



Chemin Louis-Dunant 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland
Tel: +41 22 338 32 00
Fax: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



Association of International Pharmaceutical Manufacturers
Ассоциация международных фармацевтических производителей

123001, Москва,
Трехпрудный пер., д. 9,
стр. 2, офис 313
Тел.: +7 (495) 933-70-40,
факс: +7 (495) 933-70-41

www.aipm.org



Association of International Pharmaceutical Manufacturers
Ассоциация международных фармацевтических производителей

*Биотерапевтические
лекарственные
средства*

*Открывая новую эру
терапии*

*Biotherapeutic
Medicines*

*Grasping the New Generation
of Treatments*

Москва / Moscow
2012

Уважаемый читатель!

Представляем Вашему вниманию брошюру, посвященную одному из актуальных направлений фармации – современным биологическим лекарственным средствам.

Бурное развитие биотехнологической науки, методов анализа, инструментальной и производственной базы дает возможность получать новые классы биологических лекарственных средств, имеющих тонкие механизмы взаимодействия с организмом человека, избирательное и существенное влияние на отдельные процессы, протекающие в органах и тканях. Это позволяет успешно применять современные биологические лекарственные средства для терапии множества тяжелых заболеваний, которые еще вчера считались неизлечимыми, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов. Открывающиеся перспективы обозначают исключительно важное медицинское значение данных лекарственных средств и указывают на их высокую социальную значимость.

При сохранении общей для всех лекарственных средств обязательной триады «качество – эффективность – безопасность» требования к производству, обеспечению и контролю качества биологических лекарственных средств имеют специфические особенности. Их молекулы, хотя и крохотные для нашего макромира, являются гигантскими в мире химических соединений. Они в десятки, сотни и даже тысячи раз крупнее обычных синтетических лекарств. Сложными являются их структура, состав и пространственное строение. В совокупности эти факторы обуславливают зависимость их качества, эффективности и безопасности от малейших изменений в производственном процессе.

Формирование принципов регулирования обращения биологических лекарственных средств требует решения многих проблем и использования научно обоснованных подходов. Это особенно касается препаратов, которые за рубежом зачастую обозначают как biosimilars. В русскоязычных публикациях используются, соответственно, понятия «подобные биологические лекарственные препараты», «биоподобные лекарственные препараты» и др., но использования словосочетания «воспроизведенные биологические лекарственные средства», безусловно, следует избегать ввиду того, что классический подход к оценке дженериков в данном случае недопустим.

Современные подходы к обеспечению качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных средств рассмотрены в документах ВОЗ, Европейского союза и США, и вопрос гармонизации с международными требованиями и изучения мирового опыта более чем актуален и для Российской Федерации. Именно данную цель преследует предлагаемая публикация.

Владимир Шипков
Исполнительный директор
Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM)

Биотерапевтические лекарственные средства являются неотъемлемой и важной частью современной медицины и предназначены для лечения и профилактики серьезных заболеваний и состояний.

Что такое биотерапевтические лекарственные средства?

Понимание различий: биотерапевтические лекарственные средства и низкомолекулярные лекарственные средства, получаемые химическим синтезом

Биотерапевтические лекарственные средства.

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

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

Биотерапевтические лекарственные средства получают из белков и других субстанций, производимых живыми организмами, такими как клетки млекопитающих, вирусы и бактерии. С учетом уникального и разнообразного спектра специфических мишеней биотерапевтические лекарственные средства открывают новые горизонты для передовых методов лечения многочисленных заболеваний широких групп пациентов.

