



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 27 грудня 2022 року № 2340

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.11:2022

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОКЛІНІЧНИХ ТА
КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ
МІСТЯТЬ ЯК АКТИВНУ СУБСТАНЦІЮ БІЛКИ,
ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ
БІОТЕХНОЛОГІЙ**

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2022

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**, **О. Тур**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2022 року № 2340

- 3 Ця настанова відповідає документам:

СНМР/437/04 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, 2014);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання, 2014);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/301636/2008 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, 2018» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини, 2018);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/102046/2006 «Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa, 2009» (Доклінічне та клінічне дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон альфа, 2009);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/94528/2005 Rev.1 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin, 2018» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять соматропін, 2018);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/31329/2005 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor, 2006» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну

субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, 2006);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/118264/2007 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, 2016» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини, 2016);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/32775/2005 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну, 2015);

ЕМА/СНМР/ВМWP/652000/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, 2013» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять інтерферон бета, 2013);

ЕМА/СНМР/ВМWP/671292/2010 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 2013» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ), 2013).

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО на заміну настанови 42-7.5:2016 «Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій»

© Міністерство охорони здоров'я України, 2022

© Державний експертний центр МОЗ України, 2022

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	VI
Сфера застосування	12
Нормативні посилання	13
Позначки та скорочення	16
Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій	19
Загальні положення	19
1. Вступ	19
2. Сфера дії	20
3. Загальні принципи	21
3.1. Застосування концепції подібного біологічного лікарського засобу	21
3.2. Вибір референтного препарату	24
3.3. Принципи встановлення подібності біологічних лікарських засобів	25
4. Доклінічні дослідження	27
4.1. Етап 1: дослідження в умовах <i>in vitro</i>	27
4.2. Етап 2: визначення необхідності проведення досліджень в умовах <i>in vivo</i>	29
4.3. Етап 3: дослідження в умовах <i>in vivo</i>	30
5. Клінічні випробування	32
5.1. Фармакокінетичні дослідження	33
5.2. Фармакодинамічні дослідження	36
5.3. Дослідження ефективності	38
5.3.1. Дизайни досліджень	38
5.3.2. Кінцеві точки ефективності	38
5.4. Клінічна безпека	40
6. Екстраполяція ефективності та безпеки з одного показання на інше	42

Додаток А: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини	44
Додаток Б: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять соматропін	55
Додаток В: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон альфа	62
Додаток Г: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон бета	70
Додаток Д: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор	81
Додаток Е: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ)	88
Додаток Ж: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну	97
Додаток И: Доклінічні та клінічні дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини	113
Додаток (довідковий) Бібліографія	122

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

В останні десятиріччя біотехнологічні лікарські засоби стрімко входять до арсеналу практичної медицини. Їх поява пов'язана із застосуванням інноваційних медичних технологій та створенням нових можливостей лікування та профілактики тяжких, до того невиліковних захворювань.

Важливим для суспільства є розвиток ринку відтворених біотехнологічних (подібних біологічних) лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки.

Отримані за допомогою біотехнологій відтворені біологічні лікарські засоби, що можуть бути дозволені до медичного застосування після завершення терміну дії патенту на оригінальну активну речовину (патентного захисту оригінального препарату), називають подібними біологічними лікарськими засобами (біосимілярами).

Через комплексність біологічних лікарських засобів/лікарських засобів, одержаних шляхом біотехнологій, генеричний підхід є для цих лікарських засобів неприйнятним з наукової точки зору. В цьому випадку використовується концепція подібного біологічного лікарського засобу, яка ґрунтується на проведенні порівняння.

Слід відзначити, що за своїм визначенням подібні біологічні лікарські засоби не є генеричними лікарськими засобами, оскільки можна припускати існування незначних відмінностей між подібними біологічними лікарськими засобами, що виготовлені різними виробниками, і відмінностей від референтних препаратів, які можуть бути неочевидними доти, доки не буде накопичено більше досвіду їх застосування.

В процесі створення подібного біологічного лікарського засобу для підтвердження його безпеки та ефективності важливе місце займають доклінічні та клінічні дослідження. Враховуючи зазначене, актуальним є визначення та обґрунтування методичних підходів до доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій.

Ця настанова розроблена на підставі керівництв, що визначають загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних

лікарських засобів біотехнологічного походження та окремих класів подібних біологічних лікарських засобів:

CHMP/437/04 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, 2014) [1];

EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання, 2014) [2];

EMA/CHMP/BWP/301636/2008 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, 2018» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини, 2018) [3];

EMA/CHMP/BWP/102046/2006 «Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa, 2009» (Доклінічне та клінічне дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон альфа, 2009) [4];

EMA/CHMP/BWP/94528/2005 Rev.1 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin, 2018» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять соматропін, 2018) [5];

EMA/CHMP/BWP/31329/2005 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor, 2006» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну

субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, 2006) [6];

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/118264/2007 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, 2016» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини, 2016) [7];

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/32775/2005 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну, 2015); [8];

ЕМА/СНМР/ВМWP/652000/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, 2013» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять інтерферон бета, 2013) [9];

ЕМА/СНМР/ВМWP/671292/201021 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 2013» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ), 2013) [10].

Ця настанова замінює Настанову 42-7.5:2016 «Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій».

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

Ця настанова буде переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, 2018», «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin, 2018» та «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, 2016» [3, 5, 7].

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України: статтям 6, 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [11], «Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [12], «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» [13], Настанові з належної лабораторної практики [14] та Настанові з належної клінічної практики [15].

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [16];

– додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [16] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та

ix

методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [17]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

– основні положення викладено у розділі «Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій»; при цьому кожний структурний елемент у даній настанові відповідає такому у керівництвах: CHMP/437/04 Rev.1 [1]; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 [2]; EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev.1 [3]; EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006 [4]; EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev.1 [5]; EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 [6]; EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev.1 [7]; EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev.1 [8]; EMEA/CHMP/BMWP/652000/2010 [9]; EMEA/CHMP/BMWP/671292/2010 [10].

– у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

– у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;

– перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;

– у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»;

– по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад, замість «(see section 4.3 below)» вказано «(див. нижче підрозділ 4.4 додатка А)»;

– додатково до посилань на керівництва ІСН та ЕМА зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для проведення доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних керівництв у ЄС та інших країнах ІСН, з якими 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 дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Ця настанова пов'язана зі специфічними науковими питаннями щодо дослідження подібності між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (ЕМА) [18]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій

MEDICINAL PRODUCTS

General principles of non-clinical and clinical studies of similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance

Чинна від 27 грудня 2022 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій, з метою їх подальшої державної реєстрації.

Ця настанова застосовується до подібних біологічних лікарських засобів, що розробляються (створюються), реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення доклінічних і клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, їх державної реєстрації, а також експертизи матеріалів реєстраційного досьє.

Ця настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів 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,

експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 19 січня 2010 року за № 53/17348.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.

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. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001).

CHMP/437/04 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, 2014);

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання, 2014);

EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, 2018» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини, 2018);

EMA/CHMP/BMWP/102046/2006 «Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa, 2009» (Доклінічне та клінічне дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон альфа, 2009) [4];

EMA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev.1 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin, 2018» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять соматропін, 2018);

EMA/CHMP/BMWP/31329/2005 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor, 2006» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні

питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, 2006) [6];

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/118264/2007 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, 2016» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини, 2016);

ЕМЕА/СНМР/ВМWP/32775/2005 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну, 2015);

ЕМА/СНМР/ВМWP/652000/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, 2013» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять інтерферон бета, 2013);

ЕМА/СНМР/ВМWP/671292/201021 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 2013» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ), 2013).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДРТ	– допоміжна репродуктивна технологія
ЄЕЗ	– Європейська економічна зона
ЄС	– Європейський Союз
ІФР-1	– інсуліноподібний фактор росту-1
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НАТ	– нейтралізуючі антитіла
НПХ-інсулін	– neutral protamine Hagedorn (ізофан-інсулін, нейтральний протамін Хагедорна)
РНК	– рибонуклеїнова кислота
мРНК	– матрична рибонуклеїнова кислота
РС	– розсіяний склероз
РРС	– рецидивуючий розсіяний склероз
РРРС	– рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз
р-лФСГ	– рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон
СГСЯ	– синдром гіперстимуляції яєчників
ЦД	– цукровий діабет
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ФД	– фармакодинаміка
ФК	– фармакокінетика
AUC	– площа під кривою «концентрація-час»
AUC _(0-∞)	– площа під кривою «концентрація-час», екстрапольована до нескінченності;

$AUC_{(0-t)}$ ($AUC_{(0-T)}$)	– площа під кривою «концентрація-час» з моменту введення до часу t (T)
AUC_{τ}	– площа під кривою «концентрація-час» в інтервалі від моменту введення до моменту останньої концентрації, що визначається
$AUC_{(0-T50\%)}$	– площа під кривою «концентрація-час» з моменту введення до кінця першої половини часу T
$AUC_{(T50\%-T)}$	– площа під кривою «концентрація-час» з початку другої половини часу T до моменту часу T
ANC	– absolute neutrophil count (абсолютне число нейтрофілів)
C_{max}	– максимальна концентрація у плазмі крові
C_{min}	– мінімальна концентрація у плазмі крові
CL/F	– кліренс/біодоступність
EMA	– European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
GIR	– the glucose-infusion rate (швидкість інфузії глюкози)
GIR- $AUC_{(0-t)}$	– площа під кривою швидкості інфузії глюкози з моменту введення до кінця клемпу протягом часу t для інсулінів швидкої та короткотривалої дії
GIR- $AUC_{(0-T)}$	– площа під кривою швидкості інфузії глюкози з моменту введення до кінця клемпу протягом часу T для інсулінів довготривалої дії
GIR_{max}	– максимальна швидкість інфузії глюкози
GnRH	– gonadotropin-releasing hormone (гонадотропін-рилізинг гормон)
HCV	– вірус гепатиту С
HPF4	– комплекс тромбоцитарного фактора 4 та гепарину
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)
IR-A	– інсуліновий рецептор А

IR-B	– інсуліновий рецептор B
IFN- β	– інтерферон бета
kD	– кілодальтон (одиниця вимірювання)
MxA	– білок резистентності до міксовірусів
SmPC	– коротка характеристика лікарського засобу
TNF	– фактор некрозу пухлини
t_{\max}	– час для досягнення C_{\max} у плазмі крові
$t_{1/2}$ ($T_{1/2}$)	– період напіввиведення
T_h	– T-хелпери
$t_{GIR\max}$	– час, протягом якого досягається максимальна швидкість інфузії глюкози
TFPI	– інгібітор шляху тканинного фактора

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПОДІБНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЯК АКТИВНУ СУБСТАНЦІЮ БІЛКИ, ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОТЕХНОЛОГІЙ

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Ця настанова описує загальні принципи, що мають застосовуватися при доклінічному та клінічному дослідженні подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів), які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій.

У даній настанові рекомендується поетапний підхід до проведення доклінічних та клінічних досліджень і розглядаються такі аспекти: поетапний підхід до дизайну доклінічних досліджень; застосування фармакодинамічних маркерів; дизайн дослідження, вибір відповідної популяції пацієнтів та вибір сурогатних та клінічних кінцевих точок у випробуваннях ефективності; клінічна безпека (включаючи дизайн досліджень імуногенності), а також екстраполяцію безпеки та ефективності.

1. ВСТУП

Виробник лікарського засобу (далі – Виробник) може прийняти рішення про створення біологічного лікарського засобу, заявленого як подібний до референтного препарату, який був зареєстрований в Європейській економічній зоні (ЄЕЗ) на підставі повного досьє відповідно до положень статті 8 Директиви 2001/83/ЄС зі змінами [19].

Подібність встановлюється за характеристиками якості, біологічною активністю, безпекою та ефективністю на підставі всебічних порівняльних доклінічних та клінічних досліджень згідно з Керівництвом з подібних біологічних лікарських засобів (CHMP/437/04 Rev.1) [1] та Керівництвом з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію

білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005 Rev.1) [2].

Питання якості у зв'язку з демонстрацією порівнянності подібних біологічних лікарських засобів розглядаються у Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, що містять протеїни, які отримані шляхом біотехнологій, як діючі речовини: питання якості (ЕМЕА/СНМР/ВВР/247713/2012 Rev.1) [20].

Основні принципи доклінічних та клінічних досліджень, специфічних для певних класів подібних біологічних лікарських засобів, містяться у додатках до цієї настанови.

Походження та складність референтного препарату впливають на обсяг доклінічних та клінічних досліджень, що підтверджують подібність. Виробник повинен розглянути дані стосовно референтного препарату щодо прогностичного значення *in vitro* досліджень/тваринних моделей, а також кореляції між дозою/експозицією та фармакодинамікою. Крім того, необхідно звертати увагу на кореляцію між фармакодинамікою та клінічною відповіддю. Наявність відповідних біомаркерів може скоротити етап доклінічного та клінічного вивчення. Профіль безпеки референтного препарату в основному визначає спрямованість досліджень клінічної безпеки на до- та післяреєстраційному етапі.

Якщо порівняльне дослідження вказує на існування релевантних відмінностей між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, що робить маловірогідним встановлення біоподібності, слід розглянути можливість державної реєстрації даного препарату як нового лікарського засобу (див. «Керівництво з подібних біологічних засобів» (СНМР/437/04 Rev.1)) [1].

2. СФЕРА ДІЇ

У цій настанові наведені основні підходи до проведення доклінічних досліджень та клінічних випробувань щодо підтвердження подібності між

досліджуваними біологічними лікарськими засобами, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій, та референтними препаратами. Принципи, що роз'яснюються у цьому документі, можуть застосовуватися до інших біологічних засобів в індивідуальному порядку. Ця настанова не стосується питання порівняння у зв'язку зі змінами, запровадженими у процес виробництва певного препарату (тобто зміни у процесі розробки препарату та після отримання реєстраційного посвідчення).

3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

3.1. Застосування концепції подібного біологічного лікарського засобу

Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) є біологічним лікарським засобом, що містить версію активної субстанції вже зареєстрованого оригінального біологічного лікарського засобу (референтного препарату) в ЄЕЗ. Подібність до референтного лікарського засобу виходячи з характеристик якості, біологічної активності, безпеки та ефективності встановлюється на основі загального дослідження порівнянності.

Концепцію подібного біологічного лікарського засобу можна застосовувати до будь-якого біологічного лікарського засобу. Але на практиці успіх такого підходу до розробки буде залежати від здатності охарактеризувати засіб, а отже, продемонструвати подібність відповідних засобів. Це включає загальну фізико-хімічну та біологічну характеристику досліджуваних препаратів, їх порівнянність та вимагає знань для пояснення будь-яких відмінностей між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом.

Тому:

- Стандартний генеричний підхід (демонстрація біоеквівалентності з використанням референтного препарату шляхом проведення відповідних досліджень біологічної доступності) зазвичай застосовується до лікарських засобів, отриманих хімічним шляхом. Через комплексність біологічних

лікарських засобів / лікарських засобів, одержаних шляхом біотехнологій, генеричний підхід є для цих лікарських засобів неприйнятним з наукової точки зору. В цьому випадку слід використовувати концепцію подібного біологічного лікарського засобу, яка ґрунтується на проведенні порівняльних досліджень.

- Наукові принципи такого дослідження порівнянності подібних біологічних лікарських засобів ґрунтуються на принципах, що застосовуються для оцінки впливу змін у виробничому процесі біологічного лікарського засобу (як визначено в ICH Q5E) [21] .

- Прийнятність застосування до лікарського засобу концепції подібного біологічно лікарського засобу залежить від сучасних аналітичних методів, застосовуваних виробничих процесів, а також наявності клінічних моделей для оцінки порівнянності.

- Концепція подібного біологічного лікарського засобу, наймовірніше, повинна успішно застосовуватися до високоочищених лікарських засобів, яким можна дати повну характеристику (таких як деякі лікарські засоби, одержані за допомогою біотехнологій). Дану концепцію складніше застосовувати до інших видів біологічних лікарських засобів, які за своєю природою складніше піддаються характеристиці: таких як біологічні речовини, що утворюються внаслідок екстракції з біологічних джерел, та/або тих, відносно яких накопичено невеликий клінічний і регуляторний досвід.

- Активна субстанція подібного біологічного лікарського засобу має бути подібною за структурою та походженням до активної субстанції референтного препарату. Наприклад, для активної субстанції, що є білком, амінокислотна послідовність має бути однаковою.

- Дозування та шлях введення подібного біологічного лікарського засобу повинні бути такими самими, що і для референтного препарату.

- Відмінності від референтного препарату відносно сили дії, лікарської форми, складу, допоміжних речовин або форми випуску вимагають

обґрунтування. Якщо необхідно, слід надавати додаткові дані. Будь-яка відмінність не повинна впливати на безпеку.

- Заплановані зміни для підвищення ефективності (наприклад глікооптимізація) не сумісні з концепцією подібного біологічного лікарського засобу. Проте слід розглянути такі відмінності, які покращують безпеку препарату (наприклад нижчі рівні домішок або нижча імуногенність), але не виключають біоподібність.

- Подібний біологічний лікарський засіб, з огляду на дані стосовно якості, повинен задовольняти вимоги, викладені у Модулі 3, як визначено в частині I Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС зі змінами [19], і технічні вимоги, викладені в статтях Європейської Фармакопеї, а також будь-які додаткові вимоги, встановлені у відповідних рекомендаціях Комітету СМР і ІСН.

- Вимоги стосовно демонстрації безпеки та ефективності подібних біологічних лікарських засобів повинні відповідати вимогам, викладеним у частині I Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС зі змінами [19]. Загальні технічні та спеціальні положення щодо подібних біологічних лікарських засобів певного класу розглядаються у відповідних керівництвах ЕМА/ІСН. У разі якщо не існує керівництва щодо певного класу препаратів, виробникам необхідно звернутися за науковою рекомендацією до регуляторного органу.

- Якщо біоподібність була продемонстрована за одним показанням, екстраполяція на інші показання референтного препарату може бути прийнятною за наявності відповідного наукового обґрунтування.

- Немає нормативних вимог для повторного доведення біоподібності у порівнянні з референтним препаратом, наприклад, у контексті зміни виробничого процесу, якщо було видано реєстраційне посвідчення.

3.2. Вибір референтного препарату

Обраний референтний препарат повинен бути лікарським засобом, затвердженим для застосування у ЄЕЗ на основі повного досьє відповідно до положень статті 8 Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС зі змінами [19].

Під час розробки подібного біологічного лікарського засобу обраний референтний препарат, встановлений на основі реєстраційного посвідчення, виданого на нього в ЄЕЗ, повинен використовуватися протягом усього часу виконання програми порівняння у дослідженнях якості, безпеки та ефективності, щоб забезпечити одержання пов'язаних з цим даних і висновків.

Однак з метою сприяння глобальній розробці подібних біологічних лікарських засобів та уникнення повторення клінічних випробувань виробник може порівнювати досліджуваний препарат у певних клінічних випробуваннях та в доклінічних дослідженнях в умовах *in vivo* (за необхідності) з незареєстрованим в ЄЕЗ референтним препаратом, але таким, що зареєстрований іншим регуляторним органом за подібними науковими та нормативними стандартами, що і в ЕМА (наприклад, країни ІСН).

Для демонстрації порівнянності досліджуваного біологічного лікарського засобу за рівнем якості необхідно провести паралельний аналіз подібного біологічного лікарського засобу (взятого при промисловому масштабі виробництва та з ділянки промислового виробництва) із зареєстрованим в ЄЕЗ референтним препаратом. Проте комбіноване використання незареєстрованого в ЄЕЗ референтного препарату та зареєстрованого в ЄЕЗ референтного препарату є прийнятним для розробки профілю якості цільового подібного біологічного лікарського засобу.

Якщо певні клінічні випробування та доклінічні дослідження в умовах *in vivo* проводяться з незареєстрованим в ЄЕЗ референтним препаратом, виробник повинен надати відповідні дані або інформацію з метою наукового обґрунтування значення цих порівняльних даних та встановлення прийнятного зв'язку з зареєстрованим в ЄЕЗ референтним препаратом. Цей

перелік взаємопов'язаних даних повинен включати дані аналітичних досліджень (наприклад, структурні та функціональні дані), які порівнюють всі три препарати (досліджуваний біологічний лікарський засіб, зареєстрований та незареєстрований в ЄЕЗ референтний препарат), та може також включати дані клінічних фармакокінетичних (ФК) та/або фармакодинамічних (ФД) досліджень для всіх трьох препаратів. Загальна прийнятність такого підходу та перелік необхідних взаємопов'язаних даних буде залежати від кожного окремого випадку/типу препарату, і це рекомендується обговорити безпосередньо з регуляторним органом.

3.3. Принципи встановлення подібності біологічних лікарських засобів

Основним принципом програми розробки подібного біологічного лікарського засобу є встановлення подібності між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом за допомогою найкращих доступних методів з гарантією того, що раніше доведена безпека та ефективність референтного лікарського засобу буде такою ж і у подібного біологічного лікарського засобу.

Досліджуваний біологічний лікарський засіб має бути максимально подібним до референтного лікарського засобу за фізико-хімічними та біологічними властивостями. Будь-які наявні відмінності мають бути належним чином обґрунтовані з точки зору їх потенційного впливу на безпеку та ефективність.

