

فصل ۲۱ - ضوابط داروهای مشابه بیولوژیک^۱ (بیوسیمیلار)

۲۱-۸۹-۱- کلیات

۱- داروی مشابه بیولوژیک به فرآورده بیولوژیکی اطلاق می شود که دارای ماده مؤثره یکسان با داروی اختصاصی اصلی^۲ بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه داروی اختصاصی اصلی و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. بعلت بزرگی و پیچیدگی مولکول اثبات برابری درمانی این داروها از طریق مطالعات پیش بالینی و بالینی مقایسه ای صورت می گیرد.

۲- فرآورده مرجع: داروی اختصاصی اصلی است که مطابق ضوابط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و بر اساس پرونده کامل، پروانه ساخت یا ورود را دریافت کرده و به عنوان رفرانس مقایسه برای ثبت فرآورده بیوسیمیلار انتخاب شده باشد.

۲-۱- در صورتیکه داروی اختصاصی اصلی در ایران ثبت نشده باشد، فرآورده بیوسیمیلار ثبت شده توسط FDA و یا EMEA که مطابق ضوابط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و بر اساس پرونده کامل و نتایج PSUR (Periodic Safety Update Report) محصول، پروانه ساخت یا ورود را دریافت کرده باشد، میتواند به عنوان رفرانس مقایسه برای ثبت فرآورده بیوسیمیلار انتخاب شود.

۳- صدور پروانه ساخت یا ورود یک فرآورده بیوسیمیلار بر اساس اثبات تشابه کامل آن فرآورده در زمینه های کیفی، غیر بالینی و بالینی با فرآورده مرجع می باشد.

۴- تولید یک فرآورده بیوسیمیلار بر اساس آزمایشات مقایسه ای بوده که گام اول در این آزمایشها مقایسه خصوصیات و مشخصات کیفی بین فرآورده مرجع و فرآورده بیوسیمیلار می باشد. درواقع اثبات تشابه بین فرآورده بیوسیمیلار با فرآورده دارویی مرجع در زمینه کیفی، پیش نیاز تصمیم گیری درمورد سطح مطالعات بالینی و غیر بالینی مورد نیاز برای ثبت می باشد.

^۱ - Biosimilar

^۲ - Original or Innovator Brand

- ۵- در صورت وجود اختلاف و ناهمسانی بین فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع در زمینه مشخصات کیفی و مطالعات غیر بالینی و بالینی، آن فرآورده به عنوان بیوسیمیلار قابل پذیرش نبوده و ارائه نتایج مطالعات کامل غیر بالینی و بالینی جهت ثبت این گونه فرآورده ها الزامی است.
- ۶- در صورتیکه آزمایشات و یا مطالعات مقایسه ای با فرآورده مرجع در تمامی مراحل به طور کامل انجام نشده باشد، فرآورده نهایی را نمی توان به عنوان یک فرآورده بیوسیمیلار در نظر گرفت.
- ۷- با توجه به اهمیت فرآورده مرجع جهت مقایسه کامل فرآورده بیوسیمیلار با آن، لازم است در اولین مرحله درخواست ثبت از سوی متقاضی فرآورده مرجع معرفی گردد.
- ۸- فرآورده ای می تواند از سوی تولید کننده به عنوان فرآورده مرجع معرفی گردد که بر مبنای مطالعات کامل کیفی، غیر بالینی و بالینی به عنوان یک فرآورده مرجع در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به ثبت رسیده باشد.
- ۹- لازم است در مطالعات مقایسه ای، همسانی ماده موثره فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع اثبات گردد.
- ۱۰- شکل دارویی، راه مصرف و رژیم درمانی فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع باید یکسان باشد.

۲۱-۸۹-۲- کیفیت

- ۱- لازم است پرونده کامل مطابق الگوی CTD^2 (فصل ۱۴) برای ماده موثره و محصول نهایی ارائه گردد.
- ۲- برای اثبات بیوسیمیلاریته، تولید کننده باید یک مجموعه کامل مطالعات مقایسه ای در خصوص مشخصات فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی فرآورده تولید شده با فرآورده مرجع انجام دهد. تمام مشخصات کیفی مانند توالی اسیدهای آمینه، ساختار دوم و سوم پروتئین، باندهای دی سولفیدی، اندازه پروتئین، تغییرات بعد از نسخه برداری (گلیکوزیلاسیون، اکسیداسیون، دامیداسیون و فسفریلاسیون)، اشکال تجمع یافته، فرم حلقه ای، فرمهای کوتاه شده و... که در فعالیت بیولوژیک فرآورده موثر است باید ارزیابی شود.

۳- در صورت در دسترس نبودن رفرانس استاندارد به منظور انجام مطالعات مقایسه ای، برای محصول نهایی فرآورده مرجع مورد نظر و برای ماده موثره، رفرانس استاندارد بین المللی یا ماده موثره داروی اختصاصی اصلی می باشد. در صورت استفاده از محصول نهایی به عنوان رفرانس استاندارد لازم است که عدم تاثیر مواد جانبی فرمولاسیون بر روی روشها و نتایج آزمایشهای کمی به اثبات برسد، در غیر این صورت باید ماده موثره از سایر اجزای فرمولاسیون خالص سازی شده و اثبات گردد که فرآیند جدا سازی بر ماهیت ماده موثره بی تاثیر است. بعد از اثبات یکنواختی تولید، یکی از سری های ساخت فرآورده بیوسیمیلار که به صورت کامل مشخصه سازی شده است می تواند به عنوان ماده مرجع به کار رود.

