



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**ПОДІБНІ БІОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЩО
МІСТЯТЬ ЯК АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ПРОТЕЇНИ,
ОТРИМАНІ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ ШЛЯХОМ**

СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Р. Богатирьова**, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, **О. Баула**, канд. хім. наук (керівник розробки); **М. Нестерчук**; **Г. Бутенко**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Н. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **О. Резніков**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Г. Драннік**, д-р мед. наук, професор; **В. Корпачов**, д-р мед. наук, професор; **І. Кудрявцева**, д-р фарм. наук; **Ю. Гамазін**; **Л. Дорошук**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.07.2013 № 582

- 3 Ця настанова відповідає документам:

ЕМЕА/СНМР/ВWР/247713/2012 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять білки, отримані шляхом біотехнологій, як активні речовини: питання якості (перша переглянута версія))

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Зміст

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	3
Терміни та визначення понять	5
Познаки та скорочення	7
Загальні положення	8
1. Вступ	8
2. Сфера застосування	9
3. Законодавча база	9
4. Процес виробництва подібного біологічного лікарського препарату	10
5. Дослідження порівнянності з референтним лікарським препаратом. Питання якості	11
5.1. Референтний лікарський препарат	11
5.2. Дослідження порівнянності	12
5.3. Аналітичні методи	14
5.3.1. Фізико-хімічні властивості	15
5.3.2. Біологічна активність	16
5.3.3. Імунохімічні властивості	16
5.3.4. Чистота та домішки	16
5.3.5. Кількісний вміст	17
6. Специфікації	17
Національний додаток «Бібліографія»	18

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Біосиміляри – це продукти біологічного/біотехнологічного походження, активною речовиною яких є біологічна молекула. Активна речовина біосиміляру не повністю ідентична оригінальній (референтній) активній речовині. Причиною цієї неідентичності можуть бути різні мікроорганізми, на які фіксується цільовий протеїн, інші методи отримання, очистки або інші способи глікозилювання. На відміну від стандартного генеричного підходу, простого порівняння біосиміляру з загальнодоступним стандартом недостатньо для доведення порівнянності. Невід'ємною частиною розробки останнього є порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей біосиміляру та референтного препарату. Біосиміляри повинні продемонструвати подібність до референтного лікарського препарату, зареєстрованого за повним досьє. Отже, необхідно провести розширене порівняння біосиміляру з вибраним референтним лікарським препаратом для доведення подібності профілів їх якості, безпеки та ефективності.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби для біосимілярів передбачено у структурі реєстраційного досьє надання даних про дослідження, які проводяться для підтвердження порівнянності біосиміляру з референтним лікарським препаратом [1].

В Європейському Союзі (ЄС) отримав правове обґрунтування механізм реєстрації біосимілярів за скороченою процедурою. Введено спеціальне керівництво ЕМЕА/СНМР/ВWР/247713/2012 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)» [4], у якому зазначені технічні підходи до підтвердження порівнянності біосиміляру та референтного лікарського препарату щодо їх якості.

З огляду на вищевикладене, актуальною проблемою є введення в Україні настанови, яка містить рекомендації щодо проведення якісних досліджень порівнянності біосимілярів з референтним лікарським препаратом, а також складання реєстраційних досьє та їх експертизи при реєстрації. Такі рекомендації мають бути гармонізовані з положеннями відповідного керівництва ЄС.

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

EMA/CHMP/BWP/247713/2012 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять білки, які отримані шляхом біотехнологій, як активні речовини: питання якості (перша переглянута версія)) [4].

