

Основы аналитической сопоставимости биосимиляра с содержанием моноклональных антител для экспертов регуляторных органов по оценке досье

Рабочая группа Международного форума по регулированию лекарственных средств (IPRF) в сотрудничестве с ВОЗ

Disclaimer :

This document reflects the views of subject matter experts participating in the IPRP Biosimilars (BWG) Working Group and should not be construed to represent the official views of any given regulatory authority participating in the IPRP.

Содержание

I. Оговорка	5~6
II. Понятия биосимиляра	
1. Определение биосимиляра	8
2. Определение подобия / биоподобия	9
3. Процесс разработки биосимиляра	11
4. Демонстрация подобия / биоподобия	14
5. Референтный препарат	16
III. Оценка аналитической сопоставимости	
6. Роль анализа качества	19
7. Структура или функция/иммуногенность моноклонального антитела (мАт)	21
8. Характеристики качества	29
9. Оценка критических характеристик качества	34
10. Выбор и пригодность аналитических методов	40
11. Характеристики качества и аналитические методы	43
12. Оценка аналитической сопоставимости (или Исследование сопоставимости биосимиляра, Исследования аналитического подобия)	50
13. Оценка остаточной неопределенности	57
14. Аналитическая сопоставимость и потенциальное влияние на экстраполяцию	59
15. Резюме	60
IV. Приложение 1. Дополнительная информация	
А. Понимание референтного препарата	65
В. Отличия между продуцирующими клеточными линиями	73
С. Отличия в рецептуре	79

D. Пример оценки аналитической сопоставимости	81
E. Критерии приемлемости подобия и статистические подходы	91
F. Физиологическая система и расширенная система	96
G. CDC	98
H. Аллотип Fc-гамма-рецепторов	99
I. Соответствующие руководящие положения	102
J. Перечень аббревиатур	105
V. Приложение 2. Разбор практического случая (Remsima/Inflectra)	
- С акцентом на представлении открытой информации из отчета FDA по итогах рассмотрения регистрационного досье	106

I. Оговорка

- Предложенные материалы представляют собой подборку из открытых информационных источников с характеристикой современного подхода к аналитической сопоставимости биосимилятов, в особенности биосимиляров с содержанием моноклональных антител.
- В предложенных материалах не содержится никаких конкретных рекомендаций Рабочей группы Международного форума по регулированию лекарственных средств (IPRF). Представленные здесь взгляды и мнения являются взглядами и мнениями лиц, действующих в своем личном качестве, и не обязательно отражают официальную политику или позицию какого-либо учреждения или организации.
- Названия препаратов или производителей, используемые в этом материале, приводятся исключительно в качестве примеров, чтобы помочь читателю разобраться в сути представленной информации и не свидетельствуют о какой-либо поддержке со стороны Международного форума по регулированию лекарственных средств, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или прочих организаций в вопросах лицензирования / регистрации или гарантии качества / безопасности / эффективности препаратов.
- Данный материал не создает никаких конкретных прав для использования его кем-либо в коммерческих целях. Он не является объектом защиты в рамках авторского права и доступен всем желающим его использовать.
- Эти материалы призваны помочь экспертам регуляторных органов, осуществляющих за оценку досье, обладающих определенным пониманием биотерапевтических препаратов и опытом проведения экспертизы перед тем, как они приступят к проведению экспертизы качества биосимиляров
- Эти материалы могут быть использованы на начальном этапе проведения учебной подготовки на тему биоаналогичности лекарственных средств в качестве дополнительного инструмента и интерактивного курса, например в рамках программы практической подготовки.

II. Понятия биосимиляра

1. Определение биосимиляра

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяют подобный биотерапевтический препарат (ПБП) как биотерапевтический препарат, который подобен по качеству, безопасности и эффективности уже лицензированному референтному биотерапевтическому препарату. (*ВОЗ, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)
- Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) придерживается мнения, что «биосимиляр – это биологический лекарственный препарат, который содержит версию активного вещества уже зарегистрированного оригинального биологического лекарственного препарата (референтного лекарственного препарата). По результатам всесторонних исследований сопоставимости, биосимиляр демонстрирует подобие референтному лекарственному препарату по параметрам качества, биологической активности, безопасности и эффективности. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014*)
- Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (US FDA) характеризует биосимиляр как «биологический препарат, обладающий высокой степенью подобия референтному препарату, несмотря на незначительные различия в отношении клинически неактивных компонентов, который не имеет клинически значимых отличий от референтного препарата по безопасности, чистоте и активности». (*Section 7002(b)(3) of the Affordable Care Act, adding section 351(i)(2) of the PHS Act*)

