

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ В ЯКОСТІ АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ БІЛКИ,
ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОТЕХНОЛОГІЙ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2012

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

Схвалено на засіданні
Науково-експертної ради
ДП «Державний експертний
центр Міністерства охорони
здоров'я України»
(протокол № від)

**ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ В ЯКОСТІ АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ БІЛКИ,
ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОТЕХНОЛОГІЙ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2012

Укладачі:

Морозов А.М., Ніколаєва В.В., Распутняк С.С., Козлов М.І., Мальцева Я.В.

Рецензенти:

Тронько М.Д. – д.мед.н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України».

Бутенко Г.М. - д.мед.н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

Коваленко В.М. – д.б.н., проф. зав. відділу загальної токсикології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Старіков А.В. - д.мед.н., проф., зав. відділу трансфузіології та інтенсивної терапії ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України».

№п/п	ЗМІСТ	Сторінка
1.	Вступ	5
1.1.	Мета	5
1.2.	Обґрунтування	5
2.	Основні принципи	6
2.1.	Застосування концепції «біологічно подібних лікарських засобів»	6
2.2.	Вибір лікарського засобу порівняння	7
3.	Сфера дії	8
4.	Доклінічні дослідження	8
5.	Клінічні випробування	9
5.1.	Фармакокінетичні дослідження	10
5.2.	Фармакодинамічні дослідження	10
5.3.	Підтверджувальні фармакокінетичні/фармакодинамічні (ФК/ФД) дослідження	11
5.4.	Дослідження ефективності	11
6.	Імуногенність	12
7.	Перелік використаних джерел	14
	Додаток 1: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять низькомолекулярні гепарини»	16
	Додаток 2: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять рекомбінантні еритропоетини»	24
	Додаток 3: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський розчинний інсулін»	32
	Додаток 4: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять соматотропін»	37
	Додаток 5: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять рекомбінантний інтерферон-альфа»	42
	Додаток 6: «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор»	48

1. ВСТУП

1.1. Мета

Дані методичні рекомендації розроблені з метою деталізації загальноприйнятих вимог щодо особливостей проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібного лікарського засобу, який є подібним іншому препарату, що вже реалізується на ринку.

Ці методичні рекомендації укладені відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (124/96-ВР), «Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», затвердженого наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 53/17348 від 19.01.2010), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 1010/17026 від 29.10.2009), «Настанови Лікарські засоби. Належна лабораторна практика СТ-Н МОЗУ : 2008», затвердженої наказом МОЗ України від 16.02.2009 №95, вимог Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС з поправками, «Guideline on similar biological medicinal products» (CHMP/437/04/) та «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005), «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMA/CHMP/BMWP/118264/2007)», «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision) (EMA/CHMP/BMWP/301636/2008)», «Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005)», «Guidance on similar medicinal products containing somatropin (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005)», «Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006)», «Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005)».

1.2. Обґрунтування

Виробник може прийняти рішення про розробку нового біологічного лікарського засобу, який, як стверджується, є подібним (біологічно подібним лікарським засобом) з точки зору якості, безпечності та ефективності лікарському засобу порівняння.

Біологічно подібні лікарські засоби виробляють та контролюють відповідно до їх власної програми розробки. Необхідно провести відповідне дослідження порівняння для демонстрації того, що біологічно подібний та лікарський засіб порівняння мають аналогічні характеристики з точки зору якості, безпечності та ефективності. Питання якості у зв'язку з демонстрацією

порівнянності біологічно подібних лікарських засобів, що містять рекомбінантні, отримані з ДНК білки, представлені у «Настанові стосовно біологічно подібних лікарських засобах, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій: питання якості» (ЕМЕА/СНМР/49348/05). Розроблені методичні рекомендації узагальнюють основні принципи та підходи для проведення досліджень порівняння безпечності та ефективності біологічно подібних лікарських засобів.

2. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ

2.1 Застосування концепції «біологічно подібних лікарських засобів»

Концепцію «біологічно подібного лікарського засобу» можна застосовувати по відношенню 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.

Зазвичай біологічні лікарські засоби піддаються характеристиці складніше, ніж хімічні лікарські засоби. Крім того, серед різних лікарських засобів існує спектр складності молекул (рекомбінантна ДНК, засоби, одержані з крові або плазми, імунологічні засоби, засоби для генної і клітинної терапії тощо). Також, параметри, такі як тривимірна структура, кількість кислотно-основних варіант або післятрансляційних модифікацій, таких як профіль гліколізування, можуть значною мірою змінитися внаслідок змін, які спочатку можуть вважатися «незначними» в процесі виробництва. Таким чином, профіль безпечності/ефективності цих лікарських засобів великою мірою залежить від стійкості і моніторингу аспектів якості.

Тому:

- Стандартний генеричний підхід (демонстрація біоеквівалентності з використанням лікарського засобу порівняння шляхом проведення відповідних досліджень біологічної доступності) зазвичай застосовується по відношенню 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 «біологічно подібного лікарського засобу», яка ґрунтується на проведенні порівняння.
- Здійснення порівняння з метою демонстрації подібності ймовірніше за все повинно застосовуватися до високоочищених лікарських засобів, яким можна дати повну характеристику (таких як деякі лікарські засоби, одержані за допомогою біотехнологій).
- Концепцію «біологічно подібний лікарський засіб» 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 таких, відносно яких накопичено невеликий клінічний і регуляторний досвід.

– Те, чи буде прийнятним застосування до лікарського засобу концепції «біологічно подібного лікарського засобу», залежить від сучасних аналітичних методів, застосовуваних виробничих процесів, а також клінічного і регуляторного досвіду.

– Біологічно подібний лікарський засіб, з огляду на дані стосовно якості, повинен задовольняти вимогам, викладеним в Модулі 3, як визначено в Частині I Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС з поправками, і технічним вимогам, викладеним в статтях Європейської Фармакопеї, а також будь-яким додатковим вимогам, встановленим у відповідних рекомендаціях Комітету СММР і ІСН.

– Вимоги стосовно демонстрації безпечності й ефективності біологічно подібних лікарських засобів повинні відповідати вимогам стосовно даних, викладеним у Частині I Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС з поправками.

– Слід відзначити, що за своїм визначенням біологічно подібні лікарські засоби не є генеричними лікарськими засобами, оскільки можна припускати існування незначних відмінностей між біологічно подібними лікарськими засобами, що виготовлені різними виробниками, і відмінностей від лікарських засобів порівняння, які можуть бути неочевидними до тих пір, поки не буде накопичено більше досвіду в їх застосуванні.

2.2. Вибір лікарського засобу порівняння

Обраний лікарський засіб порівняння повинен бути лікарським засобом, затвердженим для застосування у Європейському Союзі, на основі повного досьє, відповідно до положень Статті 8 Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС з поправками.

Під час розробки біологічно подібного лікарського засобу обраний лікарський засіб порівняння, встановлений на основі реєстраційного посвідчення, виданого на нього в ЄС, повинен використовуватися протягом всього часу виконання програми порівняння у дослідженнях на предмет якості, безпечності і ефективності, щоб забезпечити одержання пов'язаних з цим даних і висновків.

Активна субстанція в біологічно подібних лікарських засобах повинна бути подібною до активної субстанції в лікарському засобі порівняння з огляду на молекулярну і біологічну структуру. Наприклад, інформація про лікарський засіб, що містить інтерферон альфа-2а, виготовлений компанією Х, яка заявляє про нього як про засіб, біологічно подібний іншому біологічному лікарському засобу, повинна супроводжуватися посиланням на лікарський засіб порівняння, який містить інтерферон альфа-2а як активну субстанцію. Отже лікарський засіб, який містить інтерферон альфа-2b, не може вважатися лікарським засобом порівняння.

Лікарська форма, концентрація і спосіб застосування біологічно подібного лікарського засобу повинні співпадати з лікарською формою, концентрацією і способом застосування лікарського засобу порівняння. Якщо лікарська форма, концентрація або спосіб введення не співпадає, то в контексті проведення порівняння слід представити інші дані. Будь-які відмінності між біологічно подібним лікарським засобом і лікарським засобом порівняння повинні бути обґрунтовані відповідними дослідженнями в кожному окремому випадку.

3. СФЕРА ДІЇ

Ці методичні рекомендації встановлюють загальні принципи проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять рекомбінантні білки в якості активної(их) субстанції(й). Ці методичні рекомендації не стосуються питання порівняння у зв'язку зі змінами, запровадженими у процес виробництва певного препарату (тобто зміни у процесі розробки препарату та після отримання реєстраційного посвідчення).

Ці методичні рекомендації слід розглядати разом з усіма відповідними чинними та нормативно-правовими актами стосовно лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій.

4. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перш ніж розпочинати клінічні дослідження необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні носити порівняльний характер, і їхній дизайн має бути спрямований на встановлення відмінностей у відповіді організму на біологічно подібний лікарський засіб та лікарський засіб порівняння, а не лише на оцінку відповіді як такої.

