



СТАНДАРТ

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**ПОДІБНІ БІОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ,
ЩО МІСТЯТЬ МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА – НЕКЛІНІЧНІ
ТА КЛІНІЧНІ ПИТАННЯ**

СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2015

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2015

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Т. Таласва**, д-р мед. наук, професор; **В. Коваленко**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **О. Резніков**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України; **І. Кудрявцева**, д-р фарм. наук; **Л. Дорошук**
РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України
- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.05.2015 № 295
- 3 Ця настанова відповідає документу:
ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, 30 May 2012» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання, 30 травня 2012)
Ступінь відповідності – модифікований (MOD)
Переклад з англійської (En)
- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2015
© Державний експертний центр МОЗ України

Зміст

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Терміни та визначення понять	3
Познаки та скорочення	4
Короткий огляд	5
1. Вступ	6
2. Сфера застосування	7
3. Законодавча база та відповідні керівництва	8
4. Доклінічні дослідження	10
4.1. Дослідження <i>in vitro</i> – 1 етап	10
4.2. Визначення необхідності досліджень <i>in vivo</i> – 2 етап	11
4.3. Дослідження <i>in vivo</i> – 3 етап	12
5. Клінічні дослідження	13
5.1. Фармакокінетика (ФК) – 1 етап	13
5.1.1. Дизайн дослідження	14
5.1.2. Час відбору проб	17
5.1.3. Важливі ФК-параметри	17
5.1.4. Вибір часу для оцінки фармакокінетики	18
5.2. Фармакодинаміка (ФД)	18
5.2.1. ФД-маркери як допоміжні параметри для встановлення порівнянності	18
5.2.2. ФД-маркери як основний доказ порівнянності	19
5.3. Клінічна ефективність – 2 етап	20
5.3.1. Додаткові фактори, які необхідно враховувати для МАТ, що реєструються для лікування онкологічних	21

захворювань	
5.4. Клінічна безпека	22
6. Екстраполяція показань	25
7. Фармаконагляд	26
Національний додаток «Бібліографія»	28

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

При плануванні та розробці лікарського засобу закладаються його якість, безпека та ефективність. Це значною мірою стосується біотехнологічних продуктів, зокрема отриманих з моноклональної клітинної лінії та заявлених як подібні до вже зареєстрованого оригінального препарату, що містить моноклональне антитіло.

За результатами досліджень на етапі розробки біосиміляру встановлюється подібність біосиміляру та референтного біологічного продукту. Отже, правильна розробка та організація досліджень є найважливішими умовами для забезпечення якості, безпеки та ефективності біосиміляру та гарантування того, що раніше доведені безпека та ефективність лікарського препарату збережені. Якщо на етапі розробки не отримано всебічних наукових експериментальних даних з урахуванням потенційних ризиків щодо безпеки та ефективності та не проведено їх оцінки, то забезпечити отримання цільового продукту з заданими параметрами неможливо.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби у структурі реєстраційного досьє на біосиміляри передбачено надання даних щодо порівняльних доклінічних та клінічних досліджень біоподібного та референтного препаратів [1]. Це стосується також моноклональних антитіл.

В Європейському Союзі (ЄС) введено спеціальне керівництво ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues» [2], у якому встановлюються вимоги до безпеки та ефективності біоподібних моноклональних антитіл.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва з якості, прийнятого в ЄС:

ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання) [2].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі

редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Терміни та визначення понять», «Познаки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [6]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі термінів, зазначених у керівництві ICH Q6B [3]. Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Сфера застосування». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено у національному додатку «Бібліографія»;
- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;
- у розділі «Познаки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;
- у цій настанові слова «заявка на торгову ліцензію» («marketing authorisation application») замінено на «реєстраційне досьє»; «торгова ліцензія» («marketing authorisation») – на «реєстраційне посвідчення»; «ліцензовані» («licensed», «authorisation») – на «zareєстровані»; «постліцензійний» («post-authorisation») – на «післяреєстарційний»;

- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад, замість «(see 7)» вказано «(див. розділ 7 цієї настанови)»;
- додатково до посилань на керівництва ЄС та ІСН зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовна як методичні рекомендації для планування, розробки, організації доклінічних та клінічних досліджень для встановлення подібності біосиміляру та референтного моноклонального антитіла.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва в ЄС та інших регіонах ІСН, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу виконання положень, визначених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських препаратів, експертні та регуляторні органи) полегшить оцінку реєстраційних досьє в Україні, а також допоможе у плануванні та проведенні досліджень з фармацевтичної розробки. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладений у документі Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [7]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Подібні біологічні лікарські препарати, що містять
моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Подобные биологические лекарственные препараты, содержащие
моноклональные антитела – неклинические и клинические
вопросы**

MEDICINAL PRODUCTS

**Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal
Antibodies – non-clinical and clinical issues**

Чинна від 2015-05-21

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо планування, неклінічної та клінічної розробки подібних біологічних лікарських препаратів для людини на основі моноклональних антитіл. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби, що застосовуються у ветеринарії.

Ця настанова застосовна до подібних біологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються для медичного застосування в Україні та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення неклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл на етапах розробки, досліджень, виробництва, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також аудиту або інспектування виробництва.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, складанням досьє на реєстрацію та/або виробництвом подібних біологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в

Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) подібних біологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл, аудит та інспектування виробництва.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [3] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Біологічна активність (*biological activity*)

Специфічна здатність продукту спричиняти певний біологічний ефект. Ступінь активності є кількісною мірою біологічної активності.

Домішка (*impurity*)

Будь-який компонент, присутній в активній речовині або лікарському препараті, який є небажаним продуктом. Він може бути процес- або продукт-зв'язаним.

Лікарський продукт; дозована форма; кінцевий продукт; лікарський препарат^N (*drug product; dosage form; finished product*)

Фармацевтичний продукт, що містить активну речовину, як правило, у поєднанні з допоміжними речовинами.

Продукт-зв'язані речовини (*product-related substances*)

Активні молекулярні варіанти (альтернативний сплайсинг^N) цільового продукту, що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не виявляють небажаного впливу на його безпеку та ефективність. Ці варіанти мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту, і не розглядаються як домішки.

Процес-зв'язані домішки (*process-related impurities*)

Домішки, які утворюються під час виробничого процесу. Вони можуть походити із клітинних субстратів (наприклад, протеїнів клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна), клітинних культур (наприклад індукторів, антибіотиків або компонентів живильного середовища) або утворюватися на подальших стадіях виробництва (наприклад при обробці реагентами чи вимиванні з колонки).

Ступінь активності (*potency*)

Міра визначення біологічної активності з використанням прийнятного кількісного біоаналізу (також має назву «кількісний біологічний аналіз»), що

базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями.

