

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: соматотропин»**

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.....	392
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	393
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	395
ВВЕДЕНИЕ .....	396
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	398
2 Правовая основа.....	398
3 Доклинические исследования .....	398
3.1 Исследования <i>in vitro</i> .....	399
3.2 Исследования <i>in vivo</i> .....	399
4 Клинические исследования .....	400
4.1 Исследования фармакокинетики .....	400
4.2 Исследование фармакодинамики .....	400
4.3 Исследования клинической эффективности.....	400
4.4 Исследование клинической безопасности .....	402
5 План фармаконадзора .....	402
6 Экстраполяция показаний .....	403
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	404

## 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 соматотропного гормона, заявленных как биоподобные (биоаналогичные).

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

В разделе доклинических исследований приведена информация об оценке фармако-токсикологических свойств препаратов. В разделе клинических исследований рассматриваются требования к фармакокинетическим, фармакодинамическим исследованиям, исследованиям эффективности и безопасности, а также план управления рисками. Обсуждаются критерии экстраполяции клинических данных на другие показания, одобренные для оригинального (референтного) лекарственного препарата.

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 «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 19.12.2022).
- 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/BWP/42832/2005 Rev. 1).
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues Guideline on similar medicinal products containing somatropin (EMA/CHMP/BWP/94528/2005 Rev. 1. 28 June 2018).
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), (EMA/CHMP/BWP/247713/2012).
- 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).
- 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).
- 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

ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
ИФР-1 / IGF-1	- - инсулиноподобный фактор роста (соматомедин), продуцируется гепатоцитами, является косвенным показателем количества гормона роста
ИФРВР-3 / IGFВР-3	- основной связывающий транспортный белок для ИФР-1и ИФР-II, пептид, участвующий в регуляции роста клеток
ПУР	- План управления рисками
AUC	- площадь под кинетической кривой «концентрация-время» (при линейной кинетике - величина, пропорциональная общему количеству препарата, находящемуся в системном кровотоке), первичный фармакокинетический параметр
GH	- гормон роста
C <sub>max</sub>	- максимальная (или пиковая) концентрация в сыворотке крови, максимальная (или пиковая) концентрация в сыворотке крови; вторичный показатель ФК
T <sub>1/2</sub>	- период полувыведения вещества; вторичный показатель ФК
Принципы 3R:	
- Replacement	- замена
- Reduction	- сокращение
- Refinement	- усовершенствование
HGH	- Биологически активный гормон роста человека
GCP	- Надлежащая клиническая практика
rhGHs	- рекомбинантного гормона роста человека

## ВВЕДЕНИЕ

Регистрационное досье на лекарственный препарат на основе нового рекомбинантного гормона роста человека (rhGH, соматотропин), 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.

Биологически активный гормон роста человека (HGH) представляет собой одноцепочечный негликозилированный полипептид с молекулярной массой 22 кДа, состоящий из 191 аминокислоты, вырабатываемый в передней доле гипофиза. Гормон роста, предназначенный для клинического применения, имеет идентичную последовательность аминокислот; его получают по технологии рекомбинантных ДНК с использованием в качестве системы экспрессии *E. coli*, клеток млекопитающих или дрожжевых клеток. Структура и биологическая активность соматотропина должны быть охарактеризованы соответствующими физико-химическими и биологическими методами. Используемый спектр аналитических методик и биологических анализов, позволяет охарактеризовать как действующее вещество, так и родственные соединения/примеси, связанные с продуктом, такие как дезамидированные и окисленные формы и агрегаты.

Гормон роста (GH) обладает мощным анаболическим, липолитическим и антиинсулиновым действием (острый инсулиноподобный эффект). Эффекты гормона роста/GH опосредованы как непосредственным взаимодействием с соответствующими рецепторами на клетках (например, рецепторы на адипоцитах и гепатоцитах), так и опосредованным через стимуляцию инсулиноподобных факторов роста (главным образом ИФР-1/IGF-1). Лекарственные препараты, содержащие соматотропин, в настоящее время зарегистрированы и используются в клинической практике для стимуляции нормального роста или стимулирования роста, и/или формирования строения тела при дефиците указанного гормона, или при некоторых состояниях, не связанных с его дефицитом. Считается, что при применении рекомбинантного гормона роста человека (rhGHs) при всех одобренных в настоящее время показаниях он взаимодействует с одними и теми же рецепторами.

Препараты соматотропина применяются в широком диапазоне доз для лечения детей в период их роста. Отмечается, что взрослые пациенты при применении препарата более склонны к развитию побочных эффектов. Описаны случаи выработки антител в ответ на введение соматотропина, при этом очень редко указывают на формирование нейтрализующих антител. Основные проблемы в таких случаях были связаны с чистотой и стабильностью состава препарата. Возможные факторы риска развития иммунного ответа, связанные с особенностями пациента, неизвестны. Соматотропин вводят подкожно.