Поетапний підхід, як правило, рекомендується протягом усієї програми розробки, починаючи з повної фізико-хімічної та біологічної характеристики лікарського засобу. Обсяг і вид доклінічних досліджень в умовах *in vivo* та клінічних випробувань, що плануються, залежать від рівня доказів, отриманих на попередніх етапах, у т. ч. щодо надійності фізико-хімічних, біологічних та доклінічних досліджень *in vitro*.

Загалом, головною метою розгляду та оцінки даних, отриманих в клінічних випробуваннях, є виявлення незначних відмінностей,

продемонстрованих на попередніх етапах дослідження, та підтвердження порівнянності клінічної ефективності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Дані, отримані в клінічних випробуваннях, не можуть використовуватися для обґрунтування значних відмінностей в характеристиках якості.

Якщо порівняльне дослідження біологічного лікарського засобу вказує, що є значні відмінності між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним лікарським засобом, що робить малоімовірним встановлення їх біоподібності, то необхідно розглянути повну незалежну заяву на державну реєстрацію даного препарату як нового лікарського засобу.

Кінцевою метою порівняльного дослідження подібного біологічного лікарського засобу є виключення будь-яких значних відмінностей між подібним біологічним лікарським засобом та референтним лікарським засобом. Тому дослідження повинні бути достатньо чутливими стосовно дизайну, проведення, кінцевих точок та/або популяції для виявлення таких відмінностей.

За певних обставин підтвердне клінічне випробування може бути необов'язковим. Це вимагає чіткого встановлення подібної ефективності та безпеки на основі подібності фізико-хімічних характеристик, біологічної активності та профілів ФК та/або ФД подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Також необхідно, щоб профіль домішок та тип допоміжних речовин подібного біологічного лікарського засобу не давав приводу для сумнівів.

Рекомендується обговорювати такі спрощені підходи з регуляторним органом.

4. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для обґрунтування біоподібності перед початком клінічних випробувань необхідно провести відповідні доклінічні дослідження. Для оцінки подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату рекомендується дотримуватися поетапного підходу. Аналітичні дослідження (див. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, що містять протеїни, які отримані шляхом біотехнологій, як діючі речовини: питання якості (ЕМА/СНМР/ВWР/247713/2012 Rev.1)) [20] та фармако-токсикологічні дослідження в умовах *in vitro* слід проводити у першу чергу, а потім, у разі необхідності, приймати рішення щодо обсягу досліджень *in vivo*.

Слід зазначити, що дизайн відповідної програми доклінічного дослідження вимагає чіткого розуміння характеристик референтного препарату. Результати досліджень фізико-хімічних та біологічних властивостей (тобто порівнянність досліджуваного біологічного лікарського засобу з референтним препаратом) слід аналізувати у контексті потенційного впливу на ефективність та безпеку.

Можна розглянути нижчезазначений підхід, який слід застосовувати до досліджуваного лікарського засобу в індивідуальному порядку. Обраний підхід потрібно повністю обґрунтувати в огляді доклінічних досліджень.

4.1. Етап 1: дослідження в умовах *in vitro*

Для оцінки будь-яких потенційних відмінностей у біологічній активності між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, як правило, необхідно надати дані ряду порівняльних досліджень в умовах *in vitro*, деякі з яких можуть уже бути доступними за результатами аналізів якості.

Ці дослідження повинні включати аналізи:

- зв'язування з мішенню(-ями) (наприклад рецепторами, антигенами, ферментами), які, як відомо, задіяні у фармако-токсикологічних ефектах та/або фармакокінетиці референтного препарату;

- передачі сигналу та функціональної активності/життєздатності клітин, які, як відомо, мають значення для фармако-токсикологічних ефектів референтного препарату.

Дослідження повинні мати порівняльний характер, а не лише оцінювати відповідь як таку. Для отримання недвозначних результатів методи повинні бути прийнятними для даного призначення та науково обґрунтованими.

Дослідження повинні бути чутливими, специфічними та мати достатні дискримінаційні властивості для забезпечення доказу того, що відмінності, які спостерігаються в показниках якості, не є клінічно значимими. У дослідженнях необхідно порівнювати залежність концентрація-активність/зв'язування досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату з фармакологічною(-ми) мішенню(-ями), охоплюючи діапазон концентрацій, в якому виявлення потенційних відмінностей є найбільш можливим. Їх потрібно проводити з використанням достатньої кількості серій референтного препарату та досліджуваного біологічного лікарського засобу, що є репрезентативними стосовно матеріалу, призначеного для клінічного застосування. Кількість таких серій залежить від кількісного аналізу та міжсерійної варіабельності. Протестована кількість серій повинна бути достатньою для того, щоб зробити значимі висновки стосовно варіабельності досліджуваного параметра для досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату, а також щодо їх подібності.

Загалом, ці аналізи повинні охоплювати весь спектр фармакологічних/токсикологічних аспектів, що, як відомо, мають клінічне значення для референтного препарату та в цілому для класу препаратів.

Виробник, з точки зору сучасного рівня наукових знань, повинен визначити межу репрезентативності/предиктивності аналізів, що будуть

використовуватися в умовах *in vitro*, в аспекті подальших клінічних випробувань.

Оскільки дослідження в умовах *in vitro* часто можуть бути більш специфічними та чутливими для виявлення відмінностей між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, ніж дослідження на тваринах, ці дослідження можна вважати пріоритетними у доклінічних порівняльних дослідженнях.

4.2. Етап 2: визначення необхідності проведення досліджень в умовах *in vivo*

Визнано, що біологічні лікарські засоби, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій, в умовах *in vivo* можуть опосередковувати ефекти, які не можуть бути повністю висвітлені у дослідженнях *in vitro*. Тому може бути необхідною доклінічна оцінка в умовах *in vivo* при наявності відповідної моделі стосовно виду тварин або дизайну досліджень.

Фактори, які слід враховувати при оцінці необхідності проведення доклінічних досліджень в умовах *in vivo*, включають, але не обмежуються:

- наявністю потенційно значимих параметрів якості, що не були виявлені в референтному препараті (наприклад, нові післятрансляційні модифіковані структури);
- наявністю потенційно значимих кількісних відмінностей у показниках якості між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом;
- значимими відмінностями у складі, наприклад наявністю допоміжних речовин, що рідко використовуються для біологічних лікарських засобів біотехнологічного походження.

Хоча кожний із вищезгаданих факторів не обов'язково вимагає проведення дослідження в умовах *in vivo*, ці питання слід розглядати у

комплексі для оцінки рівня їх значимості та визначення необхідності у проведенні досліджень в умовах *in vivo*.

Якщо дослідження порівнянності подібного біологічного лікарського засобу за фізико-хімічними та біологічними характеристиками та доклінічним дослідженням в умовах *in vitro* (див. етап 1) вважаються задовільними та на етапі 2 не визначено жодних факторів, що можуть унеможливити застосування препарату людині, дослідження в умовах *in vivo* на тваринах зазвичай не вважаються необхідними.

Якщо досліджуваному подібному біологічному лікарському засобу притаманні властивості, що впливають на ФК та/або біорозподіл, наприклад екстенсивне глікозилювання, і які не можна в достатній мірі охарактеризувати в дослідженнях якості та *in vitro*, виникає необхідність у проведенні досліджень *in vivo*. У такому випадку виробник повинен уважно проаналізувати та прийняти рішення щодо доцільності проведення досліджень на тваринах або ж проведення окремого клінічного випробування, наприклад, за участю здорових добровольців.

Якщо є необхідність у отриманні додаткові інформації у дослідженнях *in vivo*, слід розглянути питання наявності відповідних видів тварин або інших відповідних моделей (наприклад, трансгенні тварини, трансплантаційні моделі).

Якщо відповідна модель *in vivo* відсутня, виробник може перейти до клінічних випробувань за участю людини із врахуванням принципів зменшення будь-яких потенційних ризиків.

4.3. Етап 3: дослідження в умовах *in vivo*

Якщо дослідження *in vivo* вважається необхідним, мета дослідження/досліджень (ФК та/або ФД, та/або безпеки) залежить від того, яка додаткова інформація необхідна. Дослідження на тваринах слід планувати таким чином, щоб отримати максимальну інформацію. При плануванні будь-якого дослідження *in vivo* слід враховувати принципи 3R (replacement,

refinement, reduction – заміна, удосконалення, скорочення) відповідно до статті 4 Директиви 2010/63/ЄС [22]. Залежно від необхідних кінцевих точок, що будуть застосовуватися, може бути відсутня необхідність в умертвінні тварин наприкінці дослідження. Слід обґрунтувати тривалість дослідження (включаючи період спостереження), беручи до уваги фармакокінетичні параметри референтного препарату та його клінічного застосування.

Коли модель дозволяє та якщо інше не обґрунтовано, фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату слід кількісно порівняти, включаючи, якщо можливо, оцінку залежності доза/концентрація-відповідь та передбачену експозицію у людини.

В дослідженнях безпеки слід дотримуватися гнучкого підходу, зокрема якщо єдиними відповідним видом тварин є нелюдиноподібні примати. Проведення стандартних досліджень токсичності при повторному введенні досліджуваного біологічного лікарського засобу на нелюдиноподібних приматах зазвичай не рекомендується. За достатнього обґрунтування можна розглянути дослідження токсичності при повторному введенні з удосконаленими дизайном (наприклад, застосовуючи лише одне дозування досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату та/або тільки тварин однієї статі, та/або виключивши групу відновлення) або прижиттєву оцінку параметрів безпеки (таких як клінічні ознаки, маса тіла та життєві функції). Якщо в дослідженнях токсичності при повторному введенні вивчається лише одна доза, то вона повинна бути близькою до верхньої межі діапазону дозування і її необхідно обґрунтовувати на підставі очікуваної токсичності референтного препарату.

Не рекомендується проведення досліджень токсичності на невідповідних видах (тобто для оцінки лише неспецифічної токсичності, що пов'язана з домішками). У зв'язку з відмінностями у процесах виробництва подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату можуть виникати якісні відмінності у виробничих домішках (наприклад в білках

клітини-хазяїна). Вміст таких домішок слід звести до мінімуму, що і є найкращою стратегією мінімізації будь-яких асоційованих ризиків.

Якісні або кількісні відмінності продуктів зв'язаних молекулярних варіантів (наприклад, характер глікозилювання, варіанти зарядів) можуть впливати на біологічні функції білків біотехнологічного походження, і тому їх потрібно оцінювати у відповідних дослідженнях *in vitro*. Ці відмінності та домішки можуть впливати на імуногенний потенціал та здатність викликати гіперчутливість. Визнано, що ці ефекти важко прогнозувати за результатами досліджень на тваринах, а тому їх слід оцінювати у клінічних випробуваннях.

Хоча оцінка імуногенності у тварин зазвичай є непрогнозованою щодо імуногенності у людини, але отримані при цьому результати можуть бути потрібні для інтерпретації досліджень *in vivo* на тваринах. Тому слід відбирати зразки крові та зберігати їх для подальшої оцінки фармакокінетичних/токсикокінетичних даних у разі необхідності.

При доклінічному дослідженні подібних біологічних лікарських засобів дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсичності та канцерогенності не потрібні.

Дослідження місцевої переносимості досліджуваного препарату, як правило, не потрібні. Однак, якщо у препарат вводяться допоміжні речовини, стосовно яких досвід застосування при запропонованому клінічному шляху введення незначний або відсутній, може виникнути потреба в оцінці місцевої переносимості. Якщо проводяться інші дослідження *in vivo*, оцінка місцевої переносимості може бути частиною дизайну цього дослідження замість проведення окремих досліджень місцевої переносимості.

5. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Можливо, що процес виробництва подібного біологічного лікарського засобу може бути оптимізований у період розробки. Однак клінічні дані, необхідні для вивчення порівнянності, рекомендується отримувати,

використовуючи подібний біологічний лікарський засіб, отриманий в комерційному процесі виробництва, що відображає профіль якості серій, призначених для комерційного застосування. Будь-яке відхилення від цієї рекомендації потребує обґрунтування та надання відповідних додаткових даних (відповідно до Керівництва ICH Q5E) [21].

Вивчення клінічної порівнянності – це поетапний процес, який слід розпочинати з фармакокінетичних і, якщо можливо, фармакодинамічних досліджень, з подальшим проведенням дослідження(-ень) ефективності та безпеки або, у певних випадках, підтвердних фармакокінетичних/фармакодинамічних досліджень для демонстрації клінічної порівнянності.

5.1. Фармакокінетичні дослідження

Порівняльні фармакокінетичні дослідження для доведення подібності фармакокінетичного профілю досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату з позиції ключових фармакокінетичних параметрів є невід'ємною частиною програми розробки подібного біологічного лікарського засобу.

Дизайн фармакокінетичного дослідження залежить від різних факторів, включаючи особливості клінічного застосування, безпеку, фармакокінетичні характеристики референтного препарату (мішенеопосередкований розподіл, лінійна або нелінійна ФК, часова залежність, період напіввиведення тощо), тому при проведенні дослідження необхідно враховувати рекомендації, що описані у Керівництві щодо клінічного дослідження фармакокінетики терапевтичних білків (CHMP/EWP/89249/2004) [23] та, за необхідності, у Керівництві щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr) [24]. Крім того, біоаналітичні методи повинні відповідати своєму цільовому призначенню та бути валідованими відповідно до Керівництва щодо валідації біоаналітичного методу (EMA/CHMP/EWP/192217/2009) [25].

До початку проведення дослідження повинні бути визначені та обґрунтовані межі порівнянності подібного біологічного лікарського засобу за основними фармакокінетичними параметрами. За відсутності специфічних критеріїв обґрунтованою основою для планування порівняльних фармакокінетичних досліджень біологічних засобів можуть бути критерії, що застосовуються у стандартних клінічних дослідженнях порівнянності, розроблених для пероральних лікарських засобів хімічного походження. Однак, на відміну від препаратів хімічного походження, інтерпретація результатів досліджень біоподібності для біологічних лікарських засобів є більш складною і менш однозначною. Тому, у випадку препаратів хімічного походження молекули признаються ідентичними, в той час як для лікарських засобів біологічного походження фармакокінетичне дослідження використовується для виявлення можливих відмінностей між референтним препаратом (препаратом порівняння) та подібним біологічним лікарським засобом у їх впливі на організм людини. Це означає, що дотримання 90% довірчих інтервалів (ДІ) співвідношень подібного біологічного лікарського засобу до референтного препарату у межах заздалегідь визначеного та обґрунтованого діапазону прийнятності само по собі може бути недостатнім. При інтерпретації подібності слід також враховувати розташування та ширину довірчого інтервалу. Наприклад, необхідно пояснити та обґрунтувати діапазон прийнятності статистично значимих відмінностей у 90% ДІ відповідних фармакокінетичних параметрів, що не виключатимуть можливість біоподібності. З іншого боку, якщо 90% ДІ перевищує заздалегідь встановлені межі, виробник повинен пояснити такі відмінності та встановити їх причини. В окремому випадку може бути допустима корекція вмісту білка, якщо вона заздалегідь передбачена та відповідно обґрунтована, із включенням результатів дослідження подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату до протоколу клінічного випробування.

Хоча мішенеопосередкований кліренс має велике значення у дослідженнях біоподібності, його вивчення при значній варіабельності у

цільовій експресії, включаючи варіабельність у часі, може бути неможливим для пацієнтів. Однак, оскільки очікується, що дослідження *in vitro* продемонструють порівнянну взаємодію між подібним біологічним лікарським засобом та його мішенню(-ями) (включаючи неонатальний Fc-рецептор (FcRn) для моноклонального антитіла), відсутність основного фармакокінетичного дослідження у цільовій популяції прийнятна в тому випадку, коли додаткові фармакокінетичні дані отримані в дослідженнях ефективності, безпеки та/або фармакодинамічних дослідженнях, оскільки це дає змогу більш глибоко дослідити клінічний вплив варіабельної фармакокінетики та можливі зміни ФК в часі. Це може бути досягнуто шляхом визначення фармакокінетичного профілю у підгрупі пацієнтів або ж за допомогою популяційної фармакокінетики.

Слід надавати перевагу перехресному дослідженню подібного біологічного лікарського засобу при одноразовому введенні з повною характеристикою фармакокінетичного профілю, включаючи фазу пізньої елімінації. Для речовин з довгим періодом напіввиведення та/або високим ризиком імуногенності можуть бути необхідними дослідження з паралельними групами. У порівняльному дослідженні фармакокінетики подібного біологічного лікарського засобу при одноразовому введенні досліджувані дози у здорових добровольців можуть бути нижчими, ніж рекомендовані терапевтичні дози. Фармакокінетичні дослідження не завжди можуть бути проведені за участю здорових добровольців. У цьому випадку, якщо дослідження при одноразовому введенні препарату є неможливим, то ФК досліджуваного препарату необхідно вивчати у пацієнтів як складову дослідження при повторному введенні. Необхідно обрати таку чутливу модель/популяцію, яка буде мати менше факторів, що здатні викликати значну міжіндивідуальну або залежну від часу варіабельність.

Якщо для референтного препарату може застосовуватися як внутрішньовенний, так і підшкірний шлях введення, то оцінки підшкірного шляху введення для досліджуваного біологічного лікарського засобу зазвичай

буде достатньо, оскільки він охоплює процеси як абсорбції, так і елімінації. Таким чином, немає необхідності проводити оцінку при внутрішньовенному шляху введення, якщо порівнянність досліджуваного біологічного лікарського засобу щодо процесу абсорбції та елімінації вже продемонстровано при підшкірному шляху введення. Недоцільність проведення фармакокінетичного дослідження при внутрішньовенному шляху введення необхідно обґрунтувати, наприклад, тим, що константа абсорбції молекули є набагато меншою ніж, константа елімінації (інвертована кінетика).

Основними параметрами фармакокінетичного дослідження при одноразовому введенні є $AUC_{(0-\infty)}$ при внутрішньовенному шляху введення та $AUC_{(0-\infty)}$ і, зазвичай, C_{max} - при підшкірному. Також потрібно оцінювати вторинні параметри, такі як t_{max} , об'єм розподілу та період напіввиведення. У фармакокінетичному дослідженні при багаторазовому введенні основними параметрами є AUC , усічена 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_{min} у стаціонарному стані.

У будь-якому фармакокінетичному дослідженні паралельно з оцінкою ФК, необхідно визначати наявність антитіл до лікарського засобу, застосовуючи найбільш відповідні часові точки відбору проб.

5.2. Фармакодинамічні дослідження

За можливості рекомендується у фармакокінетичних дослідженнях використовувати фармакодинамічні маркери, які повинні бути обрані на підставі їхньої значущості для клінічного результату.

У деяких випадках порівняльні фармакокінетичні/фармакодинамічні дослідження між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом можуть бути достатніми для демонстрації клінічної порівнянності за дотримання таких умов:

- Обраний фармакодинамічний маркер/біомаркер є прийнятним сурогатним маркером та співвідноситься з результатом у пацієнта в такій мірі,

що підтвердження подібного впливу на фармакодинамічний маркер буде забезпечувати подібний вплив на клінічний результат. Наприклад, абсолютне число нейтрофілів (ANC) при оцінці впливу гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, зменшення раннього вірусного навантаження при хронічному гепатиті С при оцінці впливу інтерферонів альфа, а також еуглікемічний клемп-тест з метою порівняння двох інсулінів. Для порівняння двох інтерферонів бета можна застосовувати магнітно-резонансну візуалізацію ділянок патологічних змін при розсіяному склерозі.

- Деякі фармакодинамічні маркери не є підтвердженими сурогатами для ефективності, але є значимими для фармакологічної дії діючої речовини та мають чітку залежність доза-ефект або концентрація-ефект. У цьому випадку дослідження доза-експозиція-відповідь при одноразовому або повторному введенні двох чи більше доз можуть бути достатніми для того, щоб не проводити дослідження ефективності препарату в клінічному випробуванні. Такий дизайн досліджень забезпечить можливість порівняння досліджуваного біологічного лікарського засобу з референтним препаратом у межах крутої ділянки кривої доза-відповідь (аналітична чутливість) [26].

- У окремих випадках підтвердне клінічне випробування може не проводитись за умови наявності чіткого доказу порівнянності досліджуваного біологічного лікарського засобу за допомогою фізико-хімічних, структурних та біологічних *in vitro* аналізів, а також фармакокінетичних досліджень у людини в комбінації з фармакодинамічними маркерами, що відображають фармакологічну дію та концентрацію діючої речовини.

Якщо докази клінічної порівнянності досліджуваного біологічного лікарського засобу базуються на фармакокінетичних дослідженнях, підкріплених дослідженнями з несурогатними фармакодинамічними/біомаркерами, такий підхід («відбитки пальців») рекомендується обговорити з регуляторним органом. План досліджень повинен включати величину межі(меж) подібності з її клінічним обґрунтуванням, а також заходи для демонстрації зіставного профілю безпеки.

5.3. Дослідження ефективності

При відсутності сурогатних маркерів ефективності зазвичай необхідно продемонструвати зіставну клінічну ефективність досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату у рандомізованому(-них), переважно подвійно сліпому(-их), порівняльному(-их) клінічному(-них) випробуванні(-нях) у паралельних групах із відповідною статистичною потужністю із застосуванням кінцевих точок ефективності. Досліджувана популяція, як правило, повинна бути репрезентативною щодо схвалених терапевтичних показань референтного препарату та бути чутливою для виявлення потенційних відмінностей між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом. Іноді зміни у клінічній практиці можуть вимагати відхилення від схваленого терапевтичного показання, наприклад, стосовно супутньої терапії, що застосовується в комбінованій терапії, послідовності призначення препаратів або тяжкості хвороби. Таке відхилення необхідно обґрунтувати та обговорити з регуляторним органом.

