

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: эритропоэтин»

Москва, 2023

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Главный эксперт Управления экспертизы
противовирусных МИБП
Центра экспертизы и контроля МИБП
кандидат биологических наук

А.К. Яковлев

Исполнители:

Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов,
цитокинов и других иммуномодуляторов

Центра экспертизы и контроля МИБП
доктор медицинских наук, профессор

Ж.И. Авдеева

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

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	371
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	373
ВВЕДЕНИЕ	374
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	376
1 Область применения	376
2 Правовая основа.....	376
3 Основные указания.....	376
3.1 Доклинические исследования	376
3.2 Клинические исследования	377
4 План фармаконадзора	385
5 Экстраполяция результатов исследований на другие показания	385
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	386

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78);
- Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87);
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89);
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К. 2013. 244 с.;
- 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.;
- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) «Об обращении лекарственных средств»;
- Directive 2001/83/EC, as amended;
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended;
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04);
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CPMP/42832/05);
- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99);
- Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies (CPMP/ICH/384/95);
- Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00);
- ICH M3(R2) “Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals” (CPMP/ICH/286/95);

- Note for Guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95);
- Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP 96286/2005);
- Note for Guidance on Good Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95);
- ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03 - Final approval by CHMP on PHV);
- Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006);
- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1)

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

в/в	- внутривенно
п/к	- подкожно
ПККА	- парциальная красноклеточная аплазия
AUC	- фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
C1/F	- общий клиренс без учёта абсолютной биодоступности
C _{max}	- максимальная концентрация вещества (лекарственного препарата) в крови
ЕМА	- Европейское агентство по лекарственным средствам
<i>in vitro</i>	- выполнение эксперимента в искусственных условиях, вне организма или естественной среды
<i>in vivo</i>	- выполнение эксперимента в живой ткани живого организма
S-образная кривая	- это гладкая монотонная возрастающая нелинейная функция, имеющая форму буквы «S»
T _{1/2}	- Период полувыведения (T 1/2) – время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови

ВВЕДЕНИЕ

В настоящих методических рекомендациях изложены требования к доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный человеческий эритропоэтин, заявленный при регистрации в качестве биоаналогичного (биоподобного) уже присутствующим на рынке лекарственным препаратам. В разделе, посвященном доклиническим исследованиям, представлены рекомендации для оценки фармакологических свойств. В разделе, посвященном клиническим исследованиям, представлены требования для оценки фармакокинетических и фармакодинамических свойств, безопасности и эффективности и составления плана управления рисками. Кроме того, представлены критерии, необходимые для экстраполяции клинических данных на другие показания, утвержденные для оригинального (референтного) препарата.

Эритропоэтин человека является гликопротеином, состоящим из 165 аминокислот, его основным местом синтеза служат почки, основная функция – стимуляция продукции эритроцитов. Эритропоэтин для клинического применения получают с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток млекопитающих в качестве экспрессионной системы и называют эпоэтином.

Все эпоэтины, используемые в клинической практике, имеют аналогичную аминокислотную последовательность, как и эндогенный эритропоэтин, но различаются по характеру гликозилирования. Гликозилирование влияет на фармакокинетику и может влиять на эффективность и безопасность, включая иммуногенность. Для характеристики белка используют физико-химические и биологические методы.

Препараты, содержащие эпоэтины, применяются для лечения анемий у больных с хронической почечной недостаточностью, анемий, которые развиваются под влиянием химиотерапии у больных онкологическими заболеваниями, для увеличения сбора аутологичной крови, у пациентов, участвующих в программе предварительного донорства. Механизм действия эпоэтинов одинаков при всех одобренных показаниях, однако дозы, необходимые для достижения терапевтического эффекта, могут значительно различаться и наиболее высокие

используются при онкологических заболеваниях. Препараты на основе эпоэтинов вводятся внутривенно (в/в) или подкожно (п/к).

