

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«4» июля 2023 года (протокол № 5)

Методические рекомендации
«Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых)
препаратов в странах ЕАЭС: низкомолекулярный гепарин»

Москва, 2023

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов,
цитокинов и других иммуномодуляторов
Центра экспертизы и контроля МИБП
доктор медицинских наук, профессор

Ж.И. Авдеева

Исполнители:

Начальник Управления экспертизы
противовирусных МИБП

Центра экспертизы и контроля МИБП
доктор медицинских наук

А.А. Солдатов

Начальник Управления экспертизы аллергенов,
цитокинов и других иммуномодуляторов

Центра экспертизы и контроля МИБП
доктор медицинских наук, профессор

В.Д. Мосягин

Заместитель начальника Управления экспертизы
аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов

Центра экспертизы и контроля МИБП
доктор медицинских наук, профессор

В.Б. Иванов

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	348
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	352
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	354
ВВЕДЕНИЕ	355
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	358
1 Область применения	358
2 Правовая основа.....	358
3 Результаты сравнительной оценки показателей качества.....	358
4 Доклинические исследования	359
4.1 Фармакодинамические исследования	359
4.2 Токсикологические исследования	360
5 Клинические исследования	361
5.1 Фармакокинетические/Фармакодинамические исследования	361
5.2 Клиническая эффективность.....	362
5.3 Клиническая безопасность	362
6 План фармаконадзора	363
7 Экстраполяция показаний	363
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	365

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие Методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), заявленных как биоподобные (биоаналогичные).

Основная цель Методических рекомендаций состоит в том, чтобы установить требования к оценке эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогичных) препаратов низкомолекулярных гепаринов, демонстрирующих подобие/сходство уже представленному на рынке оригинальному (референтному) препарату.

Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогичных) препаратов низкомолекулярных гепаринов основывается на результатах изучения характеристик препаратов, доклинических и клинических исследований.

В разделе «Качество» рассматриваются вопросы, касающиеся характеристик препаратов низкомолекулярных гепаринов. В разделе доклинических исследований рассматриваются требования к фармакотоксикологическим исследованиям, в разделе клинических исследований – требования к фармакокинетическим, фармакодинамическим и, при необходимости, исследованиям безопасности / иммуногенности. Также отражены вопросы, касающиеся аспектов фармаконадзора. Обсуждаются критерии экстраполяции клинических данных на другие показания, одобренные для оригинального (референтного) лекарственного препарата.

Основные положения Методических рекомендаций гармонизированы с требованиями Руководства ЕМА по доклиническим и клиническим этапам разработки биоподобных лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные гепарины (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1), в котором по умолчанию определялась

необходимость проведения сравнительных клинических исследований. Пересмотренное Руководство ЕМА фокусируется на необходимости доказательства биологического подобия/сходства препаратов на основе результатов проведенных углубленных исследований с использованием широкого спектра современных методов оценки физико-химических и функциональных характеристик препаратов, представления убедительных доказательств сопоставимости фармакодинамических профилей исследуемых препаратов. Кроме того, в доклинический раздел были внесены поправки, базирующиеся на внедрении подхода, основанного на оценке риска при проведении доклинических исследований.

Данные о клинической иммуногенности биоподобного (биоаналогичного) препарата до регистрации могут не потребоваться, если иммуногенный потенциал может быть адекватно охарактеризован путем использования соответствующих современных высоко чувствительных тестов *in vitro*.

Отклонение от положений Методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

Настоящие Методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), заявленных как биоподобные (биоаналогичные).

Основная цель Методических рекомендаций состоит в том, чтобы установить требования к оценке эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогичных) препаратов низкомолекулярных гепаринов, демонстрирующих подобие/сходство уже представленному на рынке оригинальному (референтному) препарату.

Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогичных) препаратов низкомолекулярных гепаринов основывается на результатах изучения характеристик препаратов, доклинических и клинических исследований.