5.3.1. Дизайн досліджень

В цілому, у дослідженнях повинен застосовуватися дизайн порівнянності. Використання дизайну не меншої ефективності може бути прийнятним, якщо це обґрунтовано переконливими науковими даними із урахуванням характеристик референтного препарату, таких як профіль безпеки/переносимість, діапазон доз, співвідношення доза-відповідь. Випробування не меншої ефективності може бути прийнятним, якщо, виходячи з наукових та механістичних підстав, виключається можливість значного та клінічно значущого збільшення ефективності. Проте, як і у дослідженнях порівнянності, потрібно враховувати аналітичну чутливість.

Використання дизайну не меншої ефективності рекомендується обговорити з регуляторним органом.

5.3.2. Кінцеві точки ефективності

Дослідження ефективності подібних біологічних лікарських засобів не мають на меті демонстрацію ефективності безпосередньо як такої, оскільки вона вже встановлена щодо референтного препарату. Метою дослідження ефективності є підтвердження зіставного клінічного ефекту досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату.

Комітетом з лікарських препаратів для людини (СНМР) видані специфічні для певних захворювань керівництва для розробки інноваційних лікарських засобів. При розробці подібного біологічного лікарського засобу вибір клінічних кінцевих точок та термінів проведення аналізів кінцевих точок може не співпадати з рекомендаціями керівництв для нових активних субстанцій. Тому СНМР видав керівництва, специфічні для окремих класів препаратів, щоб направляти розробку подібних біологічних лікарських засобів в певних областях. За відсутності такого керівництва подібність слід демонструвати за допомогою достатньо чутливих клінічних моделей та умов дослідження. Виробник повинен обґрунтувати, що обрана модель є відповідною та чутливою для виявлення потенційних відмінностей стосовно ефективності та безпеки. Однак відхилення від кінцевих точок, що рекомендовані у специфічних для певних захворювань керівництвах, необхідно науково обґрунтувати. Відмінності, що виявлені у ефективності між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, слід завжди обговорювати щодо того, чи є вони клінічно значимими. В цілому, основною метою отриманих клінічних даних є оцінка невеликих відмінностей, що спостерігалися на попередніх етапах, та підтвердження подібності клінічних характеристик досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Клінічні дані не можуть застосовуватися для обґрунтування значних відмінностей в параметрах якості.

Кореляція між визначальними клінічними кінцевими точками, що рекомендовані керівництвами для нових активних субстанцій, та іншими клінічними/фармакодинамічними кінцевими точками, що є більш чутливими для виявлення клінічно значимих відмінностей, може бути продемонстрована

у попередніх клінічних випробуваннях референтного препарату. У цьому випадку немає необхідності застосовувати ті ж самі первинні кінцеві точки ефективності, що застосовувалися для державної реєстрації референтного препарату. Однак рекомендується включати деякі загальні кінцеві точки (наприклад, у як вторинні кінцеві точки) для полегшення порівняння з клінічними випробуваннями референтного препарату.

Межі подібності повинні бути попередньо визначені та статистично і клінічно обґрунтовані з використанням даних про референтний препарат [27, 28]. Як і в усіх дизайнах порівняльних клінічних випробувань, слід враховувати аналітичну чутливість [26].

5.4. Клінічна безпека

Клінічна безпека є важливою протягом усієї програми клінічної розробки та визначається під час початкових фармакокінетичних та/або фармакодинамічних досліджень, а також у межах основного дослідження клінічної ефективності. Порівняльні дані про безпеку, як правило, слід збирати на дореєстраційному етапі, і їхня кількість залежить від типу та серйозності проблем безпеки, що викликає референтний препарат. Тривалість досліджень безпеки на дореєстраційному етапі слід обґрунтувати. Також необхідно оцінити тип, серйозність та частоту небажаних побічних реакцій між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, зокрема тих, що описані у короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC) референтного препарату. У реєстраційному досьє виробник повинен надати оцінку конкретних ризиків, що передбачені для подібного біологічного лікарського засобу. Це включає, зокрема, опис можливих проблем безпеки, що можуть бути зумовлені процесом виробництва, який відрізняється від такого у референтного препарату, особливо ризики інфузійних реакцій та імуногенності.

Принципи оцінки імуногенності терапевтичних білків та моноклональних антитіл описані у двох керівництвах СНМР [29, 30].

Імуногенний потенціал подібного біологічного лікарського засобу необхідно досліджувати у порівнянні з референтним препаратом, дотримуючись принципів, що викладені у вищезазначених керівництвах СНМР, якщо тільки не надано обґрунтування щодо необхідності відхилення від цього підходу. Вид та обсяг даних щодо імуногенності залежить від досвіду застосування референтного препарату та класу препарату.

Дослідження імуногенності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату слід проводити в межах порівняльного дослідження, застосовуючи той самий формат дослідження та схему відбору проб, які повинні відповідати усім діючим нормам. Аналітичні дослідження необхідно проводити як з референтним препаратом, так і з подібним біологічним лікарським засобом паралельно (із засліпленням) для визначення імунної відповіді на лікарський засіб, який отримав кожен пацієнт. Бажано, щоб аналітичні дослідження могли виявляти антитіла як до референтного препарату, так і до подібного біологічного лікарського засобу, але щонайменше вони повинні виявляти усі антитіла, утворені проти молекули подібного біологічного лікарського засобу. Як правило, частота виникнення та властивості (наприклад перехресна реактивність, епітопи-мішені та нейтралізуюча активність) антитіл і титри антитіл повинні бути визначені та представлені, а також слід оцінити та інтерпретувати їх відносно потенційного впливу на клінічну ефективність та параметри безпеки.

Тривалість дослідження імуногенності необхідно обґрунтовувати у кожному конкретному випадку залежно від тривалості курсу лікування, виведення препарату з кровообігу (для уникнення впливу антигену на дослідження) та часу, необхідного для виникнення гуморальної імунної відповіді (принаймні 4 тижні, коли застосовується імуносупресор). Тривалість наступного спостереження необхідно обґрунтувати на підставі термінів виникнення та характеристик небажаних імунних відповідей, що описані для референтного препарату, наприклад, низьким ризиком клінічно значимої імуногенності або незначною тенденцією збільшення імуногенності з часом.

При тривалому застосуванні на дореєстраційному етапі, як правило, необхідне надання даних спостереження за один рік. Дані спостереження за більш короткий період (наприклад 6 місяців) на дореєстраційному етапі можуть бути обґрунтовані на основі профілю імуногенності референтного препарату. На післяреєстраційному етапі можуть згодом бути потрібні додаткові дані щодо імуногенності за термін тривалістю до одного року. Рекомендації щодо певних лікарських засобів надані в окремих керівництвах для подібних біологічних лікарських засобів.

Підвищена відносно референтного препарату імуногенність може ускладнити аналіз співвідношення користь/ризик та поставить біоподібність препаратів під сумнів. Однак досліджуваний біологічний лікарський засіб може мати і більш низьку імуногенність, що не буде перешкоджати його державній реєстрації як подібного біологічного лікарського засобу. У разі якщо до подібного біологічного лікарського засобу утворюється менше нейтралізуючих антитіл, аналіз ефективності всієї досліджуваної популяції може призвести до помилкового висновку, що подібний біологічний лікарський засіб є ефективнішим за референтний препарат. Тому рекомендується заздалегідь передбачити додаткові пошукові дослідження ефективності та безпеки у підгрупі пацієнтів, у яких під час клінічного випробування антитіла до препарату не утворювались. Таке дослідження у підгрупі може сприяти встановленню того, що ефективність подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату загалом подібна, якщо виключити вплив імунної відповіді.

6. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ З ОДНОГО ПОКАЗАННЯ НА ІНШЕ

Референтний препарат може мати декілька терапевтичних показань. Коли подібність подібного біологічного лікарського засобу продемонстрована при одному показанні, екстраполяція клінічних даних на інші показання

референтного препарату може бути прийнятною, але вона потребує наукового обґрунтування. Якщо незрозуміло, чи будуть безпека та ефективність, підтвержені при одному показанні, відповідними для іншого показання, то є потреба в отриманні додаткових даних. Екстраполяцію слід розглядати у контексті всієї сукупності даних, тобто даних з якості, даних доклінічного вивчення та клінічних випробувань. Очікується, що екстраполяція безпеки та ефективності можлива у разі подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу, що була продемонстрована за допомогою фізико-хімічних та структурних аналізів, а також функціональних досліджень в умовах *in vitro*, доповнених даними клінічних випробувань (дані ефективності, безпеки та/або фармакокінетичні/ фармакодинамічні дані) при одному терапевтичному показанні. Необхідні додаткові дані в окремих випадках, наприклад, коли:

1) діюча речовина референтного препарату взаємодіє з декількома рецепторами, які можуть завдавати різного впливу при досліджуваних та недосліджуваних терапевтичних показаннях;

2) діюча речовина сама по собі має більше одного активного центру, які можуть виявляти різний вплив при різних терапевтичних показаннях;

3) вивчене терапевтичне показання є невідповідним для інших показань за ефективністю чи безпекою, тобто не є чутливим відносно відмінностей в усіх значимих аспектах ефективності та безпеки.

Імуногенність пов'язана з різними факторами, включаючи шлях введення, схему дозування, фактори, що пов'язані з пацієнтом, та фактори, що пов'язані з хворобою (наприклад супутнє медикаментозне лікування, тип захворювання, імунний статус). Таким чином, імуногенність при різних показаннях може відрізнятися. Екстраполяція імуногенності з дослідженого показання/шляху введення на інші потребує обґрунтування.

ДОДАТОК А
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНІ ЕРИТРОПОЕТИНИ**

1. ВСТУП

Людський еритропоетин є глікопротеїном, який складається зі 165 амінокислот і здебільшого продукується у нирках і відповідає за стимуляцію вироблення еритроцитів. Еритропоетин для клінічного використання виробляється із застосуванням технології рекомбінантних ДНК з використанням клітин ссавців як експресійної системи і називається епоетином.

Усі епоетини для клінічного застосування мають амінокислотну послідовність, подібну до ендogenous еритропоетину, але відрізняються за моделлю глікозилування. Глікозилування впливає на фармакокінетику і може впливати на ефективність та безпеку, включаючи імуногенність. Для визначення параметрів білка існують фізико-хімічні та біологічні методи.

Лікарські засоби, які містять епоетин, у даний час є показаними для лікування різних захворювань, таких, як анемія у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, викликана хіміотерапією анемія у онкологічних пацієнтів, а також для збільшення кількості аутологічної крові, отриманої від пацієнтів у межах програми збору донорської крові. Механізм дії епоетину для всіх зареєстрованих на сьогодні показань є однаковим, але дози, необхідні для досягнення потрібної відповіді, можуть значно відрізнятися і є найвищими для онкологічних показань. Основними способами застосування епоетину є внутрішньовенний та підшкірний.

Епоетини мають відносно широкий терапевтичний інтервал і зазвичай добре переносяться за умови контролювання стимуляції кісткового мозку шляхом обмеження кількості та швидкості підвищення гемоглобіну. Швидкість підвищення гемоглобіну у різних пацієнтів може значно відрізнятися і залежить не лише від дози та режиму дозування епоетину, але й від інших чинників, таких як накопичення заліза, базові рівні гемоглобіну та ендogenous еритропоетину і наявність супутніх медичних показань, таких як запалення.

Надмірна фармакодинамічна реакція може призводити до гіпертонії та тромботичних ускладнень. Крім того, спостерігалась істинна еритроцитарна аплазія через утворення антитіл, що нейтралізують епоетин, здебільшого у пацієнтів з нирковою анемією, які отримують лікування шляхом підшкірного введення епоетину. Оскільки викликана розвитком антитіл істинна еритроцитарна аплазія є дуже рідкісним явищем, яке зазвичай розвивається після кількох місяців або навіть років лікування епоетином, виявлення таких явищ є малоімовірним під час проведення дослідження перед державною реєстрацією препаратів. Крім того, для певних груп пацієнтів може бути важливим імовірний вплив епоетину на ангіогенні та стимулюючі розвиток пухлин ефекти.

Реєстраційне досьє для нового епоетину, який заявляється як подібний до вже дозволеного референтного препарату, повинно забезпечувати демонстрацію порівнянної якості, безпеки та ефективності до референтного препарату вже зареєстрованого.

Відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях та Директиви 2010/63/ЄС щодо захисту тварин, що використовуються для наукових цілей, принципи 3R (заміна, скорочення та уточнення) повинні застосовуватися при розробці лікарських засобів.

2. СФЕРА ДІЇ

Викладено вимоги до проведення доклінічних та клінічних досліджень для лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський еритропоетин (епоетин) і заявляються як подібні біологічні лікарські засоби до іншого лікарського засобу, який вже присутній на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В доклінічних дослідженнях для оцінки подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату слід застосовувати поетапний підхід. Доклінічні дослідження повинні бути проведені до початку

клінічних випробувань. Спочатку необхідно провести дослідження *in vitro*, а потім приймати рішення щодо того, наскільки є необхідність у проведенні досліджень *in vivo*. Загальні вказівки щодо поетапного підходу наведено в «Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання». Обраний підхід повинен бути повністю підтверджений у огляді доклінічного дослідження.

Дослідження in vitro

Для порівняння відмінностей в біологічній активності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом необхідно надати дані багатьох порівняльних біоаналізів, включаючи дослідження зв'язування з рецептором та функціональні аналізи (наприклад, аналізи клітинної проліферації в лінії клітин людини). Де це можливо, аналітичні методи повинні бути стандартизовані та затверджені згідно відповідних керівництв.

Дослідження in vivo

Як правило, порівняльні дослідження *in vivo* на тваринах не рекомендуються. Вимірювання потенціалу еритрогенних ефектів подібного біологічного лікарського засобу може бути вже доступним з біологічних аналізів, пов'язаних з якістю (наприклад, дослідження на мишах з нормоцитемією згідно з Європейською Фармакопеею). Очікується, що вимірювання фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів будуть включені в клінічні випробування, і подібні дослідження на тваринах, як правило, не надають додаткової релевантної інформації для оцінки біоподібності. Такі дослідження, а також токсикологічні дослідження повинні розглядатися тільки в конкретних випадках, як це пояснюється в «Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання».

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинні порівнюватися в перехресному дослідженні при одноразовому застосуванні препаратів для заявлених шляхів введення, до яких зазвичай належать підшкірне та внутрішньовенне введення. Прийнятною досліджуваною групою вважаються здорові добровольці. Обрана доза має належати до чутливої частини кривої залежності доза-ефект. До досліджуваних фармакокінетичних параметрів належать площа під кривою (AUC), максимальна концентрація (C_{\max}) та час напіввиведення ($t_{1/2}$) або повний кліренс (CL/F). Межі еквівалентності повинні бути попередньо визначені й належним чином обґрунтовані. При плануванні дослідження слід враховувати розбіжності стосовно $t_{1/2}$ для внутрішньовенного та підшкірного шляхів введення і залежність дози епоетину від його кліренсу.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинаміку в оптимальному варіанті потрібно оцінювати у межах порівняльного фармакокінетичного дослідження. Обрана доза має належати до лінійної висхідної частини кривої залежності доза-ефект. У рамках досліджень при однократному застосуванні препаратів число ретикулоцитів є найбільш релевантним, а отже, може бути рекомендованим фармакодинамічним маркером для оцінки активності епоетину. З іншого боку, число ретикулоцитів не є визнаним сурогатним маркером ефективності епоетину, а отже, не є прийнятною кінцевою точкою у клінічних випробуваннях.

4.3. Дослідження клінічної ефективності

Подібна клінічна ефективність подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинна бути продемонстрована у належним чином спланованих рандомізованих клінічних випробуваннях у

паралельних групах. Оскільки ФК лікарського засобу при внутрішньовенному та підшкірному застосуванні зазвичай відрізняється, ефективність подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату має визначатися для обох шляхів введення. Цього можна досягати шляхом проведення окремих клінічних досліджень для обох способів введення або шляхом проведення одного клінічного випробування для одного способу введення і забезпечення належних допоміжних даних для іншого способу (див. нижче).

Підтвердне дослідження в оптимальному варіанті має бути подвійним сліпим для уникнення упередженості.

Чутливість до впливу епоетину є вищою при захворюваннях, що супроводжуються дефіцитом еритропоетину, ніж при тих, які ним не супроводжуються, і також залежить від реагування кісткового мозку. Таким чином, рекомендованою популяцією досліджуваних є пацієнти з нирковою анемією і без серйозних ускладнень (таких як важкі/хронічні інфекції, кровотеча або реакції, викликані токсичністю алюмінію), у яких очікується відповідне послаблення ефекту від лікування епоетином. Оскільки дози епоетину, необхідні для досягнення або підтримання заданого рівня гемоглобіну, зазвичай є різними для пацієнтів до гемодіалізу та під час гемодіалізу, ці дві групи не повинні бути в одному дослідженні.

У наступних розділах представлено різні версії та рекомендації щодо того, яким чином можна продемонструвати подібну ефективність двох лікарських засобів, які містять епоетин. Виробник може обрати якусь із цих версій або змінити їх, але неодмінно має представити достовірне наукове обґрунтування обраного підходу.

Демонстрація ефективності обох шляхів введення

а) Подібна ефективність обох шляхів введення може бути продемонстрована шляхом проведення двох окремих клінічних випробувань.

Комбінація дослідження фази корекції дози при підшкірному введенні епоетину (наприклад у групі пацієнтів, яким призначено проведення діалізу) та дослідження фази підтримання дози при внутрішньовенному введенні

епоетину (наприклад, у групі пацієнтів, яким виконуватиметься гемодіаліз) має забезпечувати максимум інформації про біоподібний епоетин.

Дослідження фази корекції дози визначає динаміку реакції та дозування у фазі корекції анемії і є особливо прийнятним для визначення параметрів профілю безпеки, пов'язаного з фармакодинамікою подібного біологічного лікарського засобу. Воно має охоплювати пацієнтів, яким раніше не проводилось лікування, або раніше лікованих пацієнтів після достатньо тривалого періоду без застосування епоетину і без переливання еритроцитів (наприклад, 3 місяці). У разі попереднього лікування стимуляторами еритропоезу тривалої дії (такими як пегільований епоетин) може існувати потреба у більш тривалій фазі без лікування.

З іншого боку, дослідження фази підтримання дози може бути більш чутливим для виявлення розбіжностей у біологічній активності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату, хоча досвід свідчить, що дослідження у фазі корекції також може бути достатньо селективним. План дослідження у фазі підтримання дози має мінімізувати початкову неоднорідність і зберегти ефект попереднього лікування. Для досліджуваних протягом фази підтримання має застосовуватися оптимально титрований референтний препарат (стійкий рівень гемоглобіну у заданому діапазоні при незмінній дозі епоетину та режимі без переливання) протягом відповідного часу (зазвичай принаймні 3 місяці). Після цього суб'єктів рандомізовано слід переводити на подібний біологічний лікарський засіб або референтний препарат зі збереженням дози епоетину, яку вони отримували до рандомізації, режиму дозування та шляху введення. В альтернативному варіанті обидва дослідження, як з підшкірним, так і з внутрішньовенним введенням, можуть здійснюватись у режимі підтримання, якщо це належним чином обґрунтовано.

У процесі обох досліджень дози епоетину мають точно титруватися для досягнення (дослідження у фазі корекції) або підтримання (дослідження у фазі підтримання) заданої концентрації гемоглобіну. Алгоритм титрування

повинен бути однаковим для обох груп лікування і відповідати поточній клінічній практиці.

При дослідженні у фазі корекції оптимальною основною кінцевою точкою є кількість пацієнтів, у яких реєструється певний рівень гемоглобіну, або зміна рівня гемоглобіну. При дослідженні у фазі підтримання дози оптимальною основною кінцевою точкою є кількість пацієнтів, у яких показник гемоглобіну підтримується у заданому діапазоні, або зміна рівня гемоглобіну. Однак те, що доза епоетину титрується для досягнення бажаної реакції, знижує чутливість пов'язаних з гемоглобіном кінцевих точок для виявлення можливих розбіжностей ефективності у групах пацієнтів. Таким чином, дозування епоетину має бути первинною кінцевою точкою в обох типах дослідження.

Дані для розрахунку первинних кінцевих точок ефективності повинні бути отримані під час відповідного періоду оцінки. 4-тижневий період оцінки з 5-го по 6-й місяці досліджень як у фазі корекції, так і у фазі підтримання є прийнятним для уникнення можливого перенесення ефектів від попереднього лікування і дає змогу здійснювати повну оцінку можливих розбіжностей в обох кінцевих точках за наявності стабілізованих рівнів гемоглобіну та доз епоетину. Якщо первинна оцінка ефективності здійснюється у більш ранній момент часу, виробник повинен продемонструвати, що можливі розбіжності в ефективності були повністю зафіксовані.

Межі еквівалентності для обох первинних кінцевих точок мають бути попередньо вказані й належним чином обґрунтовані та мають бути основою для планування дослідження. Якщо зміна порівняно з вихідним показником гемоглобіну використовується як основна кінцева точка, рекомендується межа відповідності $\pm 0,5$ г/дл. Вимоги щодо переливання крові мають бути включені як важлива вторинна кінцева точка.