Цільовий продукт (*desired product*)

(1) Протеїн, який має очікувану структуру, або (2) протеїн, очікуваний як результат ДНК-послідовності та передбачуваної посттрансляційної модифікації (включаючи глікоформи), а також запланованих подальших стадій виробництва для синтезу активної біологічної молекули.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	—	Європейський Союз
CPMP або CHMP	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
ЕМА	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
ICH	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
МАТ	—	моноклональні антитіла
ФК	—	фармакокінетика
ФД	—	фармакодинаміка
ADCC	—	antibody-dependent cellular cytotoxicity (антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність)
CDC	—	complement-dependent cytotoxicity (комлементзалежна цитотоксичність)
IgG	—	імуноглобулін G
FcγRI, FcγRII, FcγRIII	—	Fc gamma receptors (гамма Fc-рецептори)
Fc	—	fragment crystallizable (фрагмент, здатний до кристалізації)
Fab	—	fragment antigen binding (антигензв'язуючий фрагмент)
FcRn	—	neonatal Fc receptor (неонатальний Fc-рецептор)
C1q	—	молекула системи комплементу
AUC	—	площа під кривою «концентрація-час»
C _{max}	—	максимальна концентрація в плазмі крові
t _{max}	—	час для досягнення C _{max} в плазмі крові

КОРОТКИЙ ОГЛЯД

У цій настанові описані доклінічні та клінічні вимоги до лікарських препаратів, що містять як активну речовину моноклональні антитіла (МАТ) та заявляються як подібні до зареєстрованого інноваційного лікарського препарату МАТ. У доклінічному розділі описані фармако-токсикологічні вимоги, а у клінічному розділі – вимоги до фармакокінетичних, фармакодинамічних досліджень, досліджень ефективності та безпеки, а також питання фармаконагляду.

Основна ціль цієї настанови – встановити загальні принципи, що дозволять заявникам розробляти програму досліджень, на підставі яких можна встановити порівнянність біоподібних МАТ та референтних МАТ, із забезпеченням при цьому збереження доведених раніше безпеки та ефективності. Протягом усієї програми розробки зазвичай рекомендується поетапний підхід, а ступінь та характер доклінічної та клінічної програми залежать від ступеня доказів подібності, отриманих на попередніх етапах досліджень з якості. Усі дослідження слід планувати з метою виявлення будь-яких потенційних відмінностей між біоподібним та референтним лікарським препаратом та визначення важливості таких відмінностей, якщо вони є.

Стосовно доклінічної розробки рекомендується поетапний зважений підхід до оцінки МАТ, який дасть змогу прийняти рішення щодо вибору та обсягу досліджень *in vitro* та *in vivo* в кожному конкретному випадку. У першу чергу, потрібно проводити порівняльні дослідження *in vitro*, щоб оцінити відмінності у зв'язуванні або функціях. На другому етапі слід визначити, чи обов'язкові додаткові доклінічні дослідження *in vivo*. Якщо дослідження *in vivo* вважається необхідним, мета дослідження залежатиме від потреби у додатковій інформації, а також наявності відповідної тваринної моделі. Зазвичай проведення токсикологічних досліджень на нелюдиноподібних приматах не рекомендується.

Під час клінічної розробки зазвичай кількість залучених пацієнтів пропорційна рівню отриманих на попередніх етапах доказів, що підтверджують порівнянність. Порівняльне фармакокінетичне дослідження в достатньо чутливій та однорідній популяції (здорові добровольці або пацієнти) зазвичай становить первинний етап розробки біоподібного МАТ. Фармакокінетичні дані можуть бути корисними для екстраполяції даних з ефективності та безпеки на різні клінічні показання референтного МАТ. У конкретних випадках може бути необхідним проведення багатодозових фармакокінетичних досліджень за

участю пацієнтів або навіть проведення фармакокінетичної оцінки у рамках клінічного дослідження, мета якого встановити подібні ефективність та безпеку. Фармакокінетичні дослідження можна комбінувати з фармакодинамічними кінцевими точками, якщо вони доступні. Як правило, подібну клінічну ефективність слід продемонструвати в достатньо потужних рандомізованих порівняльних клінічних дослідженнях в паралельних групах, краще подвійних сліпих, зазвичай дослідженнях еквівалентності. Для встановлення порівняльності можуть бути виправданими відхилення від керівництв СНМР з окремих захворювань. Провідний принцип – продемонструвати подібну клінічну ефективність та безпеку порівняно з референтним лікарським препаратом, а не просто користь для пацієнта *per se*, яка вже була продемонстрована для референтного лікарського препарату. Найбільш чутливу модель та умови дослідження (фармакодинамічного або клінічного) слід застосовувати в однорідній популяції пацієнтів. У випадках, коли порівняльні фармакодинамічні дослідження є найбільш прийнятними для забезпечення доказів подібної ефективності, заявники повинні вибрати клінічно значимі маркери, обґрунтувати цей вибір, а також надати достатні докази клінічної безпеки, зокрема щодо імуногенності. Екстраполяція даних з клінічної ефективності та безпеки на інші показання референтного МАТ, що не були спеціально досліджені під час клінічної розробки біоподібного МАТ, можлива на підставі результатів загальних доказів, отриманих у ході досліджень порівняльності та належно обґрунтованих. Що стосується післяреєстраційного контролю за лікарським препаратом, то концепція, запропонована заявником, може виходити за межі рутинного фармаконагляду та, ймовірно, буде включати післяреєстраційні дослідження з безпеки.

1. ВСТУП

Моноклональні антитіла визначені як найбільший клас продуктів, отриманих за допомогою біотехнологій. Різні продукти МАТ виявляють деякі спільні властивості, наприклад, проявляють цитотоксичність щодо мішені або нейтралізують цитокіни, але відрізняються у таких аспектах, як механізм дії. Вони мають складну структуру та можуть мати декілька функціональних доменів у одній молекулі залежно від ізотипу (антигензв'язуюча область, комплементзв'язуюча область, константний фрагмент, що взаємодіє з Fc-рецепторами). Кожне індивідуальне МАТ унікальне за антигензв'язуючою областю, Fc цитотоксичною ефекторною функцією та зв'язуванням з Fc-рецепторами. У попередні роки були проведені різні дослідження, що дають змогу детальніше характеризувати складні протеїни як на фізико-хімічному, так

і функціональному рівні, наприклад, за допомогою аналізу активності, а також існує досвід оцінки мінімальних змін у якості МАТ, спричинених змінами у процесі їх виробництва. Однак при теперішньому рівні наявних знань може буде важко інтерпретувати значимість незначних відмінностей у якості щодо фізико-хімічної та біологічної характеристики при порівнянні біоподібних МАТ з референтним МАТ.

У цій настанові викладено доклінічні та клінічні вимоги до лікарських препаратів, що містять МАТ та заявляються як подібні іншому, вже зареєстрованому препарату, тобто подібні біологічні лікарські препарати (біоподібні, біосиміляри). Дослідження, що описані у цій настанові, слід планувати з метою виявлення будь-яких потенційних відмінностей між біосиміляром та референтним препаратом, а також визначення значимості таких відмінностей, якщо вони є. Біоподібний МАТ має бути подібним до референтного МАТ за фізико-хімічними та біологічними властивостями. Будь-які суттєві відмінності слід належним чином обґрунтувати, це може суперечити принципу біоподібності. Що стосується якості МАТ, необхідно застосовувати принципи, викладені у керівництвах з біоподібних препаратів, включаючи керівництво з питань якості біоподібних препаратів ЕМЕА/СНМР/ВВР/49348/2005 та керівництво з розробки моноклональних антитіл ЕМЕА/СНМР/ВВР/157653/2007, а також гармонізованих з ними настанов СТ-Н МОЗУ^N.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять біотехнологічні протеїни як активну речовину – неклінічні та клінічні питання (ЕМЕА/СНМР/42832/2005) містить загальні вимоги до демонстрації подібної природи двох біологічних продуктів щодо безпеки та ефективності. Ця настанова, розроблена окремо для МАТ, доповнює вищезазначене керівництво та представляє сучасну точку зору СНМР на застосування викладених принципів для демонстрації порівнянності двох лікарських препаратів, що містять МАТ, з метою формування реєстраційного досьє для реєстрації біосиміляру. Хоча ця настанова розроблена спеціально для МАТ, викладені у ній принципи можуть також застосовуватися до супутніх речовин МАТ, таких як, наприклад, гібридні протеїни на основі *IgG Fc* (- септ молекулах).