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

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

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» [8], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [9];
- додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки 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» [8] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [10]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у розділі «Загальні положення», при цьому кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у керівництві EMA/CHMP/BWP/247713/2012 [4];
- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі термінів, зазначених у керівництвах ІСН та ЄС [5, 6, 7]. Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Нормативні посилання». 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 розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;
- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;
- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;
- у цій настанові слова «заявка на торгівлю ліцензією» («marketing authorisation application») замінено на «реєстраційне досьє»; «торгова ліцензія» («marketing authorisation») - на «реєстрація»;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад замість «(see also section б)» вказано «(див. розділ б цієї настанови)»;
- після слів «Європейська фармакопея» додано слова «або інша відповідна фармакопея, або Державна фармакопея України^N». Під словами «інша відповідна фармакопея» мається на увазі фармакопея держави ЄС або фармакопея іншої країни, гармонізована з Європейською фармакопеею або Фармакопеею США;
- додатково до посилань на керівництва ЄС зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовна як методичні вказівки для планування та проведення якісних досліджень порівнянності біосиміляру та референтного лікарського препарату.

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. Це наукове керівництво пов'язане зі специфічними науковими питаннями щодо досліджень порівнянності для біосимілярів. 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, а також підвищить якість та безпеку біосимілярів в Україні. 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 (ЕМА) 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) [11]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Подобные биологические лекарственные препараты, содержащие как активные вещества протеины, полученные биотехнологическим путем

MEDICINAL PRODUCTS

Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

Чинна від 2013-07-08

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо досліджень порівнянності подібних біологічних продуктів (біосимілярів). Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовна до подібних біологічних лікарських препаратів та їх активних речовин, що розробляються, реєструються та виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення досліджень з виробництва подібних біологічних продуктів на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також аудиту або інспектування виробництва.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом біосимілярів 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) біосимілярів, аудит та інспектування виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 1. 2004 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 2. 2008 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 3. 2009 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 4. 2011 р.

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128).

Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. – Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003 (Директива Комісії 2003/63/ЄС від 25 червня 2003 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. Додаток I: Аналітичні, фармако-токсикологічні та клінічні стандарти і протоколи щодо досліджень лікарських засобів. – Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003).

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).

ICH Q5C «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів).

CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process - 18 November 2004» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі, 18 листопада 2004).

European Pharmacopoeia. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведені терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [5,6,7] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Біологічна активність (*biological activity*, [5])

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

Домішка (*impurity*, [5])

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

Дослідження порівнянності (*comparability exercise*, [7])

Діяльність, яка розроблена з метою дослідження порівнянності продуктів, включаючи дизайн дослідження, проведення дослідження та оцінку даних.

Критерії прийнятності (*acceptance criteria*, [5])

Кількісні межі або інші відповідні показники для прийнятності результатів аналітичних випробувань, яким мають відповідати активна речовина або лікарський продукт, або матеріали на інших стадіях виробництва.

Межі дії (*action limit*, [5])

Внутрішні (власні) значення, що застосовуються для оцінки постійності процесу на менш критичних стадіях.

Подібний біологічний лікарський препарат (біосиміляр) [1]

Біологічний лікарський препарат, подібний щодо якості, ефективності та безпеки до зареєстрованого референтного біологічного препарату, період патентного захисту якого закінчився. Подібність якості, терапевтичної ефективності і безпеки такого лікарського препарату до референтного має бути доведена відповідними порівняльними доклінічними та клінічними дослідженнями^N.

Продукти розпаду (*degradation products*, [5])

Молекулярні варіанти, що утворюються у результаті змін у цільовому продукті або продукт-зв'язаних речовинах під час виробництва та/або у процесі зберігання (наприклад у результаті дезамідування, окислення, агрегації, протеолізу) під дією зовнішніх факторів, наприклад світла, температури, рН, вологи, або внаслідок взаємодії з допоміжними речовинами та/або безпосередньо з системою контейнер/закупорювальний засіб. Продукти розпаду можуть бути як продукт-зв'язаними речовинами так і продукт-зв'язаними домішками.

Продукт-зв'язані домішки (*product-related impurities*, [5])

Молекулярні варіанти цільового продукту (наприклад прекурсори, певні продукти розпаду, що утворилися під час виробництва та/або зберігання), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки та ефективності.