Слід зазначити, що дизайн відповідної програми доклінічного дослідження вимагає чіткого розуміння характеристик препарату. Результати досліджень фізико-хімічних та біологічних властивостей слід аналізувати у контексті потенційного впливу на ефективність та безпечність. Слід брати до уваги відповідні керівні документи, зокрема, «Примітки до Настанови з доклінічної оцінки безпечності лікарських засобів біотехнологічного походження» (CPMP/ICH/302/95).

Необхідно постійно враховувати використання новітніх технологій (наприклад, варто скористатися методиками *in vitro*, як-от: оцінка зв'язування у режимі «реального часу»; а методики *in vivo* – впровадження техніки геномних/протеомних мікрочипів можуть у майбутньому забезпечити можливості для визначення найдрібніших змін у біологічній реакції на фармакологічно активні субстанції).

Можна розглянути наступний підхід, який слід адаптувати до відповідного лікарського засобу в індивідуальному порядку. Обраний підхід необхідно повністю обґрунтувати в огляді доклінічних досліджень.

Дослідження в умовах in vitro

Як правило, такі дослідження як вивчення рецепторне зв'язування або клітинні аналізи (більшість з яких, можливо, вже проведена під час біологічних досліджень з визначення якості) необхідні для встановлення порівнянності з точки зору реактивності та можливого(их) причинного(их) фактору(ів), якщо не вдається встановити порівнянність.

Дослідження в умовах in vivo

Дизайн досліджень на тваринах має забезпечувати максимум інформації та можливість порівняння біологічно подібного лікарського засобу, який планується вивчати під час клінічних досліджень та препарату порівняння. Такі дослідження проводять на відповідному виді з застосуванням сучасних технологій. Слід обміркувати можливість моніторингу низки кінцевих точок, якщо досліджувана модель це дозволяє, а саме:

- Фармакодинамічний ефект/активність у контексті клінічного застосування препарату.
- Дані доклінічного вивчення токсичності, визначена під час принаймні одного дослідження повторної дози, включаючи токсикокінетичні параметри. Токсикокінетичні параметри мають включати титри антитіл, перехресну реактивність та нейтралізуючу здатність. Тривалість досліджень має бути достатньою для встановлення відповідних відмінностей у токсичності та/або імунної відповіді між біологічно подібним лікарським засобом та лікарським засобом порівняння.
- У випадку виявлення конкретних проблем, що стосуються безпечності, їх необхідно розглянути, включивши до дослідження токсичності повторної дози відповідні спостереження (тобто спостереження місцевої переносимості).

Як правило, інші стандартні токсикологічні дослідження, наприклад, фармакологічні дослідження безпечності, дослідження репродуктивної токсичності, мутагенності та канцерогенності, непотрібні у випадку досліджень біологічно подібних лікарських засобів, якщо необхідність проведення цих досліджень не продиктована результатами досліджень повторних доз.

5. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Вимоги до проведення клінічних випробувань залежать від накопичених знань про біологічний лікарський засіб порівняння та заявлене(і) терапевтичне(і) показання. У відповідних випадках слід дотримуватися наявних інструкцій стосовно препарату / лікування захворювання.

Можливо, що процес виробництва оптимізуватимуть у період розробки лікарського засобу. Рекомендується формувати необхідні клінічні дані для вивчення порівнянності досліджуваного засобу, виготовленого за допомогою остаточно затвердженого виробничого процесу, і, отже, ці дані

відобразатимуть характеристики якості партій, призначених для комерційного застосування. Будь-яке відхилення від цієї рекомендації потребує обґрунтування та надання відповідних додаткових даних.

Вивчення клінічної порівняльності – це поетапний процес, який слід розпочинати з фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) досліджень, після чого доцільно провести клінічне(і) дослідження ефективності і безпеки або, у певних випадках, фармакокінетичні/фармакодинамічні (ФК/ФД) дослідження для демонстрації клінічної порівняльності.

5.1. Фармакокінетичні дослідження

Необхідним елементом вивчення порівняльності є порівняльні ФК дослідження, покликані продемонструвати клінічну порівняльність між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння у контексті ФК параметрів.

Дизайн порівняльних ФК досліджень необов'язково має повторювати стандартний дизайн дослідження для визначення «клінічної порівняльності» (CHMP/EWP/QWP/1401/98), оскільки подібність з точки зору абсорбції / біодоступності є не єдиним параметром, що представляє науково-дослідний інтерес. Насправді, слід дослідити відмінність препаратів за характеристиками виведення з організму, наприклад, за рівнем кліренсу та періодом напіввиведення.

Заявник має обґрунтувати вибір дизайну досліджень одноразової дози, досліджень стабільного стану або повторного визначення ФК параметрів. Звичайний перехресний дизайн не є прийнятним для терапевтичних білків з тривалим періодом напіввиведення, наприклад, для терапевтичних антитіл та пегільованих білків, або для білків, у випадку застосування яких можливе утворення антитіл до препарату. Діапазон прийнятних значень для висновку про клінічну порівняльність за будь-яким фармакокінетичним параметром слід визначати спираючись на клінічний досвід, враховуючи всю наявну інформацію про ефективність та безпеку препарату порівняння та досліджуваного лікарського засобу. Отже, критерії, які застосовують у стандартних клінічних дослідженнях порівняльності, розроблених для пероральних засобів, отриманих хімічним шляхом, можуть виявитися недоцільними, і необхідно визначити ліміти клінічної порівняльності та обґрунтувати їх до проведення дослідження.

5.2. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинамічні (ФД) маркери слід підбирати з огляду на їх доцільність у контексті демонстрації терапевтичної ефективності препарату. Фармакодинамічний ефект досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння слід порівнювати у популяції, де якнайкраще можна спостерігати можливі відмінності. Дизайн та тривалість досліджень потребують обґрунтування. Комбіновані ФК/ФД дослідження можуть забезпечити корисну

інформацію про взаємозв'язок впливу препарату та його ефекту. Обрана доза має бути у гострій частині кривої залежності дози та відповіді. Можливо, доцільно провести дослідження більше, аніж одного рівня дозування.

5.3. Підтверджувальні фармакокінетичні/фармакодинамічні (ФК/ФД) дослідження

Як правило, для демонстрування клінічної порівняльності необхідні порівняльні клінічні дослідження. Однак у певних випадках порівняльні ФК/ФД дослідження між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння можуть бути достатніми для демонстрації клінічної порівняльності, якщо при цьому виконані усі зазначені нижче умови:

- ФК препарату порівняння добре охарактеризована.
- Накопичено достатньо знань про фармакодинамічні властивості препарату порівняння, у т.ч. зв'язування з рецептором(ами)-мішенню(ями) та притаманна йому активність. Іноді механізм дії біологічного препарату буде специфічним для певного захворювання.
- Взаємозв'язок доза / вплив препарату та відповідь / ефективність препарату порівняння (терапевтична крива «концентрація – відповідь») достатньо охарактеризовані.
- Хоча б один ФД маркер прийнятий як сурогатний маркер ефективності, а взаємозв'язок доза / вплив препарату і цього сурогатного маркеру добре відомим. ФД маркер можна вважати сурогатним маркером ефективності, якщо зміни цього маркеру на фоні терапії можуть пояснити зміни клінічних наслідків загалом. Наприклад, абсолютне число нейтрофілів для оцінки гранулоцитарного колонієутворюючого фактору (Г-КУФ) та раннє зменшення вірусного навантаження при хронічному гепатиті С для оцінки ефекту альфа-інтерферонів. Вибір сурогатного маркеру для ФК/ФД досліджень потребує ретельного обґрунтування.

При використанні ФК/ФД досліджень для демонстрації порівняльності біологічних лікарських засобів слід ретельно досліджувати відповідний діапазон дозування для демонстрації чутливості аналізу (див. рекомендації ІСН, Розділ E10).

Необхідно апіорі встановити та обґрунтувати ліміти визначення клінічної порівняльності ФК та ФД параметрів.

5.4. Дослідження ефективності

Як правило, для демонстрації клінічної порівняльності між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння необхідні порівняльні клінічні дослідження. Ліміти клінічної порівняльності слід встановити завчасно та обґрунтувати, спираючись насамперед на клінічні міркування. Для усіх видів дизайну досліджень клінічної порівняльності необхідно забезпечити чутливість аналізу (див. рекомендації ІСН, Розділ E10).

У випадку недоцільності застосування дизайну дослідження клінічної порівнянності слід вивчити можливість застосування інших видів дизайну досліджень та обговорити їх використання з компетентними органами.

