



**Generium**  
Pharmaceuticals

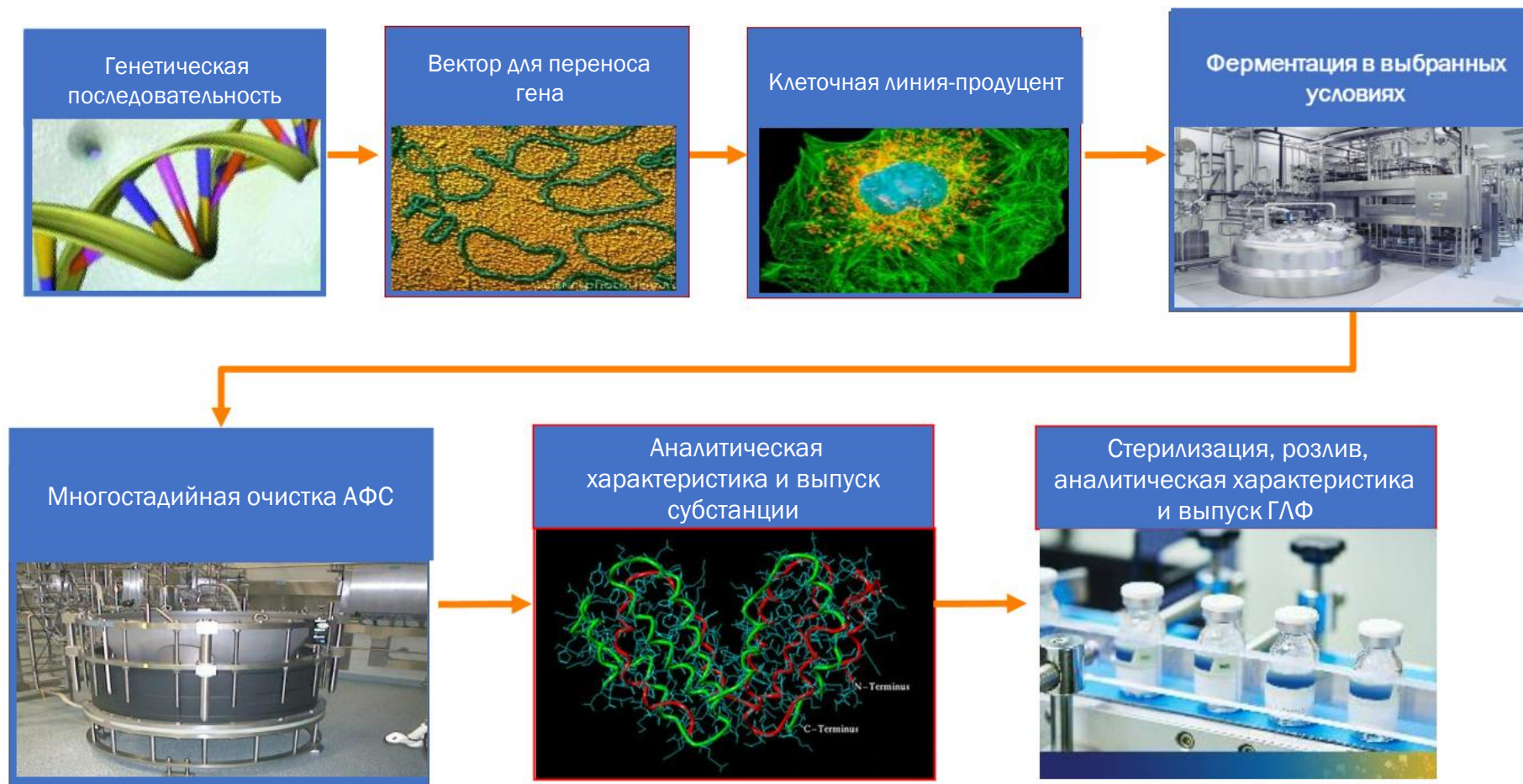


PerЛек

# Современная стратегия оценки биоаналогичности

ТАРАН СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ,  
ведущий эксперт Департамента  
Фармацевтического Анализа  
АО «ГЕНЕРИУМ»

26 апреля 2022





**Generium**  
Pharmaceuticals

## Определение биоаналога



RegLec – EAEC

### П РА В И Л А

проведения исследований биологических лекарственных средств  
Евразийского экономического союза

«биоаналогичный лекарственный препарат», «биоаналог», «биоподобный лекарственный препарат», «биосимилар» – биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с оригинальным (референтным) препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности .



**Основная цель при разработке биоаналога — продемонстрировать биоаналогичность референтному лекарственному препарату.**

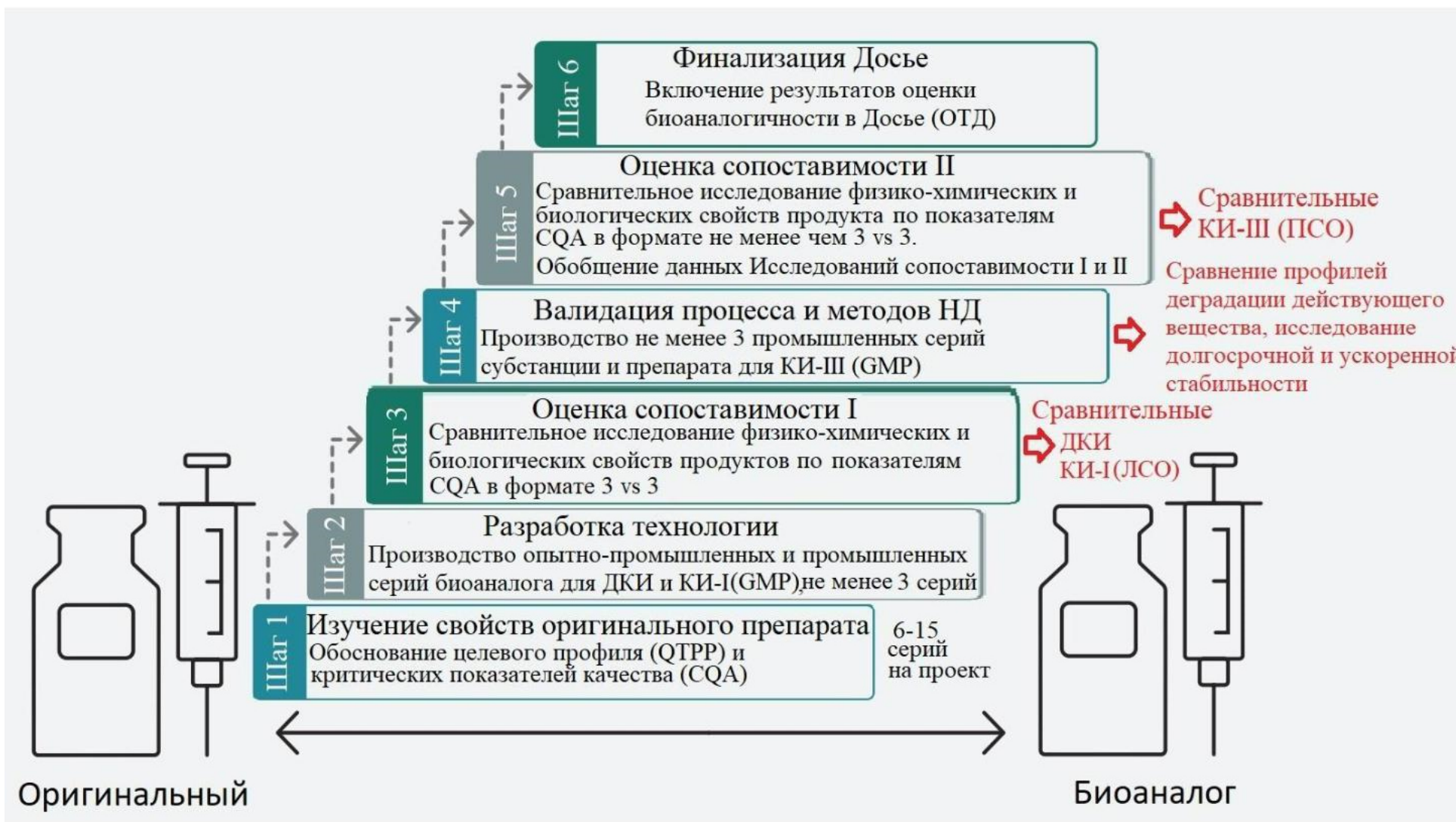


Биоаналоги оценивают в соответствии с теми же стандартами фармацевтического качества, безопасности и эффективности, которые применяются ко всем биологическим препаратам.

Выпуск биоаналога возможен после окончания срока патентной защиты оригинального препарата.







## Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations

### Guidance for Industry

#### *DRAFT GUIDANCE*

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Sandra Benton, 301-796-1042, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2019  
Biosimilars



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 May 2014  
EMA/CHMP/BWP/247713/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products  
containing biotechnology-derived proteins as active  
substance: quality issues (revision 1)

22 May 2014  
EMA/CHMP/BWP/247713/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products  
containing biotechnology-derived proteins as active  
substance: quality issues (revision 1)

18 December 2014  
EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products  
containing biotechnology-derived proteins as active  
substance: non-clinical and clinical issues

В 2022-23 ожидается обновленная  
редакция Руководства ВОЗ по  
биоаналогам

### Научный подход.

Подробная сравнительная физико-химическая и функциональная характеристика действующего вещества с использованием широкого спектра аналитических методов, в том числе ортогональных. В основе такой характеристики лежит научный подход.