۲۱-۸۹-۳- فرآیند تولید

۱- تولید کننده باید با رعایت اصول روشهای خوب ساخت^۴، سیستم تضمین کیفیت، کنترلهای حین تولید و اعتبار سنجی فرآیند یکنواختی تولید را به اثبات برساند.

۲- با توجه به اینکه تولید کننده بیوسیمیلار به جزئیات محرمانه تولید ماده مرجع دسترسی ندارد، وجود برخی تغییرات در فرآیند تولید بین فرآورده مرجع و بیوسیمیلار قابل انتظار بوده اما لازم است عدم تاثیر آن بر کارایی بالینی به اثبات برسد.

۳- به عنوان یک قانون عمومی در تولید فرآورده بیوسیمیلار، پارامترهای اساسی مانند نوع سلول میزبان باید با فرآورده مرجع یکسان باشد.

۳-۱- چنانچه نوع سلول میزبان تغییر یابد لازم است تولید کننده فرآورده بیوسیمیلار یکسان بودن ساختار م و لکولی فرآورده خود را نسبت به فرآورده مرجع از طریق مشخصه سازی کامل و مطالعات بالینی به اثبات برساند.

۳-۲- استفاده از سلول میزبان متفاوت برای گلیکوپروتئین ها مجاز نمی باشد زیرا الگوی گلیکولیزاسیون بین سلولهای میزبان مختلف، بسیار متفاوت خواهد بود.

۲۱-۸۹-۴- تعیین مشخصات

۱- به منظور مشخصه سازی فرآورده بیوسیمیلار و مقایسه دقیق آن با فرآورده مرجع لازم است در خصوص ماده موثره، جزئیاتی از قبیل ساختار اول و نیز ساختارهای های دوم، سوم و چهارم پروتئین، تغییرات پس از ترجمه، فعالیت بیولوژیک، خلوص، ناخالصی و در صورت لزوم خواص ایمونوشیمیایی ارائه گردد.

۲- در صورت وجود تفاوت بین فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع، لازم است تاثیر آن بر سلامت و اثربخشی فرآورده مورد ارزیابی قرار گیرد.

۳- مونوگرافهای موجود در فارماکوپه ها حداقل آزمونه‌های لازم برای کنترل فرآورده بیوسیمیلار میباشند و لازم است آزمونه‌های تکمیلی با توجه به فرآورده مرجع، بنابر ضرورت انجام گیرد.

معیارهای زیر باید در اجرای یک مطالعه مقایسه ای مدنظر قرار گیرد:

الف- خصوصیات فیزیکیوشیمیایی:

تعیین مشخصات فیزیکیوشیمیایی شامل تعیین ساختمان اول، دوم، سوم و چهارم و دیگر خواص بیوفیزیکی می باشد. فرآورده های بیوسیمیلار و ماده مرجع حاوی مقادیری از اشکال تغییر شکل یافته بعد از ترجمه می باشند که لازم است مورد بررسی قرار گرفته و شناسایی و تعیین مقدار شوند.

ب- فعالیت بیولوژیکی:

برای بررسی کیفیت فرآورده سنجش فعالیت بیولوژیک ضروری می باشد. لازم است نتیجه سنجش فعالیت بیولوژیک به صورت واحد فعالیت (Unit) بیان شده و در صورت لزوم برای سنجش بیوشیمیایی برون تنی مانند سنجش آنزیم ها نتایج به صورت فعالیت ویژه ($Unit/mg$ پروتئین) بیان شود. در صورت لزوم روش سنجش بیولوژیک باید با استفاده از یک استاندارد بین المللی کالیبره شود.

برای محصولات با فعالیت بیولوژیک چند گانه، باید به عنوان قسمتی از مشخصه سازی محصول، روش سنجش فعالیت برای ارزیابی محدوده های مختلف فعالیت طراحی شود و به عنوان نمونه برای پروتئین های دارای عملکرد

چندگانه در تاثیرات آنزیمی و یا فعالیت های اتصال به گیرنده، تولید کننده باید تمام محدوده های فعالیت بیوسیمیلار و ماده مرجع را ارزیابی و مقایسه نماید.

ج-خصوصیات ایمونوشیمیایی:

وقتی خصوصیات ایمونوشیمیایی جزئی از تعیین مشخصات باشد مثل آنتی بادیها و یا فرآورده هایی که آنتی بادی جزء اصلی آنها هستند، تولیدکننده لازم است همسان بودن محصول خود را با فرآورده مرجع از نظر فعالیت ویژه، کینتیک اتصال، تمایل اتصال به رسپتور و فعالیت عملکردی (FC) به اثبات برساند.

د-مطالعات پایداری تسریع شده:

مطالعات پایداری تسریع شده حاوی اطلاعات بسیار مهمی در تعیین شباهت بی و سیمیلار و ماده مرجع است چون می تواند زوایای پنهان خواص فرآورده را مشخص نماید . این مطالعات همچنین در تعیین مسیرهای تخریب پروتئین اهمیت دارد. نتایج مطالعه تسریع شده ممکن است منجر به الزام کنترلهای بیشتر در تولید، حمل و نقل و نگهداری گردد.

۲۱-۸۹-۵-محدوده های قابل قبول

۱- محدوده های قابل قبول می بایست بر اساس فارماکوپه های موجود و معتبر یا محدوده های فرآورده مرجع تعریف گردند.