б) Іншим способом демонстрації подібної ефективності для обох шляхів введення препаратів повинна бути демонстрація порівнянної ефективності для одного шляху введення у порівняльному клінічному випробуванні та

забезпечення порівняльних фармакокінетичних/фармакодинамічних допоміжних даних для однодозового та багатодозового введення у чутливій до епоетину групі (наприклад, серед здорових добровольців) для іншого шляху введення. Багатодозове фармакокінетичне/фармакодинамічне дослідження має тривати щонайменше 4 тижні з використанням незмінної дози епоетину у межах терапевтичного діапазону та зміни у показниках гемоглобіну як первинної фармакодинамічної кінцевої точки.

Оскільки порівняльні дані стосовно імуногенності завжди вимагаються при підшкірному застосуванні, то найбільш розумним підходом у цьому альтернативному сценарії має бути проведення клінічного випробування із застосуванням підшкірного введення епоетину та забезпечення фармакокінетичних/фармакодинамічних допоміжних даних для внутрішньовенного шляху введення.

У цьому випадку пацієнти, які беруть участь у дослідженні при підшкірному застосуванні препарату, мають отримувати досліджуваний препарат або референтний препарат в ідеалі протягом усіх 12 місяців для отримання 12-місячних порівняльних даних з імуногенності (див. нижче підрозділ 4.4 додатка А). У подальшому пацієнтів, які отримували референтний препарат, необхідно перевести на лікування досліджуваним препаратом, і за всіма пацієнтами проводити спостереження, наприклад, протягом додаткових 6 місяців для розширення бази даних щодо безпеки та імуногенності подібного біологічного лікарського засобу. Або ж стосовно плану, досліджуваної групи та кінцевих точок клінічного випробування застосовуються такі самі положення, як ті, що були викладені вище у пункті а).

Демонстрація ефективності одного шляху введення.

Якщо передбачається застосування лише одного шляху введення, то слід проводити фармакокінетичне/фармакодинамічне дослідження при однократному застосуванні препаратів та дослідження у фазі корекції або у фазі підтримання дози для відповідного шляху введення. Стосовно власне

дослідження, досліджуваної групи та кінцевих точок клінічного випробування застосовуються такі самі положення, як ті, що були викладені вище у пункті а).

Недостатність даних щодо іншого шляху введення має бути чітко відображена в SmPC.

4.4. Клінічна безпека

Порівняльні дані з безпеки, отримані за результатами досліджень ефективності, зазвичай є достатніми для забезпечення належної дореєстраційної бази даних з безпеки. До негативних проявів, яким приділяється особлива увага, належать гіпертонія / загострення гіпертонії та тромбоемболічні ускладнення.

Виробник повинен представити дані щодо імуногенності, зібрані протягом щонайменше 12 місяців до державної реєстрації препарату. Принципи оцінки імуногенності викладено у «Керівництві щодо оцінки імуногенності терапевтичних білків, отриманих за допомогою біотехнологій» (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006) [29]. За відсутності стандартизованих аналізів вимагаються супутні дані щодо імуногенності референтного препарату для належного пояснення результатів. Порівняльна фаза в оптимальному варіанті має охоплювати повний 12-місячний період оцінки. Для коротших порівняльних фаз виробник повинен представити надійний аргумент на підтвердження того, що це не призведе до невизначеності щодо імуногенного потенціалу біоподібного епоетину.

Необхідним є застосування достовірного, високочутливого аналізу антитіл, який може виявляти як ранні (низькоафінні антитіла, зокрема, класу IgM), так і пізні (високоафінні антитіла) імунні реакції. Виявлені антитіла потребують подальшого визначення параметрів, включаючи їхній нейтралізуючий потенціал. Для досліджень у фазі корекції і у фазі підтримання дози рекомендується отримання контрольних зразків. Реєстрація утворення нейтралізуючих антитіл або навіть істинної еритроцитарної аплазії

у дореєстраційних дослідженнях є навряд чи можливою через те, що вони розвиваються вкрай рідко, а їх виявлення становило б значну проблему безпеки лікарського засобу. Хоча значення зв'язувальних, ненейтралізуючих антитіл є не цілком з'ясованим, суттєве збільшення поширення таких антитіл до випробуваного лікарського засобу викликає сумніви щодо безпеки та суперечить передумові біоподібності.

Оскільки підшкірний шлях введення зазвичай є більш імуногенним, ніж внутрішньовенний шлях, і пацієнти з нирковою анемією складають групу ризику щодо розвитку антитіл до епоетину, викликаного істинною еритроцитарною аплазією, база даних імуногенності повинна включати достатню кількість пацієнтів з нирковою анемією, які отримують підшкірні ін'єкції, за винятком випадків, коли підшкірне застосування препарату цій популяції не передбачене.

5. РОЗШИРЕННЯ ПОКАЗАНЬ

Оскільки механізм дії епоетину є однаковим для всіх затверджених на даний час показань і існує лише один відомий рецептор епоетину, демонстрація ефективності та безпеки при нирковій анемії допускає екстраполяцію на інші показання для референтного препарату при такому самому шляху введення.

ДОДАТОК Б
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
СОМАТРОПІН**

1. ВСТУП

Реєстраційне досьє для нового рекомбінантного гормону росту людини (rhGH, соматропін), який заявляється як подібний до вже дозволеного референтного препарату, повинно забезпечувати демонстрацію порівнянної якості, безпеки та ефективності до референтного препарату вже зареєстрованого.

Основний біологічно активний гормон росту людини являє собою одноланцюгову неглікозильовану 191 амінокислоту, 22 kD поліпептид, що виробляється у передній долі гіпофіза. Гормон росту для клінічного застосування має ідентичну послідовність амінокислот та виробляється за рекомбінантною технологією з використанням *E. coli*, клітин ссавців або дріжджових клітин як системи експресії. Структура і біологічна активність соматропіну може бути охарактеризована відповідними фізико-хімічними і біологічними методами. Існує кілька методик та біотестів, щоб охарактеризувати і активну субстанцію, і речовини, що пов'язані з лікарським засобом/домішки, такі як деамідовані та окислені форми і сукупності.

Гормон росту виявляє потужний анаболічний, ліполітичний та анти-інсуліновий ефекти. Ефекти гормону росту впливають як напряму (наприклад, на адипоцити і гепатоцити), так і опосередковано через стимуляцію інсуліноподібного фактора росту (головним чином, ІФР-1). Лікарські засоби, що містять соматропін, на сьогодні застосовуються для нормалізації чи поліпшення показників лінійного росту та/або збереження комплекції за умов дефіциту гормону росту або станів, не пов'язаних з дефіцитом цього гормону. Ті ж рецептори, як вважається, залучаються до всіх погоджених терапевтичних показників гормонів росту людини.

Соматропін має широке терапевтичне вікно у дітей під час фази росту, тоді як дорослі можуть бути більш чутливими для деяких побічних ефектів. Були описані антитіла до соматропіну, у т. ч дуже рідко – нейтралізуючі антитіла. Проблеми були пов'язані з чистотою і стабільністю технологій

виготовлення лікарських засобів. Соматропін вводять підшкірно; можливі фактори ризику імунної відповіді невідомі.

Відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях та Директиви 2010/63 / ЄС щодо захисту тварин, що використовуються для наукових цілей, принципи 3R (заміна, скорочення та уточнення) повинні застосовуватися при розробці лікарських засобів.

2. СФЕРА ДІЇ

Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (ЕМЕА / СРМР / 42832/05) встановлює загальні вимоги для демонстрації подібності двох біологічних препаратів з точки зору їх безпеки та ефективності.

Дане керівництво, що стосується конкретного препарату, є додатком до вищенаведених рекомендацій та представляє поточний погляд СНМР на застосування керівництва для демонстрації порівнянності двох рекомбінантних лікарських засобів людини, що містять соматропін. Його слід розглядати у поєднанні з вимогами, викладеними у фармацевтичному законодавстві ЄС та відповідними рекомендаціями СНМР (див. Розділ 7).

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В доклінічних дослідженнях для оцінки подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату слід застосовувати поетапний підхід. Доклінічні дослідження повинні бути проведені до початку клінічних випробувань. Спочатку необхідно провести дослідження *in vitro*, а потім приймати рішення щодо того, наскільки є необхідність у проведенні досліджень *in vivo*. Загальні вказівки щодо поетапного підходу наведено в «Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні

питання». Обраний підхід повинен бути повністю підтверджений у огляді доклінічного дослідження.

3.1. Дослідження *in vitro*

Для порівняння відмінностей в біологічній активності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом необхідно надати дані багатьох порівняльних біоаналізів, включаючи дослідження зв'язування з рецептором та функціональні аналізи (наприклад, аналізи клітинної проліферації в лінії клітин людини). Де це можливо, аналітичні методи повинні бути стандартизовані та затверджені згідно відповідних керівництв.

3.2. Дослідження *in vivo*

Як правило, дослідження *in vivo* на тваринах не рекомендуються. Очікується, що вимірювання фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів будуть включені в клінічні випробування, і подібні дослідження на тваринах, як правило, не надають додаткової релевантної інформації для оцінки біоподібності. Такі дослідження, а також токсикологічні дослідження повинні розглядатися тільки в конкретних випадках, як це пояснюється в «Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання».

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Відповідні фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинні бути визначені в перехресному дослідженні за однократного підшкірного введення. Здорові добровольці вважаються прийнятною групою, але слід взяти до уваги супресію ендогенного гормону, наприклад, аналогом соматостатину. Первинний фармакокінетичний параметр – АUC (площа під кривою), вторинні

параметри – C_{\max} і $t_{1/2}$. Межі порівнянності повинні бути визначені апріорно і належним чином обґрунтовані.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинаміку бажано оцінювати як частину порівняльного фармакокінетичного дослідження.

Обрана доза має належати до лінійної висхідної частини кривої залежності доза-ефект. Інсуліноподібний фактор росту – кращий фармакодинамічний маркер активності соматропіну і рекомендується для використання у порівняльних фармакодинамічних дослідженнях. Крім того, можуть бути використані інші маркери, такі як білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту. З іншого боку, через відсутність чіткого взаємозв'язку між сироватковими рівнями інсуліноподібного фактора росту та зростанням відповіді інсуліноподібний фактор росту не є прийнятним сурогатним маркером ефективності соматропіну в клінічних випробуваннях.

4.3. Клінічна ефективність

Ефективність клінічної порівнянності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом має бути продемонстрована як мінімум в одному достатньо обґрунтованому, рандомізованому, з паралельними групами клінічному випробуванні. Клінічні випробування повинні бути подвійними сліпими, щоб уникнути упередженості. Якщо це неможливо, принаймні особа, що вимірює зріст, не повинна мати доступу до лікування пацієнтів в рамках дослідження.

Чутливість до ефектів соматропіну вища в умовах дефіциту гормону росту, ніж у недефіцитних станах.

Неліковані діти з дефіцитом гормону росту, будучи чутливою і відомою моделлю, рекомендуються як цільова група популяції у клінічному випробуванні. Суб'єкти дослідження повинні бути препубертатного віку до і під час порівняльної фази випробування, щоб уникнути втручання пубертатного ривка зростання в ефект лікування. Це може бути досягнуто,

наприклад, шляхом обмеження віку/кісткового віку на момент початку дослідження. Важливо, щоб досліджувані групи були ретельно збалансовані щодо вихідних характеристик, так як це буде впливати на чутливість і точність кінцевих точок.

Зміна швидкості росту або зміна показника стандартного відхилення швидкості росту від початкового рівня до заздалегідь обумовленого кінця порівняльної фази дослідження є рекомендованою первинною кінцевою точкою ефективності. Показник стандартного відхилення – рекомендована вторинна кінцева точка. Слід взяти до уваги коригування факторів, що впливають на відповідь на соматропін.

Під час порівняльної фази дослідження зріст потрібно вимірювати принаймні 3 рази кожному суб'єкту за графіком, а результати усереднювати для аналізу. Обов'язковим є використання валідованого пристрою вимірювання. Послідовні вимірювання зросту повинні бути стандартизовані і виконуються приблизно в той же час дня, тим же вимірювальним приладом і, бажано, тим же тренуваним персоналом. Ці рекомендації спрямовані на зниження похибок вимірювань і мінливості.

Для визначення надійних показників зросту важливо отримати вимірювання зросту стандартно до лікувальної фази, використовуючи валідований пристрій вимірювання.

Через значну мінливість у короткостроковому зростанні сезонні відмінності в рості і помилки вимірювання притаманні короткостроковим вимірюванням зросту, рекомендована тривалість порівняльної фази становить не менше 6 місяців і може продовжитися до 12 місяців.

Розрахунок показників зростання до лікування повинен базуватися на періодах спостереження не менше 6 і не більше 18 місяців.

Межі порівняльності повинні бути заздалегідь обумовлені і належним чином обґрунтовані, насамперед на клінічних підставах, та бути основою для проведення дослідження.

4.4. Клінічна безпека

Даних, отриманих у пацієнтів під час досліджень з ефективності, як правило, достатньо, щоб забезпечити адекватну базу даних з безпеки перед державною реєстрацією лікарського засобу.

Виробник повинен надати порівняльні дані імуногенності за 12 місяців, отримані у пацієнтів, які брали участь у дослідженні(-ях) ефективності із вибіркою 3-місячних інтервалів і тестуванням, з використанням валідованого аналізу адекватної специфічності і чутливості.

Крім того, мають бути проведені відповідні аналізи крові, в тому числі на інсуліноподібний фактор росту, білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, інсулін натще і глюкози в крові.

5. РОЗШИРЕННЯ ПОКАЗАНЬ

Демонстрація ефективності та безпеки у дітей з дефіцитом гормону росту може дозволити екстраполяцію на інші показання референтного препарату при правильному обґрунтуванні виробником.

ДОДАТОК В
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН АЛЬФА**

1. ВСТУП

Людський інтерферон альфа-2а або -2b – це добре відомі й охарактеризовані білки, що складаються з 165 амінокислот. Неглікозильований білок має молекулярну масу приблизно 19240 D. Він містить два дисульфідних містки, один – між залишками цистеїну 1 і 98, а інший – між залишками цистеїну 29 і 138. Амінокислотна послідовність містить потенційні ділянки O-глікозиляції. Для характеристики білків доступні фізико-хімічні й біологічні методи.

Рекомбінантний інтерферон альфа-2а або -2b застосовується при різноманітних захворюваннях, таких як вірусний гепатит В і С, лейкемія, лімфома, нирковоклітинна карцинома й множинна міелома. Підтипи інтерферонів альфа-2а й -2b мають різне клінічне застосування. Інтерферон альфа застосовується як монотерапія або в комбінації. Інтерферон альфа може проявляти декілька фармакодинамічних ефектів. Відносне значення цих ефектів при різних терапевтичних показаннях невідоме. У цілому, застосування інтерферону альфа-2а або -2b за онкологічними показниками значно скоротилося й було замінено на інші види лікування.

Доза й схема лікування, необхідні для досягнення бажаної відповіді, значно варіюються залежно від терапевтичних показань.

Інтерферон альфа звичайно застосовується підшкірно, хоча він також може вводитися внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Лікування інтерфероном альфа-2а або -2b пов'язане з різноманітними побічними реакціями, такими як грипopodobний стан, утома й міалгія. Крім того, інтерферон альфа пов'язаний із психічними, гематологічними й нирковими побічними ефектами.

Терапія інтерфероном альфа-2а або -2b може викликати вироблення аутоімунних антитіл. При терапевтичному застосуванні інтерферону альфа спостерігалися різноманітні імуноопосередковані порушення, такі як захворювання щитоподібної залози, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, невропатії й васкуліт.

Спостерігалися як ненеutralізуючі, так і нейтралізуючі антитіла до інтерферону альфа, що вводився.

2. СФЕРА ДІЇ

Визначення принципів доклінічних та клінічних досліджень лікарських засобів, що містять рекомбінантний інтерферон альфа, який, як стверджується, є подібним біологічному препарату, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку клінічної розробки необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні бути порівняльними за характером й призначені для виявлення відмінностей фармако-токсикологічної відповіді подібного біологічного лікарського засобу, який містить інтерферон альфа, та референтного препарату, а не для оцінки самої відповіді. Прийнятий підхід вимагає повного обґрунтування у доклінічному огляді.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro

Для порівняння відмінностей біологічної активності подібного біологічного лікарського засобу і референтного препарату можна надати дані ряду порівняльних біологічних проб (наприклад, дослідження зв'язування рецепторів, антивірусні ефекти в клітинній культурі, антипроліферативний ефект на клітинні лінії пухлини людини), багато з яких можуть уже бути наявності з біопроб, поданих у складі досьє з якості. По можливості, варто стандартизувати аналітичні методи й валідувати згідно з відповідними керівництвами.

Однак варто визнати обмеження дослідження антивірусних ефектів у системах клітинних культур, що експресують вірус гепатиту С, оскільки результати добре не корелюються із клінічною відповіддю. Якщо можливо, для виміру активності й ефективності (сили) варто застосовувати стандартизовані й валідовані кількісні аналізи.

Дослідження in vivo

У підтримку порівняльних досліджень для пошуку клінічних показань можна кількісно порівнювати фармакодинамічну активність подібного біологічного лікарського засобу й референтного препарату з використанням:

- відповідної фармакодинамічної моделі на тваринах (оцінки ефектів на фармакодинамічні маркери, таких як, наприклад, активність сироваткової 2',5'-олігоаденілатсинтетази); у разі необхідності, ці виміри можна проводити як частину токсикологічних досліджень, описаних нижче;

або

- на придатній моделі пухлини тварин (безшерсті миші, що є носіями ксенотрансплантатів пухлини людини) або на придатній антивірусній моделі тварин.

3.2. Токсикологічні дослідження

Варто розглянути дані дослідження однієї дози при багаторазовому введенні у відповідних видів (інтерферон альфа людський може бути активним у сірійського «золотистого» хом'ячка). Тривалість дослідження повинна бути принаймні 4 тижні.

Дослідження необхідно проводити відповідно до вимог «Примітки до Керівництва з доклінічної оцінки безпеки лікарських засобів біотехнологічного походження» (CPMP/ICH/302/95) [31] і «Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1)» [2].

Особливе керівництво з дизайну й проведення цього дослідження можна також знайти в «Примітці до Керівництва щодо проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (CPMP/SWP/1042/99) [32]. Відповідні токсикокінетичні виміри варто проводити («Примітка до Керівництва з токсикокінетики: Керівництво щодо оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень»),

CPMP/ICH/384/95) [33] у межах дослідження дози для повторного введення, яке повинно включати визначення утворення антитіл («Керівництво щодо оцінки імуногенності терапевтичних білків, отриманих за допомогою біотехнологій», EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006) [29].

Відповідно до «Примітки до Керівництва щодо проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (CPMP/SWP/2145/00) [34] варто надати дані про місцеву переносимість принаймні для одного виду тварин. У разі необхідності тестування на місцеву переносимість можна проводити в межах описаного дослідження токсичності дози за повторного введення.

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсичності, мутагенності й канцерогенності не є обов'язковими для доклінічного тестування подібних біологічних лікарських засобів, що містять рекомбінантний людський інтерферон альфа як активну субстанцію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу й референтного препарату можна порівняти в перехресних дослідженнях однократної дози при підшкірному та внутрішньовенному введенні здоровим добровольцям. Первинним фармакокінетичним параметром, що рекомендується, є AUC (площа під кривою), а вторинними параметрами є C_{\max} (максимальна концентрація в крові) і $t_{1/2}$ (напіввиведення) або CL/F (кліренс/бiodоступність).

Межі еквівалентності необхідно визначати *a priori* і відповідно підтверджувати.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Існує ряд фармакодинамічних маркерів, таких як активність $\beta 2$ -мікроглобуліну, неоптерину й 2',5'-олігоаденілатсинтетази, які важливі для

взаємодії між інтерфероном альфа та імунною системою. Обрані дози мають належати до лінійної висхідної частини кривої залежності доза-ефект. Коли відносне значення цих ефектів у різних терапевтичних показаннях невідоме, всебічна порівняльна оцінка таких маркерів після введення продукту, що тестується, та референтним препаратом могло б надати прийнятні/корисні допоміжні дані.

4.3. Клінічна ефективність

4.3.1. Популяція пацієнтів

Механізм дії інтерферону включає кілька різних незв'язаних ефектів. Потрібна демонстрація подібної ефективності між продуктом, що тестується, і референтним препаратом. Її можна проводити у хворих із хронічним гепатитом С, яким не проводили лікування, що відображено в показанні до застосування референтного препарату. Іншу(-і) популяцію(-і) пацієнтів можна досліджувати залежно від бажаних показань (див. розділ Екстраполяція доказу).

4.3.2. Дизайн та тривалість дослідження

Рекомендується рандомізоване в паралельних групах порівняння з референтним препаратом принаймні протягом 48 тижнів. Якщо можливо, дослідження повинно бути подвійним сліпим, принаймні поки не будуть отримані дані для завершення первинного аналізу. Якщо це неможливо, необхідно дати обґрунтування, а заходи щодо зменшення систематичних помилок варто чітко визначити в протоколі.

Доза, шлях і спосіб введення повинна бути такими самими, як і для референтного препарату. Інтерферон альфа варто призначати разом з діючим стандартом лікування хронічного гепатиту С згідно з інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Дизайн дослідження повинен бути таким, щоб аналіз первинної ефективності (первинний аналіз ефективності) проводився на 12-му тижні для

всіх пацієнтів, що беруть участь у дослідженні. Доцільна гомогенна популяція (один генотип вірусу гепатиту С). Однак, якщо обрано змішану популяцію, її потрібно стратифікувати відповідно до генотипу вірусу гепатиту С.