6. ІМУНОГЕННІСТЬ

Фактори, що впливають на імуногенність

У багатьох випадках застосування білків та пептидів утворюються клінічно значущі антитіла до препарату. Імунна відповідь на терапевтичні білки є різною при застосуванні різних препаратів, оскільки на імуногенний потенціал впливає багато чинників, наприклад, природа активної субстанції, домішки, пов'язані з препаратом та процесом його виробництва, допоміжні речовини та стабільність препарату, спосіб застосування, режим дозування та цільова популяція пацієнтів. Фактори, пов'язані з пацієнтами, можуть носити генетичний характер, наприклад, непереносимість нормального ендогенного білку, або мати набутий характер, наприклад, імуносупресія внаслідок захворювання чи застосування супутньої терапії. Спостерігають значну індивідуальну варіативність імунної відповіді з огляду на різні класи антитіл, спорідненість та специфічність. Отже, слід зібрати дані серед достатньої кількості пацієнтів для охарактеризування варіативності імунної відповіді.

Наслідки імунної відповіді

Наслідки імуногенності можуть значною мірою варіювати і можуть не впливати на лікування, або бути серйозними і представляти загрозу для життя. Отже, питання імуногенності необхідно розглядати у процесі розробки та затвердження біофармацевтичних препаратів. Імунна відповідь на препарат може серйозно впливати на його клінічну безпечність та ефективність. Хоча лише нейтралізуючі антитіла безпосередньо впливають на фармакодинамічний ефект, будь-які антитіла, задіяні у процесі зв'язування, також впливають на фармакокінетику. Отже, змінений ефект препарату внаслідок утворення антитіл до нього може ставати елементом фармакокінетичних, фармакологічних змін та змінювати безпечність препарату. Утворення антитіл може викликати збільшення чи зменшення кліренсу терапевтичного білку, хоча найчастіше спостерігають перший ефект.

Принципи оцінки імуногенності

Необхідно завжди досліджувати імуногенність біологічно подібного лікарського засобу. Як правило, імунну відповідь у людини неможливо прогнозувати за даними досліджень на тваринах. Оцінка імуногенності потребує оптимальної стратегії дослідження антитіл, охарактеризування виявленої імунної відповіді та оцінки взаємозв'язку антитіл та фармакокінетики чи фармакодинаміки у контексті усіх аспектів клінічної безпечності та ефективності. Важливо розглянути ризик імуногенності окремо для різних терапевтичних показань.

Дослідження

Заявник має представити обґрунтування запропонованої стратегії дослідження антитіл. Дослідження імуногенності слід проводити з застосуванням сучасних методів та аналізів, які забезпечують відповідну специфічність та чутливість. Скринінгові аналізи мають бути перевірені. Вони мають бути достатньо чутливими для виявлення антитіл з низьким титром та низьким ступенем спорідненості. Необхідно провести аналіз нейтралізуючих антитіл для подальшого охарактеризування антитіл, виявлених при скринінгових дослідженнях. По можливості слід застосовувати стандартні методи та міжнародні стандарти. Слід враховувати можливий вплив циркулюючого антигену на аналіз антитіл. Необхідно обґрунтовувати періодичність та час взяття проб для аналізу антитіл.

Враховуючи непередбачуваність виникнення та частоти випадків імуногенності потрібні результати тривалого моніторингу антитіл з певними наперед визначеними інтервалами контролю. До держреєстрації необхідно представити дані про подальше спостереження упродовж одного року у випадку постійного застосування препарату.

Заявник має розглянути можливість обробки антитілами відповідних домішок.

Оцінка клінічного значення виявленої імунної відповіді

У випадку виявлення різної імунної відповіді на фоні застосування інноваційного препарату необхідно провести додаткові аналізи для визначення характеристик антитіл та їхнього впливу на параметри клінічної безпечності, ефективності та фармакокінетики. Особливої уваги потребують ті препарати, при застосуванні яких існує вірогідність серйозного впливу імунної відповіді на ендogenous білок та його унікальну біологічну функцію. Аналіз антитіл слід розглядати як елемент усіх протоколів клінічних досліджень. Заявник має розглянути роль імуногенності у певних випадках, наприклад, у випадку підвищеної чутливості, інфузійних реакцій, автоімунітету та втрати ефективності. Спонсор має обговорити можливості забезпечення повідомлень про відповідні побічні явища, у т.ч. явища, пов'язані з втратою ефективності.

7. ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЕС з поправками.
2. Закон України «Про лікарські засоби» (124/96-ВР).
3. «Настанова Лікарські засоби. Належна лабораторна практика СТ-Н МОЗУ: 2008», затверджена наказом МОЗ України від 16.02.2009 №95.
4. «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», затверджений наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 53/17348 від 19.01.2010).
5. «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», затверджений наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 1010/17026 від 29.10.2009).
6. Примітки до Настанови з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів (CPMP/SWP/2145/00).
7. Примітки до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів(CPMP/SWP/1042/99).
8. Примітки до Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень (CPMP/ICH/384/95).
9. Примітки до Настанови з обробки даних відповідно до належної клінічної практики: визначення та стандарти екстрених повідомлень (CPMP/ICH/377/95).
10. Примітка/рекомендація Міжнародної конференції з гармонізації щодо планування заходів з фармакологічного нагляду (CPMP/ICH/5716/03).
11. Рекомендації ICH, Розділ S6 – Примітки до Настанови з доклінічної оцінки безпечності лікарських засобів біотехнологічного походження (CPMP/ICH/302/95).
12. Рекомендації ICH, Розділ E10 – Примітки до Настанови про вибір контрольної групи для клінічних досліджень (CPMP/ICH/364/96).
13. Рекомендації щодо біологічно подібних лікарських засобів, активною субстанцією яких є біотехнологічно одержані білки: вимоги до якості (EMA/CHMP/BWP/49348/2005).
14. Рекомендації з проведення клінічних досліджень лікарських засобів, які застосовуються для профілактики високого ризику розвитку венозної тромбоемболії під час і після операції (CPMP/EWP/707/98 Rev. 1).
15. Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за допомогою біотехнологій (CHMP/BMWP/14327/06).
16. Рекомендації керування із розробки систем управління ризиками для лікарських засобів, призначених для застосування у людини (EMA/CHMP 96286/2005).
17. Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за

- допомогою біотехнологій (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/14327/2006).
18. ICH M3(R2) Рекомендації з проведення доклінічного дослідження безпечності для здійснення клінічних випробувань на людях та оформлення реєстраційного свідоцтва для фармацевтичних засобів (СРМР/ІСН/286/95).
 19. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/32775/2005).
 20. Guidance on similar medicinal products containing somatropin (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/94528/2005).
 21. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/31329/2005).
 22. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/118264/2007).
 23. Guideline on similar biological medicinal products (СНМР/437/04/), так звана «КОМПЛЕКСНА НАСТАНОВА».
 24. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/42832/2005).
 25. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues (ЕМЕА/СНМР/4924/05).
 26. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (ЕМЕА/СРМР/42832/05).
 27. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision) (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/301636/2008).
 28. Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa (ЕМЕА/СНМР/ВМВР/102046/2006).

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕПАРИНИ**

Київ – 2012

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 густину негативного заряду серед усіх відомих біологічних молекул.

Гепарин, який застосовується для терапевтичних цілей, одержують зі свійських тварин, головним чином, зі слизової оболонки кишечника свиней.

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 сериною протеазою специфічного пептидного зв'язку Arg-Ser у реакційному центрі антитромбіну.

Крім того, гепарин передбачає численні типи плазматичної та клітинної взаємодії, але загалом, порівняно з антикоагулюючим впливом, клінічне значення цих типів взаємодії є сумнівним і недостатньо дослідженим.

Гепарин уводиться парентерально, оскільки при пероральному застосуванні він розпадається. Він уводиться шляхом внутрішньовенної, внутрішньоартеріальної або підшкірної ін'єкції, тоді як внутрішньом'язових ін'єкцій слід уникати через ризик виникнення гематом.

Низькомолекулярні гепарини одержують з нефракціонованого гепарину із застосуванням різних хімічних процесів або процесів ферментної деполімеризації. Таким чином, вихідний матеріал низькомолекулярних гепаринів має біологічне походження, і в процесі виробництва визначаються характеристики лікарської речовини.

Комплексність низькомолекулярного гепарину великою мірою зумовлена характером вихідного матеріалу (нефракціонованого гепарину,

отриманого зі слизової оболонки свиней або інших тваринних тканин), процесами екстрагування, фракціонування та виробництва.

Існує кілька сучасних методів визначення фізико-хімічних характеристик – виробів на основі низькомолекулярних гепаринів. Однак на даний час не з'ясовано, якою мірою різні полісахариди впливають на клінічні ефекти, пов'язані з ефективністю та безпечністю низькомолекулярних гепаринів.

Специфічні низькомолекулярні гепарини відрізняються від нефракціонованого гепарину та від інших низькомолекулярних гепаринів за своїми фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. У результаті процесу деполімеризації вони здебільшого збагачуються в молекулах, що містять менше 18 моносахаридних одиниць. Це зменшення розміру молекули пов'язано з утратою активності інгібування тромбіну порівняно зі стандартним гепарином та підвищеним інгібуванням активованого фактору згортання крові X.