۲- لازم است روشهای آنالیز غیر فارماکوپه ای و محدوده های قابل قبول، به همراه نتایج اعتبارسنجی این روشها ارائه گردد.

محدوده های قابل قبول باید بر اساس ارزیابی انجام شده بر روی فرآورده تولید شده و نتایج تجربی بدست آمده از آزمونهای مقایسه ای با فرآورده مرجع تعیین گردند.

۳-باید حداقل سه سری ساخت از ماده مرجع و بیوسیمیلار جهت تعیین محدوده های قابل قبول بیوسیمیلار بکار گرفته شوند.

۲۱-۸۹-۶-روشهای آنالیز

برای تعیین شباهت فرآورده بیوسیمیلار و مرجع می بایست روشهای آنالیز و محدوده های آنها (حساسیت و قدرت جداسازی) مورد توجه قرار گیرد و توصیف کاملی از روشهای آنالیز بکاررفته برای تعیین مشخصات فرآورده در پرونده دارو موجود باشد.

۲۱-۸۹-۷- پایداری

- ۱- نتایج مطالعات پایداری باید در قالب جدول ارائه شود و لازم است کلیه ریز نتایج مطالعات ادواری، تسریع شده و شرایط استرس (مثل دما - نور- رطوبت و تکانهای مکانیکی) را شامل شود.
- ۲- لازم است اطلاعات پایداری در خصوص ماده موثره، محصول نهایی و مواد بینابینی که نگهداری می شوند، ارائه گردد و شرایط حمل و نقل و مدت زمان نگهداری آنها مشخص گردد.
- ۳- مطالعات پایداری بر روی ماده موثره و محصول نهایی باید در بسته بندی نهایی انجام شود.
- ۴- تاریخ انقضا بر اساس مطالعه پایداری ادواری انجام شده بر روی سری ساخت صنعتی (دما و زمان منطبق با شرایط معمول نگهداری دارو) تعیین خواهد شد. (برای دسترسی به جزئیات انجام مطالعات پایداری و فواصل انجام آزمایش ها میتوان به راهنمای B-MA-G-06-QUALITY4 موجود در سایت معاونت غذا و دارو مراجعه نمود).

۲۱-۸۹-۸- ارزیابی غیربالینی

مطالعات غیربالینی جهت ارزیابی فارماکو - توکسیکولوژی و اثبات ایمنی و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار انجام می پذیرد. این مطالعات باید بر روی محصول نهایی که در بازار دارویی مصرف خواهد شد انجام پذیرد. طراحی مطالعات غیربالینی مستلزم داشتن اطلاعات شفاف از خواص فیزیکی و شیمیایی و مشخصات ساختاری فرآورده می - باشد.^۶

الف - ملاحظات عمومی:

- ۱ - مطالعات غیر بالینی فرآورده بیوسیمیلار باید به صورت مقایسه های با فرآورده مرجع طراحی شوند، به گونه ای که نه تنها پاسخ دهی داروی بیوسیمیلار را بسنجند بلکه پاسخ دهی داروی بیوسیمیلار با داروی مرجع را نیز نشان دهند.
- ۲ - فرآورده مرجع در مطالعات غیر بالینی باید همان فرآورده مرجع مورد استفاده در بررسی مقایسه ای کیفیت فرآورده باشد.
- ۳ - در مطالعات غیر بالینی فرآورده بیوسیمیلار باید از گونه های حیوانی مناسب (منظور همان گونه حیوانی که برای انجام مطالعات غیر بالینی در فرآورده مرجع استفاده شده است) استفاده گردد.
- ۴ - لازم است نتایج مطالعات غیر بالینی مقایسه ای به صورت خلاصه در ابتدای پرونده فرآورده بیوسیمیلار آورده شود.

ب- ملاحظات اختصاصی:

مطالعات غیر بالینی شامل طیف وسیعی از ارزیابی های فارماکولوژیک (فارماکوکینیتیک و دینامیک) تا توکسیکولوژیک می باشد. حجم و تنوع مطالعات انجام شده بستگی بسیار به میزان شباهت فرآورده بیوسیمیلار به فرآورده مرجع، مشخص بودن ساختار فرآورده بیولوژیک بیوسیمیلار، شناخته بودن کمپلکس فرآورده از نظر وجود ناخالصی های همراه، میزان شناخت از مکانیسم دارو، باریک یا وسیع بودن ایندکس درمانی، میزان یکسان بودن سیستم بیان سلولی با فرآورده مرجع و بالاخره میزان تجارب بالینی مربوط به فرآورده مرجع دارد (رجوع به ICHS₆)

با در نظر گرفتن پارامترهای فوق حداقل مطالعه غیر بالینی ضروری برای فرآورده بیوسیمیلار یک مطالعه سمیت دوز تکرار شونده مقایسه ای با فرآورده مرجع می باشد

ج- سایر مطالعات:

برخی از این سنجش ها ممکن است در سنجش های بیولوژیک فرآورده در قسمت کنترل کیفی آورده شده با شند که در این صورت تکرار آنها لازم نمی باشد.

الف - مطالعات برون تنی: برای مثال مطالعه اتصال به گیرنده، مطالعه ارزیابی تکثیر سلولی و ارزیابی سمیت

سلولی

ب - مطالعات درون تنی: بر روی گونه مناسب انجام می‌گیرد.

