



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Особенности составления Модуля 2 регистрационного досье на биоаналоги

Солдатов А.А. – начальник управления
противовирусных МИБП ЦЭК МИБП
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.
24 апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



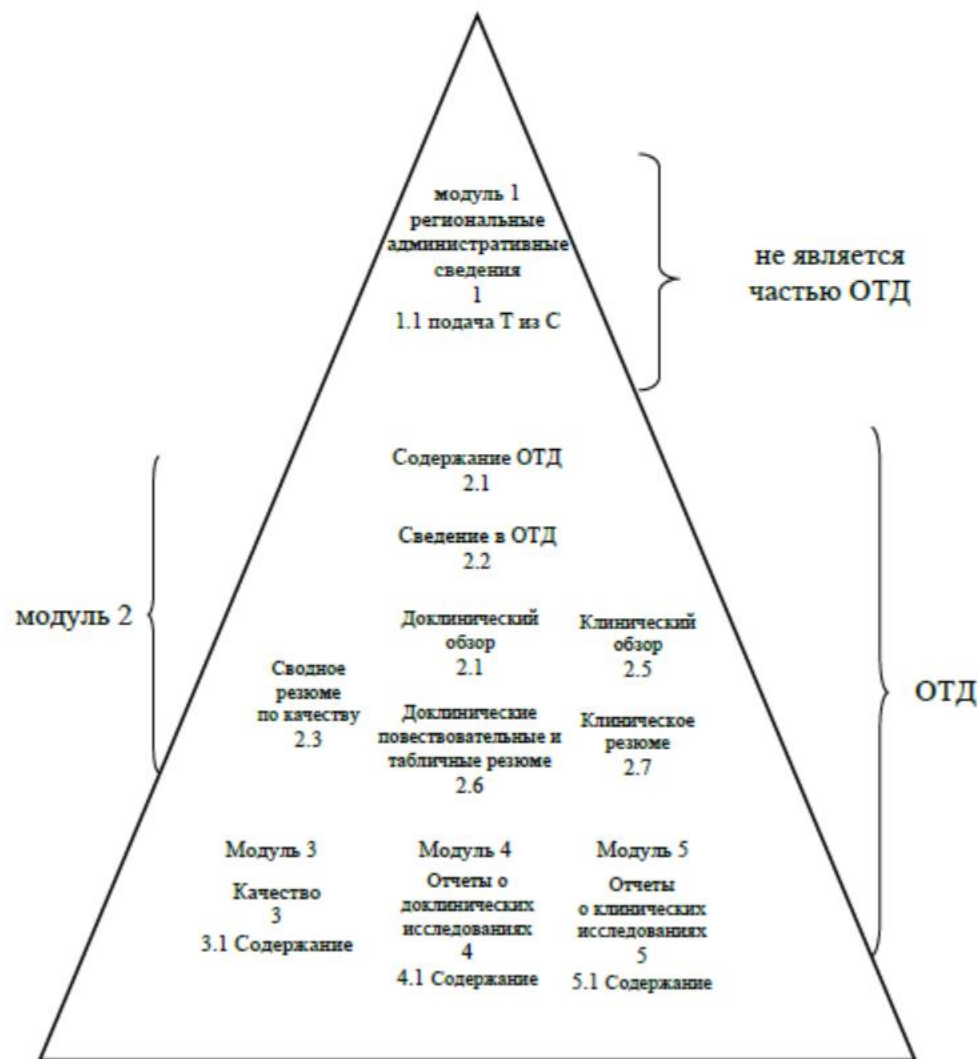
Общий технический документ (ОТД) представляет собой согласованный государствами - членами Евразийского экономического союза общий **формат представления должным образом структурированного общего технического документа** регистрационных досье, подаваемых уполномоченным органам государств-членов.

Общий формат технической документации существенно сокращает время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на лекарственные препараты для медицинского применения, и облегчает электронное представление документов в формате общего технического документа.



В общем техническом документе рассматривается главным образом *организация сведений*, подлежащих подаче в составе регистрационных досье на новые лекарственные препараты (включая биотехнологические лекарственные препараты).

В настоящем документе *отсутствуют разъяснения*, результаты каких исследований необходимо представить. Настоящий документ лишь *указывает на надлежащий формат представления полученных данных*. Заявители *не вправе изменять* принципиальную организацию ОТД, описанную в настоящем документе. Однако в доклинических и клинических резюме заявители *вправе изменить* отдельные форматы, если этого требует оптимальное представление технических сведений в целях содействия пониманию и оценке результатов.





*Формирование Модуля 2
(как и других модулей общего
технического документа)
зависит прежде всего от
особенности лекарственного
средства.*



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



Биологические лекарственные препараты

- это лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено *из биологического источника* и для определения свойств и качества которых необходима комбинация *биологических* и физико-химических методов.



К биологическим лекарственным препаратам относятся:

- иммунобиологические лекарственные препараты (вакцины, аллергены и др.);**
- лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови);**
- биотехнологические лекарственные препараты;**
- генотерапевтические лекарственные препараты.**



Среди биологических препаратов самой большой группой являются биотехнологические препараты.

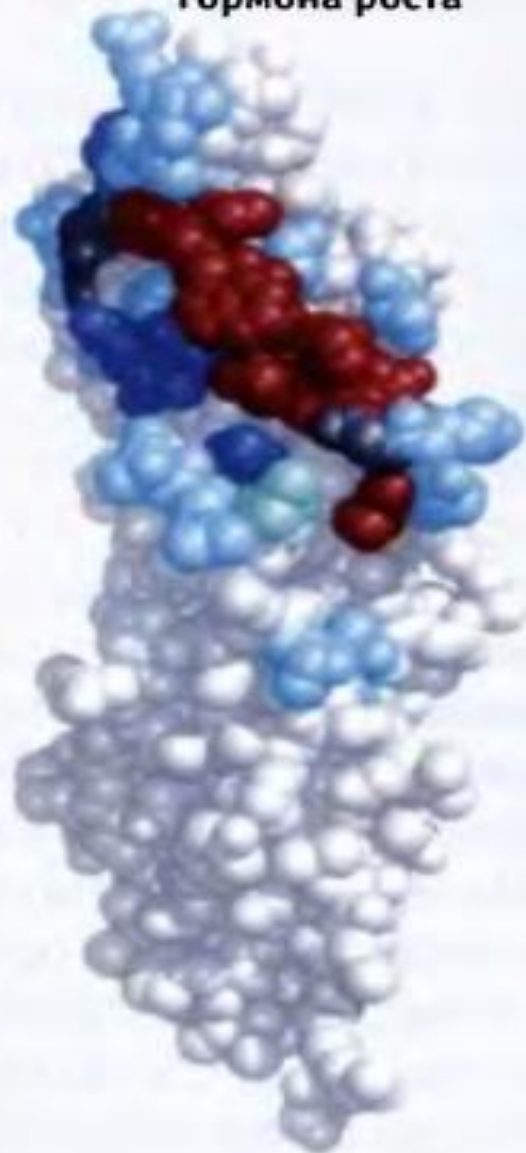
Биотехнологические препараты

- лекарственные препараты, производство которых осуществляется **с использованием биотехнологических процессов и методов** (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител.