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.

Існує кілька схвалених препаратів на основі низькомолекулярних гепаринів, які відрізняються один від одного вихідним матеріалом, процесом виробництва, фармакокінетичними/фармакодинамічними властивостями та терапевтичними показаннями, включаючи лікування та профілактику тромбозу глибоких вен та запобігання ускладненням гострих коронарних синдромів (нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда з елевацією та без елевації сегмента ST).

Найпоширенішими негативними проявами, пов'язаними із застосуванням препаратів на основі гепаринів, є кровотечі, тоді, як найбільш серйозною є гепарин-індукована тромбоцитопенія II типу, яка спостерігається рідко. Цей опосередкований антитілами процес запускається індукцією антитіл, спрямованих проти неоантигенів комплексів тромбоцитарного фактора 4 і гепарину. Зв'язування антитіл до комплексів тромбоцитарного фактора 4 і гепарину може активувати тромбоцити та приводити до утворення тромбогенних мікроагрегатів тромбоцитів. У пацієнтів із тромбоцитопенією існує ризик розвитку артеріальних і венозних тромбоемболічних ускладнень (гепарин-індукованої 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, і 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.

Отже, неоднорідність низькомолекулярних гепаринів є дуже високою, механізм їх дії не з'ясований остаточно, і не існує певного підтвердження, чи є фармакодинамічні маркери показовими для клінічного результату. Таким чином, продемонструвати біоеквівалентність двох лікарських засобів на основі низькомолекулярних гепаринів можливо тільки в рамках проведення клінічного дослідження.

2. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

2.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro:

Для порівняння зміни активності між біологічно подібним лікарським засобом і препаратом порівняння 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-Іа 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:

У рамках досліджень *in vivo* повинне проводитись кількісне порівняння фармакодинамічної активності біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння на основі низькомолекулярних гепаринів за таких умов:

- у 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. Якщо можливо, така оцінка повинна виконуватись у рамках описаного дослідження токсичності препаратів при багаторазовому застосуванні;

та/або

- згідно з передбаченим(и) клінічним(и) показанням(и), на відповідній моделі венозного або артеріального тромбозу.

2.2. Токсикологічні дослідження

Необхідно отримати дані, принаймні, одного дослідження токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів у відповідного виду (наприклад, щурів). Тривалість дослідження має бути обрана виходячи з

очікуваної тривалості клінічного застосування, але не повинна бути меншою за 4 тижні. Дослідження повинне здійснюватися згідно з урахуванням вимог «Приміток до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (CPMP/SWP/1042/99). Особлива увага має приділятися визначенню впливу на згортання крові/гемостаз.

Оскільки через труднощі, пов'язані з визначенням фізичних властивостей низькомолекулярних гепаринів, традиційні токсикокінетичні дослідження не можуть бути проведені, вплив на піддослідних тварин має визначатися шляхом вимірювання відповідних фармакодинамічних маркерів (див. фармакодинамічні дослідження *in vivo*).

Дані щодо місцевої переносимості у, принаймні, одного виду тварин повинні бути представлені згідно з «Примітками до Настанови з доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (CPMP/SWP/2145/00). Якщо можливо, дослідження місцевої переносимості необхідно проводити в межах описаного дослідження токсичності препаратів при багаторазовому застосуванні. Дослідження фармакологічної безпечності, токсикологічного впливу на репродуктивну систему, мутагенності та канцерогенності не належать до стандартних вимог доклінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів на основі низькомолекулярних гепаринів.

3. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

3.1. Фармакокінетичні/фармакодинамічні дослідження

Через неоднорідність низькомолекулярних гепаринів традиційні фармакокінетичні дослідження не можуть бути проведені. Натомість характеристики поглинання та виведення низькомолекулярних гепаринів з організму повинні порівнюватися шляхом визначення фармакодинамічної активності (включаючи анти-Ха факторну та анти-Іа факторну активність) у якості сурогатних маркерів їх концентрації у системі кровообігу. Крім того, слід провести порівняння результатів інших фармакодинамічних досліджень, таких як дослідження активності інгібітора шляху тканинного фактору, а також співвідношення анти-Ха факторної та анти-Іа факторної активності. Оцінка зазначених фармакодинамічних параметрів дозволить отримати інформацію про властивості полісахариду.

Порівняння цих фармакокінетичних/фармакодинамічних властивостей біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння необхідно проводити в рамках рандомізованого, перехресного дослідження з двома періодами при одноразовому підшкірному введенні препаратів здоровим добровольцям. У разі, якщо препарат порівняння також застосовується для внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення, має бути проведено додаткове порівняльне дослідження при внутрішньовенному введенні препарату.

Вибрані дози мають належати до чутливої частини кривої залежності «доза-ефект» і бути в межах рекомендованих діапазонів доз для різних показань.

Межі подібності мають бути попередньо вказані й належним чином обґрунтовані.

3.2. Клінічна ефективність

Оскільки не було встановлено чіткої кореляції між сурогатними фармакодинамічними параметрами (анти-Ха факторної та анти-Па факторної активності) та клінічним результатом, біологічно подібний лікарський засіб на основі низькомолекулярних гепаринів повинен продемонструвати таку саму ефективність та безпечність, як і препарат порівняння, зареєстрований в Україні/схвалений у Європейському Союзі. Ця терапевтична подібність повинна бути продемонстрована принаймні в одному належно забезпеченому рандомізованому, подвійно сліпому клінічному випробуванні у паралельних групах. Теоретично це може бути здійснено в умовах профілактики венозної або артеріальної тромбоемболії або в умовах лікування венозної тромбоемболії. В усякому разі, необхідно обрати найбільш чутливу модель для виявлення можливих розбіжностей в ефективності між новим і препаратом порівняння на основі низькомолекулярних гепаринів.

Найчастіше венозна тромбоемболія хворих зустрічається у пацієнтів, яким проводились хірургічні втручання. Крім того, переважна більшість опублікованих випробувань проводились за участю пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії, яким проводились хірургічні втручання, особливо операції на стегні або коліні. Таким чином, інформація про вплив видів хірургічного втручання, тривалість досліджень і ризик розвитку кровотеч є найточнішою саме для цієї групи пацієнтів.

Таким чином, рекомендується продемонструвати ефективність профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з високим ризиком її розвитку, яким виконуються хірургічні втручання. Рекомендованою популяцією досліджуваних є пацієнти, яким виконується серйозна ортопедична операція, наприклад, операція на стегні. У цих клінічних умовах пацієнти з переломами стегна мають бути належним чином представлені у дослідженні, оскільки вони одночасно мають високий ризик розвитку тромбозу та періопераційної кровотечі. Дозування та введення повинні відповідати інструкції з медичного застосування/Європейським рекомендаціям з профілактики для препарату порівняння в пацієнтів, які потребують тривалої профілактики венозної тромбоемболії.

В умовах профілактики венозної тромбоемболії клінічно найбільш важливим показником є тромбоз проксимальних відділів глибоких вен, легенева емболія та смерть, викликана розвитком венозної тромбоемболії. Однак порівняльна ефективність та безпечність двох продуктів також може оцінюватися із застосуванням «сурогатного» комбінованого показника, який складається із загальної кількості випадків розвитку тромбоемболічних ускладнень (смерть, загальна кількість випадків розвитку тромбозу глибоких вен, легеневої емболії та смерті, спричиненої розвитком венозної тромбоемболії). Висновок щодо – випадків розвитку

венозної тромбоемболії повинен здійснюватися незалежною комісією експертів, які не матимуть інформацію про призначене лікування (коди).

Дослідження повинно проводитись з чітким дотриманням концепції подібності, причому межі подібності мають бути визначені заздалегідь і належним чином обґрунтовані, насамперед, на клінічній основі. Дослідження повинне продемонструвати терапевтичну рівноцінність за одним з двох вищезгаданих рекомендованих результатів.

Для оцінки результату необхідно застосовувати сучасні методи діагностичної візуалізації. Якщо тромбоз проксимальних відділів глибоких вен може бути діагностовано з високою точністю та чутливістю при застосуванні ультразвукової ехографії, то чітка оцінка тромбозу дистальних відділів глибоких вен можлива лише при застосуванні двосторонньої венографії. Таким чином, застосування даної діагностичної процедури є обов'язковим у рамках досліджень, у яких кількість випадків розвитку тромбозу глибоких вен є одним з показників ефективності лікування.

Найбільш релевантні компоненти основного показника ефективності (зокрема, кількість випадків розвитку тромбозу проксимальних відділів глибоких вен, легеневої емболії та смерті) повинні підтвердити подібність двох препаратів. Оцінка основного показника має здійснюватися під час виникнення симптомів, які вказують на розвиток венозної тромбоемболії, або за умови відсутності таких симптомів — наприкінці лікування. Загальне подальше спостереження повинно тривати щонайменше 60 днів для виявлення пізніх тромботичних ускладнень.