Биотерапевтические лекарственные средства – уникальны

Биотерапевтические лекарственные средства¹ производятся с использованием живых систем, которые в большей степени подвержены изменениям, чем процесс направленного химического синтеза, обычно используемый для производства низкомолекулярных лекарственных средств. Свойства получаемого препарата, таким образом, определяются широким спектром факторов, являющихся частью конкретного производственного процесса, и даже небольшие изменения в этом процессе могут изменить получаемый препарат, поскольку биотерапевтические лекарственные средства состоят из более крупных и более сложных молекул, которые трудно детально охарактеризовать. Высокая сложность этого процесса требует точности, соответствия правилам надлежащего производства (GMP) и наличия установленных спецификаций препарата, что обеспечивает его безопасность и эффективность в течение всего жизненного цикла. В процессе производства биотерапевтическое лекарственное средство подвергается приблизительно 250 испытаниям, в то время как получаемое химическим синтезом низкомолекулярное лекарственное средство проходит около 50 таких испытаний².



¹ Биотерапевтические лекарственные средства также могут обозначаться как биологические лекарственные средства, биологические препараты, биопрепараты.

² «Руководство по биологическим лекарственным средствам» - "Guide to Biological Medicines", EuropaBio.

Доступно по адресу:

http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

Почему такое внимание к биотерапевтическим лекарственным средствам?

Важность для жизни людей. Биотерапевтические лекарственные средства помогают более чем 350 млн пациентов по всему миру³ в лечении широкого спектра патологий, таких как рак, диабет и редкие (орфанные) заболевания. Ввиду того, что биотерапевтические лекарственные средства подобны по структуре веществам, синтезируемым в организме человека, они имеют огромное значение в лечении большого числа заболеваний и дополнительно могут использоваться в целях диагностики других заболеваний. Более того, они имеют доказанную эффективность при лечении состояний, которые до сих пор не удавалось лечить низкомолекулярными лекарственными средствами, полученными химическим синтезом. В течение последних 30 лет достижения в области медицинского применения биотерапевтических лекарственных средств фокусировались на лечении множества хронических заболеваний, включая рак, диабет, гепатит С и хроническая почечная недостаточность, а также на лечении менее часто встречающихся заболеваний, таких как гемофилия, болезнь Фабри, гипофизарный нанизм, рассеянный склероз и болезнь Крона⁴.

Значимые преимущества. Многие пациенты имеют более высокое качество жизни благодаря биотерапевтическим лекарственным средствам, часто не подозревая об источнике их происхождения. Вплоть до 1980-х годов для лечения диабета применялся инсулин, получаемый экстракцией из поджелудочной железы животных. В 1982 г. методом рекомбинантной ДНК с использованием культуры бактерий *E.coli* исследователи получили человеческий инсулин высочайшего качества, который был зарегистрирован как биотерапевтический препарат. В настоящее время человеческий инсулин помогает подавляющему большинству больных диабетом, нуждающихся в инсулиновой терапии.

- **Биотерапевтические лекарственные средства и рак.** Основные успехи в борьбе с раком связаны с более совершенными методами диагностики, лечения и профилактики. Достижения в области биотерапевтических лекарственных средств играют важную роль в открытии и разработке биомаркеров⁵. В настоящее время биомаркеры помогают предсказать риск возникновения рака, позволяют проводить его диагностику и выбирать эффективный курс лечения.

- **Биотерапевтические лекарственные средства и аутоиммунные заболевания.** Отсутствие лечения аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона и ревматоидный артрит, может привести к ранней смерти. Биотерапевтические лекарственные средства имеют доказанную эффективность и демонстрируют значительные положительные результаты в лечении данных заболеваний.

Свыше 350 млн
пациентов по всему миру
имеют более высокое
качество жизни благодаря
биотерапевтическим
лекарственным
средствам

³ «Руководство по биологическим лекарственным средствам» - "Guide to Biological Medicines", EuropaBio. Доступно по адресу: http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

⁴ «Что такое биопрепараты?» - "What are biopharmaceuticals?" http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=26&Itemid=102

⁵ Биомаркер – это биологическая молекула из крови, других жидкостей или тканей организма, являющаяся признаком нормального или патологического процесса, состояния или заболевания.

