

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  
«31» октября 2023 года (протокол № 6)

**Методические рекомендации**  
**«Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых)**  
**препаратов в странах ЕАЭС: филграстим»**

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

А.А. Солдатов

А.К. Яковлев

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	452
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	454
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	455
ВВЕДЕНИЕ.....	458
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	460
1 Область применения.....	460
2 Правовая основа.....	460
3 Основные указания.....	460
3.1 Доклинические исследования.....	460
3.2 Клинические исследования.....	462
4 План фармаконадзора.....	464
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	465

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- 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 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);
- ICH S6(R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011);
- 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);
- Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues  
Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005)

## ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АКН	-	абсолютного количества нейтрофилов
ВИЧ	-	вирус иммунодефицита человека
Г-КСФ	-	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ЕАЭС	-	Евразийский экономический союз
ПКПК	-	мобилизация клеток-предшественников периферической крови
рГ-КСФ	-	рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор подкожно
РФ	-	Российская Федерация
ФД	-	фармакодинамика
ФК	-	фармакокинетика
AUC	-	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
<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
$C_{max}$	-	максимальная концентрация вещества (лекарственного препарата) в крови
ЕМА	-	Европейское агентство по лекарственным средствам
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

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Данный документ содержит разъяснения по практическим вопросам проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов филграстима, являющегося основным представителем группы препаратов рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (pГ-КСФ), разрабатываемых как биоподобные (биоаналогичные).

В настоящих методических рекомендациях изложены требования к доклиническим и клиническим исследованиям лекарственного препарата, содержащего рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (pГ-КСФ) человека, заявленного при регистрации в качестве биоаналогичного (биоподобного) уже присутствующим на рынке лекарственным препаратам. В разделе, посвященном доклиническим исследованиям, представлены рекомендации для оценки фармакологических свойств и оценки токсичности. 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.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) человека представляет собой белок, первичная структура которого представлена одной полипептидной цепью, состоящей из 174 аминокислот, одна О-гликозилированная группа присоединена остатку треонина. Применяемые в клинической практике рекомбинантные Г-КСФ, получают в процессе синтеза клетками *E. coli* (филграстим) и клетками СНО (ленограстим). В pГ-КСФ, получаемом в процессе синтеза клетками *E. Coli*, в сравнении с pГ-КСФ из культуры клеток человека и млекопитающих, имеется дополнительный метионин в амино-концевой области и отсутствует гликозилирование. Рекомбинантный pГ-КСФ содержит один свободный остаток цистеина и две дисульфидные связи. Для характеристики физико-химических и биологических свойств белка pГ-КСФ используют физико-химические и биологические методы.

Препараты на основе рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов широко применяются для лечения состояний,

при которых происходит подавление гранулоцитарного роста кроветворения (например, при химиотерапии опухолей, ВИЧ и др.) и для сбора стволовых клеток белой крови у здоровых доноров для пересадки костного мозга.

Введение рГ-КСФ человеку регулирует выработку и высвобождение функциональных нейтрофилов из костного мозга. При этом рГ-КСФ (филграстим), вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови в течение 24 часов с незначительным увеличением количества моноцитов. Повышение количества нейтрофилов зависит от дозы. Нейтрофилы, образующиеся в ответ на филграстим, показывают нормальную или усиленную функцию, что подтверждается тестами хемотаксической и фагоцитарной функции. После прекращения терапии филграстимом количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50% в течение 1–2 дней и достигает нормального уровня в течение 1–7 дней.

Применение филграстима у пациентов, подвергающихся цитотоксической химиотерапии, приводит к значительному снижению частоты, тяжести и продолжительности нейтропении и фебрильной нейтропении. Лечение филграстимом значительно сокращает продолжительность фебрильной нейтропении, применения антибиотиков и госпитализации после индукционной химиотерапии по поводу острого миелогенного лейкоза или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга.

Использование филграстима, отдельно или после химиотерапии, мобилизует гемопоэтические клетки-предшественники в периферическую кровь. Эти аутологичные ПКПК могут быть собраны и введены после высокодозной цитотоксической терапии либо вместо трансплантации костного мозга, либо в дополнение к ней. Инфузия ПКПК ускоряет восстановление кроветворения, снижая продолжительность риска геморрагических осложнений и потребность в трансфузиях тромбоцитов.

Регистрационное досье на новый лекарственный препарат, содержащий рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, 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.

Данные требования гармонизированы с международными требованиями, касающимися неоригинальных биотехнологических препаратов.