Моноклональні антитіла наступного покоління, визначені як МАТ, змінені структурно та/або функціонально (наприклад, гліко-інженерні МАТ з більш високою активністю) з метою покращення або зміни клінічної ефективності

порівняно з уже зареєстрованим референтним лікарським препаратом, не є біоподібними (біосимілярами), тому ця настанова до них не застосовна.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА ТА ВІДПОВІДНІ КЕРІВНИЦТВА

Ця настанова застосовується разом з частиною II додатку 1 до директиви 2001/83/ЄС та розділом X наказу № 3 [1]^N.

Разом з вимогами вищенаведених нормативних актів слід враховувати положення таких керівництв ЕМА та настанов СТ-Н МОЗУ^N:

CHMP/437/04 «Guideline on similar biological medicinal products» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів).

EMA/CHMP/BWP/42832/2005 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом: неклінічні та клінічні питання).

EMA/CHMP/BWP/49348/2005 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом: питання якості).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом»^N.

EMA/CHMP/BWP/157653/07 «Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related substances» (Керівництво з розробки, виготовлення, характеристики та специфікацій моноклональних антитіл та супутніх речовин).

Настанова СТ-Н МОЗУ «Лікарські засоби. Розробка, виробництво, характеристика та специфікації моноклональних антитіл та супутніх продуктів»^N.

ICH guideline S6 (R1): «Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals» (ЕМА/СНМР/ІСН/731268/1998) (Доклінічна оцінка безпеки лікарських препаратів, отриманих біотехнологічним шляхом).

СНМР/ЕWР/89249/2004 «Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins» (Керівництво з клінічного вивчення фармакокінетики терапевтичних протеїнів).

СРМР/ЕWР/QWР/1401/98. Rev.1 «Guideline on the investigation of bioequivalence» (Керівництво з дослідження біоеквівалентності).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»^N.

ЕМЕА/СНМР/ЕWР/192217/2009 «Guideline on bioanalytical method validation» (Керівництво з валідації біоаналітичного методу).

СНМР/ЕWР/205/95 «Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man» (Керівництво з оцінки протиракових лікарських препаратів для медичного застосування).

ІСН Е10 «Choice of Control Group in Clinical Trials» (СРМР/ІСН/364/96) (Вибір контрольної групи для клінічних випробувань).

ЕМЕА/СРМР/ЕWР/2158/99 «Guideline on the choice of a non-inferiority margin» (Керівництво з вибору межі не меншої ефективності).

ЕМЕА/СНМР/ЕWР/692702/08 «Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population» (Концептуальна позиція щодо екстраполяції результатів клінічних досліджень, проведених поза межами Європи, на населення ЄС).

ЕМЕА/СНМР/ВМWР/14327/06 «Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins» (Керівництво з оцінки імуногенності терапевтичних протеїнів, отриманих біотехнологічним шляхом).

ЕМА/СНМР/ВМWР/86289/2010 «Guideline on Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use» (Керівництво з оцінки імуногенності моноклональних антитіл, призначених для клінічного застосування *in vivo*).

Eudralex Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use - to be replaced by Good Vigilance Practice after July 2012 Euralex (Том 9А Правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі – Керівництва з фармаконагляду за лікарськими засобами для застосування людям, що з липня 2012 року буде замінено на Належну практику з фармаконагляду).

ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95) (Управління даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти прискореного звітування).

ICH E2E Note for guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03) (Примітка до керівництва з планування діяльності у рамках фармаконагляду).

4. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У доклінічній розробці для оцінки подібності біоподібних та референтних МАТ застосовується поетапний підхід.

Доклінічні дослідження повинні бути проведені перед початком клінічних випробувань. У першу чергу, мають бути проведені дослідження *in vitro*, за результатами оцінки яких приймається рішення щодо необхідного обсягу досліджень *in vivo* (або щодо їх необхідності взагалі).

Застосований підхід має бути цілком обґрунтований у доклінічному огляді.

4.1. Дослідження *in vitro* – 1 етап

Для оцінки будь-якої різниці у біологічній активності між біоподібним та референтним лікарським препаратом слід надати дані щодо ряду порівняльних досліджень *in vitro*, деякі з яких можуть вже бути доступними за результатами аналізів з якості.

Доклінічні дослідження *in vitro* слід проводити з використанням відповідної кількості серій продукту, які є репрезентативними до тих, що будуть використовуватися у клінічному дослідженні. Ці дослідження мають включати відповідні випробування щодо:

- Зв'язування з цільовим антигеном(-ами) (антигенами-мішенями).

- Зв'язування з репрезентативними ізоформами трьох відповідних гамма Fc-рецепторів (FcγRI, FcγRII та FcγRIII), FcRn та комплементу (C1q).
- Функцій, пов'язаних з Fab-фрагментом (наприклад, нейтралізація розчинного ліганду; активація або блокада рецептора).
- Функцій, пов'язаних з Fc-фрагментом (наприклад, антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність (ADCC); комплементзалежна цитотоксичність (CDC); активація комплементу).

Ці дослідження мають бути порівняльними за характером та спроектовані таким чином, щоб вони були достатньо чутливими для виявлення відмінностей у зв'язку концентрація-активність між біоподібним та референтним лікарським препаратом, а не оцінювати тільки відповідь *per se*. Слід відмітити, що оцінка ADCC та CDC зазвичай не потрібна для МАТ, специфічних до розчинних (не зв'язаних з мембраною) антигенів. Як зазначено в керівництві ICH S6 (R1), дослідження тканинної перехресної реактивності не прийнятні для визначення найменших змін у критичних параметрах якості й тому не рекомендуються для оцінки порівняльності.

Разом ці випробування повинні широко охоплювати функціональні особливості МАТ, хоча деякі можуть не вважатися суттєвими для терапевтичного застосування. Оскільки випробування *in vitro* можуть бути більш специфічними та більш чутливими, ніж дослідження на тваринах, ці дослідження можна вважати більш важливими для проведення доклінічних досліджень порівняльності.

Якщо дослідження порівняльності із застосуванням вищезазначеної стратегії вказує на те, що досліджуване та референтне МАТ не можна вважати біоподібними, доцільно проводити окрему розробку продукту.

4.2. Визначення необхідності досліджень *in vivo* – 2 етап

Визнано, що деякі МАТ можуть опосередковувати ефекти, які не можна цілком встановити у дослідженнях *in vitro*. Саме тому може бути необхідною оцінка у рамках досліджень *in vivo* за умови наявності відповідної моделі *in vivo* щодо видів тварин або дизайну досліджень. Фактори, які потрібно враховувати при оцінці необхідності додаткових доклінічних досліджень *in vivo*, включають, але не обмежуються такими:

- наявність відповідних параметрів якості, що не були виявлені в референтному препараті (наприклад, нова посттрансляційно модифікована структура)
- наявність параметрів якості, які суттєво відрізняються кількісно від вимірюваних у референтному препараті;
- відповідні розбіжності у складі препаратів, наприклад, допоміжні речовини, що широко не використовуються для моноклональних антитіл.

Хоча кожний з вищенаведених факторів не обов'язково виправдовує проведення досліджень *in vivo* тестування, ці питання слід розглядати у комплексі, щоб оцінити рівень їх значимості та визначити необхідність у проведенні досліджень *in vivo*.

