

Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов)

Группа экспертов ведущих российских фармацевтических компаний:

Иванов Роман¹, Секарёва Галина¹, Кравцова Ольга¹, Кудлай Дмитрий², Лукьянов Сергей², Тихонова Ирина³, Дёмин Александр⁴, Максумова Лола⁵, Никитина Ирина⁶, Обухов Александр⁷, Зайцев Дмитрий⁷, Степанов Алексей⁷, Носырева Марина⁷, Самсонов Михаил⁸

¹ — ЗАО «БИОКАД»

² — ЗАО «Генериум»

³ — ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

⁴ — ООО «БиоИнтегратор» (группа компаний ЦВТ «ХимРар»)

⁵ — Группа Компаний «ГЕРОФАРМ»

⁶ — ЗАО «Фарм-Холдинг» группы компаний «ГЕРОФАРМ»

⁷ — ОАО «Фармстандарт»

⁸ — ЗАО «Р-Фарм»

Введение

В настоящих Правилах изложены основные принципы нормативного регулирования доклинического и клинического изучения биоаналоговых лекарственных средств (далее — биоаналогов), в отношении которых заявлено, что они аналогичны инновационным биологическим лекарственным препаратам.

Бурное развитие биотехнологий приводит к быстрому совершенствованию подходов к доказательству биоаналогичности. Общая тенденция развития регуляторных систем развитых стран направлена на постепенное уменьшение объёма клинических исследований биоаналогов при условии доказательства биоаналогичности с использованием высокочувствительных методов доклинических исследований. В связи с этим предполагается дальнейшее развитие изложенных в данных Правилах подходов по пути использования последних достижений науки и техники при проведении сравнительных доклинических исследований. При должном обосновании, доказательство отсутствия значимых различий биологических свойств с использованием высокочувствительных методов может позволить сократить объёмы клинических испытаний биоаналогов.

1. Рассматриваемые вопросы

Правила содержат требования, предъявляемые уполномоченными контролирующими организациями, которые необходимо выполнить до выхода биоаналога на рынок, включая сравнительные исследования качества, доклинические и клинические исследова-

ния, а также требования к пострегистрационному мониторингу безопасности биоаналогов.

Правила разработаны для биоаналогов, которые в качестве активного вещества содержат хорошо охарактеризованные белки, получаемые с использованием технологий рекомбинантных ДНК (биотехнологические лекарственные препараты).

В основе доказательства эквивалентности биоаналога инновационному биологическому лекарственному препарату лежит детальное и всеобъемлющее изучение свойств биоаналога в сравнении с инновационным (оригинальным) биологическим лекарственным препаратом в соответствии с действующим российским законодательством и данными Правилами. Программа исследований биоаналога должна включать поэтапное проведение исследований качества и доклинических исследований.

Доказательство высокой степени сходства биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата может стать основанием для сокращения объёма клинических исследований, необходимых для доказательства терапевтической эквивалентности.

Любой лекарственный препарат можно рассматривать как биоаналог, только если его эквивалентность инновационному биологическому лекарственному препарату была доказана в рамках комплекса физико-химических, биологических, доклинических и клинических исследований, соответствующих требованиям действующего российского законодательства и данным Правилам.

Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящих Правилах.

Инновационный (оригинальный) биологический лекарственный препарат — лекарственный препарат, содержащий впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, произведённых или выделенных из биологического источника, эффективность и безопасность которого подтверждена результатами доклинических и клинических исследований.

Биоаналоговый лекарственный препарат (биоаналог) — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с инновационным биологическим лекарственным препаратом в эквивалентной лекарственной форме.

В данных Правилах рассматриваются общие принципы исследования биоаналогов. Требования, специфичные для отдельных классов биоаналоговых лекарственных препаратов (например, препаратов моноклональных антител, интерферонов бета, инсулинов и т.д.) изложены в соответствующих приложениях.

2. Принципы доказательства биоаналогичности

Доказательство биоаналогичности — это последовательный процесс, включающий проведение обширного набора исследований, которые позволяют продемонстрировать эквивалентность биоаналога инновационному биологическому лекарственному препарату путём сравнения их структурных, физико-химических и биологических характеристик.

До начала разработки биоаналога должен быть составлен целевой профиль качества продукта, основанный на результатах исследований качества инновационного биологического лекарственного препарата. Целевой профиль качества должен быть ориентиром в ходе всех мероприятий по разработке биоаналога. Следует определить критические показатели качества — те биологические и физико-химические характеристики молекулы, которые потенциально могут оказывать влияние на безопасность и эффективность лекарственного препарата.

В ходе разработки биоаналога должно быть доказано, что его показатели качества соответствуют показателям качества инновационного биологического лекарственного препарата, а также то, что процесс производства биоаналога обеспечивает стабильность критических показателей качества.

В ходе масштабирования процесса производства биоаналога значения критических показателей качества могут меняться. Поэтому сравнительные исследования необходимо проводить на сериях биоаналога, произведённых в опытно-промышленном масштабе, с использованием технологии, которая будет использоваться для производства коммерческих серий биоаналога.

Хотя объём исследования для биоаналогов обычно меньше, чем требуемый для одобрения инновацион-

ного биологического лекарственного препарата, объём исследования биоаналога должен быть достаточным для подтверждения того, что он отвечает требованиям, предъявляемым к безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств.

Объём доклинических и/или клинических исследований может быть сокращён относительно объёма исследований, необходимого для государственной регистрации инновационного лекарственного препарата, в случае, если эквивалентность биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата будет доказана в ходе сравнительных физико-химических испытаний и исследований биологической активности.

Процесс производства биоаналога может отличаться от процесса производства инновационного лекарственного препарата; особенности производственного процесса могут оказывать существенное влияние на критические показатели качества биологического лекарственного препарата. Поэтому результаты сравнительных исследований должны быть представлены в совокупности с данными, подтверждающими стабильность производственного процесса.

Если физико-химические исследования, доклинические исследования *in vitro* или *in vivo* (у релевантного вида животных) или клинические исследования у человека выявляют какие-либо значимые различия (биологические, клинические и т.п.) с препаратом сравнения, которые неблагоприятно изменяют соотношение польза/риск при применении исследуемого препарата, его нельзя квалифицировать как биоаналог.

В случае сходного механизма действия (например, при использовании одного и того же рецептора) доказательства терапевтической эквивалентности биоаналога по одному показанию могут быть экстраполированы на другие показания к применению инновационного биологического лекарственного препарата.

3. Выбор препарата сравнения

Результаты сравнения биоаналога с коммерчески доступными стандартными образцами, его соответствие фармакопейным статьям или спецификации инновационного биологического лекарственного препарата не является основанием для признания биоаналогичности. Критическое значение для разработки биоаналога имеет сравнение с инновационным биологическим лекарственным препаратом, который должен быть зарегистрирован на основании результатов полной программы доклинических и клинических исследований. Обоснование для выбора препарата сравнения должно быть представлено производителем биоаналога в документах, представляемых для государственной регистрации.

Выбранный препарат сравнения должен использоваться во всех сравнительных испытаниях качества, а также доклинических и клинических исследованиях.

При выборе препарата сравнения необходимо руководствоваться следующими принципами:

- Препарат сравнения должен быть зарегистрирован на основании полной информации о его безопасности, эффективности и качестве, а также являться инновационным биологическим лекарственным препаратом. Таким образом, другой биоаналог не может рассматриваться в качестве возможного препарата сравнения.
- В случае если препарат сравнения не зарегистрирован в Российской Федерации, он должен быть зарегистрирован в США, ЕС или Японии и иметь опыт применения в течение не менее 4 лет. В случае если инновационный биологический лекарственный препарат применяется только для паллиативной терапии и/или необходимость его обращения на территории Российской Федерации обусловлена потребностью национальной системы здравоохранения, наличие четырёхлетнего периода является необязательным требованием.
- В процессе доклинических и клинических исследований биоаналога должен использоваться один и тот же препарат сравнения. Использование различных препаратов сравнения в рамках доклинической и клинической разработки биоаналога недопустимо.
- Способ применения биоаналога и его доза должны быть такими же, как у препарата сравнения (инновационного биологического лекарственного препарата).
- Данные сравнительных испытаний должны подтвердить идентичность первичной структуры действующего вещества биоаналога и препарата сравнения.