Продукт-зв'язані речовини (*product-related substances*, [5])

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*, [5])

Домішки, які утворюються під час виробничого процесу. Вони можуть походити із клітинних субстратів (наприклад білків 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 вимивання з колонки).

Специфікація (*specification*)

Перелік випробувань, посилань на аналітичні методи та відповідних критеріїв прийнятності, які представляють собою числові межі, діапазони або інші критерії для описуваних випробувань. У специфікації встановлюють набір показників, яким мають відповідати активна речовина, готовий лікарський препарат або проміжні матеріали для того, щоб вважатися придатними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що активна речовина та готовий лікарський препарат при проведенні випробувань згідно з визначеними аналітичними методиками будуть відповідати зазначеним

критеріям прийнятності. Специфікація – це необхідні стандарти якості, запропоновані та обґрунтовані виробником та затверджені регуляторним органом [5].

Якісні та/або кількісні характеристики із зазначенням методів випробувань та припустимих меж, яким повинен відповідати даний препарат [6].

Стандартні зразки (*reference standards*, [5])

Міжнародні або національні стандарти.

Ступінь активності (*potency*, [5])

Міра визначення біологічної активності з використанням придатного кількісного біоаналізу (також має назву кількісний біологічний аналіз), що базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	— Європейський Союз
CTD	— Common Technical Document (Загальний технічний документ)
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)
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
IgG	— імуноглобулін G
Fc	— fragment crystallizable (фрагмент, здатний до кристалізації)
Fab	— fragment antigen binding (антиген-зв'язуючий фрагмент)
Fc γ RFc	— gamma Fc receptors (гамма Fc-рецептор)
Fc α RFc	— alpha Fc receptors (альфа Fc-рецептор)
FcRn	— neonatal Fc receptor (неонатальний Fc-рецептор)
C1q	— молекула системи комплементу

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

У цій настанові викладено вимоги до оцінки якості біологічного лікарського препарату, який заявлений як подібний (біосиміляр) до вже зареєстрованого оригінального препарату.

Ця настанова регламентує вимоги до організації виробництва, проведення дослідження порівнянності якісних характеристик біосиміляру з референтним препаратом, застосування аналітичних методів для визначення фізико-хімічної характеристики, біологічної активності, профілю чистоти та параметрів якості для встановлення відповідних специфікацій на подібні біологічні лікарські препарати (біосиміляри).

1. ВСТУП

Виробник може планувати розробку нового біологічного лікарського препарату, який заявляється як подібний (подібний біологічний лікарський препарат, біосиміляр) з точки зору подібності його якості, безпеки та ефективності до зареєстрованого референтного лікарського препарату. Розробка подібного біологічного лікарського препарату (біосиміляру) частково ґрунтується на наукових даних референтного лікарського препарату за умови доведення подібності фізико-хімічних та біологічних параметрів якості активної речовини біосиміляру до параметрів якості активної речовини референтного лікарського препарату.

Розробку біосиміляру потрібно проводити з урахуванням положень відповідних керівництв ІСН та ЄС та гармонізованих з ними настанов^N.

На відміну від стандартного генеричного підходу, простого порівняння біосиміляру з загальнодоступним стандартом недостатньо для доведення порівнянності. Біосиміляри повинні продемонструвати подібність до референтного лікарського препарату, зареєстрованого за повним досьє. Отже, необхідно провести розширене порівняння біосиміляру з вибраним референтним лікарським препаратом для доведення подібності профілів їх якості, безпеки та ефективності.

Визнано, що виробник біосиміляру, як правило, не має доступу до всієї інформації, яка може дати змогу провести вичерпне порівняння з референтним лікарським препаратом, особливо щодо процесу виробництва. Але, не

зважаючи на це, ступінь деталізації даних повинен бути таким, щоб можна було зробити чіткі висновки.

