

## **Особенности составления модуля 2 регистрационного досье на биоаналоги**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Один из главных разделов общего технического документа – модуль 2. В нем приводятся обобщенные фактические данные (резюме) физико-химических и биологических исследований лекарственного препарата (ЛП), доклинических исследований (ДКИ) и клинических исследований (КИ), представленных в модулях 3–5 регистрационного досье ЛП. Формирование модуля 2 (как и других модулей общего технического документа) зависит прежде всего от особенностей лекарственного средства.

Цель работы – анализ и представление информации, касающейся особенностей оформления модуля 2 общего технического документа на биоподобные (биоаналоговые) лекарственные препараты (БЛП).

Биоподобные (от англ. biosimilars – биоаналоговый), биоаналоговые препараты относятся к биотехнологическим (биологическим) препаратам, это уже новая версия зарегистрированного референтного (оригинального) биотехнологического препарата, для которого продемонстрировано высокое сходство с референтным препаратом по показателям качества, эффективности и безопасности. При этом молекула действующего вещества биотехнологического препарата должна быть хорошо охарактеризована.

Основной документ, регламентирующий подготовку модуля 2, – Приложение № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение № 78) [1]. В данном документе раздел 10 посвящен БЛП. Конкретные требования для проведения сравнительных исследований БЛП и референтного препарата представлены в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств [2].

Сводное резюме по качеству обычно не должно превышать 40 страниц текста, не считая таблиц и рисунков. В случае биотехнологических препаратов документ может быть длиннее, но не должен, как правило, превышать 80 страниц, не считая таблиц и рисунков.

Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность БЛП на всех стадиях разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным препаратом в соответствии с Правилами проведения исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (Решение № 89) [3]. В модуле 2 в обзоре данных по качеству, обзорах доклинических и клинических данных необходимо дополнительно представить сравнительную информацию о заявляемом ЛП и референтном ЛП, а также привести критерии выбора референтного препарата и их обоснование [1].

В общем разделе (или отдельным письмом) модуля 2 прежде всего должны быть представлены характеристика референтного препарата и обоснование объема проведенных сравнительных ДКИ и (или) КИ, исходя из требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза [1]. При подготовке разделов модуля 2, касающихся качества БЛП, должны быть представлены полная характеристика физико-химических свойств и полное описание производственного процесса (как и для любого нового биотехнологического препарата). Данная информация должна быть подготовлена в соответствии с Приложением № 14 «Указания по составлению экспертного отчета о критической оценке аспектов качества лекарственного препарата» к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», в котором представлены подробные разделы, касающиеся характеристики качества биотехнологических

препаратов [1]. Кроме того, необходимо представить результаты сравнительных исследований, демонстрирующие высокое сходство БЛП и референтного препарата по показателям физико-химических и биологических свойств (показатели качества).

Вывод о сходстве/подобии (от англ. comparability – сопоставимость) физико-химических свойств БЛП и референтного препарата может быть сделан на основании как минимум двух ортогональных аналитических методов, т.е. необходимо использовать разные принципы для характеристики показателя. В то же время БЛП не должен отличаться от референтного препарата по критическим параметрам качества, от которых зависят эффективность и безопасность применения препарата (например, структура белковой молекулы – первичная и более высокого уровня). Различия по показателям качества между БЛП и референтным препаратом не должны быть клинически значимыми, т.е. не должны влиять на эффективность и безопасность применения препарата.

Цель ДКИ БЛП – демонстрация сходства/подобия разрабатываемого БЛП и оригинального ЛП, а не оценка его безопасности *per se*. Кроме того, ДКИ включают выявление различий БЛП и референтного препарата и оценку клинической значимости (возможного влияния на показатели эффективности и/или безопасности) различий, выявленных в процессе оценки качества (физико-химических и биологических свойств) БЛП и референтного препарата. Поэтому в разделах модуля 2, касающихся доклинических исследований, представляется информация, демонстрирующая сходство БЛП и референтного препарата в *in vitro* и *in vivo* исследованиях.

Клиническая разработка БЛП включает обязательные клинические сравнительные исследования фармакокинетики (желательно с участием здоровых добровольцев) и сравнительные исследования эффективности и безопасности БЛП и референтного препарата. Кроме того, в процессе клинических исследований безопасности необходима оценка иммуногенности БЛП. При проведении КИ эффективности БЛП рекомендуется использовать дизайн эквивалентности, т.е. демонстрацию того, что эффективность БЛП не выше и не ниже диапазона эквивалентности, установленного на основании результатов оригинального ЛП. В некоторых случаях могут быть обоснованы в качестве конечных точек суррогатные показатели эффективности.

Таким образом, при подготовке разделов модуля 2, посвященных КИ, должны быть отражены данные особенности КИ БЛП.

### Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022).  
<https://docs.cntd.ru/document/456026097#7DC0K7>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (с изменениями на 15 июля 2022 года).  
<https://docs.cntd.ru/document/456026116>

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (с изменениями на 15 июля 2022 года).  
<https://docs.cntd.ru/document/456026116>