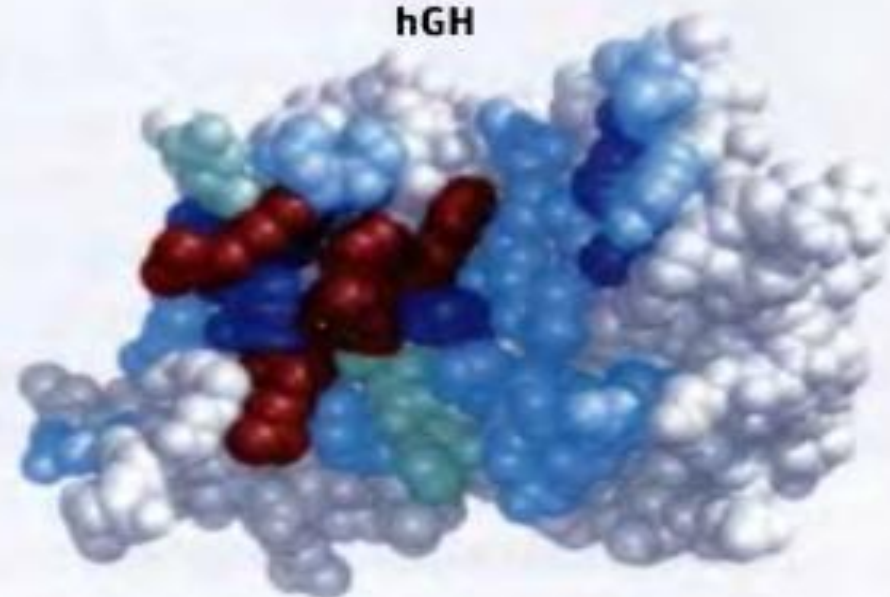


Структура гормона роста






Рецептор
гормона роста



hGH



$\Delta\Delta G$ (кКал/моль)

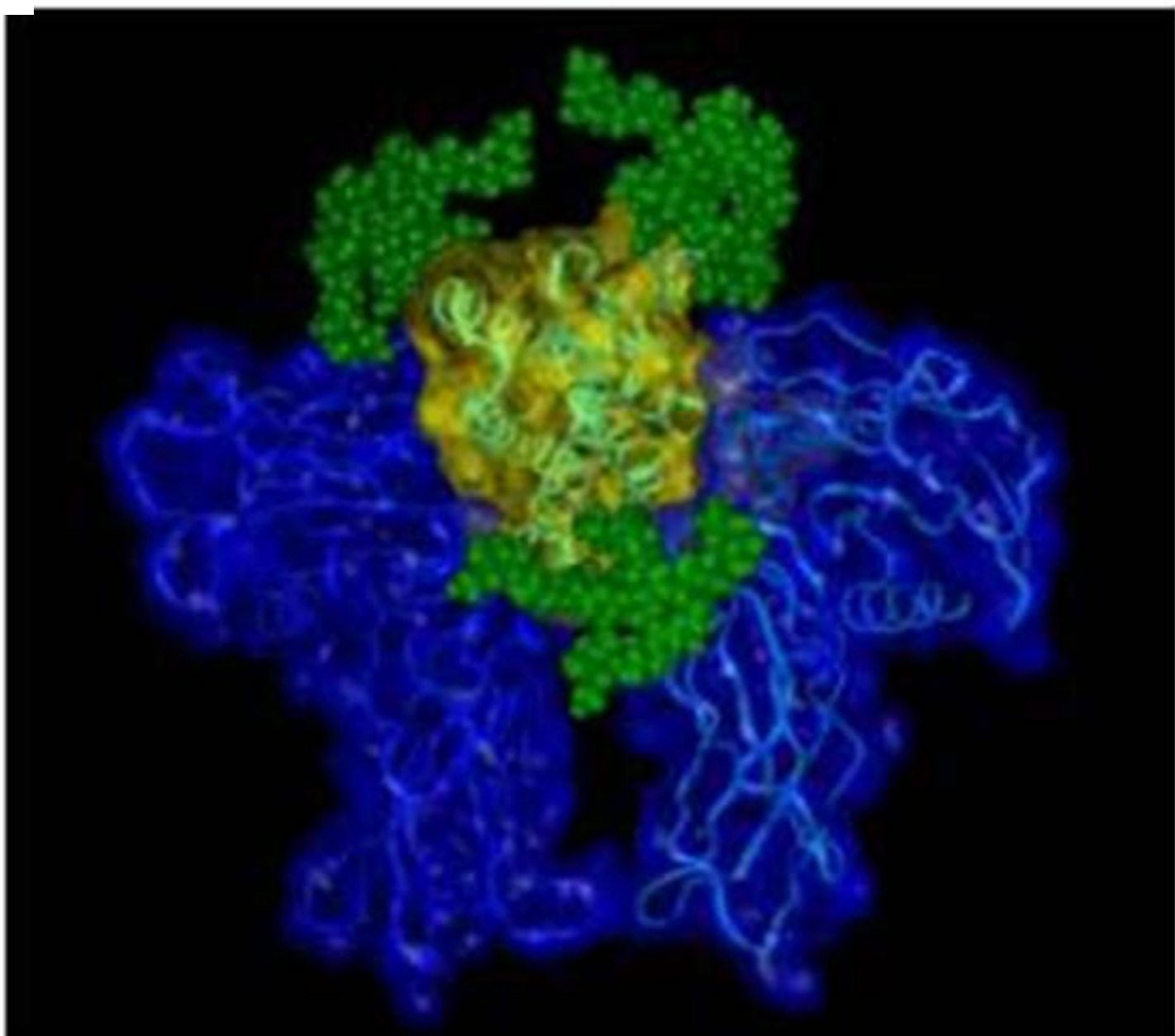
-  $> 1,5$
-  $0,5-1,5$
-  $-0,5-0,5$
-  $< -0,5$
-  Не исследовалось