### Большая достоверность.

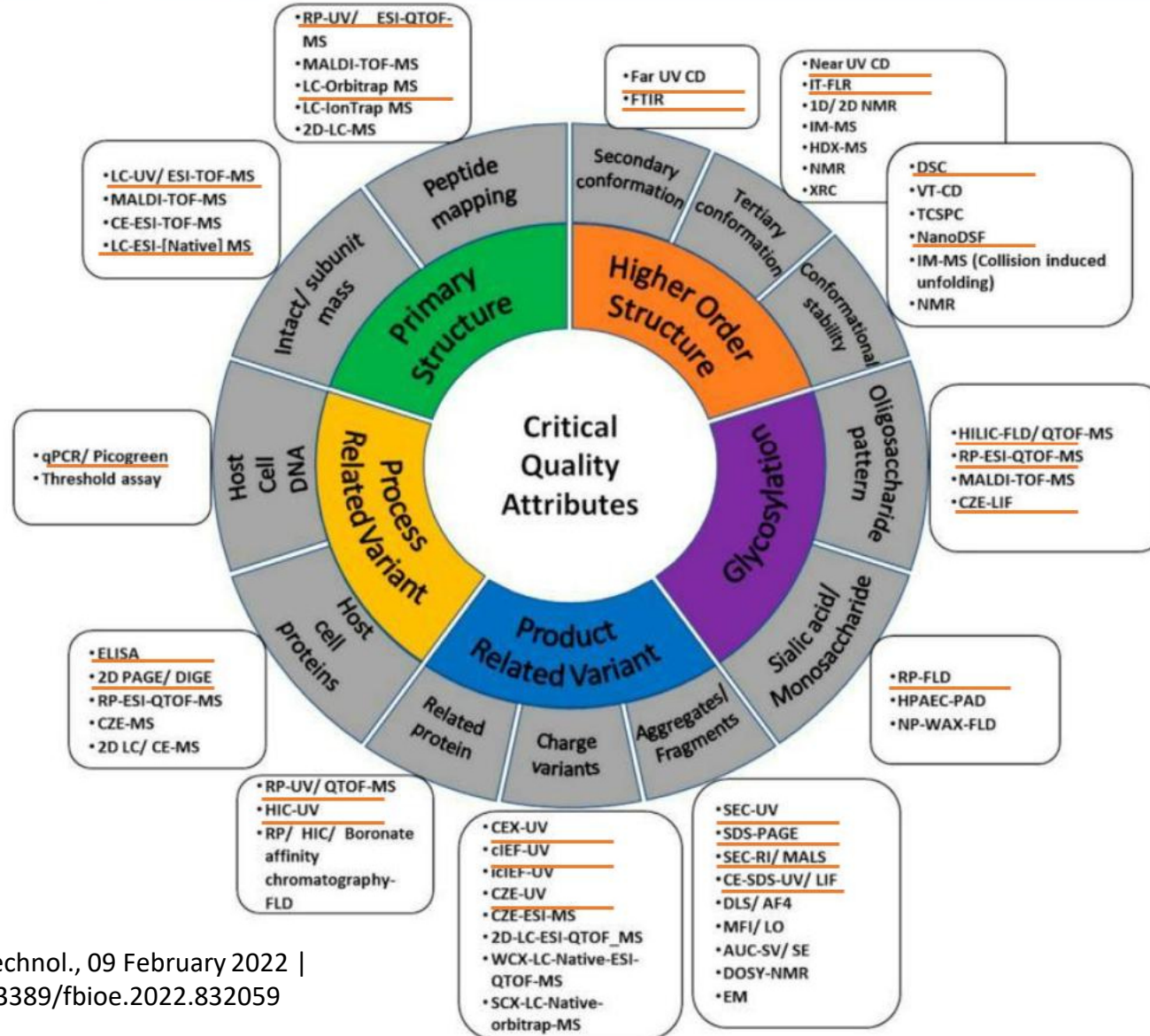
Считается, что физико-химические и биологические характеристики могут быть оценены с большей точностью и чувствительностью.

### Сравнение по Критическим показателям качества.

Показатели, которые имеют определяющее значение для обеспечения безопасности, эффективности и функциональной активности продукта, классифицируются как Критические показатели качества (CQAs). Перечень CQAs может варьироваться в зависимости от особенностей конкретного продукта.