این مطالعات خود شامل موارد ذیل می‌باشند:

- ۱ - ارزیابی فعالیت‌های فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و توکسیکولوژیک مرتبط با مصارف بالینی.
- ۲ - سمیت غیر بالینی باید حداقل در یک مطالعه سمیت با دوز تکرار شونده در گونه مناسب جهت ارزیابی توکسیکوکینتیک، مشخص و تعیین کردن پاسخ آنتی بادی شامل تیتراژ آنتی بادی بر علیه فرآورده، و اکنش متقاطع با پروتئین‌های هومولوگ اندوژن و توانایی خنثی سازی فرآورده، انجام پذیرد.
- ۳ - حجم نمونه و طول مدت انجام مطالعات فوق الذکر باید به اندازه ای باشد که توانایی یافتن تفاوت های بالقوه اثر سمیت و پاسخ آنتی‌بادی بین فرآورده مرجع و بیوسیمیلار را داشته باشد.
- ۴ - مطالعه غیر بالینی سمیت با دوز تکرار شونده باید با شکل نهایی محصول انجام شود تا اثر سمی بالقوه مربوط به ماده موثره و همچنین ناخالصی‌های مرتبط با روند تولید را نشان دهد.
- ۵ - علیرغم پایین بودن ارزش پیش بینی‌کننده مدل حیوانی برای ایمونوژنیستی، در صورت امکان انداز زه‌گیری آنتی‌بادی نیز باید قسمتی از مطالعه غیر بالینی سمیت با دوز تکرار شونده باشد. از نتایج حاصله در جهت کمک به تفسیر اطلاعات توکسیکو کینتیک و به عنوان جزیی از اعمال قیاس پذیری کلی استفاده خواهد شد.
- ۶ - بسته به راه مصرف فرآورده، ارزیابی تحمل موضعی (به عنوان قسمتی از مطالعه غیر بالینی سمیت دوز تکرار شونده) لازم است.
- ۷ - در نهایت، مقدار مشابهت فرآورده بیوسیمیلار و داروی مرجع و ارزیابی حاصل از نتایج مطالعات فوق الذکر مشخص می‌کند که آیا مطالعات سمیت شناسی دیگر مانند ایمونوفارماکولوژی، سمیت باروری، سمیت ژنی و سرطانزائی لازم است یا خیر.

مطالعات بالینی باید با استفاده از محصول نهایی انجام شود. از آنجا که مطالعات بالینی جهت نشان دادن قابل قیاس بودن ایمنی و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع طراحی می شوند باید از استراتژی های حساس به یافتن این اختلاف (در صورت وجود) استفاده شود

اعمال قیاس پذیری بالینی یک روند قدم به قدم است که با مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکو دینامیک شروع و با مطالعه اصلی بالینی ادامه می یابد. اگر در هر مرحله بین فرآورده بیوسیمیلار و مرجع اختلاف یافت شود باید دلیل آن مشخص و ارزیابی گردد. در غیر این صورت داروی جدید به عنوان فرآورده بیوسیمیلار صلاحیت ثبت را نداشته و روش جداگانه ای برای ارزیابی آن در نظر گرفته خواهد شد. در هر گونه تغییر در پروسه ساخت باید طبق راهنمای ICHQ5E عمل نمود.

۱- مطالعات فارماکوکینتیک

پروفایل فارماکوکینتیک بخشی از توصیف پایه ای یک فرآورده دارویی است و باید همیشه بررسی گردد. تأکید می شود که معیارهای مورد استفاده در طراحی استاندارد مطالعات مقایسه ای بالینی هم سنگی زیستی که برای محصولات شیمیایی و با تجویز خوراکی تعریف شده اند ضرورتاً برای فرآورده بیولوژیک مناسب نمی باشند.

مطالعات فارماکوکینتیک باید در داوطلبان سالم، در صورت مجاز بودن از نظر اخلاقی و علمی انجام پذیرد. در صورت احتمال وجود عوارض و خطرات فارماکولوژیک غیر قابل قبول باید این مطالعات در جمعیت بیماران هدف (افرادی که بیماری مورد نظر را دارند) انجام پذیرد.

مطالعات فارماکوکینتیک باید برای راه مصرف مورد نظر و با دوزهای محدوده درمانی پیشنهادی برای فرآورده دارویی مرجع انجام شود.

مطالعات فارماکوکینتیک باید مقایسه ای بوده و طوری طراحی شوند که توانایی تشخیص تفاوت های بالقوه بین فرآورده های بیوسیمیلار و مرجع را داشته باشند که معمولاً با طراحی یک مطالعه فارماکوکینتیک تک دوز متقاطع در یک جمعیت همگن انجام خواهد شد.

بطور کلی مطالعات تک دوز فارماکوکینتیک کافی خواهد بود اما در مواردی انجام مطالعات اضافی مقایسه ای با دوزهای گوناگون ضروری خواهد بود.

طراحی مطالعه ممکن است متقاطع یا موازی باشد که هریک معایب و محاسن خود را دارند . طراحی متقاطع، متغیرهای بین موضوعی را حذف می‌کند بنابراین در مقایسه با مطالعه موازی حجم نمونه کمتری لازم است. طراحی مطالعه بصورت متقاطع برای فرآورده‌هایی با نیمه عمر طولانی و یا پروتئین‌هایی که احتمالاً بر ضد آنها آنتی‌بادی ساخته خواهد شد مناسب نمی‌باشد.

در طراحی موازی، گروه‌های درمان با داروی مرجع و بیوسیمیلار حتماً باید از نظر متغیرهایی که تعادل بین دو گروه را بر هم می‌زنند مانند عوامل نژادی، مصرف دخانیات و وضعیت‌هایی که متابولیسم فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهند، همسان گردند.