Примеры биотерапевтических лекарственных средств

Биотерапевтический класс	Заболевания и состояния, при которых применяются биотерапевтические лекарственные средства
Анти-CD20	Рак, ревматоидный артрит
Анти-HER2	Рак
Анти-TNFs	Ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит
Фактор роста сосудистого эндотелия (Анти-VEGF)	Рак, макулодистрофия
Костный морфогенетический белок-7	Репарация костей
Консенсусный интерферон	Гепатит С
Эритропоэтин (EPO)	Хроническая анемия
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, FSH)	Бесплодие
Глюкагон	Гипогликемия
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Рак, нейтропения
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Рак, трансплантация костного мозга
Гонадотропин хорионический человеческий	Бесплодие
Инсулин человеческий	Сахарный диабет
Интерлейкин-2	Рак
Анти-интерлейкин-6	Ревматоидный артрит
Интерферон α-2a и 2b	Рак, гепатит
Интерферон-γ-1b	Хроническая гранулематозная болезнь, остеопороз
Интерферон β-1b и интерферон β-1a	Рассеянный склероз
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Диабетические язвы



«Подобный, но не идентичный»: что такое подобные биотерапевтические препараты (ПБП)?

Как само за себя говорит их название, подобные биотерапевтические препараты (ПБП) являются версиями, «подобными», но не идентичными инновационным биотерапевтическим препаратам, используемым для сравнения. В то время как производство воспроизведенного лекарственного средства (дженерика) после истечения срока действия патента на оригинальное химически синтезированное лекарственное средство является относительно простым процессом (включает копирование стабильной химически синтезированной молекулы с однозначно установленной структурой), произвести ПБП намного труднее ввиду сложной молекулярной структуры и уникального производственного процесса, требуемого для получения биотерапевтического лекарственного средства.

Действительно, в отличие от химически синтезированных лекарственных средств ПБП не могут быть точными копиями инновационных биотерапевтических препаратов, используемых для сравнения.

Для обозначения

подобных

биотерапевтических

препаратов (ПБП) также

используют понятия:

biosimilars (биоподобные

препараты), *follow-on*

biologics, *subsequent entry*

biologics (биопрепараты,

регистрируемые

после оригинального

препарата).

Регулирование обращения подобных биотерапевтических препаратов

Наличие научно обоснованных регулирующих стандартов для лекарственных средств является обязательным условием обеспечения безопасности пациентов. Вследствие этого и ввиду сложной природы биотерапевтических лекарственных средств ПБП требуют наличия регулирующих стандартов, отличных от тех, которые применяются к воспроизведенным лекарственным средствам (дженерикам). Регуляторные органы все больше осознают необходимость отдельных специально разработанных подходов к созданию стандартов разработки и экспертизы ПБП, позволяющих учитывать их уникальную природу. Эти стандарты требуют проведения тщательных аналитических исследований и испытаний качества, а также реализации программ доклинических и клинических исследований в объеме, достаточном, чтобы продемонстрировать высокую степень подобия инновационному биотерапевтическому препарату сравнения с точки зрения качества, безопасности и эффективности.

Проведение исследований на предмет подобия является частью уникального процесса экспертизы, необходимого для надлежащей оценки ПБП и для обеспечения их сопоставимости с инновационным препаратом сравнения. В 2005 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)⁶ ввело в действие требования специально для регистрации ПБП. Более того, в 2009 г. ВОЗ разработала соответствующие рекомендации для государств-членов в качестве руководства для разработки и оценки ПБП⁷.

Включение сравнительных исследований на предмет подобия в систему регулирования ПБП является абсолютно необходимым условием, позволяющим гарантировать высокую степень подобия качества, безопасности и эффективности в сопоставлении с инновационным препаратом сравнения. Этот процесс оценки рисков должен гарантировать отсутствие клинически значимых различий с препаратом сравнения до получения регистрационного удостоверения на ПБП, что минимизирует риски для пациентов. Заявленные копии биотерапевтических лекарственных средств, не прошедшие подтверждение подобия путем сравнительных исследований по принципу «один к одному» непосредственно с соответствующим препаратом сравнения, создают риск для пациента и не должны регистрироваться как биоподобные препараты⁸.