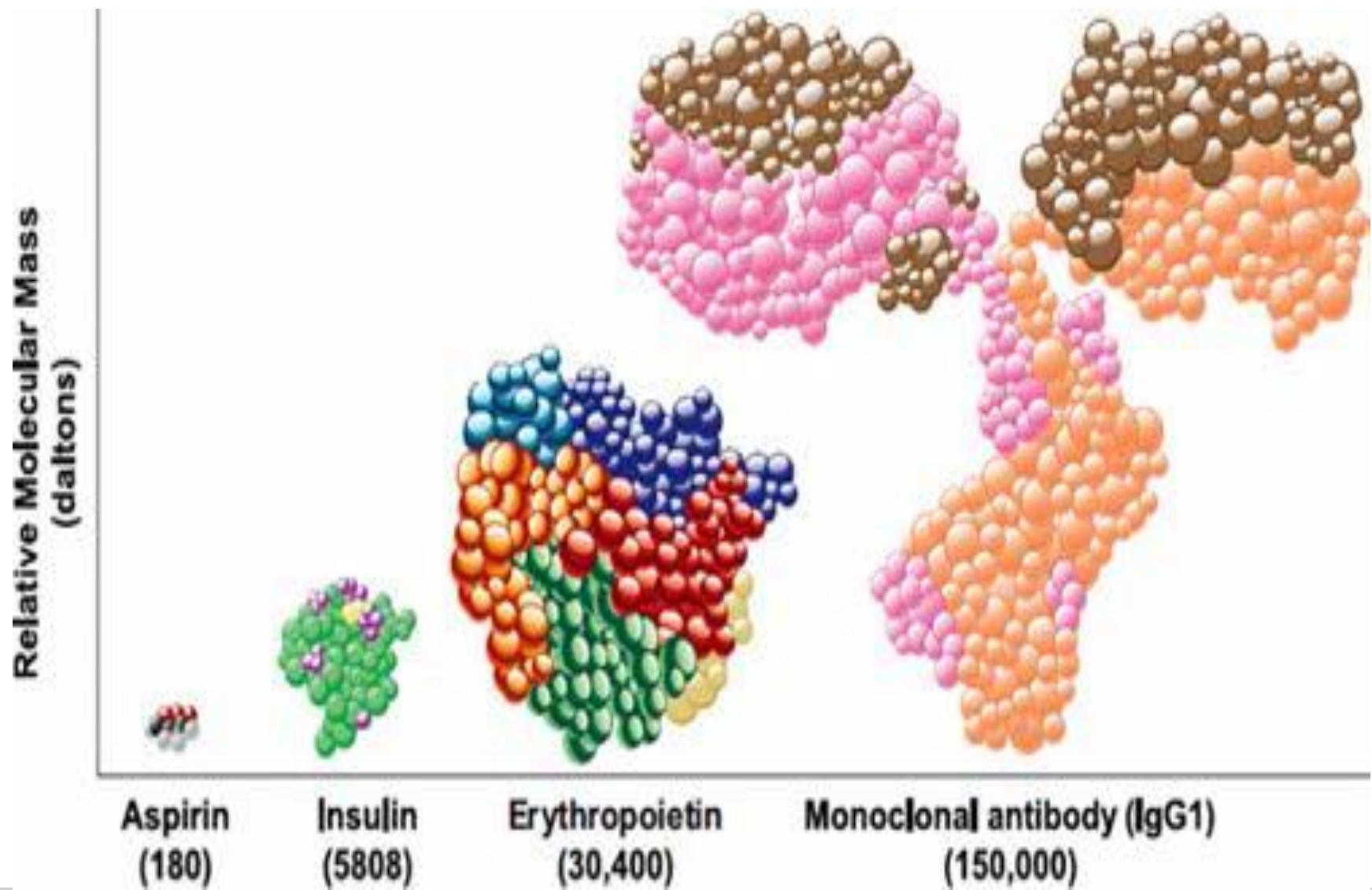
meduniver.com





БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ







БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

<i>Параметры</i>	<i>Химический препарат</i>	<i>Биотерапевтический препарат</i>
<i>Молекулярная масса</i>	<i>Маленькая молекула с небольшой молекулярной массой</i>	<i>Большая молекула с большой молекулярной массой</i>
<i>Действующее вещество</i>	<i>Простая, хорошо охарактеризованная молекула</i>	<i>Сложная многомерная белковая молекула</i>
<i>Стабильность молекулы</i>	<i>Стабильная</i>	<i>Чувствительна к различным факторам внешней среды (температура, pH, состав и др.)</i>
<i>Способ введения</i>	<i>Обычно оральный</i>	<i>Парентеральный</i>
<i>Механизм действия</i>	<i>В основном неспецифический</i>	<i>Таргетный (направленный), строго направленный к определенной "мишени"</i>
<i>Токсичность</i>	<i>Препараты или их продукты могут быть токсичными</i>	<i>Нетоксичен, метаболизируются как эндогенные белки организма</i>
<i>Иммуногенность</i>	<i>В редких случаях</i>	<i>Являются иммуногенными</i>



Особенности биотехнологических препаратов:

- *каждый биотерапевтический препарат уникален;*
- *process is the product;*
- *даже серии одного препарата могут различаться между собой по некоторым показателям”;*
- *оценка активности осуществляется с помощью биологических методов;*
- *механизм действия часто основан на взаимодействии с элементами системы иммунитета.*



БИОПОДОБНЫЕ (БИОАНАЛОГОВЫЕ) ПРЕПАРАТЫ



Биоподобный (“biosimilars”, биоаналоговый)

препарат

– ***новая версия*** уже зарегистрированного оригинального биотерапевтического препарата, для которого ***продемонстрировано высокое сходство с референтным препаратом*** по показателям качества, эффективности и безопасности.



В основе общих принципов демонстрации сходства разрабатываемых биоподобных препаратов с оригинальным (препаратом сравнения) лежит

- **пошаговое проведение сравнительных исследований**, которые начинаются с изучения биоподобного и референтного препаратов по показателям качества;
- после завершения каждого из этапов исследования проводится анализ результатов исследований, на основании которого разрабатывается программа сравнительных исследований для следующего этапа;
- доказательство высокой степени сходства/подобия разрабатываемого биоподобного и препарата сравнения по показателям качества является основанием для проведения доклинических и клинических исследований по укороченной схеме.



Биоподобный препарат может иметь некоторые отличия по показателям физико-химических и биологических свойств от референтного препарата, при этом:

- вывод о сходстве параметра качества биоподобного и референтного препаратов может быть сделан на основании как минимум двух ортогональных аналитических методов (т.е. разные принципы для характеристики показателя);

- биоподобный препарат не должен отличаться от референтного препарата по “критическим” параметрам качества – от которых зависят эффективность и безопасность применения препарата (например, первичная и более высокого уровня структуры белковой молекулы);

- различия по показателям качества между биоподобным и референтным препаратами не должны быть “клинически значимыми”, т.е. не должны влиять на эффективность и безопасность применения препарата;

- необходимо представить (в приложении к отчету об исследовании) копии сертификатов анализа серий референтного и исследуемого препаратов, использованных в исследовании.



*Приложение № 1
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения (Решение № 78)*

**ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ
(В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА)**

- 2. Требования к документам регистрационного досье,
приведенным в Модуле 2: резюме общего технического
документа (ОТД)**



Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение от 3 ноября 2016 г. № 89)

Глава 15-15.2. Общие вопросы оценки качества, доклинических и клинических исследований биоподобных (биоаналоговых) препаратов на основе биотехнологических белков;

Глава 15.3-15.11. Доклинические и клинические исследования конкретных биоподобных (биоаналоговых) препаратов на основе биотехнологических белков.



В Модуле 2 приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических исследований, представленных в модулях 3-5 регистрационного досье лекарственного препарата и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям.

В Модуле 2 представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматриваются перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в Модуле 3 "Качество", Модуле 4 "Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях" и Модуле 5 "Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)".



- 2.1. Содержание Модулей 2-5
- 2.2. Введение в ОТД
- 2.3. Общее резюме по качеству
- 2.4. Обзор доклинических данных
- 2.5. Обзор клинических данных
- 2.6. Резюме доклинических исследований
- 2.7. Резюме клинических исследований



10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

10.2. Модуль 2.