4.3.3. Кінцеві точки

Первинна. Вірусологічна відповідь, що вимірюється на 12-му тижні співвідношенням пацієнтів з невиявленими рівнями РНК HCV (вірусу гепатиту С) до кількісної полімеразно-ланцюгової реакції. Необхідно обґрунтувати кількісний аналіз, що використовується для виміру РНК HCV, та критичне значення аналізу (речовини, що виявляється при аналізі), що застосовується. Дворазове зниження вірусного навантаження може бути супутньою первинною кінцевою точкою.

Вторинна. Вірусологічна відповідь на 4-му тижні й наприкінці лікування; тривала вірусологічна відповідь (24 тижні після завершення лікування); зміна біохімічних показників печінки, включаючи рівні трансамінази та клінічні прояви розвитку захворювання.

4.4. Клінічна безпека

Дані з безпеки варто збирати у пацієнтів після повторного дозування в порівняльному клінічному випробуванні протягом періоду лікування й наступних 24 тижнів контролю. Кількість пацієнтів повинна бути достатньою для порівняльної оцінки профілю побічних ефектів. Необхідно врахувати відхилення від норми лабораторних показників для імуноопосередкованих порушень. Профіль безпеки повинен бути подібним до профілю безпеки референтних препаратів для розповсюджених побічних явищ (таких як грипоподібний стан, алопеція, міалгія, лейкопенія, анемія й тромбоцитопенія).

4.5. Імуногенність

Порівняльні дані з імуногенності (рівні антитіл) варто представити під час періоду лікування й наступних 24 тижнів контролю відповідно до принципів, що описані в «Керівництві з подібних біологічних лікарських

засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (ЕМА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev.1)» [2] і «Керівництві щодо оцінки імуногенності терапевтичних білків, отриманих за допомогою біотехнологій» (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006) [29]. Присутні антитіла повинні бути додатково оцінені, наприклад, на нейтралізуючу здатність і результируючий потенціал щодо впливу на ефективність рекомбінантного інтерферону альфа. Крім того, варто розглянути будь-який потенціал нейтралізації ефекту ендogenous(-х) інтерферону(-ів) (тобто розвиток аутоімунітету). Будь-який вплив імуногенності варто уважно оцінити в осіб, які:

- не відповідають на лікування;
- перестають відповідати під час первинного лікування;
- мають прояви непередбачених побічних реакцій або відомих імуноопосередкованих явищ.

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ДОКАЗІВ

В принципі, екстраполяція одного терапевтичного показання на інше можлива у тому випадку, коли відомо, що механізм дії та/або рецептор будуть такими самими, як і умова(-и), для якої(-их) встановлена подібність щодо ефективності.

Якщо досліджують показання за відсутності доказів тотожності механізму дії, таку екстраполяцію варто відповідно обґрунтувати.

ДОДАТОК Г
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН БЕТА**

1. ВСТУП

На даний час три різні лікарські засоби, що містять рекомбінантний інтерферон бета (IFN- β), схвалені в Європейському Союзі як препарати першого ряду для лікування розсіяного склерозу (РС). Вони відрізняються за своєю молекулярною структурою, шляхом введення, рекомендованою позологією та показаннями РС.

Рекомбінантний IFN- β -1a представляє собою глікозильований поліпептидний ланцюг, що складається з 166 амінокислот. Наразі наявні два препарати для підшкірного та внутрішньом'язового введення.

Рекомбінантний IFN- β -1b виробляється як окремий неглікозильований поліпептидний ланцюг, що містить 165 амінокислот, без метіоніну на N-кінці та заміною амінокислоти у 17 позиції і вводиться підшкірно.

Лікарські засоби, що містять рекомбінантний IFN- β , в даний час призначені для пацієнтів з рецидивуючим РС, включаючи тих, що знаходяться у зоні високого ризику розвитку РС після одного демієлінізуючого явища. Механізм дії IFN- β при РС достовірно не встановлений, але припускається, що він діє як імуномодулятор, зокрема:

1) перешкоджає активації Т-клітин декількома шляхами включаючи знижуюче регулювання експресії молекул головного комплексу гістосумісності типу II, пригнічення продукування прозапальних цитокінів клітинами T_H1, сприяння продукуванню протизапальних цитокінів клітинами T_H2, активування Т-супресорів;

2) інгібує зміну проникності гематоенцефалічного бар'єра та інфільтрацію Т-клітин в центральну нервову систему.

Клінічні ефекти рекомбінантного IFN- β при рецидивуючому РС (РРС) є незначними зі зниженням частоти загострень приблизно на 30% порівняно з плацебо та суперечливими результатами щодо прогресування інвалідності.

Всі препарати асоціюються з подібними побічними реакціями, які можуть вплинути на дотриманням пацієнтом схеми лікування; найбільш частими є симптоми, що подібні до грипу (висока температура, лихоманка,

артралгія, нездужання, потовиділення, головний біль та міалгія). Реакції у місці введення та безсимптомні печінкові та лейкоцитарні відхилення трапляються більш часто у разі застосування препаратів для підшкірного введення за рекомендованого режиму дозування. Менш частими побічними реакціями є депресія та аутоімунні розлади, що проявляються як порушення функції щитоподібної залози або печінки. Всі препарати індукують вироблення антитіл та, зокрема, нейтралізуючих антитіл (НАТ); клінічні випробування продемонстрували, що частота НАТ варіює від 5% при щотижневому внутрішньом'язовому введенні IFN- β -1a та до 45% при підшкірному введенні через день IFN- β -1b. Більшість НАТ виробляється протягом першого року лікування, і вони здатні впливати на клінічні результати після 18-24 місяців лікування.

2. СФЕРА ДІЇ

Визначення принципів доклінічних та клінічних досліджень лікарських засобів, що містять рекомбінантний IFN- β і, як стверджується, є подібними до препарату, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В доклінічних дослідженнях подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинен застосовуватися поетапний підхід. Ці дослідження слід проводити до початку клінічних випробувань. В першу чергу, проводять дослідження *in vitro*, після чого, за необхідності, приймається рішення щодо проведення досліджень *in vivo*. Прийнятий підхід вимагає повного обґрунтування у доклінічному огляді.

Дослідження in vitro

З метою оцінки будь-яких відмінностей в біологічній активності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом необхідно надати дані ряду біологічних/фармакологічних досліджень (таких як дослідження рецепторного зв'язування; дослідження противірусних,

антипроліферативних та імуномодельюючих ефектів), деякі з яких можуть вже бути наявні за результатами аналізів, що надані як частина досьє з якості (для IFN- β -1a застосовуються вимоги монографії Європейської фармакопеї Концентрований розчин інтерферону бета-1a).

Ці дослідження повинні бути порівнянними за характером та сплановані таким чином, щоб бути достатньо чутливими для виявлення відмінностей у відповіді між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, а не лише оцінювати відповідь як таку. Вони повинні проводитись з відповідною кількістю серій препарату, який буде використовуватися у клінічному випробуванні.

По можливості, аналітичні методи необхідно стандартизувати та валідувати згідно з відповідними керівництвами (наприклад, оцінка противірусних ефектів в клітинній культурі відповідно до положень Європейської фармакопеї, загальна глава 5.6 Аналіз інтерферонів).

Дослідження in vivo

Як правило дослідження *in vivo* на тваринах не рекомендуються.

У разі якщо результати оцінки якості та/або біологічних/фармакологічних досліджень *in vitro* залишають сумніви стосовно порівнянності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату, слід розглянути необхідність у додаткових дослідженнях.

Дослідження *in vivo* повинні бути сплановані для спеціального розгляду решти виявлених сумнівів. Вони можуть включати фармакологічне дослідження *in vivo* та/або загальне дослідження токсичності при повторному введенні препарату у відповідних видів тварин.

Подальші дослідження на фармакологічно чутливих видах тварин потрібно розглядати лише у тому випадку, коли передбачається, що такі дослідження можуть надати відповідну додаткову інформацію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Дослідження порівнянності у клінічних випробуваннях повинно проводитись поетапно та розпочинатися з фармакокінетичних і фармакодинамічних досліджень з подальшим дослідженням ефективності та безпеки.

4.1. Фармакокінетика

Фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинні порівнюватися в перехресному дослідженні з використанням заявленого до застосування шляху введення. Здорові добровольці вважаються відповідною популяцією для проведення таких досліджень. Обрана для дослідження доза повинна бути в лінійній частині кривої доза-концентрація; якщо наявної інформації щодо референтного препарату недостатньо, бажано досліджувати більше ніж одну дозу. Необхідно обґрунтувати вибір схеми одноразового або повторного застосування дози (наприклад, три дози протягом тижня); застосування одноразової дози має перевагу, оскільки біоаналітичний метод є достатньо чутливим для характеристики повного профілю ФК. Хоча вироблення антитіл не очікується після повторного введення IFN- β , їх необхідно визначати до початку та після закінчення кожного курсу лікування з метою виключення потенційного впливу на профіль ФК.

Після введення терапевтичних доз концентрації IFN- β у сироватці крові є дуже низькими, тому їх вимірювання є технічно складним. Можливі методи виявлення включають аналіз індукування білка резистентності до міксовірусів (MxA), який вимірює біологічну активність IFN- β в зразках сироватки крові, та імуноферментні аналізи (ІФА), які визначають масу білка IFN- β . Виробник повинен обґрунтувати вибір дослідження.

Дизайн дослідження повинен враховувати рекомендації, визначені у Керівництві щодо клінічного дослідження фармакокінетики терапевтичних білків (CHMP/EWP/89249/2004) [23]. Зокрема, фармакокінетичні параметри,

що становлять інтерес, повинні включати AUC, C_{\max} та/або $t_{1/2}$ або кліренс. Межа еквівалентності повинна бути визначена *a priori* та відповідно обґрунтована, особливо за умови високої варіабельності відповідних фармакокінетичних параметрів. Двоетапний дизайн може плануватися у протоколі за умови використання встановлених рівнів значимості для кожного дослідження відповідно до Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr) [24].

4.2. Фармакодинаміка

Фармакодинаміка повинна переважно оцінюватися як частина порівняльних фармакокінетичних досліджень з використанням валідованих методів. Наразі немає визначеного біологічного маркера, що пояснив би механізм впливу IFN- β на клінічний перебіг РС. Однак є ряд добре відомих маркерів біологічної активності IFN- β , і тому повна порівняльна оцінка деяких з цих маркерів може використовуватися для доведення подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату («відбитки пальців»). Індукція MxA може вимірюватися в лейкоцитах периферичної крові на рівні білків та мРНК; це зараз вважається одним з найбільш чутливих маркерів біологічної активності інтерферонів типу 1 і повинно бути одним з обраних маркерів. Також повинен досліджуватися неоптерин, який, як відомо, показує постійний та надійний взаємозв'язок доза-відповідь. А також інші можливі маркери, такі як активність 2',5'-олігоаденілатсинтетази, інтерлейкін 10 або TNF-залежний ліганд, який індукуює апоптоз.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є корисним методом для моніторингу порушень центральної нервової системи при РС. При проведенні МРТ визначається ряд показників, які пов'язані з клінічною активністю, наприклад показники в T1-зваженому та T2-зваженому режимах з використанням контрастної речовини гадолінію.

4.3. Клінічна ефективність

Подібну клінічну ефективність між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом слід продемонструвати у рандомізованих порівняльних клінічних випробуваннях в паралельних групах з адекватною потужністю, краще з подвійним сліпим контролем. Якщо такий контроль технічно неможливий, необхідно застосовувати альтернативні заходи для уникнення отримання упередженої інформації. Шлях введення, який використовується у клінічному випробуванні, повинен бути таким, що рекомендований і для референтного препарату.

Відповідно до Керівництва з лікарських засобів для лікування розсіяного склерозу (CPMP/EWP/561/98 Rev.1) [36] частота рецидивів є первинною змінною ефективності для модифікуючого протікання хвороби при РРС, яка використовується в основних дослідженнях лікарських засобів, що містять рекомбінантний IFN- β . Хоча це кращий варіант дослідження, однак він неприйнятний у контексті дослідження подібного біологічного лікарського засобу, оскільки метою такого клінічного випробування є демонстрація порівнянності клінічної активності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату, що в подальшому дасть можливість провести порівняння за критерієм користь-ризик з референтним препаратом.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) порушень, що спричинені захворюванням РРС, може бути достатньою для демонстрації клінічної подібності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату (див. Фармакодинаміка). Додаткові клінічні дані, такі як частота рецидивів або відсоток пацієнтів без рецидивів, можуть бути використані як вторинні кінцеві точки на підтримку результатів МРТ.

Дизайн дослідження порівнянності повинен гарантувати чутливість аналізу тобто, дизайн дослідження, популяція, тривалість та кінцеві точки МРТ повинні забезпечити виявлення відмінності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, якщо така відмінність дійсно є. Що стосується дизайну дослідження, то чутливість аналізу може бути

продемонстрована дослідженнями з використанням кінцевої точки МРТ в трьох групах, включаючи групу плацебо, протягом короткого періоду часу (наприклад, 4 місяці), що є достатнім для демонстрації переваги подібного біологічного лікарського засобу і референтного препарату над плацебо. Пацієнти з групи плацебо в подальшому можуть отримувати подібний біологічний лікарський засіб, а саме дослідження буде продовжуватися з двома активними групами. Альтернативний дизайн дослідження може включати три групи (референтний препарат та дві дози подібного біологічного лікарського засобу), при якому, як очікується, спостереження за відмінностями у показниках МРТ та клінічними результатами будуть проводитись протягом 12 місяців; якщо за результатами дослідження МРТ немає відмінностей між двома дозами протягом цього часу, то їх буде складно інтерпретувати, оскільки чутливість аналізу дослідження буде сумнівною.

Який би не був дизайн дослідження, його тривалість повинна бути достатньою для демонстрації зіставності ефективності за кінцевими точками МРТ та можливості отримання відповідної інформації щодо клінічних результатів, тобто не менше 12 місяців.

Необхідно відібрати найбільш чутливу популяцію пацієнтів, яка дасть змогу виявити відмінності між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом. Це повинна бути однорідна вибірка пацієнтів із підтвердженим діагнозом рецидивуюче-ремітуючого РС (РРРС) та достатньою активністю захворювання на основі частоти рецидивів та/або показників МРТ, щоб передбачати швидкі зміни в МРТ.

Змінні на основі МРТ є прийнятними первинними кінцевими точками в контексті порівняння подібного біологічного лікарського засобу, якщо вони підтверджуються клінічними результатами, пов'язаними з рецидивом; для клінічних результатів, що продемонструють таку саму тенденцію в ефекті, як і змінні на основі МРТ, ніякого формального тесту з порівнянності не потрібно. Рецидив необхідно чітко визначати та диференціювати від псевдозагострення захворювання. Протягом дослідження слід проводити

повторні сканування МРТ. Потрібно вжити всіх можливих заходів для гарантії високої якості даних МРТ та максимальної надійності вимірювань. Необхідно дотримуватися оновлених рекомендацій щодо відповідних технічних заходів, стандартизованих процедур та підготовки кадрів. Розшифрування знімків повинно бути централізованим та засліпленим. Комбіновані індивідуальні активні вогнища (визначаються як нові гадоліній-посилені T1-зважені вогнища та нові/збільшені T2-зважені вогнища без повторного підрахування) є найбільш чутливими документованими вимірюваними величинами МРТ, а тому повинні завжди визначатися; може бути запланована сукупна оцінка декількох сканувань. Інші змінні МРТ також можуть використовуватися як первинні кінцеві точки за умови адекватного обґрунтування.

Межа подібності для первинної кінцевої точки МРТ повинна бути попередньо визначена та адекватно обґрунтована на основі даних МРТ для референтного препарату в порівнянні з плацебо або, за їх відсутності, на основі екстраполяції з інших відповідних даних IFN- β . Проте слід зазначити, що ці дані є важливими на стадії планування дослідження, але не є необхідними для інтерпретації результатів дослідження, оскільки чутливість аналізу повинна бути продемонстрована у рамках дослідження. У протоколі слід приділити особливу увагу потенційній частоті випадань даних та способу подальшої обробки отриманих даних.

4.4. Клінічна безпека

Як правило, отриманих даних з безпеки у порівняльних дослідженнях ефективності достатньо для дослідження найбільш частих побічних реакцій та для забезпечення адекватної дореєстраційної бази даних з безпеки для таких реакцій, але це не стосується рідкісних побічних реакцій, що будуть досліджуватися після державної реєстрації.

Оскільки препарати IFN- β є імуногенними, оцінка імуногенності шляхом тестування сироватки пацієнтів, що проходили лікування IFN- β , повинна проводитись відповідно до принципів, які визначені у Керівництві з

оцінки імуногенності терапевтичних білків, отриманих за допомогою біотехнологій [29]. Головною метою такого дослідження є порівняння профілю імуногенності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату протягом тривалого часу, оскільки характеристика антитіл та ефекти змінюються в результаті дозрівання афінності імунної відповіді та/або розширення епітопів. Для державної реєстрації подібного біологічного лікарського засобу повинні надаватися порівняльні дані дослідження імуногенності тривалістю не менше 12 місяців із подальшою оцінкою протягом принаймні 6 місяців після державної реєстрації біосиміляра. Стратегія, що включає відбір сироватки крові на початку дослідження та через регулярні проміжки часу, необхідна для оцінки порівняльності динаміки утворення антитіл під час терапії, наприклад, кожний місяць з початку лікування (перші три місяці), потім кожні наступні 3 місяці.

Використання валідованого високочутливого аналізу антитіл, який здатний виявляти антитіла різної афінності, класу та підкласу, є обов'язковим. Для запобігання отримання помилкових негативних результатів необхідно розглянути підходи, що забезпечують уникнення спеціального маскування певного(-их) епітопу(-ів). Після підтвердження позитивних зразків на антитіла необхідна подальша характеристика, у т. ч. визначення здатності нейтралізувати біологічну активність IFN- β та перехресну реактивність. Рекомендується використання стандартного тесту МхА для аналізу НАТ або аналіз НАТ, який валідується у порівнянні з тестом МхА для аналізу НАТ (ЕМЕА/СНМР/ВWР/580136/2007) [37]. Необхідно описати підхід, що використовується для визначення чутливості аналізу (наприклад, з використанням різних граничних точок), але також слід надати і розподіл титрів у кожній точці часу для кожної окремої групи лікування. З часом пацієнтів необхідно класифікувати відповідно до розвитку їхньої імунної відповіді, використовуючи попередньо визначені критерії. Наприклад, статус НАТ пацієнта може визначатися як негативний до антитіл («-») для усіх зразків після лікування відповідно до попередньо визначених слабких/сильних

розведень або титрів) або позитивний до антитіл, який може класифікуватися як перехідний позитивний (1 або більше зразків після лікування «+», за якими слідує «-» зразки у всіх послідовних та принаймні у 2 часових точках відбору зразків) або постійно позитивний (2 або більше послідовних зразків після лікування постійно «+»). МРТ-активність та клінічні рецидиви повинні порівнюватися між цими категоріями імунної відповіді для подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Мало ймовірно, що вплив НАТ на клінічні результати буде визначеним у достатній мірі раніше ніж через 12 місяців лікування, а тому буде необхідна подальша оцінка після державної реєстрації як частина плану управління ризиками.

Імунна відповідь на подібний біологічний лікарський засіб та референтний препарат, як передбачається, буде порівнянною відносно рівня та титрів антитіл (нейтралізуючих або ні), а також їхнього впливу на ефективність; хоча клінічний вплив зв'язування ненеutralізуючих антитіл не визначений, підвищена концентрація таких антитіл для досліджуваного біологічного лікарського засобу щодо референтного препарату буде суперечити концепції біоподібності. Однак низька імуногенність, яка сама по собі потребує обґрунтування, не може виключати біоподібності, якщо продемонстрована порівнянна ефективність у різних категоріях пацієнтів відповідно до їхньої імунної відповіді (як попередньо визначено) за умови, що всі інші дані (дані якості, доклінічні дані, ФК, ФД та безпека) свідчать на підтримку біоподібності.

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАНЬ

Екстраполяція клінічної ефективності та безпеки у підтвердженому РРРС на інші показання референтного препарату при РС є можливою на основі сукупності доказів, що представлені в порівняльному дослідженні.

ДОДАТОК Д
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ
КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИЙ ФАКТОР**

1. ВСТУП

Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор людини – білок з одиничним поліпептидним ланцюгом зі 174 амінокислот із О-глікозилюванням на одному залишку треоніну. Рекombінантні гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори, що продукуються в *E.coli* (філграстим) та клітинній лінії яєчника китайського хом'ячка (ленограстим), перебувають у клінічному застосуванні. У порівнянні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, отриманим із клітинної культури людини й ссавців, білок *E.coli* має додатковий амінотермінальний метіонін і не має глікозилювання. Білок рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора містить один вільний залишок цистеїну та два дисульфідні зв'язки. Для характеристики білка існують фізико-хімічні й біологічні методи.

Ефекти гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на клітини-мішені опосередковані за допомогою його трансмембранного рецептора, що формує гомо-олігометричні комплекси при зв'язуванні ліганду(-ів). Було ізольовано кілька ізоформ рецептора гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, які виникають при альтернативному сплайсингу РНК, що веде до розходжень в інтрацитоплазматичних послідовностях. Відома одна розчинна ізоформа. Однак позаклітинні ліганд-зв'язуючі ділянки відомих ізоформ ідентичні. В результаті ефекти рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора опосередковуються за допомогою класу рецепторів з однаковою афінністю.