Якщо результати порівнянності, отримані у дослідженнях *in vitro* на етапі 1, вважаються задовільними, а на етапі 2 не визначено жодного фактора, що викликає занепокоєння, або ці фактори не перешкоджають безпосередньому застосуванню людиною, дослідження *in vivo* на тваринах можуть вважатися не потрібними.

Якщо є необхідність у додатковій інформації, слід розглянути доступність відповідних видів тварин або інших відповідних моделей (наприклад, трансгенні тварини або трансплант-моделі). Завдяки специфічності МАТ відповідним видом для досліджень у більшості випадків є нелюдиноподібні примати. У всіх випадках необхідно враховувати обмеження досліджень *in vivo* (такі як чутливість та варіабельність).

Якщо відповідна тваринна модель досліджень *in vivo* недоступна, заявник може приступати до клінічних досліджень за участю людини, враховуючи принципи, які дають змогу зменшити будь-які потенційні ризики.

4.3. Дослідження *in vivo* – 3 етап

Якщо дослідження *in vivo* визнається необхідним, параметри цього дослідження (ФК та/або ФД та/або безпека¹) залежать від того, яка додаткова інформація потрібна. Дослідження на тваринах слід проектувати таким чином, щоб отримати максимум інформації. Крім того, залежно від запланованих кінцевих точок, необхідність в умертвінні тварин наприкінці дослідження може бути

¹ «Безпека» в цьому контексті зазвичай не стосується повного вивчення токсичності повторної дози, а скоріше стосується прижиттєвої оцінки таких параметрів безпеки, як клінічні прояви, маса тіла та життєві функції.

відсутньою. Принципи біоетичної концепції 3R (replacement, refinement, reduction – заміна, вдосконалення, скорочення) мають враховуватися при плануванні дослідження *in vivo*. Тривалість дослідження (включаючи період спостереження) слід обґрунтувати з урахуванням фармакокінетичних характеристик МАТ та його клінічного застосування.

Якщо модель дозволяє, ФК та ФД характеристики біосиміляру та референтного препарату слід кількісно порівняти, включаючи оцінку співвідношення концентрація-відповідь при застосуванні терапевтичних доз людині.

Зазвичай проведення досліджень токсичності повторних доз на нелюдиноподібних приматах не рекомендується. Також не рекомендується проведення досліджень токсичності на невідповідних видах тварин (тобто оцінка тільки неспецифічної токсичності, пов'язаної з домішками). У зв'язку з різними процесами виробництва, що застосовуються виробниками біосиміляру та референтного препарату, можуть виникати якісні відмінності у процес-зв'язаних домішках (наприклад, протеїни клітини-хазяїна). Кількість таких домішок слід мінімізувати, що є найкращою стратегією мінімізації будь-яких асоційованих ризиків. Якісні або кількісні відмінності продукт-зв'язаних молекулярних варіантів (таких як, характер глікозилювання, молекулярні варіанти, що відрізняються зарядами) можуть впливати на біологічні функції МАТ та повинні оцінюватися у відповідних дослідженнях *in vitro*. Ці якісні відмінності можуть впливати на імуногенний потенціал та здатність викликати гіперчутливість. Визнано, що ці ефекти важко прогнозувати за результатами досліджень на тваринах, тому їх слід додатково оцінювати у клінічних випробуваннях. Оцінка імуногенності у тварин зазвичай не дає змоги передбачити імуногенність у людини, однак отримані при цьому результати можуть бути потрібні для інтерпретації досліджень *in vivo* на тваринах. Необхідно відбирати та зберігати зразки крові для їх майбутнього оцінювання, якщо воно буде потрібне.

Дослідження фармакології безпеки та репродуктивної токсичності у рамках доклінічного дослідження не потрібні для біоподібних МАТ. Дослідження місцевої переносимості також зазвичай не потрібні. Якщо у препарат вводяться допоміжні речовини, досвід клінічного застосування яких у складі такого препарату відсутній або дуже незначний, може виникнути необхідність у проведенні досліджень місцевої переносимості. Якщо проводяться інші дослідження *in vivo*, дослідження місцевої переносимості може бути частиною

цього дослідження замість проведення окремих досліджень місцевої переносимості.

5. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід завжди проводити порівняльні клінічні дослідження біосиміляру та референтного препарату. Кількість та тип досліджень можуть варіюватися залежно від референтного препарату та мають бути обґрунтовані на підставі вагомих наукових пояснень. Зазвичай протягом програми розробки рекомендується застосовувати поетапний підхід, але обсяг та характер клінічної програми залежать від рівня доказів, отриманих на попередніх етапах. Як правило, під час розробки клінічної програми пацієнтів залучають пропорційно до рівня доказів, отриманих на попередніх етапах, що підтверджують порівнянність.

5.1. Фармакокінетика (ФК) – 1 етап

Порівняння фармакокінетичних властивостей біосиміляру та референтного препарату є першим етапом розробки біоподібних МАТ. Дизайн дослідження залежить від різних факторів, включаючи особливості клінічного застосування, безпеку, ФК характеристики антитіла (мішень-опосередкований розподіл, лінійна або нелінійна ФК, часова залежність, період напіврозпаду тощо). При проведенні дослідження необхідно враховувати рекомендації, що описані в Керівництві з клінічного дослідження фармакокінетики терапевтичних білків (CHMP/EWP/89249/2004) та адаптованих з ним Методичних рекомендаціях Центру «Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій»^N; Керівництві з дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr) та адаптованій з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»^N. Крім того, біоаналітичні дослідження мають бути відповідними їх запланованому застосуванню та адекватно валідовані відповідно до Керівництва з валідації біоаналітичного методу (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).

5.1.1. Дизайн дослідження

Основною метою фармакокінетичних досліджень, що проводяться для включення у досье на реєстрацію біосиміляру, є доказ порівнянності ФК

характеристик у біоподібного та референтного препаратів у достатньо чутливій та однорідній популяції. Це дає змогу скоротити варіабельність і, таким чином, розмір вибірки, необхідний для доведення еквівалентності, та може спростити інтерпретацію результатів.

Вірогідно, що у здорових добровольців буде менша варіабельність у ФК, оскільки мішень-опосередкований кліренс може бути менш важливим, ніж у пацієнтів. Таким чином, якщо можливо, рекомендується дослідження введення однократної дози здоровим добровольцям, яке може надати важливу інформацію про біоподібність. З точки зору ФК, перевагу слід надавати перехресному дослідженню введення однократної дози з повною характеристикою ФК профілю, включаючи фазу пізньої елімінації. Може бути необхідним проведення дослідження в паралельних групах у зв'язку з тривалим періодом напіврозпаду МАТ та потенційним впливом цього на імуногенність.

Дослідження за участю здорових добровольців може бути неможливим у разі токсичного механізму дії або якщо отриманої інформації недостатньо для встановлення біоподібності. За цих обставин кращим вибором може бути дослідження за участю пацієнтів. Якщо дослідження однократної дози неможливо виконати за участю пацієнтів, слід проводити дослідження із застосуванням багатократної дози.

Може бути потрібним проведення ФК дослідження у популяції, відмінної від тієї, що вибрана для встановлення подібної клінічної ефективності, оскільки найчутливіша популяція для порівняння ФК характеристик може не співпадати з популяцією, найчутливішою для дослідження подібності ефективності та безпеки препаратів. За таких умов рекомендується вимірювати ФК характеристики у популяції під час дослідження клінічної ефективності препарату, оскільки такі дані можуть доповнити відповідну інформацію у загальній базі даних, необхідних для доказу порівнянності.