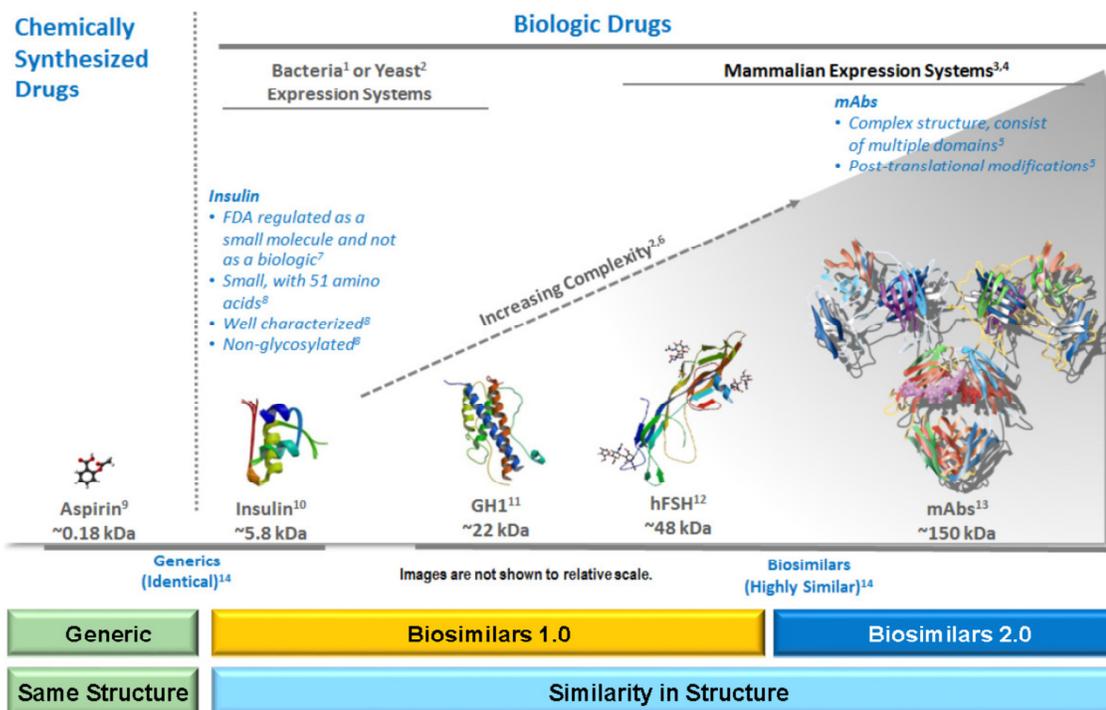
2. Определение подобия / биоподобия

- «Подобный» не означает «такой же».

- ✓ **Обладающий высокой степенью подобия** референтному препарату по всем клинически значимым качественным характеристикам, т.е. характеристикам препарата, которые способны повлиять на клинический эффект (*WHO, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)
- ✓ Обладающий высокой степенью подобия референтному препарату, несмотря на **незначительные различия** в отношении клинически неактивных компонентов, и **не имеющий клинически значимых отличий** от референтного препарата по безопасности, чистоте и активности» (*Section 7002(b)(3) of the Affordable Care Act, adding section 351(i)(2) of the PHS Act*)

- Произвести биопрепараты **с молекулой, идентичной молекуле референтного препарата почти невозможно.**
- Почему?
 - а) Биопрепараты представляют собой очень сложные и гетерогенные молекулы.
 - б) Чувствительность к различиям на уровне клеточных линий, технологических процессов и рецептуры
- Для демонстрации биоподобия биосимиляров референтным препаратам **требуется всесторонние исследования сопоставимости!**

По сравнению с химически синтезируемыми лекарствами биопрепараты характеризуются большими размерами и более сложной структурой.