فازهای درمان باید با یک فاز پاک‌سازی با مدت کافی از هم مجزا گردند تا بر روی هم تأثیر نگذارند. در مطالعات فارماکوکینتیک، فرآورده بیوسیمیلار با فرآورده مرجع نه تنها از نظر جذب و فراهمی زیستی بلکه از نظر حذف و ویژگی‌های آن مانند پاک‌سازی و نیمه عمر حذف نیز باید مقایسه شوند.

معیار پذیرش نتایج مطالعه فارماکوکینتیک بین فرآورده بیوسیمیلار و ماده دارویی مرجع و روش ارزیابی آن باید از پیش دقیقاً تعریف و در پروپوزال مطالعه ذکر گردد.

سایر مطالعات فارماکوکینتیک مانند مطالعات تداخل (با داروهایی که احتمال مصرف هم‌زمان دارند) یا مطالعه در جمعیت‌های خاص (مانند کودکان، بزرگسالان، بیماران با نارسایی کلیه) مورد نیاز نمی‌باشند، مگر اینکه به صورت موردی لزوم انجام آنها پس از ورود به بازار مشخص گردد.

۲- مطالعات فارماکودینامیک

اگرچه غالباً مطالعات بالینی مقایسه ای جهت نشان دادن مشابهت اثر بخشی و ایمنی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع لازم است، توصیه به تولید کننده جهت انجام مطالعات فارماکودینامیک برای مطمئن شدن از مشابهت فرآورده بیوسیمیلار و مرجع، بخصوص اگر در مرحله فارماکوکینتیک اختلافی بین دو فرآورده با اهمیت بالینی مشاهده شود، انجام میگردد.

مارکرهای مطالعات فارماکودینامیک باید براساس ارتباط بالینی انتخاب شوند.

مطالعات فارماکودینامیک مقایسه‌ای باید تفاوت اثرات فارماکودینامیک فرآورده بیوسیمیلار مرجع را در جمعیت مناسب و در دوز یا دوزهایی که در شیب تند منحنی $dose - respond$ می‌باشد، بررسی نمایند.

۳- مطالعات فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک تأییدی^۷

برای نشان دادن مشابهت اثر بخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع اغلب مطالعات بالینی لازم هستند. با توجه به سه شرط زیر می‌توان مطالعات PK/PD را جهت مشابهت اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع به کار برد:

۱ - خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو به خوبی مشخص شده باشد.

۲ - حداقل یکی از مارکرهای فارماکودینامیک، یکی از مارکرهای مشخص بالینی باشد.

۳ - ارتباط بین $dose/exposure$ و مارکرهای فارماکودینامیک مرتبط بالینی و اثربخشی فرآورده

بیوسیمیلار ثابت شده باشد.

دوز انتخابی و جمعیت مطالعه باید به دقت انتخاب شود تا بتواند تفاوت بالقوه بین فرآورده بیوسیمیلار و مرجع را نشان دهد. برای نشان دادن مشابهت در پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک تأییدی باید از قبل محدوده قابل قبول پیش بینی شده و بطور مناسب توجیه شده باشد. اگر این مطالعات PK/PD بطور مناسب و دقیق طراحی و اجرا شوند در اغلب موارد از حساسیت بیشتری نسبت به $end point$ مطالعات بالینی برخوردار هستند.

۴- مطالعات اثربخشی

برای فرآورده بیوسیمیلار مطالعه جستجوی دوز ضروری نمی‌باشد. نشان دادن قدرت مقایسه‌ای در مطالعات PD و PK برای تعیین میزان دوز در مطالعات بالینی تأییدی می‌باشد.

مشابهت اثر بخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع باید در یک مطالعه بالینی با گروه‌های موازی به خوبی تصادفی شده و با قدرت مناسب نشان داده شود. اصول کلی چنین مطالعاتی در راهنماهای ICH بیان شده است. این مطالعات ترجیحاً باید دوسوکور یا حداقل، ناظر کور ($blind observer$) باشند.

^۷ - confirmatory

اگر طراحی به صورت دیگری انجام می شود باید توجیه مناسب ارائه گردد. به خصوص در مورد کورسازی، تا جلوی هرگونه تورش گرفته شود.

یافتن تفاوت های بالقوه فرآورده بیوسیمیلار و مرجع لازم است در گروه های حساس و در حالت بهتر در مدل های اثبات شده انجام گیرد.

برای مثال در مورد هورمون رشد، درمان ساده انگارانه این است که اثربخشی در گروه کودکان با کمبود هورمون رشد در مقایسه با کودکان کوتاه قدی که کمبود هورمون رشد دارند و معمولاً به اثرات هورمون رشد کمتر حساس هستند به عنوان مناسب ترین جمعیت بررسی شوند. در صورتیکه بیماران بالغ با کمبود هورمون رشد می توانند به عنوان جمعیت حساس در نظر گرفته شوند، زیرا نقطه نهایی مورد استفاده برای اندازه گیری اثرات درمانی هورمون رشد در این افراد (ترکیب بدن) نسبت به کودکان (رشد طولی) کمتر حساس است و یک حد برابری و *non inferiority* به سختی توصیف می شود.

مجدداً تأکید می شود که طراحی مطالعه بالینی جهت ارزیابی اثربخشی و بی ضرری فرآورده بیوسیمیلار و مرجع باید بصورت مقایسه ای باشد. حدود برابری[^] و *non inferiority* قبل از مطالعه باید به دقت تعیین گردد و توجیه مناسب داشته باشد.