В разделе «Качество» рассматриваются вопросы, касающиеся характеристик препаратов низкомолекулярных гепаринов. В разделе доклинических исследований рассматриваются требования к фармакотоксикологическим исследованиям, в разделе клинических исследований – требования к фармакокинетическим, фармакодинамическим и, при необходимости, исследованиям безопасности / иммуногенности. Также отражены вопросы, касающиеся аспектов фармаконадзора. Обсуждаются критерии экстраполяции клинических данных на другие показания, одобренные для оригинального (референтного) лекарственного препарата.

Основные положения Методических рекомендаций гармонизированы с требованиями Руководства ЕМА по доклиническим и клиническим этапам разработки биоподобных лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные гепарины (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1), в котором по умолчанию определялась необходимость проведения сравнительных клинических исследований. Пересмотренное Руководство ЕМА фокусируется на необходимости доказательства биологического подобия/сходства препаратов на основе результатов проведенных углубленных исследований с использованием широкого спектра современных методов оценки физико-химических и функциональных характеристик препаратов, представления убедительных доказательств сопоставимости фармакодинамических профилей исследуемых препаратов. Кроме того, в доклинический раздел были внесены поправки, базирующиеся на внедрении подхода, основанного на оценке риска при проведении доклинических исследований.

Данные о клинической иммуногенности биоподобного (биоаналогичного) препарата до регистрации могут не потребоваться, если иммуногенный потенциал может быть адекватно охарактеризован путем использования соответствующих современных высоко чувствительных тестов *in vitro*.

Отклонение от положений Методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) «Об обращении лекарственных средств».
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К. 2013. 328 с.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС. 2014. 172 с.
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К. 2013. 244 с.
- Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995. Annex 3.
- ICH S6(R1) guideline. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2011.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).
- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), EMA/CHMP/BWP/247713/2012.
- Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/429241/2013).
- Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006).
- ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03 - Final approval by CHMP on PHV).

– Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89).

– Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87).

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВТЭ	- венозная тромбоэмболия
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
НМГ	- низкомолекулярный гепарин
ПУР	- План управления рисками
Arg-Ser	- аргинин-серин
АТШ	- антитромбин
НИТ II	- гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа
НИТТ	- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз
HPF4	- комплекс, сформированного тромбоцитарным фактором 4 (PF4) и гепарином
FII	- фактор свертывания крови II
FIIa	- активированный фактор свертывания крови II
(F)II, FIIa	- тромбин
FIX	- фактор свертывания крови IX
FIXa	- активированный фактор свертывания крови IX (IXa)
FХа	- активированный фактор свертывания крови X (Ха)
FXI	- фактор свертывания крови XI
FXIa	- активированный фактор свертывания крови XI (XIa)
Ph.Eur.	- Европейская Фармакопея
PF4	- тромбоцитарный фактор 4
TFPI	- ингибитор пути тканевого фактора

ВВЕДЕНИЕ

Регистрационное досье на лекарственный препарат на основе нового низкомолекулярного гепарина (НМГ), заявляемого в качестве биоподобного (биоаналогичного) уже разрешенному для медицинского применения лекарственному препарату, должно содержать доказательства сходства/подобия рассматриваемого нового препарата зарегистрированному оригинальному (референтному) лекарственному препарату.

Гепарин является высокосульфатированным гетерогенным соединением, относящимся к семейству гликозаминогликановых углеводов, состоящих из различных дисахаридных единиц. Наиболее распространенные из них состоят из 2-О-сульфат α -L-идуроновой кислоты и 6-О-сульфата, N-сульфатина α -D-глюкозамина, IdoA(2S)-GlcNS (6S). Эндогенный гепарин синтезируется в гранулах тучных клеток (лаброцитов) и обладает самой высокой плотностью отрицательного заряда из всех известных биологических молекул.