Для доклинической и клинической разработки биоаналога может быть выбран инновационный биологический лекарственный препарат, не зарегистрированный на территории Российской Федерации, но зарегистрированный в другой стране на основании полноценного регистрационного досье. Однако данные, полученные в ходе сравнительных доклинических и клинических испытаний биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата, не могут быть использованы в регистрационном досье инновационного биологического лекарственного препарата, подаваемом в уполномоченные органы здравоохранения, и не являются основанием для его регистрации в Российской Федерации.

В отчётах о сравнительных исследованиях должна быть приведена полная информация о сериях инновационного биологического лекарственного препарата, использованного в качестве препарата сравнения (торговое наименование, лекарственная форма,

состав, страна происхождения, номера серий, срок годности).

С целью получения достоверных данных о пределах вариабельности критических показателей качества инновационного биологического лекарственного препарата должны быть проанализированы многочисленные серии препарата сравнения.

Стандартные образцы не могут быть использованы в качестве препарата сравнения, однако их использование играет ключевую роль в процессах квалификации и валидации методов анализа.

4. Производственный процесс

Процесс производства биоаналога должен быть надлежащим образом охарактеризован. Если доступна информация о продуцентах, применяемых для производства инновационного биологического лекарственного препарата, предпочтительно использовать такую же клеточную линию или штамм-продуцент того же происхождения. Однако при разработке биоаналога возможно использование другой клеточной линии или штамма-продуцента, в случае если она была всесторонне охарактеризована и признана пригодной для этих целей. При этом с целью минимизации возможности значительных изменений критических показателей качества биоаналога, способных повлиять на иммуногенность или другие характеристики рекомбинантного белка, необходимо представить соответствующее обоснование выбора продуцента.

Для подтверждения стабильности и безопасности продуцента обязательным условием при производстве биоаналогов является создание и аттестация основного (ОБК, Master Cell Bank, MCB), рабочего (РБК, Working Cell Bank, WCB) и послепроизводственного (ППБК, Post Production Cell Bank, PPCB) банков клеток, которая должна производиться с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики (GLP, Good Laboratory Practice) и в полном соответствии с рекомендациями, изложенными в разделах Q5A, Q5B и Q5D Трёхстороннего соглашения по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических продуктов для применения у человека (ICH Harmonised Tripartite Guideline). Описание производственного процесса (предоставляется в уполномоченные регуляторные органы в составе регистрационного досье) должно включать стратегию создания и поддержания банков клеток, обеспечивающую стабильность продуцента, а также информацию обо всех стадиях технологического процесса: культивирования, выделения и очистки, исследований возможного взаимодействия с первичной упаковкой (если она отличается от упаковки инновационного биологического лекарственного препарата) и т.д., а также оценку его влияния на характеристики биоаналога.

4.1. Разработка и реализация этапов производственного процесса

4.1.1. Получение, отбор и оптимизация клеточных линий-продуцентов биоаналогов

Должна быть представлена информация о способе создания продуцента биоаналога с описанием истории родительской клеточной линии, а также описанием технологии получения, отбора и оптимизации клон-продуцента.

Должна быть представлена информация относительно последовательностей генов, применяемых при получении продуцента. Должны быть объяснены детали посттрансляционных модификаций при их наличии (гликозилирование, окисление, дезамидирование, и т.д.).

4.1.2. Создание, поддержание и контроль хранения банков клеточных линий-продуцентов биоаналогов

Должна быть представлена информация о стратегии создания, поддержании и контроле хранения основного, рабочего и слепопроизводственного банков клеток клон-продуцента биоаналога (ОБК, РБК и ППБК продуцента).

4.1.3. Аттестация банков клеточных линий-продуцентов биоаналогов

Должны быть представлены данные по аттестации основного, рабочего и слепопроизводственного банков продуцента биоаналога.

Перечень тестов для ОБК, РБК и ППБК, проведенных в соответствии с международными рекомендациями (Q5A, Q5B и Q5D, ICH Harmonised Tripartite Guideline) и с соблюдением принципов GLP, должен включать:

- вирусологические исследования, проведенные на чувствительных клеточных культурах, на животных и методом электронной микроскопии, подтверждающие отсутствие контаминации неспецифическими и специфическими вирусами, в том числе ретровирусами;
- микробиологические исследования, подтверждающие отсутствие контаминации бактериями, грибами и микоплазмами, в том числе некультивируемыми микоплазмами;
- исследования по идентификации продуцента, подтверждающие видовую принадлежность линии клеток и отсутствие кросс-контаминации другими клеточными линиями или штаммами, в том числе тестирование, подтверждающее стабильность морфологических и ростовых характеристик, а также подтверждение стабильности величины специфической продуктивности;
- генетические исследования, подтверждающие стабильность экспрессии и количества копий

рекомбинантного гена, в том числе, отсутствие мутаций в последовательности мРНК рекомбинантного гена и стабильность генома продуцента методом цитогенетического анализа или фингерпринтинга.

Если на каком-то этапе технологического процесса предусмотрено использование культуральных сред или добавок с использованием компонентов животного происхождения, то обязательно предоставление документов и сертификатов качества фирмы-производителя, подтверждающих отсутствие контаминации посторонними агентами, в том числе вирусного происхождения.

В случае выявления вирусов при аттестации банков продуцента биоаналога, необходимо провести их идентификацию и показать их полную элиминацию при проведении валидации процесса вирусной очистки на различных стадиях производственного процесса.

4.1.4. Разработка процесса ферментации/культивирования

Должны быть произведены, как минимум, три опытно-промышленные серии биоаналога, и получены воспроизводимые данные по процессу культивирования (объем серии должен обеспечивать получение достаточного количества очищенного продукта, позволяющего провести доклинические испытания).

В процессе культивирования должен производиться мониторинг и контроль основных параметров процесса.

Должны быть приведены подробные данные по процессу культивирования продуцента биоаналога для репрезентативной серии с описанием динамики роста клеток, их жизнеспособности, с представлением данных о физических параметрах (рН, температура, концентрация растворенного кислорода, скорость перемешивания), а также о расходе основных субстратов и накоплении ключевых метаболитов.

Накопление продукта должно быть выражено в единицах специфической (пг/Кл/день) и волюметрической продуктивности (г/литр).

Должны быть представлены данные, подтверждающие, что выход белка на единицу объема культуральной жидкости остаётся постоянным для всех серий, получаемых в процессе культивирования.

Необходимо продемонстрировать, что продуктивность используемого продуцента является воспроизводимой и поддающейся измерению.

Продуктивность необходимо подтверждать с использованием нескольких методик. В частности, при получении моноклональных антител необходимо определять продуктивность тремя различными способами: иммуоферментным анализом на полноразмерные антитела и методиками определения концентрации антител с помощью ВЭЖХ и на приборе ForteBio Octet (или аналогичном).

