поради търговски фактори подчертава важността за производителите на биоподобни лекарства да обмислят внимателно пазарните динамика и да адаптират стратегиите си, за да отговорят на еволюиращите нужди.

5.2. Мониториране на лекарствената безопасност при биоподобните ЛП и свързаните с нея рискове

5.2.1. Анализ на референтните и биоподобните лекарствени продукти, подлежащи на допълнително мониториране в ЕС към 11.2022 г.

Подобно на всеки друг биологичен продукт, референтните (n=23) и биоподобните (n=73) ЛП, разглеждани в настоящото проучване, подлежат на допълнително наблюдение в съответствие с регулаторните стандарти, установени от ЕС. Подробно описание на допълнителните мерки за наблюдение е дадено в раздел 2.3.7. на литературния обзор.

Беше извършен задълбочен преглед на обществено достъпните данни от уебсайта на ЕМА, отнасящи се до референтни и биоподобни продукти, които към 11.2022 г. са под допълнително наблюдение. [95]

Данните, представени на Фигура 19, илюстрират резултатите, отнасящи се до пропорцията на референтни и биоподобни ЛП, които са предмет на допълнително наблюдение, както и тези, които не са предмет на такова наблюдение. Освен това, фигурата предоставя преглед на всички продукти, разглеждани колективно. Данните показват, че

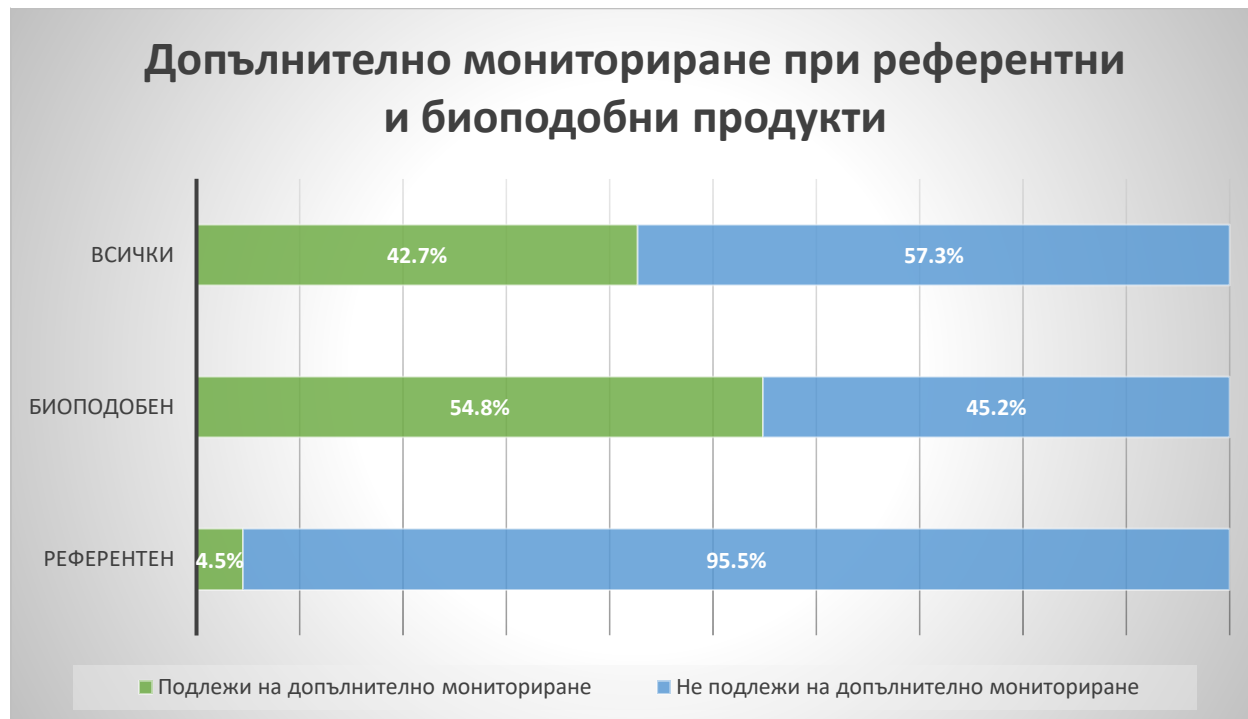
много по-голям брой биоподобни продукти (n=40) са подложени на допълнително мониториране в сравнение с референтните продукти (n=1). Причината за този феномен може да се припише на факта, че биоподобните продукти са сравнително нови продукти на пазара и са получили разрешение за употреба след изтичане на патентната защита за съответния референтен продукт. Повечето референтни продукти вече не са включени в този списък, тъй като обичайният период за допълнително наблюдение е пет години от датата на РЗУ. Това означава, че повечето референтни продукти вече са завършили своя петгодишен период на наблюдение и не се нуждаят от допълнително наблюдение. От друга страна, биоподобните продукти, които са по-нови на пазара, са обект на непрекъснато наблюдение, за да се гарантира тяхната безопасност и ефикасност. Това подчертава значението на продължаващата фармакологична бдителност и наблюдение на биоподобните продукти, дори след като те са получили РЗУ.

Важно е да се отбележи, че значителна част от биоподобните продукти, а именно 45,2% (n=33), вече са изключени от списъка. Посочените продукти са получили РЗУ преди 11.2017 г. Към 11.2022 г. в разпределението на всички ЛП мнозинството (n=96) не подлежат на допълнително наблюдение, което представлява 57,3% от общия брой.

Наличието на значителен брой биоподобни ЛП, които са подложени на допълнително наблюдение, е показателно за иновативния характер на биоподобните ЛП като фармацевтична категория. Независимо от това, значителна част от тези продукти вече са изключени от списъка за допълнително наблюдение, което предполага тяхната безопасност и ефикасност. Това предполага, че тъй като биоподобните продължават да печелят приемане и да установяват история на безопасност и ефикасност, необходимостта от допълнително наблюдение намалява. Вероятно е тази тенденция да продължи, тъй като все повече биоподобни продукти навлизат на пазара и получават регулаторно одобрение, като по този начин допълнително утвърждават своята позиция като надеждна и рентабилна алтернатива на техните референтни продукти. Намаляващата пропорция на биоподобни продукти, подложени на допълнително наблюдение, е положителен знак за пациентите и здравните специалисти, тъй като това показва нарастваща увереност в безопасността и ефикасността на тези продукти. Включването на ограничен брой референтни продукти,

които подлежат на допълнително наблюдение, е показателно за факта, че тези продукти са по-стари и са на пазара от по-дълго време.

Фигура 19. Анализ на допълнителното мониториране при биологични и биоподобни ЛП към 11.2022 г. [95]



5.2.2. Селектиране на биоподобни лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС, за които има достатъчно публични данни към 11.2022 г., за извършване на сравнителен анализ на профилите на безопасност

Настоящото проучване анализира публично достъпни данни, отнасящи се до профилите на безопасност на референтни и биоподобни ЛП, които са получили разрешение за употреба в ЕС. Изследването е проведено с използване на данни, получени от ЕМА, по-специално от уебсайта на ЕМА и платформата EV, която се използва за докладване на НЛР. Резултатите от това изследване предоставят ценна информация за профилите на безопасност на тези ЛП и могат да помогнат на здравните специалисти и регулаторните органи да вземат информирани решения относно тяхното използване.

Настоящото проучване разглежда 19 активни вещества (INN), за които има биоподобни ЛП с получено разрешение за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2012 г.

Прегледът обхваща три основни категории документи и информация:

- Европейски публичен оценъчен доклад (ЕПОД)/European Public Assessment Report (EPAR): ЕМА издава ЕПОД за всяка заявка за разрешение за употреба на човешки или ветеринарен ЛП. Този доклад се изготвя за ЛП, които са получили или им е отказано РЗУ чрез централизираната процедура и служи като средство за разпространение на уместна информация относно продукта, включително неговата оценка, извършена от ЕМА. Този изчерпателен доклад е достъпен за широката общественост чрез публикуването му на официалния уебсайт на ЕМА. Агенцията непрекъснато развива концепцията за ЕПОД, за да гарантира предоставянето на актуална, точна и полезна информация за ЛП. ЕПОД е важен инструмент за информиране на широката общественост и улесняване на информирания терапевтичен избор. [28,98,99]
- Резюмета на ПУР/Risk Management Plans (RMP): ЕМА започна практиката да публикува резюмета на ПУР за ЛП, които са били одобрени чрез централизираната процедура, от 03.2014 г. насам. Тази инициатива представлява значителна крачка напред към по-голяма прозрачност и по-широк обществен достъп до информация за ЛП. Резюметата на ПУР представляват ценна допълнителна информация, което позволява на заинтересованите страни да увеличат разбирането си за рисковете и ползите, свързани с ЛП. Резюмето предоставя кратък преглед на основните елементи, съдържащи се в изчерпателния ПУР. Тези елементи обхващат общо описание, основните рискове, свързани с ЛП и съответните стратегии за управление на риска, както и всяка уместна информация за безопасност, която все още не е налична и изисква допълнително разследване, допълнителни мерки, които са предприети за гарантиране на безопасното използване на лекарството, и изчерпателен списък на всички предложени проучвания, насочени към подобряване на разбирането на профила на безопасност на лекарството. [48,100]
- Съобщения за НЛР, които са подадени към EV и след това са публикувани на обществено-достъпния портал на EV (adrreports.eu): От 2012 г. ЕМА улеснява

обществения достъп до информация, отнасяща се до предполагаеми НЛР в рамките на ЕИП. Тези доклади се подават електронно както от фармацевтични компании, така и от национални регулаторни органи в системата EV. Предоставената информация се използва за оценка на безопасността на лекарствата, като обхваща както предмаркетинговата фаза на развитие, така и следмаркетинговото наблюдение. Предоставената информация се отнася до предполагаеми НЛР, т.е. медицински събития, които се наблюдават след приложението на лекарство, въпреки че те не могат непременно да бъдат отнесени към употребата му. Публикуването на тази информация от ЕМА има за цел да насърчи прозрачността и да улесни заинтересованите страни при вземането на информирани решения, отнасящи се до здравето на пациентите. [3,101]

Таблица 9 представя изчерпателна преглед на данните, отнасящи се до достъпността на документи и информация в трите области на изследване (ЕПОД, резюмета на ПУР и доклади за НЛР) за всички 19 активни вещества.

Таблица 9. Наличност на данните в ЕПОД, ПУР и EV за референтните и биоподобните ЛП

INN	Европейски публичен оценъчен доклад (ЕПОД)/European Public Assessment Report (EPAR)		Резюме на план за управление на риска/Risk Management Plan (RMP) и налична информация за рисковете		Информация за спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции (над 500) в EV	
	РЛП	БЛП	РЛП	БЛП	РЛП	БЛП
Adalimumab	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Bevacizumab	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Еnoxaparin Sodium	Не	Да	Не	Да	Не	Да
Еpoetin Alfa	Не	Да	Не	Да	Не	Да
Еpoetin Zeta	Не	Да	Не	Не	Не	Не
Еtanercept	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Fiлgrastim	Не	Да	Не	Не	Не	Да
Follitropin Alfa	Да	Да	Не	Не	Да	Не
Infliximab	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Insulин Aspart	Да	Да	Не	Не	Да	Не
Insulин Glargine	Да	Да	Не	Не	Да	Да
Insulин Human	Да	Да	Не	Не	Да	Не
Insulин Lispro	Да	Да	Не	Не	Да	Не
Pegfiлgrastim	Да	Да	Не	Да	Да	Не
Ranibizumab	Да	Да	Да	Да	Да	Не
Rituximab	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Somatropin	Да	Да	Не	Не	Да	Да
Teriparatide	Да	Да	Не	Не	Да	Да
Trastuzumab	Да	Да	Да	Да	Да	Да

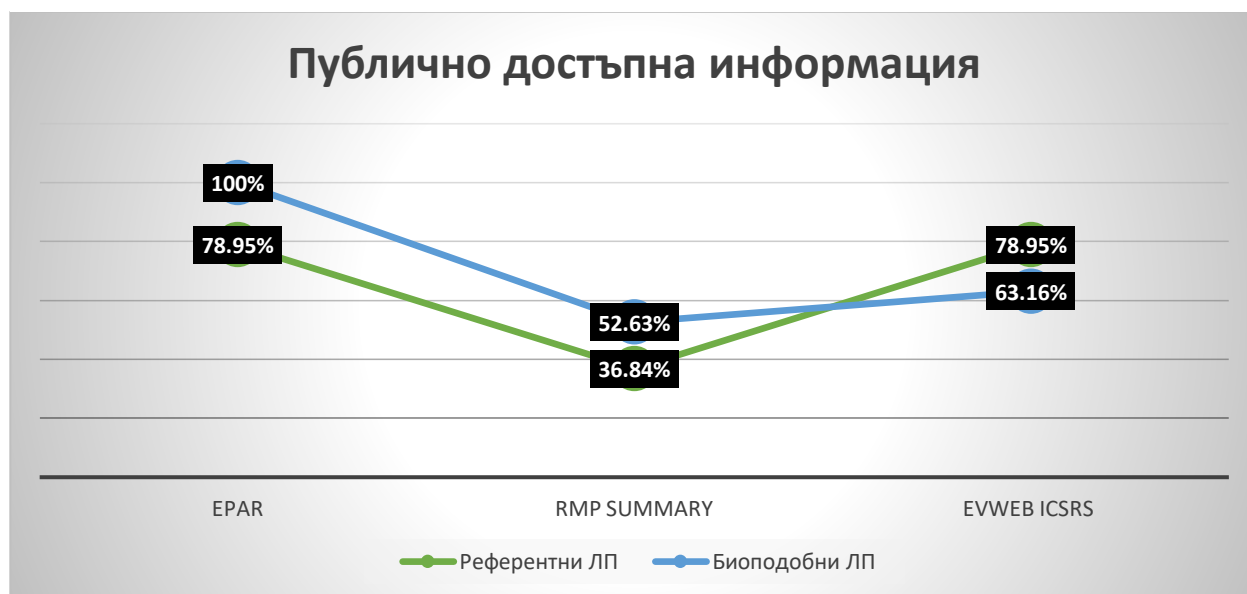
Фигура 20 представя изчерпателно сравнение на резултатите, изразени в проценти за референтните и биоподобните ЛП.

По отношение на ЕПОД се наблюдава, че всички оценъчни доклади, отнасящи се до биоподобните продукти, включени в анализа, са налични, но в същото време само 78,95% от оценъчните доклади за референтните продукти са налични. Тази разлика в наличността на докладите повдига въпроси за прозрачност и достъп до информация за референтните ЛП. Освен това фактът, че всички доклади за биоподобни ЛП са налични, предполага по-високо ниво на отчетност и регулаторно съответствие.

Тези данни подчертават необходимостта от подобрена прозрачност и достъпност на информацията относно референтните ЛП, за да се гарантира равнопоставен достъп до информация за здравните специалисти и пациентите. Наличността на ЕПОД е ограничена до лекарства, които са одобрени за употреба чрез централизираната процедура.

Обхватът на разпространението на резюметата на ПУР и описаните рискове в тях е значително по-ограничен в сравнение с ЕПОД. При референтните ЛП само 36,84% от резюметата и свързаните с тях рискове са публично достъпни, което може да значи, че не всички резюмета са били подадени към ЕМА или агенцията не е ги качила на уебсайта си.

Фигура 20. Анализ на публично достъпната информация по отношение на лекарствената безопасност на референтни и биоподобни ЛП в ЕС



Въпреки това, за биоподобните ЛП се предоставя много по-голяма част от резюметата, като 52,63% от тях са публикувани. Необходими са ясни правила за подобряване на прозрачността и разпространението на ПУР за всички лекарства, независимо от тяхната класификация.

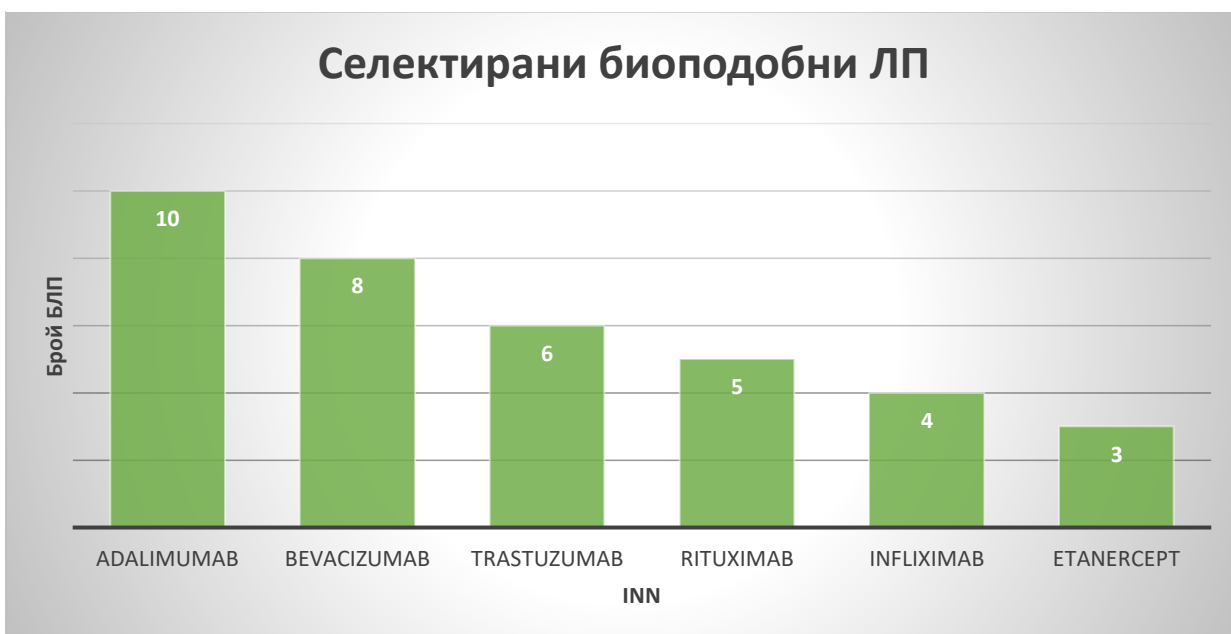
Обяснението за този феномен произтича от съществуването на изискването за ПУР от 2012 г. и одобрението на значителен дял от референтните ЛП преди внедряването на това изискване. Значителна част от биоподобните ЛП не съдържат изчерпателни подробности

относно потенциалните рискове, свързани с тях. Това може да се дължи на факта, че биоподобните ЛП са сравнително нови на пазара и имат ограничение реални данни, налични за пълно разбиране и документиране на техните потенциални рискове. Следователно е от съществено значение регулаторните органи и производителите да си сътрудничат и да приоритизират обновяването на информацията в ПУР, за да се гарантира безопасността на пациентите. Основната цел на ЕМА е да публикува резюмета на ПУР за всички ЛП, които са получили одобрение за употреба чрез централизираната процедура.