Эпоэтины имеют широкий терапевтический диапазон и, как правило, хорошо переносятся при условии надлежащего контроля стимуляции эритропоэза по показателю уровня гемоглобина и скорости его повышения. Скорость повышения уровня гемоглобина варьирует и зависит не только от дозы и схемы лечения, но и от таких факторов, как содержание железа, исходный уровень гемоглобина и уровень эндогенного эритропоэтина, а также наличия сопутствующих заболеваний (например, воспалительных).

Чрезмерный фармакодинамический ответ может приводить к развитию артериальной гипертензии и тромбоэмболических осложнений. Кроме того, при подкожном введении эпоэтина у больных с почечной анемией зарегистрированы случаи развития истинной парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), вызванной выработкой нейтрализующих антител к эпоэтину. Учитывая, что развитие истинной ПККА встречается редко и для ее развития требуется длительное, в течение нескольких месяцев или лет применение препарата, вероятность ее выявления в ходе предрегистрационных исследований крайне низка. Поскольку кроме основного действия – стимуляции эритропоэза у эритропоэтина отмечают дополнительные биологические эффекты, такие как стимуляция ангиогенеза и блокирование апоптоза, это приобретает особую значимость для некоторых групп пациентов.

Регистрационное досье на новый лекарственный препарат, содержащий рекомбинантный эритропоэтин, заявляемый в качестве подобного ранее зарегистрированному оригинальному (референтному) препарату, должно содержать данные, подтверждающие сопоставимое качество, безопасность и эффективность заявленного к регистрации препарата оригинальному (референтному) лекарственному препарату, зарегистрированному в Союзе.

В соответствии с положениями Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение от 03.11.16 № 89 при планировании любого *in vivo* исследования в процессе разработки лекарственных средств должны учитываться принципы 3R (замена, улучшение, сокращение).

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 эритропоэтин.

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 Основные указания

3.1 Доклинические исследования

Для оценки сходства биоаналога и референтного лекарственного средства следует применять поэтапный подход. Доклинические исследования проводятся до начала клинических исследований. Первоначально необходимо провести исследования *in vitro*, а затем принять решение о том, в каком объеме потребуются исследования *in vivo*, если таковые потребуются. Общие руководящие указания по поэтапному подходу содержатся в «Руководстве по аналогичным биологическим лекарственным средствам, содержащим белки биотехнологического происхождения в качестве активного вещества: доклинические и клинические

вопросы». Принятый подход должен быть полностью обоснован в доклиническом обзоре.

3.1.1 Исследования *in vitro*

Для выявления различий в биологической активности между биоаналогичным (биоподобным) и оригинальным (референтным) препаратами следует предоставить данные сравнительных биологических исследований, включая оценку связывания рецепторов и оценку функциональных свойств (например, пролиферации клеток в клеточных линиях человека). В тех случаях, где это возможно, аналитические методы должны быть стандартизированы и подтверждены в соответствии с соответствующими руководящими принципами.

3.1.2 Исследования *in vivo*

Как правило, сравнительные исследования *in vivo* на животных не рекомендуются. Оценка эритрогенной активности аналогичного биологического лекарственного средства может быть получена на этапе изучения качества препарата биологическими методами (например, метод на нормоцитемических мышах, описанный в Европейской фармакопеи).

Оценку фармакокинетических и фармакодинамических параметров желательно включить в клинические исследования, поскольку подобные исследования на животных, как правило, не дают дополнительной информации в подтверждение биоаналогичности по отношению к препарату сравнения. Такие исследования, а также токсикологические исследования следует рассматривать только в конкретных случаях, как описано в главе 15.2. «Биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты, содержащие в качестве активной фармацевтической субстанции биотехнологические белки. Вопросы доклинических и клинических исследований» (Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89)).