Гепарин катализирует ингибирование нескольких сериновых протеаз плазматической системы свертывания крови посредством индукции антитромбина (АТIII). В процессе связывания гепарина с АТIII важную роль играет пентасахаридная последовательность, содержащая 3-О-сульфатированный глюкозаминный остаток. После связывания с ингибитором фермента АТIII гепарин вызывает конформационное изменение молекулы АТIII, что приводит к активации участка, ответственного за ингибирование активированных факторов свертывания. Кроме того, гепарин действует как каталитическая основа, на которой связываются ингибитор и активированные протеазы серина, такие как тромбин (фактор(F)II, FIIA), FIXa и FXIa. Этот эффект существенно зависит от количества моносахаридов и положения сульфатных групп в молекуле гепарина. Молекулы гепарина, содержащие менее 18 моносахаридов, не катализируют ингибирование тромбина, но все еще инактивируют действие фактора свертывания FXa. Гепарин увеличивает скорость реакции между тромбином и АТIII, как минимум в тысячу раз, что приводит к образованию стабильного комплекса 1:1 после того, как серин-протеаза атакует специфическую пептидную связь Arg-Ser (аргинин-серин) в реактивном участке молекулы АТIII. Кроме того, другие действия, которые не зависят от АТIII, способствуют антитромботическим эффектам гепарина. Такие

механизмы включают высвобождение сосудистым эндотелием ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), основного природного ингибитора системы свертывания крови, взаимодействие с гепариновым кофактором II, ингибирование прокоагулянтных эффектов лейкоцитов, стимулирование фибринолиза и воздействие на эндотелий сосудов (опосредованное рецептором и независимое от рецептора).

Низкомолекулярные гепарины получают из нефракционированного гепарина путем химической или ферментативной деполимеризации. В результате процесса деполимеризации НМГ в основном обогащаются молекулами, содержащими менее 18 моносахаридных единиц. Это уменьшение размера молекул связано с потерей ингибирующей активности тромбина и увеличением ингибирования фактора свертывания FXa по сравнению с нефракционированным гепарином.

Все зарегистрированные в настоящее время НМГ получены из слизистой оболочки кишечника свиньи. Наблюдаемая неоднородность этих НМГ обусловлена природой нефракционированного гепарина и процессом деполимеризации (химической, ферментативной).

Препараты НМГ различаются по своим фармакокинетическим/фармакодинамическим свойствам. Из-за сложностей физического выявления НМГ обычные фармакокинетические исследования не могут быть выполнены. Вместо этого всасывание/поглощение и выведение НМГ изучаются с помощью фармакодинамических тестов, наиболее важными из которых являются определение анти-FXa и анти-FIIa активности.

Все зарегистрированные препараты НМГ имеют показания для лечения тромбоза глубоких вен (лечение и профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ)), а некоторые из препаратов имеют дополнительные показания, связанные с артериальным тромбозом, например, острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением гепаринов, являются кровотечения, в то время как наиболее серьезной нежелательной реакцией является редко наблюдаемая гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (НIT II). Указанная реакция вызвана индукцией антител, направленных против неоантигенов комплекса (HPF4), сформированного

тромбоцитарным фактором 4 (PF4) и гепарином. Образование комплексов антитело-HPF4 может активировать тромбоциты и приводить к выработке тромбогенных микроагрегатов тромбоцитов. Пациенты, у которых развивается иммуноопосредованная гепарин-индуцированная тромбоцитопения, подвергаются риску развития потенциально опасных для жизни артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений (гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз, HITT). Несмотря на то, что риск развития этих нежелательных реакций кажется более низким по сравнению с результатами применения нефракционированного гепарина, необходимо регулярно контролировать содержание тромбоцитов у всех пациентов, принимающих LMWH, а также проводить анализы на наличие антител против комплексов PF4-гепарин (комплексов HPF4-антител) у пациентов с развившейся тромбоцитопенией или тромбоэмболическими осложнениями на фоне лечения гепарином.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Область применения

В Руководстве по биоподобным (биоаналогичным) лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества белки биотехнологического происхождения: вопросы доклинических и клинических исследований («Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза») изложены общие требования для демонстрации сходства/подобия двух биологических препаратов в отношении их безопасности и эффективности.

Данные Методические рекомендации по конкретным препаратам являются дополнением к вышеуказанному Руководству и отражают современное представление на применение рекомендаций этого Руководства для демонстрации сходства/подобия двух рекомбинантных лекарственных средств, содержащих низкомолекулярные гепарины.