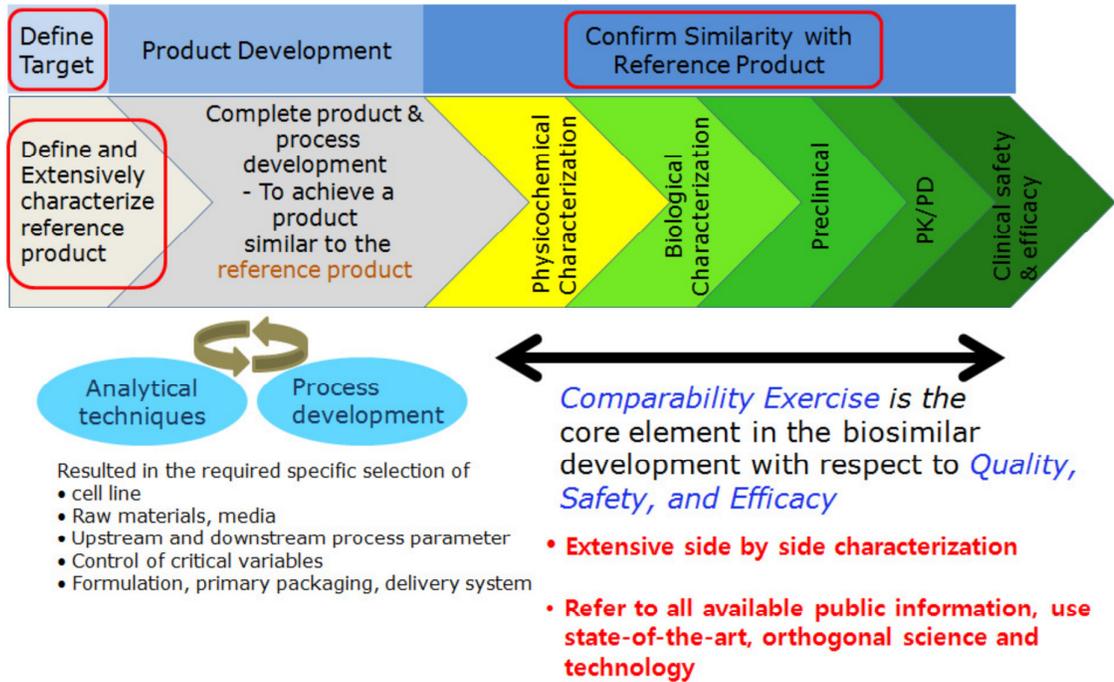


(Jennifer Liu, CASS CMC Strategy Forum Japan 2015)

3. Процесс разработки биосимиляра

- С расширением знаний о связи между биохимическими, физико-химическими и биологическими свойствами оригинального препарата и клиническими исходами появляются предпосылки для разработки биосимиляра.
- **Общие замечания**
 - а) В биосимиляре **должен использоваться тот же потенциальный механизм(ы) действия**, что и у референтного препарата.
 - б) **Вводится тем же способом и имеет ту же лекарственную форму**, что и референтный препарат.
 - в) **Отличия от референтного препарата в отношении дозировки, лекарственной формы, рецептуры, вспомогательных веществ или формы выпуска требуют обоснования.** При необходимости, должны быть предоставлены дополнительные данные. Отличия ни в коей мере не должны негативно влиять на безопасность. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014*)
- **Разработка биосимиляра**
 - а) Понимание референтного препарата и определение критических характеристик качества и дополнительных показателей, которые надлежит контролировать.
 - Общедоступная информация (литературные источники и т.д.), исчерпывающие данные о характеристиках референтных препаратов;
 - Известные (все возможные) механизмы действия, биологические функции, профили чистоты, безопасности и иммуногенности и т.д.
 - б) Определение целевого профиля качества для биосимиляра
 - Большая часть критических характеристик качества, возможно, уже были установлены на раннем этапе разработки.
 - в) Разработка промышленного образца, соответствующего профилю референтного препарата
 - г) Демонстрация аналитической сопоставимости
 - д) Доклинические и клинические исследования

Процесс разработки биосимиляра



Исследование сопоставимости – ключевой элемент разработки биосимиляра с точки зрения качества, безопасности и эффективности

Исчерпывающая сравнительная характеристика

Рекомендуется использовать всю общедоступную информацию, современные ортогональные научные и технологические методы