Слід дотримуватися принципів, викладених у всеохоплюючих рекомендаціях Комітету з контролю лікарських засобів, призначених для застосування у людини щодо біологічно подібних лікарських засобів (CHMP/BMWP/42832/2005).

3.3. Клінічна безпечність

Навіть якщо ефективність виявиться порівнянною, біологічно подібний лікарський засіб може відрізнитися за показниками безпечності. Перед реєстрацією необхідно отримати дані з безпечності у такої кількості пацієнтів, яка є достатньою для визначення негативних проявів, пов'язаних із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Слід ретельно порівнювати тип, частоту та тяжкість негативних проявів, пов'язаних із застосуванням біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння.

Зазвичай порівняльні дані безпечності, отримані в результаті випробування ефективності, є достатніми для забезпечення належної дореєстраційної бази даних щодо безпечності. Необхідно проводити ретельну оцінку та реєстрацію випадків розвитку сильних кровотеч та випадків розвитку незначних кровотеч, що мають значення з клінічної точки зору. Необхідно використовувати узгоджену та клінічно релевантну класифікацію кровотеч. Подібно до оцінки ефективності, розгляд випадків розвитку кровотеч повинен здійснюватися централізовано незалежною

комісією експертів, що не мають інформації про призначене лікування (коди), із застосуванням попередньо визначених обмежень.

З метою виявлення випадків розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії II типу імуноопосередкованого типу під час дослідження, пацієнтам, у яких відмічається тромбоцитопенія та (або) тромбоемболія, необхідно виконувати відповідні діагностичні процедури та аналізи для контролю кількості тромбоцитів.

Рекомендується проведення перевірки функції печінки.

4. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ПОКАЗАНЬ

Демонстрація порівнянної ефективності та безпечності у пацієнтів із високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії, яким виконувалась хірургічна операція, відповідно до рекомендованої процедури, може дозволяти екстраполяцію з іншими показаннями для препарату порівняння, якщо це належним чином обґрунтовано заявником.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ РЕКОМБІНАНТНІ ЕРИТРОПОЕТИНИ**

Київ – 2012

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 глікозилювання. Глікозилювання впливає на фармакокінетику і може впливати на ефективність та безпечність, включаючи імуногенність. Для визначення параметрів білка існують фізико-хімічні та біологічні методи.

Лікарські засоби, які містять епоетин, у даний час є показаними для станів 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 даний момент показань є однаковим, але дози, необхідні для досягнення потрібної відповіді, можуть значно відрізнятись, 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 відрізнятись 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 реєстрацією препаратів. Крім того, для певних груп пацієнтів може бути важливим імовірний вплив епоетину на ангіогенний та стимулюючий розвиток пухлин ефекти.

2. СФЕРА ДІЇ

У цих рекомендаціях викладено вимоги до проведення доклінічних та клінічних досліджень для лікарських засобів, які містять рекомбінантний

людський еритропоетин (епоетин) і заявляються як біологічно подібні до іншого, який вже присутній на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

До початку клінічної розробки повинні бути проведені доклінічні дослідження. Ці доклінічні дослідження повинні носити порівняльний характер і бути розроблені таким чином, щоб виявити розбіжності у фармакотоксикологічній дії біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння, а не просто оцінити власне їх дію. Обраний підхід повинен бути повністю підтверджений у огляді до клінічного дослідження.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro:

Для порівняння зміни активності між біологічно подібним лікарським засобом і препаратом порівняння необхідно отримати дані багатьох порівняльних біоаналізів (наприклад, дослідження зв'язування з рецептором, вивчення проліферації клітин), багато з яких можуть бути вже отримані з біоаналізів, пов'язаних з якістю.

Дослідження in vivo:

Повинно проводитися кількісне порівняння еритрогенних ефектів біологічно подібного лікарського засобу та препаратом порівняння у відповідному дослідженні на тваринах. Інформація про еритрогенну активність може бути отримана з описаного дослідження токсичності при багаторазовому застосуванні препарату або зі спеціально спланованого дослідження (наприклад, дослідження на мишах з нормоцитемією згідно з Європейською фармакопеею; дані можуть бути отримані з біоаналізів, пов'язаних з якістю).

3.2. Токсикологічні дослідження

Необхідно отримати дані принаймні одного дослідження токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів у відповідного виду тварин (наприклад, щурів).

Тривалість дослідження має складати принаймні 4 тижні. Дослідження має здійснюватися у відповідності з вимогами «Приміток до Настанови з доклінічної оцінки безпечності лікарських засобів біотехнологічного походження» (CPMP/ICH/302/95) та «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005)». Конкретні вказівки щодо планування та здійснення цього дослідження також можуть міститись у «Примітках до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (CPMP/SWP/1042/99). Відповідні токсикокінетичні вимірювання мають виконуватися («Примітки до Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень», CPMP/ICH/384/95) у межах дослідження токсичності при багатократному застосуванні препарату та включають визначення утворення антитіл («Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за допомогою біотехнологій» EMA/CHMP/BWP/14327/2006).

Дані щодо місцевої переносимості у принаймні одного виду тварин мають бути представлені згідно з «Примітками до Настанови з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (CPMP/SWP/2145/00). Якщо можливо, дослідження місцевої переносимості необхідно проводити в рамках описаного дослідження токсичності препаратів при багатократному застосуванні згідно з «Рекомендації з проведення доклінічного дослідження безпечності для здійснення клінічних випробувань на людях та оформлення реєстраційного свідоцтва для фармацевтичних засобів» (CPMP/ICH/286/95).

Дослідження фармакологічної безпечності, токсикологічного впливу на репродуктивну систему, мутагенності та канцерогенності не належать до стандартних вимог до проведення доклінічних випробувань біологічно подібних лікарських засобів, які містять епоетин як активну субстанцію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння 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 рівноцінності мають 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

Фармакодинаміка в оптимальному варіанті має оцінюватись 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 біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння повинна бути продемонстрована у належно забезпечених рандомізованих клінічних випробуваннях у паралельних групах. Оскільки фармакокінетика лікарського засобу при внутрішньовенному та підшкірному застосуванні зазвичай відрізняються, ефективність біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння має визначатися для

обох шляхів введення. Це може досягатися 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).

Підтверджувальне 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. Вона також залежить від чутливості 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 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. Спонсор може обрати якусь з 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» введення при внутрішньовенному введенні епоетину (наприклад, у групі пацієнтів, яким виконуватиметься гемодіаліз) має забезпечувати максимум інформації про біологічно подібний епоетин.

Дослідження фази корекції дози визначає динаміку реакції та дозування у фазі корекції анемії і є особливо прийнятним для визначення параметрів профілю безпечності, пов'язаного з фармакодинамікою біологічно подібного лікарського засобу. Воно має охоплювати пацієнтів, яким раніше не проводилось лікування, або пацієнтів, яким раніше проводилось лікування, після достатньо тривалого періоду без застосування епоетину і без переливання еритроцитів (наприклад, 3 місяці). У разі попереднього лікування стимуляторами еритропоезу тривалої дії (таким як пегілований 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 біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння, хоча досвід свідчить, що дослідження у фазі корекції також може бути достатньо селективним. План дослідження у фазі підтримання дози має мінімізувати початкову неоднорідність і зберігати ефект попереднього лікування. Для досліджуваних,

протягом фази стабілізації, має застосовуватися оптимально титрований препарат порівняння (стійкий рівень гемоглобіну у заданому діапазоні при незмінній дозі епоетину та режимі без переливання) протягом відповідного часу (зазвичай принаймні 3 місяці). Після цього суб'єкти рандомізовано мають переводитися на біологічно подібний лікарський засіб або препарат порівняння зі збереженням їхньої 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 має бути однаковим для обох груп лікування і повинен 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 рівню 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 мають 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 прийнятними для уникнення можливих ефектів перенесення від попереднього лікування і дозволяє 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, заявник має продемонструвати, що можливі розбіжності в ефективності були повністю зафіксовані.

Межі відповідності для обох первинних кінцевих точок мають бути попередньо вказані й належним чином обґрунтовані та мають бути основою для забезпечення 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.

b) Іншим способом демонстрації подібної ефективності для обох шляхів введення препаратів має 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 епоєтину у межах терапевтичного діапазону та зміни у показниках гемоглобіну як первинної фармакодинамічної кінцевої точки.