## ВВЕДЕНИЕ

В материалах досье, прилагаемых к заявке на регистрацию нового лекарственного средства, содержащего рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (rГ-КСФ), заявляемый в качестве подобного (аналогичного) референтному лекарственному препарату уже зарегистрированному в странах-членах ЕАЭС, необходимо представить результаты исследований, демонстрирующие подобие (сходство) заявленного препарата с референтным препаратом.

Г-КСФ человека представляет собой белок, первичная структура которого представлена одной полипептидной цепью, состоящей из 174 аминокислот, одна О-гликозилированная группа присоединена остатку треонина. Применяемые в клинической практике рекомбинантные Г-КСФ, получают в процессе синтеза клетками *E. coli* (филграстим) и клетками СНО (ленограстим). В rГ-КСФ, получаемом в процессе синтеза клетками *E. coli*, в сравнении с rГ-КСФ из культуры клеток человека и млекопитающих, имеется дополнительный метионин в amino-концевой области и отсутствует гликозилирование. Рекомбинантный rГ-КСФ содержит один свободный остаток цистеина и две дисульфидные связи. Для характеристики физико-химических и биологических свойств белка rГ-КСФ используют физико-химические и биологические методы.

Эффекты в клетках-мишенях, вызываемые Г-КСФ, опосредуются трансмембранным рецептором, который в процессе связывания с лигандом образует гомолигомерные комплексы. Известно несколько изоформ рецептора Г-КСФ, которые возникают при альтернативном сплайсинге РНК, приводящего к различиям во внутрицитоплазматических участках рецептора. Известна одна растворимая изоформа рецептора Г-КСФ, однако внеклеточные лиганд-связывающие домены известных изоформ идентичны. Таким образом, эффекты клеток-мишеней обусловленные rГ-КСФ опосредуются через один класс аффинных рецепторов Г-КСФ.

Препараты rГ-КСФ вводят подкожно или внутривенно. Специфические антитела к коммерческим препаратам rГ-КСФ, синтезируемым клетками *E. coli*, встречаются нечасто. Отсутствует информация о влиянии специфических антител на развитие серьезных последствий, касающихся эффективности и безопасности

препарата. Факторы риска для пациентов при развитии иммунного ответа в процессе применения препарата неизвестны.

## 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 гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

### 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

Доклинические исследования проводятся до начала клинических исследований. Доклинические исследования должны быть сравнительными и проводиться с целью выявления различий фармакотоксикологических профилей между разрабатываемым биоподобным (биоаналоговым) и референтным препаратом, а не только для характеристики препарата *per se*. Программа доклинических исследований должна быть полностью обоснована в обзоре, касающемся доклинической характеристики препарата.

### 3.1.1. Исследования *in vitro*

На этапе *in vitro* исследований необходимо продемонстрировать сопоставимость разрабатываемого и референтного препаратов с использованием соответствующих клеточных методов или при анализе связывания с рецептором. Данные материалы могут быть получены в процессе изучения специфической активности при характеристике препарата по показателям качества для модуля 3 общего технического документа. При проведении данных исследований для оценки сопоставимости необходимо использовать методы, имеющие соответствующую чувствительность, достаточную для выявления различий между сравниваемыми препаратами, и использовать достаточное количество разведений, для полной характеристики соотношения концентрация-реакция.

### 3.1.2. Исследования *in vivo*

Для сравнения фармакодинамических эффектов разрабатываемого и референтного лекарственных средств следует использовать модели *in vivo* на грызунах с нейтропенией и без нейтропении.

### 3.1.3. Токсикологические исследования

В регистрационном досье необходимо представить, по крайней мере, одно исследование токсичности при многократном введении препарата с использованием релевантного вида животных. Продолжительность исследования должна быть не менее 28 дней. Исследование токсичности следует проводить в соответствии с требованиями «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89)». При проведении доклинических исследований токсикокинетики особое внимание следует уделить исследованию иммунных реакций на препарат.

Должны быть предоставлены данные о местной переносимости, по крайней мере, для одного вида животного. Исследование местной переносимости препарата можно провести в рамках исследований токсичности при многократном введении препарата. Проведение исследований фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности, исследований мутагенности и канцерогенности не требуется при проведении доклинических исследований биоподобных

(биоаналогичных) препаратов, содержащих рекомбинантный рГ-КСФ в качестве активного вещества.

### 3.2 Клинические исследования

#### 3.2.1. Фармакокинетические исследования

Демонстрация подобия/сходства фармакокинетических (ФК) профилей, разрабатываемого биоподобного (аналогичного) проводится в перекрестных сравнительных исследованиях с референтным препаратом при однократном подкожном и внутривенном введении. Основным первичным показателем ФК является АУС, а вторичными -  $C_{max}$  и  $T_{1/2}$ . При проведении исследований фармакодинамики применимы общие принципы демонстрации биоэквивалентности.