4. Демонстрация подобия / биоподобия

- **Поступательный подход**

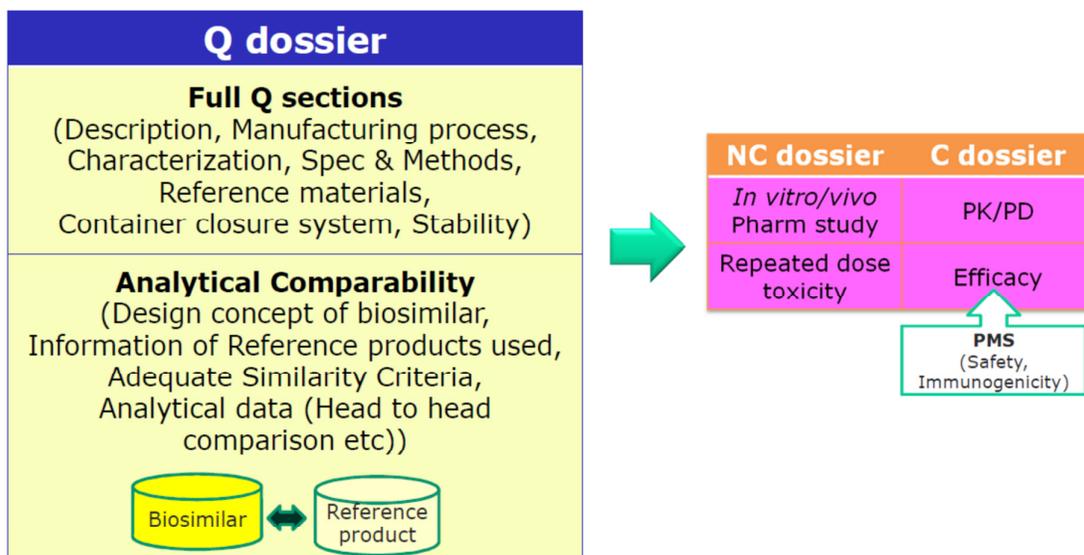
а) Демонстрация подобия биосимиляра и референтного препарата в отношении качества является предпосылкой для уменьшения набора доклинических и клинических данных, необходимых для регистрации.

б) Переходите на следующий уровень для урегулирования остаточной неопределенности (если есть).

- **Полная совокупность сведений**

а) Решение о регистрации препарата-биосимиляра должно основываться на всесторонней оценке полного пакета данных по каждому из параметров качества, доклинических и клинических параметров, с целью продемонстрировать подобие референтному препарату.

Демонстрация подобия / биоподобия



Досье: данные по качеству

Полные разделы по качеству

(Описание, технологический процесс, характеристика, спецификации и методы, справочные материалы, система укупорки контейнеров, стабильность)

Аналитическая сопоставимость

(Концепция разработки биосимиляра, информация об используемых референтных препаратах, соответствующие критерии подобия, аналитические данные (прямое сравнительное исследование и т.д.))

5. Референтный препарат

- В качестве референтного препарата необходимо использовать лекарственное средство, **зарегистрированное** на регулируемой территории на основе **полного досье**. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal product, 2014*)
- В процессе разработки биосимиляра в рамках программы сопоставимости для проведения исследований качества, безопасности и эффективности **следует использовать один референтный препарат**, что позволит генерировать последовательные данные и делать выводы. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal product, 2014*)
- **Сдвиги в профиле качества референтного препарата**
 - а) Подобные события возможны в ходе разработки биосимиляра, вследствие чего разработка может осуществляться согласно некому целевому профилю качества препарата (QTRP), который более не является полностью репрезентативным относительно референтного препарата, доступного на рынке.
 - б) Диапазоны, определенные до и после сдвига в профиле качества обычно можно использовать в качестве дополнительных данных в процессе исследования сопоставимости биосимиляра на уровне качества, поскольку любой из диапазонов является репрезентативным относительно референтного лекарственного средства. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)
- В большинстве нормативных положений содержится обязательное требование о демонстрации сопоставимости с референтным препаратом, зарегистрированным в соответствующей юрисдикции.
 - а) Возможность расхождений в параметрах качества референтных препаратов, обусловленных географическими факторами.
 - Отличия в результате использования иной цепочки поставок (например, отличия, связанные с разными производственными площадками).
 - Отличия после разграничения держателей лицензий и возможности самостоятельно вносить изменения
 - Отличия вследствие последовательного применения изменений производственного процесса.
- Использование зарубежного референтного препарата
 - а) Для содействия разработке на международном уровне большинство национальных регуляторных органов принимают использование неместных референтных препаратов при условии демонстрации эквивалентности местного и зарубежного референтных препаратов (**связующее исследование**).

(см. также приложение I «Понимание референтного препарата»)

III. Оценка аналитической сопоставимости

6. Роль анализа качества

- Аналитические методы для исследования качества являются важнейшим средством для установления подобия.

а) Как правило, в этом отношении аналитические методы более чувствительны по сравнению с традиционными клиническими результатами.

б) Клинические исследования играют определенную роль, обеспечивая дополнительные данные в подтверждение биоподобия.

(Supporting biosimilarity and extrapolation, GABI Journal, vol 4 (4), 2015)

- Тщательная характеристика имеет принципиальное значение.

- а) Чем полнее и точнее данные о характеристиках,
 → тем убедительнее обоснование избирательного и целевого подхода к испытаниям на животных и людях;
 → тем убедительнее обоснование отличий.