Оскільки порівняльні дані стосовно імуногенності завжди вимагаються при підшкірному застосуванні, якщо воно проводиться, то найбільш розумним підходом у цьому альтернативному сценарії має бути проведення клінічного випробування із застосуванням підшкірного введення епоєтину 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 або препарат порівняння в ідеалі протягом усіх 12 місяців для отримання 12-місячних порівняльних даних з імуногенності (див. розділ 4.3 нижче). У цей момент пацієнтів, які отримують препарат порівняння, необхідно перевести на лікування досліджуваним препаратом, і за всіма пацієнтами ведеться подальше спостереження, наприклад, протягом додаткових 6 місяців, для розширення бази даних щодо безпечності та імуногенності біологічно подібного лікарського засобу. Або ж, стосовно плану, досліджуваної групи та кінцевих точок клінічного випробування, застосовуються такі самі положення, як ті, що було викладено вище у підпункті а.

Демонстрація ефективності одного шляху введення.

Якщо передбачається застосування лише одного шляху введення, то має проводитись 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 підрозділі а).

Недостатність даних щодо іншого шляху введення має бути чітко відображена у стислій характеристиці лікарського засобу (SmPC).

4.4. Клінічна безпечність

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

Заявник має представити дані щодо імуногенності, зібрані протягом щонайменше 12 місяців до реєстрації препарату. Принципи оцінки імуногенності викладено у «Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за допомогою біотехнологій» (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006). За відсутності стандартизованих аналізів вимагаються супутні дані щодо імуногенності препарату порівняння для належного пояснення результатів. Порівняльна фаза в оптимальному варіанті

має охоплювати повний 12-місячний період оцінки. Для коротших порівняльних фаз заявник має представити надійний аргумент на підтвердження того, що це не призведе до невизначеності щодо імуногенного потенціалу біоеквівалентного епоетину.

Необхідним є застосування достовірного, високочутливого аналізу антитіл, який здатен 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 у вкрай рідких випадках, і їх виявлення становило б значну проблему безпечності 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 безпечності та суперечить передумові подібності.

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 має включати достатню кількість пацієнтів з нирковою анемією, які отримують підшкірні ін'єкції, за винятком випадків, коли підшкірне застосування препарату не передбачено в цій популяції.

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 безпечності при нирковій анемії допускає екстраполяцію з іншими показаннями для препарату порівняння при такому самому шляху введення.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ РЕКОМБІНАНТНИЙ ЛЮДСЬКИЙ РОЗЧИННИЙ
ІНСУЛІН**

Київ – 2012

1. ВСТУП

Людський інсулін для терапевтичного застосування представляє собою неглікозильований, зв'язаний дисульфідом гетеродимер 51 амінокислоти. Накопичено значний досвід виробництва інсуліну для терапевтичного застосування з джерел тваринного походження (у формі напівсинтетичного інсуліну) та за допомогою різноманітних рекомбінантних технологій. Існують фізико-хімічні та біологічні методи для визначення характеристик первинних, вторинних та третинних структур молекули рекомбінантного інсуліну, а також для визначення спорідненості його рецепторів та біологічної активності в умовах *in vitro* та *in vivo*. Чинні настанови з якості, «Рекомендації щодо біологічно подібних лікарських засобів, активною субстанцією яких є біотехнологічно одержані білки: вимоги до якості (ЕМЕА/СНМР/ВВР/49348/2005)», присвячені питанням порівнянності, містять інформацію про визначення характеристик та аналіз біологічно подібного лікарського засобу та відповідного препарату порівняння. У випадку рекомбінантного інсуліну людини слід приділяти увагу субстанціям/домішкам, пов'язаним з препаратом, та домішкам, пов'язаним з технологічним процесом, і, особливо, дезамідо-формам та іншим формам, які можна отримати у векторі експресії чи на етапах трансформацій, спрямованих на видалення С-пептиду та регенерацію тривимірної структури.

Ефекти інсуліну насамперед забезпечуються шляхом стимуляції інсулінового рецептору, проте інсулін також є слабким природним лігандом рецептору інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1).

Відомо, що ті ж самі рецептори задіяні у механізмі дії, що пов'язана із затвердженими на сьогоднішній день терапевтичними показаннями рекомбінантних інсулінів людини.

Часто виникають антитіла до рекомбінантного інсуліну людини, переважно, у формі перехресно реагуючих антитіл. Існують поодинокі повідомлення про те, що це явище має серйозні наслідки для ефективності або безпечності. Потенціал розвитку антитіл, специфічних до препарату/домішок, потребує оцінки. Рекомбінантний інсулін людини застосовують підшкірно або внутрішньовенно. Відомо про можливі фактори ризику для імунної відповіді пацієнтів.

2. СФЕРА ДІЇ

Ці рекомендації визначають доклінічні та клінічні вимоги до препаратів, які містять розчинний інсулін і, як стверджується, є біологічно подібними лікарського засобу, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перш ніж розпочинати клінічну розробку необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні носити порівняльний характер, і їхній дизайн має бути спрямований на встановлення відмінностей у відповіді на

біологічно подібний лікарський засіб та препарат порівняння, а не лише на оцінку відповіді як такої. Застосований підхід має бути повністю обґрунтованим у доклінічному аналізі.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження в умовах in vitro

Для оцінки будь-яких відмінностей у властивостях біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння необхідно провести такі порівняльні дослідження, як: біологічні дослідження спорідненості в умовах *in vitro*; дослідження зв'язування інсуліну та рецептору ІФР-1, а також дослідження властивої йому 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 застосовують для встановлення порівняльності, мають відповідну чутливість і здатні визначати найдрібніші відмінності, а експерименти спираються на достатню кількість розведень для формування кривої, що дозволяє встановити взаємозв'язок концентрація – відповідь.

Дослідження в умовах in vivo

Не очікується, що порівняльне(і) дослідження фармакодинамічних ефектів буде(будуть) достатньо чутливими для визначення відсутності подібності, яку не вдалося визначити під час досліджень *in vitro*. Як правило, таке(і) дослідження не потрібне(і) у процесі підтвердження порівняльності.

3.2. Токсикологічні дослідження

Слід представити дані, отримані при проведенні принаймні одного дослідження токсичності за повторного введення на відповідному виді тварин (наприклад, на щурах). Тривалість дослідження має становити щонайменше 4 тижні. Дослідження слід проводити відповідно до вимог «Примітка до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (СРМР/SWP/1042/99) та містити відповідні токсикокінетичні вимірювання, проведені відповідно до «Примітка до Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень» (СРМР/ІСН/384/95). У цьому зв'язку особливу увагу слід приділяти визначенню імунної відповіді.

Дані про місцеву переносимість принаймні для одного виду тварин слід надати відповідно до «Примітка до Настанови з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (СРМР/SWP/2145/00). Якщо доцільно, визначення місцевої переносимості можна проводити в рамках вищевказаного дослідження токсичності за повторного введення.

Для рекомбінантних інсулінів людини, які розроблені як подібні лікарські засоби, не потрібно проводити інші стандартні токсикологічні дослідження.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Відповідні фармакокінетичні властивості біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння слід визначати під час проведення перехресного дослідження однократної дози при її підшкірному застосуванні. Комплексні порівняльні дані слід представити як залежність часу та концентрації (площа під кривою (AUC) як основна кінцева точка, а C_{\max} , T_{\max} та $T_{1/2}$ – як другорядні кінцеві точки). Бажано проводити дослідження за участю пацієнтів з діабетом I типу. Слід враховувати фактори, які впливають на ФК варіативність, наприклад, дозу інсуліну та місце ін'єкції / товщину підшкірного жиру.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Клінічна активність інсулінового препарату визначається характеристиками гіпоглікемічної відповіді у контексті час – ефект, що включає визначення елементів фармакодинаміки та фармакокінетики. Фармакодинамічні дані відіграють переважну роль у визначенні порівняльності аналогічного рекомбінантного інсуліну людини. Для визначення цих характеристик підходить подвійне сліпе, перехресне дослідження з метою фіксації станів гіперінсулінемічної еуглікемії. Слід представити дані про порівняльність у контексті швидкості інфузії глюкози та концентрацій інсуліну у сироватці. Вибір популяції дослідження та тривалість дослідження необхідно обґрунтувати.

Рівні глюкози у плазмі слід визначати в рамках ФК дослідження після підшкірного застосування.

4.3. Дослідження клінічної ефективності

Якщо на підставі ФК та ФД даних можна зробити висновок про клінічну порівняльність, непотрібно проводити дослідження ефективності на основі проміжних та клінічних перемінних.

4.4. Клінічна безпечність

Імуногенність

Питання безпечності біологічно подібного рекомбінантного інсуліну людини насамперед пов'язані з його імуногенним потенціалом. Питання імуногенності можна визначити лише шляхом проведення клінічних досліджень відповідної тривалості, тобто щонайменше 12 місяців при підшкірному застосуванні препарату. Порівняльна фаза цього дослідження має тривати щонайменше 6 місяців і має завершитися до затвердження препарату. Дані, зібрані по завершенні 12 місяців, можна представити в рамках зобов'язань після реєстрації препарату. Основним способом визначення наслідків має стати частота випадків формування антитіл до досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння.