У разі, якщо аналогічність біосиміляру та референтного препарату підтверджується на підставі проведеного належним чином порівняння, включаючи аналіз відповідних параметрів якості з використанням достатньо чутливих аналітичних методів, може бути розглянута можливість реєстрації біосиміляру за скороченою процедурою [1, 3]. У таких випадках заявник повинен проводити відповідні програми обмежених доклінічних та клінічних порівняльних досліджень для завершення розробки біосиміляру. Вид та обсяг доклінічних та клінічних досліджень буде залежати від результатів порівняння якості.

2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У цій настанові наведено якісні аспекти порівнянності, які мають надаватися у реєстраційному досьє на біосиміляри, що містять як активні речовини протеїни та похідні, отримані за допомогою біотехнологій. Положення цієї настанови можуть також застосовуватися до інших типів біологічних продуктів залежно від кожного конкретного випадку. Дана настанова не торкається питань порівнянності продуктів при внесенні змін у процес їх виробництва (тобто змін під час розробки та після реєстрації), ці питання регулюються керівництвом ІСН Q5Е та гармонізованою з ним настановою^Н.

3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

Ця настанова застосовується на додаток до положень частини II додатку 1 до Директиви 2001/83 ЄС та розділу X Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [1]^Н.

Для реєстрації біосимілярів необхідно надавати повне досьє з якості (Модуль 3 STD) [1, 2], яке має супроводжуватися відповідними даними, що підтверджують їх порівнянність із референтним препаратом (це є предметом даної настанови).

Заявники повинні враховувати, що дані порівняння біосимілярів з референтним лікарським препаратом є додатковим елементом стандартних вимог до досьє з якості та розглядаються окремо від даних, представлених у Модулі 3.

4. ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА ПОДІБНОГО БІОЛОГІЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

При розробці та складанні документації на біосиміляри слід враховувати такі взаємодоповнюючі аспекти:

- i) молекулярна характеристика та параметри якості цільового профілю продукту мають бути порівнянними з параметрами якості референтного лікарського препарату;
- ii) продуктивність та узгодженість процесу виробництва біосиміляру.

Цільовий профіль якості біосиміляру повинен ґрунтуватися на даних, зібраних для референтного лікарського препарату, включаючи загальнодоступну інформацію та дані, отримані з розширеної характеристики референтного лікарського препарату. Цільовий профіль якості продукту повинен бути детально описаний на ранній стадії розробки та має бути основою для розробки біосиміляру та процесу його виробництва. Важливо визначити критичні параметри якості, які можуть вплинути на безпеку та ефективність продукту.

Біосиміляр повинен вироблятися та контролюватися відповідно до власної розробки із урахуванням сучасного рівня інформації щодо процесу виробництва та його впливу на характеристики продукту.

Як і будь-який біологічний лікарський препарат, біосиміляр характеризується за молекулярним складом активної речовини, отриманої в результаті процесу, при якому можуть утворюватися свої власні молекулярні варіанти, ізоформи або інші продукт-зв'язані речовини, а також процес-зв'язані домішки. При розробці біосиміляру необхідно враховувати усі потенційні ризики, які виникають при запропонованому виробничому процесі, порівняно з процесом виробництва референтного лікарського препарату. Наприклад, необхідно ретельно оцінити застосування нових систем експресії, оскільки може з'явитися додатковий ризик, такий як атипова модель глікозилювання, висока варіабельність, навіть інший профіль домішок порівняно з референтним лікарським препаратом.

Склад біосиміляру не обов'язково має бути аналогічним складу референтного лікарського препарату. При розробці біосиміляру заявник повинен врахувати сучасні технології та провести дослідження, які мають продемонструвати прийнятність запропонованого складу щодо стабільності, сумісності (тобто

взаємодії з допоміжними речовинами, розчинниками та пакувальними матеріалами), цілісності, активності та сили дії активної речовини. Якщо вибраний склад біосиміляру та/або система контейнер/закупорювальний засіб відрізняються від таких у референтному лікарському препараті (включаючи будь-який матеріал, що контактує з лікарським препаратом), необхідно належним чином обґрунтувати їх потенційний вплив на безпеку та ефективність біосиміляру.