4.1.5. Разработка технологического процесса выделения и очистки биоаналога

Описание технологического процесса выделения и очистки биоаналога должно включать:

- Описание этапов выделения и очистки белка, а также количественного выхода продукта на каждой стадии.
- Описание качества получаемого белка, если исходный материал подвергается агрегации, или если белок получают из телец включения; подробное описание процесса ренатурации белка, специфической активности, кривой «доза-ответ», данных по стабильности, подтверждение стабильности и отсутствия агрегации.
- Данные по изменению содержания процесс-ассоциированных примесей (остаточные белки продуцента, остаточная ДНК-продуцента, эндотоксины) на каждой стадии процесса выделения биоаналога.
- В случае использования в процессе выделения иммуоаффинных сорбентов с лигандами белкового происхождения (иммуноглобулины, белок и др.) должны быть предоставлены данные о содержании белковых лигандов в препарате биоаналога.
- В случае биоаналогов, получаемых из клеток млекопитающих, для обеспечения вирусной безопасности, должна проводиться валидация процесса вирусной очистки от эндогенных вирусов, с использованием четырёх различных модельных вирусов, представителей *Herpesviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae* и *Paramyxoviridae* в соответствии с рекомендациями, изложенными в ICH Q5A guideline: “viral safety Evaluation of Biotechnological Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin”.
- Данные по воспроизводимости технологического процесса для трёх последовательных опытно-промышленных серий субстанции, получаемых при выделении и очистке белка из трёх независимых циклов культивирования продуцента биоаналога.

Чётко охарактеризованный производственный процесс и сопутствующие ему процедуры производственного контроля, соответствующие Правилам производства и контроля качества лекарственных средств, обеспечивают стабильное производство биоаналога, обладающего физико-химическими и биологическими характеристиками инновационного биологического лекарственного препарата. В регистрационном досье необходимо указывать следующие данные:

- Детальное описание процесса получения активной фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы;

- Критические показатели качества продукта;
- Процедуры контроля производственного процесса;
- Критические параметры производственного процесса;
- Данные по стабильности биоаналога;
- Данные по сериям, используемым для подтверждения стабильности и/или сериям, используемым для валидации процесса (при их наличии).

4.2. Сравнительные исследования показателей качества

4.2.1. Принципы сравнительного исследования качества

Эквивалентность инновационному биологическому лекарственному препарату должна быть доказана в отношении готовой лекарственной формы.

При сравнении качества биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата необходимо использовать самые современные методы физико-химических и биологических исследований, обладающие достаточной чувствительностью для выявления возможных различий. Основные показатели качества, которые должны быть охарактеризованы в рамках сравнительных исследований, приведены в приложении.

В случае невозможности выполнения исследования непосредственно на лекарственном препарате (низкая концентрация действующего вещества, присутствие вспомогательных веществ, затрудняющих проведение исследования и т.п.) материал для исследования может быть приготовлен путём экстракции из лекарственного препарата, концентрирования или другими приемлемыми способами. При этом отсутствие влияния применяемых методов пробоподготовки на результаты сравнительного исследования должно быть надлежащим образом обосновано.

Для каждого критического показателя качества в целевом профиле качества биоаналога должен быть установлен приемлемый предел вариабельности, основанный на статистическом анализе результатов исследований нескольких серий инновационного биологического препарата. Для установления пределов вариабельности допустимо использование данных, полученных при анализе серий инновационного биологического лекарственного препарата, произведённых до и после внесения изменений в производственный процесс, если таковое имело место. Пределы вариабельности, используемые в процессе подтверждения биоаналогичности, уже пределов, указываемых в спецификации на лекарственный препарат.

С учётом вариабельности определяются границы доверительного интервала, при попадании в который медианы значений показателя для биоаналога, инновационный биологический и биоаналогичный препараты считаются эквивалентными по рассматриваемому показателю.

Вывод об эквивалентности критических показателей качества делается на основе сопоставления результатов исследования нескольких серий биоаналога и нескольких серий инновационного биологического препарата. Применяются непараметрические критерии оценки различий между двумя независимыми выборками, позволяющие сравнить их однородность и масштаб. Кроме того, сопоставляется значение медианы показателя биоаналога и доверительный интервал значений показателя, полученных при анализе серий инновационного препарата. Биоаналог и инновационный препарат считаются эквивалентными в случае, если уровень значимости для каждого критерия не меньше 0.05, а медиана показателя качества биоаналога находится в пределах доверительного интервала значений показателя инновационного препарата.

Вариабельность свойств биологических препаратов делает неизбежной возможность отличий показателей качества биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата.

Различия между биоаналогом и инновационным биологическим лекарственным препаратом, которые могут быть выявлены на этапе сравнительных исследований, необходимо оценить с точки зрения их потенциального влияния на безопасность и эффективность биоаналога, при этом могут потребоваться дополнительные исследования качественных характеристик, а также дополнительные доклинические и клинические исследования. Должны быть представлены данные, подтверждающие, что эти различия не будут влиять на безопасность и эффективность при использовании у человека. Особое внимание должно быть уделено влиянию различий на биологическую активность и иммуногенность биоаналогового лекарственного препарата.

Допустимо отличие по примесям, имеющим отношение к процессу производства, однако уровень таких примесей должен быть минимизирован, а отсутствие негативного влияния на безопасность обосновано. Отличия, которые могут обуславливать меньшие риски при применении биоаналога (например, более низкий уровень примесей) не могут быть препятствием для признания биоаналогичности.

Таким образом, вывод о биоаналогичности делается на основании оценки статистической достоверности различий критических показателей качества биоаналога и инновационного препарата с учётом клинической значимости различий, если таковые выявлены.

В случае внесения изменений, которые могут влиять на критические показатели качества биоаналога, после его государственной регистрации, необходимо проводить сравнительные исследования между сериями биоаналога до и после внесения изменений с целью подтверждения отсутствия негативного влияния вносимых изменений на соотношение польза/риск при его медицинском применении. При этом проведение повторных сравнительных исследований биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата не требуется.

4.2.2. Аналитические методы

Выбор аналитических методик для исследования различных свойств биоаналога должен быть сделан с учётом возможности установления эквивалентности критических показателей качества по отношению к инновационному биологическому лекарственному препарату. Некоторые показатели (например, наличие агрегатов) могут потребовать применения нескольких независимых (ортогональных) методов анализа. Используемые аналитические методики должны отвечать современным требованиям и обеспечивать возможность установления даже самых незначительных различий между исследуемыми образцами. Желательно руководствоваться сведениями, содержащимися в международных регламентирующих документах (Европейская Фармакопея и т.п.).

Оценка качественных характеристик исследуемых лекарственных препаратов (как биоаналога, так и инновационного биологического лекарственного препарата) должна осуществляться с использованием воспроизводимых и надёжных методов анализа.

Методики, используемые для характеристики выпускаемой серии (как для исследований стабильности, так и для контроля качества), должны быть валидированы в соответствии с рекомендациями ICH:

- ICH Q2: Validation of analytical procedures: text and methodology.
- ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
- ICH Q6B: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products.

В сравнительных исследованиях следует использовать образцы биоаналога, инновационного биологического лекарственного препарата (в качестве препарата сравнения), положительный и отрицательный контроль (при необходимости). Для обеспечения статистической достоверности каждый количественный эксперимент должен быть произведён в трёх повторях. Список необходимых физико-химических и биологических методов оценки свойств различных лекарственных препаратов биологической природы, в том числе рекомбинантных белков, терапевтических ферментов, моноклональных антител и др., представлен в приложении. Следует отметить, что сведения, содержащиеся в приложении, носят рекомендательный характер, а требования для выполнения отдельных методик могут отличаться.

4.2.3. Характеристика лекарственного средства

Исследования характеристик биоаналогов включают оценку физико-химических свойств, структуры,

биологической активности, иммунологических свойств, анализ функциональных свойств, чистоты (примесей, связанных с производственным процессом и с продуктом). Необходимо следовать принципам, описанным в руководстве ICH Q6B, и требованиям ведущих фармкомпаний.