⁶ Первые ПБП были зарегистрированы в 2006 г. С того времени были зарегистрированы другие ПБП, предназначенные для лечения почечной недостаточности, редких (орфанных) заболеваний, 76% зарегистрированных ПБП предназначены для лечения рака. Руководство EMA доступно по адресу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

⁷ «Руководство по оценке подобных биотерапевтических препаратов (ПБП)», ВОЗ - "Guidelines on evaluation of Similar Biologic Products (SBPs)", WHO. Доступно по адресу: http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

⁸ Источник: <http://www.ifpma.org/innovation/biotherapeutics.html>



Открывая новую эру терапии

Биотерапевтические лекарственные средства являются важной и неотъемлемой частью современной медицины, ориентированной на лечение множества хронических и острых заболеваний с применением высокоспецифичной терапии. Эти сложные лекарственные средства позволяют помочь как отдельным пациентам, улучшая качество их жизни, так и в конечном итоге обществу в целом.

Дальнейшие исследования и разработки в области биотерапевтических лекарственных средств будут расширять возможности терапии все большего числа заболеваний, и при этом права на интеллектуальную собственность должны оставаться важным стимулом для таких инноваций.

Поскольку все большее количество ПБП вводится в обращение, национальные регуляторные органы должны будут учитывать все больше областей, выходящих за рамки регистрационного процесса, включая вопросы фармаконадзора⁹ с целью мониторинга использования лекарственных средств и практики их назначения медицинскими работниками. Эффективный надзор во всех этих областях поможет управлять рисками и максимизировать пользу для пациентов.



⁹ «Основы фармаконадзора в области биотерапевтических лекарственных средств» - "Position Paper on Pharmacovigilance Principles for Biotherapeutic Medicines", IFPMA. Документ доступен по адресу: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf

Глоссарий

Активный ингредиент: компонент лекарственного средства, обеспечивающий его действие. Множество лекарственных средств содержат несколько активных ингредиентов, и взаимодействие между такими ингредиентами может быть решающим для действия лекарственного средства.

Биомаркер: биологическая молекула из крови, других жидкостей или тканей организма, являющаяся признаком нормального или патологического процесса, состояния или заболевания.

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

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

Воспроизведенные лекарственные средства (дженерики): лекарственные средства, идентичные оригинальному химически синтезированному низкомолекулярному лекарственному средству по используемой активной субстанции, лекарственной форме, дозировке, пути введения, безопасности, эффективности и предполагаемому использованию. Дженерик может выводиться на рынок после истечения прав на интеллектуальную собственность (например, патента или срока защиты информации о результатах доклинических и клинических исследований) на оригинальное лекарственное средство.

Моноклональные антитела (МАТ): эти терапевтические антитела, открытые в 1972 г.¹⁰, специфически связываются с определенными молекулами и не дают им возможность вызывать заболевание. Они также регулируют работу иммунной системы организма, помогая ей фокусироваться на агентах, которые могут вызывать заболевания, включая инфекционные болезни, рак молочной железы и ревматоидный артрит.

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

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

Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA)

IFPMA представляет по всему миру фармацевтические компании и фармацевтические ассоциации, деятельность которых основана на научных исследованиях и разработках. 1,3 млн представителей данной индустрии занимаются научными исследованиями, разработками и производством лекарственных средств и вакцин, повышающих качество жизни пациентов во всем мире. Имея штаб-квартиру в Женеве, IFPMA взаимодействует с Организацией Объединенных Наций и использует знания и опыт индустрии в целях содействия мировому медицинскому сообществу в поиске решений, улучшающих глобальное здравоохранение.