Factors impacting "Similarity"		Критерии	Меньше данных	Больше данных
Characterization 1. Expression System 2. Manf. Process 3. Physiochemical 4. Functional 5. Receptor Binding 6. Impurities 7. Ref. Prod & Stand. 8. Drug Product 9. Stability	Глубокое понимание референтного препарата	Позволяет серьезно обосновать окно подобия		
	Экспрессирующая клеточная линия и рецептура	Такая же	Другая	
	Аминокислотная последовательность	Идентичная		Может не быть биосимиляром
	Структура	В высшей степени подобная	Другая	
	Посттрансляционная модификация	В высшей степени подобная	Другая	
	Кинетика, связывание	Эквивалентные		Не эквивалентные - может не быть биосимиляром
	Технологические и специфические примеси	В высшей степени подобные		Другие - могут потребоваться данные доклинических исследований (токсичность)
	Принудительное разложение	В высшей степени подобное	Другое	
	Всестороннее понимание	Ожидается		

(Ramanan S (Amgen) AHC Biotherapeutics Workshop 2015)

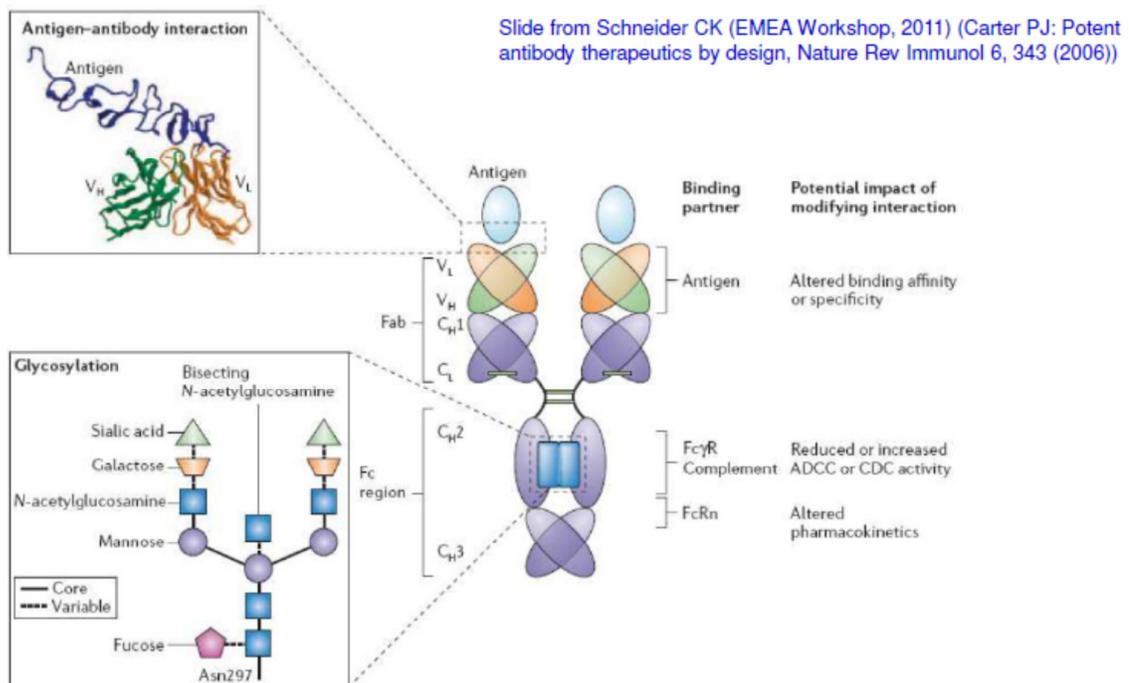
Факторы, влияющие на подобие: 1. Экспрессионная систем; 2. Технологический процесс; 3. Физико-химические свойства; 4. Функциональные свойства; 5. Связывание с рецептором; 6. Примеси; 7. Референтный препарат и стандарт; 8. Лекарственное средство; 9. Стабильность

7. Структура или функция/иммуногенность моноклонального антитела (мАт)