Вибір популяції пацієнтів для дослідження ФК характеристик має бути повністю обґрунтований на підставі детального аналізу даних наукової літератури щодо чутливості та можливості прогнозування ФК результатів стосовно інших клінічних показань, що затверджені для референтного МАТ.

Якщо ФК дослідження за участю здорових добровольців проводиться для підтвердження біоеквівалентності, рекомендується надавати допоміжні ФК дані, одержані у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які можуть надати допоміжні докази подібних ФК характеристик препаратів.

На стратегію вибору дизайну досліджень для оцінки ФК впливають такі фактори:

Характеристики захворювання та пацієнта

Фактори, що можуть впливати на вибір популяції пацієнтів, – це вік типового прояву захворювання та віковий діапазон (оскільки пацієнти молодшого віку можуть бути менш схильним до наявності супутніх клінічних станів), кількість попередніх курсів лікування, супутнє лікування або експресія антигену (яка може бути пов'язана зі стадією захворювання). Що стосується МАТ, призначених як для монотерапії, так і для комбінації з імуносупресантами або хіміотерапією, краще проводити порівняльні ФК дослідження за умов монотерапії, щоб мінімізувати варіабельність результатів. Однак у певних випадках перевагу слід надавати дослідженням на фоні терапії першої лінії, коли пацієнти знаходяться у кращому клінічному стані, або ад'ювантної терапії у пацієнтів з онкологічним захворюванням на ранніх стадіях, коли пухлинна маса мала; у таких випадках МАТ зазвичай застосовуються комбінації з іншими видами терапії.

ФК характеристики референтного МАТ

Фармакокінетика протиракових МАТ може залежати від часу, оскільки пухлинна маса може змінюватися після введення багатократних доз препарату (наприклад, подовжений період напіврозпаду при багаторазовому введенні), і це необхідно враховувати при розробці дизайну дослідження.

Існування мішень-опосередкованого кліренсу, додаткового до мішень-неопосередкованого кліренсу, може впливати на кількість необхідних досліджень. Якщо мішень-опосередкований кліренс не має великого значення, може бути достатньо одного порівняльного ФК дослідження. Якщо референтне МАТ виводиться за рахунок як мішень-опосередкованого, так і мішень-неопосередкованого механізмів, потрібно продемонструвати порівнянню ФК за умов, коли кожний з механізмів кліренсу домінує: краще одне дослідження за участю здорових добровольців для мішень-неопосередкованого кліренсу та одне допоміжне дослідження за участю пацієнтів (яке може бути частиною дослідження ефективності) для дослідження порівняльності мішень-опосередкованого кліренсу.

Для мішеней МАТ, для яких властиве злучення рецепторів, рекомендується вимірювати рівні злучення рецепторів на початку дослідження та, якщо має

значення, під час проведення дослідження для підтвердження базової порівнянності груп лікування. Стратифікація за пухлинною масою або злушенням рецептора, якщо можливо, допоможе забезпечити порівнянність на базовому рівні. Може бути корисним проведення дослідницького статистичного аналізу порівнянності після її визначення на базовому рівні, що має значення для прийняття рішення про ФК еквівалентність.

Для МАТ, які мають декілька затверджених клінічних показань, зазвичай не потрібно досліджувати ФК профіль для усіх з них. Однак якщо одне конкретне МАТ призначено для застосування у різних терапевтичних областях (наприклад, лікування аутоімунних та онкологічних захворювань), може бути необхідним проведення окремих ФК досліджень, якщо для різних терапевтичних областей існують різні мішень-опосередковані кліренси.

Дози

В принципі, не обов'язково тестувати всі терапевтичні схеми дозувань; необхідно вибрати найбільш чутливу дозу для виявлення потенційних відмінностей у ФК між біосиміляром та референтним препаратом. Якщо дані для визначення найбільш чутливої дози обмежені, рекомендується вивчати низьку або мінімальну рекомендовану терапевтичну дозу, за якої припускається, що мішень-опосередкований кліренс ще не досягнув максимуму, та високу або максимальну терапевтичну дозу, за якої припускається, що домінує неспецифічний механізм кліренсу. Дослідження однократного введення мінімальної терапевтичної дози пацієнтам вважається найбільш прийнятним дизайном для вивчення відмінностей у мішень-опосередкованому кліренсі, якщо вони є.

Шляхи введення

Якщо референтний продукт може вводитися внутрішньовенно і підшкірно та якщо обидва шляхи заявлені для біоподібного МАТ, краще дослідити обидва шляхи введення. Однак оскільки оцінка підшкірного введення включає дослідження як абсорбції, так й елімінації, можлива відмова від оцінки внутрішньовенного введення, якщо було доведено подібність абсорбції та елімінації при підшкірному введенні з використанням додаткових ФК параметрів, таких як часткова AUC (див. підрозділ 5.1.2 цієї настанови).

5.1.2. Час відбору проб

У дослідженнях дози для однократного введення час відбору проб слід вибирати таким чином, щоб можна було охарактеризувати весь профіль елімінації, включаючи пізню фазу. Для препаратів, що вводяться двома (або більше) послідовними дозами, корисну інформацію можна отримати як при першому, так і при останньому введенні, оскільки перше введення краще для мети порівняння, а останнє введення може надати інформацію про заключну фазу елімінації, яка не спостерігається після введення першої дози.

Якщо дослідження ФК багатократних доз у пацієнтів проводяться для демонстрації подібності між біосиміляром та референтним лікарським препаратом та якщо елімінацію після введення останньої дози не можна охарактеризувати, відбір проб, як правило, слід проводити таким чином, щоб можна було охарактеризувати профіль концентрація-час як після першої дози, так і пізніше, краще у стабільному стані. Характеристика повного профілю співвідношення концентрація-час у стабільному стані особливо важлива у випадку, коли ФК референтного МАТ нелінійна (наприклад, багато протиракових моноклональних антитіл з клітинними мішенями виявляють ФК, залежну від дози або часу, або пов'язані з імуногенністю зміни кінетики розподілу або елімінації).

5.1.3. Важливі ФК параметри

У дослідженні однократного введення дози первинним параметром має бути $AUC_{(0-\infty)}$. Також потрібно оцінювати вторинні параметри, такі як C_{max} , t_{max} , об'єм розподілу та напіврозпад. У разі підшкірного введення C_{max} має бути комбінованим первинним параметром. Крім того, якщо дані для внутрішньовенного шляху введення не надаються, слід оцінювати часткові AUC для забезпечення порівнянності абсорбції та елімінації.

У дослідженні багатократної дози первинними параметрами мають бути усічена AUC в інтервалі між першим та другим введенням (AUC_{0-t}) та AUC протягом інтервалу дозування у стаціонарному стані (AUC_{τ}). Вторинними параметрами є C_{max} та C_{trough} у стаціонарному стані.

Антитіла до лікарського препарату слід вимірювати паралельно з оцінкою ФК із застосуванням найбільш прийнятних часових точок відбору проб.

Межі подібності мають бути визначені завчасно та відповідно обґрунтовані. Для деяких референтних МАТ варіабельність деяких параметрів між пацієнтами є суттєвою. Це слід враховувати при виборі межі порівнянності,

принаймні для таких параметрів. Як правило, будь-яке розширення традиційного діапазону еквівалентності, що перевищує 80-125 %, для первинних параметрів вимагає обґрунтування, включаючи оцінку потенційного впливу на клінічну ефективність та безпеку. Для вторинних параметрів довірчі інтервали їх співвідношення або відмінностей слід представити разом з описовою статистикою, однак при цьому немає необхідності визначати діапазон прийнятності. Слід обговорити клінічне значення оцінених відмінностей та пов'язаних довірчих інтервалів.