Випробування стабільності біосиміляру необхідно проводити згідно з положеннями керівництва ICH Q5C та гармонізованої з ним настанови^N. Будь-які заяви щодо стабільності та сумісності повинні підтверджуватися власними даними і не можуть бути екстрапольовані з референтного лікарського препарату.

Визнано, що біосиміляр має свій власний життєвий цикл. Якщо під час розробки біосиміляру вносяться зміни у процес виробництва (активної речовини та/або готового препарату), необхідно проводити дослідження порівнянності продуктів до та після запровадження змін (згідно з положеннями керівництва ICH Q5E та гармонізованої з ним настанови^N). Будь-яке дослідження порівнянності для змін у процесі виробництва, які внесено під час розробки, необхідно чітко визначити у досьє та розглянути окремо від порівняльних досліджень з референтним лікарським препаратом. Крім того, підтверджуючи можливі зміни, що внесені у процес виробництва під час розробки біосиміляру, рекомендується зібрати необхідні дані з якості, безпеки та ефективності для дослідження порівнянності продукту, отриманого за зміненим процесом, для представлення якісного профілю серій, що надійдуть у реалізацію.

5. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯННОСТІ З РЕФЕРЕНТНИМ ЛІКАРСЬКИМ ПРЕПАРАТОМ. ПИТАННЯ ЯКОСТІ

5.1. Референтний лікарський препарат

Для отримання надійних результатів аналізу та репрезентативного профілю якості у дослідженнях порівнянності необхідно використовувати декілька різних серій референтного лікарського препарату. При встановленні цільового профілю якості необхідно також враховувати відносний вік різних серій референтного лікарського препарату.

5.2. Дослідження порівнянності

Екстенсивне дослідження порівнянності повинно продемонструвати, що профіль якості біосиміляру дуже подібний до профілю якості референтного лікарського препарату. Це дослідження має включати повний поетапний аналіз запропонованого біосиміляру та референтного лікарського препарату з використанням чутливих та незалежних методів для можливості визначення не лише подібностей, але також і потенційних відмінностей у параметрах якості продуктів. Будь-які відмінності, виявлені у параметрах якості, повинні бути належним чином обґрунтовані щодо їх потенційного впливу на безпеку та ефективність біосиміляру. Якщо у результаті досліджень порівнянності підтверджуються значні відмінності у якості активної речовини та/або кінцевого продукту (наприклад атипові посттрансляційні структури, вплив яких на безпеку або ефективність не може виключатися), то підтвердити порівнянність з референтним лікарським препаратом може бути проблематично. У такому разі необхідно надати повне реєстраційне досьє на новий біотехнологічний/біологічний продукт. Як альтернативу для мінімізації цих відмінностей заявник може належним чином переглянути виробничий процес.

Метою дослідження порівнянності є демонстрація того, що біосиміляр, який розробляється, та вибраний заявником референтний лікарський препарат, є подібними на рівні кінцевого продукту, тобто матеріалу, який буде використовуватися для лікування пацієнта. Це не обов'язково передбачає, що всі параметри якості будуть ідентичні. При належному обґрунтуванні можуть допускатися незначні відмінності між ними. Особливу увагу необхідно приділити тим параметрам якості, які можуть мати потенційний вплив на безпеку або ефективність (наприклад вплив на імуногенність або ступінь активності або які відсутні у референтному лікарському препараті).

Заявник повинен продемонструвати, що цільовий продукт та продукт-зв'язані речовини у біосиміляру дуже подібні до таких у референтного лікарського препарату.