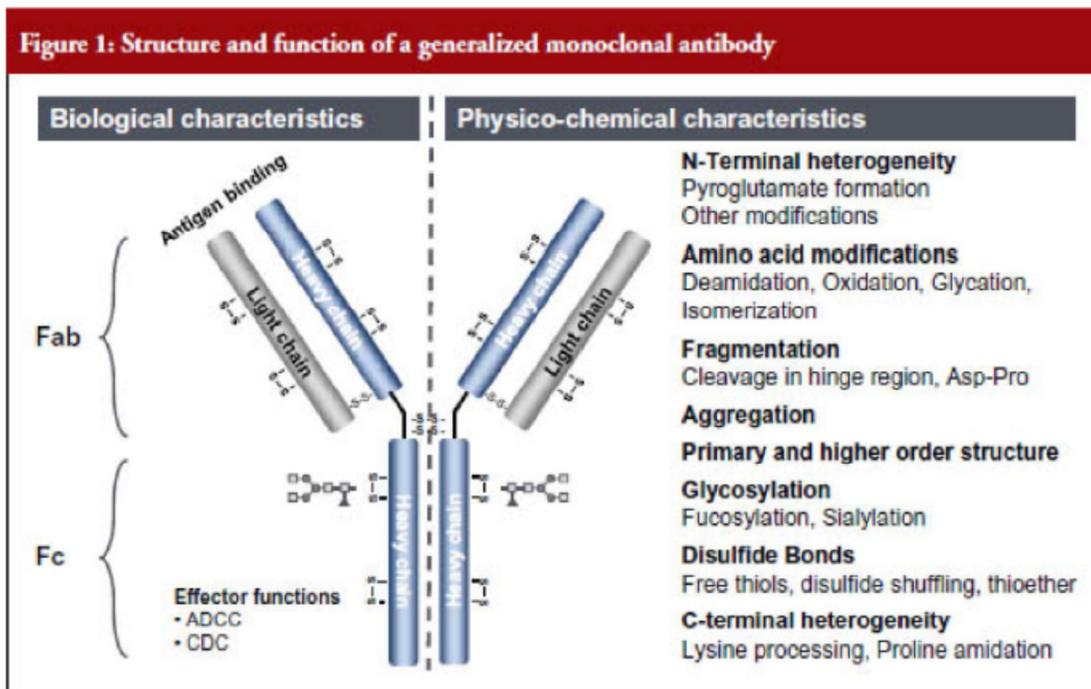
- Биопрепараты, в частности моноклональные антитела (мАт) представляют собой очень большие, сложные и гетерогенные молекулы.
- **Структура и функция**
 - Функция Fab-фрагмента: биологическая активность проявляется в связывании с конкретной мишенью
 - Функция Fc-фрагмента: связывание FcγR/C1q и т.д. → комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC), антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (ADCC), антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) и т.д.

связывание FcRn → защита IgG от лизосомальной деградации, фармакокинетический профиль
- **Структура и иммуногенность**
 - Технологические примеси (белок клетки-хозяина, эндотоксин и т.д.)
 - специфические вещества /примеси
 - : олигосахариды, не являющиеся человеческими, (профиль гликозилирования), агрегаты и т.д.

Структура или функция/иммуногенность моноклонального антитела



Структура или функция/иммуногенность моноклонального антитела



(EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014)

Н-концевая гетерогенность

Формирование пироглутамата, прочие модификации

Модификации аминокислот

Дезамидирование, окисление, гликирование, изомеризация

Фрагментация

Расщепление в шарнирной области, Asp-Pro

Агрегация

Первичная структура и структура высокого порядка

Гликозилирование

Фукозилирование, сиалирование

Дисульфидные связи

Свободные тиолы, дисульфидный шаффлинг, тиоэфир

С-концевая гетерогенность

Процессинг лизина, амидирование пролина

- **Технологические примеси**

(EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014)

а) Технологические примеси оригинального лекарственного средства и биосимиляра могут отличаться, хотя они должны быть сведены к минимуму. Предпочтительно удалять примеси с помощью процессов очистки, нежели создавать программу доклинических испытаний с целью их квалификации. Отличия, способные обеспечивать определенное преимущество в отношении безопасности (например, более низкие уровни примесей) требуют объяснения, однако маловероятно, что такие отличия будут препятствием для установления биоподобия.

б) Предусматривается, что технологические примеси (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина, реактивы, примеси биотехнологической очистки и т.д.) будут отличаться между процессами. Следовательно, **количественное сопоставление этих параметров в рамках исследования сопоставимости биосимиляра может быть нецелесообразным**. Вместе с этим, **следует применять современные аналитические технологии** в соответствии с существующими руководящими положениями и фармакопейными требованиями, **а потенциальные риски, связанные с этими идентифицированными примесями (например, иммуногенность) необходимо документировать и обосновывать соответствующим образом**.