Превес в документирането на спонтанно докладваните НЛР имат референтните продукти, за които има повече от 500 доклада в EV, което представлява 78,95% от всички референтни ЛП.

Процентът за биоподобните е значително по-нисък - 63,16%. Това се обяснява с факта, че биоподобните продукти са разрешени за употреба много след референтните заради патентните права и съответно тяхната употреба е не толкова добре разпространена. Освен това здравните специалисти и пациентите са по-малко запознати с тези продукти, което води до по-ниско докладване на НЛР. Въпреки това, тъй като повече данни за безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП стават достъпни и осведомеността за

Фигура 21. Селектирани биоподобни ЛП за последващ анализ по INN и брой



тези продукти се увеличава, се очаква тяхното използване и докладване на НЛР също да се увеличат.

След като разгледахме данните за обществената информация по отношение на трите критерия, бяха избрани шест активни вещества (показани на Фигура 21), които да бъдат анализирани по-подробно от гледна точка на лекарствената им безопасност.

5.2.3. Анализ на публичната информацията относно рисковете с лекарствената безопасност, описани в ЕПОД и резюметата на ПУР за селектираните продукти към 11.2022 г.

Този раздел предоставя задълбочен преглед на рисковете, свързани с безопасността на референтните и биоподобни ЛП, както е описано в ЕПОД и резюметата на ПУР. Този анализ оценява шестте избрани активни вещества, като изследва информацията, отнасяща се до техните рискове, показания и други опасения относно безопасността. Резултатите от това проучване предоставят ценни прозрения за профилите на безопасност на тези продукти, което позволява на здравните специалисти да правят информирани решения относно тяхното използване. Освен това, проучването обсъжда потенциални пропуски в съществуващата информация и разграничава области, които изискват допълнително изследване, за да се гарантира непрекъснатата безопасност на пациентите, които използват тези ЛП.

Приложение 3 предоставя изчерпателна компилация от данни, получени от ЕПОД и резюметата на ПУР относно избраните активни вещества. Приложението обхваща важни показатели, включително годината на РЗУ, броя на показанията, броя на идентифицираните важни рискове, броя на потенциалните важни рискове, броя на липсващата информация за рисковете и рисковете, свързани с безопасността, както са описани в ЕПОД. Тези показатели предоставят изчерпателен преглед на профилите на безопасност и стратегиите за управление на риска за избраните активни вещества. По този начин, заинтересованите страни могат да вземат информирани решения относно използването и регулирането на тези лекарства.

Проучването разкри, че средният интервал от време между предоставянето на РЗУ за референтни ЛП и последващото одобрение на техните съответни биоподобни ЛП е 15,5 години. Настоящата времева рамка е пряка последица от регулаторните изисквания и разпоредбите за патенти, които уреждат първоначалната процедура за предоставяне на РЗУ за биоподобни ЛП. Продължителността между разрешенията е показана да бъде най-кратката за bevacizumab, с период от 13 години, докато rituximab показва най-дългия период, продължаващ над 17 години. Разликата във времевите рамки може да се дължи на фактори като сложността на лекарството, нивото на конкуренция на пазара и правните предизвикателства, пред които са изправени производителите на биоподобни ЛП. Освен това, по-продължителният процес за одобряване на биоподобни лекарства може да е резултат от необходимостта от обширни клинични изпитвания и оценки на безопасността, за да се гарантира ефикасността и безопасността на тези продукти. Въпреки голямата продължителност, одобряването на биоподобни лекарства играе ключова роля за насърчаване на конкуренцията и достъпността във фармацевтичната индустрия.

Във връзка с одобрените показания, важно е да се отбележи, че мнозинството от биоподобни ЛП са одобрени за същите показания като референтните ЛП. Различните продукти на bevacizumab показват незначителни разлики. Референтният продукт е получил одобрение за употреба в общо 7 показания, докато 6 показания са одобрени за 7 от 8-те биоподобни ЛП. Изключението е липсата на одобрение за индикацията при напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб при пациенти с активиращи мутации в гена EGFR при употреба в комбинация с erlotinib.

Референтният продукт при rituximab е получил одобрение за общо 5 показания. От петте биоподобни ЛП две са получили одобрение за 4 показания, с изключение на тежък ревматоиден артрит, за която индикация те нямат одобрение.

Съответствието на показанията може да се обясни с принципа на екстраполация. Според този принцип, ако биоподобно лекарство демонстрира сходства с референтно лекарство за конкретно показание, то може да получи РЗУ в други показания на референтното лекарство, освен ако няма значителни разлики в механизма на действие. Този принцип позволява по-ефективна и рентабилна разработка на биоподобни лекарства, тъй като избягва необходимостта от обширни клинични изпитвания за всяко показание. Важно

е обаче да се отбележи, че екстраполацията не винаги е приложима и трябва да се оценява с индивидуален подход, за да се гарантира безопасността и ефикасността за пациентите. По-подробно разяснение на принципа на екстраполация може да се намери в литературния обзор, по-конкретно в раздел 2.2.3.

Проучването на рисковете за безопасността на лекарствените продукти в ЕПОД показва, че данните, предоставени в този конкретен раздел, напълно съвпадат за референтните и биоподобните ЛП. [98] Причината за това е, че информацията в този раздел е извлечена от КХП на съответния референтен продукт. Съдържанието на КХП на биоподобния ЛП трябва да съответства на съдържанието на КХП на референтния ЛП. Следователно, информацията, включена в раздел „4.8. Нежелани реакции“ на КХП съвпада при референтните и биоподобните ЛП. Данните се извличат предимно от клинични изпитвания, проведени с референтното лекарство. [49] Въпреки това, трябва да бъдат включени и резултати от PASS и периодичните актуализирани доклади за безопасност, за да се гарантира, че информацията е актуална и точна. Включването на тази информация е от решаващо значение, тъй като те предоставят допълнителни реални данни за профила на безопасност на биоподобните ЛП. Това помага да се гарантира, че всички потенциални нежелани реакции или рискове са точно отразени в КХП, предоставяйки на здравните специалисти изчерпателна и надеждна информация за предписване и мониторинг на биоподобните ЛП.

Установяването на съответствие между биоподобните ЛП е от съществено значение за гарантиране на тяхната безопасност и ефикасност, тъй като това позволява на здравните специалисти да вземат добре информирани решения относно тяхното използване. Освен това, последователността на информацията между биоподобните и референтните ЛП служи за поощряване на доверието и вдъхва увереност сред здравните специалисти и пациентите.

Изследването на рисковете, посочени в резюметата на ПУР на шестте изследвани активни вещества, не разкрива статистически значими различия. Въпреки това трябва да се отбележи, че нашият анализ разчита на ограничен набор от данни, което налага допълнителни изследвания за цялостно разбиране на рисковете, свързани с тези активни вещества. Освен това е наложително регулаторните органи да поддържат постоянна

бдителност и редовно да преразглеждат резюметата на ПУР в светлината на появяващата се информация, за да спазват стандартите за безопасност, свързани с тези ПУР. [100]

Не се наблюдават съществени разлики при важните идентифицирани и потенциални рискове на референтния и биоподобните ЛП за adalimumab. Липсват дългосрочни данни за безопасност за референтния (Humira®), както и за два биоподобни ЛП (Amgevita® и Hefiya®) при лечението на педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с улцерозен колит. [56,62,68,69,78–84]

Анализът на bevacizumab постави предизвикателства поради липса на информация за важните идентифицирани и потенциални рискове както при референтния продукт (Avastin®), така и в седем от осемте биоподобни. Сред наличните биоподобни само Zirabev® е публикувал данни относно важните идентифицирани рискове, които са били открити, както и липсваща информация. [57,70–75,77,85]

Trastuzumab отчита някои разлики в трите рискови категории. Референтното лекарство (Herceptin®) и два от биоподобните (Trazimera® и Ogivri®) са свързани с три важни идентифицирани риска: сърдечна дисфункция, реакции, свързани с приложението, и олигохидрамниоза. Освен това се съобщава, че други три биоподобни ЛП (Ontruzant®, Herzuma® и Kanjinti®) носят два допълнителни риска: хематотоксичност и белодробни нарушения. Един от биоподобните продукти (Zerceras®) има два риска, които са в съответствие с референтния продукт, като същевременно е упоменат и допълнителен риск (свръхчувствителност), който липсва при другите ЛП. Нито един от биоподобните ЛП не показва двата важни потенциални риска, свързани с референтния продукт, а именно имуногенност или свръхчувствителност и анафилаксия при субкутанно инжектиране. Освен това, краткосрочната безопасност на субкутанното приложение в сравнение с интравенозното приложение не е наблюдавана при нито един от биоподобните ЛП. При три от биоподобните лекарствени продукти (Ontruzant®, Herzuma® и Kanjinti®) са отбелязани случаи на инфекции и лекарствени грешки, докато при един от биоподобните ЛП (Zerceras®) са установени само лекарствени грешки. Няма рискове, свързани с останалите два биоподобни, а именно Trazimera® и Ogivri®. Частта с липсваща информация също показва несъответствие. Бяха идентифицирани два риска във връзка с референтния ЛП.

Първият риск се отнася до дългосрочната безопасност на субкутанната форма в сравнение с интравенозната форма. Вторият риск включва безопасността на дозата от 75 mg docetaxel в сравнение с дозата от 100 mg. Въпросният риск е идентифициран в три биоподобни ЛП, а именно Herzuma®, Kanjinti® и Trazimera®. Три от биоподобните ЛП, а именно Ontruzant®, Herzuma® и Kanjinti®, са свързани с допълнителен риск, свързан с лечението на рак на гърдата при мъжете. Не е докладвана липсваща информация за два от биоподобните ЛП, а именно Ogivri® и Zerсерас®. [50,58,63,76,86,87,119]

Следните констатации бяха установени за rituximab: Във връзка с важните идентифицирани рискове не се наблюдават разлики между референтния и биоподобните ЛП, тъй като всички ЛП имат четири идентични риска. Идентифицирани са два важни потенциални риска за референтния продукт (MabThera®): употреба извън предназначенията на субкутанната форма и грешки в начина на приложение. Един от рисковете, по-специално грешки в начина на приложение, беше открит при всеки от петте биоподобни ЛП. При четири от биоподобните ЛП (Truxima®, Riximyo®, Rixathon® и Blitzima®) са идентифицирани още три риска: злокачествени заболявания, обостряне на сърдечно-съдови заболявания и рецидиви на грануломатоза с полиангиит и микроскопичен полиангиит. При петия биоподобен ЛП, Ruxience®, са описани само два риска: грешки при прилагане и рецидиви. При липсващата информация при референтния и един от биоподобните ЛП (Ruxience®) е описан един риск, свързан с дългосрочната употреба при пациенти, диагностицирани с грануломатоза с полиангиит и микроскопичен полиангиит. При останалите биоподобни ЛП е описан и още един допълнителен риск, свързан с приложение по време на бременност и кърмене. [51,59,64,120]

Четирите важни идентифицирани риска, свързани с активното вещество infliximab, са описани както при референтния, така и при биоподобните ЛП. И петте ЛП имат един важен потенциален риск, по-специално рак на дебелото черво, а само един от биоподобните (Flixabi®) показва допълнителен риск, а именно имуногенност. Според наличната информация може да се заключи, че референтният ЛП (Remicade®), както и два от биоподобните ЛП (Flixabi® и Zessly®) нямат описани рискове при липсващата информация, а останалите два биоподобни (Remsima® и Inflectra®) са свързани с един риск, по-специално дългосрочно лечение със субкутанната форма. [52,60,65,89]

Проучването установи, че няма разлики във важните идентифицирани рискове (n=5) и важните потенциални рискове (n=4), свързани с etanercept между референтния и биоподобните ЛП. Референтният продукт е свързан с един единствен риск при липсващата информация, а именно имуногенност, докато при биоподобните няма описани рискове. [61,66,67,88]

По отношение на посочените важни рискове, има пълно съответствие на данните за четири от шестте изследвани активни вещества. Разликите, отнасящи се до едно от активните вещества, trastuzumab, са несъществени. Въпреки това, в случая с bevacizumab, наличните данни са недостатъчни за извършване на цялостно сравнение поради липсата на информация относно рисковете при повечето продукти. Недостигът на налична информация, отнасяща се до bevacizumab, поставя предизвикателства при провеждането на цялостна оценка на риска, когато се съпостави с други активни вещества. Необходими са допълнителни изследвания и събиране на данни, за да се оценят цялостно потенциалните рискове, свързани с bevacizumab. По отношение на важните потенциални рискове, свързани с три от активните вещества (adalimumab, bevacizumab и etanercept), наличните данни показват последователност, докато вариациите за останалите три вещества (trastuzumab, rituximab и etanercept) са минимални. Независимо от това, минималните диференциации между trastuzumab, rituximab и etanercept може все пак да наложат щателна оценка и наблюдение поради присъщите им рискове. Необходими са допълнителни изследвания, за да се получи по-цялостно разбиране на точните рискове, свързани с тези три активни вещества. Наблюдавани са от една до две разлики в рисковете, свързани с липсваща информация, между продуктите за пет от шестте активни вещества. Освен това, рисковете, свързани с bevacizumab, не са били адекватно посочени за повечето продукти.

Консистентността на информацията, отнасяща се до рисковете за лекарствената безопасност на референтните и биоподобните продукти, се вижда както в ЕПОД, така и в резюметата на ПУР. Това предполага, че регулаторните органи са извършили цялостна оценка на рисковете, свързани с тези активни вещества. Въпреки това е наложително да се поддържа мониторирането и да се предприемат допълнителни изследвания, за да се установи задълбоченото разбиране на потенциалните рискове, свързани с тези активни вещества.

5.3. Анализ на нежелани лекарствени реакции при селектираните биоподобни продукти

5.3.1. Сравнителен и статистически анализ на спонтанните съобщения за НЛР на съответните селектирани ЛП, публикувани в обществено-достъпния портал на EV (adrreports.eu) към 11.2022 г.

Методологията на анализа на данните от EV е описана в раздел 5. Методи. В този раздел са предоставени резултатите и обсъждането за шестте активни вещества, последвани от общ анализ на данните.

➤ Adalimumab

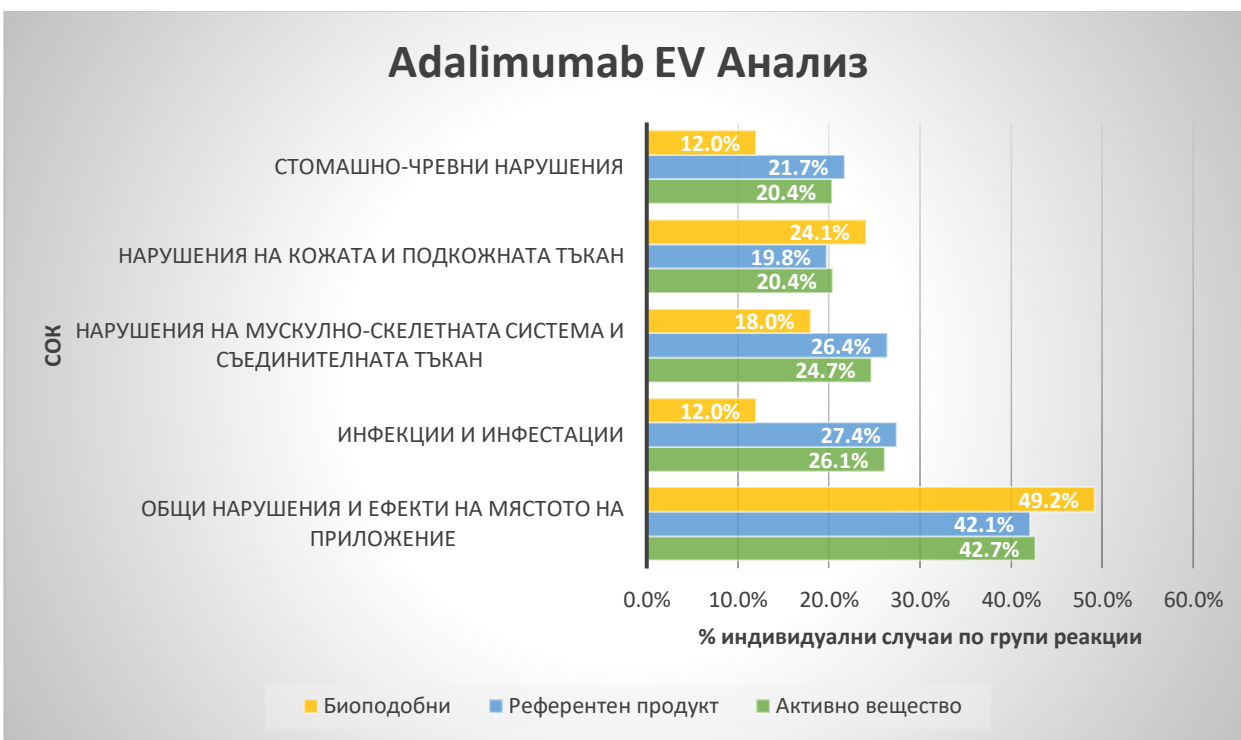
Проучването наблюдава разнообразие в общия брой на индивидуалните случаи в рамките на анализирания продукт. Активното вещество показва най-висок брой с общо 89798 случая, следвано от референтния продукт със 72772 случая и биоподобните ЛП с 8743 случая.