В Модуле 2 должны быть указаны следующие сведения *о разрабатываемом биоподобном препарате*:

- необходимо указать наименование и состав исследуемого биоподобного препарата (препаратов), размер серии, дату производства и, если возможно, дату окончания срока годности;

- необходимо представить обоснование объема проведенных сравнительных доклинических и (или) клинических исследований исходя из требований правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

- необходимо представить (в приложении к отчету об исследовании) копии сертификатов анализа серий референтного и исследуемого препаратов, использованных в исследовании.



10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

10.2. Модуль 2.

В Модуле 2 в обзоре данных по качеству, обзорах доклинических и клинических данных ***необходимо дополнительно представить сравнительную информацию о заявляемом лекарственном препарате и референтном лекарственном препарате***, а также привести критерии выбора референтного препарата и их обоснование.

В отчете об исследовании или отдельном официальном письме должно быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с правилами проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией.



В отчете об исследовании или отдельном официальном письме должны быть указаны следующие сведения о референтном препарате:

- торговое наименование;**
- дозировка и лекарственная форма;**
- наименование держателя регистрационного удостоверения;**
- дата регистрации и номер (номера) регистрационного удостоверения;**
- государства-члены, в которых зарегистрирован референтный препарат;**
- номер серии референтного препарата, использованной для исследований и фармацевтической разработки;**
- наименование производителя;**
- срок годности;**
- страна приобретения.**



10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Для регистрации биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляются данные сравнительных исследований его с референтным биологическим лекарственным препаратом. Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата на производственной, доклинической и клинической фазах его разработки ***должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим лекарственным препаратом*** в соответствии с правилами исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Регистрационное досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела.



В модуле 2 должна быть представлена следующая информация о разработанном биоподобном препарате:

- наименование препарата;**
- состав препарата;**
- размер серии препарата;**
- дата производства препарата;**
- дата окончания срока годности (если возможно).**



КАЧЕСТВО БИОПОДОБНЫХ (БИОАНАЛОГОВЫХ) ПРЕПАРАТОВ



Модуль 2: резюме общего технического документа		
2.1.	Содержание модулей 2 – 5	
2.2.	Введение в ОТД	
2.3.	Общее резюме по качеству	
	2.3.S.	Общее описание активной фармацевтической субстанции
	2.3.S.1	Резюме общей информации относительно исходных материалов и сырья
	2.3.S.2	Общее описание процесса производства АФС
	2.3.S.3	Общее описание характеристик АФС
	2.3.S.4	Общее описание контроля качества АФС
	2.3.S.5	Общее описание стандартных образцов или материалы
	2.3.S.6	Общее описание системы (укупорки)
	2.3.S.7	Общее описание стабильности
	2.3.P.	Общее описание лекарственного препарата
	2.3.P.1	Общее описание и состав лекарственного препарата
	2.3.P.2	Общее описание фармацевтической разработки
	2.3.P.3	Общее описание процесса производства лекарственного препарата
	2.3.P.4	Общее описание контроля качества вспомогательных веществ
	2.3.P.5	Общее описание контроля качества лекарственного препарата
	2.3.P.6	Общее описание стандартных образцов и материалов
	2.3.P.7	Общее описание системы упаковки (укупорки)
	2.3.P.8	Общее описание стабильности лекарственного препарата
	2.3.A.	Обзор дополнительной информации
	2.3.A.1	Общее описание производственных помещений и оборудования
	2.3.A.2	Резюме оценки безопасности относительно посторонних агентов
	2.3.A.3	Общее описание новых вспомогательных веществ
	2.3.R.	Резюме региональной информации



В Модуле 2 (2.3. Общее резюме по качеству) представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматриваются перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в модуле 3 "Качество".

Подготовка модуля 3 "Качество" осуществляется в соответствии с требованиями

*Приложение № 14
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения (Решение № 78)*



*Приложение № 14
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения (Решение № 78)*

УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА О КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АСПЕКТОВ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

3.2. Процесс производства АФС (модуль 3.2.S.2)

Биотехнологические препараты

- S.2.1. Производители.
- S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля.
- S.2.3. Контроль исходных материалов.
- S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.
- S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.
- S.2.6. Разработка производственного процесса.



Приложение № 14

УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА О КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АСПЕКТОВ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

3.3. Описание характеристик АФС (модуль 3.2.S.3)

Биотехнологические препараты

3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции (модуль 3.2.S.4)

Биотехнологические препараты

3.5. Стандартные образцы или материалы (модуль 3.2.S.5)

Биотехнологические препараты



Table 1. Summary of analytical comparability evaluation between Hefiya (GP2017) and Humira

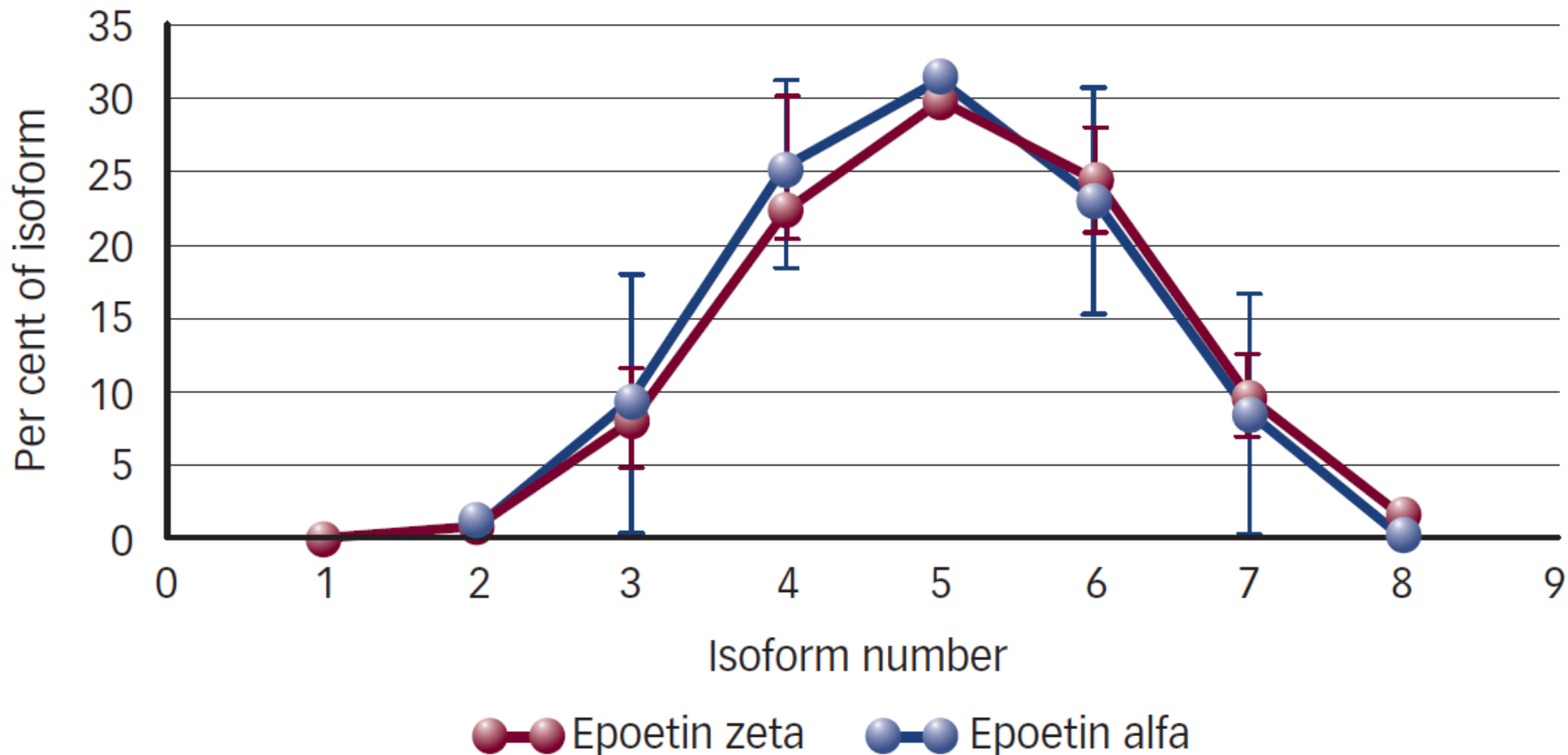
Parameter	Quality attribute	Test method	Key findings
Primary structure	Amino acid sequence	Peptide mapping LC-UV	<u>Identical</u> (идентична)
		Orthogonal peptide mapping LC-MS/MS	<u>Identical</u>
	Disulfide bonds	Non-reducing peptide mapping LC-MS	<u>Comparable</u> (сопоставимы)
	Thioether bonds	Reducing CE-SDS	Lower amount in GP2017 ¹⁾
	Free thiols	Ellman's Assay	<u>Comparable</u>
Secondary, tertiary and quaternary structure	Higher order structure	CD (FUV, NUV)	<u>Identical</u>
		FT-IR	<u>Identical</u>
		DSC	Comparable
		1D ¹ H NMR 2D ¹ H- ¹ H NOESY NMR	Identical
		H/DX	<u>Identical</u>
		X-ray crystallography	<u>Identical</u>