Плани цих досліджень мають враховувати:

- обґрунтування популяції дослідження із зазначенням даних про попереднє застосування інсуліну;
- визначення понять, які застосовуються у попередньо визначеному аналізі даних імуногенності у контексті ефектів на клінічні результати (глікемічний контроль, вимоги до доз інсуліну, місцеві та системні алергічні реакції).

Місцеві реакції

Якщо при проведенні вищевказаних неклінічних і нетривалих клінічних досліджень виникають будь-які питання, необхідно провести додаткову оцінку місцевої переносимості до випуску препарату на ринок. Інакше ці реакції потребують моніторингу та документування в рамках досліджень імуногенності.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ СОМАТРОПІН**

Київ – 2012

1. ВСТУП

Основний біологічно активний гормону росту людини представляє 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 рекомбінантною технологією, використовуючи E. coli, клітини ссавців або дріжджові клітини як систему експресії. Структура і біологічна активність соматропіна 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 володіє потужним анаболічним, ліполітичним та анти-інсуліновим ефектами. Ефекти гормону росту впливають як напряму (наприклад, на адіпоцити і гепатоцити) і опосередковано через стимуляцію інсуліноподібного фактору росту (головним чином IGF-1). Лікарські засоби, що містять соматропін, на теперішній час 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, в той час як дорослі можуть бути більш чутливими для деяких побічних ефектів. Були описані антитіла до соматропіна, включаючи, 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.

2. СФЕРА ДІЇ

Ці рекомендації визначають доклінічні (фармако-токсикологічна оцінка) та клінічні вимоги (фармакокінетичні, фармакодинамічні дослідження, дослідження ефективності і безпеки) до препаратів, що містять соматропін і, як стверджується, є біологічно подібними препарату, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перед початком клінічної розробки, слід провести доклінічні дослідження. Ці випробування мають бути порівняльного характеру і розроблені для визначення відмінностей у фармако-токсикологічній відповіді між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння, а не просто оцінку відповіді як такої.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro:

Для того щоб оцінити будь-які зміни в реактивності між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння, повинні бути надані дані ряду порівняльних досліджень (наприклад, рецептор-

зв'язуючі дослідження, аналізи проліферації клітин), частина з яких вже можуть бути доступні з досліджень щодо якості.

Дослідження in vivo:

Відповідна *in vivo* модель гризунів (наприклад, аналіз збільшення ваги та / або аналіз зростання гомілки у незрілих гіпофізектомованих щурів) повинна бути використана для кількісного порівняння фармакодинамічної дії біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння.

3.2. Токсикологічні дослідження

Принаймні слід надати дані одного дослідження токсичності за умов повторного введення для відповідних видів тварин (наприклад, щури). Тривалість дослідження повинна бути не менше 4 тижнів. Дослідження має проводитися згідно до вимог "Примітка до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів" (CPMP/SWP/1042/99) і включати в себе відповідні токсикокінетичні вимірювання відповідно до "Примітка до Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень" (CPMP/ICH/384/95). У цьому контексті особлива увага повинна бути приділена визначенню імунних відповідей.

Дані щодо місцевої переносимості, принаймні для одного виду тварин, повинні бути надані відповідно до "Примітки до Настанови з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів" (CPMP/SWP/2145/00). Якщо можливо, дослідження місцевої переносимості може бути виконане в рамках описаного дослідження токсичності за повторних введенень.

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсичності, мутагенності і канцерогенності не є обов'язковими вимогами для доклінічного тивчення біологічно подібних лікарських засобів, що містять гормон росту в якості активної субстанції.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Відповідні фармакокінетичні властивості біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння, повинні бути визначені в перехресному дослідженні за однократного підшкірного введення. Здорові добровольці вважаються придатними, але слід прийняти до уваги супресію ендогенного гормону, наприклад, аналогом соматостатину. Первинний фармакокінетичний параметр – AUC (площа під кривою), вторинні параметри – C_{max} і $T_{1/2}$. Межі порівняльності повинні бути визначені апріорно і належним чином обґрунтовані.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинаміку бажано оцінювати як частину порівняльного фармакокінетичного дослідження.

Обрана доза повинна бути в лінійній висхідній частині кривої доза-реакція (відповідь). Інсуліно-подібний фактор росту - кращий фармакодинамічний маркер активності соматропіна і рекомендується для використання у порівняльних фармакодинамічних дослідженнях. Крім того,

можуть бути використані інші маркери, такі як білок-3, що зв'язує інсуліно-подібний фактор росту. З іншого боку, через відсутність чіткого взаємозв'язку між сироватковими рівнями інсуліно-подібного фактору росту та зростанням відповіді, інсуліно-подібний фактор росту не є придатним сурогатним маркером ефективності соматропіну в клінічних випробуваннях.

4.3. Клінічна ефективність

Ефективність клінічної порівняльності між біологічно подібним лікарським засобом та препаратом порівняння має бути продемонстрована як мінімум в одному, достатньо обгрунтованому, рандомізованому, з паралельними групами клінічному випробуванні. Клінічні випробування повинні бути подвійними сліпими, щоб уникнути упередженості. Якщо це неможливо, принаймні особа, що виконує вимірювання зросту не повинна мати доступу до лікування пацієнтів в рамках дослідження.

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

Неліковані діти з дефіцитом гормону росту рекомендуються як цільова група популяції у дослідженні, будучи чутливою і відомою моделлю. Суб'єкти дослідження повинні бути препубертатного періоду 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 ретельно балансувалися для вихідних характеристик, так як це буде впливати на чутливість і точність кінцевих точок.

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

Під час порівняльної фази дослідження, зріст має вимірюватися принаймні 3 рази кожному суб'єкту по графіку, а результати усереднюються для аналізу. Обов'язково 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 мінливість.

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

4.4. Клінічна безпечність

Даних по пацієнтам з досліджень з ефективності, як правило, достатньо, щоб забезпечити адекватну базу даних з безпеки перед реєстрацією ЛЗ.

Заявник повинен надати порівняльні дані імуногенності за 12 місяців пацієнтів, які брали участь у дослідженні (ях) ефективності із вибіркою 3-місячних інтервалів і тестуванням, використовуючи валідований аналіз адекватної специфічності і чутливості.

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

5. РОЗШИРЕННЯ ПОКАЗАНЬ

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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН-АЛЬФА**

Київ – 2012

1. ВСТУП

Людський інтерферон-альфа 2а або 2в - це добре відомі й охарактеризовані білки, що складаються з 165 амінокислот. Неглікозильований білок має молекулярну вагу приблизно 19.240 D. Він містить два дисульфідних містка, один - між залишками цистеїна 1 і 98, і інший - між залишками цистеїна 29 і 138. Послідовність містить потенційні ділянки O-глікозиляції. Для характеристики білків доступні фізико-хімічні й біологічні методи.

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

Доза й схема лікування, необхідні для досягнення бажаної відповіді значно варіюються між різними терапевтичними показаннями.

Інтерферон альфа звичайно застосовується підшкірно, хоча він також може вводитися в/м і в/в. Лікування інтерфероном-альфа 2а або 2в пов'язане з різноманітними побічними реакціями, такими як грипоподібний стан, утома й міалгія. Крім того, інтерферон-альфа пов'язаний із психіатричними, гематологічними й нирковими побічними ефектами.

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

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

2. СФЕРА ДІЇ

Ці рекомендації визначають принципи доклінічних та клінічних досліджень лікарських засобів, що містять рекомбінантний інтерферон-альфа, як стверджується, є біологічно подібним препаратом, що вже реалізується на ринку.

3. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

3.1. Фармакодинамічні дослідження

Дослідження in vitro:

Для порівняння відмінностей у біологічній активності біологічно подібного лікарського засобу і препарату порівняння можна надати дані ряду порівняльних біологічних проб (напр., дослідження зв'язування рецепторів, антивірусні ефекти в клітинній культурі, антипроліферативний ефект на клітинні лінії пухлини людини), багато з яких можуть уже бути наявними 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 не корелюються добре 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 біологічно подібного лікарського засобу й препарату порівняння з використанням:

- відповідної фармакодинамічної моделі на тваринах (оцінки ефектів на фармакодинамічні маркери, таких як, наприклад, активність сироваткового 2',5'-олігоаденілата). При 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 «золотого» хом'яка). Тривалість дослідження повинна бути, принаймні, 4 тижня.

Дослідження необхідно проводити відповідно до вимог «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», затверджений наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 (zareestrovaniy у Міністерстві юстиції України за № 53/17348 від 19.01.2010), «Примітки до Настанови з доклінічної оцінки безпечності лікарських засобів біотехнологічного походження» (CPMP/ICH/302/95) і «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005)».