Фигура 22 [3] показва резултатите за петте групи реакции. За всички продукти СОК "обща нарушения и ефекти на мястото на приложение" има най-висок брой на индивидуални случаи. Референтният продукт има 42,1% от случаите в рамките на този специфичен СОК, което показва леко намаление от 0,6% в сравнение с активното вещество, при което има докладвани 42,7% от случаите. Данните, представени в това проучване, показват, че биоподобните ЛП имат 49,2% от наблюдаваните случаи в рамките на този специфичен СОК. Това бележи увеличение от 6,5% в сравнение с активното вещество, както и увеличение от 7,1% в сравнение с референтния продукт.

При СОК "инфекции и инфестации" се наблюдава, че 27,4% от индивидуалните случаи са регистрирани за референтния продукт. Това е малко увеличение от 1,3% в сравнение с докладваната честота за активното вещество, която е 26,1%. За разлика от това, биоподобните ЛП показват намаление от 14,1% и 15,4% в сравнение с активното вещество и референтния продукт, съответно. Подобни констатации могат да се наблюдават и при

СОК "нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан". Референтният продукт показва преобладание от 26,4% сред индивидуалните случаи, което показва леко увеличение от 0,3% в сравнение с активното вещество (26,1%). Биоподобните ЛП показват намаление от 6,7% и 8,4% в сравнение с активното вещество и референтния продукт, съответно. В контекста на СОК "нарушения на кожата и подкожната тъкан" се наблюдава, че референтният продукт има 19,8% от докладваните случаи, което е малко по-ниско от активното вещество, което има 20,4%. За разлика от това, биоподобните ЛП показват съответно нарастване от 3,7% и 4,3% в сравнение с активното вещество и референтния продукт. В контекста на СОК "стомашно-чревни нарушения" референтният продукт показва честота от 21,7%, което е с 1,3% повече от честотата на активното вещество от 20,4%. Биоподобните ЛП показват намаление от 8,4% и 9,7% в сравнение с активното вещество и референтния продукт, съответно.

Фигура 22. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN adalimumab от базата данни EV [3]



Забележително е, че биоподобните ЛП имат по-ниска честота в сравнение с активното вещество и референтния продукт в три от петте групи, включени в проучването, с отклонения в диапазона от -15,4% до -6,7%. Обратно, при биоподобните ЛП се докладват повече случаи в сравнение с активното вещество и референтния продукт в две от групите реакции, с отклонения в диапазона от +3,7% до +6,5%. Важно е да се отбележи, че въпреки че броят на докладваните индивидуални случаи за биоподобните ЛП е значително по-малък в сравнение с референтния продукт, наблюдаваните отклонения все още попадат в много тесни граници, вариращи от -15,4% до +6,5%. Това наблюдение подчертава сходството в докладването на неочаквани НЛР между биоподобните ЛП и референтния продукт, както и сходството по отношение на безопасността и ефективността. Това предполага, че биоподобните ЛП са сравними с референтния продукт по отношение на профилите им на безопасност и ефективност. Освен това тези констатации предоставят допълнителни доказателства за строгия процес на оценка и одобрение на биоподобните ЛП от страна на регулаторните органи, гарантиращ, че те отговарят на същите високи стандарти като референтния продукт. Относително по-ниският брой на случаите с биоподобните ЛП може да се отдаде на неотдавнашното разрешение за употреба на тези продукти, което води до ограниченото им приемане и предписване в сравнение с референтния продукт. Очаква се, че използването на биоподобни ЛП ще доведе до повишаване както на честотата на докладване, така и на броя на индивидуалните случаи през следващите години.

➤ **Bevacizumab**

Резултатите за bevacizumab са показани на Фигура 23 [3]. Анализът на данните показва, че активното вещество има докладван най-голям общ брой индивидуални случаи (n=48639), следван от референтния продукт (n=37821) и биоподобните продукти (n=707).

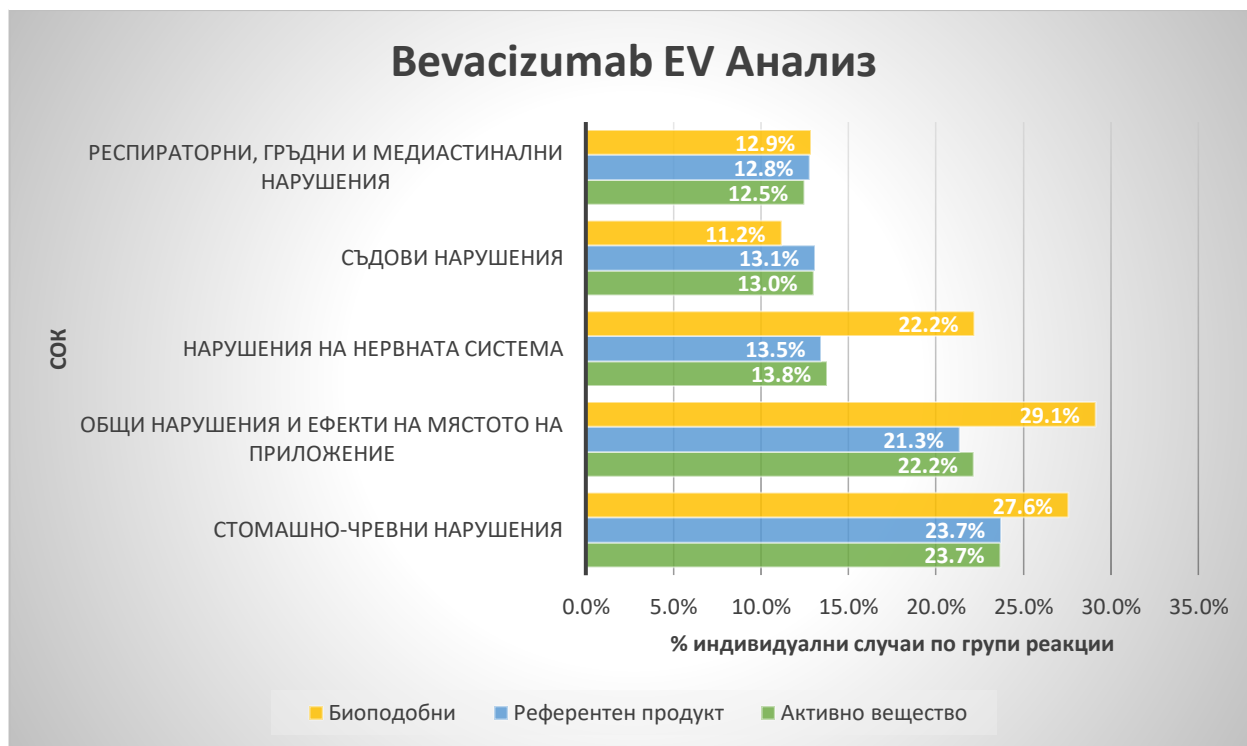
Сред всички видове продукти, СОК "стомашно-чревни нарушения" показва най-високата честота на индивидуални случаи. Забележително е, че и референтният продукт, и активното вещество показват равен процент случаи, а именно 23.7%. При сравнение на данните се забелязва, че биоподобните продукти имат с 3.9% по-висока честота на случаи в сравнение с активното вещество и референтния продукт в тази категория. При СОК "обща нарушения и условия на мястото на приложение" се наблюдава, че референтният продукт представлява 21.3% от случаите, което сочи леко намаление с 0.9% в сравнение с активното

вещество, което представлява 22.2% от случаите. Биоподобните ЛП показват с 6.9% по-висока честота на случаи в сравнение с активното вещество и с 7.8% повече в сравнение с референтния продукт по тази категория.

При СОК "нарушения на нервната система" референтният продукт показва честота на случаи от 13.5%, която е малко по-ниска от активното вещество с 13.8%. В сравнение с това, биоподобните продукти показват с 8.4% по-висока честота на случаи от активното вещество и с 8.7% повече от референтния продукт по тази категория. Относно СОК "съдови нарушения", референтният продукт показва честота на случаи от 13.1%, което е с марж от 0.1% повече от активното вещество с честота от 13.0%. Обаче биоподобните продукти показват с 1.8% по-малко случаи в сравнение с активното вещество и с 1.9% по-малко в сравнение с референтния продукт в тази категория.

В категорията "респираторни, гръдни и медиастинални нарушения" референтният продукт, и активното вещество показват честоти на случаи от 12.8% и 12.5% съответно. Биоподобните продукти показват леко увеличение с 0.4% на случаите в сравнение с активното вещество и с 0.1% повече в сравнение с референтния продукт.

Фигура 23. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN bevacizumab от базата данни EV [3]



В една от петте групи реакции биоподобните ЛП показват по-ниска честота на случаи в сравнение с активното вещество и референтния продукт, с леки отклонения от около -2%. В сравнение с това в четири групи реакции броят на наблюдаваните случаи е висок за биоподобните продукти в сравнение с активното вещество и референтния продукт, с отклонения между +0.1% и +8.7%. Данните за референтния продукт са много близки до тези за активното вещество, предимно поради по-големия обем и по-голямото сходство в броя на индивидуалните случаи. Този феномен вероятно се дължи на факта, че референтният продукт е на пазара за по-дълго време и е използван от повече пациенти. Въпреки значително по-малкия брой индивидуални случаи, докладвани за биоподобните продукти, разликите остават относително ограничени, вариращи между -1.9% и +8.7%.

Това наблюдение подчертава съответствието в докладването на спонтанни нежелани реакции за биоподобните продукти в сравнение с референтния продукт, въпреки различията във времето на пускане на пазара и практиките за предписване, които са в полза на референтния продукт и които могат да допринесат за наблюдаваните различия. Тези резултати подсказват, че строгите регулаторни процеси и системи за постмаркетингов надзор, налице за биоподобните продукти, са ефективни в откриването и мониторинга на нежелани реакции. Те също така показват, че специалистите по здравеопазване и пациентите могат да имат увереност в профилите на безопасност на биоподобните ЛП, дори в сравнение с референтния продукт, който има по-дълга история на употреба.

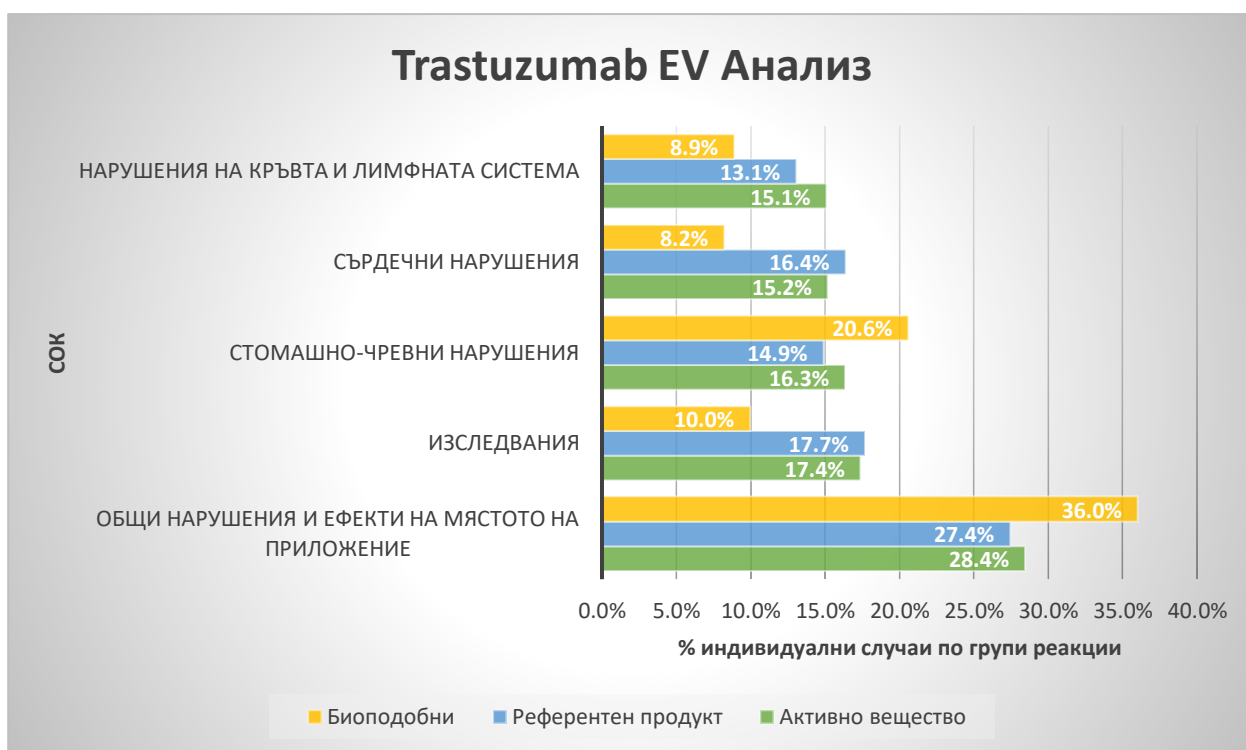
➤ **Trastuzumab**

Резултатите показват, че активното вещество е с най-голям общ брой индивидуални случаи (n=30709), следвано от референтния продукт (n=21788) и биоподобните продукти (n=1194).

На Фигура 24 [3] са изобразени следните резултати: В рамките на СОК "обща нарушения и ефекти на мястото на приложение", при референтния продукт са докладвани 27.4% от индивидуалните случаи, което означава 1.0% по-малко случаи от активното вещество (28.4%). Биоподобните ЛП, от своя страна, показват 7.6% повече случаи от активното вещество и 8.6% повече случаи от референтния продукт в тази категория. В СОК "изследвания", референтният продукт представя 17.7% от случаите, което показва 0.3% повече случаи от активното вещество (17.4%). В сравнение, биоподобните ЛП отчитат 7.4%

по-малко случаи от активното вещество и 7.7% по-малко случаи от референтния продукт. При СОК "стомашно-чревни нарушения", референтният продукт регистрира 14.9% от случаите, което представлява 1.4% по-малко случаи от активното вещество (16.3%). Биоподобните, от своя страна, имат 4.3% повече случаи от активното вещество и 5.7% повече случаи от референтния продукт. При СОК "сърдечни нарушения", при референтния продукт са докладвани 16.4% от случаите, което представлява 1.2% повече случаи от активното вещество (15.2%). Биоподобните, от своя страна, показват 7.0% по-малко случаи от активното вещество и 8.2% по-малко случаи от референтния продукт. При СОК "нарушения на кръвта и лимфната система", референтният продукт регистрира 13.1% от случаите, което представлява 2.0% по-малко случаи от активното вещество (15.1%). Биоподобните пък имат 6.2% по-малко случаи от активното вещество и 4.2% по-малко случаи от референтния продукт.

Фигура 24. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN trastuzumab от базата данни EV [3]



В три от петте групи от реакции, при биоподобните ЛП се докладват по-малко случаи от активното вещество и референтния продукт, с разлики, вариращи между -8.2% и

-4.2%. В две от групите от реакции, биоподобните показват повече случаи от активното вещество и референтния продукт, с разлики в границите на +4.3% до +8.6%.

Докато броят на случаите за референтния продукт се доближава повече до този за активното вещество, в сравнение с биоподобните, разликите остават в относително тесни граници, вариращи от -8.2% до +8.6%. Този факт демонстрира, че докладването на спонтанни НЛР при биоподобните не се различава значително от това при референтния продукт. Съчетавайки тези наблюдения, изследването подчертава консистентността в докладването на НЛР при биоподобните в сравнение с референтния продукт.