Якщо у дослідженні порівнянності виявлено кількісні відмінності, необхідно продемонструвати, що ці відмінності не впливають на клінічне застосування продукту. Якісні відмінності (тобто наявність або відсутність продукт-зв'язаних речовин та/або домішок) вимагають детального обґрунтування, яке, за необхідності, може включати доклінічні та/або клінічні дані. Проте доцільніше

застосовувати процес очистки продукту для видалення домішок, ніж розробляти програму доклінічного дослідження для їх кваліфікації.

Цільові критерії прийнятності, що використовуються у дослідженнях порівнянності, необхідно обґрунтувати. Також, якщо це можливо, слід встановити кількісні межі. Придатність цих меж необхідно розглянути, беручи до уваги кількість протестованих серій референтного лікарського препарату, досліджувані параметри якості та використаний метод аналізу. Ці межі не повинні бути ширшими від діапазону варіабельності репрезентативних серій референтного лікарського препарату, якщо інше не обґрунтовано. За умови належного обґрунтування може використовуватися дескриптивний статистичний підхід при встановленні цільових критеріїв прийнятності для параметрів якості.

Слід зазначити, що критерії прийнятності, які використовуються у дослідженнях порівнянності з референтним лікарським препаратом, повинні встановлюватися окремо від критеріїв прийнятності у специфікаціях при випуску (див. розділ 6 цієї настанови).

Як описано в розділі 4 цієї настанови, у дослідженнях порівнянності біосиміляру бажано використовувати дані з якості, безпеки та ефективності препарату, виготовленого за кінцевим виробничим процесом. Якщо під час розробки препарату передбачаються зміни у виробничому процесі, може бути складно провести належне порівняння з референтним лікарським препаратом різних серій біоподібного матеріалу, виготовлених до та після змін у виробничому процесі.

Слід визнати, що процес виробництва референтного лікарського препарату може мінятися протягом його життєвого циклу, та може призвести до відмінностей у деяких параметрах якості. Це можливо під час розробки біосиміляру та може призвести до розробки відповідно до цільового профілю якості продукту, який більше не повною мірою репрезентує референтний лікарський препарат, присутній на ринку. Діапазон, який визначений до та після зміни у профілі якості, може, як правило, використовуватися у дослідженнях порівнянності на якісному рівні незалежно від того, чи є цей діапазон репрезентативним для референтного лікарського препарату. Значення параметрів якості, які виходять за межі діапазону варіабельності, що вимірюються при різних профілях якості референтного лікарського препарату,

слід належним чином обґрунтувати щодо їх потенційного впливу на безпеку та ефективність продукту.

Слід також відмітити, що не існує регуляторної вимоги для повторної демонстрації порівнянності біосиміляру з референтним лікарським препаратом після реєстрації.

Потрібно здійснити огляд проведеного дослідження порівнянності на якісному рівні та включити до нього відповідний опис випробуваних матеріалів, цільових критеріїв прийнятності та використаних аналітичних методів.

Матеріали, що використовувалися у дослідженнях порівнянності (тобто біосиміляр та референтний лікарський препарат), повинні бути чітко визначені (зокрема торгова назва, лікарська форма, склад, сила дії, походження референтного лікарського препарату, кількість та номери серій, вік серій, застосування). Простого порівняння біосиміляру з загальнодоступним стандартом (наприклад, з Європейської фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї, або Державної фармакопеї України^N, ВООЗ) недостатньо для демонстрації порівнянності. Дослідження порівнянності має бути проведено для біосиміляру та референтного лікарського препарату із встановленим профілем безпеки та ефективності.

5.3. Аналітичні методи

Екстенсивні сучасні дослідження характеристик повинні застосовуватися до біосиміляру та референтного лікарського препарату паралельно, щоб забезпечити високий ступінь гарантії того, що якість біосиміляру порівнювана з якістю референтного лікарського препарату.

Відповідальністю заявника є демонстрація того, що набір методів при проведенні порівняння ретельно підібраний, щоб отримати максимальну можливість для виявлення незначних відмінностей у параметрах якості. Методи, що використовуються для досліджень характеристики, є невід'ємною частиною пакета даних з якості та повинні бути відповідним чином кваліфіковані для мети порівняння. У разі необхідності для кваліфікації та стандартизації методу повинні використовуватися стандартні зразки та матеріали (наприклад, з Європейської фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї, або Державної фармакопеї України^N, ВООЗ).