3.2 Клинические исследования

3.2.1 Фармакокинетические исследования

Изучение фармакокинетических свойств проводится в сравнительном перекрестном исследовании биоаналогичного (биоподобного) и оригинального

(референтного) препаратов при однократном введении для заявленных способов применения, как правило, подкожного и внутривенного. Перекрестные исследования целесообразно проводить с участием здоровых добровольцев. Для изучения фармакокинетики и проведения сравнительного анализа необходимо подобрать дозы, которые будут соответствовать линейному участку между верхним и нижним плато S-образной кривой зависимости «доза-ответ». Изучение фармакокинетических свойств препаратов включает параметры AUC, C_{max} и $T_{1/2}$ или $C1/F$. Пределы эквивалентности должны быть определены заранее и должным образом обоснованы. При разработке программы исследований необходимо учитывать различия в показателях $T_{1/2}$ при внутривенном и подкожном введении и зависимости клиренса от дозы препарата.

3.2.2 Фармакодинамические исследования

Исследование фармакодинамики предпочтительно проводить в процессе сравнительного изучения фармакокинетики. Необходимо выбрать дозу, которая должна находиться между верхним и нижним плато в линейной части кривой зависимости «доза-ответ». При оценке активности эпоэтина в исследованиях с однократным введением препарата количество ретикулоцитов служит в качестве фармакодинамического маркера. При этом количество ретикулоцитов не является суррогатным маркером при оценке эффективности эпоэтина и поэтому не может быть использовано в качестве критерия эффективности при клиническом изучении препарата.

3.2.3 Клиническая эффективность

Сходство (подобие) клинической эффективности биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) препаратов должно быть подтверждено в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях достаточной статистической мощности, проведенных на параллельных группах пациентов. Учитывая, что дозы и фармакокинетические показатели при внутривенном и подкожном введении препарата различаются, необходимо провести изучение эффективности и подтвердить сопоставимость препаратов при обоих способах введения. Это может быть выполнено при проведении отдельных клинических исследований для каждого способа введения или путем проведения

одного клинического исследования для одного способа введения с адекватной экстраполяцией результатов для другого способа введения (раздел 5).

Для исключения систематической ошибки следует проводить подтверждающие исследования в виде двойного слепого клинического исследования. Если проведение данных исследований невозможно, то при распределении пациентов по группам сравнения необходимо предусмотреть кодирование данных о схемах лечения для исключения предвзятости медицинского персонала, вовлеченного в процесс принятия решений (например, при подборе дозы лекарственного препарата).

Для оценки эффективности эпоэтинов необходимо выбрать наиболее чувствительную популяцию пациентов (в частности, таковой является популяция больных с дефицитом эндогенного эритропоэтина, по сравнению с больными без дефицита). Кроме того, чувствительность пациентов к терапевтическому действию эпоэтина зависит от чувствительности костного мозга к эритропоэтину. В качестве исследуемой популяции рекомендуются пациенты с симптоматической анемией, вызванной почечной недостаточностью при условии отсутствия у них серьезных осложнений (например, тяжелых/хронических инфекций, кровотечений или интоксикации солями алюминия), которые могут повлиять на эффективность препарата. При этом необходимо исключить развитие анемии в результате других причин. Дозы эпоэтинов, которые вводятся для достижения нормального уровня гемоглобина и его поддержания, различаются при назначении больным, находящимся на диализе, и преддиализным больным. Поэтому больных из указанных групп не рекомендуется смешивать в одном клиническом исследовании.

Для подтверждения подобия эффективности препаратов могут быть использованы представленные ниже схемы проведения исследований. Заявитель вправе выбрать любой из предложенных вариантов исследований или модифицировать его, при условии представления научного обоснования выбранного подхода.

Подтверждение сходства эффективности препарата при двух способах введения:

а) Подобие эффективности подкожного и внутривенного способов введения препарата может быть подтверждено проведением двух отдельных клинических исследований.