➤ **Rituximab**

Резултатите показват, че активното вещество има най-голямото количество на индивидуални случаи (n=73605), следвано от референтния продукт (n=24375) и биоподобните продукти (n=3703). Резултатите са представени на Фигура 25. [3]

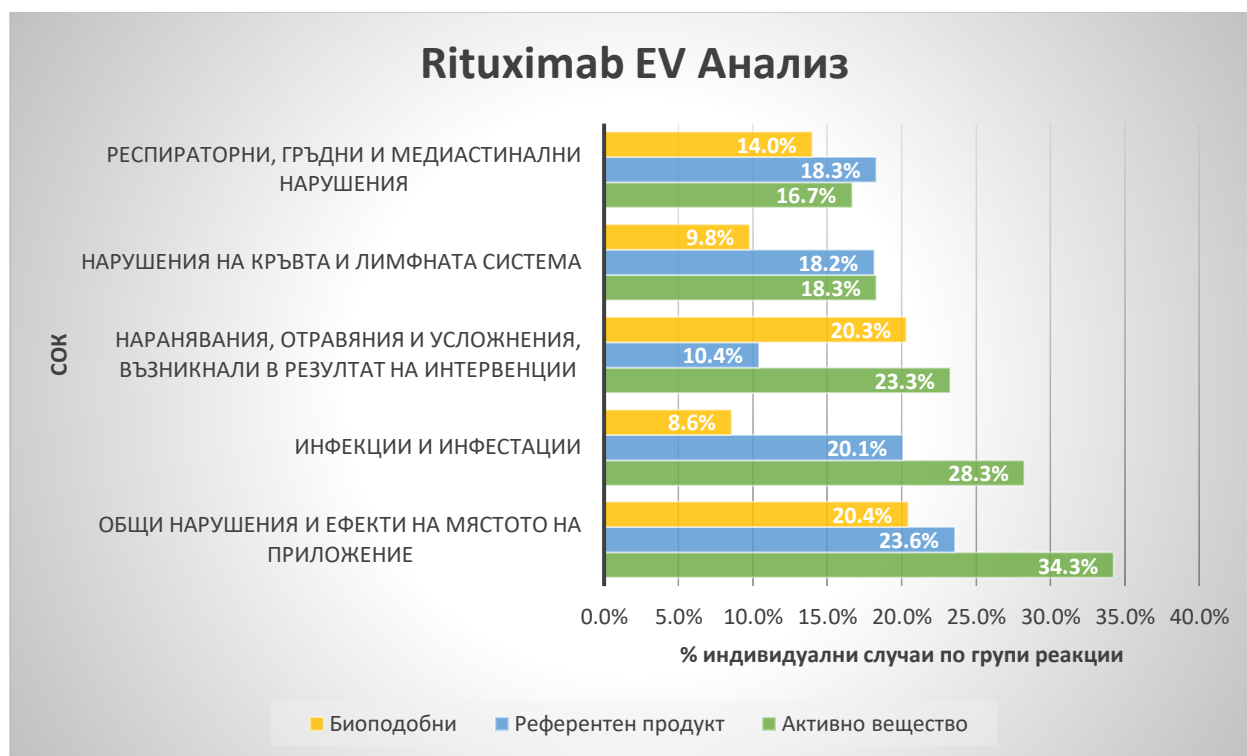
При СОК "общи нарушения и ефекти на мястото на приложение" за референтния продукт са докладвани 23.6% от случаите. Този процент представлява намаление от 10.7% в сравнение с активното вещество (34.3%). Обратно, биоподобните продукти имат намаление от 13.9% в случаите спрямо активното вещество и намаление от 3.2% в случаите спрямо референтния продукт в тази конкретна категория.

В областта на СОК "инфекции и инфестации", референтният продукт показва процент от 20.1% в докладваните случаи, което сочи намаление от 8.2% спрямо процента на активното вещество с 28.3%. Биоподобните продукти, от друга страна, имат намаление от 19.7% в докладваните случаи спрямо активното вещество и намаление от 11.5% в случаите спрямо референтния продукт.

В рамките на СОК "отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции", референтният продукт има процент на докладване от 10.4% от случаите, което представлява намаление от 12.9% спрямо процента на активното вещество с 23.3%. Биоподобните, от друга страна, имат намаление от 3.0% в случаите спрямо активното вещество и увеличение от 9.9% в случаите спрямо референтния продукт в тази конкретна категория.

Относно "нарушения на кръвта и лимфната система", референтният продукт отбелязва 18.2% от случаите, което е с 0.1% по-малко от процента на активното вещество от 18.3%. Биоподобните продукти, от друга страна, докладват намаление от 8.5% в случаите спрямо активното вещество и намаление от 8.4% в случаите спрямо референтния продукт.

Фигура 25. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN rituximab от базата данни EV [3]



При СОК „респираторни, гръдни и медиастинални нарушения“, референтният продукт има процент от 18.3% от случаите, което е с 1.6% повече от активното вещество, което има процент от 16.7%. Биоподобните, от друга страна, имат намаление от 2.7% в случаите спрямо активното вещество и намаление от 4.3% в случаите спрямо референтния продукт в тази конкретна категория.

В повечето от групите реакции биоподобните ЛП докладват по-малко случаи от активното вещество и по-малко случаи от референтния продукт. Наблюдаваните разлики варират между -19.7% и -2.7%. В рамките на една от групите реакции е наблюдавано, че случаите, свързани с биоподобните продукти, надхвърлят тези на референтния продукт с разлика от +9.9%. Въпреки че броят на случаите за референтния продукт е по-близък до

този на активното вещество в сравнение с биоподобните продукти, разликите остават в сравнително тесни граници, вариращи от -19.7% до +9.9%. Това подчертава, че докладването на спонтанни НЛР за биоподобните продукти не се различава значително от това за референтния продукт. Това подсказва, че биоподобните продукти и референтният продукт имат подобни профили на безопасност по отношение на НЛР. Все пак е важно да продължава мониторирането и докладването на НЛР, за да се гарантира безопасността на пациентите и тяхното доверие в използването на биоподобни продукти.

➤ **Infliximab**

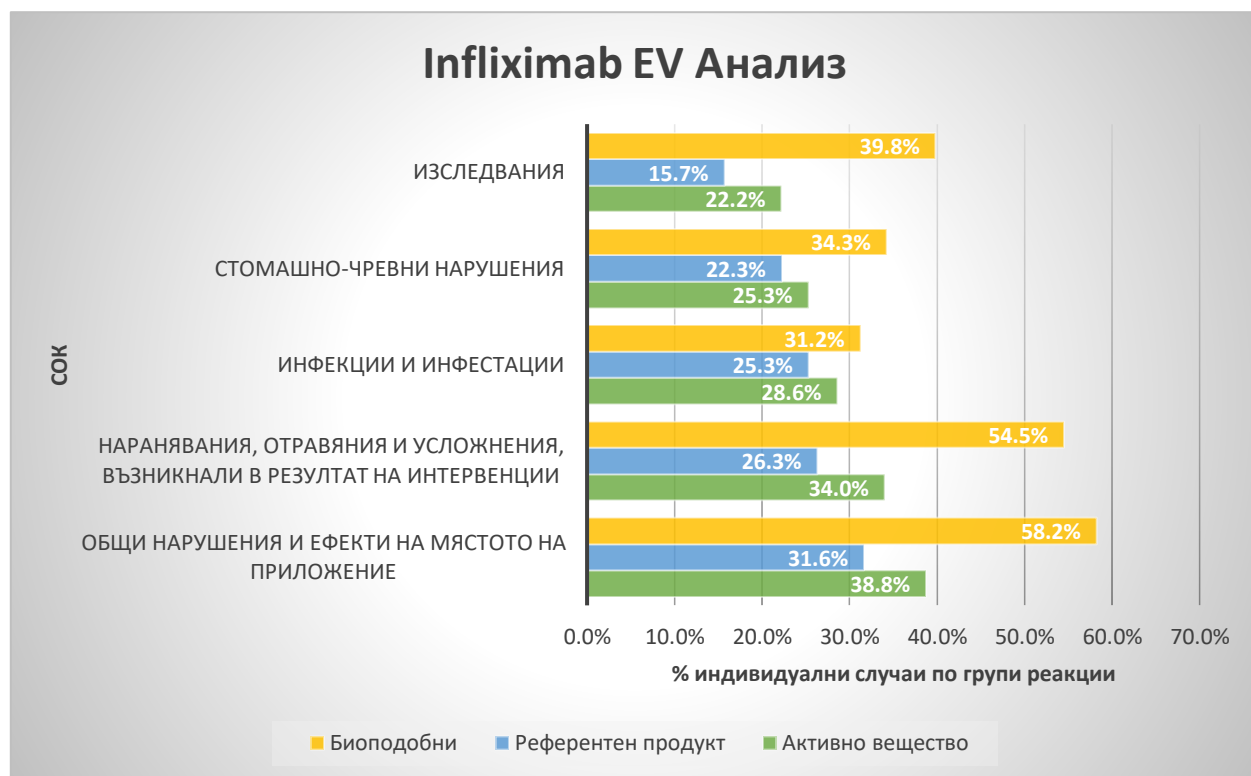
Текущият общ брой индивидуални случаи за infliximab е най-голям за активното вещество (n=117066), последван от референтния продукт (n=74459) и биоподобните продукти (n=18356).

На Фигура 26 [3] са изобразени резултатите за петте групи от реакции. В групата на СОК „общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“, референтният продукт съобщава 31.6% от случаите, което е с 7.2% по-малко в сравнение с активното вещество (38.8%). Биоподобните обаче докладват 58.2% от случаите, което представлява 19.4% повече случаи от активното вещество и 26.6% повече случаи от референтния продукт в тази група. В групата на СОК „наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции“, референтният продукт докладва 26.3% от случаите, което представлява 7.7% по-малко случаи от активното вещество (34.0%). Биоподобните, от своя страна, имат 20.5% повече случаи от активното вещество и 28.2% повече случаи от референтния продукт в тази категория. В СОК „инфекции и инфестации“, за референтния продукт са докладвани 25.3% от случаите, което представлява 3.3% по-малко случаи от активното вещество (28.6%). Биоподобните, от своя страна, отчитат 2.6% повече случаи от активното вещество и 5.9% повече случаи от референтния продукт в тази група. В групата на СОК „стомашно-чревни нарушения“, референтният продукт докладва 22.3% от случаите, което представлява 3.0% повече случаи от активното вещество (25.3%). Биоподобните, от своя страна, имат 9.0% повече случаи от активното вещество и 12.0% повече случаи от референтния продукт в тази категория. При СОК „изследвания“, референтният продукт докладва 15.7% от случаите, което представлява 6.5% по-малко случаи от активното вещество (22.2%). Биоподобните,

от своя страна, имат 17.6% повече случаи от активното вещество и 24.1% повече случаи от референтния продукт в тази категория.

В пет от петте групи на реакции, биоподобните продукти имат повече случаи от активното вещество и референтния продукт, с разлики в интервала между +2.6% и +28.2%. Данните за референтния продукт се доближават много повече до тези за активното вещество. Въпреки значително по-ниския брой индивидуални случаи при биоподобните продукти, разликите се запазват в сравнително тесни граници, вариращи между +2.6% до +28.2%. Това показва, че докладването на спонтанни НЛР при биоподобните не се различава значително от това при референтния продукт.

Фигура 26. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN infliximab от базата данни EV [3]

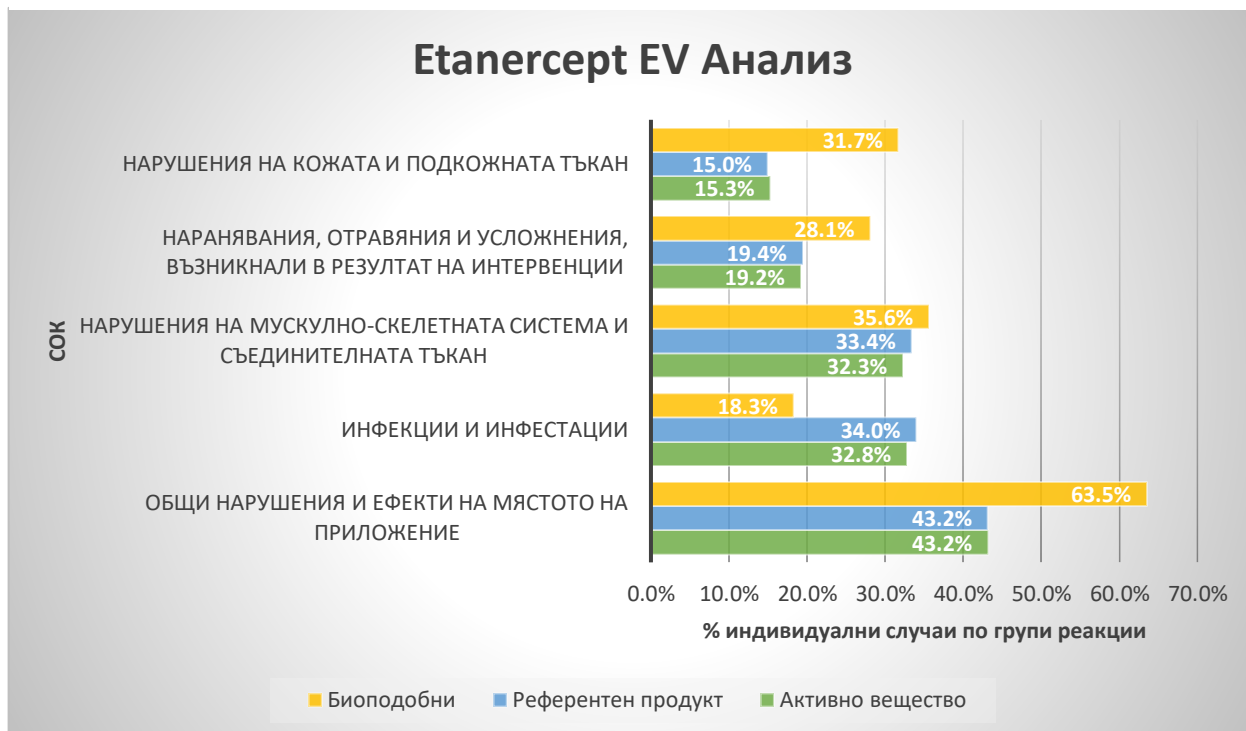


➤ Etanercept

Текущият общ брой индивидуални случаи за etanercept е най-голям за активното вещество (n=119715), последван от референтния продукт (n=106950) и биоподобните продукти (n=5993).

На Фигура 27 [3] е изобразено разпределението на индивидуалните случаи в петте групи реакции. В групата на СОК „обща нарушения и ефекти на мястото на приложение“, референтният продукт и активното вещество имат еднакъв процент случаи - 43.2%. Биоподобните продукти докладват 63.5% от случаите, което е 20.3% повече от активното вещество и референтния продукт. При СОК „инфекции и инфестации“, референтният продукт има 34.0% от случаите, което е 1.2% повече от активното вещество (32.8%). Биоподобните продукти докладват 18.3% от случаите, което е 14.5% по-малко от активното вещество и 15.7% по-малко от референтния продукт. В групата на СОК „нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан“, за референтния продукт са докладвани 33.4% от случаите, което е 1.1% повече от активното вещество (32.3%). Биоподобните продукти докладват 35.6% от случаите, което е 3.3% повече от активното вещество и 2.2% повече от референтния продукт. При СОК „наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции“, за референтния продукт са докладвани 19.4% от случаите, което е 0.2% повече от активното вещество (19.2%). При биоподобните продукти се докладват 28.1% от случаите, което е 8.9% повече от активното вещество и 8.7% повече от референтния продукт. И накрая, в групата на “нарушения на кожата и подкожната тъкан“, при референтния продукт има 15.0% от случаите, което е 0.3% по-малко от активното вещество (15.3%). Биоподобните продукти докладват 31.7% от случаите, което е 16.4% повече от активното вещество и 16.7% повече от референтния продукт.

Фигура 27. Анализ на данните за индивидуални случаи за НЛР при референтни и биоподобни продукти с INN etanercept от базата данни EV [3]



В една от петте реакции групи, биоподобните продукти имат по-малко случаи от активното вещество и референтния продукт, с разлики в интервала между -15.7% и -14.5%. В четири от реакциите групи, биоподобните продукти имат повече случаи от активното вещество и референтния продукт, като разликите варират между +2.2% и +20.3%. Както и при останалите продукти, данните за референтния продукт се доближават много повече до тези за активното вещество. Въпреки значително по-ниския брой индивидуални случаи при биоподобните продукти разликите се запазват в сравнително тесни граници, вариращи между -15.7% до +20.3%. Това показва, че докладването на спонтанни НЛР при биоподобните продукти не се различава значително от това при референтния продукт.

➤ **Общ анализ**

В рамките на настоящото проучване бяха проведени обширни анализи върху данните от доладваните спонтанни индивидуални случаи на НЛР за референтните и биоподобните ЛП на шест активни вещества с цел разглеждане на ключови аспекти на техните профили на безопасност. На основата на представените факти и данни, следва да се

подчертаят редица важни изводи, които имат съществено значение за разбирането на мониторирането на лекарствената безопасност при тези продукти.

Сравнителният анализ на докладваните случаи на НЛР показва, че за всички шест групи продукти, най-големият брой индивидуални случаи е докладван при активното вещество, последван от референтния продукт, а най-малък е броят на докладваните случаи при биоподобните ЛП. Тази тенденция може да бъде обяснена с редица фактори.

Първо, случаите, докладвани за активното вещество, обхващат цялата база данни за това вещество, включително случаите за референтния продукт и биоподобните продукти, както и тези, при които не може да се идентифицира конкретният продукт. Проблемът с проследяването при референтните и биоподобните продукти е добре известен и се подкрепя от насърчаването за докладване на точните търговски наименования и партии на продуктите заедно с НЛР.

Второ, референтните продукти са на пазара много по-дълго време, тъй като те са иновативни продукти, докато биоподобните могат да бъдат пуснати на пазара след изтичането на патента на референтните продукти. Поради тази причина, референтните продукти са предпочитани при предписване, което води до по-голям брой пациенти, използващи референтните продукти и докладването на индивидуални случаи става значително по-обширно.