5.1.4. Вибір часу для оцінки фармакокінетики

Зазвичай підтвердження подібних ФК профілів біоподібного та референтного МАТ повинно передувати проведенню клінічних випробувань ефективності. Однак у деяких випадках, наприклад, для МАТ, у яких ФК дуже мінлива навіть для одного клінічного показання, може виникнути необхідність порівнювати ФК у рамках клінічного дослідження, призначеного для встановлення подібної клінічної ефективності (як тільки це випробування буде достатньо масштабним для демонстрації еквівалентної ФК). Проведення порівняльного дослідження клінічної ефективності, яке включає оцінку ФК, без формального попереднього порівняльного дослідження ФК може бути проблематичним через відсутність досвіду застосування біоподібного МАТ людям та обмеженість доклінічних даних *in vivo*, які залежать від МАТ. Саме тому для обґрунтування плану таких досліджень необхідний розгляд тільки в індивідуальному порядку залежно від параметрів продукту, встановлених у дослідженнях якості та у доклінічних дослідженнях.

5.2. Фармакодинаміка (ФД)

Фармакодинамічні параметри можуть доповнити дані з визначення порівняльності для певних МАТ та за певних показань. Залежно від МАТ та доступності ФД кінцевих точок теоретично можливі такі сценарії.

5.2.1. ФД маркери як допоміжні параметри для встановлення порівняльності

ФК дослідження можна комбінувати з ФД кінцевими точками там, де це можливо. Це може додати корисну інформацію для загального вивчення порівняльності. ФД маркери особливо корисні, якщо вони достатньо чутливі для виявлення незначних відмінностей та якщо їх можна вимірювати з достатнім ступенем точності. Рекомендується використання численних ФД маркерів,

якщо вони існують. При оцінці фармакодинамічних властивостей часто відсутні специфічні кінцеві ФД точки. Саме тому слід приділяти особливу увагу доклінічній оцінці ФД, наприклад, тестуванню *in vitro*.

5.2.2. ФД маркери як основний доказ порівнянності

Спонсорам завжди слід вивчати можливості дослідження зв'язку доза-концентрація-відповідь або зв'язку час-відповідь, оскільки цей підхід у разі успішної реалізації може надати вагомі докази порівнянності за умови, що вибрані дози знаходяться в межах лінійної частини кривої доза-відповідь.

Щоб визнати ФД маркери основним доказом порівнянної ефективності слід дотримуватися таких умов:

- Продемонструвати чітку залежність доза-відповідь.
- Принаймні один ФД маркер є прийнятним сурогатним маркером та може бути пов'язаним з результатами у пацієнта таким чином, що демонстрація подібного ефекту за допомогою ФД маркера буде забезпечувати подібний ефект на варіантах клінічного результату.

Якщо ці умови не виконуються, то слід переходити до етапу 2 (тобто клінічної ефективності).

Коли ФД маркери планується використовувати як основний доказ для встановлення подібності, рекомендується обговорити такий підхід з регуляторними органами. В обговорення слід включити пропоновані межі параметра еквівалентності та його клінічну обґрунтованість щодо відсутності клінічно значущих відмінностей.

Порівняльне дослідження одноразового або багаторазового введення дози на ділянці насичення кривої доза-концентрація-відповідь навряд чи розрізнятиме різні види активностей, якщо вони існують, і введення дози у лінійній частині кривої доза-відповідь може призвести до лікування пацієнта занадто низькою дозою. Також визнано, що дані про залежність доза-відповідь можуть не існувати для референтного МАТ та пацієнти будуть отримувати занадто низьку дозу, а за найгіршого сценарію ця терапія може спричинити утворення антитіл до МАТ та в результаті зробити пацієнтів резистентними до лікування. Однак для деяких референтних МАТ можуть існувати клінічні стани, коли такі дослідження ймовірні.

5.3. Клінічна ефективність – 2 етап

Якщо порівняльні дослідження дози та високочутливі ФД дослідження, які переконливо демонструють клінічно значиму зіставність, не можуть бути виконані, подібну клінічну ефективність біоподібного та референтного препаратів слід продемонструвати у достатньо масштабних рандомізованих порівняльних клінічних випробуваннях у паралельних групах, краще подвійним сліпим методом, як правило, у дослідженнях еквівалентності.

Для більшості клінічних показань, затверджених для МАТ, існують спеціальні керівництва СНМР щодо клінічних вимог для демонстрації порівняної ефективності. Однак для встановлення порівняльності у деяких випадках допускається відхилення від положень керівництв (вибір кінцевої точки, часова точка аналізу кінцевої точки, характер або доза супутньої терапії тощо). Такі відхилення необхідно науково обґрунтувати на підставі того, що запропонована клінічна концепція призначена для встановлення біоподібності за допомогою ФД маркерів, клінічних результатів або обох аспектів. Головний принцип – демонстрація подібної ефективності та безпеки порівняно з референтним препаратом, а не користі для пацієнта *per se*, яка вже встановлена для референтного препарату. Отже, як правило, найбільш чутливі популяції пацієнтів та клінічні кінцеві точки повинні надавати можливість виявити продукт-зв'язані відмінності, якщо вони існують, та одночасно звести до мінімуму фактори, що пов'язані з пацієнтом та захворюванням, з метою підвищення точності та спрощення інтерпретації результатів. Наприклад, можна очікувати, що пацієнти з різними ступенями тяжкості захворювання та з отриманими раніше різними видами лікування проявлять різну реакцію, й тому відмінності між досліджуваними групами буде важко інтерпретувати та буде залишатися невизначеність щодо того, чи пов'язані ці відмінності з особливостями пацієнта або факторами, обумовленими захворюванням, чи з відмінностями між біоподібним та референтним МАТ.

Порівняльність повинна бути продемонстрована на науково обґрунтованих достатньо чутливих клінічних моделях та в умовах досліджень (затверджених чи ні), і заявник має підтвердити відповідність моделі з точки зору ефективності та безпеки, а також її чутливість для демонстрації порівняльності у досліджуваних показаннях. Безпека пацієнтів не повинна піддаватися ризику при проведенні досліджень порівняльності, пацієнти мають отримувати тільки виправдане з медичної точки зору лікування. У разі відсутності кінцевих точок, що достатньо чутливі до виявлення відповідних відмінностей, заявникам

необхідно впровадити додаткові заходи для забезпечення достатньої чутливості загального набору клінічних даних, отриманих у клінічному дослідженні. Наприклад, дослідження можна комбінувати з дослідженням багатократних доз або заявники можуть визначати ФД маркери додатково до клінічних кінцевих точок для подальшого встановлення порівнянності.

Клінічні дослідження в особливих популяціях, таких як педіатрична популяція або особи похилого віку, як правило, не потрібні, оскільки загальна мета програми розробки – встановити порівнянність, і тому вибір первинної популяції пацієнтів залежить від потреб однорідності та чутливості.

Включення пацієнтів із неєвропейських країн зазвичай можливе, якщо немає жодних характерних відмінностей, але це може підвищити гетерогенність. Дані щодо ефективності та безпеки референтного МАТ у певній області можуть бути необхідними для проспективного визначення діапазону еквівалентності. Стратифікація та відповідні дослідження підгруп зазвичай очікуються, якщо у дослідження включені пацієнти із різних регіонів світу, щоб продемонструвати узгодженість з загальним ефектом. Діагностичні та лікувальні стратегії мають бути порівнянні для запобігання впливу зовнішніх факторів.