- i. Структурные и физико-химические свойства: анализ физико-химических характеристик наряду с другими важными физико-химическими свойствами должен включать определение первичной структуры продукта и структур более высокого порядка. Необходимо подтвердить, что биоаналог имеет такую же аминокислотную последовательность, как инновационный биологический лекарственный препарат. В тех случаях, когда имеют место посттрансляционные модификации, они должны быть идентифицированы и количественно охарактеризованы. В случае биоаналогов, полученных из клеток млекопитающих, должны быть предоставлены данные о профиле гликозилирования, полученные с применением как минимум двух различных методов. Профиль гликозилирования биоаналога необходимо сравнить с данными, полученными при исследовании нескольких (не менее чем трёх) серий инновационного биологического лекарственного препарата.

При выявлении каких-либо значимых различий, они должны быть интерпретированы и критически оценены в последующих доклинических и клинических исследованиях.

- ii. Биологическая активность: аналитические методики и, в частности, тест-системы для их выполнения должны быть откалиброваны с использованием международного или национального стандарта. Если такие стандарты недоступны, должен быть разработан рабочий стандарт в соответствии с рекомендациями ICH. В одном эксперименте должно быть не менее 10 повторов с использованием роботизированных методов для получения более достоверных результатов в связи с высокой вариабельностью тестов *in vitro*. В случае биоаналогов моноклональных антител должны быть проведены сравнительные исследования Fc-опосредованных функций (аффинность связывания как минимум с четырьмя Fc γ рецепторами (Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII и FcRn) и белком комплемента C1q, для антител к мембранным белкам — антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность и проапоптотическое действие), сравнительные исследования Fab-опосредованных функций (аффинность связывания с антигеном, нейтрализация растворимого лиганда, активация или блокада мембранного рецептора, индукция апоптоза).

Эти исследования должны нести сравнительный характер и оценивать зависимость активности от концентрации лекарственного препарата, а не просто показывать ответ как таковой.

- iii. Перекрестная реактивность: для препаратов, представляющих собой терапевтические моноклональные антитела, необходимо изучить перекрестную реактивность по отношению к нецелевым антигенам тканей человека. Оценка перекрестной реактивности должна быть проведена с помощью иммуногистохимических методов анализа на не менее чем 26 нормальных тканях человека.
- iv. Чистота и примеси: для полноценной характеристики биоаналога требуется оценка следующих параметров с использованием набора аналитических методов:
 - o Структурные варианты (например, изоформы, отличающиеся гликозилированием).
 - o Примеси, связанные с продуктом (например, агрегированный, окисленный или дезамидированный продукт).
 - o Примеси, связанные с клетками-продуцентами (например, белки клеток хозяина, остаточная ДНК продуцента и т. д.).

Необходимо провести сравнительную оценку различий по чистоте и профилю примесей для биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата с целью определения потенциального влияния возможных различий на безопасность и эффективность. Если для биоаналога выявляются дополнительные примеси, они должны быть идентифицированы и охарактеризованы. Проведение доклинических или клинических исследований может подтвердить отсутствие нежелательного влияния этих примесей на безопасность и эффективность биоаналога.

4.2.4. Спецификации

Спецификации устанавливаются для критических показателей качества продукта с целью обеспечения стабильности качества. Аналитические методы, включаемые в спецификации, могут быть такими же, как аналитические методы, используемые для установления сравнимости биоаналога, или могут отличаться от них. Установленные допустимые пределы должны быть обоснованы.

4.2.5. Лекарственная форма

Лекарственная форма биоаналога должна быть создана с учётом современного уровня знаний и технологий, и не обязательно должна быть идентична лекарственной форме оригинального препарата. Однако лекарственная форма биоаналога должна иметь тот же способ введения и применения, что и лекарственная

форма инновационного лекарственного препарата. Выбранная лекарственная форма и вспомогательные вещества, входящие в состав биоаналога, должны обеспечивать сопоставимые фармакокинетические характеристики, фармакологическое действие, а также достижение необходимого клинического эффекта.

Независимо от выбранной лекарственной формы должна быть продемонстрирована её стабильность и совместимость с материалами первичной упаковки. В случае каких-либо отличий от лекарственной формы инновационного биологического лекарственного препарата, должно быть представлено убедительное обоснование отсутствия негативного влияния данных отличий на безопасность и эффективность биоаналога.

4.2.6. Стабильность

Биоаналог должен пройти ряд испытаний для определения срока годности, условий хранения фармацевтической субстанции (только для биоаналога) и готовой лекарственной формы. Исследования стабильности должны проводиться с использованием параметров, репрезентативных для предполагаемых условий хранения и используемых типов упаковки в соответствии с применимыми в данном случае рекомендациями (например, ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products; WHO TRS 822 – Надлежащая производственная практика для биологических продуктов: Экспертный комитет ВОЗ по биологической стандартизации, 42 отчёт, Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1992, приложение 1 (серия технических отчётов ВОЗ №822)).

Для определения сравнимости биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата и выявления сходных профилей деградации следует проводить сравнительные исследования стабильности в стрессовых условиях. Проведение сравнительных исследований стабильности при рекомендуемых условиях хранения не является обязательным.

5. Требования к доклиническим исследованиям

5.1. Доклинические исследования фармакодинамики и токсичности

Доклинические исследования должны быть проведены до начала любых клинических исследований. Эти испытания должны быть организованы как сравнительные и спланированы таким образом, чтобы обеспечить возможность выявления различий, если таковые будут, между биоаналогом и инновационным биологическим лекарственным препаратом. Дизайн доклинических исследований может различаться в зависимости от клинических параметров, таких как терапевтический индекс и спектр терапевтических показаний для применения препарата. Выбранный дизайн должен быть чётко обоснован с использованием

данных о доклинических испытаниях инновационного биологического лекарственного препарата.

Доклинические исследования должны быть проведены с применением готовой лекарственной формы биоаналога, которую планируется использовать в клинической практике, это же касается и используемого в качестве сравнения инновационного биологического лекарственного препарата. Отклонения от этого правила должны быть обоснованы. Лекарственная форма, дозировка и путь введения биоаналога должны быть эквивалентными инновационному биологическому лекарственному препарату. В случае несоответствия какого-либо из параметров, отчёт о доклиническом исследовании должен содержать исчерпывающее обоснование.

Программа доклинического изучения биоаналогов включает в себя следующие типы испытаний:

5.1.1. Фармакодинамические исследования

- I. Исследования *in vitro*: эквивалентность тестируемого и референтного биологического препарата может быть установлена на чувствительных клеточных культурах (например, исследование пролиферативной активности или оценка связывания со специфическим рецептором). В случае биоаналогов моноклональных антител необходима демонстрация сходного профиля реактивности биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата в отношении различных тканей человека.
- II. Исследования *in vivo*: оценка биологической/фармакодинамической активности *in vivo* является необязательной, если имеются достаточные данные исследований, проведённых *in vitro*. Исследования *in vivo* проводятся лишь в том случае, когда исследования, проведённые *in vitro*, не позволили выявить фармакодинамических эффектов.

Проведение дополнительных исследований *in vivo* является целесообразным, если в ходе предшествующих физико-химических и др. испытаний не было получено убедительных данных об идентичности качественных характеристик биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата (например, выявлена новая посттрансляционная модификация структуры биоаналога).

В случае если эквивалентность эффектов биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата установлены *in vitro* и не обнаружено каких-либо статистически значимых количественных различий, доклинические фармакодинамические исследования *in vivo* не проводятся.

5.1.2. Фармакокинетические исследования

Необходимость и объём проведения сравнительных исследований фармакокинетики определяются природой биоаналога и доступностью релевантных видов

животных. Выбранная модель должна обеспечивать возможность количественного сравнения фармакокинетических показателей биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата.