След като броят на докладваните НЛР за референтните продукти се доближава до този на активното вещество, разликите между тези две групи се оказват значително по-малки.

Интересното е да се отбележи, че въпреки значителната разлика в броя на докладваните случаи за референтните и биоподобните продукти, разликите в докладването при анализирани групи реакции се намират в сравнително тесни граници. В приложение 5 са описани процентните разпределения на индивидуалните случаи с НЛР по групи реакции по СОК и разликите между биоподобните и референтните ЛП за селектираните шест активни вещества. Разпределението на броя на групите реакции по степен на разлика между биоподобните и референтните продукти е представено чрез визуализацията на Фигура 28.

Това подчертава, че мнозинството от групите реакции (70%) попадат в най-ниския интервал от 0 до $\pm 10\%$, следвани от интервала от ± 10 до $\pm 20\%$, а групите реакции с най-висока степен на разлика ($\pm 20\%$) са най-малко срещани. Най-съществените разлики се забелязват при infliximab (+20% при три от групите реакции) и etanercept (+20% при една от групите реакции).

Интегрираният анализ на докладваните индивидуални случаи на НЛР при референтните и биоподобните продукти ясно доказва, че двата типа продукти имат сходни профили на безопасност във връзка със спонтанните НЛР.

Фигура 28. Разпределение на групите реакции по СОК по интервал на разлика в броя на НЛР от съответната група реакция между референтните и биоподобните ЛП



Важно е да се посочи, че ограниченията на обществено достъпния портал не допускат подробен анализ на данните заради защитата на личните данни на пациентите, което може да ограничи по-дълбокото разбиране на данните.

Допълнителен анализ на всички налични данни е необходим, за да се постигне по-дълбоко разбиране на профилите на безопасност на референтните и биоподобните ЛП. Това може да донесе ценни научни изводи относно сравнението на профилите на безопасност на тези продукти.

В заключение, наличните резултати от анализите на данни за спонтанните докладвани НЛР за референтните и биоподобните продукти подчертават сходството в тяхната безопасност, независимо от значителната разлика в броя на докладваните случаи. Това укрепва вярата, че биоподобните продукти са ефективни и безопасни алтернативи на референтните, предоставяйки на пациентите възможност за достъп до качествено лечение, съчетано с висок стандарт на безопасност. Това е от съществено значение в съвременната система на здравеопазване, където нарастващите разходи за лекарства са от значителна загриженост. С биоподобните ЛП, предоставящи надеждна и безопасна опция, пациентите могат да получат необходимото лечение без да компрометират своето финансово благополучие. Обобщено, тези наблюдения подчертават потенциала на биоподобните ЛП за подобряване на достъпността на здравеопазване за по-широка популация.

5.3.2. Сравнителен анализ на обществено-достъпната информация по отношение на проучванията за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS) за селектираните биоподобни продукти към 11.2022 г.

Както при всяко ново лекарство, така и при биологичните и биоподобните продукти е важно да се следи тяхната безопасност в постмаркетинговата обстановка. За тази цел служат PASS. PASS се провеждат след като биологичното или биоподобното лекарство е разрешено за употреба от регулаторните агенции, за да се събере допълнителна информация за неговата безопасност.

Целта на това проучване е да прегледа текущото състояние на PASS за избраните шест активни вещества като са разгледани различните видове PASS, които се провеждат при тези вещества. Методологията на анализа е описана в раздел 5. Методи и методология.

На Фигура 29 [93] е изобразено разпределението на PASS по фази (завършени, продължаващи или планирани проучвания) за шестте активни вещества. Наблюдаваме, че adalimumab и infliximab изпъкват с най-голям брой проведени проучвания (n=23), последвани от rituximab (n=14), etanercept (n=13), и bevacizumab и trastuzumab (n=11). Въпреки разнообразието в броя на проучванията, се очертават ясни тенденции в тяхната динамика. При четирите от шестте активни вещества (adalimumab, rituximab, infliximab и

etanercept) продължаващите проучвания преобладават (съответно n=13, 9, 11, 7), последвани от завършените (съответно n=7, 3, 9, 4), докато планираните проучвания са най-малко (съответно n=3, 2, 3, 2).

Откриваме, че при другите две активни вещества, bevacizumab и trastuzumab, динамиката на проведените проучвания се различава. В този случай, завършените проучвания имат по-голям дял (съответно n=6 и 5), следвани от продължаващите (съответно n=4 и 3). Планираните проучвания са по-малко (съответно n=1 и 3).

Фигура 29. Анализ на PASS по фаза към 11.2022 г. [93]



В обобщение, наблюдаваме, че общият брой на проведените PASS за шестте активни вещества е сравнително висок. Строгото спазване на регулаторните изисквания от производителите е ясно видимо, а техните действия за провеждане на PASS допринасят за още по-надеждни и подробни данни за безопасността на референтните и биоподобните продукти. Този ангажимент към задълбочени изследвания и непрекъснат мониторинг

демонстрира отдадеността на производителите към осигуряване на безопасността на пациентите.

Чрез провеждане на тези PASS, те са в състояние да събират допълнителна информация за дългосрочните ефекти и потенциалните рискове на тези активни вещества. Това не само помага на медицинските специалисти да вземат информирани решения, но и предоставя спокойствие на пациентите, които разчитат на тези лекарства за своето благосъстояние.

На Фигура 30 [93] са предоставени резултатите от анализирането на типовете проучвания (проучвания с активно мониториране, интервенционални клинични проучвания, обсервационни проучвания, други) при шестте активни вещества. Забелязва се, че обсервационните проучвания доминират в допълнителното мониториране на безопасността при шестте активни вещества. В частност, при bevacizumab и trastuzumab се установява, че няма друг тип проведени проучвания (n=11). При другите четири активни вещества, adalimumab, rituximab, infliximab и etanercept, броят на проучванията от тип други е два за всяко активно вещество.

Фигура 30. Анализ на PASS по тип на проучването към 11.2022 г. [93]



Интересно е да отбележим, че се открива само едно интервенционално клинично изпитване при infliximab. Освен това, едно единствено проучване с активно мониториране е документирано при rituximab.

Неоспоримо е, че обзervationните проучвания са предпочитаният тип, който е най-лесен за изпълнение. Тази тенденция може да се обоснове със спецификите на пасивното мониториране на НЛР при пациентите, на които е изписан продуктът. Особено значение се придава на спазването на условията на разрешението на употреба, описани в КХП. Този метод на проучване осигурява важни данни за безопасността на продуктите след тяхното РЗУ, което представлява крайната цел на PASS.

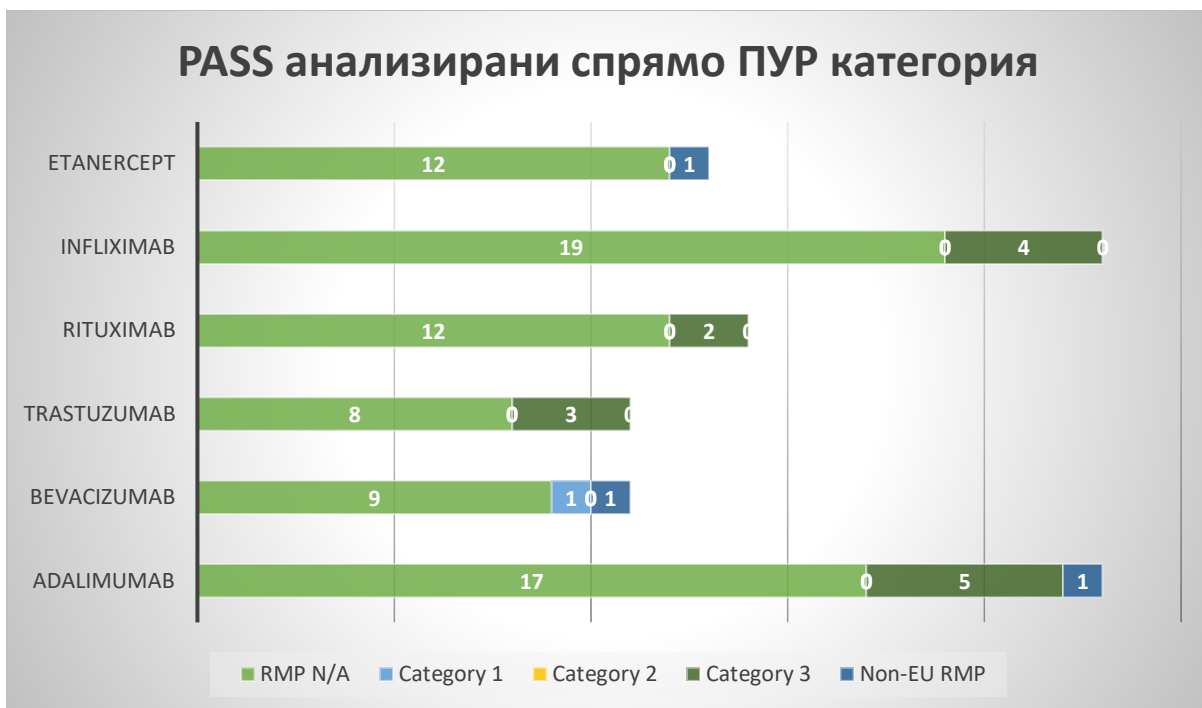
На Фигура 31 [93] са предоставени резултатите от разпределението на проучванията спрямо изискванията на ПУР. От голямо значение е фактът, че за по-голямата част от проучванията при шестте активни вещества е установено, че те нямат приложение към изискванията, предвидени в ПУР.

Анализирайки по-детайлно този въпрос, се забелязва, че при четирите активни вещества - adalimumab, trastuzumab, rituximab и infliximab, съществуват проучвания (съответно n=5, 3, 2 и 4), които се отнасят към категория 3 от ПУР. Този вид изследвания не попадат в категория 1 или 2, но се изискват като част от плана за проследяване на лекарствената безопасност на разрешените лекарствени продукти.

От особено значение е фактът, че само при bevacizumab е забелязано едно единствено изследване от категория 1 на ПУР. Този тип изследвания могат да бъдат наложени като условие за маркетинговото разрешение, тъй като те са ключови за профила полза/риск на продукта.

Не на последно място, бяха открити три проучвания (съответно при adalimumab, bevacizumab и etanercept), които не са свързани с плановете за управление на риска в ЕС, а са проведени извън територията на ЕС. Този факт отразява интереса и важността на изследванията и извън границите на ЕС, което подчертава глобалния аспект на научните усилия за допълнително мониториране на безопасността на биологичните продукти и техните биоподобни аналози.

Фигура 31. Анализ на PASS по категория от ПУР към 11.2022 г. [93]



6. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

6.1. Изводи

Проучването на профилите на безопасност на биоподобните ЛП в сравнение с техните референтни продукти в рамките на ЕС осигурява значителна информация за регулаторната рамка и последиците за общественото здраве. То играе решаваща роля за гарантиране на качеството, ефикасността и безопасността на биоподобните ЛП, преди и след разрешението им за употреба в ЕС. Освен това, разбирането на профилите на безопасност на биоподобните ЛП помага на медицинските специалисти да вземат информирани решения при предписването на тези продукти на пациентите.

Настоящият дисертационен труд разяснява множество важни констатации, които отразяват съвременното състояние на развитието и регулацията на биоподобните ЛП в рамките на ЕС.

- **Добре установена законодателна рамка:** Един от ключовите изводи на този труд е наложената регулаторна рамка, която ефективно регулира биоподобните в рамките на ЕС. В хода на времето регулаторните органи усърдно са създали добре дефинирана и всеобхватна законодателна рамка за развитието и разрешаването за употреба на биоподобни, която подлежи на непрекъснато развитие и усъвършенстване, с цел да се гарантира, че производителите на биоподобни ЛП спазват строги критерии за безопасност и ефикасност.

- **Нарастващ интерес и степен на разрешение за употреба:** Нарастващото ниво на интерес към биоподобните ЛП в рамките на ЕС служи като доказателство за ефективността на регулаторната рамка. Увеличаващият се брой на разрешения за употреба на биоподобни през последните години (над 52 ЛП са получили разрешение за употреба от 2017 г. насам) служи като ясно доказателство за активното преследване на развитието на биоподобни от производителите.

- Този нарастващ интерес и темп на разрешение за употреба подчертават доверието в способността на регулаторната рамка да гарантира безопасността и

ефикасността на тези ЛП. Непрекъснатото развитие и усъвършенстване на тази регулаторна рамка демонстрират ангажираността към поддържане на актуалност с напредъка в биотехнологиите и гарантиране, че пациентите имат достъп до висококачествени и достъпни терапевтични опции. Споменатата тенденция е похвална, тъй като насърчава както конкуренцията, така и достъпността във фармацевтичната индустрия и на пазара има вече над 70 биоподобни ЛП.

- **Липса на ЛП с прекратено РЗУ заради опасения относно безопасността:** В рамките на разглеждания период от 04.2006 г. до 11.2022 г. 15 биоподобни продукта не са били разрешени за употреба, а на 2 е отнето РЗУ. Едно от забележителните наблюдения е липсата на биоподобни ЛП, които са били предмет на отхвърлени заявления за РЗУ или изтегляне от пазара поради опасения за безопасност. Това твърдение подчертава ангажираността на ЕС към осигуряване на защитата на благосъстоянието на пациентите. Внедряването на строги процедури за оценка и наблюдение демонстрира ефективност при гарантиране, че биоподобните ЛП отговарят на необходимите стандарти за безопасност и ефикасност. Тези мерки също така насърчават конкуренцията и иновациите на пазара на биоподобни ЛП, което води до достъпни възможности за лечение за пациентите. Освен това ангажиментът на ЕС към прозрачността и споделянето на информация допълнително повишава доверието в безопасността и ефикасността на биоподобните ЛП сред медицинските специалисти и пациентите.

- **Равнопоставеност при допълнителното мониториране на биоподобните ЛП:** Използването на същите методи за допълнително мониториране на лекарствената безопасност на биоподобните ЛП, както за референтните продукти, показва ангажираност към следенето им след РЗУ и намаляване на рисковете от вреда. Струва си да се спомене, че към момента на проучването повече биоподобни ЛП (n=40) са подложени на допълнително мониториране в сравнение с референтните продукти (n=1). Това твърдение подчертава ангажираността на ЕС към провеждане на цялостни оценки на безопасността на тези продукти на всеки етап от тяхното съществуване.

- **Предизвикателства пред постигането на прозрачност и необходимостта от подобрения:** Въпреки че беше постигнат забележителен напредък в укрепването на безопасността на биоподобните ЛП, продължават да съществуват предизвикателства,

свързани с прозрачността и разбираемостта на публично достъпната информация. Наличието на цялостни и разбираеми данни за безопасността, отнасящи се както за референтните, така и за биоподобните продукти, е от решаващо значение за улесняване на вземането на информирани решения от страна на медицинските специалисти и пациентите. Без достъп до прозрачни и лесни за разбиране данни за безопасността, медицинските специалисти може да срещнат трудности при уверено предписване на биоподобни ЛП на своите пациенти.

- Освен това лекари и пациентите може да се колебаят да преминат от референтни към биоподобни продукти без ясна информация за техните профили на безопасност. Следователно повишаването на прозрачността в разкриването на данни за безопасността е наложително за насърчаване на доверието в използването на биоподобни ЛП в рамките на здравната общност. Наложително е ЕС да продължи усилията си, насочени към подобряване на достъпността и разбираемостта на информацията, свързана с безопасността.

- **Стандартизиране на информацията за безопасността:** Анализите на настоящия труд показваха, че няма значителни разлики в информацията за безопасността, представена в ЕПОД и ПУР за избраните INN между референтните и биоподобните продукти. Резултатите предполагат, че регулаторните органи приоритизират последователността и съгласуваността на информацията, свързана с безопасността, както за референтните, така и за биоподобните продукти. Това се потвърждава и от предстоящите промени в законодателството, според които изискването за ПУР за биоподобни ЛП ще отпадне.

- **Прилики в стандартите за докладване на индивидуални случаи за НЛР:** Наблюдавани са минимални различия в докладването на индивидуални случаи на НЛР към EV както за референтните, така и за биоподобните лекарства. По-голямата част от групите реакции показват незначителни отклонения, попадащи в диапазона от 0 до 10%. Това означава, че и двете категории продукти се придържат към сравними строги критерии по отношение на разкриването на информация за безопасността. Тази последователност в стандартите за докладване позволява на медицинските специалисти и регулаторните органи да оценят точно профилите на безопасност както на референтните, така и на биоподобните лекарства. Също така гарантира, че пациентите

получават надеждна и изчерпателна информация за потенциалните нежелани реакции, което им позволява да вземат добре информирани решения относно избора си на лечение.

- **Акцент върху PASS:** Дисертационният труд подчерта проактивната позиция, заета от ПРУ при създаването на строги PASS за гарантиране на постоянната безопасност на референтните и биоподобните продукти. Общо 95 PASS са регистрирани в регистъра за анализирани продукти към 11.2022 г. Споменатите проучвания използват предимно обзervationна методология, като се поставя значителен акцент върху ангажираността към непрекъснато наблюдение на безопасността в продължителен период от време. Този подход позволява идентифицирането на различни потенциални опасения за безопасността, които могат да възникнат, след като лекарството е разрешено за употреба. Чрез внимателно наблюдение на безопасността на референтните и биоподобните продукти, ПРУ могат да предоставят на медицинските специалисти и пациентите точна и актуална информация, която да подкрепи вземането на информирани решения относно избора на лекарства. Освен това обзervationната методология, използвана в тези изследвания, помага за събирането на реални данни и оценка на дългосрочния профил на безопасност на лекарствата в разнообразна популация от пациенти.