5.3.1. Додаткові фактори, які необхідно враховувати для МАТ, що реєструються для лікування онкологічних захворювань

Встановлення подібної клінічної ефективності та безпеки біоподібного та референтного МАТ може бути особливо складним для протиракових препаратів: відповідно до Керівництва з оцінки протипухлинних лікарських препаратів для людини (CHMP/EWP/205/95) кращою кінцевою точкою для доведення ефективності при лікуванні онкологічних захворювань є виживаність пацієнтів без прогресії/без ознак хвороби або загальна виживаність. Такі кінцеві точки важливі для встановлення користі для пацієнта нового протиракового препарату, але вони можуть бути неприйнятними або недостатньо чутливими для встановлення порівнянності біоподібного та референтного МАТ, оскільки на них можуть впливати різні фактори, не пов'язані з відмінностями між біоподібним та референтним МАТ, такі як маса пухлини, загальний стан пацієнта, раніше проведене лікування, базові клінічні стани, наступні види лікування (для загальної виживаності) тощо. Саме тому такі кінцеві точки можуть бути неприйнятними для встановлення подібної ефективності біоподібного та референтного МАТ.

Знов-таки, загальна мета дослідження порівнянності полягає у демонстрації подібної ефективності та безпеки порівняно з референтним препаратом, а не корисі для пацієнта *per se*, яка вже була встановлена для референтного лікарського препарату. Отже, найбільш чутливі популяції пацієнтів та клінічні кінцеві точки повинні надавати можливість виявити продукт-зв'язані відмінності, якщо вони існують, та одночасно зводити до мінімуму фактори, що пов'язані з пацієнтом та захворюванням, з метою підвищення точності досліджень. Можна розглянути клінічне випробування у гомогенній популяції пацієнтів з кінцевою клінічною точкою, що визначає активність як первинна кінцева точка. Як приклад можна навести сумарну ефективність терапії (кількість пацієнтів, у яких досягнута повна ремісія або часткова ремісія). Також може бути корисним вивчення сумарної ефективності терапії, вимірної у певний момент часу (тобто сумарна ефективність терапії за «х» місяців), або процентне співвідношення пухлинної маси порівняно з вихідною, або повну відповідь патології за певних клінічних умов. Заявники повинні провести стандартизовану оцінку та чітко визначення кінцевих точок у пацієнтів у відповідні інтервали часу. Потрібно документально оформити виживаність без прогресування захворювання та загальну виживаність, якщо ці параметри прийнятні. Визнано, що дані стосовно виживаності слід інтерпретувати обережно у зв'язку з численними факторами, що впливають на виживаність, на додаток до ефективності дії біоподібного або референтного МАТ. Однак виживаність без прогресування захворювання, вірогідно є більш чутливою як кінцева точка, ніж сумарна ефективність терапії, вона є кращим вибором, навіть якщо такий вибір продовжить клінічне дослідження.

Нові кінцеві точки можна перевіряти на основі дослідницького підходу (наприклад, час, необхідний для розвитку відповіді), і вони можуть надавати додатковий доказ біоподібності.

5.4. Клінічна безпека

Клінічна безпека важлива протягом всієї програми клінічної розробки препарату, вона контролюється під час первинної оцінки ФК та/або ФД, а також є частиною основного клінічного дослідження, що встановлює порівнянність. Слід виявляти ретельність при порівнянні типу, серйозності та частоти виникнення побічних реакцій для біоподібного та референтного МАТ, зокрема тих, що описані для референтного препарату. Коли не існує однорідного визначення для параметрів безпеки (наприклад, вимірювання кардіотоксичності), рекомендується застосовувати ті самі визначення, що були

застосовані для референтного МАТ в його оригінальній програмі розробки (якщо відомі), або визначення, що застосовувалися під час спостереження у післяреєстраційний період. Порівняння фармакологічно опосередкованих побічних реакцій (наприклад, кардіотоксичності), тобто ФД маркерів, пов'язаних з безпекою, може застосовуватися як додатковий доказ клінічної порівняльності та аналізуватися шляхом, аналогічним до того, який обговорювався для ФД маркерів, пов'язаних з ефективністю.

Якщо порівняльні та високочутливі ФД дослідження дають змогу отримати основні докази еквівалентності клінічної ефективності, заявники повинні надати адекватне підтвердження подібної клінічної безпеки, включаючи імуногенність. Активно контрольовані дані щодо безпеки, як правило, мають бути зібрані перед реєстрацією залежно від моноклонального антитіла та кількості залучених пацієнтів, а також тривалості лікування. Тривалість збору даних щодо безпеки у передреєстраційний період має бути належно обґрунтована.

Може бути прийнято рішення щодо збору частини даних з безпеки або також додаткових даних з безпеки у післяреєстраційний період, як описано далі. Мало ймовірно, що такі рідкісні явища, як прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія, може бути виявлена у передреєстраційний період. Саме тому заявники на момент подання досьє на реєстрацію повинні запропонувати дії з фармаконагляду та управління ризиками у післяреєстраційний період (див. розділ 7 цієї настанови). Як правило, для біоподібного МАТ більш потрібними є дії з фармаконагляду, подібні до тих, що проводяться для референтного препарату, ніж безпосереднє порівняння з референтним препаратом, оскільки порівняльні дані, найімовірніше, буде складно інтерпретувати через їх рідке виявлення та подальшу недостатню точність оцінки відмінностей.

Заявникам слід поміркувати над тим, як буде проводитися повторне лікування пацієнтів. На момент подання досьє на реєстрацію мають бути представлені концепції щодо того, як систематично оцінювати безпеку повторної дії препарату на пацієнтів, наприклад, при онкологічних показаннях, коли пацієнти проходять декілька курсів лікування. Настійно рекомендується продовжити термін клінічного випробування як післяреєстраційного дослідження до закінчення повного курсу лікування, якщо це можливо.

Для оцінки імуногенності МАТ заявники повинні використовувати діюче керівництво СНМР. Систематична та порівняльна оцінка, обговорення імуногенності має важливе значення у зв'язку з такими клінічними наслідками,

як втрата ефективності, а також ймовірна резистентність до подальшого лікування референтним МАТ. Може бути доцільно не включати у дослідження пацієнтів, які раніше лікувалися референтним МАТ, якщо це можливо, або заздалегідь провести аналіз підгрупи пацієнтів, що отримували раніше лікування (щоб дослідити, чи впливає попереднє лікування на імуногенність), оскільки проведене попереднє лікування може призвести до утворення антитіл до препарату, що перешкоджатиме інтерпретації даних про безпеку, і, таким чином, знизити чутливість виявлення відмінностей. Порівняльна оцінка небажаних імунних відповідей на біоподібне та референтне МАТ, як правило, проводиться у рамках клінічного дослідження, що встановлює подібну клінічну ефективність та безпеку з використанням однакових валідованих аналізів (див. відповідні керівництва СНМР з оцінки імуногенності). Популяційний ФК підхід з рідкісною вибіркою і визначенням концентрації лікарського препарату разом з виявленням антитіл до нього є прийнятним. Однак для деяких МАТ антитіла можуть краще виявляти у здорових добровольців, у яких розвивається виразна імунна відповідь після введення однієї дози протягом декількох днів. Доза введеного МАТ також є важливим фактором для визначення його імуногенності: деякі МАТ інгібують утворення антитіл при введенні високих доз й тому дослідження, що проводяться з використанням низьких доз, якщо це можливо з медичної точки зору, більш чутливі до порівняння імунної відповіді біосиміляру та референтного препарату.