Сравнительные фармакокинетические исследования биоаналога выполняются на одном виде животных с использованием одной дозы, вводимой однократно, и предусматривают определение концентрации только в крови (сыворотке, плазме). Доза исследуемого препарата и препарата сравнения должна быть выбрана исходя из возможности нахождения минимальных различий в фармакокинетике обоих лекарственных средств.

Оцениваемыми показателями в фармакокинетических исследованиях являются:

- Площадь под кривой «концентрация-время» от момента времени 0 до бесконечности $AUC_{0-\infty}$
- Максимальная концентрация вещества C_{max}
- Период полувыведения $t_{1/2}$
- Объём распределения Vd
- Клиренс Cl

Статистический анализ результатов доклинического исследования фармакокинетики проводится с использованием методов описательной статистики.

Применение метода доверительных интервалов, использующегося в исследованиях биоэквивалентности, не является обязательным.

5.1.3. Токсикологические исследования

При исследовании токсикологических свойств лекарственных препаратов необходимо провести исследование токсичности при многократном введении лекарственного препарата на релевантном виде животных (при его наличии).

Длительность исследования токсичности при многократном введении обычно составляет не менее 28 дней, а период восстановления — 14 дней. Однако длительность исследований может варьировать в зависимости от различных параметров и требует индивидуальной оценки. Случаи возможного отступления от вышеупомянутого правила в отношении определённых классов биоаналогов изложены в соответствующих приложениях.

При выборе дизайна исследования заявитель обязан исходить из доступных литературных сведений об инновационном биологическом лекарственном препарате. В отчёте о доклиническом исследовании должно быть представлено подробное научное обоснование выбранного дизайна исследования. При наличии подходящего вида животных, исследования можно проводить на животных одного пола с использованием одной дозы. Однако, если релевантные виды животных недоступны, исследования по токсичности должны быть проведены на двух видах животных: на грызунах и на животных, не относящихся к грызунам.

В исследовании токсичности целесообразно применить способ введения, соответствующий выбранному

для применения у человека. При невозможности этого может быть использован альтернативный способ введения, имеющий должное обоснование. При наличии нескольких одобренных путей введения, одобренных для применения у человека, для доклинических исследований целесообразно выбрать путь введения, обеспечивающий наибольшую биодоступность.

Дозу исследуемого препарата следует рассчитывать на основании терапевтической дозы инновационного биологического лекарственного препарата (предпочтительно использование метода межвидового переноса дозы). При необходимости до начала токсикологических исследований может быть проведено пилотное исследование по определению взаимосвязи дозы и ответа. Обычно в токсикологических исследованиях у животных следует использовать не менее двух-трёх уровней дозы биоаналога (например, низкая, средняя и высокая дозы, соответствующие однократной, двукратной и пятикратной дозе, эквивалентной человеческой). Референтный препарат может применяться только в максимальной дозе.

Любые различия в уровнях доз должны быть обоснованы и утверждены до начала исследований. В зависимости от режима назначения за основу могут быть взяты терапевтические схемы.

В рамках исследования токсичности при многократном введении должно быть оценено местно-раздражающее действие лекарственного препарата.

В протоколах и в отчётах по исследованию должна быть представлена полная информация по различным этапам исследования токсичности, соответствующая требованиям ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (GLP).

В случае проведения гистологических исследований заявители должны учитывать следующее:

- Любое наблюдение, расценённое как отклонение от описанной нормальной гистологической картины, должно быть документально зафиксировано, кроме того должна быть проанализирована частота подобных явлений во всех исследуемых группах.
- Значимость подобного изменения (как со статистической, так и с клинической точки зрения) должна быть проанализирована.

Некоторые биологические лекарственные препараты способны оказывать иммуномодулирующее действие. Эти препараты требуют более глубоких исследований влияния на иммунную систему.

Другие токсикологические исследования, включая оценку репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности, не входят в перечень обязательных доклинических испытаний биоаналогов за исключением случаев, когда необходимость подобных исследований установлена в рамках испытаний токсичности при многократном введении или обусловлена механизмом действия препарата.

5.1.4. Доклиническое исследование иммуногенности

Исследование иммуногенности биоаналога следует производить в сравнении с инновационным биологическим лекарственным препаратом у релевантного вида животных. Исследования иммуногенности могут проводиться в рамках исследования токсичности при многократном введении (которые также обычно могут быть совмещены с оценкой местно-раздражающего действия).

Помимо оценки способности исследуемых лекарственных препаратов вызывать выработку связывающих и нейтрализующих антител, в рамках исследования иммуногенности может быть исследован уровень иммунных комплексов в тканях-мишенях и т.п.

Тем не менее, данные по иммуногенности, полученные в ходе доклинических испытаний у животных, не могут быть напрямую экстраполированы на оценку безопасности биоаналога при клиническом использовании, то есть не являются предикторами иммуногенности биоаналогового лекарственного средства у человека (Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010); Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006).

Возможность отказа от проведения доклинических исследований иммуногенности в отношении определённых классов биоаналогов обсуждается в соответствующих приложениях.

5.1.5. Формирование отчётов и заключений о доклинических исследованиях

По завершении доклинических испытаний, данные о них (включая сведения о физико-химических свойствах, стабильности производственного процесса и самого биоаналога, эквивалентности инновационному биологическому лекарственному препарату и т.д.) оформляются в виде итоговых отчётов, и предоставляются в составе регистрационного досье для оценки уполномоченным регуляторным органом.

Полученные сведения необходимы для принятия решения о возможности дальнейшей клинической разработки (начала клинических испытаний у человека).

6. Требования к данным клинических исследований

Целью клинического исследования биоаналога является доказательство эквивалентности показателей фармакокинетики, фармакодинамики (при наличии соответствующих маркеров), безопасности, эффективности и иммуногенности биоаналогового и инновационного биологического лекарственных препаратов.

В отношении биоаналогов, как правило, проводятся исследования терапевтической эквивалентности

инновационному биологическому лекарственному препарату. Данные исследования должны предусматривать оценку сопоставимости показателей фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогового и инновационного биологического лекарственных препаратов. В случае если у инновационного биологического лекарственного препарата имеется более одного показания к применению, установленная идентичность механизма действия и доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога по одному показанию могут быть экстраполированы на другие показания к применению инновационного биологического лекарственного препарата (см. раздел 7.5.).

6.1. Исследования фармакокинетики

Сравнительные исследования фармакокинетики (ФК) должны проводиться у здоровых добровольцев или у пациентов с целью демонстрации эквивалентности фармакокинетических характеристик биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата.

В тех случаях, когда введение исследуемых лекарственных средств здоровым добровольцам возможно, исследованию безопасности, эффективности и иммуногенности терапевтического применения у больных должно предшествовать исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности на здоровых добровольцах.

и тех случаях, когда введение инновационного биологического лекарственного препарата / биоаналога здоровым добровольцам невозможно с точки зрения безопасности и этичности (например, препараты для лечения онкологических заболеваний), допустимо получение всех необходимых данных в рамках одного исследования у больных с промежуточным анализом данных о безопасности. Кроме того, исследования фармакокинетики инновационного биологического лекарственного препарата / биоаналога у здоровых добровольцев не проводятся в случае, когда известно, что на фармакокинетику препарата влияют факторы, связанные с заболеванием (примером этого служит наличие мишень-опосредованного клиренса). В этих случаях оценка фармакокинетики допустима в рамках сравнительного исследования эффективности и безопасности биоаналога на целевой популяции пациентов (Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010)).