#### 3.2.2. Фармакодинамические исследования

Основным фармакодинамическим (ФД) маркером активности рГ-КСФ является показатель абсолютного количества нейтрофилов (АКН). Оценка фармакодинамической эффективности разрабатываемого биоподобного и референтного препаратов проводится в популяции здоровых добровольцев. При этом необходимо выбрать дозу, которая должна находиться между верхним и нижним плато в линейной части кривой зависимости «доза-ответ». При необходимости, проводятся исследования с использованием более чем одной дозы препарата. Количество клеток с фенотипом  $CD34^+$  следует использовать в качестве вторичной конечной точки оценки фармакодинамики. Диапазон значений допустимого отклонения показателей при проведении исследований сопоставимости должен быть обоснован.

#### 3.2.3. Клиническая эффективность

Показаниями для применения препаратов рГ-КСФ являются:

- сокращение продолжительности нейтропении после химиотерапии рака или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга;
- мобилизация клеток-предшественников периферической крови (ПКПК);
- лечение тяжелых врожденных циклической или идиопатической нейтропений;
- лечение персистирующей нейтропении у пациентов с прогрессирующей инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Доза препарата зависит от показания к применению.

Оптимальной (рекомендуемой) клинической моделью для оценки сопоставимости, разрабатываемого биоподобного (аналогичного) и референтного препаратов средства является профилактика тяжелой нейтропении после цитотоксической химиотерапии в однородной группе пациентов (например, по типу опухоли, по предшествующей и планируемой химиотерапии, а также по стадии заболевания). В исследование должны быть включены пациенты, у которых химиотерапия вызывает тяжелую форму нейтропении. В случае химиотерапии с известной частотой и продолжительностью тяжелой нейтропении достаточно исследования в двух сравниваемых группах. Если используются другие режимы химиотерапии, может потребоваться исследование с тремя группами, включая плацебо. Заявитель должен обосновать величину допустимого отклонения показателя эффективности (продолжительности тяжелой нейтропении при АКН ниже  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) между сравниваемыми группами. Показатели частоты фебрильной нейтропении, частоты инфекций и кумулятивная доза рГ-КСФ являются вторичными точками эффективности. Оптимальным является исследование в период первого цикла химиотерапии.

Результаты демонстрации клинической сопоставимости в популяции пациентов с нейтропенией, вызванной химиотерапией, позволяет экстраполировать полученные результаты на другие показания для референтного препарата, при условии, что механизм действия препарата (при всех показаниях) тот же.

При соответствующем обосновании для демонстрации клинической сопоставимости могут быть использованы альтернативные подходы, включая фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах. В данной ситуации необходимо обратиться за научной консультацией в регуляторный орган по вопросам дизайна, продолжительности исследования, выбора доз, конечных точек эффективности/фармакодинамики и величины допустимых значений отклонения показателей эффективности.

### 3.2.3. Клиническая безопасность

Оценка безопасности осуществляется в популяции пациентов в процессе многократного введения препаратов, оптимально при проведении сравнительного клинического исследования. Курсовое введение препарата должно соответствовать

схеме стандартного курса лечения пациентов при проведении несколько циклов химиотерапии. Общий период наблюдения за пациентами составляет не менее 6 мес. Выборка пациентов должна включать достаточное количество добровольцев, чтобы оценить профиль безопасности, включая боль в костях и отклонение значений показателей лабораторного исследования. Оценка иммуногенной активности препаратов проводится в соответствии с требованиями, описанными в «Руководстве по аналогичным биологическим лекарственным средствам, содержащим биотехнологические белки в качестве активного вещества: неклинические и клинические вопросы» (Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89)).

#### **4 План фармаконадзора**

В рамках процедуры регистрации биоподобного препарата заявитель должен представить программу управления рисками/план фармаконадзора в соответствии с действующим законодательством и руководствами по фармаконадзору РФ и ЕАЭС. В данных документах особое внимание следует уделить оценки иммуногенности и развитию возможных редких серьезных побочных реакций, особенно среди пациентов, которым длительно вводится препарат. Также необходимо контролировать случаи отсутствия эффективности, особенно среди лиц, которым препарат вводится с целью мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников.



## 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 рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (pГ-КСФ), заявленных как биоподобные (биоаналогичные).

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

Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогичных) препаратов рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов 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 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.