Наиболее информативным с точки зрения получения данных о сходстве биоподобного и референтного препаратов является комбинированное исследование, которое в «фазе коррекции» предусматривает подкожный способ введения препарата (например, на группе преддиализных больных), а в «поддерживающей фазе» – внутривенный способ введения (например, на группе больных, находящихся на диализе).

В «фазе коррекции» проводится оценка динамики ответа и определяется схема дозирования препарата при коррекции анемии, и особенно, для характеристики профиля безопасности, связанного с фармакодинамикой аналогичного биологического препарата. Исследование проводится среди пациентов, которые ранее никогда не получали препараты эпоэтинов или получали, но с момента их применения прошло как минимум 3 месяца и которым не проводилось переливание крови. В случаях, когда больные получали препараты эпоэтинов пролонгированного действия (например, пэгилированный эпоэтин), период после их последнего применения должен быть более длительным.

Исследование в «поддерживающей фазе» является более чувствительным для выявления различий в уровне проявления биологической активности биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) препаратов, хотя исследования в «фазе коррекции» также могут быть достаточно информативными. При разработке программы исследования эффективности применения препаратов в «поддерживающей фазе» необходимо свести к минимуму исходную гетерогенность исследуемой группы пациентов, а также обеспечить учет возможного проявления терапевтического эффекта предшествующего лечения. Для пациентов, которых планируется включить в исследование «поддерживающей фазы», должна быть правильно определена доза, установленная относительно препарата сравнения, обеспечивающая стабильный уровень гемоглобина в целевом диапазоне на фоне постоянной дозы эпоэтина и при отсутствии гемотрансфузий в течение длительного времени (обычно не менее 3 месяцев). После этого все включенные в исследование пациенты должны быть рандомизированы по группам,

которые будут получать биоаналогичный (биоподобный) или оригинальный (референтный) препарат, сохраняя установленные до рандомизации дозу, схему и способ применения эпоэтина.

В качестве альтернативы, при представлении объективного полного обоснования возможно проведение отдельных исследований эффективности внутривенного и подкожного способов введения препаратов в «поддерживающей фазе».

В ходе проведения обоих исследований необходимо тщательно подобрать (титровать) дозы эпоэтина, необходимые для достижения в «фазе коррекции» или сохранения в «поддерживающей фазе» целевого уровня концентрации гемоглобина. Алгоритм подбора дозы эпоэтина должен соответствовать Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (Решение N 79 от 3 ноября 2016 г.) и проводиться одинаково в обеих группах.

Предпочтительным первичным критерием эффективности в «фазе коррекции» является выявление пациентов с положительным ответом на лечение (доля пациентов в процентах, у которых количество гемоглобина повысилось до целевого уровня) или «изменение уровня гемоглобина». При проведении исследований в «поддерживающую фазу» первичным критерием эффективности служит выявление пациентов с сохранением ответа на лечение (доля пациентов в процентах, у которых зафиксировано сохранение количества гемоглобина на заранее установленном целевом уровне) или «изменение уровня гемоглобина». Однако, следует учитывать, что подбор (титрование) дозы эпоэтина, необходимой для повышения гемоглобина до установленного уровня, снижает способность (чувствительность) используемых статистических критериев выявлять различия, в эффективности лечения между сравниваемыми группами. Поэтому доза эпоэтина должна рассматриваться, как основной критерий в обоих типах исследований.

Результаты оценки первичных критериев при изучении эффективности препарата должны быть собраны в течение определенного периода исследования. Четырехнедельный период с 5-го по 6-й месяцы исследований как «фазы коррекции», так и «поддерживающей фазы» является оптимальным как для предотвращения возникновения эффектов переноса, связанных с лечением на исходном уровне, так и для полной оценки возможных различий между

результатами в обе фазы исследований при наличии стабильных уровней гемоглобина и подобранных дозировок эритропоэтина. Если первичная оценка эффективности проводится в более короткий промежуток времени, необходимо представить обоснование того, что данный период исследования позволит выявить потенциальные различия эффективности сравниваемых препаратов.