Накратко, цялостният преглед на профилите на безопасност на биоподобните продукти в ЕС разяснява регулаторна рамка, която поставя на първо място защитата на благосъстоянието на пациентите, като същевременно насърчава конкуренцията и подобрява достъпността чрез използването на биоподобни продукти. Резултатите подчертават ангажираността на ЕС към подобряване на регулаторните процедури, насърчаване на прозрачността и гарантиране на безопасността и ефикасността на биоподобните продукти като жизнеспособен терапевтичен избор за пациенти, нуждаещи се от животоспасяващи терапии. Настоящият труд осигурява значителен принос към текущия дискурс относно разработването и регулирането на биоподобни продукти, като в крайна сметка носи ползи за здравните системи и пациентите в целия ЕС.

6.2. Препоръки

Прегледът и сравнението на биоподобните продукти с техните съответни референтни продукти доведоха до значителни открития, които могат да дадат насоки на различните заинтересовани страни, участващи във вземането на решения в областта на здравеопазването. Следните препоръки са предназначени да подобрят използването на биоподобните продукти, да защитят благосъстоянието на пациентите и да насърчат добре информирани решения относно възможностите за лечение:

1. Към ЕМА и националните компетентни органи:

- **Подобряване и опростяване на законодателната рамка:** От съществено значение е да се продължат усилията за подобряване и опростяване на законодателната рамка, свързана с биоподобните продукти. Улесняването на процеса на одобрение чрез опростяване и оптимизиране на процесите и правилата има потенциала да стимулира повече фармацевтични компании да се занимават с разработването на биоподобни продукти.

- **Насърчаване на глобалната хармонизация:** Налице е необходимостта от международно сътрудничество и хармонизиране на правилата и мерките, свързани с биоподобните продукти в световен план. Изпълнението на една обща стратегия може ефективно да намали регулаторните пречки, пред които са изправени производителите, като по този начин се опрости процесът на въвеждане на биоподобни продукти на пазара.

- **Подобряване на общата прозрачност:** Повишаване на нивото на прозрачност на информацията, свързана с безопасността, както за референтните, така и за биоподобните продукти. От съществено значение е да се гарантира, че на медицинските специалисти и пациентите се предоставя лесно разбираема и недвусмислена информация чрез информационните ръководства и други видове материали, която да улеснява процеса на вземане на информирани решения.

- **Прозрачност в EudraVigilance:** Целта е да се подобри прозрачността и разбираемостта на информацията, която се предоставя на уебсайта на EudraVigilance. Предоставянето на удобен за потребителя интерфейс, който предлага лесно достъпни данни за безопасността, има потенциала да повиши способността на заинтересованите страни в

областта на здравеопазването да наблюдават и оценяват адекватно профилите на безопасност на референтните и биоподобните продукти.

- **Редовни актуализации за безопасността:** Препоръчва се МЗ и ИАЛ да предоставят последователно на медицинските специалисти и пациентите редовни актуализации за безопасността. Това може да се осъществи чрез предоставянето на кратки обзори на съобщенията за нежелани събития, промени в профилите на безопасността и всякакви мерки, предприети за намаляване на опасенията за безопасността при биоподобните.

- **Насърчаване на взаимозаменяемостта:** Продължение на усилията за насърчаване на взаимозаменяемостта между референтните и биоподобните продукти.

2. Към здравно-осигурителните фондове:

- **Оценка и включване на биоподобни продукти:** От съществено значение е да се продължи с оценката и включването на биоподобни продукти като равностойни алтернативи в рамките на здравното осигуряване. Установяването на равностойно възстановяване на разходите за биоподобни продукти, в съответствие с референтните продукти, има потенциала да разшири обхвата на наличните възможности за лечение и да насърчи разработването на рентабилни здравни интервенции.

3. Към притежателите на разрешения за употреба:

- **Напредък на проучванията с реални данни:** Насърчаването и финансовата подкрепа за изследвания, които използват данни от реалния свят за сравняване на безопасността и ефикасността на биоподобните и референтните ЛП. Тези данни имат потенциала да предложат значителна представа за ефикасността и безопасността на биологичните продукти при различни популации пациенти и клинични контексти.

- **Разширени данни за безопасността:** Насърчаване на внедряването на цялостни оценки на безопасността за биоподобни продукти от страна на производителите, обхващащи удължени периоди на проучване. Тези проучвания имат потенциала да

предоставят ценни данни относно дългосрочните профили на безопасност на биоподобните продукти, като по този начин повишат нивото на доверие в тяхното използване.

- **Подобряване на обучението на медицинските специалисти:** Внедряване на приобщаващи образователни инициативи, насочени към медицинските специалисти, включително лекари, медицински сестри и фармацевти, с цел повишаване на познанията им за биоподобните продукти, включително техните профили на безопасност и тънкостите на процедурите за взаимозаменяемост.

- **Образование на пациентите:** Създаване на образователни материали и кампании с пациентски центриран подход за разпространение на информацията относно биоподобните продукти, включително техния профил на безопасност и потенциалните предимства, свързани с тяхното използване. Това има потенциала да даде възможност на пациентите да вземат добре информирани решения относно лечението си.

- **Застъпничество за пациентите:** Застъпничеството за пациентите включва сътрудничество с групи за подкрепа на пациентите и организации за застъпничество за повишаване на знанията за биоподобните продукти и предлагане на помощ на пациентите, които обмислят да използват тези терапии.

4. Към предписващите лекари:

- **Придобиване на познания за биоподобните продукти:** Предписващите лекари се насърчават да придобият проактивно познания за обхвата на биоподобните продукти, които вече са достъпни, както и за съответната информация за безопасността на тези продукти. От съществено значение е лекарите да се ангажират активно в придобиването на познания за биоподобните продукти, за да могат да предписват тези лекарства с увереност, гарантирайки тяхната пригодност за задоволяване на здравните нужди на своите пациенти. Образователните и обучителните програми имат потенциала да улеснят този процес.

5. Към пациентите:

- **Насърчаване към активно участие:** Пациентите се окуражават в придобиването на знания за различните възможности за лечение, включително биоподобните продукти. Те трябва да участват активно в диалозите с техните лекари относно предписаните им курсове на лечение. Воденето на добре информирани диалози между пациентите и лекарите има потенциала да доведе до решения за лечение, които са по-добре съобразени и подходящи за специфичните нужди на индивидуалния пациент.

Тези насоки подчертават значението на насърчаването на безопасното и достъпно използване на биоподобните продукти и необходимостта от съвместни усилия, включващи регулаторните органи, здравно-осигурителните фондове, фармацевтичните компании, лекарите и пациентите. Чрез съвместни усилия, насочени към подобряване на регулаторните процеси, насърчаване на прозрачността и осигуряване на пациентите и медицинските специалисти с цялостни познания, екосистемата на здравните услуги може ефективно да използва потенциала на биоподобните продукти. Това използване на биоподобните продукти може да доведе до разширяване на възможностите за лечение, повишена достъпност и запазване на строги стандарти относно безопасността и ефикасността. Тези инициативи са в съответствие с променящия се пейзаж на биофармацевтичните продукти и усилията за постигане на по-добри резултати в областта на здравеопазването за цялото население.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появата на биоподобните продукти доведе до значителни трансформации в областта на биотехнологиите и напредналата медицинска помощ. Използването на сложни биологични лекарства представлява значителна възможност за подобряване на достъпа на пациентите до жизненоважни терапии, като същевременно оказва положително влияние върху дългосрочната жизнеспособност на здравните системи. Независимо от това, внедряването на биоподобните продукти се сблъсква с някои препятствия, особено по отношение на гарантирането на тяхната безопасност и изграждането на доверие сред медицинските специалисти и пациентите.

Едно от основните предизвикателства при внедряването на биоподобните продукти е гарантирането на тяхната безопасност и ефикасност. За разлика от генеричните лекарства, които са точни копия на своите референтни продукти, биоподобните продукти са в голяма степен сходни, но не идентични с оригиналния биологичен продукт. Това изисква строги тестове и регулаторен надзор, за да се гарантира, че те имат сравними клинични резултати и не представляват допълнителни рискове за пациентите. Освен това, образованието на медицинските специалисти и пациентите относно ползите и потенциалните рискове от биоподобните продукти е от решаващо значение за изграждането на доверие и насърчаването на тяхното широко разпространение.

Този дисертационен труд предприе подробно изследване, навлизайки в сложната област на биоподобните продукти, тяхната регулаторна рамка и най-вече техните профили на безопасност.

Основната цел на нашето начинание беше да установим връзка между теоретичните основи на безопасността на биоподобните продукти и практичните предизвикателства, с които се сблъскват пациентите, медицинските специалисти и регулаторните органи.

Достигайки до кулминацията на това начинание, става очевидно, че нашето проучване доведе до важни разкрития и теоретични постижения, които имат съществени последици за сферата на биофармацевтичните продукти, регулаторната наука и предоставянето на грижи, ориентирани към пациента.

Тези анализи и резултати имат потенциала да оформят бъдещите политики и насоки за безопасността на биоподобните продукти, като гарантират, че пациентите получават най-високия стандарт на грижа. Освен това те подчертават важността на сътрудничеството между заинтересованите страни, за да се справят с практическите предизвикателства, пред които са изправени при внедряването на биоподобните продукти в здравните системи по целия свят.

Изследването ни беше изградено върху цялостен преглед на регулаторната рамка за биоподобните продукти в ЕС от 2005 г. насам. Значението на тези анализи и резултати е да повишават теоретичното ни разбиране за процесите на оценка и одобрение на биоподобните продукти. Всеобхватният анализ на биоподобните продукти, които са одобрени, отхвърлени или изтеглени от 04.2006 г. до 11.2022 г., както и статуса на допълнително мониториране показаха различни тенденции, които ще информират предстоящите регулаторни решения.

Дисертацията предостави теоретични перспективи относно сложността и предизвикателствата пред оценката на биоподобните продукти, които имат значителна стойност в динамичната биофармацевтична област. Освен това дисертацията подчертава важността на непрекъснатите изследвания и разработки в областта на биоподобните продукти, за да се гарантира тяхната безопасност и ефикасност. Тези знания ще бъдат от решаващо значение за оформянето на бъдещите регулаторни рамки и насоки за одобрение на биоподобните продукти, което в крайна сметка ще бъде от полза за пациентите и здравните системи по целия свят.

Мониторирането на лекарствената безопасност, което е основен аспект от осигуряването на безопасността на пациентите, е област, в която нашите изследвания постигнаха значителен напредък в подобряването на теоретичните рамки. Чрез внимателно разглеждане на информацията в ЕПОД, ПУР, НЛР, регистрирани в EV и PASS беше възможно да се разберат по-добре профилите на безопасност на биоподобните продукти. Нашите изследвания също така подчертаха важността на реалните данни за оценка на безопасността и ефективността на лекарствата, което води до по-информирано вземане на решения от страна на медицинските специалисти и регулаторните органи. Чрез непрекъснатото усъвършенстване на мониторирането на лекарствената безопасност, ние се

стремим да допринесем за цялостното подобряване на грижите за пациентите и напредъка на световните здравни системи.

Концепцията за безопасност и прозрачност, ориентирана към пациента, е критичен аспект от предоставянето на здравни грижи. Тя подчертава необходимостта от приоритетно отношение към благосъстоянието на пациентите и включването им в процесите на вземане на решения. Дисертационният труд подчертава теоретичната необходимост от повишена прозрачност на данните за безопасността. За да се повиши доверието на пациентите, е от съществено значение както медицинските специалисти, така и пациентите да бъдат снабдявани с лесно достъпна, разбираема и прозрачна информация за безопасността на биоподобните продукти и референтните продукти.

Тази прозрачност може да помогне на пациентите да вземат информирани решения относно техните възможности за лечение и да разберат потенциалните рискове и ползи, свързани с различните лекарства. Освен това, като се гарантира, че данните за безопасността са лесно достъпни и разбираеми, медицинските специалисти могат по-добре да идентифицират всякакви потенциални проблеми или нежелани събития и да предприемат подходящи мерки за тяхното намаляване, което в крайна сметка подобрява резултатите за пациентите.

Процесът на завършване на тази дисертация беше както поучителен, така и трансформиращ, като ефективно интегрира академичните основи с практическото приложение. Въпреки това е необходимо да се отбележи, че това не е окончателен резултат, а по-скоро значително постижение в непрекъснатото преследване на постигане на най-високите стандарти за безопасност на биоподобните продукти. Теоретичните прозрения и приноси, представени в това изследване, изискват практическо прилагане. В преследване на тази цел ние предоставяме поредица от препоръки, които са извлечени от нашите теоретични открития и насочват пътя към прогрес. Освен това е от решаващо значение да се инвестира в цялостни програми за обучение за медицински специалисти, за да се повишат техните разбиране и използване на биоподобни продукти, което в крайна сметка подобрява достъпността на пациентите.

В обобщение, нашето изследване на безопасността на биоподобните продукти хвърли светлина върху посоката, която трябва да се поеме в бъдеще. Теоретичните основи,

които бяха установени, се простират отвъд рамките на тази дисертация и имат практическо значение за вземането на решения в реалния свят, с потенциални последици за множество хора.

Чрез придобиването на нови знания ние постепенно се приближаваме към среда за биоподобните продукти, която се характеризира с повишена безопасност, подобрена достъпност и по-голям фокус върху нуждите на пациентите.

В светлината на непрекъснатите развития в биофармацевтичната област е важно да запазим ангажираността си за постигане на най-високите стандарти за безопасност на биоподобните продукти. Този ангажимент е от решаващо значение за ефективните терапевтични опции на пациентите, ефективността на здравните системи и общото благосъстояние на обществото.

8. ПРИНОСИ

8.1. Научно-теоретични приноси

- Развитие на регулаторната рамка: Дисертационният труд предоставя теоретично разбиране за динамичното развитие на регулаторната рамка за биоподобните продукти в ЕС и България от 2005 г. насам. Това допринася за теоретичните основи на регулаторната наука, като хвърля светлина върху непрекъснатото усъвършенстване на насоките, стандартите и практиките в областта на разрешаването на лекарствата в ЕС.

- Анализ на жизнения цикъл на биоподобните продукти: Изследването предлага нов теоретичен принос, като провежда обширен анализ на одобрени, отхвърлени и изтеглени биоподобни продукти от 04.2006 г. до 11.2022 г. Тази теоретична рамка даде възможност да се разбере и анализира целия жизнен цикъл на биоподобните продукти, включително причините за одобрения, отхвърляния и изтегляния, които имат пряко отношение при прилагането им при пациенти.

- По отношение на сравнителния анализ на регулаторните документи дисертационният труд е пионер в теоретичния подход, като извършва цялостно сравнение на ЕПОД и резюмета на ПУР на избраните активни вещества към 11.2022 г. Това сравнение анализира непрекъснатото подобряване на регулаторната рамка, като подчертава съответствието при референтните и биоподобните ЛП.

- Анализ на докладването на подозирани НЛР: Теоретичният принос на обширен сравнителен анализ на НЛР, докладвани до EV за избраните активни вещества към 11.2022 г., е фундаментален, тъй като доказва сходство в докладването на видовете НЛР и в количествено отношение. Тази теоретична рамка задълбочава разбирането за методологиите на фармакологичната бдителност и подчертава приликите и разликите при докладването на НЛР при референтните и биоподобните ЛП, което може да даде свобода на лекарите при тяхното прилагане.

- PASS и допълнително мониториране: Дисертацията разширява теоретичното разбиране за PASS, като провежда цялостен анализ на тези проучвания и продукти под

допълнително наблюдение към 11.2022 г. Този принос подчертава ключовата роля на постмаркетинговите проучвания за оценка на дългосрочната безопасност на биоподобните продукти и техните референтни продукти, за да има гаранция при прилагането им от медицинския персонал и след като бъдат пуснати на пазара.

8.2. Научно-приложни приноси

- Изследванията в настоящия дисертационен труд подчертават нуждата от подобряване на прозрачността на обществената информация относно безопасността на референтните и биоподобните продукти. Този принос подчертава значението на достъпна и разбираема информация за безопасността за медицинските специалисти и пациентите.

- Трудът предоставя на регулаторните органи и заинтересованите страни в индустрията солидна основа за вземане на информирани решения относно безопасността на биоподобните продукти.

- Използвайки данни от реалния свят, дисертацията предлага подход за оценка на профилите на безопасност на биоподобните и референтните продукти в действителната клинична практика. Това може да даде допълнителни идеи и насоки за последващо проучване на профилите на безопасност на биоподобните ЛП.

8.3. Приноси с потвърдителен характер

- Дисертационният труд предостави анализ и данни за сравнимостта на профилите на безопасност на избраните биоподобни ЛП с тези на съответните им референтни ЛП. Този анализ служи като база за окуражаване на взаимозаменяемостта между референтни и биоподобни ЛП, която също така беше насърчена от ЕМА и НМА чрез тяхното съвместно становище от 2023 г.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Списък на биоподобните ЛП, разрешени за употреба в ЕС от 04.2006 г. до 11.2022 г.