این مورد باید بیشترین تفاوت بین فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع را در برگرد تا حدی که تفاوت های خارج از این حوزه در کار بالینی و پزشکی اهمیت بالینی نداشته باشد.

نکته قابل ذکر در مورد دوز استفاده شده در مطالعات این است که بسیاری از داروها دوز ثابتی دارند و در یک محدوده دوز خاص جهت مقایسه دو فرآورده استفاده می شوند (مانند سوماتروپین در کودکان با کمبود هورمون رشد) ولیکن در مورد دارویی مانند انسولین یا اریترپوئیتین که دوز دارو برحسب پاسخ درمانی تعیین می شود، مطالعه بالینی اثر بخشی باید شامل تعیین دوز اثر نیز باشد. [برای فرآورده هایی که پاسخ درمانی آنها دوز *flat* می باشد و حدود ایمنی وسیعی دارند طراحی مطالعه به صورت *non inferiority* مناسب می باشد.]

البته این به این معنا نیست که برتری فرآورده بیوسیمیلار در نظر گرفته نشود بلکه در این موارد لازم است اطمینان حاصل شود که بالاتر بودن اثر بخشی فرآورده بیوسیمیلار (*superiority*) همراه با افزایش عوارض جانبی با همان دوز نمی باشد.

در این موارد فرآورده به عنوان بیوسیمیلار در نظر گرفته نمیشود و باید مطالعات کامل فرآورده جدید از جمله پیدا کردن دوز انجام شود.

بطور کلی مطالعات اثربخشی برای اثبات برابری (*equivalence*) نسبت به مطالعات اثربخشی برای اثبات *non inferiority* بخصوص اگر از دوزهای متفاوت در مطالعات بالینی آنها استفاده باشد منطق قوی تری دارند

ملاحظات آماری برای طراحی و آنالیز برابری *non inferiority* مطالعات فرآورده بیوسیمیلار

همانطور که ذکر شد مطالعات *non inferiority* یا برابری (*equivalence*) برای مقایسه اثربخشی و بی ضرری فرآورده بیوسیمیلار با فرآورده مرجع ممکن است کافی باشد

در صورت لزوم برای بخشی از مطالعات ممکن است نیاز به طراحی اختصاصی وجود داشته باشد که به طور واضح در پروتکل مطالعه بایلمحظ گردد حد مقایسه پذیری باید کاملاً مشخص گردیده و بطور علمی و بالینی توجیه شود. شواهد کافی برای اندازه موثر فرآورده بیوسیمیلار و متغیرهای مداخله کننده از مطالعات قبلی باید استخراج گردد تا از حدود تعییشده حمایت نماید

برای یک مطالعه *equivalence* (برابری) هم تعیین حد بالایی و هم حد پایینی مقایسه لازم می باشد در صورتیکه برای مطالعات *non inferiority* فقط حد پایینی و یا بالایی کافی می باشد.

هر دو گروه مطالعات *equivalence* و *non inferiority* باید براساس استفاده از ^۹ *confidence intervals* طراحی شوند.

حد اطمینان دو طرفه (بطور نمونه در سطح ۹۵٪) برای مطالعات برابری استفاده می شود، برابری (*equivalence*) در صورتیکه نتایج بین دو حد بالایی-پایینی قرار می گیرند اتفاق می افتد

^۹ - حدود اطمینان *confidence - interval*

ارزیابی *non inferiority* یکطرفه می باشد و بطور آماری فقط براساس حد بالایی یا پایینی حدود اطمینان بیان می گردد که هر کدام از آنها برای مطالعه خاصی مناسب می باشند. برای مثال اگر حد پایینی تعریف شده باشد، *non inferiority* حالتی را ثابت می شود که حد پایینی فاصله اطمینان، بالای حد *non inferiority* باشد. جزئیات محاسبه حجم نمونه باید در پروتکل مطالعه ارائه گردد. اساس محاسبه حجم نمونه باید بطور واضح توضیح داده شود. این محاسبه باید براساس نتایج مطالعات اولیه فرآورده مرجع یا مطالعات معتبر منتشر شده باشد. از آنجا که فرمول محاسبه حجم نمونه برای مطالعات *non inferiority* و مطالعات برابری تفاوت کمی دارند و بطور کلی مطالعات برابری دوطرفه نسبت به مطالعات *non inferiority* یک طرفه به حجم نمونه بیشتری نیاز دارند، باید حجم نمونه براساس فرمول خاص طراحی شده برای هر مطالعه، تنظیم گردد.

پارامترهای تاثیر گذار بر تعیین حجم نمونه:

- نوع نقطه نهایی اولیه (برای مثال جفتی BINARY، مقداری، Time to-event)
- تست آماری بکار رفته
- فرضیه صفر^{۱۰} یا فرعی
- احتمال خطای نوع I و خطای نوع II

پیش بینی برای خروج و ریزش ادامه ندادن بیماران داوطلب باید در تعیین حجم نمونه در نظر گرفته شود

۵- بی ضرری

اطلاعات بی ضرری فرآورده بیوسیمیلار برای کسب مجوز باید، از مطالعه ای با تعداد کافی بیماران هدف به دست آورده شود

بسته به سایز و طول مدت استفاده فرآورده بیوسیمیلار ممکن مطالعه ارزیابی بی ضرری ادامه یابد مطالعه مقایسه ای با فرآورده مرجع باید شکل دارویی و تواتر مصرف و شدت عوارض جانبی را دربر داشته باشد