У деяких випадках аналітичні методи не можуть бути прийнятними для прямого або паралельного аналізу біосиміляру та референтного лікарського препарату або можуть давати обмежену інформацію (наприклад, внаслідок низької концентрації активної речовини та/або наявності допоміжних інтерферуючих речовин, таких як альбумін). У таких випадках зразки можна приготувати з кінцевого продукту (наприклад, методами екстракції, концентрації та/або іншими відповідними методами). Коли такі методи використовуються, приготування зразків необхідно описати, а також вплив процесу приготування зразка має бути відповідно задокументований та обговорений (наприклад, порівняння активної речовини до та після приготування складу/розкладання).

5.3.1. Фізико-хімічні властивості

Фізико-хімічне порівняння включає оцінку фізико-хімічних параметрів та структурну ідентифікацію продукт-зв'язаних речовин та домішок. Фізико-хімічна характеристика повинна включати визначення складу, фізичних властивостей, первинної структури та структур вищого порядку біосиміляру з використанням відповідних методів. Цільова амінокислотна послідовність біосиміляру повинна підтверджуватися та, як очікується, буде такою ж, як у референтного лікарського препарату. Будь-які виявлені відмінності повинні бути частиною мікрогетерогенного профілю референтного лікарського препарату. Необхідно порівняти N- та C-кінцеву амінокислотну послідовність, вільні сульфгідрильні (тіолові^N) групи та дисульфідні зв'язки. Будь-які модифікації/усічення необхідно кількісно визначити та будь-яка внутрішня або пов'язана з системою експресії мінливість має бути описана, встановлена на мінімальному рівні та обґрунтована.

Якщо наявні посттрансляційні модифікації, їх необхідно охарактеризувати. Необхідно порівняти вуглеводну структуру, включаючи загальний полісахаридний профіль, профіль характерних ділянок глікозилювання, а також розміщення цих ділянок. Наявність незвичних глікозилюваних структур (незвичні моносахариди, зв'язки або послідовності) або варіантів, які не спостерігалися у референтному лікарському препараті, може викликати певні питання та потребуватиме відповідного обґрунтування (див. розділ 5.2 цієї настанови).

5.3.2. Біологічна активність

Дослідження порівнянності повинно включати оцінку біологічних властивостей біосиміляру та референтного лікарського препарату як важливий крок у встановленні повного профілю характеристик. Біологічна активність – це специфічна здатність продукту спричиняти певний біологічний ефект. Для вимірювання біологічної активності, у разі необхідності, слід застосовувати біологічні аналізи з використанням різних та взаємодоповнюючих підходів. Залежно від біологічних властивостей препарату можна використовувати різні формати аналізу, наприклад ліганд- або рецепторзв'язуючий аналіз, ферментний аналіз, клітинний аналіз. Слід використовувати додаткові підходи, щоб пристосувати власні обмеження валідації характеристик окремого біоаналізу. Для біологічного аналізу необхідно продемонструвати, що він чутливий та специфічний, та в ідеалі достатньо селективний для фактичного виявлення змін у біологічній активності продукту. Результати відповідних біологічних аналізів мають бути представлені та виражені в одиницях активності, відкаліброваних за доступними та відповідними міжнародними або національними стандартними зразками. Ці аналізи потрібно проводити відповідно до вимог Європейської фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї, або Державної фармакопеї України^N для біологічних аналізів (у разі наявності).