Glycosylation	Site occupancy Fc N-glycan	Reducing CE-SDS	All GP2017 values are above those of Humira ¹⁾
	N-glycan galactosylation	Glycan mapping	Higher values for GP2017 ¹⁾
	Non-fucosylated N-glycans	Glycan mapping	Higher values for GP2017 ¹⁾
	High mannose N-glycans	Glycan mapping	Lower values for GP2017 ¹⁾
	Glycation	BAC	Slightly higher glycation in GP2017 ¹⁾
Amino acid modifications / Sequence variants	Methionine oxidation	Peptide mapping LC-UV	Lower values of M ₂₅₆ in GP2017 ¹⁾ , comparable for all other methionines
	Isomerization	Peptide mapping LC-MS	Comparable
	N-terminal pyro-glutamate	Peptide mapping LC-MS	Comparable
	N-terminal extension	Peptide mapping LC-MS	Low amounts of signal peptide remnants identified for GP2017 ($\leq 0.5\%$) ¹⁾
	C-terminal lysine	Peptide mapping LC-UV	Lower values for GP2017 ¹⁾
	C-terminal proline amide	Peptide mapping LC-UV	Comparable
	Deamidation	Peptide mapping LC-MS	Comparable



Figure 1: Comparison of Isoform Heterogeneity Between Epoetin Zeta and the Originator Product Epoetin Alfa





Product related attributes	Concentration of active ingredient	UV absorbance	Comparable
	Particulate contamination	Visual inspection	Comparable
	Subvisible particles	RMM	Comparable
Binding assay	Target binding	SPR	Comparable
	Fcγ receptor binding	SPR	Comparable
	Neonatal Fc receptor binding	SPR	Comparable
	Off-target binding	SPR	Comparable
	C1q binding	ELISA	Comparable
In-vitro bioassay	Potency main mode of action	TNF-α neutralization RGA	Comparable
	Potency ADCC	Functional ADCC bioassay	Comparable
	Potency CDC	CDC bioassay	Comparable
	Apoptosis	Apoptosis inhibition assay	Comparable
	mTNF-α binding	mTNF-α binding assay	Comparable



Модуль 2.3

Сводное резюме по качеству

Сводное резюме по качеству обычно не должно превышать 40 страниц текста, не считая таблиц и рисунков. В случае биотехпрепаратов и препаратов, производимых с использованием более сложных процессов, документ может быть длиннее, но не должен, как правило, превышать 80 страниц (не считая таблиц и рисунков).



ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПОДОБНЫХ (БИОАНАЛОГОВЫХ) ПРЕПАРАТОВ



Целью доклинических исследований биоподобных препаратов является демонстрация сходства/подобия разрабатываемого биоподобного и оригинального препаратов, а не оценка его безопасности *per se*.

Рекомендуется пошаговое сравнительное исследование фармакодинамических свойств биоподобного и оригинального препаратов, начиная с *in vitro* исследований



Основными целями доклинического этапа исследования биоподобного препарата являются:

- оценка **сходства** биоподобного и референтного препаратов;
- выявление **различий** биоподобного и референтного препаратов;
- оценка **клинической значимости** (возможного влияния на показатели эффективности и/или безопасности) различий, выявленных в процессе оценки качества (физико-химических и биологических свойств) биоподобного и референтного препаратов.



Изучаемые параметры	Используемая модель
Аффинность связывания рецептора	CHO-T клетки
Стимуляция инсулином тирозин обусловленного посредством фосфорилирования рецептора инсулина бета и IRS белка	CHO-T клетки
Активация Akt, GSK3α, - B и MAP киназ	CHO-T клетки
Поглощение глюкозы в адипоцитах 3T3-L1	3T3-L1 адипоцитах
Аффинность связывания	NIH-3T3
IGF-1 рецептор-зависимое фосфорилирование, обусловленное участием тирозина	NIH-3T3
Лиганд-зависимая стимуляция синтеза DNA, меченной ³H-тимидином	Человеческие фибробласты
Аффинность связывания рецептора	Растворимый рекомбинантный рецептор инсулина человека
Стимуляция липогенеза и накопления жира	3T3-L1 адипоцитах