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

www.ifpma.org

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM)

Создана в 1994 году. На территории Российской Федерации AIPM представляет интересы ведущих международных фармацевтических компаний – производителей современных, эффективных лекарственных препаратов. Является членом IFPMA. В состав AIPM входит 53 международных компании, на долю которых приходится свыше 80% мирового фармацевтического производства и более 60% объема лекарственных средств, поставляемых на территорию Российской Федерации.

www.aipm.org

¹⁰ César Milstein и Georges Köhler получили Нобелевскую премию за это выдающееся достижение. См. также: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/



Association of International Pharmaceutical Manufacturers Ассоциация международных фармацевтических производителей

Biotherapeutic Medicines

Grasping the New Generation of Treatments

*Biotherapeutic medicines
are an integral and
valuable part of modern
medicine for the treatment
and prevention of serious
illnesses and diseases*

What are biotherapeutic medicines?

Biotherapeutic medicines are derived from proteins and other substances produced by living organisms, such as mammalian cells, viruses and bacteria. With a unique and diverse range of specific targets, biotherapeutic medicines open new avenues for delivering cutting-edge treatments for numerous diseases and wide patient populations.

Biotherapeutic medicines are unique

Biotherapeutic medicines¹ are made using living systems, which are more sensitive to change than the straightforward chemical synthesis process commonly used for small molecule medicines. The end product is therefore determined by a wide range of factors, which include the actual manufacturing process. Small changes in manufacturing can alter the final product, as biotherapeutic medicines are composed of larger and more complex molecules which are difficult to characterize. The high complexity of this process requires precision, conformance to good manufacturing practices and defined specifications in order to maintain the safety and efficacy of the product over time. Approximately 250 in-process tests are carried out for a biotherapeutic medicine, compared to around the 50 done for a chemically-synthesized small molecule medicine².

Understanding the differences

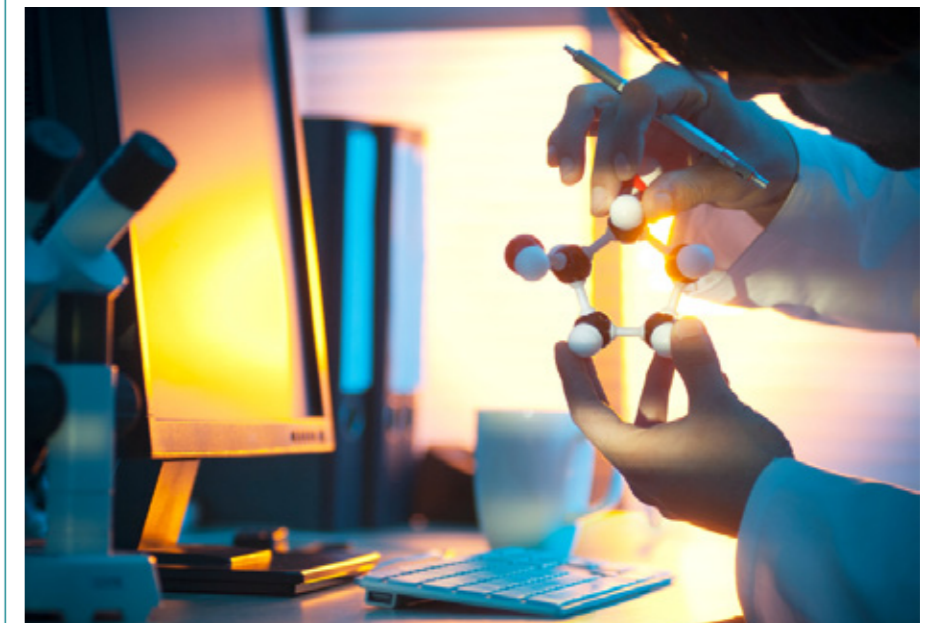
Biotherapeutic and chemically-synthesized small molecule medicines

Biotherapeutic Medicines:

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

Chemically-synthesized small molecule medicines:

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



¹ Biotherapeutic medicines can also be referred to as biologics, biological medicines and biopharmaceuticals.