International Nonproprietary Name (INN)	Търговско наименование	Референтен (Р)/Биоподобен (Б)	Допълнително мониториране	Притежател на разрешение за употреба (ПРУ)	Дата на разрешение за употреба от ЕМА
Adalimumab	Humira®	Р	Не	AbbVie	08.09.2003
	Amgevta®	Б	Не	Amgen	21.03.2017
	Imraldi®	Б	Не	Samsung Bioepis	24.08.2017
	Hyrimoz®	Б	Да	Sandoz	26.07.2018
	Hefiya®	Б	Да	Sandoz	26.07.2018
	Hulio®	Б	Да	Viartis	17.09.2018
	Idacio®	Б	Да	Fresenius Kabi	02.04.2019
	Amsparity®	Б	Да	Pfizer	13.02.2020
	Yufsuma®	Б	Не	Celltrion	11.02.2021
	Libmyris®	Б	Не	Stada	12.11.2021
Hukyndra®	Б	Не	Stada	15.11.2021	
Bevacizumab	Avastin®	Р	Не	Roche	12.01.2005
	Mvasi®	Б	Да	Amgen	15.01.2018
	Zirabev®	Б	Да	Pfizer	14.02.2019
	Aybintio®	Б	Да	Samsung Bioepis	19.08.2020
	Onbevzi®	Б	Да	Samsung Bioepis	11.01.2021
	AlymSYS®	Б	Да	Mabxience Research	26.03.2021
	Oyavas®	Б	Да	Stada	26.03.2021

	Abevmy®	Б	Да	Mylan	21.04.2021
	Vegzelma®	Б	Да	Celltrion	17.08.2022
Enoxaparin Sodium					
	Inhixa®	Б	He	Techdow Pharma	15.09.2016
Epoetin Alfa					
	Epoetin Alfa Hexal®	Б	He	Hexal	27.08.2007
	Abseamed®	Б	He	Medice Arzneimittel Pütter	27.08.2007
	Binocrit®	Б	He	Sandoz	28.08.2007
Epoetin Zeta					
	Silapo®	Б	He	Stada	18.12.2007
	Retacrit®	Б	He	Pfizer	18.12.2007
Etanercept					
	Enbrel®	Р	He	Pfizer	02.02.2000
	Benepali®	Б	He	Samsung Bioepis	13.01.2016
	Erelzi®	Б	Да	Sandoz	23.06.2017
	Nepexto®	Б	Да	Mylan	20.05.2020
Filgrastim					
	Ratiograstim®	Б	He	Ratiopharm	15.09.2008
	Tevagrastim®	Б	He	Teva	15.09.2008
	Filgrastim Hexal®	Б	He	Hexal	06.02.2009
	Zarzio®	Б	He	Sandoz	06.02.2009
	Nivestim®	Б	He	Pfizer	07.06.2010
	Grastofil®	Б	He	Accord Healthcare	17.10.2013
	Accofil®	Б	He	Accord Healthcare	17.09.2014

Follitropin Alfa	GONAL-f®	P	He	Merck	20.10.1995
	Ovaleap®	Б	He	Theramex	27.09.2013
	Bemfola®	Б	He	Gedeon Richter	26.03.2014
Infliximab	Remicade®	P	He	Janssen Biologics	13.08.1999
	Remsima®	Б	He	Celltrion	10.09.2013
	Inflectra®	Б	He	Pfizer	10.09.2013
	Flixabi®	Б	He	Samsung Bioepis	26.05.2016
	Zessly®	Б	Да	Sandoz	18.05.2018
Insulin Aspart	NovoRapid®	P	He	NovoNordisk	07.09.1999
	NovoMix®	P	He	NovoNordisk	01.08.2000
	Fiasp®	P	He	NovoNordisk	09.01.2017
	Insulin aspart Sanofi®	Б	He	Sanofi-aventis groupe	25.06.2020
	Kirsty®	Б	Да	Mylan	05.02.2021
	Truvelog Mix 30®	Б	Да	Sanofi-aventis groupe	25.04.2022
Insulin Glargine	Lantus®	P	He	Sanofi-aventis	09.06.2000
	Toujeo®	P	He	Sanofi-aventis	26.06.2000
	Abasaglar®	Б	He	Eli Lilly	09.09.2014
	Semglee®	Б	Да	Viatrix	23.03.2018
Insulin Human	Protaphane®	P	He	Novo Nordisk	07.10.2002
	Actraphane®	P	He	Novo Nordisk	07.10.2002
	Mixtard®	P	He	Novo Nordisk	07.10.2002
	Insulatard®	P	He	Novo Nordisk	07.10.2002

	Inprezia®	Б	Да	Baxter Holding	25.04.2022
Insulin Lispro	Humalog®	P	He	Eli Lilly	30.04.1996
	Liprolog®	P	He	Eli Lilly	01.08.2001
	Insulin lispro Sanofi®	Б	Да	Sanofi-aventis groupe	19.07.2017
	Lyumjev®	P	Да	Eli Lilly	24.03.2020
Pegfilgrastim	Neulasta®	P	He	Amgen	22.08.2002
	Pelgraz®	Б	Да	Accord Healthcare	21.09.2018
	Fulphila®	Б	Да	Viartis	20.11.2018
	Pelmeg®	Б	Да	Mundipharma	20.11.2018
	Ziextenzo®	Б	Да	Sandoz	22.11.2018
	Grasustek®	Б	Да	Juta Pharma	20.06.2019
	Cegfila®	Б	Да	Mundipharma	19.12.2019
	Nyvepria®	Б	Да	Pfizer	18.11.2020
	Stimufend®	Б	Да	Fresenius Kabi	28.03.2022
Ranibizumab	Lucentis®	P	He	Novartis	22.01.2007
	Byooviz®	Б	Да	Samsung Bioepis	18.08.2021
	Ranivisio®	Б	He	Midas Pharma	25.08.2022
Rituximab	MabThera®	P	He	Roche	02.06.1998
	Truxima®	Б	He	Celltrion	17.02.2017
	Riximyo®	Б	He	Sandoz	15.06.2017
	Rixathon®	Б	He	Sandoz	15.06.2017
	Blitzima®	Б	He	Celltrion	13.07.2017
	Ruxience®	Б	Да	Pfizer	01.04.2020

Somatropin	NutropinAq®	P	He	Ipsen Pharma	15.02.2001
	Omnitrope®	Б	He	Sandoz	12.04.2006
Teriparatide	Forsteo®	P	He	Eli Lilly	10.06.2003
	Terrosa®	Б	Да	Gedeon Richter	04.01.2017
	Movymia®	Б	He	Stada	11.01.2017
	Livogiva®	Б	Да	Theramex	27.08.2020
	Sondelbay®	Б	Да	Accord Healthcare	24.03.2022
Trastuzumab	Herceptin®	P	He	Roche	28.08.2000
	Ontruzant®	Б	Да	Samsung Bioepis	15.11.2017
	Herzuma®	Б	Да	Celltrion	09.02.2018
	Kanjinti®	Б	Да	Amgen	16.05.2018
	Trazimera®	Б	Да	Pfizer	26.07.2018
	Ogivri®	Б	Да	Mylan	12.12.2018
	Zercepac®	Б	Да	Accord	27.07.2020

Приложение 2. Списък на биоподобните лекарствени продукти с оттеглено или отказано разрешение за употреба от ЕМА от 04.2006 г. до 11.2022 г.

INN	Търговско име	Притежател на разрешение за употреба (ПРУ)	Дата на разрешението за употреба от ЕМА	Дата на оттегляне/отказ на разрешение за употреба	Причина за оттегляне/отказ
Adalimumab	Solymbic	Amgen	22.03.2017	15.06.2018	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	10.11.2017	15.01.2019	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
	Kromeya	Fresenius Kabi	02.04.2019	17.12.2019	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
	Halimatoz	Sandoz	26.07.2018	18.12.2020	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
Bevacizumab	Lextemy	Mylan	21.04.2021	21.06.2021	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
	Equidacent	Centus Biotherapeutics	24.09.2020	23.09.2021	ПРУ решава да не маркетира продукта в ЕС поради търговски причини
Enoxaparin Sodium	Thorinane	Pharmathen	14.09.2016	15.09.2019	Изтичане на разрешението за употреба след 3-

					годишен период, в който продуктът не е бил маркиран
Filgrastim	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	15.09.2008	20.04.2011	Доброволно оттегляне от страна на ПРУ
	Biograstim	AbZ-Pharma	15.09.2008	23.09.2015	ПРУ решава да прекрати маркирането на продукта поради търговски причини
Insulin Glargine	Lusduna	Merck Sharp & Dohme	03.01.2017	29.10.2018	ПРУ решава да прекрати маркирането на продукта поради търговски причини
Pegfilgrastim	Udenyca	ERA Consulting	21.09.2018	Няма информация	Няма информация
Rituximab	Rituzena	Celltrion Healthcare	13.07.2017	10.04.2019	ПРУ решава да не маркира продукта в ЕС поради търговски причини
	Ritemvia	Celltrion Healthcare	13.07.2017	22.06.2021	ПРУ решава да не маркира продукта в ЕС поради търговски причини
Somatropin	Valtropin	BioPartners	24.04.2006	10.05.2012	ПРУ решава да не маркира продукта в ЕС поради търговски причини
Teriparatide	Qutavina	EuroGenerics Holdings	27.08.2020	24.11.2020	ПРУ решава да не маркира продукта в ЕС

					поради търговски причини
Interferon alfa 2-a	Alpheon	BioPartners	Продуктът не е разрешен за употреба от ЕМА	28.06.2006	Опасения по отношение на сравнимостта с Roferon-A Няма достатъчно данни за стабилността на активното вещество Процесът на производство не е адекватно валидиран
Insulin Human	Solumarv	Marvel Lifesciences	Продуктът не е разрешен за употреба от ЕМА	19.11.2015	Недостатъчно подробно определен производствен процес Невъзможност да се покаже, че продуктът използван в клиничните изпитвания е представителен за пазара и качеството му е сравнимо с това на референтния продукт

Приложение 3. Информация за рисковете с безопасността, описана в ЕПДО и резюмета на ПУР за селектираните продукти за анализ

INN	Продукт	Година на разрешени е за употреба	Брой индикац ии	Важни Идентифици рани Рискове	Важни Потенциалн и Рискове	Липсваща Информация	Рискове с безопасността, описани в ЕПДО
Adalimuma b	Референтен (Humira®)	2003	9	5	3	4	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Реакции на мястото на инжектиране <ul style="list-style-type: none"> • Главоболие • Мускулоскелетни болки • Неспособност на костния мозък да произвежда кръвни клетки • Увреждане на нервите • Лупус и лупус-подобни състояния • Синдром на Стивънс-Джонсън
	Биоподобен (Amgevita®)	2017	9	5	3	4	
	Биоподобен (Imraldi®)	2017	9	5	3	5	
	Биоподобен (Hyrimoz®)	2018	9	5	3	5	
	Биоподобен (Hefiya®)	2018	9	5	3	4	

	Биоподобен (Hulio®)	2018	9	5	3	5	<ul style="list-style-type: none"> • Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с активна форма на туберкулоза или други тежки инфекции или при пациенти с умерена до тежка сърдечна недостатъчност
	Биоподобен (Idacio®)	2019	9	5	3	5	
	Биоподобен (Amsparity®)	2020	9	5	3	5	
	Биоподобен (Yuflyma®)	2021	9	5	3	5	
	Биоподобен (Libmyris®)	2021	9	5	3	5	
	Биоподобен (Hukyndra®)	2021	9	5	3	5	
Bevacizuma b	Референтен (Avastin®)	2005	7	0	0	0	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертония • Умора или астения

Биоподобен (Mvasi®)	2018	6	0	0	0	<ul style="list-style-type: none"> • Диария или коремна болка • Стомашно-чревни перфорации <ul style="list-style-type: none"> • Хеморагия • Артериален тромбоемболизъм • Продуктът не трябва да се прилага при хора, които са свръхчувствителни (алергични) към бевацизумаб или към някоя от останалите съставки, към продукти от овариални клетки на китайски хамстер или към други рекомбинантни антитела
Биоподобен (Zirabev®)	2019	6	24	0	5	
Биоподобен (Aybintio®)	2020	6	0	0	0	
Биоподобен (Onbevtzi®)	2021	6	0	0	0	
Биоподобен (Alymsys®)	2021	6	0	0	0	
Биоподобен (Oyavas®)	2021	6	0	0	0	
Биоподобен (Abevtmy®)	2021	6	0	0	0	

	Биоподобен (Vegzelma®)	2022	7	0	0	0	
Trastuzuma b	Референтен (Herceptin®)	2000	3	3	2	2	<ul style="list-style-type: none"> • Сърдечни проблеми • Реакции, свързани с инфузията • Намалени нива на кръвни клетки, особено на белите кръвни клетки <ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Белодробни проблеми • Кардиотоксичност, включително сърдечна недостатъчност <ul style="list-style-type: none"> • Необходимо е внимание, когато продуктът се прилага на пациенти, които вече
	Биоподобен (Ontruzant®)	2017	3	5	2	1	
	Биоподобен (Herzuma®)	2018	3	5	2	2	

	Биоподобен (Kanjinti®)	2018	3	5	2	2	<p>имат сърдечни проблеми или високо кръвно налягане, а всички пациенти трябва да се наблюдават по време на лечението и след него, за да се проверява сърдечната им дейност</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продуктът не трябва да се използва при хора, които са свръхчувствителни към трастузумаб, миши протеини или към някоя от останалите съставки • Не трябва да се използва при пациенти, които имат сериозни дихателни проблеми поради авансирал рак, дори в покой, или които се нуждаят от кислородна терапия
	Биоподобен (Trazimera®)	2018	3	3	0	1	
	Биоподобен (Ogivri®)	2018	3	3	0	0	
	Биоподобен (Zersecap®)	2020	3	3	1	0	

Rituximab	Референтен (MabThera®)	1998	5	4	2	1	<ul style="list-style-type: none"> • Реакции, свързани с инфузията <ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Сърдечни проблеми • Изостряне на Хепатит Б <ul style="list-style-type: none"> • Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия • Продуктът не трябва да се прилага при хора, които са свръхчувствителни към ритуксимаб, миши протеини или към някоя от останалите съставки • Продуктът не трябва да се прилага също при пациенти с тежка инфекция или със силно
	Биоподобен (Truxima®)	2017	5	4	4	2	
	Биоподобен (Riximyo®)	2017	4	4	4	2	
	Биоподобен (Rixathon®)	2017	5	4	4	2	

	Биоподобен (Blitzima®)	2017	4	4	4	2	<p>изтощена имунна система</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентите с ревматоиден артрит, ГПА, МПА или пемфигус вулгарис също не трябва да приемат продукта, ако имат тежки сърдечни проблеми.
	Биоподобен (Ruxience®)	2020	5	4	2	1	
Infliximab	Референтен (Remicade®)	1999	6	4	1	0	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусни инфекции <ul style="list-style-type: none"> • Главоболие • Инфекции на горните дихателни пътища <ul style="list-style-type: none"> • Синусит • Гадене • Абдоминална болка • Реакции и болка, свързани с вливането
	Биоподобен (Remsima®)	2013	6	4	1	1	

	Биоподобен (Inflectra®)	2013	6	4	1	1	<ul style="list-style-type: none"> • Продуктът не трябва да се прилага при пациенти, които са проявили свръхчувствителност към инфликсимаб в миналото или които са свръхчувствителни към миши протеини или към някоя от другите съставки в продукта • Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с туберкулоза, други тежки инфекции или умерена или тежка сърдечна недостатъчност
	Биоподобен (Flixabi®)	2016	6	4	2	0	
	Биоподобен (Zessly®)	2018	6	4	1	0	
Etanercept	Референтен (Enbrel®)	2000	6	5	4	1	<ul style="list-style-type: none"> • Реакции на мястото на инжектиране • Инфекции
	Биоподобен (Venerali®)	2016	6	5	4	0	

	Биоподобен (Erelzi®)	2017	6	5	4	0	<ul style="list-style-type: none"> • Продуктът е противопоказан за пациенти, които имат или са изложени на риск от сепсис или за пациенти с инфекции
	Биоподобен (Nerexto®)	2020	6	5	4	0	

Приложение 4. Брой на индивидуални случаи с НЛР по реакции групи по СОК и общ брой индивидуални случаи с НЛР за селектираните активни вещества.