برای فرآورده‌هایی که اثربخشی آنها در مطالعات تأییدی *PK/PD* تأیید شده است، اطلاعات بی ضرری فرآورده باید در

مطالعه بی ضرری جداگانه ای در گروه هدف مورد ارزیابی قرار گیرد

همچنین در این موارد جهت ارزیابی ایمنوژنیسیته و تحمل موضعی فرآورده بیوسیمیلار نیز سنجیده شود

مطالعات مقایسه ای باید از نظر طول مدت مصرف فرآورده های مرجع و بیوسیمیلار درمان های همراه جمعیت های هدف

طول مدت در نظر گرفتن بیماران و دوره گزارش یکسان سازی شوند

اطلاعات بی ضرری حاصل از مطالعات بالینی فوق در یافتن عوارض جانبی کوتاه مدتی و کشکی کننده هستند و برای گرفتن

مجوز تولید و عرضه کافی است، اما نظارت دقیق تر بر بی ضرری بالینی فرآورده بیوسیمیلار در فاز *post market* (پس از

عرضه در بازار) فرآورده نیز مورد نیاز می باشد

۶- ایمنی زایی

ایمنی زایی فرآورده بیوسیمیلار (ایمونوژنیسیته) همیشه باید قبل از صدور مجوز مورد بررسی و مطالعه گیرد زیرا اگر

بی ضرری و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار موجب مشابهت باشد، ایمنی زایی ممکن است متفاوت باشد

پاسخ ایمنی بر ضد فرآورده درمانی بیولوژیک (بیوتراپوتیک) تحت تأثیر عواملی چون طبیعت ماده موثره، فرآیند و محصولات

خالص سازی، مواد افزودنی، پایداری محصول، راه مصرف، دوز درمانی، و یا عوامل مربوط به شخص، بیماری و درمان

قرار می گیرد

عواقب ناخواسته ایمنی زایی ممکن است بدون ارتقای ایمنی تا خطرناک و یا حتی تهدید کننده زندگی باشند

از آنجاییکه اطلاعات به دست آمده از مطالعات حیوانی همیشه پیشگویی کننده پاسخ ایمنی در انسان نمی باشند،

ایمونوژنیسیته فرآورده درمانی بیولوژیک همیشه باید بر روی انسان تحقیق شوند طراحی مطالعه جهت یافتن شیوع و نوع

آنتی بادی تشکیل شده و عواقب بالینی آن به صورت مقایسه ای بین فرآورده بیوسیمیلار و مرجع باشد

بطور کلی اطلاعات ایمنی زایی به دست آمده از مطالعات بخشی - بی ضرری بالینی مقایسه ای با فرآورده مرجع برای صدور

پروانه ساخت یا ورود کافی است مگر در موارد خاص که قبل از صدور پروانه ساخت یا ورود باید برنامه خاص برای ارزیابی

ایمنی زایی محصول برقرار گردد (به بخش فارماکوویزیلانس مراجعه شود) در مواردی که اثربخشی مشابه در مطالعات

PK/PD نشان داده شده است مطالعه و بررسی ایمنی زایی فرآورده در گریهف همچنان مورد نیاز می باشد

در مواردیکه متقاضی بخواهد اطلاعات اثربخشی و بی ضرری را برای دیگر موارد مصرف فرآورده مرجع بسط دهد، ارزیابی ایمنوژیستی باید در گروهی از بیماران که بیشترین احتمالواکنش زایی را دارند انجام گیرد

متقاضی باید استراتژی تست آنتی بادی شامل سنجش، مشخصات سنجش، شناسایی نقطه زمان مناسب نمونه گیری، زمان نمونه گیری حجم نمونه، فرآوری، ذخیره سازی نمونه و انتخاب مدت آماری مناسب برای آنالیزات را به خوبی ارائه و توجیه نماید

روش سنجش آنتی بادی نیاز به اعتبار سنجی دارد

طول مدت مطالعه ایمنی زایی بستگی به طول مدت برنامه ریزی شده برای درمان و زمان مورد انتظار تولید و افزایش آنتی بادی دارد و باید به خوبی توسط متقاضی توجیه شود

اگر افزایش تیتراژ آنتی بادی با ارتباط بالینی در نظر گرفته شود حتماً باید احتمال تغییر در مشخصات پاسخ آنتی بادی و امکان ایجاد عوارض بالینی قبل از صدور پروانه ساخت یا واردات و پس از ورود به بازار ارزیابی گردد

از آنجا که اطلاعات قبل از صدور پروانه ساخت یا ورود اغلب محدود هستند برای تشخیص بیشتر خواص ایمنی زایی فرآورده ممکن است به ارزیابی های پس از ورود به بازار نیاز باشد. خصوص عوارض جدی ناخواسته مرتبط با آنتی بادی که ممکن است به ندرت اتفاق بیفتد، در فاز قبل از ورود به بازار ممکن است اصلاً اتفاق نیفتاده باشد

۷- بسط اطلاعات اثربخشی و بی ضرری به دیگر موارد مصرف بالینی

پس از اثبات شباهت اثربخشی و بی ضرری فرآورده بیوسیمیلار و مرجع، در صورت وجود شرایط زیر بسط اطلاعات اثربخشی و بی ضرری به دیگر کاربردهای بالینی فرآورده مرجع امکان پذیر خواهد بود