² "Guide to Biological Medicines", EuropaBio. Available at: http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

Why biotherapeutic medicines matter

Lives touched: Biotherapeutic medicines benefit more than 350 million patients worldwide³, treating widespread diseases such as cancer and diabetes, as well as rare illnesses. Being similar in structure to molecules naturally-produced in the human body, biotherapeutic medicines have great therapeutic impact in many disease areas and can additionally serve to diagnose other diseases. They have moreover proven to be effective in the treatment of conditions that had not been positively addressed by chemically-synthesized small molecule medicines. Over the past 30 years, medical advances in biotherapeutic medicines have focused on treating many chronic diseases – including cancer, diabetes, hepatitis C, and chronic renal failure – as well as less common ones such as hemophilia, Fabry's disease, growth deficiency, multiple sclerosis and Crohn's disease⁴.

Tangible benefits: Many patients are leading healthier lives as a result of biotherapeutic medicines, often without realizing the source of these products. Until the 1980s, insulin extracted from animals was used to treat diabetes. In 1982, researchers produced human insulin of superior quality by recombinant DNA technology using a culture of *E. coli* bacteria. This became the first approved biotherapeutic product. Human insulin benefits today the vast majority of diabetic patients who require insulin treatment.

- **Biotherapeutic medicines & cancer** - Major strides in fighting cancer successfully go hand in hand with improved diagnostics, treatments and prevention methods. Biotherapeutic medicines play a role in the discovery and development of biomarkers⁵. Today, biomarkers help in predicting the risk of cancer, diagnosing it, and indicating a potential effective course of treatment.
- **Biotherapeutic medicines & autoimmune diseases** - If left untreated autoimmune diseases such as Crohn's disease and rheumatoid arthritis can lead to early mortality. Biotherapeutic medicines have proved successful and have had a highly positive impact in the treatment of these diseases.

More than 350 million patients worldwide are leading healthier lives thanks to biotherapeutic medicines

³Guide to Biological Medicines*, EuropaBio. Available at: http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

⁴What are biopharmaceuticals? http://www.ebe-biopharma.org/index.php?option=com_content&task=view&id=26&Itemid=102

⁵A biomarker is a biological molecule found in blood, other body fluids, or tissues that is a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease

Examples of available biotherapeutic products

Biotherapeutic Class	Diseases and Conditions Treated
Anti-CD20	Cancer, rheumatoid arthritis
Anti-HER2	Cancer
Anti-TNFs	Rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn's disease, ulcerative colitis
Vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF)	Cancer, macular degeneration
Bone Morphogenic Protein-7	Bone repair
Consensus Interferon	Hepatitis C
Erythropoietin (EPO)	Chronic anemia
Follicle-Stimulating Hormone (FSH)	Infertility
Glucagon	Hypoglycemia
Granulocyte Colony-Stimulating Factor	Cancer, neutropenia
Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor	Cancer, bone marrow transplantation
Human Chorionic Gonadotropin	Infertility
Human Insulin	Diabetes mellitus
Interleukin-2	Cancer
Anti-Interleukin-6	Rheumatoid arthritis
Interferon α-2a and 2b	Cancer, hepatitis
Interferon- γ -1b	Chronic granulomatous disease, osteoporosis
Interferon β-1b and Interferon β-1a	Multiple sclerosis
Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)	Diabetic ulcers



“Similar, but not identical”: What are similar biotherapeutic products (SBPs)?

As their name implies, similar biotherapeutic products (SBPs) are “similar” but not identical versions of their innovative biotherapeutic medicine of reference. Whereas producing generic versions of off-patent chemically-synthesized medicines is relatively easy – it involves copying a stable chemically-synthesized molecule with a single identifiable structure – producing an SBP is far more complicated due to the complex molecular structure and the unique manufacturing process required for biotherapeutic medicines.

Indeed, unlike chemically-synthesized medicines, it is impossible for SBPs to be exact copies of the reference innovative biotherapeutic.