**Generium**  
Pharmaceuticals

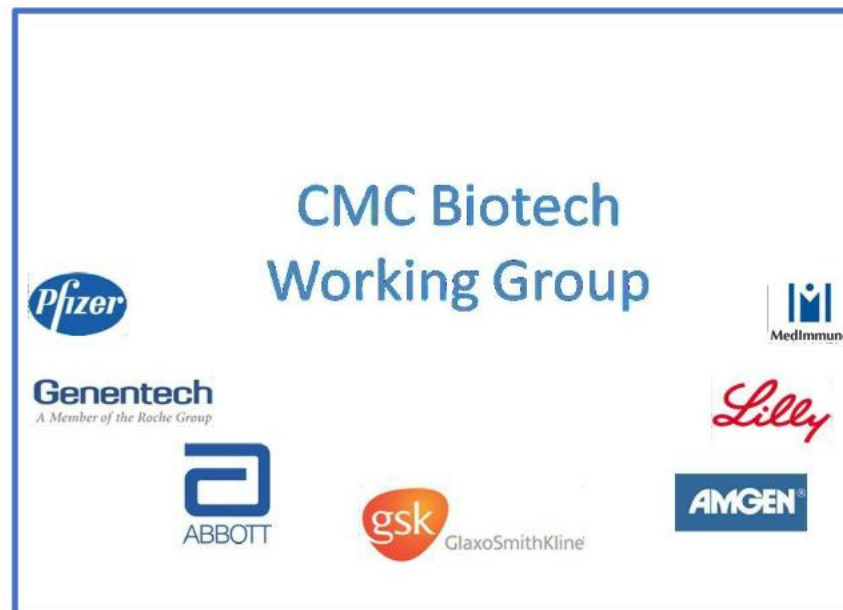
## Общий План исследования



РегЛек – ЕАЭС

На основании доступных литературных и других источников о референтном препарате составляем целевой профиль продукта, определяем и обосновываем список CQAs, а также проводим их ранжирование по степени значимости на основе риск-ориентированного подхода.

CMC Biotech Working Group A-MAb: A Case Study in Bioprocess Development.  
Emeryville, CA: CASSS, 2009.<http://www.casss.org/?page=286>, Tool # 1





Определяем список методов исследования и проводим их апробирование или разработку, если необходимо. Для части анализов хорошей практикой является привлечение сторонних контрактных организаций.



Составляем План-график исследования.  
Обязательно включаем в исследование серии биоаналога, которые планируется включить в доклинические/клинические исследования, а также серии разного масштаба производства.



Получаем экспериментальные данные.  
Считается общепринятым, что результаты прямого сравнения в рамках одного эксперимента (head-to-head) позволяют оценить сопоставимость предлагаемого биоаналога и референтного продукта более надежно.



По результатам анализа серий референтного препарата рассчитываем для него вариативность (гетерогенность) по каждому из показателей CQAs и диапазон качества на основе статистического анализа с учетом значимости показателя.  
Для признания сопоставимости соответствующие показатели серий предполагаемого биоаналога должны находиться внутри диапазона качества.



Какие отличия предлагаемого биоаналога и референтного продукта были обнаружены (в виде отдельного списка) и какие аргументы приведены разработчиком для обоснования незначимости этих отличий для признания сопоставимости?

Сколько и каких серий предлагаемого аналога и референтного препарата было использовано в исследовании сопоставимости, какого масштаба и в каких других исследованиях они использовались (ДКИ, КИ, стабильность)?



Присутствуют ли в исследовании сопоставимости методы анализа биологической (функциональной) оценки, которые релевантно отражают клинические свойства действующего вещества?  
Включены ли в исследование ортогональные методы?

Насколько представляемый формат данных позволяет провести сравнительную экспертную оценку как по отдельным параметрам, так и в целом по совокупности полученных результатов (сводные таблицы, совмещенные графики, хроматограммы, рисунки и тд)?  
Какова связь между отдельными исследованиями, если они были?