Исследования при разработке новых лекарственных средств должны проводиться в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и Директивы 2010/63/ЕС о защите животных, используемых в научных целях, соблюдение принципов 3R (Replacement/ замена, Reduction/сокращение и Refinement/улучшение).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### **с1 Область применения**

В Руководстве по биоподобным/биоаналогичным биологическим 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 Приложением к вышеуказанному Руководству и отражают современное представление на применение рекомендаций этого Руководства для демонстрации сходства/подобия двух рекомбинантных лекарственных средств, содержащих соматотропин человека.

Методические рекомендации следует рассматривать в сочетании с требованиями, изложенными в Фармацевтическом законодательстве Союза и законодательстве Российской Федерации.

### **2 Правовая основа**

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

### **3 Доклинические исследования**

Доклинические исследования разработанного биоподобного (биоаналогичного) лекарственного препарата должны основываться на использовании поэтапного подхода для оценки его сходства с оригинальным (референтным) препаратом.

Перед началом клинических исследований необходимо провести доклинические исследования. На первом этапе должны быть проведены исследования *in vitro*, а затем на основании анализа полученных результатов

решается вопрос об объеме исследований *in vivo*, если таковые потребуются. Общее руководство по поэтапному подходу содержится в документе ЕМА «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» («Руководстве по биоподобным биологическим лекарственным средствам, содержащим белки биотехнологического происхождения в качестве активного вещества: неклинические и клинические проблемы»). Принятый подход должен быть полностью обоснован в отчете по доклиническим исследованиям.

### 3.1 Исследования *in vitro*

Для сравнения различий в биологической активности между биоподобным (биоаналогичным) и оригинальным (референтным) препаратами необходимо предоставить данные сравнительных биологических анализов, включая исследования связывания с рецепторами и функциональных тестов (например, оценка пролиферации клеток с использованием клеточных линий человека). Там, где это возможно, аналитические методики должны быть стандартизированы и подтверждены в соответствии с требованиями руководящих документов.

### 3.2 Исследования *in vivo*

Как правило, исследования *in vivo* на животных не рекомендуются.

Ожидается, что определение фармакокинетических и фармакодинамических параметров будет включено в клинические исследования, и обычно не ожидается, что аналогичные исследования на животных внесут дополнительную релевантную/адекватную информацию в исследование биоподобного (биоаналогичного) препарата. Такие исследования, а также токсикологические исследования следует рассматривать только в особых случаях; указанные рекомендации приведены в документе ЕМА «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues» («Руководстве по биоподобным биологическим лекарственным средствам, содержащим белки биотехнологического происхождения в качестве активного вещества: неклинические и клинические проблемы»).

## 4 Клинические исследования

### 4.1 Исследования фармакокинетики

Сравнительная оценка фармакокинетических свойств биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов соматотропина проводится в рамках одного перекрестного исследования с использованием однократной дозы при подкожном введении.

В исследование могут быть привлечены здоровые добровольцы, однако при этом следует предусмотреть использование, например, аналога соматостатина для угнетения продукции эндогенного гормона роста. Первичным фармакокинетическим параметром является показатель AUC, а вторичными показателями являются  $C_{\max}$  и  $T_{1/2}$ . Пределы сопоставимости должны быть определены заранее и должным образом обоснованы.

### 4.2 Исследование фармакодинамики

Фармакодинамику предпочтительно оценивать в рамках сравнительного исследования фармакокинетики. Выбранная доза должна находиться в линейной восходящей части кривой «доза-эффект». Предпочтительным фармакодинамическим маркером активности соматотропина является ИФР-1/IGF, определение которого рекомендуется использовать в сравнительных исследованиях оценки фармакодинамических свойств биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов.

Кроме того, могут быть использованы другие маркеры, например, такие как ИФРВР-3/IGFВР-3 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста). Следует отметить, что из-за отсутствия четкой взаимосвязи между уровнями ИФР-1/IGF-1 в сыворотке крови и индуцируемым им эффектом роста, ИФР-1/IGF-1 не может использоваться как суррогатный маркер эффективности соматотропина в клинических исследованиях.

### 4.3 Исследования клинической эффективности

Клиническая эффективность должна быть подтверждена результатами сравнительного изучения эффективности биоподобного (биоаналогичного) и оригинального (референтного) препаратов, проведенного в рамках, по меньшей мере, одного статистически достоверного рандомизированного клинического

исследования в параллельных группах. Для исключения системной ошибки при оценке результатов должен быть использован двойной слепой метод проведения клинических исследований. Если это невозможно, необходимо закрыть доступ лицу, отвечающему за измерение параметров роста, к данным о распределении испытуемых по группам.