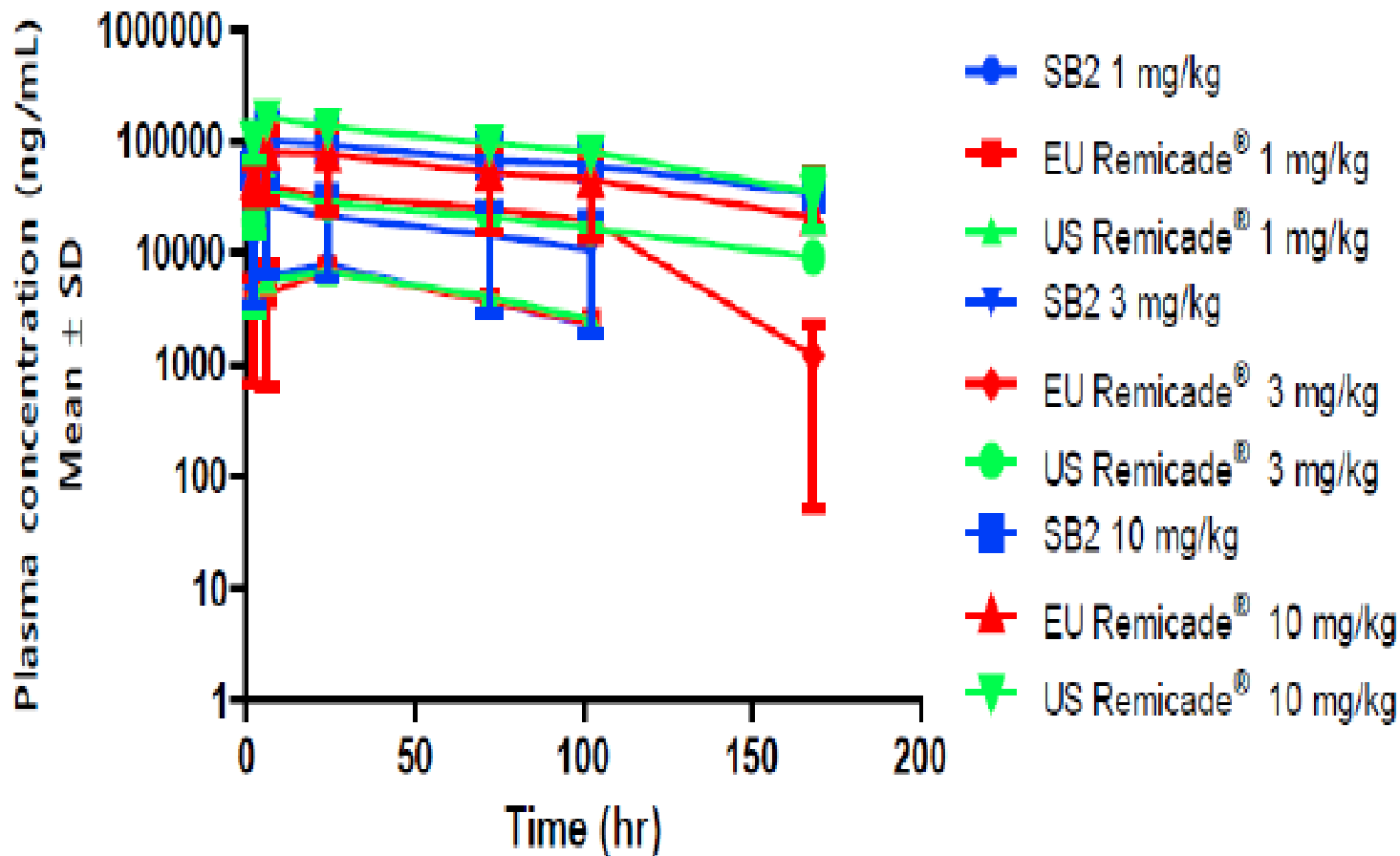


Figure 2.6.4.3-2. Mean Plasma Concentration of SB2, EU Remicade[®], and US Remicade[®] after Single Dose Intraperitoneal Administration in Tg197 Transgenic Mice

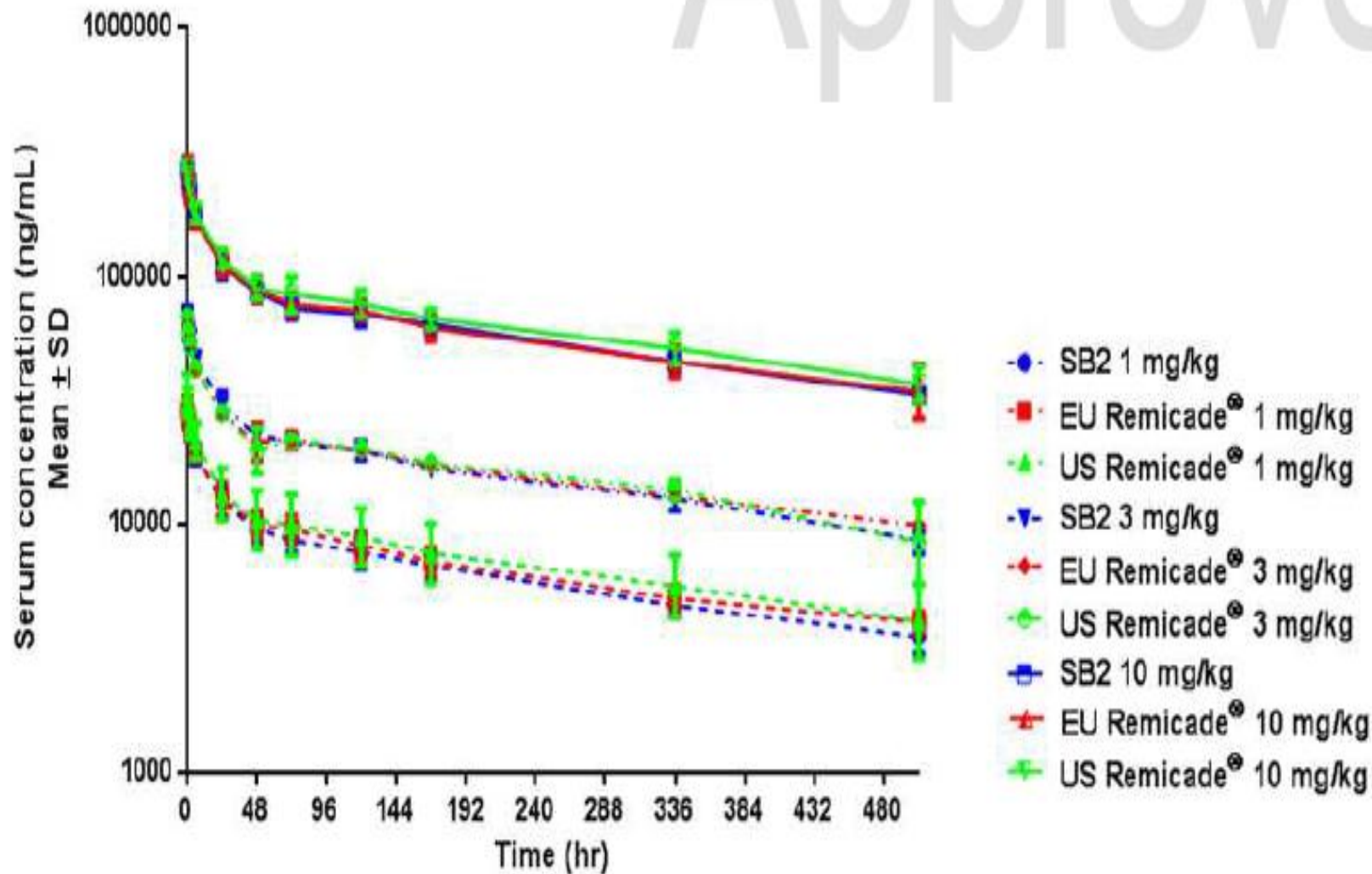


Figure 1. Mean Serum Concentration of SB2, EU Remicade[®], and US Remicade[®]



2.6. Резюме доклинических исследований

- 2.6.1. Резюме фармакологических исследований
в текстовом формате
- 2.6.2. Резюме фармакологических исследований
в виде таблиц.
- 2.6.3. Резюме фармакокинетических исследований
в текстовом формате
- 2.6.4. Резюме фармакокинетических исследований
в виде таблиц.
- 2.6.5. Резюме токсикологических исследований
в текстовом формате
- 2.6.6. Резюме токсикологических исследований
в виде таблиц



**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
БИОПОДОБНЫХ (БИОАНАЛОГОВЫХ)
ПРЕПАРАТОВ**



В Модуле 2 представляется информация в соответствии с требованиями правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией, которые содержат результаты клинических исследований биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в сравнении с референтным лекарственным препаратом, которые включают:

- результаты сравнительных фармакокинетических и фармакодинамических исследований;
- данные сравнительных клинических исследований безопасности и эффективности, включая оценку вида, частоты и тяжести нежелательных явлений (реакций), исследования иммуногенности на целевой группе.