		Брой индивидуални случаи с НЛР в съответната група реакции по СОК		
Активно вещество (INN)	Групи реакции по СОК	INN	Референтен ЛП	Биоподобни ЛП
Adalimumab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	38308	30630	4299
	Инфекции и инфестации	23442	19969	1049
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	22139	19197	1572
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	18326	14375	2103
	Стомашно-чревни нарушения	18278	15788	1049
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	89798	72772	8743
Bevacizumab	Стомашно-чревни нарушения	11518	8973	195
	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	10778	8074	206
	Нарушения на нервната система	6708	5089	157
	Съдови нарушения	6326	4953	79
	Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	6065	4836	91
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	48639	37821	707
Trastuzumab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	8734	5978	430
	Изследвания	5340	3849	119

	Стомашно-чревни нарушения	5020	3242	246
	Сърдечни нарушения	4664	3566	98
	Нарушения на кръвта и лимфната система	4635	2845	106
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	30709	21788	1194
Rituximab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	25226	5747	757
	Инфекции и инфестации	20799	4897	318
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	17143	2533	753
	Нарушения на кръвта и лимфната система	13485	4426	363
	Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	12270	4460	519
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	73605	24375	3703
Infliximab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	45367	23564	10692
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	39830	19615	10008
	Инфекции и инфестации	33491	18858	5733
	Стомашно-чревни нарушения	29633	16578	6289
	Изследвания	25987	11684	7311
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	117066	74459	18356

Etanercept	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	51694	46161	3807
	Инфекции и инфестации	39276	36390	1097
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	38678	35740	2135
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	22980	20797	1684
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	18325	16027	1901
	Общ брой на индивидуалните случаи с НЛР в EV	119715	106950	5993

Приложение 5. Процентно разпределение на индивидуалните случаи с НЛР по групи реакции по СОК и разлики между биоподобните и референтните ЛП за селектираните активни вещества

Активно вещество (INN)	Групи Реакции по СОК	% от индивидуални случаи с НЛР в група реакции по СОК за РЛП	% от индивидуални случаи с НЛР в група реакции по СОК за БЛП	Разлика между биоподобните и референтния ЛП
Adalimumab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	42.1%	49.2%	+7.1%
	Инфекции и инфестации	27.4%	12.0%	-15.4%
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	26.4%	18.0%	-8.4%
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	19.8%	24.1%	+4.3%
	Стомашно-чревни нарушения	21.7%	12.0%	-9.7%
Bevacizumab	Стомашно-чревни нарушения	23.7%	27.6%	+3.9%
	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	21.3%	29.1%	+7.8%
	Нарушения на нервната система	13.5%	22.2%	+8.7%
	Съдови нарушения	13.1%	11.2%	-1.9%
	Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	12.8%	12.9%	+0.1%
Trastuzumab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	27.4%	36.0%	+8.6%
	Изследвания	17.7%	10.0%	-7.7%
	Стомашно-чревни нарушения	14.9%	20.6%	+5.7%
	Сърдечни нарушения	16.4%	8.2%	-8.2%
	Нарушения на кръвта и лимфната система	13.1%	8.9%	-4.2%

Rituximab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	23.6%	20.4%	-3.2%
	Инфекции и инфестации	20.1%	8.6%	-11,5%
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	10.4%	20.3%	+9.9%
	Нарушения на кръвта и лимфната система	18.2%	9.8%	-8,4%
	Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	18.3%	14.0%	-4.3%
Infliximab	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	31.6%	58.2%	+26.6%
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	26.3%	54.5%	+28.2%
	Инфекции и инфестации	25.3%	31.2%	+5.9%
	Стомашно-чревни нарушения	22.3%	34.3%	+12.0%
	Изследвания	15.7%	39.8%	+24.1%
Etanercept	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	43.2%	63.5%	+20.3%
	Инфекции и инфестации	34.0%	18.3%	-15.7%
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	33.4%	35.6%	+2.2%
	Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	19.4%	28.1%	+8.7%
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан	15.0%	31.7%	+16.7%

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Европейска Агенция по Лекарствата. Европейска база данни за подозирани нежелани лекарствени реакции: Ръководство на потребителя за онлайн достъп чрез портала [adrreports.eu](https://www.adrreports.eu). 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide%20BG.pdf>
2. Европейска Агенция по Лекарствата. Биоподобните лекарства в ЕС - Информационно ръководство за медицински специалисти. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_bg.pdf
3. Европейска Агенция по Лекарствата. Европейска база данни относно съобщенията за подозирани нежелани лекарствени реакции. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.adrreports.eu/bg/index.html>
4. Европейска Комисия. Какво трябва да знам за биоподобните лекарствени продукти - Информация за пациенти. 2016 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>
5. Министерство на Здравеопазването РБ. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, обн. - ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., последно доп., бр. 62 от 05.08.2022 г., в сила от 05.08.2022 г. 2007 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2021/03/08/zakon_za_lekarstvenite_produkti_v_humannata_medicina.pdf
6. Министерство на Здравеопазването РБ. Наредба № 27 за Изискванията към Данните и Документацията за Разрешаване за Употреба и Регистрация на Лекарствени Продукти, Обн. ДВ. бр.54 от 3 Юли 2007г., изм. ДВ. бр.33 от 30 Април 2010г., изм. ДВ. бр.47 от 21 Юни 2011г. 2007 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/naredbi/naredba27.pdf>
7. Стоименова А, Антонов Л. Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти. Годишник по болнична фармация I. 2015 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; No. 1:16–24. Достъпен на: <https://journals.mu-varna.bg/index.php/ahp/article/view/1877/1842>
8. Agbogbo FK, Ecker DM, Farrand A, Han K, Khoury A, Martin A, et al. Current perspectives on biosimilars. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 01 Октомври 2019 [Последен достъп: 01 Септември 2023]; 46(9–10):1297–311. DOI: 10.1007/S10295-019-02216-Z. Достъпен на: <https://dx.doi.org/10.1007/s10295-019-02216-z>
9. Aragon Cuevas O, Hedrich CM. Biosimilars in pediatric rheumatology and their introduction into routine care. *Clinical Immunology*. 01 Юли 2020; 216:108447. DOI: 10.1016/J.CLIM.2020.108447

10. Bennett CL, Chen B, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, Kessler S, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014 [Последен достъп 30 Септември 2023];15(13):e594–605. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70365-1 Достъпен на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456378/>
11. Blackstone EA, Fuhr JP. The Economics of Biosimilars. *Am Health Drug Benefits.* Септември 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023];6(8):469. ISSN: 19422962. Достъпен на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>
12. Cornes P., McBride A. Fast Facts: Biosimilars in Hematology and Oncology. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-1-912776-22-1>
13. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal.* 15 Февруари 2012 [Последен достъп: 30 Септември 2023];1(1):13–6. DOI: 10.5639/GABIJ.2012.0101.005. Достъпен на: <http://gabi-journal.net/biologicals-and-biosimilars-a-review-of-the-science-and-its-implications.html>
14. Deloitte. Intelligent clinical trials Transforming through AI-enabled engagement. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://blogs.deloitte.co.uk/health/>
15. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 01 Май 2016 [Последен достъп: 30 Септември 2023];47:20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012. Достъпен на: <https://www.policymed.com/2014/12/a-tough-road-cost-to-develop-one-new-drug-is-26-billion-approval-rate-for-drugs-entering-clinical-de.html>
16. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, и съавт. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)—a company experience. *J Pharm Health Care Sci.* 01 Декември 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023];8(1):1–15. DOI: 10.1186/S40780-022-00244-Z/TABLES/4. Достъпен на: <https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-022-00244-z>
17. European Commission. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. 2001 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20121116:EN:PDF>
18. European Commission. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. 2003 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0063&qid=1692030278173>

19. European Commission. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. 2004 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726>
20. European Commission. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. 2004 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:en:PDF>
21. European Commission. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. 2010 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>
22. European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. 2012 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
23. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.medicinesforeurope.com/2015/02/22/test-article-p/>
24. European Commission. Report From The Commission To The European Parliament And The Council on the national and European Medicines Agency experience regarding the list of medicines for human use subject to additional monitoring. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0591>
25. European Commission. Pharmacovigilance. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmacovigilance_en
26. European Medicines Agency. Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products. CPMP/BWP/328/99. 1999 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/development-pharmaceuticals-biotechnological-biological-products->

[cpmp/bwp/328/99-annex-note-guidance-development-pharmaceuticals-cmp/qwp/155/96_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guideline-328-99-annex-note-guidance-development-pharmaceuticals-cmp/qwp/155/96_en.pdf)

27. European Medicines Agency. Annex To Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. 2006 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins_en.pdf
28. European Medicines Agency. Reflection Paper on EPAR Summary for the Public. EMEA/126757/2005. 2006 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-european-public-assessment-report-summary-public_en.pdf
29. European Medicines Agency. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. 2007 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf
30. European Medicines Agency. Reflection Paper non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant Interferon Alfa. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. 2009 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-clinical-development-similar-medicinal-products-containing-recombinant_en.pdf
31. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 2012 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf
32. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. 2012 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf
33. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII-Periodic safety update report (Rev 1). 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

- [guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf](#)
34. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X-Additional monitoring. EMA/169546/2012. 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf
 35. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) Guideline on Non-Clinical and Clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf
 36. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. 2013 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-interferon-beta_en.pdf
 37. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. 2014 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf
 38. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. 2015 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
 39. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2015 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
 40. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev 1. 2015 [Последен достъп: 30 Септември

- 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
41. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. ЕМА/168402/2014. 2016 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf
 42. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf
 43. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf
 44. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
 45. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX-Signal management (Rev 1). 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf
 46. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. ЕМЕА/СНМР/ВМWP/118264/2007 Rev 1. 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-low_en.pdf
 47. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006 Rev 1. 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

48. European Medicines Agency. Questions and answers on the risk management plan (RMP) summary. 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-risk-management-plan-rmp-summary_en.pdf
49. European Medicines Agency. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. EMA/627621/2011. 2018 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-general-principles-regarding-summary-product-characteristics-information/hybrid/biosimilar-product_en.pdf
50. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for TRAZIMERA. 2018 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trazimera-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
51. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for RIXATHON/RIXIMYO. 2018 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/riximyo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
52. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for REMICADE. 2018 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/remicade-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
53. European Medicines Agency. Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. EMA/940451/2011. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en-0.pdf
54. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev 1. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-1.pdf
55. European Medicines Agency. Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues Guideline on similar medicinal products containing somatropin. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev 1. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex->

[guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins_en-1.pdf](#)

56. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for AMGEVITA. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/amgevita-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
57. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan for ZIRABEV. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zirabev-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
58. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for OGIVRI. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ogivri-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
59. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for MABTHERA. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mabthera-epar-risk-management-plan-summary_.pdf
60. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for REMSIMA/INFLECTRA. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/remsima-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
61. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ERELZI. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/erelzi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
62. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HEFIYA. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hefiya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
63. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ZERCEPAC. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zercepac-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
64. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for RUXIENCE. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ruxience-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

65. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan for FLIXABI. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/flixabi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
66. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for NEPEXTO. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nepexto-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
67. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ENBREL. Януари 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/enbrel-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
68. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HYRIMOZ. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hyrimoz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
69. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for AMSPARITY. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/amsparity-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
70. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for MVASI. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mvasi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
71. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for AYBINTIO. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/aybintio-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
72. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ONBEVZI. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/onbevzi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
73. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ALYMSYS. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/alymsys-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
74. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for OYAVAS. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/oyavas-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
75. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ABEVMY. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/abevmy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
76. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HERCEPTIN. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/herceptin-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
77. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan for VEGZELMA. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2022]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vegzelma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
78. European Medicines Agency. Core Risk Management Plan for HUMIRA. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/humira-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
79. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for IMRALDI. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/imraldi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
80. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HULIO. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hulio-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
81. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for IDACIO. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/idacio-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
82. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for YUFLYMA. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/yuflyma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
83. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for LIBMYRIS. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/libmyris-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

84. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HUKYNDRA. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hukyndra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
85. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for AVASTIN. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/avastin-epar-risk-management-plan_en.pdf
86. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan for ONTRUZANT. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ontruzant-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
87. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for HERZUMA. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/herzuma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
88. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for BENEPALI. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/benepali-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
89. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for ZESSLY. Януари 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zessly-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
90. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
91. European Medicines Agency. Multidisciplinary: biosimilar | European Medicines Agency. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
92. European Medicines Agency. EudraVigilance system overview | European Medicines Agency. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
93. European Medicines Agency. EU PAS Register. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

94. European Medicines Agency. PSUR Repository. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: https://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html
95. European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>
96. European Medicines Agency. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. EMA/627319/2022. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf
97. European Medicines Agency. Committees, working parties and other groups. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/committees-working-parties-other-groups>
98. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/ema_group_types/ema_medicine?sort=search_api_aggregation_ema_m
99. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
100. European Medicines Agency. Risk management plans. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans#publication-of-rmps-and-their-summaries-section>
101. European Medicines Agency. EudraVigilance. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
102. European Medicines Agency. What does the black triangle mean? [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_en.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_en.pdf
103. European Medicines Agency. Medicines | European Medicines Agency. [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
104. European Medicines Agency, International Council for Harmonisation. ICH Topic Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Step 5 Note for guidance on

- biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. CPMP/ICH/5721/03. 2005 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
105. Farhat F, Torres A, Park W, de Lima Lopes G, Mudad R, Ikpeazu C, et al. The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution—A Narrative Review. *Oncologist*. 01 Март 2018;23(3):346–52. DOI: 10.1634/THEONCOLOGIST.2017-0126
 106. IQVIA. Delivering on the potential of biosimilar medicines. 2016 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>
 107. IQVIA. The Impact of Biosimilar Competition in Europe 2022. 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2022>
 108. Jefferis R. Posttranslational Modifications and the Immunogenicity of Biotherapeutics. *J Immunol Res*. 2016 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; DOI: 10.1155/2016/5358272. Достъпен на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848426/>
 109. Kirchhoff CF, Wang XZM, Conlon HD, Anderson S, Ryan AM, Bose A. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng*. 01 Декември 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023];114(12):2696–705. DOI: 10.1002/BIT.26438. Достъпен на: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bit.26438>
 110. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 01 Април 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023];31(2):83–91. DOI: 10.1007/S40259-017-0210-0. Достъпен на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120313/>
 111. Liang BA. Tipping Point: Biosimilars, Emerging Markets, and Public-Private Engagement to Promote Global Health. *J Commer Biotechnol*. 2012 [Последен достъп: 30 Септември 2023];18(4). ISSN: 1478-565X. Достъпен на: https://www.academia.edu/58691500/Tipping_Point_Biosimilars_Emerging_Markets_and_Public_Private_Engagement_to_Promote_Global_Health
 112. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov*. 01 Март 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023];9:100075. DOI: 10.1016/J.MEDIDD.2020.100075. Достъпен на: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300622>
 113. Malikova MA. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Drug Safety*. SAGE Publications Ltd; 2020. DOI: 10.1177/2042098620909614

114. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *European Journal of Cancer Supplements*. Декември 2013 [Последен достъп: 22 Октомври 2023];11(3):1–11. DOI: 10.1016/S1359-6349(13)70001-6. Достъпен на: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359634913700016>
115. Romer TE. The Role of Recombinant Human Growth Hormone Biosimilars in the Management of Growth Disorders. *Eur Endocrinol*. 2009 [Последен достъп: 30 Септември 2023];05(0):47. DOI: 10.17925/EE.2009.05.00.47. Достъпен на: <https://www.touchendocrinology.com/pituitary/journal-articles/the-role-of-recombinant-human-growth-hormone-biosimilars-in-the-management-of-growth-disorders/>
116. Rugo HS, Rifkin RM, Declerck P, Bair AH, Morgan G. Demystifying biosimilars: Development, regulation and clinical use. *Future Oncology*. 01 Март 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023];15(7):777–90. DOI: 10.2217/FON-2018-0680. Достъпен на: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2018-0680>
117. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 01 Октомври 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023];40(10):855–69. DOI: 10.1007/S40264-017-0572-8/FIGURES/7. Достъпен на: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-017-0572-8>
118. Singh Sekhon B, Saluja V, Singh Sekhon Vikrant Saluja B. Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. Март 2011 [Последен достъп: 30 Септември 2023];Volume 1:1–11. DOI: 10.2147/BS.S16120. Достъпен на: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dbio20www.dovepress.com>
119. SwissMedic. Summary of Risk Management Plan for KANJINTI. 2020 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/marktueberwachung/rmp/trastuzumab-kanjinti-rmp-summary.pdf.download.pdf/trastuzumab_Kanjinti_Swiss_RMP_Summary_V1.pdf
120. SwissMedic. Summary of Risk Management Plan for TRUXIMA/BLITZIMA. 2021 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/rmp/rituximab_truxima_rmpsummary.pdf.download.pdf/Rituximab_Truxima_riskmgtsystem-summary.pdf
121. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry. 2015 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

122. U.S. Food and Drug Administration. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product Guidance for Industry. 2019 [Последен достъп: 30 Септември 2023]; Достъпен на: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and/or <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
123. US Food and Drug Administration. What Are „Biologics“ Questions and Answers | FDA. US Food and Drug Administration. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers#:~:text=Biologics%20can%20be%20composed%20of,such%20as%20cells%20and%20tissues.>
124. U.S. Food and Drug Administration. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations | FDA. [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
125. U.S. Food and Drug Administration. Industry Information and Guidance | FDA. [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/industry-information-and-guidance>
126. Vogler S. Prices of new medicines: International analysis and policy options. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 01 Декември 2022 [Последен достъп: 30 Септември 2023];175:96–102. DOI: 10.1016/J.ZEFQ.2022.09.009. Достъпен на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372642/>
127. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: What clinicians should know. Том 120, Blood. 2012, p. 5111–7. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425744
128. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. 20 Ноември 2014 [Последен достъп: 26 Октомври 2023];124(22):3191–6. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-06-583617. Достъпен на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298038/>
129. Wirtz VJ, Hogerzeil H V., Gray AL, Bigdeli M, de Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. The Lancet. 28 Януари 2017 [Последен достъп: 30 Септември 2023];389(10067):403–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31599-9/ATTACHMENT/3D8E645F-5FE2-4D9C-9758-F87126640530/MMC1.PDF. Достъпен на: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616315999/fulltext>
130. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на:

<https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>
<https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>

131. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
132. World Health Organization. Regulation and Prequalification; What is Pharmacovigilance?. 2023 [Последен достъп: 30 Септември 2023]. Достъпен на: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance#:~:text=Pharmacovigilance%20is%20the%20science%20and,other%20medicine%2Fvaccine%20related%20problem.>