Regulating similar biotherapeutic products

Science-based regulatory standards for medicines are essential to ensure patient safety. Because of this – and given the complex nature of biotherapeutic medicines – SBPs require distinct regulatory standards than those applied to generic medicines. Regulatory authorities are increasingly aware of the need for specialized pathways and specific development and evaluation standards to address the unique nature of SBPs. These standards require thorough analytical characterization and quality studies as well as abbreviated pre-clinical and clinical development programs to show high similarity to the reference innovative biotherapeutic medicine in terms of quality, safety and efficacy.

The use of similarity exercises is part of the unique pathway needed to appropriately assess SBPs and to ensure they are comparable to the innovative reference product. In 2005 the European Medicines Agency (EMA) implemented a regulatory framework exclusively for the authorization of SBPs⁶. Furthermore, in 2009 the WHO developed guidelines to serve as a blueprint for countries for the development and evaluation of SBPs⁷.

The incorporation of similarity exercises to regulate SBPs is vital to ensure that the quality, safety and efficacy are highly similar to those of the innovator reference product. This risk-assessment process should ensure that there are no clinically meaningful differences with the reference product before the SBP receives marketing authorization, thus minimizing risks to patients. Purported copies of biotherapeutic medicines that have not undergone head-to-head comparisons with an appropriate reference product put patient safety at risk and should not be licensed via biosimilar pathways⁸.

Similar Biotherapeutic Products (SBPs) are also referred to as biosimilars, follow-on biologics and subsequent entry biologics.

⁶ In 2006 the first SBPs were authorized. Since then additional authorizations have regarded treatments for kidney failure, rare diseases and over 76% of approvals for cancer. The EMA Guidelines are available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

⁷ Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)⁷, WHO. Available at: http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOETHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

⁸ Source: <http://www.ifpma.org/innovation/biotherapeutics.html>



Grasping the new generation of treatments

Biotherapeutic medicines are an important and integral component of modern medicine that targets many chronic and acute disease areas with highly-specific treatments. These complex medicines allow both the individual patient, through improved quality of life, and ultimately, society to benefit from their use.

Further research and development into biotherapeutic medicines will continue to expand opportunities to treat an ever increasing number of diseases, and intellectual property rights will remain a crucial incentive for such innovation.

As more SBPs enter the market, national regulations will need to encompass multiple areas, reaching beyond regulatory approval. They will need to address issues such as pharmacovigilance systems⁹ for monitoring the use of medicines and the prescription practices of healthcare providers. Effective oversight in all these areas will help to manage risk and maximize benefits for patients.



⁹ "Position Paper on Pharmacovigilance Principles for Biotherapeutic Medicines", IFPMA. Available at: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf

Glossary

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

Biomarker: A biological molecule found in blood, other body fluids, or tissues that is a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease.

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

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

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

Generic medicines: Generic medicines are identical to the original chemically-synthesized small molecule medicine in terms of active substance used, dosage, strength, route of administration, safety, efficacy and intended use. A generic can be marketed by anyone after the intellectual property (e.g. patent or data protection) for the original medicine expires.

Monoclonal antibodies (MABs): Discovered in 1972¹⁰, these therapeutic antibodies bind specifically to certain molecules and can prevent them from causing illness. They also guide the body's immune system to help it target agents that can cause illness – including infectious diseases, breast cancer and rheumatoid arthritis.

Similar biotherapeutic products (SBPs): SBPs are similar versions of an already authorised innovative biotherapeutic product, with demonstrated similarity to the latter in quality, efficacy and safety assessed through a direct (or head-to-head) comparison.

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)

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

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

www.ifpma.org

Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AIPM)

It was established in 1994. In the Russian Federation, AIPM represents interests of the leading global pharmaceutical companies that manufacture cutting-edge and efficient drugs. AIPM is a member of IFPMA and includes 53 international companies, which account for more than 80% of global pharmaceutical products and more than 60% of drugs supplied to the Russian Federation.

www.aipm.org

¹⁰ César Milstein and Georges Köhler won the Nobel Prize for this notable achievement. Read more at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/