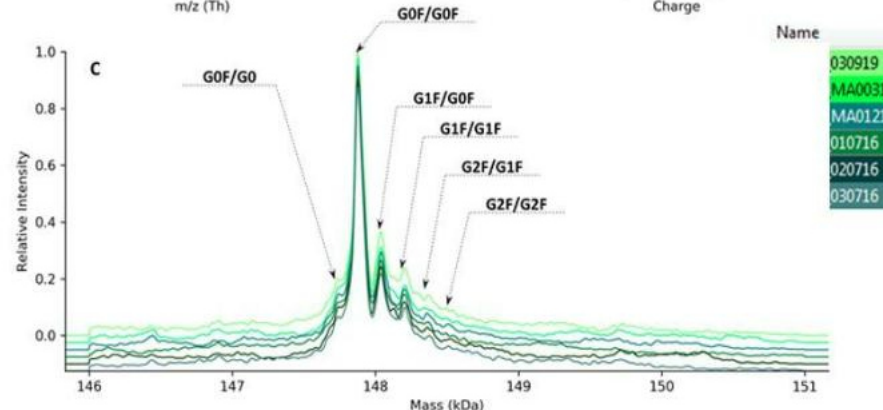
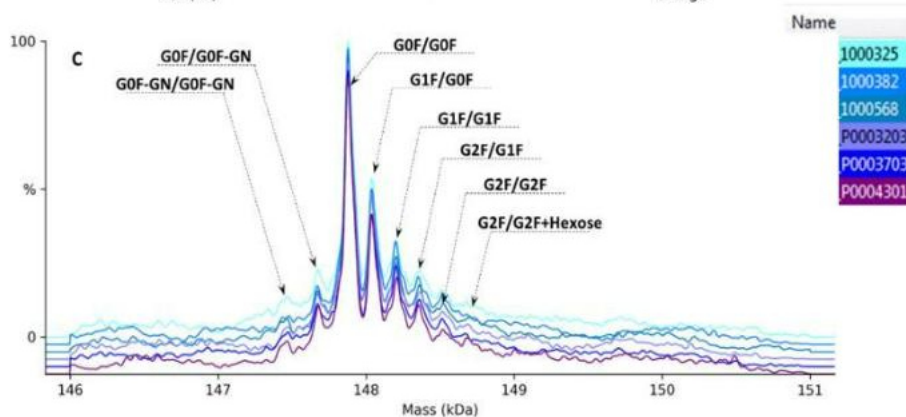
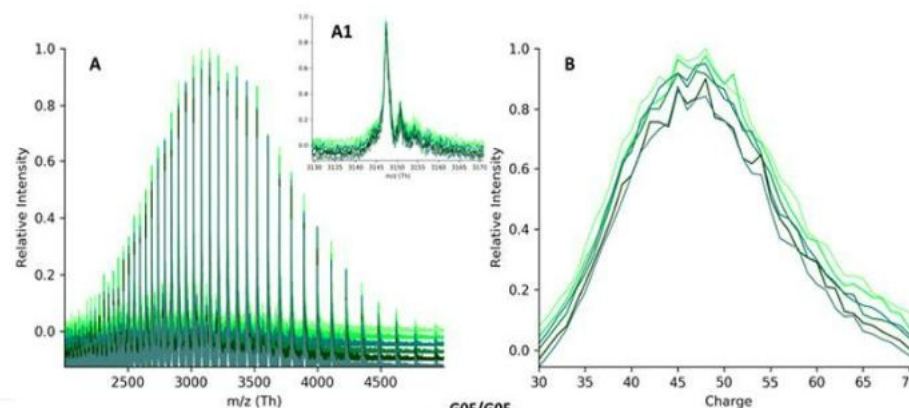
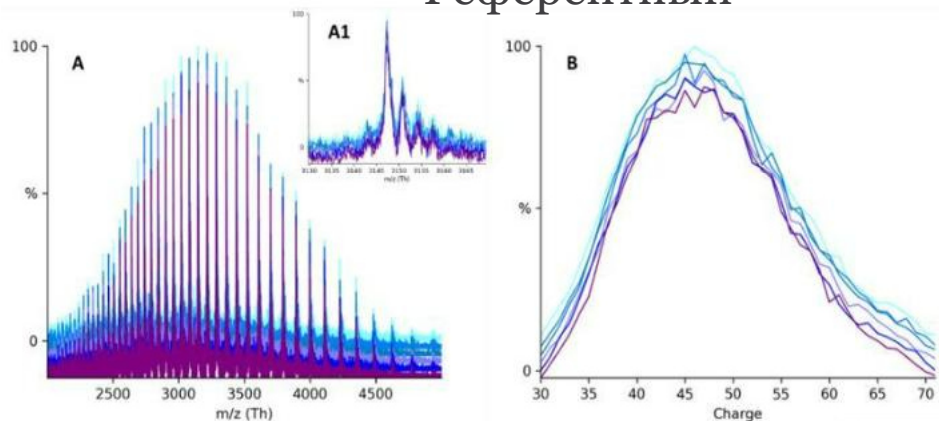


Гетерогенность гликоформ антитела при сравнении масс интактных белков методом масс-спектрометрии.

Биоаналог содержит те же гликоформы, что и референтный препарат. Отсутствие в составе биоаналога нескольких минорных гликоформ не является основанием для непризнания сопоставимости, тем более если гликаны не влияют на функцию антитела.