Дослідження небажаної імуногенності особливо важливе, коли у біоподібного та референтного МАТ застосовуються різні системи експресії, у результаті чого будуть виявлятися інші параметри якості, які не були отримані для референтного препарату (наприклад, нова післятрансляційна модифікація), що може призвести до більш високої імуногенності. Це особливо важливо, якщо досвід застосування цієї експресійної конструкції людині обмежений. Рекомендується заздалегідь обговорювати такі підходи з регуляторними органами.

Більш висока імуногенність біоподібного МАТ порівняно з референтним може становити проблему для оцінки співвідношення користь-ризик та поставити під сумнів біоподібність. З іншого боку, більш низька імуногенність для біоподібного МАТ не стане перешкодою для встановлення біоподібності. У такому випадку аналіз ефективності у всій популяції пацієнтів може означати, що біоподібний препарат більш ефективний (оскільки у меншій кількості пацієнтів розвинулася імунна реакція та, таким чином, у більшого числа пацієнтів може бути продемонстрований лікувальний ефект при застосуванні

біоподібного МАТ). Тому рекомендується заздалегідь визначити додаткову досліджувану підгрупу для аналізу ефективності та безпеки у пацієнтів, у яких рівень утворення антитіл до лікарського препарату не підвищується під час клінічного випробування. Аналіз в цій підгрупі може допомогти встановити, що ефективність біоподібного та референтного МАТ в принципі подібні, якщо на них не впливає імунна відповідь.

Додаткові довгострокові дослідження імуногенності та безпеки можуть бути необхідні після отримання реєстраційного посвідчення, наприклад, у ситуаціях, коли тривалість дослідження для встановлення подібної клінічної ефективності достатньо коротка. Потреба у додаткових даних довготривалих досліджень імуногенності та безпеки повинна обговорюватися у плані управління ризиками, та, якщо необхідно, заявники крім рутинного фармаконагляду мають проводити післяреєстраційні дослідження безпеки. Що стосується безпеки та імуногенності для різних показань, зареєстрованих для референтного МАТ та заявлених для біоподібного МАТ, може бути потрібне проведення досліджень після реєстрації для отримання додаткових даних з безпеки, специфічних для певного показання, як описано у розділі 7 цієї настанови.

6. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАНЬ

Екстраполяція клінічних даних щодо ефективності та безпеки на інші показання референтного МАТ, які спеціально не вивчалися під час клінічної розробки біоподібного МАТ, можлива на підставі загальних доказів порівнянності, отриманих при дослідженнях порівнянності та достатньо обґрунтованих. Якщо основний доказ порівнянності ґрунтується на ФД властивостях та для заявлених показань є суттєвими різні механізми дії (або існує невпевненість), тоді заявники повинні надати відповідні дані, що підтверджують екстраполяцію на всі заявлені клінічні показання. Для підтримки такої екстраполяції заявники мають провести всебічний розгляд доступних літературних даних, включаючи задіяні рецептори антигену та механізми дії.

Наприклад, якщо референтне МАТ зареєстроване як імуномодулятор та протиракове антитіло, наукове обґрунтування екстраполяції між двома (або більше) показаннями є більш складним. Підстава для такої екстраполяції формує широку базу даних щодо якості та доклінічних даних, включаючи визначення ступеня активності та дослідження *in vitro* функціональності молекули на додаток до відповідних клінічних даних, як описано далі у цій настанові. Можливість екстраполяції даних з безпеки, включаючи дані щодо

імуногенності, також вимагає ретельного розгляду та може включати більш специфічні дослідження (див. розділи 5 та 7 цієї настанови). Що стосується механізму дії, наприклад, виснаження імунних клітин, декілька механізмів можуть відігравати певну роль у різних клінічних умовах. Наприклад, антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність (ADCC) більш важлива для одних показань, ніж для інших. Для отримання додаткових доказів щодо механізму дії також може бути корисним вивчення літературних даних, щоб зрозуміти, що відомо, наприклад, про потенційне пригнічення передачі сигналу референтним МАТ, що не вдається виявити тестами на ADCC/CDC, зокрема прямою індукцією апоптозу. Це може забезпечити більше знань щодо потенційного вибору інформації, яку можна використовувати для підтвердження порівнянності на молекулярному рівні.

7. ФАРМАКОНАГЛЯД

Для отримання реєстраційного посвідчення заявник повинен надати план управління ризиками згідно з діючим законодавством ЄС та України^N і настановами з фармаконагляду ЄС та СТ-Н МОЗУ^N. Може бути необхідним запровадження до плану управління ризиками біосиміляру дій з мінімізації ризику, що застосовуються для референтного препарату.

Крім того, на момент подання досьє на реєстрацію заявники повинні представити повну концепцію проведення досліджень безпеки у післяреєстраційному періоді, включаючи також такі аспекти:

- Безпека застосування за показанням, зареєстрованим для референтного МАТ, про яку заявляється на підставі екстраполяції даних з ефективності та безпеки, включаючи довгострокові дані з безпеки, якщо інше не обґрунтовано.
- Виникнення рідкісних та особливо серйозних побічних явищ, описаних та прогнозованих на підставі фармакологічних властивостей референтного МАТ. План з фармаконагляду має бути пропорційним виявленню і повинен базуватися на специфікації з безпеки для референтного МАТ та відповідних даних про подібні біологічні препарати.
- Виявлення нових сигналів безпеки, як і для будь-яких інших біологічних препаратів.
- Діяльність, спрямована на отримання додаткових даних з імуногенності, якщо вони вважаються необхідними.

Скоріш за все, ця концепція буде виходити за межі рутинного фармаконагляду і, можливо, включатиме проактивну діяльність з фармаконагляду, наприклад, якщо це можливо, реєстри або бази даних, що містять інформацію про великі популяції, у яких дані фіксуються стандартизованим шляхом, щоб забезпечити точний та послідовний збір/аналіз даних. Крім того, рекомендується використовувати вже існуючі реєстри, що повинно бути представлено як частина плану управління ризиками. Адекватність пропонованих заходів буде оцінюватися в контексті даних з безпеки на момент реєстрації, загальних даних щодо порівнянності та відомого профілю безпеки референтного МАТ. Необхідність додаткових заходів з мінімізації ризику повинна бути чітко оцінена з урахуванням вимог до референтного лікарського засобу.

Що стосується підозрюваних побічних реакцій біологічних лікарських засобів, особливе значення має точна ідентифікація даного препарату щодо його виробництва. Тому, повинні бути вжиті всі відповідні заходи для чіткої ідентифікації будь-якого біологічного лікарського засобу, стосовно якого надається повідомлення про підозрювану побічну реакцію, шляхом зазначенням торгової назви лікарського засобу та номеру серії.

Залежно від особливостей обігу біосимілярів та референтних лікарських засобів у клінічній практиці на національному рівні можливі «переключення» та «взаємозаміни» лікарських засобів, що містять певне МАТ. Саме тому заявникам рекомендується продовжувати подальшу розробку у цій сфері та розглядати дані аспекти у плані управління ризиками.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК (довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, 30 May 2012» (Керівництво з побідних біологічних лікарських препаратів, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання, 30 травня 2012).
3. CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999).
4. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
6. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
7. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

Ключові слова: біосиміляри, моноклональні антитіла, подібні біологічні лікарські препарати, відповідна тваринна модель, доклінічні дослідження, дослідження *in vitro*, клінічне застосування, клінічні кінцеві точки, екстраполяція