Результаты сравнительной оценки фармакокинетики и фармакодинамики Zioxtenzo (пегфилграстим) и Neulasta

Table 2-5 Bioequivalence analysis for PK parameters – comparison of treatments – study LA-EP06-101 (PP population)			
Comparison	Parameter	Ratio	[90% CI]
LA-EP2006 vs. Neulasta EU adjusted for weight class and gender	AUC_{0-last}^a	109.95	[88.90; 135.98]
	C_{max}	101.71	[81.24; 127.32]
	$AUC_{0-\infty}$	110.54	n.d.
	t_{max}^b	0.136	n.d.
	AUC_{0-last}^c	112.07	[92.39; 135.93]
	C_{max}	103.57	[84.08; 127.58]
	$AUC_{0-\infty}$	112.10	n.d.

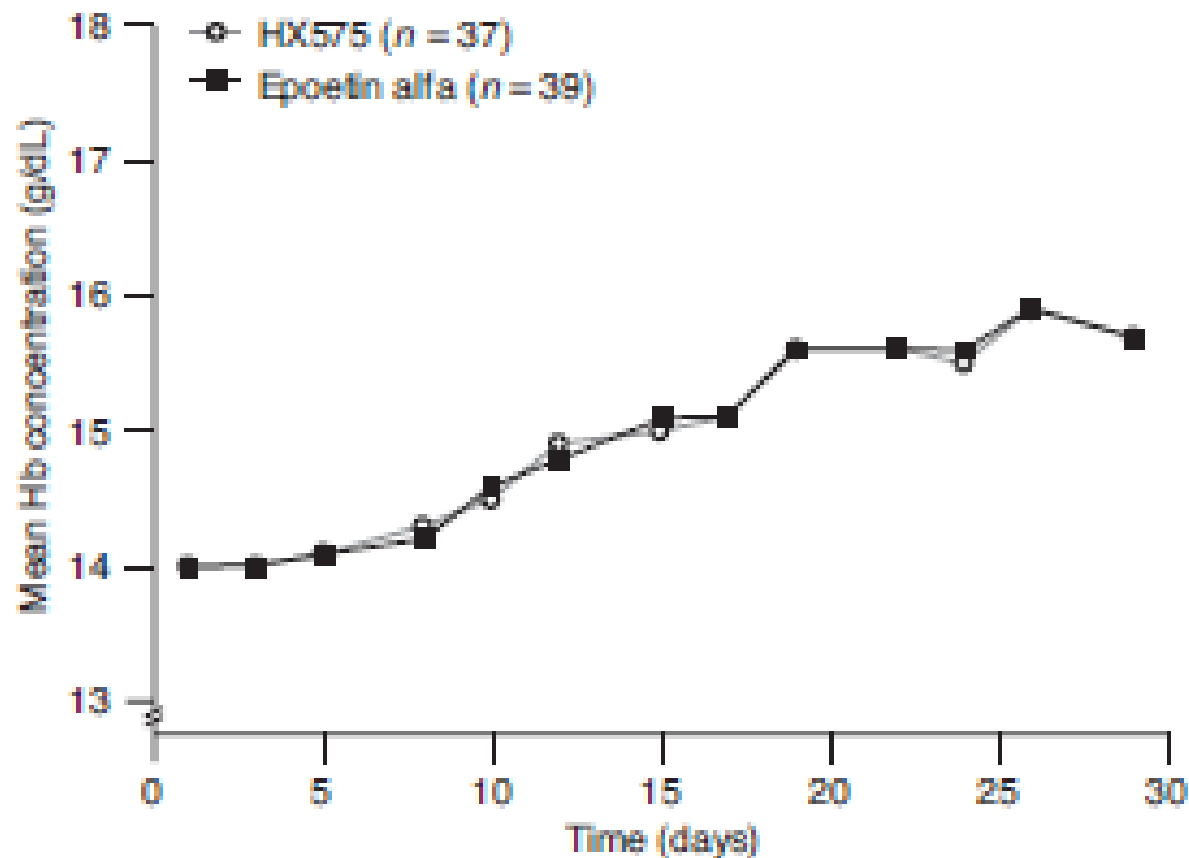
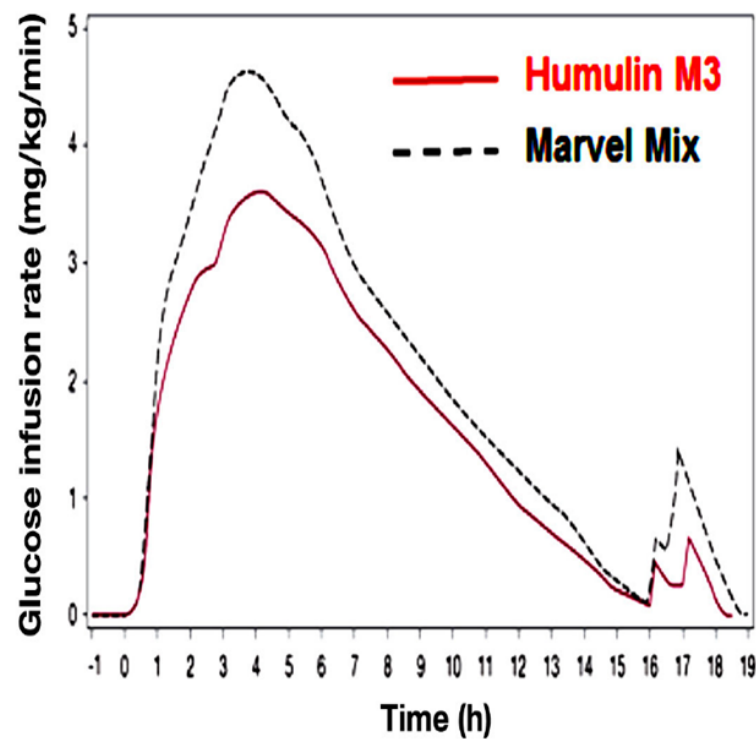
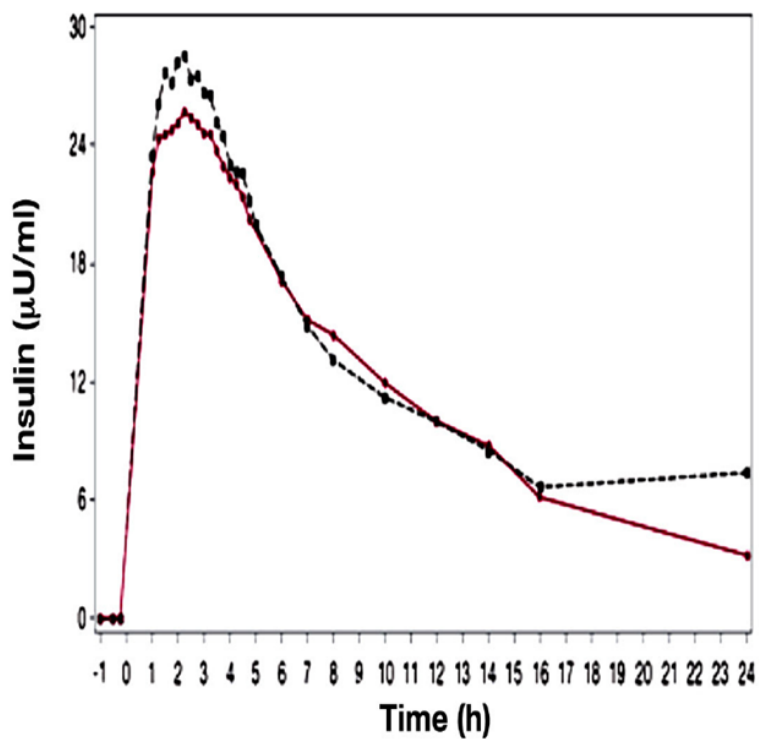