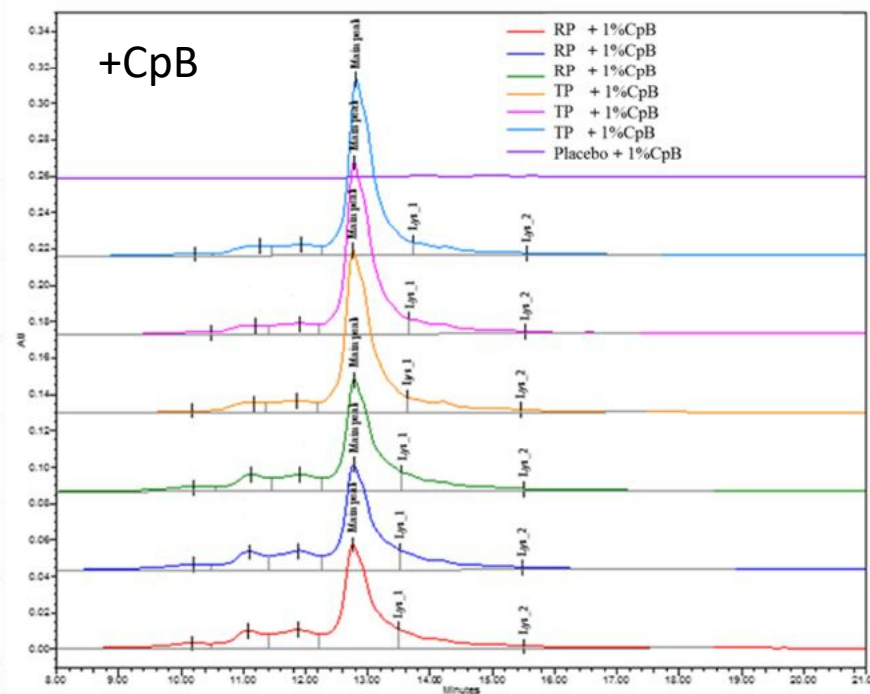
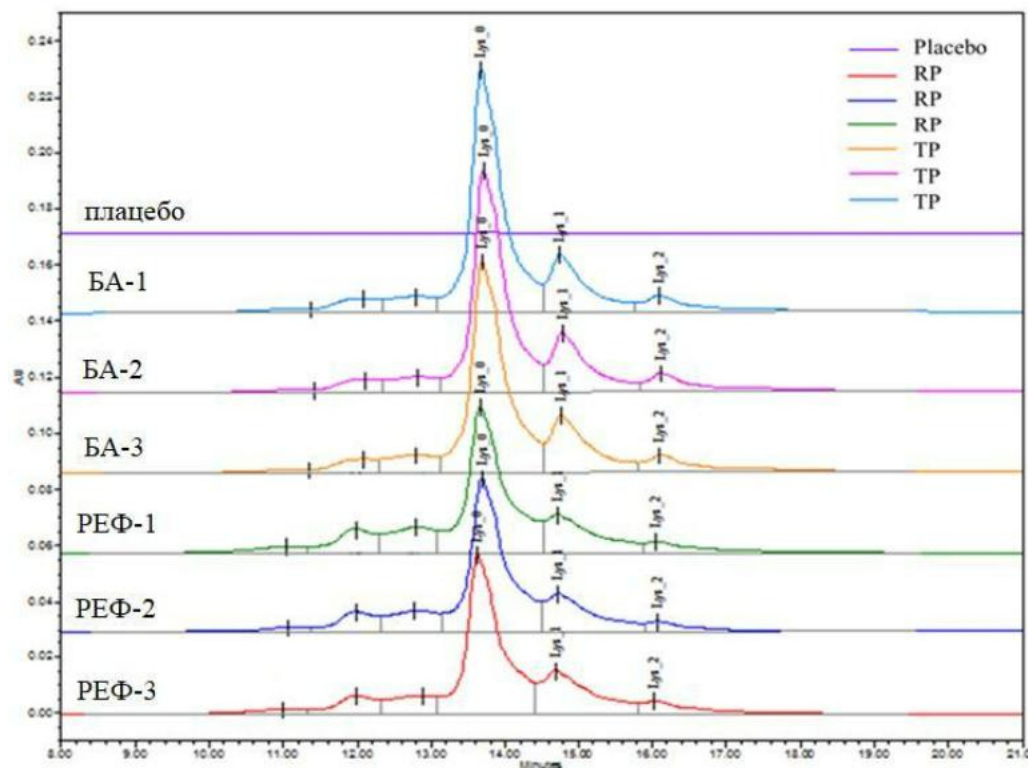
Референтный