Чувствительность к воздействию соматотропина выше при состояниях, сопровождаемых дефицитом гормона роста (GH), чем при состояниях без дефицита GH. Рекомендуется в целевую группу исследования включать детей с дефицитом гормона роста (GH), которые ранее не получали подобное лечение, поскольку такой подход обеспечивает использование чувствительной и хорошо изученной модели. Дети, включенные в исследование, должны находиться в препубертатном возрасте до и во время сравнительной фазы исследования для исключения трудностей в интерпретации результатов, связанных с активным ростом в пубертатный период и ростом, обусловленным эффектом препарата. Это может быть достигнуто, например, путем ограничения (по календарному или костному возрасту) при включении субъекта в исследование. Важно, чтобы исследуемые группы были однородными по исходным характеристикам, поскольку это будет влиять на чувствительность исследования и точность оцениваемых конечных точек.

За первичную конечную точку эффективности рекомендуется принять изменение скорости роста или изменение показателя стандартного отклонения скорости роста по сравнению с исходным уровнем до заранее определенного конца сравнительной фазы исследования. В качестве вторичной конечной точки рекомендуется использовать значение отклонения от стандартного роста. Следует делать поправку на факторы, влияние которых на рост при лечении соматотропином уже известно.

Во время сравнительной фазы исследования рост каждого испытуемого в положении стоя следует измерять не менее 3-х раз в каждой временной точке с усреднением результатов для конечного анализа. Обязательным условием является использование поверенных измерительных приборов. Последовательные измерения роста должны быть стандартизированы и должны выполняться приблизительно в одно и то же время суток, с использованием одного и того же

измерительного устройства и желательно одним и тем же обученным специалистом. Эти рекомендации направлены на снижение числа ошибок при измерении и вариабельности результатов.

Для определения надежных исходных темпов роста важно, чтобы измерения роста также были проведены до начала лечения стандартизированным способом и с использованием валидированных измерительных устройств.

Из-за значительной изменчивости краткосрочного роста, сезонной изменчивости роста и ошибок измерений, присущих краткосрочным измерениям роста, рекомендуемая продолжительность сравнительной фазы исследования составляет от 6 до 12 месяцев.

Расчет показателей темпа роста до лечения должен основываться на результатах, полученных в период наблюдения продолжительностью не менее 6 и не более 18 месяцев.

Диапазон параметров сопоставимости должен быть определен и надлежащим образом обоснован заранее, главным образом на основе клинических показателей, обеспечивающих основу достоверности исследования.

#### 4.4 Исследование клинической безопасности

Информации, полученной при наблюдении за пациентами в ходе исследований эффективности, обычно достаточно для создания адекватной базы данных по оценке безопасности препарата до регистрации. Тестирование нужно проводить с использованием валидированных методов, характеризующихся достаточной специфичностью и чувствительностью. Кроме того, при клиническом изучении безопасности должны быть проведены адекватные анализы крови, включая определение содержания ИФР-1/IGF-1, ИФРВР-3/IGFВР-3, определение натошак инсулина и уровня глюкозы.

### 5 План фармаконадзора

При регистрации препарата необходимо представить план управления рисками/план фармаконадзора в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и надлежащей практики фармаконадзора.

При этом необходимо учитывать риски, выявленные в ходе разработки препарата, потенциальные риски, особенно касающиеся иммуногенности, а также указать, как эти проблемы будут решаться в пострегистрационный период.

### **6 Экстраполяция показаний**

Демонстрация эффективности и безопасности биоподобного (биоаналогичного) препарата у детей с дефицитом гормона роста может позволить экстраполировать данные на другие показания, указанные для оригинального (референтного) препарата, при условии должного обоснования со стороны заявителя.

## 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 соматотропного гормона, ранее зарегистрированному оригинальному препарату, относительно его эффективности и безопасности.

Основной принцип исследований, проводимых с целью доказательства подобия/сходства разработанного лекарственного препарата соматотропного гормона с оригинальным (референтным) препаратом, базируется на схеме поэтапного подхода их выполнения. Доклинические исследования включают последовательно оценку качества с использованием широкого спектра аналитических методик для установления физико-химических характеристик, оценку функциональных свойств с использованием тестов *in vitro*, включающих исследования связывания со специфическими рецепторами. Результаты проведенных исследований определяют необходимость в проведении исследований *in vivo*, включая токсикологические исследования.

Клинические исследования включают сравнительную оценку фармакокинетических параметров, показателей фармакодинамики, оценку эффективности и безопасности. Особое внимание при проведении клинических исследований уделено выбору пациентов с учетом: возраста пациентов; предварительно проведенной терапии; выбору первичной конечной точки эффективности, продолжительности наблюдения; обоснованности установления диапазона параметров сопоставимости исследуемых препаратов.

При условии должного обоснования со стороны заявителя, базирующегося на результатах проведенных исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности биоподобного (биоаналогичного) препарата у детей с дефицитом гормона роста, возможна экстраполяция на другие показания, указанные для оригинального (референтного) препарата.

Изложенные в Методических рекомендациях основные положения гармонизированы с требованиями обновленного Руководства ЕМА по доклиническим и клиническим исследованиям биоподобных лекарственных

препаратов соматотропина (Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues Guideline on similar medicinal products containing somatropin (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1. 28 June 2018)).