Пределы эквивалентности первичных критериев в обе фазы исследования должны быть определены и должным образом обоснованы заранее, так как они являются основой, обеспечивающей исследованиям статистическую значимость. Если в качестве первичного критерия используется изменение уровня гемоглобина в сравнении с исходным, то рекомендуемый предел эквивалентности составляет $\pm 0,5$ г/дл. Следующим важным критерием в оценке эффективности служит отсутствие в необходимости переливания крови.

б) Другой подход для доказательства сходства эффективности обоих способов введения препарата включает сравнительную оценку изучения эффективности при одном пути введения препарата с помощью сравнительного клинического исследования на пациентах и представления сопоставимых фармакокинетических/фармакодинамических данных связующего исследования при однократном и многократном введении препарата пациентам из чувствительной к эпоэтину группы (например, здоровым добровольцам), а затем экстраполяции этих данных на второй способ введения. При многократном введении препарата оценка фармакокинетики/фармакодинамики проводится с использованием фиксированной дозы эпоэтина в пределах терапевтического диапазона. В качестве первичного критерия фармакодинамики необходимо использовать показатели изменения уровня гемоглобина, а длительность исследования должна составлять не менее 4 недель.

Для подкожного способа введения обязательной является сравнительная оценка иммуногенности и наиболее предпочтительным при данном подходе является проведение клинического исследования с подкожным способом введения препарата и представление данных связующего исследования фармакокинетики/фармакодинамики для внутривенного введения препарата.

В случае, когда пациенты, включенные в исследование получают биоаналогичный и референтный препараты подкожно на протяжении 12 месяцев,

полученные результаты могут быть использованы для сравнительного изучения иммуногенности в течение 12 месяцев (см. раздел 3.2.4). После этого, пациентам, которые получали оригинальный (референтный) препарат, назначают лечение биоаналогичным (биоподобным) препаратом, наблюдение проводят еще в течение 6 месяцев, что позволяет расширить базу данных по оценке безопасности и иммуногенности исследуемого биоаналогичного (биоподобного) препарата. В остальном, что касается схемы исследования, выбора популяции и критериев клинического исследования, применяются те же подходы, что и изложенные в подразделе «а».

Подтверждение сходства эффективности препарата для одного способа введения

Если предполагается, что препарат будет регистрироваться только для одного способа введения, необходимо проведение исследования фармакокинетики/фармакодинамики при однократном введении препарата, используемого в одной из фаз («фазы коррекции» или «поддерживающей фазы»), выбранной для данного способа введения. При разработке программы исследования, выборе популяции и критериев клинического исследования необходимо руководствоваться подходами, изложенными в подразделе «а».

Отсутствие данных для одного из способов введения должно быть четко указано в общей характеристике лекарственного препарата для данного биоаналогичного (биоподобного) эпоэтина.

3.2.4 Клиническая безопасность

Обычно сравнительных данных о безопасности, полученных при изучении эффективности на предрегистрационном этапе исследования, достаточно для создания адекватной базы данных предмаркетинговой безопасности. Основными нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, при применении эпоэтинов являются развитие (усугубление) артериальной гипертензии и тромбоэмболические нарушения.

Исследование иммуногенности проводится в соответствии с главой 11 «Оценка иммуногенности терапевтических белков, полученных с использованием биотехнологических методов» (Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета

Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89)), согласно которой для регистрации препарата необходимо представить результаты, полученные в исследованиях по оценке иммуногенности препарата в течение не менее 12 месяцев. При отсутствии стандартизованных методов оценки иммуногенности для правильной интерпретации результатов требуются сравнительные данные изучения иммуногенности оригинального (референтного) препарата. Период сравнительного изучения иммуногенности должен включать как минимум 12 месяцев. При изучении иммуногенности в более короткие сроки необходимо представить убедительные аргументы в пользу того, что это не повлияет на объективную оценку иммуногенного потенциала биоаналогичного (биоподобного) эпоэтина.