2 Правовая основа

Методические рекомендации следует рассматривать в сочетании с Руководством «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза» и другими соответствующими руководствами Союза.

3 Результаты сравнительной оценки показателей качества

Должна быть представлена информация о биологическом источнике получения биоподобного (биоаналогичного) препарата низкомолекулярного гепарина, а также сведения о процессе производства нефракционированного гепарина, способе его деполимеризации и соответствующих условиях технологического процесса производства. Всесторонняя характеристика и результаты сравнительных исследований биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов НМГ имеют важное значение и должны быть выполнены с использованием современных аналитических методов исследования.

Сравнительный анализ физико-химических и биологических свойств биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов низкомолекулярных гепаринов должен продемонстрировать высокую степень подобия/сходства в отношении следующих параметров:

- распределение молекулярной массы и общий химический состав (химическая гетерогенность молекулы) препаратов;
- исходный материал (тип и вид ткани) и способ деполимеризации;
- связывание дисахаридных последовательностей, профили картирования фрагментов и последовательности выбранных нефрагментированных олигосахаридов;
- показатели биологических и биохимических анализов.

4 Доклинические исследования

Перед началом клинических исследований должны быть проведены доклинические исследования. Доклинические исследования должны носить сравнительный характер и быть направлены на выявление различий в реакции между биоподобным (биоаналогичным) и оригинальным (референтным) препаратами низкомолекулярных гепаринов, а не просто на оценку реакции на препарат, как таковой.

Принятый подход должен быть полностью обоснован в обзоре доклинических исследований.

4.1 Фармакодинамические исследования

Исследования in vitro

Для сравнения фармакодинамической активности биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов НМГ должны быть предоставлены данные нескольких сравнительных биологических анализов (основанных на современных знаниях о клинически значимых фармакодинамических эффектах НМГ, включающих, по крайней мере, оценку активности анти- FХа и анти- FIIa активности). Для определения активности следует использовать стандартизированные методы (например, в соответствии с Европейской Фармакопеей (Ph.Eur.)). Такие данные уже могут быть получены при

проведении биологических анализов, проведенных в рамках оценки качества препаратов.

Исследования *in vivo*

Если физико-химические и биологические характеристики биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов НМГ оценены при выполнении исследований с использованием чувствительных современных методов и убедительно продемонстрирована высокая степень подобия / сходства, исследования *in vivo* в рамках проверки сопоставимости препаратов не требуются.

В противном случае фармакодинамическую активность биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов НМГ следует сравнить количественно, для этого должны быть использованы:

– подходящая фармакодинамическая модель *in vivo*, сформированная с учетом самых современных знаний о клинически значимых фармакодинамических эффектах НМГ, которая включает, по крайней мере, оценку анти-FXa и анти-FIIa активности и высвобождения ингибитора пути тканевого фактора,

и/или

– может быть использована подходящая модель венозного или артериального тромбоза у животных, которая надлежащим образом отражает предполагаемые клинические эффекты НМГ.

4.2 Токсикологические исследования

Как правило, отдельные исследования токсичности при введении повторных доз препаратов не требуются.

В особых случаях, например, когда в состав препарата вводятся новые или менее изученные вспомогательные вещества, возникает необходимость в проведении дополнительных токсикологических исследований.

Проведение исследований токсичности только для оценки неспецифической токсичности не рекомендуется. Содержание примесей, таких как белки, должно быть сведено к минимуму в соответствии с фармакопейными монографиями, что является наилучшей стратегией для минимизации любого связанного с этим риска.