Антитіла до рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, що продукується в *E.coli* та на сьогодні знаходиться на ринку, виникають нечасто. Немає інформації про те, що вони значно впливають на ефективність або безпеку. Рекombінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор вводиться підшкірно або внутрішньовенно. Фактори ризику імунної відповіді, що пов'язані з пацієнтом, невідомі.

2. СФЕРА ДІЇ

Викладення загальних вимог щодо демонстрації порівнянності двох лікарських засобів, що містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку клінічної розробки необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні бути порівняльними за характером та спрямовані на виявлення відмінностей фармако-токсикологічної відповіді у подібного біологічного лікарського засобу й референтного препарату, а не на оцінку самої відповіді. Прийнятий підхід вимагає повного обґрунтування в доклінічному огляді.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro

На рівні рецептора слід продемонструвати порівнянність досліджуваного (що тестується) й референтного препарату у відповідних *in vitro* біопробах, на клітинах або кількісних аналізах зв'язування рецепторів. Такі дані можуть уже бути доступні на підставі біопроб, які використовувалися для виміру ефективності в оцінці біологічних властивостей у модулі 3. Важливо, щоб кількісні аналізи, що застосовуються для порівнянності, мали відповідну чутливість до виявлення розходжень. Експерименти повинні ґрунтуватися на достатній кількості розведень для однієї кривої, щоб повністю охарактеризувати зв'язок концентрація-відповідь.

Дослідження in vivo

Для порівняння фармакодинамічних ефектів подібного біологічного лікарського засобу (що тестується) й референтного препарату слід використовувати *in vivo* моделі на щурах (нейтропенічні та не-нейтропенічні).

3.2. Токсикологічні дослідження

Слід надати дані дослідження принаймні однієї дози при повторному введенні. Тривалість дослідження повинна бути мінімум 28 днів. Дослідження слід проводити відповідно до вимог «Примітки до Керівництва щодо проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (СРМР/SWP/1042/99) [32], воно повинно включати фармакодинамічні й відповідні токсикокінетичні виміри відповідно до «Примітки до Керівництва з токсикокінетики: Керівництво щодо оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень» (СРМР/ІСН/384/95) [33]. У цьому контексті особливу увагу слід приділити дослідженню імунних відповідей на лікарські засоби.

Відповідно до «Примітки до Керівництва щодо проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (СРМР/SWP/2145/00) [34] слід надати дані про місцеву переносимість принаймні для одного виду тварин. У разі необхідності дослідження місцевої переносимості можна проводити в межах описаного дослідження токсичності дози для повторного введення.

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсичності, мутагенності й канцерогенності не є обов'язковими вимогами для доклінічного тестування подібних біологічних лікарських засобів, що містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор як активну субстанцію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу й референтного препарату можна порівнювати в перехресних дослідженнях одноразової дози, яку вводять підшкірно та внутрішньовенно. Первинним фармакокінетичним параметром є АUC (площа під кривою), а вторинними фармакокінетичними параметрами є C_{max} (максимальна

концентрація в крові) і $t_{1/2}$ (напіввиведення). Для демонстрації біоеквівалентності застосовуються загальні принципи.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Показник ANC є основним/значимим фармакодинамічним маркером активності рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Фармакодинамічний ефект подібного біологічного лікарського засобу (що тестується) й референтного препарату необхідно порівнювати за участю здорових добровольців. Обрана доза має належати до лінійної висхідної частини кривої залежності доза-ефект. Можуть бути корисні дослідження при більш ніж одному рівні дози. Показник вмісту CD34+ варто реєструвати як вторинну фармакодинамічну кінцеву точку. Слід обґрунтувати діапазон порівнянності.

4.3. Дослідження клінічної ефективності

Рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може використовуватися в декількох цілях, таких як:

- зниження тривалості нейтропенії після хіміотерапії раку або мієлоаблативної терапії, після яких проводиться трансплантація кісткового мозку;
- мобілізація клітин-попередників периферичної крові;
- лікування серйозної вродженої, циклічної чи ідіопатичної нейтропенії;
- лікування стійкої нейтропенії у пацієнтів з прогресуючим вірусом імунодефіциту людини.

Дози, шляхи введення можуть варіювати при цих захворюваннях.

Рекомендованою клінічною моделлю для демонстрації порівнянності подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату є профілактика серйозної нейтропенії після цитотоксичної хіміотерапії в однотипних групах пацієнтів (наприклад, тип пухлини, попередня та запланована хіміотерапія, а також стадія захворювання). Ця модель потребує схеми прийому хіміотерапії, яка, як відомо, індукує серйозну нейтропенію у

пацієнтів. Порівняльного дослідження з двома групами є достатньо в моделях хіміотерапії з відомою частотою та тривалістю серйозної нейтропенії. Якщо використовуються інші схеми прийому хіміотерапії, може бути необхідним дослідження з трьома групами, включаючи плацебо. Виробник повинен обґрунтувати порівнянність похибки для первинної змінної ефективності, тривалість серйозної нейтропенії (ANC нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Частота фебрильної нейтропенії, інфекцій та кумулятивна доза рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора є вторинними змінними. Основну увагу слід приділити першому циклу хіміотерапії.

Демонстрація клінічної порівнянності в моделях з індукованою хіміотерапією нейтропенією дасть змогу проводити екстраполяцію результатів на інші показання референтного препарату, якщо механізм дії є однаковим.

Альтернативні моделі, включаючи фармакодинамічні дослідження за участю здорових добровольців, можуть розглядатися для демонстрації порівнянності, якщо це обґрунтовано. В таких випадках виробник повинен знайти наукову рекомендацію щодо дизайну та тривалості дослідження, вибору доз, кінцевих точок ефективності/фармакодинаміки та меж порівнянності.

4.4. Клінічна безпека

Дані безпеки повинні збиратися в групі пацієнтів після повторного прийому дози переважно в порівняльному клінічному дослідженні. Загальна експозиція повинна відповідати експозиції стандартного курсу хіміотерапевтичного лікування з декількома циклами. Загальний період спостереження за пацієнтами повинен бути принаймні 6 місяців. Кількість пацієнтів повинна бути достатня для оцінки профілю побічних ефектів, включаючи біль у кістках та лабораторні показники, що відхиляються від норми. Дані імуногенності повинні збиратися згідно з принципами, що описані в «Керівництві з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як

СТ-Н МОЗУ 42–7.11:2022

активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (ЕМА/СНМР/ВМWP/42832/2005 Rev.1)» [2].

ДОДАТОК Е
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНИЙ ЛЮДСЬКИЙ ФОЛІКУЛОСТИМУЛЮЮЧИЙ
ГОРМОН
(Р-ЛФСГ)**

1. ВСТУП

У реєстраційному досьє, що надається для подальшої державної реєстрації нового лікарського засобу, який містить рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ) та заявлений, як подібний зареєстрованому в ЄС референтному препарату, потрібно надати підтвердження порівнянності лікарського засобу, зазначеного у заяві, референтному препарату.

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) – глікопротеїновий гіпофізарний гормон, що відіграє ключову роль у регулюванні репродуктивної функції як чоловіків, так і жінок. ФСГ є гетеродимерним гормоном, що складається з двох зв'язаних субодиниць: альфа і бета. Альфа-субодиниця (92 амінокислоти) є поширеною і для інших глікопротеїнових гормонів, тоді як бета-субодиниця (111 амінокислот) – специфічна. Обидві субодиниці мають олігосахаридну структуру. Внаслідок вуглецевої варіабельності існують різні ізоформи людських ФСГ із різним вмістом сіалової кислоти. Ізоформи з високим вмістом сіалової кислоти довше залишаються у кровообігу. Для характеристики протеїну існують фізико-хімічні та біологічні методи.

Р-лФСГ застосовується у допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ) з метою стимуляції росту і посилення функції фолікулів яєчників у жінок та для індукції і підтримки сперматогенезу у чоловіків. Зазвичай р-лФСГ вводиться підшкірно, а у деяких випадках – шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій.

Найбільш тяжким побічним ефектом при лікуванні пацієнтів ФСГ для стимуляції яєчників є розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ). Це може загрожувати серйозними формами асцити, гемоконцентрацією, порушеннями коагуляції (згортання крові) та електролітного балансу, надмірним збільшенням яєчників. Висока кількість стимульованих фолікулів та високі рівні естрадіолу (вивільненого з дозрілих фолікулів) є факторами ризику розвитку СГСЯ.

Імуногенність р-лФСГ є низькою і на даний час повідомлень щодо утворення НАТ немає. Генералізовані реакції гіперчутливості спостерігалися у 0,2% та <1/10000 пацієнтів, яких лікували двома різними зареєстрованими лікарськими засобами, що містять р-лФСГ. Місцеві реакції спостерігались частіше (3% та >1/10 пацієнтів, яких лікували двома різними засобами р-лФСГ).

2. СФЕРА ДІЇ

Визначення принципів доклінічних і клінічних досліджень лікарських засобів, що містять р-лФСГ, та, зокрема, доведення їх подібності зареєстрованому референтному препарату.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку клінічних випробувань необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні мати порівняльний характер та бути спрямовані на виявлення відмінностей фармако-токсикологічної відповіді подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату, а не просто на оцінку дії як такої. Обраний підхід повинен бути повністю обґрунтований у доклінічному огляді.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro

Для оцінки потенційних відмінностей у фармакодинамічних властивостях між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом слід проводити порівняльні дослідження *in vitro* афінності та активації рецептора (такі дані можуть бути отримані за результатами досліджень, що подані як частина досьє з якості). Для досягнення цієї мети застосовуються два основних підходи. При першому підході використовуються первинні зернисті клітини яєчника або клітини Сертолі (фолікулярні клітини яєчника). При другому – можна конструювати клітини (наприклад яєчника китайського хом'ячка (СНО)), що постійно

культивуються та стабільно трансфіковані з рецептором людського ФСГ. Перевагою першого підходу є те, що рецептор ФСГ досліджується у своєму природному середовищі. Недоліком є те, що кількість клітин обмежена, що, у свою чергу, обмежує кількість повторів та кількість різних концентрацій р-лФСГ, які можна протестувати для отримання надійних зв'язків концентрація-відповідь. Другий підхід, хоча і надає достатньо матеріалу, але покладається на штучну конструкцію (трансфіковані клітини). Необхідно продемонструвати відповідну чутливість кількісного аналізу, що застосовується для тестування порівняльності з метою виявлення потенційних відмінностей, а дослідження повинні ґрунтуватися на достатній кількості розведень для кривої, щоб охарактеризувати загальний зв'язок концентрація-відповідь. Слід передбачити дослідження зв'язування, включаючи кінетику нарощування/спаду, а також вимірювання активації рецептора, тобто продукування активатора плазміногену (тільки у класичному аналізі зернистої клітини яєчника) або внутрішньоклітинного накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Можливі також інші кінцеві точки (наприклад активація репортерного гена). Виробник повинен обґрунтувати обраний підхід.

Дослідження in vivo

ФСГ є високоглікозильованим білком, і тому дослідження *in vitro* не можуть повністю відображати більш складні процеси, що можливі в умовах *in vivo*. Тому для оцінки будь-яких потенційних відмінностей між подібним біологічним лікарським засобом, що містить ФСГ, та референтним препаратом слід розглянути необхідність у додаткових порівняльних дослідженнях *in vivo*.

На даний час сила дії лікарських засобів, що містять р-лФСГ, оцінюється шляхом калібрування відповідно до міжнародного стандарту (або внутрішнього стандартного зразка, що калібрований згідно з міжнародним стандартом; кількісний аналіз Steelman-Pohley). Оскільки сила дії в умовах *in vivo* як подібного біологічного лікарського засобу, так і референтного

препарату може оцінюватися саме таким чином, то кількість різних аналізів, що будуть проводитись, можна скоротити при плануванні такого дослідження, у якому порівнювані досліджувані біологічний лікарський засіб та референтний препарат одночасно калібруються відповідно до стандартного зразка. Такий підхід знижує варіабельність всередині аналізу та є більш економічним щодо використання реактивів та тварин у дослідженні. В той же час необхідно зазначити, що при кількісному аналізі встановлюється біологічна активність, але не виявляються незначні відмінності у силі дії між референтним препаратом та подібним біологічним лікарським засобом. Якщо можливо, кінцеві точки безпеки (наприклад маса тіла та місцева переносимість) можуть оцінюватися у межах фармакодинамічних досліджень *in vivo*.

У разі якщо для порівняння плейотропних ефектів ФСГ застосовуються інші *ex vivo* біоаналізи, наприклад, на культурі фолікулів або первинній культурі зернистих клітин яєчника, це потребує обґрунтування. Такий підхід дасть змогу додатково зменшити кількість використаних тварин у дослідженні, допоможе уникнути міжтваринної варіабельності та дасть можливість отримати численні фармакодинамічні дані.

3.2. Токсикологічні дослідження

Як правило, окремі дослідження токсичності при повторному введенні не потрібні. У певних випадках, наприклад, коли використовують нові або менш досконало вивчені допоміжні речовини, слід розглянути необхідність проведення додаткових токсикологічних досліджень.

Фармакологічні дослідження безпеки та репродуктивної токсичності не потрібні при доклінічному вивченні подібних біологічних лікарських засобів, що містять р-лФСГ як діючу речовину. У разі якщо не використовуються допоміжні речовини, стосовно яких відсутній або незначний досвід використання при запланованому шляху введення, дослідження місцевої

переносимості не потрібні. Якщо ж проводять інші дослідження *in vivo*, оцінку місцевої переносимості можна проводити у межах цих досліджень.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату необхідно визначати під час проведення перехресного дослідження при їх одноразовому підшкірному введенні. При плануванні загального дизайну дослідження слід враховувати положення Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr) [24]. Прийнятною є участь у дослідженні здорових добровольців жіночої статі. При проведенні дослідження рекомендується використовувати пригнічення продукції ендогенного ФСГ за допомогою агоніста гонадотропін-рилізинг гормону (GnRH) або комбінованого перорального контрацептиву. Дозу р-лФСГ слід обґрунтувати з урахуванням того, що доза у лінійній частині кривої доза-відповідь є прийнятною для виявлення потенційних розбіжностей у фармакокінетичних профілях подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Найбільш важливими досліджуваними фармакокінетичними параметрами є AUC, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ та кліренс. Для первинних кінцевих точок AUC та C_{max} , 90% ДІ співвідношення досліджуваній біологічний лікарський засіб/референтний препарат повинен бути у межах від 80% до 125% – загальноприйнятого діапазону біоеквівалентності, якщо інше не обґрунтовано. Для інших параметрів достатньо описової статистики. Окремі фармакологічні дослідження при внутрішньом'язовому шляху введення не потрібні.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинамічні параметри потрібно досліджувати як частину клінічних випробувань фази III.

4.3. Клінічна ефективність

Подібна клінічна ефективність подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату повинна бути продемонстрована у належно спланованих рандомізованих клінічних випробуваннях у паралельних групах.

Рекомендованою моделлю для оцінки порівнянності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату є стимуляція формування мультифолікулярних яєчників у пацієток, які піддавалися суперовуляції з використанням ДРТ, таких як екстракорпоральне запліднення, перенесення гамет в маткову (фаллопієву) трубу або перенесення зигот в маткову (фаллопієву) трубу. Перший цикл лікування слід застосовувати для порівняння клінічної ефективності.

Рекомендується проведення подвійних сліпих клінічних випробувань. Якщо це є неприйнятним, необхідно проводити засліплену оцінку результатів клінічного випробування, на яку можуть особливо впливати суб'єктивні фактори, такі як ультразвукові дослідження та показники якості ооцитів/ембріонів. Доза р-лФСГ повинна бути фіксована у перші 5 днів проведення стимуляції. Можна застосовувати протокол агоніста або антагоніста GnRH.

Рекомендованою первинною кінцевою точкою є кількість відновлених ооцитів. Необхідно продемонструвати подібну клінічну ефективність між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом, а також визначити та підтвердити межі подібності. Слід також взяти до уваги, що як надмірна, так і недостатня стимуляція можуть призвести до пригнічення циклу та відсутності відновлених гормонів (первинної кінцевої точки). Тому дані слід представити таким чином, щоб було можливим детальне порівняння причин пригнічення циклів ДРТ.

Як можлива альтернатива інша демонстрація подібності, що як мінімум не поступається частоті вагітності, що настає, принаймні через 10 тижнів після трансплантації ембріона, також є прийнятною первинною точкою. В останньому випадку кількість відновлених ооцитів слід включити як сумісну

кінцеву точку з відповідною межею подібності або найважливішою вторинною точкою.

Що стосується вторинних кінцевих точок, то необхідно брати до уваги такі питання:

- Якщо кількість ооцитів обрана як первинна кінцева точка, то частоту вагітності, що настає принаймні через 10 тижнів після пересадження ембріонів, слід оцінювати як вторинну кінцеву точку.

- У циклах ДРТ доза ФСГ повинна бути скорегована залежно від реакції яєчників, що може ускладнювати виявлення відмінностей, специфічних для препарату. Тому коригування доз та можливі відмінності між дозами подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату слід уважно розглянути. Необхідно досліджувати вторинні кінцеві точки, що охоплюють питання дозувань, такі як сукупна доза необхідного р-лФСГ, кількість днів стимуляції р-лФСГ та відсоток пацієнток, яким слід підвищити або знизити дозу р-лФСГ. Значні відмінності щодо вимог до дози між досліджуваним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом не відповідають концепції подібного біологічного лікарського засобу.

- Необхідно вивчати параметри, що підтверджують порівнянні фармакодинамічні властивості подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Відповідні кінцеві точки повинні включати кількість та розподіл за розміром фолікул під час лікування та в день індукції овуляції. Додатковою кінцевою точкою, що охоплює первинний фармакодинамічний ефект р-лФСГ на яєчник, може бути кількість фолікул після 5 днів стимуляції (до коригування дози). Крім того, слід визначати рівні інгібіну-В, естрадіолу, лютеїнізуючого гормону та прогестерону у сироватці крові.

- Доцільно включати маркери якості ооцитів/ембріонів. Слід документально підтвердити кількість ооцитів/ембріонів належної якості.

4.4. Клінічна безпека

Даних клінічних випробувань щодо ефективності, як правило, достатньо для характеристики профілю побічних явищ подібного біологічного лікарського засобу.

Побічною реакцією, що являє особливий інтерес, є СГСЯ. Усі явища СГСЯ повинні бути ретельно зареєстровані з використанням класифікації (слабкий, помірний, серйозний), а також з урахуванням відмінності між раннім та пізнім початком СГСЯ.

Імуногенність лікарського засобу, що містить як діючу речовину білок, більш вірогідна за умови його періодичного введення, аніж постійного, а також при застосуванні підшкірного шляху введення на відміну від внутрішньовенного. Обидва ці фактори можуть застосовуватися до р-лФСГ, оскільки пацієнтка може отримувати більше одного циклу ДРТ. Тому слід надати дані про імуногенність щодо усіх пацієнток, включених у дослідження ефективності, а також пацієнток, які піддавалися більш ніж одному циклу ДРТ. Дослідження імуногенності повинно тривати до трьох місяців після лікування р-лФСГ із застосуванням валідованих аналізів на визначення антитіл, що мають відповідну чутливість та специфічність. Повинен бути оцінений потенційний вплив ФСГ-антитіл, якщо їх виявлено, на ефективність та/або безпеку, а також слід розглянути необхідність подальших досліджень, наприклад дослідження нейтралізуючого потенціалу.

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАНЬ

Демонстрація подібності ефективності та безпеки досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату при стимуляції формування мультифолікулярних яєчників у пацієнток, що піддаються суперовуляції при ДРТ, дозволить екстраполяцію на інші терапевтичні показання референтного препарату.

ДОДАТОК Ж
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
РЕКОМБІНАНТНИЙ ЛЮДСЬКИЙ ІНСУЛІН ТА АНАЛОГИ
ІНСУЛІНУ**

1. ВСТУП

У реєстраційному досьє, що надається для подальшої державної реєстрації нового лікарського засобу, що містить рекомбінантний людський інсулін або аналог інсуліну та заявлений як подібний зареєстрованому референтному препарату, потрібно надати підтвердження порівнянності лікарського засобу, що зазначений у заяві, цьому референтному препарату.

Людський інсулін є неглікозильованим, дисульфідзв'язаним гетеродимером 51 амінокислоти. Аналоги інсуліну відрізняються від людського інсуліну заміною амінокислот або іншими хімічними змінами, такими як додавання ланцюга жирної кислоти всередині молекули. Препарати інсуліну відрізняються, головним чином, за їхніми кінетичними/фармакодинамічними профілями. Зазвичай вони класифікуються як препарати швидкої (діють швидше ніж розчинний людський інсулін), короткотривалої (розчинний людський інсулін), середньої (людський ізофан-інсулін = НПХ-інсулін) та довготривалої дії (інсулін з профілями дії, значно довгими, ніж НПХ-інсулін) і застосовуються як монопрепарати або як вільні суміші, або попередньо приготовані препарати інсуліну швидкої/короткотривалої дії та інсуліну середньої/довготривалої дії (двофазний) у різних пропорціях.

Існують відповідні фізико-хімічні та біологічні методи для загальної характеристики первинної, вторинної і третинної структури молекули рекомбінантного інсуліну, а також його афінності до рецепторів і біологічної активності в умовах *in vitro* та *in vivo*. Необхідно приділити увагу субстанціям/домішкам, пов'язаним з препаратом, та домішкам, пов'язаним з процесом виробництва, та, зокрема, дезамідним формам, глікозильованим формам та іншим формам, які можна отримати у векторі експресії чи на етапах трансформацій, спрямованих на видалення С-пептиду та регенерацію тривимірної структури.