При изучении иммуногенности необходимо использовать современные валидированные и высокочувствительные методы определения антител, которые формируются в ранние сроки после введения препарата (антител, характеризующихся низкой аффинностью, главным образом IgM), и антител, определяемых в поздние сроки (обладающих высокой аффинностью). Кроме того, необходимо провести дополнительную характеристику выявленных антител и в первую очередь оценить их нейтрализующую активность. При этом рекомендуется сохранять образцы, которые получены при применении препаратов в «фазе коррекции» и «поддерживающей фазе». Учитывая, что нейтрализующие антитела и истинная ПККА при лечении эпоэтином встречаются редко, вероятность их выявления на этапе клинических исследований в предрегистрационном периоде низкая. Однако если они все-таки будут выявлены при клинических исследованиях, это будет свидетельствовать о серьезных проблемах, связанных с безопасностью применения препарата. Несмотря на то, что значение связывающих и ненейтрализующих антител до конца не ясно, тем не менее определение их повышенного количества или частоты выявления в ответ на введение изучаемого препарата не позволяет сделать положительный вывод о безопасности препарата и рассматривать его как биоаналогичный (биоподобный).

Иммуногенность препаратов эпоэтина выше при подкожном способе введения, чем при внутривенном. Больные с почечной недостаточностью имеют наибольший риск выработки антител к эпоэтину, которые могут инициировать развитие истинной ПККА. Поэтому оценка иммуногенности должна включать

достаточное количество пациентов с данной патологией и подкожным введением препарата, если только подкожное введение для данной популяции пациентов не противопоказано.

4 План фармаконадзора

При регистрации препарата в модуль 1 регистрационного досье необходимо включить план управления рисками/план по фармаконадзору в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы (Решение от 03.11.16 № 78) и Правилами практики фармаконадзора (Решение от 03.11.16 № 87).

В плане управления рисками/плане фармаконадзора должны быть отражены сведения по контролю за развитием редких таких серьезных побочных реакций, как реакции, опосредованные иммуногенностью, истинная ПККА и оценка риска развития опухоли.

5 Экстраполяция результатов исследований на другие показания

Учитывая, что механизм действия эпоэтина является одинаковым для всех известных показаний к применению и имеется только один известный рецептор для эпоэтина, результаты, полученные при проведении исследований для доказательства эффективности и безопасности изучаемого препарата при анемии почечного происхождения, могут быть экстраполированы на другие показания к применению, указанные в общей характеристике лекарственного препарата для оригинального (референтного) препарата, использованного в качестве препарата сравнения, при том же способе введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 эритропоэтина, заявленных как биоподобные (биоаналогичные).

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

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

В разделе доклинических исследований рассматривается поэтапный подход для оценки сходства биоаналога и референтного лекарственного средства, требования к исследованиям *in vitro* и *in vivo*, а также при необходимости токсикологические исследования, в разделе клинических исследований – требования к фармакокинетическим и фармакодинамическим исследованиям, клинической эффективности, исследованиям безопасности/иммуногенности. Также отражены вопросы, касающиеся аспектов фармаконадзора. Обсуждается возможность 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 эпоэтины (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/301636/ 2008 Rev. 1), в котором по умолчанию определялась необходимость проведения сравнительных клинических исследований. В связи с разработкой новых методов

in vitro для определения специфической активности эпоэтинов стало возможным при планировании исследований *in vivo* в процессе разработки лекарственного препарата эпоэтина учитывать принципы 3R (замена, улучшение, сокращение) в соответствии с положениями Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение от 03.11.16 № 89.

Исключен раздел, касающийся токсикологических исследований, поскольку включено указание, что токсикологические исследования следует рассматривать только в конкретных случаях, как описано в «Руководстве по аналогичным биологическим лекарственным средствам, содержащим белки биотехнологического происхождения в качестве активного вещества: доклинические и клинические вопросы».

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