Биоаналог



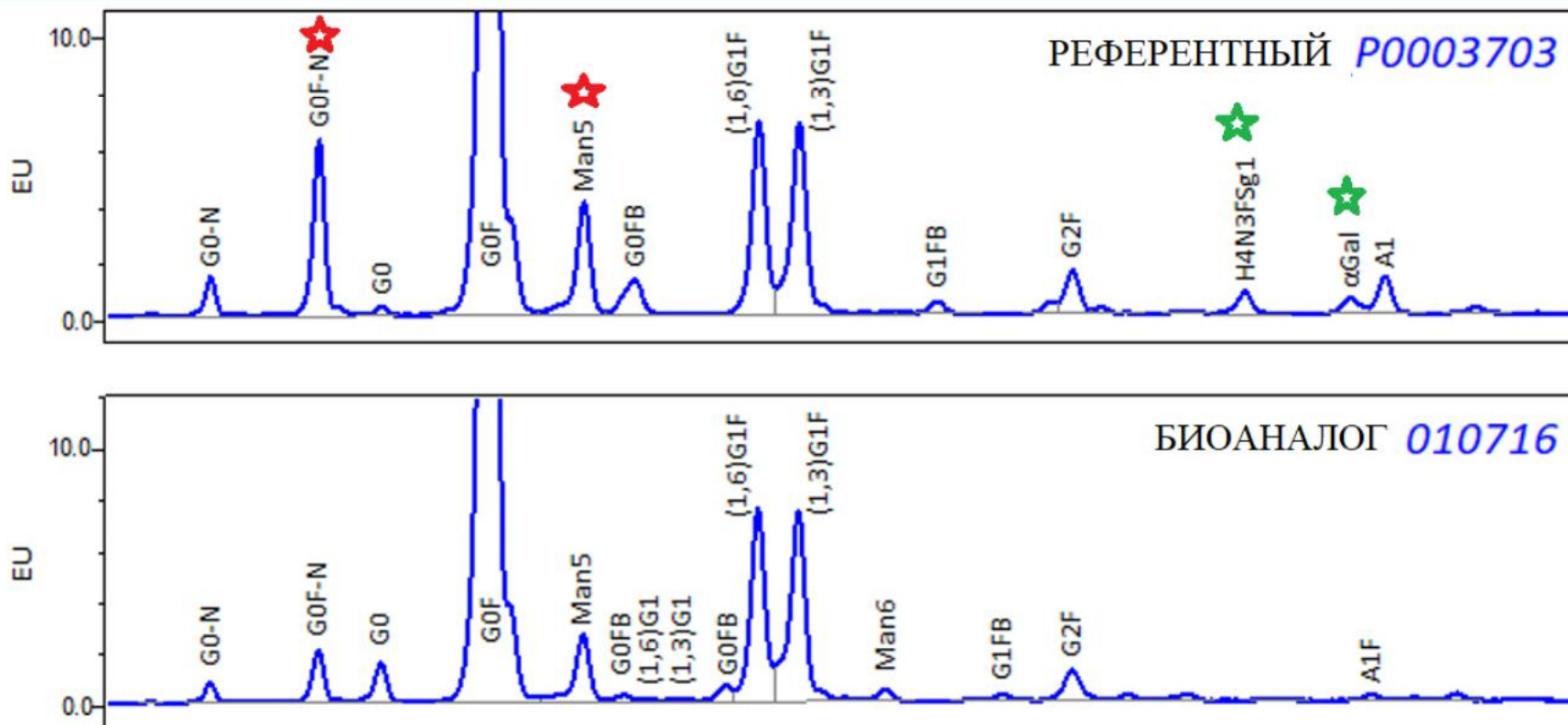
Определение зарядовых изоформ методом ИО-ВЭЖХ.  
Увеличенное содержание щелочных изоформ антитела.

Биоаналог содержит повышенное содержание щелочных изоформ, что объясняется большим количеством неотщепленных С-концевых остатков лизина. По литературным данным это незначимое отличие, т.к. после введения концевые остатки лизинов быстро отщепляются эндогенными протеазами.



Определение профиля гликозилирования методом HILIC.  
Содержание отдельных гликанов различается.

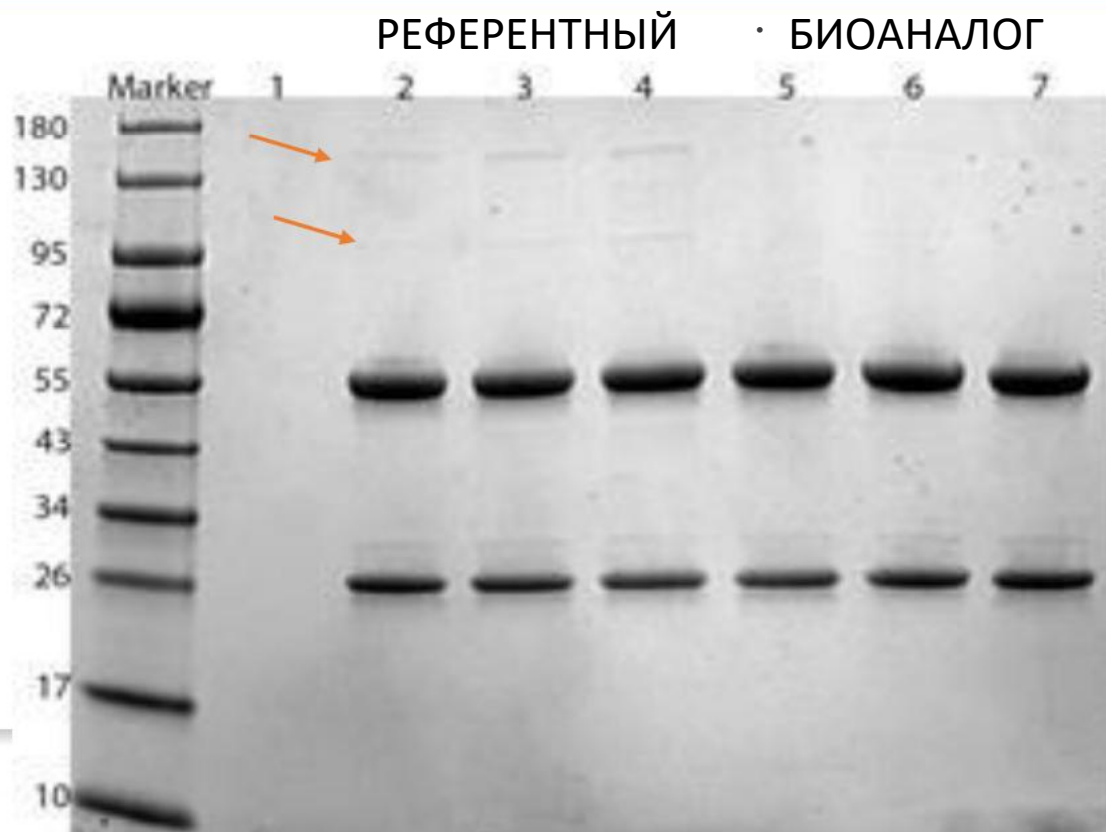
Биоаналог имеет пониженное содержание отдельных мажорных гликанов по сравнению с референтным препаратом, но репертуар тот же, что свидетельствует о низком риске влияния на безопасность и эффективность. Кроме того, у биоаналога отсутствуют некоторые минорные гликаны (отмечены зеленым), которые могут повышать иммуногенность, что не является причиной непризнания сопоставимости.