- **Гетерогенность рекомбинатных моноклональных антител (мАт)**

а) Моноклональные антитела обычно характеризуются несколькими источниками гетерогенности (например, С-концевой процессинг лизина, N-концевой пироглутамат, дезамидирование, окисление, изомеризация, фрагментация, ошибочное спаривание в дисульфидных связях, N-связанный олигосахарид, гликирование), что влечет за собой формирование сложного профиля чистоты/ качественного и количественного состава примесей, состоящего из нескольких молекулярных субстанций или вариантов. *(EMA, Guideline on Development, Production, Characterization and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products, 2009)*

б) Все эти специфические варианты могут менять биологические свойства экспрессированного рекомбинантного белка. Таким образом, **в сравнительные аналитические исследования свойств препарата нужно включить идентификацию и определение относительных уровней этих вариантов белка**. *(US FDA, Guidance, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, 2015)*

с) **Кроме того, следует оценить влияние на активность, иммуногенность, ФК/ФД и т.д.**

Например: С-концевой лизин: вариабельность уровня усечения

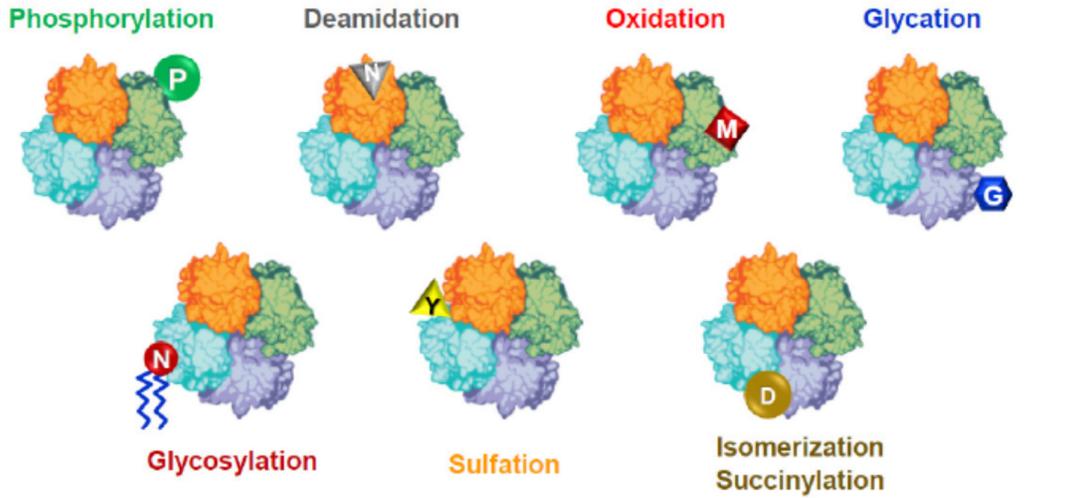
→ вариабельность профиля заряда (т.е. гетерогенность заряда)

→ однако, похоже, это не влияет на активность или профиль безопасности

- **Посттрансляционные модификации (ПТМ)**

а) различные ПТМ могут расширять структурное и функциональное разнообразие

б) под влиянием клеточной линии и технологического процесса

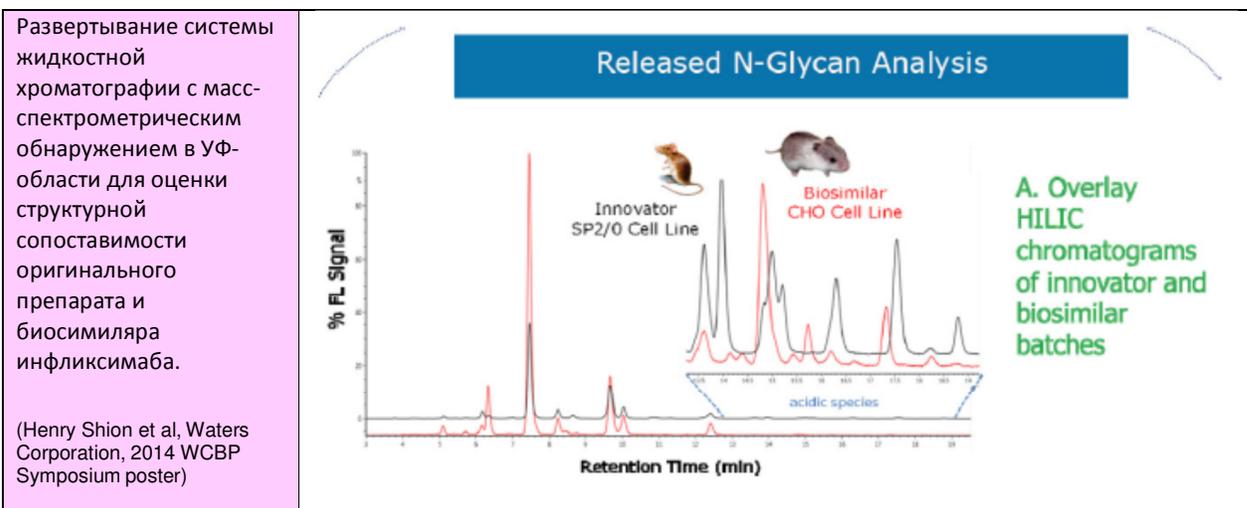


-
1. Mann M, et al. *Nature Rev Biotech.* 2003;21:255-261; 2. Medzihradszky KF, et al. *Mol Cell Proteomics.* 2004;5:429-440;
3. Karve TM, et al. *J Amino Acids.* 2011;2011:1-13.