5.3.3. Імунохімічні властивості

У випадку моноклональних антитіл або супутніх речовин (наприклад гібридного протеїну на основі *IgG Fc*) імунологічні властивості потрібно порівнювати повною мірою. Це, як правило, має включати порівняння спорідненості продуктів із запланованою метою. Додатково необхідно порівняти спорідненість зв'язування *Fc* з відповідними рецепторами (наприклад *FcγR*, *Clq*, *FcRn*). Необхідно застосувати відповідні методики для порівняння здатності індукувати *Fab*- та *Fc*-зв'язувальні ефекторні функції.

5.3.4. Чистота та домішки

Профілі чистоти та домішок активної речовини та лікарського препарату повинні якісно та кількісно порівнюватися за допомогою комбінації аналітичних методів. Для порівняння продукт-зв'язаних речовин та домішок слід використовувати відповідні незалежні і сучасні методи. Крім того, порівняння має враховувати специфічні шляхи деградації (наприклад окислення, дезамідування, агрегацію) біосиміляру та потенційні пост-

трансляційні модифікації протеїнів. У відповідних випадках при проведенні досліджень порівнянності необхідно брати до уваги вік/термін придатності референтного лікарського препарату на момент випробування та необхідно розглянути його потенційний вплив на профіль якості. Для подальшого визначення подібності шляхів деградації референтного лікарського препарату та біосиміляру можуть бути використані результати порівняння відповідних параметрів якості у вибраних точках часу та умовах зберігання (наприклад прискорені або стресові умови).

Процес-зв'язані домішки (наприклад протеїни клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна, реактиви, домішки з подальших стадій виробництва тощо) в одному виробництві будуть відрізнятися якісно від таких у іншому виробництві, а тому якісне порівняння цих параметрів може бути не показовим при дослідженнях порівнянності. Однак мають бути застосовані сучасні аналітичні методики, які описані у відповідних керівництвах та довідкових виданнях, а потенційні ризики, пов'язані з виявленими домішками (наприклад імунногенність), слід належним чином задокументувати та обґрунтувати.

5.3.5. Кількісний вміст

Кількісний вміст необхідно визначити за допомогою відповідних аналітичних методів та виражати, як правило, у тих самих одиницях, що й у референтному лікарському препараті.

6. СПЕЦИФІКАЦІЇ

Для будь-якого біотехнологічного продукту вибір методів випробування, які слід включити у специфікації (або стратегію контролю) на активну речовину та лікарський препарат, має бути специфічним щодо продукту та повинен здійснюватися згідно з положеннями керівництва ІСН Q6В та гармонізованої з ним настанови^N. Необхідно дати обґрунтування встановлення запропонованого діапазону критеріїв прийнятності.

Кожний критерій прийнятності повинен бути встановлений та обґрунтований на підставі даних, отриманих для серій, що використовувалися у доклінічних та/або клінічних дослідженнях, серій, що використовувалися для підтвердження постійності виробничого процесу, а також результатів дослідження стабільності, основних даних з розробки та даних, отриманих у дослідженнях порівнянності біосиміляру та референтного препарату (якість, безпека, ефективність).

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. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).
3. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. – Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003 (Директива Комісії 2003/63/ЄС від 25 червня 2003 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. Додаток I: Аналітичні, фармако-токсикологічні та клінічні стандарти і протоколи щодо досліджень лікарських засобів. – Official Journal of the European Union. – № L 159 of 27.6.2003).
4. EMEA/CHMP/BWP/247713/2012 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)» (Керівництво з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять білки, отримані шляхом біотехнологій, як активні речовини: питання якості (перша переглянута версія).
5. 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).
6. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – V. 3A. – Guidelines. – Medicinal Products for Human Use. Quality and Biotechnology. – 3AQ11a «Specifications and Control Tests on the Finished Product» (Правила, що

регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 3А. – Керівництва. Лікарські препарати для застосування людині. Якість та біотехнологія. – 3AQ11a. – Специфікації та контрольні випробування готового препарату).

7. CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, 18 November 2004» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі, 18 листопада 2004).

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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: подібний біологічний лікарський препарат, біосиміляр, рекомбінантні протеїни, якість, дослідження порівнянності