Если иммуногенность не оценивается в клиническом исследовании, иммуногенный потенциал биоподобного (биоаналогичного) и оригинального

(референтного) препаратов НМГ необходимо оценить при проведении соответствующих сравнительных неклинических тестов. Прогностическая значимость результатов исследований на животных для оценки иммуногенности у людей обычно считается низкой. Однако тесты *in vitro* могут быть использованы для характеристики физико-химических свойств комплексов НРФ4. Адекватные информативные методы позволяют определять степень аффинности связывания НМГ с РF4, стехиометрию (определение количественного соотношения между массами), заряд и размер образующихся комплексов, а также изменения элементов вторичной структуры (α -спиралей и β -складчатой структуры) в белке РF4. Эти характеристики комплекса НРФ4 должны определяться как функция концентрации и соотношения НМГ и РF4. Кроме того, следует рассмотреть возможность изучения способности комплексов НРФ4 связываться с ранее сформированными антителами против НРФ4 и активировать тромбоциты с помощью сывороток от пациентов с НИТ II.

Пригодность любого применяемого метода анализа должна быть надлежащим образом обоснована. Чтобы продемонстрировать достаточную чувствительность используемых методов, нефракционированный гепарин (который более иммуногенен, чем НМГ) может служить положительным контролем.

Исследования фармакологической безопасности и токсического влияния на репродуктивную систему при доклиническом исследовании биоподобного (биоаналогичного) препарата, содержащего НМГ, не требуются. Исследования местной переносимости также не требуются, если только в состав препарата не вводятся вспомогательные вещества, для которых отсутствует или имеется малый опыт при предполагаемом способе введения препарата. Если проводятся другие исследования *in vivo*, местная переносимость может быть оценена в рамках этих исследований.

5 Клинические исследования

5.1 Фармакокинетические/Фармакодинамические исследования

Из-за гетерогенности препаратов НМГ обычные фармакокинетические исследования не могут быть выполнены. Вместо этого следует сравнить фармакодинамическую активность (всасывание и выведение) путем определения

наиболее важных показателей активности анти-FXa и анти-FIIA (как суррогатных маркеров концентрации НМГ в крови), исследуя биоподобный (биоаналогичный) и оригинальный (референтный) препараты НМГ. Кроме того, следует сравнить соотношение анти-FXa и анти-FIIA активности, а также активность ингибитора пути тканевого фактора (TFPI).

Эти фармакодинамические свойства биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов должны быть исследованы в рамках проведения рандомизированного, предпочтительно двойного перекрестного, слепого исследования с однократным подкожным введением препарата здоровым добровольцам.

Поскольку подкожное введение охватывает как абсорбцию, так и выведение НМГ, дополнительные фармакологические исследования для внутривенного или внутриартериального применения, если это применимо, не требуются. Выбранная доза должна находиться в линейной части кривой зависимости ответа от дозы.

Пределы эквивалентности должны быть определены и надлежащим образом обоснованы заранее.

5.2 Клиническая эффективность

Основные доказательства аналогичной эффективности должны быть получены на основании установления подобия/сходства, продемонстрированного результатами физико-химических, функциональных и фармакодинамических сравнительных исследований. Поэтому специальное исследование сравнительной эффективности не считается необходимым.

5.3 Клиническая безопасность

Биоподобный (биоаналогичный) и оригинальный (референтный) препараты НМГ должны демонстрировать убедительное подобие/сходство физико-химических и функциональных характеристик и фармакодинамические профили. Исходя из данного положения, побочные эффекты, связанные с проявлением превышения фармакологических эффектов (например, кровотечение), можно ожидать с аналогичной частотой. Кроме того, если профиль примесей и природа вспомогательных веществ биоподобного (биоаналогичного) препарата не вызывают сомнений в отношении их влияния на безопасность/иммуногенность, исследование безопасности/иммуногенности может не потребоваться. В этом

случае следует провести дальнейшее изучение иммуногенного потенциала препарата, как это предлагается в разделе 4 (Доклинические исследования). В противном случае данные о сравнительной безопасности/иммуногенности препаратов должны быть получены при исследовании пациентов до регистрации. При проведении такого клинического исследования оценка иммуногенности должна включать определение антител к комплексу НРF4 и обязательный мониторинг количественного содержания тромбоцитов для выявления возможности развития НИТ II. Кроме того, обширные кровотечения и клинически значимые необширные кровотечения подлежат тщательной оценке и документальной регистрации. Следует использовать логичную, последовательную и клинически значимую классификацию кровотечений. Предпочтительно, чтобы рассмотрение случаев кровотечения проводилось комитетом независимых экспертов централизованно путем слепого отбора.