При разработке дизайна сравнительного фармакокинетического исследования необходимо учитывать следующие факторы:

- Период полувыведения
- Линейность фармакокинетических параметров
- Эндогенные уровни активного компонента, его возможные суточные колебания и вероятное

влияние на уровень биоаналога во время исследования (если применимо)

- Способ (способы) применения
- Показания к применению

Исследование фармакокинетики биоаналога может предусматривать как однократное, так и многократное введение исследуемого препарата и препарата сравнения. Выбор исследования должен быть обоснован исходя из данных о фармакокинетике и других характеристиках инновационного биологического лекарственного препарата. Допустимо использование следующих исследовательских моделей:

- сравнительное исследование фармакокинетики после однократного введения, в параллельных группах или перекрёстное (предпочтительно);
- сравнительное исследование фармакокинетики в параллельных группах после многократного введения.

6.1.1. Сравнительное исследование фармакокинетики после однократного введения

Доза для сравнительного фармакокинетического исследования биоаналога должна находиться в пределах известного дозового диапазона инновационного биологического лекарственного препарата. Протокол исследования должен содержать подробное обоснование выбора дозы. Следует использовать способ введения препарата, обеспечивающий наибольшую чувствительность для выявления возможных различий.

Протокол клинического исследования должен содержать статистическое обоснование выборки. Пределы фармакокинетической эквивалентности определяются заранее (до начала исследования) и должны быть в достаточной мере обоснованы (исходя из имеющихся научных данных о фармакокинетике инновационного биологического лекарственного препарата, а в их отсутствии — исходя из сведений об аналогичных лекарственных препаратах). В большинстве случаев фармакокинетика инновационного биологического лекарственного препарата и биоаналога считается эквивалентной, если границы оценённых 90% доверительных интервалов для отношений средних значений $AUC_{(0-t)}$ или $AUC_{(0-\infty)}$ (а также C_{max} , если этот показатель является дополнительной первичной конечной точкой) испытуемого препарата и препарата сравнения находятся в пределах 80 — 125%. Расширение границ доверительных интервалов для C_{max} (до 75-133%) допустимо в случае установленной высокой вариабельности фармакокинетики инновационного биологического лекарственного препарата.

Используемые аналитические методики должны быть воспроизводимы, валидированы и характеризоваться удовлетворительной специфичностью и чувствительностью. Используемая тест-система(ы) должна обеспечивать выявление действующего вещества

биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата (исходной молекулы и/или продуктов её деградации).

Основным оцениваемым показателем (первичной конечной точкой) в исследовании фармакокинетики после однократного введения служит площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) до определённого момента времени (AUC_{0-t}) или до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$). Обязательной вторичной конечной точкой является максимальная концентрация (C_{max}), дополнительными — период полувыведения ($T_{1/2}$), — время до достижения максимальной концентрации (T_{max}), объём распределения (V_d) и общий клиренс. В случае использования подкожного пути введения C_{max} следует отнести к первичным конечным точкам. Следует проводить полноценную оценку различий в кинетике элиминации биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата.

Эквивалентность абсорбции/биодоступности не может быть единственным оцениваемым показателем.

Дизайн, предусматривающий проведение исследования в параллельных группах, в большей степени применим для биологических лекарственных средств, характеризующихся длительным периодом полувыведения или препаратов, при использовании которых высока вероятность образования антител, а также в случаях, когда субъектом фармакокинетического исследования являются больные. В случае короткого периода полувыведения предпочтительно проведение исследования с использованием перекрёстного дизайна.

6.1.2. Сравнительные исследования фармакокинетики после многократного введения

Сравнительные фармакокинетические исследования в параллельных группах, предусматривающие многократное введение исследуемых препаратов, целесообразны для биоаналогов, требующих многократного (длительного) назначения. Подобный дизайн позволяет определить возможные различия фармакокинетики исследуемых лекарственных препаратов после достижения равновесной концентрации, что не представляется возможным в случае однократного введения (не позволяет исключить зависимость фармакокинетических параметров от времени и дозы).

Основным оцениваемым показателем в исследовании фармакокинетики после многократного введения служит площадь под кривой «концентрация-время» от момента 0 и до времени забора последнего образца (AUC_{0-t}), а также площадь под кривой «концентрация-время» при достижении равновесного состояния (AUC_{τ}). Вторичными конечными точками в таком виде исследования являются: максимальная концентрация (C_{max}) и равновесная концентрация (C_{trough}). В тех случаях, когда используемый режим введения препарата не позволяет достичь равновесной концентрации, в

исследованиях фармакокинетики при многократном применении в качестве первичной конечной точки допустимо использовать AUC_{0-t} , вторичной конечной точки — максимальную концентрацию (C_{max}).

Сравнительные фармакокинетические исследования, предусматривающие многократное введение исследуемых препаратов, целесообразно проводить в рамках исследований терапевтической эквивалентности.

В случае если сравнительные фармакокинетические исследования с многократным введением не проводятся, заявитель обязан предоставить подробное обоснование.

6.2. Фармакодинамические исследования

Как и фармакокинетические исследования, фармакодинамические (ФД) исследования биоаналога также должны носить сравнительный характер.

Сравнительные, в параллельных группах или перекрёстные ФД исследования на релевантной популяции (у здоровых добровольцев или больных) позволяют наиболее точно определить наличие или отсутствие различий между биоаналогом и инновационным биологическим лекарственным препаратом. Исследования фармакодинамики у добровольцев могут быть проведены при соблюдении 2 условий: возможность оценки маркера(ов) фармакодинамики и безопасность использования исследуемых препаратов.

Проведение сравнительных фармакодинамических исследований рекомендуется, если фармакодинамические свойства инновационного биологического лекарственного препарата хорошо охарактеризованы, и известен, по меньшей мере, один маркер, идентифицирующий эффективность молекулы. Взаимосвязь между дозой и экспозицией, фармакодинамическим маркером (маркерами), фармакодинамическим ответом и эффективностью должны быть хорошо изучены для инновационного биологического лекарственного препарата и быть использованы в обосновании дизайна исследования.

Диапазоны фармакодинамической эквивалентности должны быть заранее определены на основании данных о клинически значимых различиях (Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010)) и соответствующим образом обоснованы.

В рамках клинических фармакодинамических исследований следует оценивать клинически значимые параметры, а используемые суррогатные маркеры должны быть клинически валидированы. Фармакодинамические исследования можно комбинировать с фармакокинетическими исследованиями; в этом случае необходимо охарактеризовать взаимоотношения ФК и ФД показателей. В определённых случаях фармакодинамическое исследование может быть также частью клинических исследований III фазы.

6.3. Подтверждающие исследования по безопасности и эффективности

Неоспоримым правилом изучения любого биоаналога является сравнительная оценка безопасности и эффективности его применения у целевой популяции пациентов.

Основной целью клинических исследований биоаналогов является демонстрация сходных показателей эффективности и безопасности в сравнении с инновационным биологическим лекарственным препаратом, а не демонстрация эффективности (пользы для пациента) как таковой, которая уже была доказана для инновационного биологического лекарственного препарата. В связи с этим в исследованиях эффективности целесообразно использование суррогатных конечных точек (например, частота ответа или безрецидивная выживаемость вместо общей выживаемости).

За некоторыми исключениями сравнительные клинические исследования имеют критически важное значение для демонстрации сходства профилей безопасности и эффективности биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата.

Важное значение имеет дизайн исследований и предельные значения допустимых различий эффективности, в рамках которых исследуемые препараты будут считаться эквивалентными по эффективности. Вопрос о выборе этих границ должен быть обоснован с научной и клинической точки зрения. В соответствии с принципом выявления сходства препаратов предпочтение следует отдавать исследованиям терапевтической эквивалентности (что требует использования более узких диапазонов для выявления идентичности лекарственных препаратов). Если проводятся исследования не меньшей эффективности, их выбор должен быть чётко обоснован. Объем выборки должен быть определён на основании общепринятых статистических расчётов; диапазон различий (так называемая клинически незначимая разница) должен быть определён и обоснован до начала исследования.