Особливе керівництво з дизайну й проведення цього дослідження можна також знайти в «Примітці до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (CPMP/SWP/1042/99). Відповідні токсикокінетичні виміри варто проводити («Примітка до

Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень», СРМР/ІСН/384/95) у межах дослідження дози для повторного введення, воно повинне включати визначення утворення антитіл («Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за допомогою біотехнологій», ЕМЕА/СНМР/ВМВР/14327/2006).

Відповідно до «Примітки до Настави з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (СРМР/СВР/2145/00) варто надати дані про місцеву переносимість, принаймні, для одного виду тварин. При необхідності, тестування на місцеву переносимість можна проводити в межах описаного дослідження токсичності дози для повторного введення.

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсикології, мутагенності й канцерогенності не є рутинними вимогами для доклінічного тестування біологічно подібних лікарських засобів, що містять рекомбінантний людський інтерферон-альфа як активну субстанцію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості біологічно подібного лікарського засобу й препарату порівняння можна порівняти в перехресних дослідженнях однократної дози при підшкірному та внутрішньовенному введенні здоровим добровольцям. Первинним фармакокінетичним параметром, що рекомендується, є АUC (площа під кривою), а вторинними параметрами є Смакс (максимальна концентрація в крові) і T1/2 (напіврозпад) або Cl/F (кліренс/биодоступність).

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

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Існує ряд ФД маркерів, таких як активність $\beta 2$ мікроглобуліну, неоптерину й 2', 5'-олигоаденілат синтетази, які важливі для взаємодії між інтерфероном-альфа й імунною системою. Обрані дози повинні перебувати в лінійній спадній частині кривої доза-відповідь. Коли відносне значення цих ефектів у різних терапевтичних показаннях невідомо, всебічна порівняльна оцінка таких маркерів після введення продукту, що тестується, та препаратом порівняння могло б надати придатні/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 препаратом порівняння. Її можна проводити у хворих із хронічним гепатитом С, яким не проводили лікування, що відображено в показанні до застосування продукту порівняння. Іншу (-і) популяцію (-і) пацієнта можна досліджувати залежно від бажаних показань (див. розділ *Екстраполяція доказу*).

4.3.2. Дизайн та тривалість дослідження

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

Доза, шлях і спосіб введення повинна бути такими самими, як і для препарату порівняння. Інтерферон-альфа варто призначати разом з діючим стандартом лікуванням хронічного гепатиту С и згідно інструкції з медичного призначення ЛЗ.

Дизайн дослідження повинен бути таким, щоб аналіз первинної ефективності (первинний аналіз ефективності) проводився на 12-му тижні для всіх пацієнтів, що беруть участь. Краща гомогенна популяція (один єдиний генотип вірусу гепатиту С). Однак, якщо обрано змішану популяцію, її треба 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 (гепатиту С) до кількісної ПЛР (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 тижня після завершення лікування); зміна біохімічних показників печінки, включаючи рівні трансамінази й захворюваність.

4.4. Клінічна безпечність

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 включити відхилення від норми лабораторних показників для імуноопосередкованих порушень. Профіль безпеки повинен бути подібним до профілю безпеки препаратів порівняння 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 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/42832/2005») і «Рекомендації з оцінки імуногенності терапевтичних білків, одержаних за допомогою біотехнологій» (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). Антитіла, якщо присутні, повинні бути додатково оцінені, напр., на нейтралізуючу здатність і результируючий

потенціал до впливу на ефективність γ -IFN-alfa. Крім того, варто розглянути будь-який потенціал до нейтралізації ефекту ендogenous (-x) інтерферону (-v) (тобто, розвиток аутоімунітету). Будь-який вплив імуногенності варто уважно оцінити в осіб, які:

- не відповідають на лікування;
- перестають відповідати під час первинного лікування;
- проявляють непередбачені побічні реакції або відомі імуноопосередковані явища.

5. ЕКСТРАПОЛЯЦІЯ ДОКАЗІВ

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

Якщо досліджують показання, коли невідомо, що механізм дії буде таким самим, таку екстраполяцію варто відповідно обґрунтувати.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ТА КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО ПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЯКІ МІСТЯТЬ РЕКОМБІНАНТНИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ
КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИЙ ФАКТОР**

Київ – 2012

1. ВСТУП

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

Ефекти гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору 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 фактору, 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 фактору опосередковуються за допомогою класу рецепторів з однаковою афінністю.

Антитіла до рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору, що продукуються в *E.coli* та у цей час знаходяться на ринку, виникають нечасто. Не описано, що вони викликають значні наслідки для ефективності або безпеки. Рекombінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор вводиться підшкірно або внутрішньовенно. Можливі фактори ризику імунної відповіді, що пов'язані з пацієнтом, невідомі.

2. СФЕРА ДІЇ

У цих рекомендаціях викладені загальні вимоги з 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 сплановані для виявлення відмінностей фармако-токсикологічної відповіді у біологічно подібного лікарського засобу й препарату порівняння, а не для оцінки самої відповіді. Прийнятий підхід вимагає повного обґрунтування в доклінічному огляді.

3.1. Фармакодинамічні дослідження

In vitro дослідження:

На рівні рецептора слід продемонструвати порівнянність досліджуваного (що тестується) й лікарського засобу порівняння 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, і що експерименти ґрунтуються на достатній кількості розведень для однієї кривої, щоб повністю охарактеризувати зв'язок концентрація-відповідь.

In vivo дослідження:

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

3.2. Токсикологічні дослідження

Слід надати дані, принаймні, одного дослідження дози для разового введення. Тривалість дослідження повинна бути принаймні 28 днів. Дослідження слід проводити відповідно до вимог «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України за № 1010/17026 від 29.10.2009), «Примітки до Настанови з проведення досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні препаратів» (СРМР/SWP/1042/99), воно повинне включати (і) фармакодинамічні виміри й (ii) відповідні токсикокінетичні виміри відповідно до «Примітки до Настанови з токсикокінетики: Рекомендації з оцінки системного впливу при проведенні токсикологічних досліджень» (СРМР/ІСН/384/95). У цьому контексті особливу увагу слід приділити дослідженню імунних відповідей на лікарські засоби.

Відповідно до «Примітки до Настанови з проведення доклінічних досліджень місцевої переносимості лікарських засобів» (СРМР/SWP/2145/00) слід надати дані про місцеву переносимість, принаймні, для одного виду тварин. При необхідності, дослідження місцевої переносимості можна проводити в межах описаного дослідження токсичності дози для повторного введення.

Дослідження фармакології безпеки, репродуктивної токсикології, мутагенності й канцерогенності не є рутинними вимогами для доклінічного тестування біологічно подібних лікарських засобів, що містять рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, як активну субстанцію.

4. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

4.1. Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні властивості біологічно подібного лікарського засобу й препарату порівняння можна порівнювати в перехресних дослідженнях дози для одноразового введення за допомогою підшкірного та внутрішньовенного введення. Первинним фармакокінетичним (ФК) параметром є АUC (площа під кривою), а вторинними ФК параметрами є С_{макс} (максимальна концентрація в

крові) і T1/2 (напіврозпад). Для демонстрації подібності застосовні загальні принципи.

4.2. Фармакодинамічні дослідження

Абсолютний показник вмісту нейтрофілів (ANC) є основним/значимим фармакодинамічним маркером активності рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Фармакодинамічний ефект біологічно подібного лікарського засобу (що тестується) й препарату порівняння необхідно порівнювати за участю здорових добровольців. Обрані дози повинні перебувати в лінійній спадній частині кривої доза-відповідь. Можуть бути корисні дослідження при більш, ніж одному рівні дози. Показник вмісту CD34⁺ варто реєструвати як вторинну ФД 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 (PBPCs);
- для лікування серйозної вродженої, циклічної чи ідіопатичної нейтропенії;
- лікування стійкої нейтропенії у пацієнтів з прогресуючим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Дози, шляхи введення можуть варіювати при цих захворюваннях.

Рекомендованою клінічною моделлю для демонстрації порівнянності біологічно подібного лікарського засобу та препарату порівняння є профілактика серйозної нейтропенії після цитотоксичної хіміотерапії в однорідних 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. Спонсор повинен обґрунтувати порівнянність похибки для первинної змінної ефективності, тривалість серйозної нейтропенії (абсолютне число нейтрофілів (ANC) нижче $0.5 \times 10^9/\text{л}$). Частотність фебрильної нейтропенії, інфекцій та кумулятивної дози рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора є вторинними змінними. Основну увагу слід приділити першому циклу хіміотерапії.

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

Альтернативні моделі, включаючи фармакодинамічні дослідження у здорових добровольців, можуть розглядатися для демонстрації порівнянності,

якщо обґрунтовано. В таких випадках спонсор повинен знайти наукову рекомендацію щодо дизайну та тривалості дослідження, вибору доз, кінцевих точок ефективності/фармакодинаміки та меж порівняності.

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 хімотерапевтичного 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 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).