6 План фармаконадзора

В рамках процедуры регистрации биоподобного (биоаналогичного) препарата заявитель должен представить план управления рисками (ПУР) в соответствии с действующим законодательством Союза и руководящими принципами фармаконадзора. ПУР биоподобного (биоаналогичного) препарата должен учитывать выявленные и потенциальные риски, связанные с использованием оригинального (референтного) препарата, и то, как эти проблемы безопасности будут решаться в ходе последующих пострегистрационных мероприятий. Мониторинг редких серьезных нежелательных реакций, которые, как известно, связаны с применением препаратов НМГ, таких как гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (НИТ II, НИТТ), а также анафилактоидные и анафилактические реакции, должны быть специально рассмотрены в ПУР.

7 Экстраполяция показаний

Демонстрация биологического подобия/сходства, основанная на результатах оценки физико-химических и функциональных характеристик, фармакодинамических профилей и, при необходимости, исследований безопасности/иммуногенности, позволит экстраполировать на другие пути

введения и показания, утвержденные для зарегистрированного оригинального (референтного) лекарственного препарата, если это применимо и надлежащим образом обосновано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном документе приведены сведения, касающиеся доклинических и клинических исследований, выполняемых в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации, проводимых с целью доказательства подобия/сходства вновь разработанного лекарственного препарата низкомолекулярного гепарина, ранее зарегистрированному оригинальному препарату, относительно его эффективности и безопасности.

Доказательство подобия/сходства лекарственных препаратов базируется на результатах сравнительного анализа физико-химических характеристик и биологических свойств биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов с использованием широкого спектра современных аналитических методик.

Доклинические исследования, также, как и исследования фармакодинамических параметров должны носить сравнительный характер и быть направлены на выявление различий между биоподобным (биоаналогичным) и оригинальным (референтным) препаратами низкомолекулярных гепаринов, а не просто на оценку реакции на препарат, как таковой. Как правило, специальные исследования сравнительной эффективности препаратов не являются необходимыми. Основные доказательства аналогичной эффективности базируются на результатах установления подобия/сходства препаратов при проведении исследований по сравнительной оценке качественных характеристик и фармакодинамических исследований.

Также могут не потребоваться специальные исследования безопасности/иммуногенности, если отсутствуют сомнения о влиянии профиля примесей и природы вспомогательных веществ биоподобного (биоаналогичного) препарата на его безопасность/иммуногенности. В ином случае должны быть проведены исследования *in vivo* с использованием соответствующих моделей венозного или артериального тромбоза у животных с определением суррогатных маркеров и высвобождения ингибитора пути тканевого фактора.

В клинике специальные исследования иммуногенного потенциала биоподобного (биоаналогичного) препарата до регистрации могут не потребоваться при условии его оценки с использованием достаточно широкого

спектра современных методов, воспроизводимых *in vitro*. В ином случае данные о сравнительной безопасности/иммуногенности препаратов должны быть получены при исследовании пациентов до регистрации; при этом должны быть определены антител к комплексу HPF4 и обязательный мониторинг количественного содержания тромбоцитов; тщательной оценке и документальной регистрации подлежат случаи развившего как обширного, так и клинически значимых необширных кровотечений.

При регистрации биоподобного (биоаналогичного) препарата экстраполяция пути введения и показания, утвержденные для оригинального (референтного) препарата, возможна при условии обоснованного доказательства подобия/сходства физико-химических характеристик, функциональных свойств, параметров фармакодинамики, а также профиля безопасности, прежде всего связанного с проявлениями иммуногенности препаратов.

Изложенные в Методических рекомендациях основные положения гармонизированы с требованиями обновленного Руководства ЕМА по доклиническим и клиническим исследованиям биоподобных лекарственных препаратов, содержащих низкомолекулярные гепарины (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1).