Клиническое исследование биоаналога должно предполагать оценку его безопасности в сравнении с инновационным биологическим лекарственным препаратом по таким параметрам, как частота и тяжесть нежелательных реакций, а также их природа.

Сравнение должно проводиться у пациентов, которые получали лечение исследуемыми препаратами в течение приемлемого промежутка времени.

Необходимо произвести, как минимум, одно рандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности, характеризующееся достаточной мощностью и основанное на данных о сравнимости лекарственных препаратов, полученных в процессе доклинических исследований и исследований ФК/ФД (предпочтителен слепой дизайн). Проведение более одного клинического исследования эффективности и безопасности биоаналога, проведение исследований

по подбору оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения (исследований II фазы) и изучение биоаналога как «нового» лекарственного препарата (в т.ч. проведение клинических исследований у особых групп пациентов) требуется только в том случае если в ходе доклинических испытаний или предшествующих ФК/ФД исследованиях его идентичность инновационному биологическому лекарственному препарату не была подтверждена.

Проведение клинических исследований эффективности и безопасности биоаналога не требуется в том случае, если соблюдаются все три нижеперечисленные условия:

- Структурное и функциональное сходство биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата с высокой степенью достоверности охарактеризовано в рамках сравнительных физико-химических испытаний и фармакодинамических исследований *in vitro*.
- Эквивалентность биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата продемонстрирована в сравнительном исследовании ФК/ФД, которое в обязательном порядке включает оценку показателей, характеризующих безопасность (включая иммуногенность) и эффективность, и которое проведено в течение достаточного промежутка времени.
- Заявителем представлен подробный план управления рисками на постмаркетинговом этапе, что позволяет получить дополнительные данные по безопасности, при этом особое внимание должно быть уделено сбору данных по иммуногенности.

Подтверждающее клиническое исследование безопасности и эффективности должно быть обязательно проведено при отсутствии надёжного и валидированного фармакодинамического маркера.

6.4. Данные по безопасности и иммуногенности

Сравнительные данные по безопасности, основанные на результатах регистрационного исследования, в совокупности с опубликованными данными об инновационном биологическом лекарственном препарате, должны подтверждать отсутствие каких-либо непредвиденных рисков, связанных с безопасностью. В дальнейшем, в пострегистрационном периоде, первоначальные сведения о безопасности биоаналога следует рассматривать в совокупности с данными пострегистрационного мониторинга, что составляет основу для формирования исчерпывающих выводов о безопасности биоаналога.

Вне зависимости от оценки безопасности, проведённой перед государственной регистрацией, для всех биоаналогов необходимо получение пострегистрационных данных по безопасности, включая информацию по иммуногенности. Требования к пострегистрационным исследованиям безопасности представлены в разделе 8.3.

Исследования, направленные на оценку иммуногенности биоаналога, следует проводить как до государственной регистрации, так и после неё.

Иммуногенность биоаналогов следует оценивать в рамках адекватно спланированных исследований и при условии применения наиболее современных и информативных аналитических методик, учитывая потенциальное влияние этого показателя как на безопасность, так и на эффективность. Наибольшую насторожённость следует проявлять в отношении антител, обладающих потенциальным влиянием на безопасность и эффективность терапии (нейтрализующие антитела и антитела, характеризующиеся перекрёстной реактивностью).

Производитель биоаналога обязан предоставить подробное обоснование стратегии исследования иммуногенности. Необходимо проведение скринингового исследования на антитела, связывающие действующее вещество, с последующим проведением подтверждающего анализа.

Допускается использование только валидированных аналитических методов, позволяющих в полной мере охарактеризовать содержание антител (концентрацию или титр), а также тип образующихся антител. При разработке аналитической методики для исследования иммуногенности необходимо учитывать четыре основных принципа.

Во-первых, аналитические методики должны обладать достаточной чувствительностью. На уровне скринингового анализа допускается и даже приветствуется небольшой уровень ложноположительных результатов для максимально вероятного выявления «положительных», т.е. содержащих связывающие антитела, образцов.

Во-вторых, разработанная тест-система должна быть способна детектировать антитела разных изоформ (иммуноглобулины типа М и изоформы IgG), т.к. изотипический состав связывающих антител к препарату у одного и того же пациента изменяется с течением времени, а система детекции должна отличаться достаточной универсальностью.

В-третьих, учитывая тот факт, что антитела, которые вырабатываются у пациентов, могут отличаться авидностью, производитель биоаналога должен внимательно оценить авидность положительного контроля, используемого в аналитической методике. Таким образом, при разработке аналитической методики отдельное место занимает разработка положительного контроля, от которого в значительной степени зависит общая характеристика тест-системы и, соответственно, адекватность полученных результатов.

В-четвертых, на стадии разработки методики и её валидации, необходимо определить интерференцию биологического матрикса (например, компонентов сыворотки/плазмы пациентов с данным заболеванием), а также концентрацию препарата в сыворотке на данной точке исследования. Эти данные необходимо рассматривать в совокупности с фармакокинетическими данными, т.к. препарат, присутствующий в сыворотке

крови в достаточно большом количестве, может маскировать наличие связывающих антител.

При разработке подтверждающего анализа обычно используют метод конкуренции/иммунного истощения, а именно инкубацию сыворотки пациента с избытком препарата и оценку изменения сигнала. Значимое падение сигнала свидетельствует о наличии связывающих антител в сыворотке пациента.

В случае выявления и подтверждения наличия связывающих антител, необходимо определение их нейтрализующего потенциала. Для определения наличия нейтрализующей активности у связывающих антител могут использоваться как клеточные биологические методики, так и неклеточные конкурентные методы, основанные на связывании лиганда.

Клеточные методы являются предпочтительными в связи с тем, что они в большей степени отражают эффекты наличия нейтрализующих антител *in vivo*.

При выявлении нейтрализующих антител в клинических исследованиях (как в регистрационных, так и пострегистрационных) необходимо провести тщательный анализ влияния антител на фармакокинетические/фармакодинамические параметры биоаналога при наличии соответствующих данных. Более того, следует провести оценку влияния нейтрализующих антител и антител с перекрёстной реактивностью (при наличии таковых) на общую безопасность и эффективность биоаналога.

6.5. Экстраполяция данных по эффективности и безопасности на другие показания к применению

Экстраполяция данных по безопасности и эффективности, полученных для определённого показания к применению биоаналога (для которого были проведены клинические исследования), в отношении других показаний к применению возможна при соблюдении следующих условий:

- Эквивалентность инновационному биологическому лекарственному препарату подтверждается данными всех проведённых исследований (как доклинических, так и клинических).
- Подтверждены клиническая эффективность и безопасность применения биоаналога по одному из известных для инновационного биологического лекарственного препарата показаний, при этом эффективность и безопасность биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата эквивалентны.
- Терапевтический эффект биоаналога при использовании по другим показаниям обусловлен тем же механизмом действия, что и эффект по исследованному показанию.
- Действие при применении по другим клиническим показаниям осуществляется через один и тот же рецептор (рецепторы).

Одобрение применения биоаналога по показанию, не зарегистрированному для инновационного биологического лекарственного препарата, возможно в случае предоставления данных доклинических и клинических исследований, подтверждающих безопасность и эффективность его применения по этому показанию. Регистрация по новому показанию осуществляется на основании тех же принципов, что и регистрация инновационного биологического лекарственного средства. Регистрируемый препарат может иметь форму выпуска, отличную от формы выпуска инновационного биологического лекарственного препарата. Нормативные документы и инструкции по медицинскому применению препаратов, одобренных для применения по зарегистрированным и не зарегистрированным для инновационного препарата показаниям, должны представлять собой отдельные документы. При этом в случае биоаналогичности, доказанной ранее в рамках сравнительных доклинических испытаний и клинических исследований по зарегистрированному(-ым) показанию(-ям), проведение дополнительных доклинических исследований, не позволяющих охарактеризовать новый путь введения, не требуется. При наличии результатов клинических исследований инновационного биологического лекарственного препарата по незарегистрированному показанию к применению, соответствующих уровням доказательности А или В, для одобрения биоаналога по этому показанию (в случае доказанной биоаналогичности инновационному биологическому лекарственному препарату с учётом результатов сравнительных клинических исследований по зарегистрированным показаниям) достаточно проведения клинического исследования III фазы по новому показанию в сравнении со стандартом терапии.