Існуючі на сьогодні інсуліни вводяться підшкірно або внутрішньовенно. Ефекти інсуліну опосередковуються, головним чином, шляхом стимуляції

інсулінового рецептора, проте інсулін також є слабким природним лігандом рецептора ІФР-1.

Часто виникають антитіла до інсуліну, переважно у формі перехресно реагуючих антитіл. Вони, як правило, не впливають на ефективність або безпеку препарату. Необхідно оцінити потенціал розвитку антитіл, специфічних до препарату/домішок. Фактори можливого ризику імунної відповіді, що пов'язані з пацієнтом, невідомі.

2. СФЕРА ДІЇ

Визначаються доклінічні та клінічні вимоги до препаратів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну і, як стверджується, є подібними біологічному лікарському засобу, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перш ніж розпочинати клінічну розробку, необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні мати порівняльний характер, і їхній дизайн має бути спрямований на встановлення відмінностей у відповіді на подібний біологічний лікарський засіб та референтний препарат, а не лише на оцінку відповіді як такої. Застосований підхід має бути повністю обґрунтованим у доклінічному аналізі.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro

Для оцінки будь-яких відмінностей у властивостях між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом необхідно провести порівняльні дослідження *in vitro* щодо зв'язування з рецептором інсуліну, а також дослідження біологічної активності. Ці дані можуть бути вже частково отримані у процесі біологічних досліджень, проведених для визначення активності при оцінці фізико-хімічних характеристик. Важливо продемонструвати, що дослідження, які застосовуються для встановлення порівнянності, мають відповідну чутливість і здатні визначати найдрібніші

відмінності, а експерименти базуються на достатній кількості повторів, розведень або часових точок для формування кривої, що дає змогу встановити взаємозв'язок концентрація–відповідь або час–відповідь. Подібний біологічний лікарський засіб та референтний препарат повинні порівнюватися між собою в одному експерименті. Всі аналізи повинні включати відповідні контролю для демонстрації валідності та відповідності методу.

Необхідно продемонструвати порівнюване зв'язування з рецептором на прикладі обох рецепторів інсуліну людини (IR-A та IR-B), включаючи кінетику ввімкнення-вимкнення. У зв'язку з цим можуть використовуватися клітини, що штучно експресують IR-A та IR-B. У разі використання лінії клітин з ендогенною експресією IR-A або IR-B необхідно продемонструвати, що насправді наявний лише один підтип рецептора. Інакше інтерпретація результатів зв'язування буде складною. Якщо ж використовуються інші сучасні методи для визначення зв'язування, то необхідно обґрунтувати вибір такого методу.

Біологічна активність повинна порівнюватися на двох рівнях: аутофосфорилування рецептора та метаболічна активність. Загалом мітогенна активність, опосередкована стимуляцією рецептора ІФР-1, може бути невідповідною для людського інсуліну та для більшості аналогів інсуліну. Проте, за необхідності, для виявлення цього потенційного токсикологічного ефекту можуть бути застосовані порівняльне зв'язування з рецептором ІФР-1 та аналіз функціональної активності. При аутофосфорилуванні рецептора слід бути уважним, тому що динамічний діапазон методу виявлення, що використовується в аналізі, не має достатнього обмеження, що могло б зменшити можливість виявлення відповідних відмінностей на рівнях аутофосфорилування рецептора. Стосовно метаболічних кінцевих точок існують різні аналізи, включаючи аналіз щодо вимірювання утворення глікогену, ліпогенз, інгібування стимульованого ліполізу, а також транспорт глюкози, який може вивчатися в різних клітинах.

Для підтвердження подібності необхідно проводити принаймні три різні аналізи метаболічної активності. Отримані дані повинні надати чітке бачення того, як порівнюються антагоністичні властивості інсулінових рецепторів подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Вибір метаболічних аналізів повинен обґрунтовуватися на основі вищевказаних критеріїв.

Дослідження in vivo

Не очікується, що порівняльні дослідження фармакодинамічних ефектів в умовах *in vivo* будуть достатньо чутливими для виявлення відмінностей, які не вдалося визначити під час досліджень *in vitro*, і тому їх проведення у рамках порівняльних досліджень не передбачається.

3.2. Токсикологічні дослідження

Зазвичай проведення досліджень токсичності при повторному введенні не потрібні. У певних випадках, наприклад, коли вводяться нові допоміжні речовини, слід розглянути необхідність проведення додаткових токсикологічних досліджень відповідно до підходу на основі аналізу ризику (див. також «Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1)» [2]).

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсичності та канцерогенності не потрібні для доклінічного дослідження подібного біологічного лікарського засобу, що містить інсулін або аналоги інсуліну. Дослідження місцевої переносимості не потрібні, якщо не вводяться допоміжні речовини, відносно яких немає або є невеликий досвід їх застосування при запланованому шляху введення. Якщо проводяться інші дослідження *in vivo*, місцева переносимість може бути оцінена у рамках цих досліджень.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакологічні дослідження

Демонстрація подібного фармакокінетичного та фармакодинамічного профілів поряд з подібними фізико-хімічними та функціональними характеристиками вважається основою доказу подібної ефективності досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. Для цього найбільш прийнятними вважаються перехресні, краще з подвійним сліпим контролем дослідження за допомогою гіперінсулінемічного еуглікемічного клемпу з використанням одноразового підшкірного введення досліджуваного біологічного лікарського засобу та референтного препарату. У разі наявності у клінічному випробуванні фази вимивання між періодами дослідження для уникнення ефектів переносу необхідно враховувати тривалість дії досліджуваного препарату інсуліну. Профілі співвідношення час-концентрація та час-ефект краще вивчати одночасно (у тому самому клемп-тесті). Додаткові фармакологічні дослідження при внутрішньовенному введенні не потрібні.

4.1.1. Досліджувана популяція

Досліджувана популяція повинна бути однорідною та інсулін-чутливою для найкращого виявлення потенційних відмінностей, пов'язаних із препаратом, і може включати здорових добровольців з нормальною масою тіла або хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу.

Крім того, що здорові добровольці є найбільш прийнятними для клінічного випробування, вони, як правило, мають і меншу внутрішньоіндивідуальну варіабельність порівняно із пацієнтами, хворими на ЦД 1-го типу, але поряд з тим мають суттєвий недолік, а саме наявність ендогенного інсуліну, який за допомогою наявних аналізів неможливо відрізнити від екзогенно введеного інсуліну, за винятком деяких аналогів інсуліну. Слід розглянути методи пригнічення ендогенного інсуліну або коригування концентрації інсуліну в крові, що вимірюється, для отримання очікуваного рівня ендогенного інсуліну (див. нижче).

У хворих на ЦД 1-го типу, які беруть участь у клемп-тестах, слід вимірювати концентрацію С-пептиду у сироватці крові для гарантії відсутності значимої секреції залишкового ендогенного інсуліну. З метою досягнення зіставних вихідних умов в усіх дослідженнях важливо встановити стабільні та зіставні вихідні рівні глюкози та інсуліну у сироватці крові для певного часу (ідеально – одна година) до проведення дослідження, що зазвичай важче зробити у хворих на ЦД 1-го типу, ніж у здорових суб'єктів.

Клемп-тести, до яких залучаються здорові суб'єкти або пацієнти з ЦД 1-го типу, вважаються прийнятними для порівняння інсулінів з короткотривалою або середньою тривалістю дії, тоді як для порівняння інсулінів довготривалої дії може надаватися перевага пацієнтам з ЦД 1-го типу.

Чутливість до інсуліну у жінок може варіювати протягом менструального циклу, і невідомо, як це може вплинути на результати дослідження. Тому при залученні пацієнтів до клінічного випробування надається перевага чоловікам.

4.1.2. Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест

Загальноприйнято, що еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест є найкращим існуючим методом для вимірювання дії інсуліну. У цих клемп-експериментах концентрація інсуліну в плазмі підвищується (наприклад, підшкірна ін'єкція інсуліну), а рівень глюкози в крові підтримується («клемпується») на попередньо визначеному рівні за допомогою непостійної інфузії глюкози.

Існують різноманітні клемп-методи та алгоритми зворотного зв'язку для підтримки рівнів глюкози в крові. Клемп-тести можна проводити вручну або із застосуванням автоматизованої процедури. Обидва методи вимагають значного досвіду. Однак повідомляється, що обидва методи забезпечують подібні та відтворювальні результати, оскільки відсутні швидкі зміни у потребах глюкози, які можуть своєчасно не виявлятися залежно від величини

інтервалів між замірами рівнів глюкози у крові під час ручного клемпу. Настійно рекомендується подвійний сліпий дизайн досліджень, особливо для ручних клемпів, при проведенні яких найбільш можливі прояви упередженості дослідника в порівнянні з автоматичними клемпами. Якщо це неможливо, слід застосовувати інші засоби для ефективного зниження потенційних помилок дослідника.

З метою зниження варіабельності необхідно максимально стандартизувати умови порівняльного клемп-тесту. Суб'єкти дослідження повинні брати участь у клемп-експериментах після ночі натще (зазвичай 10-12 годин) та залишатися у стані натще протягом тестів з метою уникнення змішаних ефектів на результати дослідження. У пацієнтів з діабетом слід мінімізувати ефекти переносу після останньої ін'єкції інсуліну перед дослідженням. В ідеалі цільовий рівень клемп глюкози має бути досягнутий принаймні за годину до введення досліджуваного інсуліну без інфузії глюкози протягом цієї останньої години. Важливо стандартизувати клемп-тест та фактори, що впливають на чутливість до інсуліну, такі як година дня, фізична активність та прийом їжі/режим харчування, уникнення прийому алкоголю, кофеїновмісних напоїв, куріння або лікарських засобів, відмінних від досліджуваного лікарського засобу, та відсутність інтеркурентного захворювання/інфекції або емоційного стресу. Перед початком клінічного випробування суб'єкти дослідження повинні мати можливість адаптуватися до проведення дослідження для встановлення зіставного метаболізму, залишатися у спокійному стані та уникати фізичної активності протягом дослідження. Це підкреслює, що навіть невеликі деталі мають важливе значення при проведенні дослідження.

Продуктування ендогенного інсуліну у залучених до клемп-тестів здорових добровольців може перешкоджати фармакокінетичним та/або фармакодинамічним вимірюванням. Для деяких аналогів інсуліну існують спеціальні аналізи, що дають змогу відрізнити екзогенний інсулін від ендогенного. Якщо можливо, доцільно розглянути використання таких

аналізів. Для оцінки прандіальних інсулінів болісний інсулін має належним чином пригнітити ендogenous інсулін під час клемпу. Клемп рівнів глюкози в крові, як правило, може достатньо пригнічувати рівень ендogenous інсуліну нижче від рівня глюкози у суб'єкта натще (див. нижче). Альтернативно можна використовувати збуджувальну дозу інсуліну швидкої або короткотривалої дії, після чого досягається основний рівень інсуліну (наприклад 0,10-0,15 МО/хв/кг). Але спільне введення базального інсуліну продемонструвало зміну попереднього глюкодинамічного профілю НПХ-інсуліну і, можливо, навіть більш значимо препаратів інсуліну довготривалої дії, завищуючи ефект досліджуваних інсулінів. Соматостатин використовується для максимального пригнічення ендogenous інсуліну, глюкагону та гормону росту під час клемп-тестів, але не може загальною рекомендацією через проблеми з переносимістю. Також слід зазначити, що соматостатин знижує кліренс інсуліну, таким чином, штучно пролонгуючи дію інсуліну. В клемп-тестах із здоровими добровольцями рівень С-пептиду у сироватці повинен завжди вимірюватися паралельно з концентраціями інсуліну для оцінки ступеня та послідовності пригнічення ендogenous інсуліну протягом дослідження. За відсутності пригнічення інсуліну можуть бути розглянуті методи корекції рівня С-пептиду. Незалежно від того, який метод використовується, його необхідно обґрунтувати та використовувати протягом клемп-тестів для гарантії порівнянних умов дослідження.

В клемп-тестах зазвичай використовують дози інсуліну в межах 0,2-0,3 Од/кг маси тіла для інсулінів швидкої/короткотривалої дії, 0,3-0,4 Од/кг маси тіла для інсулінів середньої дії та 0,4-0,6 Од/кг маси тіла для інсулінів довготривалої дії. Дози верхнього діапазону зазвичай продукують більш надійну фармакодинамічну відповідь, знижуючи, таким чином, фармакодинамічну варіабельність. Отримані рівні гіперінсулінемії, як очікується, будуть лежати у найвищій частині кривої доза-відповідь інсуліну, що, таким чином, буде вважатися високочутливою зоною для виявлення потенційних відмінностей у профілі час-ефект двох інсулінів. Місце та метод

введення препаратів повинні бути стандартизованими для зниження варіабельності.

У здорових суб'єктів концентрація глюкози у крові, як правило, фіксується нижче (наприклад 0,3 ммоль/л (5 мг/дл), або 10%) рівня у суб'єктів, які не приймають глюкозу, або на рівні 4,4-5,6 ммоль/л (80-100 мг/дл). У пацієнтів з ЦД 1-го типу концентрації глюкози в крові, як правило, клепляються на рівні 5,6 ммоль/л (100 мг/дл). Допустимі відхилення рівнів цукру в крові від цього показника під час клемпу мають бути попередньо визначені. Необхідно уникати рівнів глюкози нижче приблизно 3,3 ммоль/л (60 мг/дл), тому що це призводить до стимуляції контррегуляторних гормонів (епінефрин, глюкагон, кортизол, гормон росту) для підвищення концентрацій глюкози в крові та має наслідком швидке та значне погіршення чутливості до інсуліну, таким чином, впливає на оцінюваний профіль час-ефект досліджуваного препарату інсуліну.

При визначенні тривалості клемп-тестів слід враховувати відому тривалість дії досліджуваних препаратів інсуліну та їхню залежність від дози. Тривалість дії глюкози в клемп-тестах може визначатися як час від введення інсуліну до повернення швидкості інфузії глюкози (GIR) до вихідного рівня або до попередньо визначеного показника (наприклад 0,5 мг/кг/хв), або у пацієнтів з діабетом при показниках глюкози в крові, які перевищують попередньо визначений поріг, наприклад 8,3 ммоль/л (150 мг/дл). Тривалість типового клемпу становить 8-10 годин для інсулінів швидкої дії та 10-12 годин для інсулінів короткотривалої дії. Для інсулінів середньої та довготривалої дії рекомендується принаймні 24 години.

Обґрунтування вибору тривалості клемпу необхідно завжди давати з урахуванням відомих впливів дози інсуліну і використання соматостатину (у випадку застосування) на тривалість дії інсуліну та відмінностей кліренсу інсуліну в різних етнічних групах.

4.1.3. Кінцеві точки/статистичні аналізи

Фармакокінетика

У випадку інсулінів швидкої та короткотривалої дії $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} повинні визначатися як первинні кінцеві точки, а $AUC_{(0-\infty)}$, окремі AUC (такі, що є значимими для відповідного інсуліну), t_{max} та $t_{1/2}$ – як вторинні кінцеві точки.

У випадку інсулінів середньої дії $AUC_{(0-T)}$ та C_{max} повинні визначатися як первинні точки, а $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, значимі окремі AUC, t_{max} та $t_{1/2}$ – як вторинні кінцеві точки.

Інсуліни довготривалої дії, як правило, експонують рівний фармакокінетичний профіль. Тому у деяких випадках визначення C_{max} та t_{max} може бути неможливим та не мати клінічного значення. У таких випадках $AUC_{(0-T)}$ має бути первинною кінцевою точкою, а показники окремих AUC, наприклад $AUC_{(0-T50\%)}$ та $AUC_{(T50\%-T)}$, – вторинними кінцевими точками. Де це можливо, необхідно визначати $T_{1/2}$.

Для первинних фармакокінетичних кінцевих точок 90% ДІ співвідношення досліджуваній/референтний препарат повинен бути в рамках попередньо визначених меж еквівалентності. При відсутності певних допустимих меж в цілому для лікарських засобів біологічного походження та для інсулінів зокрема рекомендується загальноприйнятий допустимий діапазон біоподібності, тобто 80–125%, якщо не обґрунтовано інше. Якщо передбачається висока варіабельність, необхідно розглянути дослідження з відтворюваним дизайном (наприклад перехресний дизайн з трьома періодами з референтним препаратом) для обґрунтування розширення допустимого діапазону (для отримання більш детальної інформації див. Керівництво щодо дослідження біоеквівалентності CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr) [24].

Фармакодинаміка

Швидкість інфузії глюкози (GIR) в часі описує профіль час-ефект препарату інсуліну.

Загалом $GIR-AUC_{(0-t)}$ та GIR_{max} повинні вимірюватися як первинні кінцеві точки для інсулінів швидкої та короткотривалої дії, а $GIR-AUC_{(0-T)}$ та GIR_{max} - для інсулінів середньої дії та $GIR-AUC_{(0-T)}$ - для інсулінів довготривалої дії. Іншими значимими фармакодинамічними кінцевими точками є час до початку дії та t_{GIRmax} для інсулінів швидкої, короткотривалої та середньої дії та окремі GIR_{AUC} (такі, що є значимими для відповідного інсуліну).

Якщо на основі загальної аналітичної характеристики та доклінічних досліджень *in vitro* з використанням чутливих, незалежних та сучасних методів для подібного та референтного інсуліну може бути продемонстрована чітка біоподібність у фізико-хімічних та функціональних характеристиках, то всі GIR -параметри можуть визначатися як вторинні кінцеві точки. Однак результати фармакодинамічних досліджень завжди повинні достатньо підтверджувати результати фармакокінетичних досліджень.

Для первинних фармакодинамічних параметрів 95% Ді співвідношення досліджуваній/референтний препарат повинні бути у рамках попередньо визначених меж подібності. У випадку дослідження з відтворюваним дизайном слід документувати інтраіндивідуальну варіабельність для фармакодинамічних кінцевих точок.

Якість інсулінових клемпів

Контролювати концентрації глюкози в крові під час клемп-тестів досить складно. Залежно від інтервалів вимірювання та алгоритму зворотного зв'язку та внаслідок затримки вимірювань між відбором зразків і повторною інфузією глюкози та подальшої затримки в зміні рівнів глюкози в крові у відповідь на зміни в GIR , показники глюкози в крові зазвичай не відповідають певному цільовому показнику, але варіюються в його межах. Внаслідок цього трапляються варіації у GIR (викривлення). Виробник повинен надати оцінку якості проведення клемп-тесту, наприклад, підрахувати середні показники, середнє квадратичне відхилення та коефіцієнт варіації концентрації глюкози в

крові. Результати мають бути обговорені та, по можливості, зіставлені з опублікованими даними. Необхідно також надати перелік індивідуальних клемпів. Викривлення показників GIR для підрахунку GIR_{max} та параметрів, пов'язаних з часом (таких як t_{GIRmax}), можна зменшити шляхом підбору математичної моделі. Алгоритм коригування GIR необхідно попередньо визначити та продемонструвати відповідність методу згладжування, що застосовується. В той же час на GIR-AUC, як правило, не дуже сильно впливають коливання та вона може вираховуватися з незгладжених даних GIR.

4.1.4. Особливості препаратів інсуліну довготривалої дії

Препарати інсуліну довготривалої дії призначені для отримання профілю час-концентрація, який, наскільки це можливо, наближує фізіологічну базальну секрецію інсуліну. У випадку дуже рівного фармакокінетичного профілю визначення C_{max} та t_{max} (для інсуліну та GIR) може бути неможливим і навіть може не мати сенсу. Через повільне зниження дії інсуліну та неминучих варіацій GIR, особливо в кінцевій частині кривої GIR, може бути важко визначити тривалість дії інсулінів довготривалої дії, особливо у здорових суб'єктів з наявністю ендогенного інсуліну, що не сприяє такому визначенню. Тому пацієнти з ЦД 1-го типу більш прийнятні для визначення профілю час-ефект інсулінів довготривалої дії.

З іншого боку, порівняння кінцевої частини профілю інсулін/GIR інсуліну довготривалої дії, який вводиться, наприклад, один раз на день, може не мати клінічного значення, оскільки залишковий інсулін та дія інсуліну від попередньої дози, як правило, будуть невеликі у порівнянні з ефектом наступної дози інсуліну. Тому $AUC_{(0-T)}$, а не $AUC_{(0-t)}$ рекомендується як первинна фармакокінетична кінцева точка (див. «Кінцеві точки/статистичні аналізи» вище). Виробник відповідає за обґрунтування вибору популяції, що використовується, та чутливість досліджуваної моделі/досліджуваних умов для виявлення відповідних відмінностей, за їх наявності, у профілях ФК та ФД між досліджуваним та референтним препаратами.

Незважаючи на вищевказані обмеження та підвищену інтрасуб'єктивну варіабельність інсуліну довготривалої дії у порівнянні з інсуліном короткої дії, гіперінсулінемічний еуглікемічний клемп успішно використовувався для порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних профілів наразі схвалених препаратів інсуліну довготривалої дії.

4.1.5. Вимоги до різних препаратів, що містять один і той же активний інгредієнт

Якщо виробник подібного біологічного лікарського засобу розробляє різні препарати, наприклад короткої, середньої дії та двофазні препарати, що містять один і той же активний інгредієнт, фармакодинамічні дані для всіх цих препаратів не потрібні. Нижчезазначена програма досліджень буде прийнятною для демонстрації подібної ефективності таких препаратів інсуліну з відповідними референтними препаратами:

- 1) демонстрація подібних профілів ФК та ФД для розчинного інсуліну;
- 2) демонстрація подібних фармакокінетичних профілів інших препаратів інсуліну з їхніми відповідними референтними препаратами. Необхідно представити будь-які фармакодинамічні дані, зібрані під час фармакокінетичних досліджень.