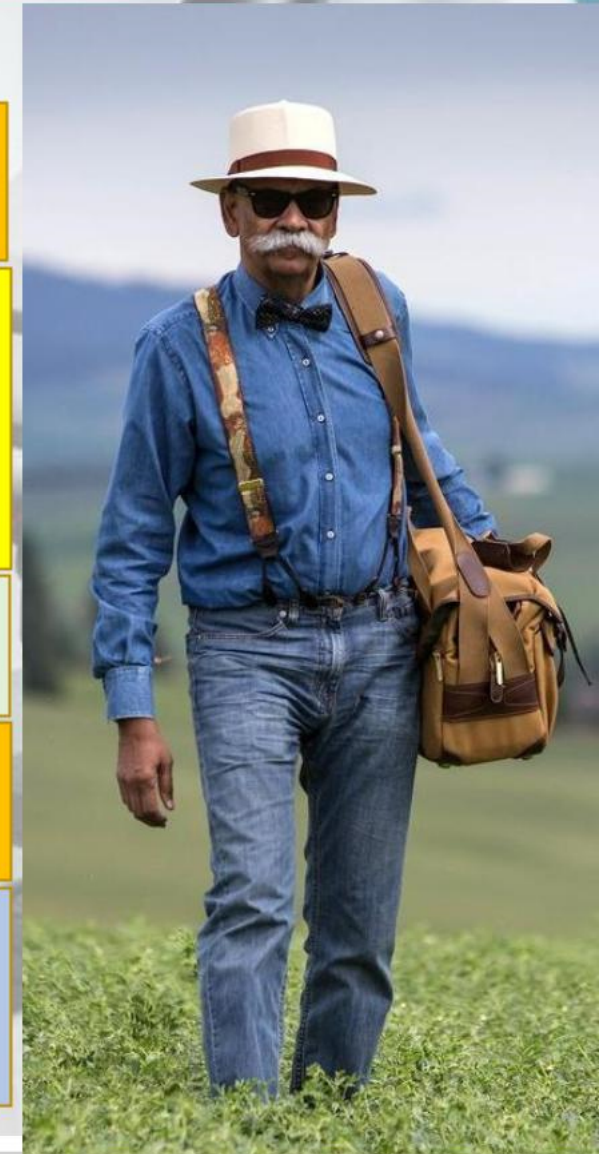
Определение родственных примесей методом ДСН-ПААГ в восстанавливающих условиях.

Биоаналог имеет меньшее содержание высокомолекулярных примесей (красные стрелки), которые могут повышать иммуногенность. Отличия, указывающие на более высокий уровень безопасности и не влияющие на функциональную активность, не являются причиной непризнания сопоставимости.



Группа экспертов S.K.Niazi, проанализировав результаты одобрения более 100 биоаналогов, пришла к выводам:

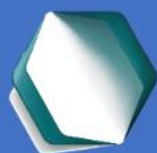
- Для адекватной оценки и одобрения биоаналогов достаточно результатов аналитического сходства и клинической фармакологии.
- Исключение данных испытаний на животных и оценки клинической эффективности не изменило бы решений об одобрении биоаналогов. Различная фармакодинамика на животных и людях, обнаруженная в большинстве исследований, означает, что токсикологические исследования не дают полезных данных.
- Развиваются альтернативные испытаниям на животных подходы, включающие клетки человека и животных, органоиды, орган-на-чипе и моделирование *in silico*.
- Определение списка CQAs в каждом конкретном случае следует оставить не разработчикам, а регулирующим органам – для повышения безопасности.
- Если аналитическая сопоставимость не доказана, то не существует других рациональных подходов для признания биоаналогичности, в том числе по функциональному тестированию.





PerLek – EAES

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**Generium**  
Pharmaceuticals

[taran@ibcgenerium.ru](mailto:taran@ibcgenerium.ru)