7. Пострегистрационный мониторинг безопасности

Поскольку биоаналоги не являются новыми биологическими лекарственными средствами, риски, связанные с их применением, эквивалентны известным рискам при использовании инновационных биологических лекарственных препаратов. Решение о государственной регистрации биоаналогов по показаниям, одобренным для инновационного биологического лекарственного препарата принимается на основании сокращённого пакета доклинических и клинических данных, однако производитель биоаналога обязан представить в регуляторные органы план управления рисками с целью мониторингования и выявления известных проблем, связанных с безопасностью, и потенциальных неизвестных угроз для здоровья пациентов, ассоциированных с применением биоаналогов.

План управления рисками должен включать следующее:

7.1. План фармаконадзора

Клинические исследования, проводимые с целью государственной регистрации биоаналога, выполняются в ограниченном объёме (по сравнению с исследованием инновационного лекарственного препарата), поэтому выявление редких нежелательных реакций на данном этапе маловероятно. В связи с этим производитель должен подготовить и предоставить в регуляторные органы подробный план фармаконадзора с целью пострегистрационной оценки безопасности применения биоаналога по всем одобренным показаниям. План фармаконадзора должен включать подготовку периодически обновляемых отчётов по безопасности лекарственного средства (ПОБЛП).

Сроки подготовки ПОБЛП по биоаналогам не отличаются от установленных сроков для лекарственных средств иных групп.

7.2. Сообщения о серьёзных нежелательных реакциях (СНР)

Правила осуществления мониторинга серьёзных нежелательных реакций, возникающих на фоне применения биоаналога, не отличаются от принципов мониторинга СНР при использовании любых иных лекарственных препаратов. Сроки и процедуры извещения уполномоченных органов здравоохранения о случаях развития СНР описаны в соответствующих рекомендациях Министерства здравоохранения России.

7.3. Пострегистрационные исследования

Поскольку регистрационные клинические исследования биоаналога выполняются в ограниченном объёме (по сравнению с клинической разработкой инновационного биологического лекарственного препарата), целесообразным является дальнейшее изучение клинических свойств биоаналога в пострегистрационном

периоде. Планируемые пострегистрационные исследования должны быть описаны в плане фармаконадзора, а обновлённые данные по исследованиям должны направляться в уполномоченные органы здравоохранения.

Ввиду необходимости дальнейшего изучения безопасности и иммуногенности биоаналога, в пострегистрационном периоде следует провести, минимум, одно не сравнительное пострегистрационное клиническое исследование, методология которого позволит получить недостающие сведения. Пострегистрационное клиническое исследование должно быть спланировано таким образом, чтобы подтвердить, что применение биоаналога не характеризуется повышенной иммуногенностью. Если оценка иммуногенности была проведена в регистрационном клиническом исследовании, на пострегистрационном этапе проводить дополнительные не сравнительные исследования иммуногенности необязательно.

8. Архивирование данных

Заявитель обязан хранить все данные, касающиеся клинических исследований, в течение, минимум, 5 лет по окончании процедуры государственной регистрации. Место хранения данных должно быть указано в протоколах исследований и отчётах. Должны быть описаны материалы, которые будут сохранены. Эти материалы могут включать исследуемый препарат, препарат сравнения, плазму/сыворотку крови, ткани, парафиновые блоки, гистологические препараты, документы, электронные файлы и т. д. Длительность их хранения может варьировать (например, исследуемый препарат и препарат сравнения хранятся до истечения срока годности). При необходимости уполномоченная организация, ответственная за архивирование, должна предоставить описанные материалы для проверки. Эта организация должна быть указана заявителем в отчёте по исследованию.

Приложение

Основные показатели качества препаратов на основе рекомбинантных белков

Физико-химические свойства	Биологические свойства
• Молекулярная масса (методом МС-спектрометрии)	• Биологическая активность в отношении клеток-мишеней (по всем механизмам действия, актуальным для терапевтического действия препарата)*
• Аминокислотная последовательность (методом МС-финггерпринта)	
• Характеризация первичной структуры белков методом пептидного картирования N- и C-концевые последовательности	
• Профиль гликозилирования*	
• Вторичная структура (путём измерения спектра кругового дихроизма в дальней УФ области)	
• Третичная структура (путём измерения спектров флуоресценции)	
• Свободные сульфгидрильные группы и дисульфидные связи	
• Гомогенность и чистота по данным ВЭЖХ (RP, SEC, IEX)*	
• Гомогенность и чистота по данным электрофореза в геле (IEF, SDS PAGE, Вестерн блот)	
• Содержание деамидированных форм*	
• Аффинность к рецепторам и/или антигенам*	
• Содержание эндотоксинов	
• Содержание общего белка	

* — Свойства препарата (показатели качества), считающиеся критическими, если не приведено убедительное обоснование иного.

В процессе разработки данного документа были проанализированы следующие иностранные источники:

EMA

1. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. The European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use; EMA: London, UK, 2005; EMEA/CHMP/437/04.
2. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product; EMA: London, UK, 2013; CHMP/437/04 Rev 1.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BWP/247713/2012.
4. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues; EMA: London, UK, 2006; EMEA/CHMP/BMWP/42832.
5. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues (Draft); EMA: London, UK, 2013; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
6. EMA. Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight-Heparins; EMA: London, UK, 2009; EMEA/CHMP/BMWP/118264/07.
7. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietin's (Revision); EMA: London, UK, 2010; EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.
8. EMA. Non-Clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa; EMA: London, UK, 2009; EMEA/CHMP/BMWP/102046/06.
9. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Interferon Beta; EMA: London, UK, 2013; EMA/CHMP/BMWP/652000/2010.
10. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010).
11. EMA. Concept Paper On Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Follicle Stimulation Hormone; EMA: London, UK, 2010; EMA/CHMP/BMWP/94899/2010.
13. Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related substances (EMEA/CHMP/BWP/157653/07).
14. Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009).
15. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (CHMP/BMWP/14327).
16. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (CHMP/EWP/89249/2004).
17. Guideline on the investigation of bioequivalence (CHMP/EWP/QWP/1401/98).
18. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95).
19. Guideline on the choice of a non-inferiority margin (EMEA/CPMP/EWP/2158/99).
20. Guideline on Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010).

FDA

21. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
22. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
23. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; FDA: Silver Spring, USA, 2012. Pharmaceuticals 2012, 5 368.
24. FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2014.

ICH

25. ICH guideline S 6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998).
26. ICH E2E Note for guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03).
27. ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95).
28. ICH E10 Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96).
29. ICH Q2: Validation of analytical procedures: text and methodology.
30. ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
31. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products.
32. ICH Q6B: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products.
33. ICH Q8: Pharmaceutical. Development.

ВОЗ

34. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009.

Другие страны

35. Authority of the Minister of Health. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs); Health Canada: Ottawa, Canada, 2010.
36. MHLW. Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-On Biologics; MHLW: Tokyo, Japan, 2009.
37. KFDA. Korean Guidelines on the Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); KFDA: Chungcheongbuk-do, Korea, 2009.
38. Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India; Department of Biotechnology, Ministry of Science & Technology; Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, 2012.