4.2. Клінічна ефективність

Немає необхідності у проведенні спеціальних досліджень ефективності, оскільки кінцеві точки, що використовуються в таких дослідженнях, а це, як правило, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), не вважаються достатньо чутливими для виявлення потенційно клінічно значимих відмінностей між двома інсулінами.

4.3. Клінічна безпека

Загалом дослідження безпеки слід проводити з особливою увагою до імуногенності. Дослідження безпеки повинні включати достатню кількість

пацієнтів з ЦД 1-го типу. Якщо в дослідження включена змішана популяція, то необхідна стратифікація за типом діабету та попередньо існуючими антиінсуліновими антитілами. Прийнято вважати, що використання методу засліплення учасників дослідження малоімовірно, але принаймні антитіла проти препаратів повинні визначатися саме таким методом. Оскільки очікується раннє утворення антитіл до препаратів, проведення 6-місячного дослідження для порівняння частоти виникнення та титрів антитіл до досліджуваного та референтного препаратів, як правило, є достатнім. Немає необхідності посилювати/збільшувати дослідження для формальної демонстрації терапевтичної подібності щодо імуногенності. Однак очікується, що дослідження такого обсягу обґрунтовано виключить клінічно значиму підвищену імуногенність. Необхідно дослідити потенційний вплив антитіл до препарату у разі їх виявлення на глікемічний контроль, потребу в інсуліні та безпеку, особливо реакції місцевої та системної гіперчутливості.

Якщо протягом дослідження надається фоновий інсулін (наприклад схвалений прандіальний або базальний інсулін додатково до досліджуваного інсуліну), тип та схема прийому фонового інсуліну не повинні змінюватися протягом періоду оцінки. Якщо виробник подібного біологічного лікарського засобу розробляє різні препарати, наприклад короткої, середньої дії та двофазні препарати, що містять один і той самий активний інгредієнт, в дослідження безпеки слід включити препарати з найвищим очікуваним імуногенним потенціалом (самостійно або в комбінації з іншими препаратами). Якщо в складі препарату є допоміжні речовини, щодо яких відсутній або є дуже обмежений досвід застосування, необхідно розглянути його безпеку/імуногенність.

У деяких випадках можна відмовитися від дореєстраційних досліджень з безпеки, у т. ч. від оцінки імуногенності. Для цього повинні бути наявні такі передумови. По-перше, біоподібність між досліджуваним та референтним інсуліном може бути переконливо доведена на основі фізико-хімічної і функціональної характеристики та порівняння з використанням чутливих,

незалежних та сучасних аналітичних методів та на основі порівняння фармакокінетичного та фармакодинамічного профілів. Ці дані дадуть достатню впевненість у тому, що побічні реакції, пов'язані з надлишковим фармакологічним ефектом (наприклад гіпоглікемія), можуть передбачатися з подібною частотою. По-друге, профіль домішок та тип допоміжних речовин не дають підстав для занепокоєння. Відмова від дослідження з безпеки/імуногенності повинна бути завжди відповідно науково обґрунтована.

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАННЯ

Демонстрація біоподібності на основі фізико-хімічної та функціональної характеристики, фармакокінетичного та, за необхідності, фармакодинамічного профілю і відсутність питань з безпеки при підшкірному введенні препарату дадуть можливість екстраполяції даних на внутрішньовенне введення препарату, за необхідності, та на інші показання і популяції пацієнтів, що затверджені для референтного препарату.

ДОДАТОК И
(обов'язковий)

**ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОДІБНИХ
БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ
НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕПАРИНИ**

1. ВСТУП

Гепарин є високосульфатованим і гетерогенним представником глікозаміногліканової групи вуглеводів, що складається з різних дисахаридних одиниць. Найбільш поширена дисахаридна одиниця складається з 2-О-сульфатованої α -L-ідуронової кислоти та 6-О-сульфатованого, N-сульфатованого α -D-глюкозаміну, IdoA(2S)-GlcNS(6S). Ендогенний гепарин синтезується у гранулах мастоцитів і має найвищу щільність негативного заряду серед усіх відомих біологічних молекул.

Гепарин каталізує інгібування кількох серинових протеаз системи згортання плазми крові з допомогою антитромбіну. Для зв'язування гепарину з антитромбіном важливою є пентасахаридна послідовність, яка містить 3-О-сульфатований глюкозаміновий залишок. Після зв'язування з антитромбіном, інгібітором ферменту, гепарин викликає конформаційну зміну у молекулі антитромбіну, в результаті чого її активний центр стає відкритим для інгібування активованих факторів згортання крові. Крім того, гепарин діє як каталітична матриця, з якою зв'язуються інгібітор та активовані серинові протеази, такі як тромбін і активовані фактори IX та XI. Цей ефект суттєво залежить від кількості моносахаридів у молекулі гепарину. Молекули гепарину, які містять менше 18 моносахаридів, не каталізують інгібування тромбіну, але інактивують активований фактор X. Гепарин збільшує швидкість тромбін-антитромбінової реакції щонайменше у тисячу разів, в результаті чого утворюється стійкий комплекс 1:1 після руйнування сериновою протеазою специфічного пептидного зв'язку Arg-Ser у реакційному центрі антитромбіну. Крім того, інші дії, які не залежать від антитромбіну, сприяють антитромботичним ефектам гепарину. Такі механізми включають вивільнення ендотелієм судин інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI), основного природного інгібітора системи згортання, взаємодію з гепариновим кофактором II, інгібування прокоагулянтного ефекту лейкоцитів, стимулювання фібринолізу та вплив на ендотелій судин (опосередкований рецептором і незалежний від рецепторів).

Низькомолекулярні гепарини одержують з нефракціонованого гепарину із застосуванням різних хімічних процесів або процесів ферментативної деполімеризації. В результаті процесу деполімеризації низькомолекулярні гепарини переважно збагачуються молекулами, що містять менше 18 моносахаридних одиниць. Це зменшення розміру молекули пов'язано з втратою активності інгібування тромбіну та підвищеним інгібуванням активованого фактора згортання крові X порівняно зі стандартним гепарином.

Всі зареєстровані на даний час низькомолекулярні гепарини одержують зі слизової оболонки кишечника свиней. Неоднорідність цих низькомолекулярних гепаринів, що спостерігається, впливає з природи нефракціонованого гепарину та процесу деполімеризації (хімічна, ферментативна). Низькомолекулярні гепарини відрізняються за своїми фармакокінетичними / фармакодинамічними властивостями. Через труднощі, пов'язані з визначенням фізичних властивостей низькомолекулярних гепаринів, традиційні фармакокінетичні дослідження виконати неможливо. Натомість поглинання та виведення низькомолекулярних гепаринів досліджується із застосуванням фармакодинамічних випробувань, включаючи вимірювання активності проти активованих факторів згортання крові X та II. Всі оригінальні низькомолекулярні гепарини показані для лікування венозного тромбозу (лікування та профілактики венозної тромбоемболії), а деякі мають додаткові показання, пов'язані з артеріальним тромбозом, тобто гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда.

Найпоширенішими негативними проявами, пов'язаними із застосуванням препаратів на основі гепаринів, є кровотечі, тоді як найбільш серйозною є гепариніндукована тромбоцитопенія II типу, що рідко спостерігається і яка запускається індукцією антитіл, спрямованих проти неоантигенів комплексів тромбоцитарного фактора 4 та гепарину (HPF4). Зв'язування антитіл з комплексами тромбоцитарного фактора 4 та гепарину може активувати тромбоцити та призводити до утворення тромбогенних мікроагрегатів тромбоцитів. У пацієнтів із імуноопосередкованою

гепариніндукованою тромбоцитопенією існує ризик розвитку потенційно небезпечних для життя артеріальних та венозних тромбоемболічних ускладнень (гепариніндукованої тромбоцитопенії та тромбозу). Хоча ризик розвитку цих несприятливих реакцій здається меншим порівняно з нефракціонованим гепарином, необхідно регулярно стежити за кількістю тромбоцитів у всіх пацієнтів, які застосовують низькомолекулярні гепарини, та проводити аналізи на наявність антитіл до комплексів тромбоцитарного фактора 4 і гепарину тим пацієнтам, у яких під час лікування гепарином розвиваються тромбоцитопенія або тромбоемболічні ускладнення.

2. СПЕЦИФІЧНІ АСПЕКТИ ПОРІВНЯННЯ ЯКОСТІ

Інформація про біологічне джерело подібного біологічного низькомолекулярного гепарину повинна бути доступною так само, як і процес виробництва нефракціонованого гепарину, режиму його деполімеризації та відповідних умов процесу. Комплексна характеристика і порівняння подібних біологічних лікарських засобів та референтних препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів є істотними і повинні бути виконані з використанням сучасних методів. Відповідність вимогам Європейської фармакопеї (Ph.Eur.) вважається лише мінімальним стандартом. Порівняльний аналіз фізико-хімічних і біологічних ознак подібних біологічних та референтних препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів повинен демонструвати високу подібність щодо:

- молекулярно-масового розподілу та загального хімічного складу;
- вихідного матеріалу (тип та вид тканини) та режиму деполімеризації;
- дисахаридних будівельних блоків, профілів картування фрагментів та послідовності вибраних нефрагментованих олігосахаридів;
- біологічних та біохімічних аналізів.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку клінічної розробки повинні бути проведені доклінічні дослідження. Доклінічні дослідження повинні мати порівняльний характер і бути розроблені таким чином, щоб виявити розбіжності у дії подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату на основі низькомолекулярних гепаринів, а не просто оцінити власне їх дію. Обраний підхід повинен бути повністю підтверджений у огляді доклінічного дослідження.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro

Для порівняння зміни активності між подібним біологічним лікарським засобом і референтним препаратом на основі низькомолекулярних гепаринів необхідно отримати дані багатьох порівняльних біоаналізів (на основі найсучасніших відомостей про релевантні з клінічної точки зору фармакодинамічні ефекти низькомолекулярних гепаринів, включаючи принаймні оцінку анти-Ха факторної та анти-Па факторної активності. Для визначення активності повинні використовуватись стандартизовані дослідження за умови можливості їх використання (наприклад, дослідження відповідно до Європейської фармакопеї). Такі дані можуть бути отримані з біоаналізів, які представляються як частина досьє якості.

Дослідження in vivo

Якщо фізико-хімічна та біологічна характеристика подібних біологічних лікарських засобів та референтних препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів виконана із застосуванням чутливих сучасних методів і переконливо демонструють близьку подібність, дослідження *in vivo* не є необхідними як частина досліджень порівнянності.

В іншому випадку, у рамках досліджень *in vivo* потрібно проводити кількісне порівняння фармакодинамічної активності подібного біологічного

лікарського засобу та референтного препарату на основі низькомолекулярних гепаринів за таких умов:

- на відповідній фармакодинамічній моделі *in vivo* з урахуванням найсучасніших відомостей про релевантні з клінічної точки зору фармакодинамічні ефекти низькомолекулярних гепаринів; така модель повинна включати принаймні оцінку анти-Ха факторної та анти-Іа факторної активності та вивільнення інгібітора шляху тканинного фактора. та/або
- на відповідній моделі венозного або артеріального тромбозу у тварин, яка належним чином відображає очікувані клінічні ефекти низькомолекулярних гепаринів.

3.2. Токсикологічні дослідження

Як правило, окремі дослідження токсичності при повторному введенні не вимагаються. У конкретних випадках, наприклад, при введенні нових або менш добре вивчених допоміжних речовин необхідно розглянути необхідність проведення додаткових токсикологічних досліджень. Проведення токсикологічних досліджень тільки для оцінки неспецифічної токсичності не рекомендується. Домішки, такі як білки, повинні бути зведені до мінімуму відповідно до фармакопейних монографій, що є найкращою стратегією для мінімізації будь-якого пов'язаного з цим ризику.

Якщо імуногенність не оцінюється в клінічних випробуваннях, імуногенний потенціал подібного біологічного лікарського засобу та референтного препарату на основі низькомолекулярних гепаринів необхідно порівняти у відповідних доклінічних дослідженнях. Прогностичність досліджень на тваринах для оцінки імуногенності у людей зазвичай вважається низькою. Однак дослідження *in vitro* можуть бути використані для характеристики фізико-хімічних властивостей комплексів НРФ4. Наявні методи дозволяють визначити афінність зв'язування низькомолекулярних гепаринів з тромбоцитарним фактором 4, стехіометрію, заряд і розмір

отриманих комплексів, а також зміни, що виникають у вторинних структурних елементах (α -спіралі та β -листи) в білку F4. Ці характеристики комплексу HPF4 слід визначати як функцію концентрації та співвідношення низькомолекулярних гепаринів і PF4. Крім того, слід розглянути можливість вивчення здатності комплексів HPF4 зв'язуватися з раніше утвореними антитілами проти HPF4 та активувати тромбоцити за допомогою сироваток пацієнтів з гепарин індукованою тромбоцитопенією 2 типу (НІТ II). Придатність будь-якого використаного тесту повинна бути належним чином обґрунтована. Для того, щоб продемонструвати достатню чутливість цих аналізів, нефракціонований гепарин (який є більш імуногенним, ніж низькомолекулярний гепарин) може служити позитивним контролем. Дослідження щодо фармакології безпеки та репродуктивної токсичності не вимагаються для доклінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, що містять низькомолекулярні гепарини. Дослідження місцевої переносимості не вимагаються, якщо не використовуються допоміжні речовини, для яких немає або мало досвіду для передбаченого шляху введення. Якщо проводяться інші дослідження *in vivo*, місцеву переносимість можна оцінити як частину цих досліджень.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні/фармакодинамічні дослідження

Через неоднорідність низькомолекулярних гепаринів традиційні фармакокінетичні дослідження не можуть бути проведені. Натомість, необхідно порівняти фармакодинамічну активність, в першу чергу активність анти-Ха та анти-Па, між подібним біологічним лікарським засобом та референтним препаратом на основі низькомолекулярних гепаринів. Крім того, слід порівняти співвідношення анти-Ха факторної та анти-Па факторної активності, а також активність інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI). Ці фармакодинамічні властивості необхідно досліджувати в рамках рандомізованого, перехресного з двома періодами та переважно подвійно-

засліпленому дослідженні при одноразовому підшкірному введенні препаратів здоровим добровольцям. Оскільки підшкірне введення охоплює як поглинання, так і виведення низькомолекулярних гепаринів, додаткові фармакологічні дослідження для внутрішньовенного або внутрішньоартеріального застосування, якщо вони застосовуються, не вимагаються. Обрана доза повинна знаходитися в чутливій (крутій) частині кривої доза-відповідь. Межі еквівалентності мають бути заздалегідь визначені та обґрунтовані належним чином.

4.2. Клінічна ефективність

Основний доказ подібної ефективності буде отримано виходячи з подібності, яка продемонстрована у фізико-хімічних, функціональних та фармакодинамічних порівняннях. Отже, спеціальне порівняльне дослідження ефективності не вважається необхідним.

4.3. Клінічна безпека

Подібні біологічні лікарські засоби та референтні препарати на основі низькомолекулярних гепаринів повинні демонструвати переконливо схожі фізико-хімічні та функціональні характеристики та фармакодинамічні профілі. Згідно з цією передумовою, виникнення побічних реакцій (наприклад, кровотеча), можна очікувати з однаковою частотою. Якщо, крім того, профіль домішок та природа допоміжних речовин подібного біологічного лікарського засобу не створюють невизначеності щодо їх впливу на безпеку/імуногенність, дослідження з безпеки/імуногенності можуть бути не потрібними. У цьому випадку слід проводити подальше дослідження імуногенного потенціалу, як це запропоновано в розділі 3 (Доклінічні дослідження). В іншому випадку, порівняльні дані щодо безпеки/імуногенності у пацієнтів повинні бути отримані до початку реєстрації. У такому клінічному дослідженні оцінка імуногенності повинна включати визначення антитіл до НРФ4 та обов'язковий моніторинг кількості тромбоцитів для виявлення подій гепарин індукованої

тромбоцитопенії 2 типу (НІТ II). Крім того, серйозні кровотечі та клінічно значущі незначні кровотечі повинні бути ретельно оцінені та задокументовані. Необхідно використовувати послідовну та клінічно відповідну класифікацію кровотеч. Бажано, щоб розгляд випадків кровотеч здійснювався централізовано незалежною комісією експертів, які не мають інформації про призначене лікування (коди).

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАНЬ

Демонстрація біоподібності на основі фізико-хімічної та функціональної характеристики, фармакодинамічного профілю та, за необхідності, дослідженні безпеки/імуногенності, дасть можливість екстраполяції даних на інші шляхи введення та показання, що затверджені для референтного препарату, якщо це може бути застосовано та належним чином обґрунтовано.

ДОДАТОК
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. CHMP/437/04 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, 2014).
2. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання, 2014).
3. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, 2018» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини, 2018).
4. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006 «Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa, 2009» (Доклінічне та клінічне дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон альфа, 2009).
5. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev.1 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guideline on similar medicinal products containing somatropin, 2018» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять соматропін, 2018).
6. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 «Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating

- factor, 2006» (Додаток до Керівництва з подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій: доклінічні та клінічні питання. Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, 2006);
7. ЕМЕА/СНМР/ВМWP/118264/2007 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, 2016» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини, 2016).
 8. ЕМЕА/СНМР/ВМWP/32775/2005 Rev.1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну, 2015);
 9. ЕМА/СНМР/ВМWP/652000/2010 «Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta, 2013» (Керівництво з подібних біологічних лікарських засобів, які містять інтерферон бета, 2013).
 10. ЕМА/СНМР/ВМWP/671292/2010 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 2013» (Керівництво щодо доклінічного та клінічного дослідження подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон (р-лФСГ), 2013).
 11. Закон України «Про лікарські засоби».
 12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 19 січня 2010 року за № 53/17348.

13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
16. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів»/ Робоча група – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
17. ДСТУ 1.7-2015. – Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
18. ЕМЕА/P24143/2004 «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).
19. 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. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал посилення 311, 28.11.2001).
20. ЕМА/CHMP/BWP/247713/2012 Rev.1 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues, 2014» (Керівництво з подібних біологічних

лікарських засобів, що містять протеїни, які отримані шляхом біотехнологій, як діючі речовини: питання якості, 2014).

21. CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of biotechnological/biological products, 2005» (Порівнянність препаратів біотехнологічного/біологічного походження, 2005).
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council, of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Директива 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей).
23. CHMP/EWP/89249/2004 «Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins, 2007» (Керівництво щодо клінічного дослідження фармакокінетики терапевтичних білків, 2007).
24. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr «Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010» (Керівництво щодо дослідження біоеквівалентності, 2010).
25. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 «Guideline on bioanalytical method validation, 2011» (Керівництво щодо валідації біоаналітичного методу, 2011).
26. CPMP/ICH/364/96 (ICH Topic E10) «Note for guidance on choice of control group in clinical trials, 2001» (Примітка до Керівництва щодо вибору контрольної групи в клінічних випробуваннях, 2001).
27. CPMP/ICH/363/96 (ICH Topic E9) «Statistical principles for clinical trials – Note for guidance on statistical principles for clinical trials, 1998» (Статистичні принципи клінічних випробувань - Примітка до Керівництва із статистичних принципів клінічних випробувань, 1998).
28. CPMP/EWP/2158/99 «Guideline on the choice of the non-inferiority margin, 2005» (Керівництво щодо вибору межі не меншої ефективності, 2005).
29. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1 «Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, 2017»

- (Керівництво щодо оцінки імуногенності терапевтичних білків, отриманих за допомогою біотехнологій, 2017).
30. ЕМА/СНМР/ВМWP/86289/2010 «Guideline on Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, 2012» (Керівництво щодо оцінки імуногенності моноклональних антитіл, призначених для клінічного застосування in vivo, 2012).
 31. СРМР/ІСН/302/95 «Note for Guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 1998» (Примітка до Керівництва з доклінічної оцінки безпеки лікарських засобів біотехнологічного походження, 1998).
 32. СРМР/SWP/1042/99 «Note for guidance on repeated dose toxicity, 2000» (Примітка до Керівництва щодо проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів, 2000).
 33. СРМР/ІСН/384/95 «Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies, 1995» (Примітка до Керівництва з токсикокінетики: Керівництво щодо оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень, 1995).
 34. СРМР/SWP/2145/00 «Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products, 2001» (Примітка до Керівництва щодо проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів, 2001).
 35. СРМР/ІСН/286/95 (ІСН М3(R2)) «Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, 2009» (Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів, 2009).
 36. СРМР/EWP/561/98 Rev.1 «Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis, 2006» (Керівництво з лікарських засобів для лікування розсіяного склерозу, 2006).
 37. ЕМЕА/СНМР/ВWP/580136/2007 «Biologics Working Party Report to the СНМР Beta-interferons and neutralising antibodies (in multiple sclerosis),

2008» (Звіт робочої групи з біопрепаратів СНМР щодо інтерферонів бета та нейтралізуючих антитіл (при розсіяному склерозі), 2008).

Ключові слова: доклінічні дослідження, еритропоетин, клінічні випробування, низькомолекулярні гепарини, подібні біологічні лікарські засоби, рекомбінантний інтерферон альфа, рекомбінантний інтерферон бета, рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, рекомбінантний людський фолікулостимулюючий гормон, рекомбінантний людський інсулін, соматропін.