Figure 2
Mean haemoglobin concentration-versus-time profiles during treatment.

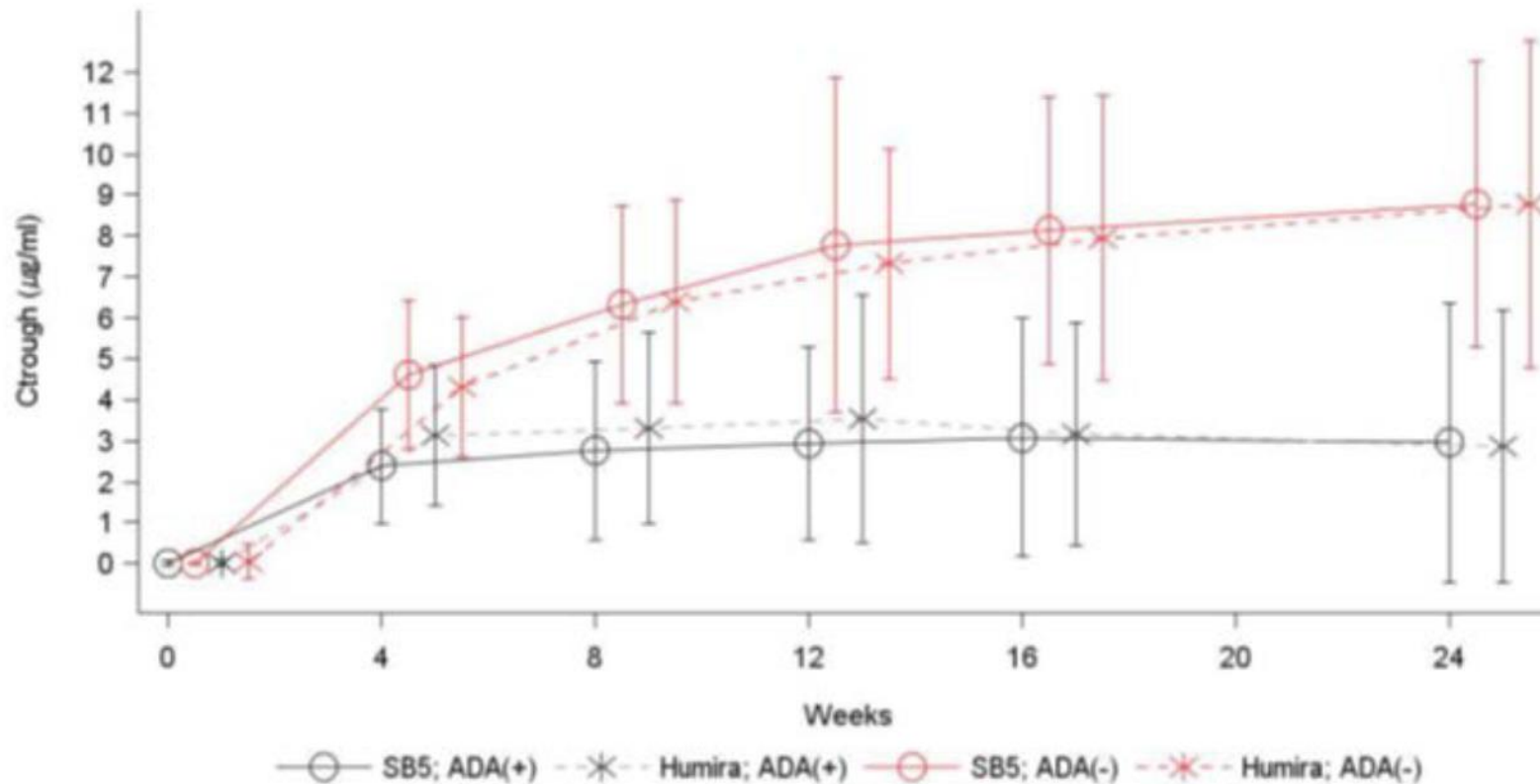


Различия фармакокинетики и фармакодинамики разрабатываемого препарата Marvel Mix и оригинального Humulin





Динамика изменения концентрации адалимумаба в плазме добровольцев при введении биоподобного (Imraldi (SB5)) и референтного (Humira) препаратов





При проведении клинических исследований эффективности биоподобного препарата рекомендуется использовать дизайн «эквивалентности», т.е. демонстрацию того, что эффективность биоподобного препарата не выше и не ниже диапазона эквивалентности, установленного на основании результатов оригинального препарата.

В некоторых случаях могут быть обоснованы в качестве конечных точек суррогатные показатели эффективности.



Результаты сравнительных исследований биоподобных препаратов Ovalear и Bemfola с референтным препаратом Gonal-f

Параметры	Сравнительное исследование Ovalear и Gonal-f		Сравнительное исследование Bemfola и Gonal-f	
	Ovalear	Gonal-f	Gonal-f	Bemfola
Количество добровольцев	153	146	123	249
Доза (МЕ)	1536	1614	1569	1555
<u>Количество ооцитов</u>	12.2	12.1	10.4	10.7
Уровень эстрадиола E2 (pmol/L)	10070	9534	7704	8982
Беременность (тест) (%)	38	41	45	47
<u>Беременность (клин) (%)</u>	28	36	45	36
Синдром гиперстимуляции яичников (%)	7	4	4	14
Антитела к препарату (%)	7.24	3.44	0	0



2.7. Резюме клинических исследований

- 2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.
- 2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.
- 2.7.3. Резюме по клинической эффективности.
- 2.7.4. Резюме по клинической безопасности.
- 2.7.5. Копия использованных литературных источников.
- 2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.



РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**