۱ - حساس بودن طراحی مقایسه ای مطالعه بالینی فرآورده بیوسیمیلار با مرجع برای یافتن تفاوت های بالقوه دو

فرآورده

۲ - یکسان بودن مکانیسم اثر رسپتورهای مرتبط در موارد مصرف جدید با قبلی

۳ - عوارض ناخواسته اضافی دیگری برای فرآورده بیوسیمیلار مورد انتظار نباشد

۴ - در صورت استفاده از روش طراحی مطالعه نافرو دستی اگر نتیجه مطالعه اثربخشی و بی ضرری فرآورده

بیوسیمیلار در مقایسه با فرآورده مرجع قابل قبول به دست آمده باشد

متقاضی برای بکار بردن این یافته ها برای بسط موارد مصرف بلیثت قانع کننده ای فراهم آورده و ارائه نماید در غیر از موارد فوق یعنی هنگامی که شرایط لازم برای بسط اطلاعات اثربخشی و بی ضرری به دیگر موارد مصرف فرآورده مرجع تکمیل نگردد، لازم است متقاضی جهت ثبت فرآورده بیوسیمیلار اطلاعات بالینی مربوط به موارد مصرف جدید را بطور جداگانه فراهم آورد

۲۱-۸۹-۱۰-فارماکو ویژیالانس

مطالعات فارماکو ویژیالانس در برگیرن اطلاعات و فعالیت های مرتبط به تشخیص، ثبت اطلاعات، پیشگیری اثرات ناخواسته و سایر رخدادهای مضر دارویی، ملیشد

داده های حاصل از مطالعات بالینی قبل از ثبت فرآورده معمولاً محدود بوده و نمی تواند تمام عوارض ناخواسته بالقوه محصول بیوسیمیلار را شناسایی کند بویژه احتمال مشاهده عوارض نادر بسیار کم است .. بنابراین پایش کامل ایمنی (بی ضرری) بالینی این محصولات در موارد مصرف تأیید شده و نیز ارزیابی هزینه اثر بخشی در فاز پس از ورود به بازار، الزامی می باشد

متقاضی باید برنامه فارماکو ویژیالانس و استانداردهای بی ضرری آورده را همزمان با پرونده دارو ارائه نماید (اصول برنامه فارماکو ویژیالانس در راهنماهای مرتبطند ICH E2E ارائه شده است)

در استانداردهای ایمنی (بی ضرری) باید موارد مهم شناخته شده ایمنی (بی ضرری) برای محصول دارویی مرجع و موارد مرتبط با گروه دارویی لحاظ گردد. برنامه فارماکو ویژیالانس باید شامل برنامه ریزی اقدامات پس از ورود به بازار و شیوه های ارزیابی بی ضرری بر اساس استانداردهای ایمنی (بی ضرری) باشد. در برخی موارد اقدامات کاهش خطر مانند تهیه نمونه آموزشی برای بیماران و پزشکان درمان کننده می تواند باعث افزایش ایمنی مصرف فرآورده دارویی شود پایش ایمنی که برای محصول دارویی مرجع یا گروه دارویی مربوطه الزامی است باید در برنامه فارماکو ویژیالانس محصول بیوسیمیلار نیز در نظر گرفته شود مگر اینکه توجیه قانع کننده بلای بیان عدم ضرورت آن ارائه گردد

علاوه بر این درپایش فرآورده بیوسیمیلار باید پایش بی ضرری گسترده تر جهت تر نظر گرفتن خطرات توصیف شده بالقوه صورت گیرد اطلاعات بی ضرری باید در چهار چوب علمی با نگرانی و علت بروز عوارض جانبی ارزیابی گردد

دارنده پروانه ساخت یا ورود باید سیستم فارماکو ویژیلافتشکل از فرد/افراد مسئول فارماکو ویژیلافتس و ابزار ضروری

برای اطلاع رسانی عوارض جانبی رخ داده در کشور مصرف کننده را دارا باشد

دارنده پروانه ساخت یا ورود باید سیستم کارا برای ردیابی و شناسایی محصولات در زمان بروز عوارض ناخواسته با ذکر

مشخصاتی مانند نام اختصاصی، نام سازنده، شماره سری ساخت و نام کشور مبدأ داشته باشد

۲۱-۸۹-۱۱-اطلاعات تجویز و برچسب

در صورت تائید مشابهت فرآورده بیوسیمیلار یا مرجع توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اطلاعات تجویز برای

فرآورده بیوسیمیلار می تواند مشابه فرآورده مرجع باشمگر در مواردی که افزودنی خاص یا ماده خاص متفاوتی بکار رفته

باشد. این مسأله بخصوص در مورد مقدار، موارد منع مصرف هشدار ها، اخطارها و عوارض جانبی ناخواسته مهم می باشد

از آنجا که موارد مصرف بطور معمول در فرآورده مرجع گسترده می باشد، مواردی که در فرآورده بیوسیمیلار متفاوت

است باید حذف شود مگر اینکه از نظر آگهی دادن به پزشک یا بیمار در مورد استفاده در مواردی خارج از آنچه در برگه

راهنمای دارو ذکر شده است مهم باشد در این موارد باید نشان داده شود که اطلاعات تجویز فرآورده بیوسیمیلار شامل

موارد مصرف در این مورد خاص نمی باشد

نتایج مطالعات بالینی باید بصورتی ارائه گردد که خواننده بطور واضح تفاوت بین مطالعات انجام شده بر روی فرآورده

بیوسیمیلار و مرجع را تشخیص دهد