- **Гликозилирование: комплексная гетерогенная ПТМ белков**

В зависимости от экспрессирующего хозяина, состав гликозилирования и структуры или гликоформы в мАт или Fc-слияниях могут значительно отличаться, что, теоретически, может существенно влиять на ФК и (или) ФД моноклональных антител. В результате, возможны изменения профилей эффективности и безопасности.

(Liu L, Antibody Glycosylation and Its Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins, 2015)



Анализ выделенных N-гликанов

А. Наложение жидкостных хроматограмм, основанных на гидрофильном взаимодействии, выполненных для серии оригинального препарата и серии биосимиляра

- Обобщенный обзор (потенциальных) основных факторов влияния гликозилирования на ФК и ФД моноклональных антител и Fc-слитых белков

Гликан	Факторы влияния
Манноза	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает клиренс мАт • Повышает степень связывания с FcγR3a / ADCC моноклонального антитела • Уменьшает степень связывания C1q / CDC моноклонального антитела
Фукоза	<ul style="list-style-type: none"> • Препятствует связыванию с FcγR3a • Дефукозилирование повышает степень связывания с FcγR3a / активность в виде ADCC
Галактоза	<ul style="list-style-type: none"> • Доступная галактоза может повышать клиренс мАт • Усиливает CDC моноклонального антитела
GlcNAc	<ul style="list-style-type: none"> • Бисектный GlcNAc повышает степень связывания с FcγR3a / ADCC • Усиливает клиренс Fc-слитых белков
Сиаловая кислота N-ацетилнейраминовая кислота, Neu5Ac	<ul style="list-style-type: none"> • Критически важна для уменьшения клиренса Fc-слитых белков • Противовоспалительное действие
Сиаловая кислота N-гликолилнейраминовая кислота, Neu5Gc	<ul style="list-style-type: none"> • Препятствует связыванию с FcγR3a и снижает активность мАт в виде ADCC • Может быть иммуногенной у человека
Galα1-3Galβ1-GlcNAc-R	<ul style="list-style-type: none"> • Иммуногенный у человека и может вызывать анафилактические реакции

(Liu L, Antibody Glycosylation and Its Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins, 2015)

8. Характеристики качества

- Целевой профиль качества (QTPP) препарата-биосимиляра должен основываться на данных, собранных для выбранного референтного лекарственного средства, на общедоступной информации и данных, полученных из исчерпывающей характеристики референтного лекарства. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)
- Исследования физико-химических и функциональных свойств должны быть достаточными для установления релевантных характеристик качества, в том числе характеристик, определяющих идентичность препарат, его количество, безопасность, чистоту и активность. (*US FDA, Guidance, Quality considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, 2015*)
- В оценке клинической значимости важную роль играет идентификация **потенциальных корреляций между характеристиками качества** (или ортогональные методы).
Например: % абнормального фукозилирования → связывание с FcγR3 → ADCC → клиническая значимость.
- В некоторых характеристиках качества следует учитывать возраст различных серий референтного препарата.
Например: Варианты с высокой/низкой молекулярной массой и варианты, отличающиеся по заряду: можно изменить с течением времени при рекомендованных условиях хранения → данные можно анализировать путем изучения зависимости от предположительного возраста материала на момент проведения испытаний.
- **Приемлемые отличия и характеристики качества, на которые они влияют**
 - а) Экспрессионная система: может привести к нежелательным последствиям, например к появлению атипичного профиля гликозилирования, большей вариативности или иному качественному и количественному составу примесей по сравнению с соответствующими параметрами референтного лекарственного средства.
 - б) Рецепттура: уровень чистоты / примесей, профиль стабильности и т.д.
 - в) Система укупорки контейнеров: профиль сопоставимости, профиль стабильности и т.д.

(см. также приложение I, 'B. Differences of Producing cell lines' and 'C. Differences of Formulation' [Отличия между продуцирующими клеточными линиями] и C. Differences of Formulation' [C. Отличия в рецептуре])
- Технологические примеси (например, протеин клетки-хозяина, ДНК)
 - а) специфичны для индивидуального процесса
 - б) Для устранения примесей предпочтительно полагаться на процессы очистки. Различия, которые могут обеспечить преимущество в отношении безопасности (например, более низкие уровни примесей) следует объяснить. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products, 2014*)

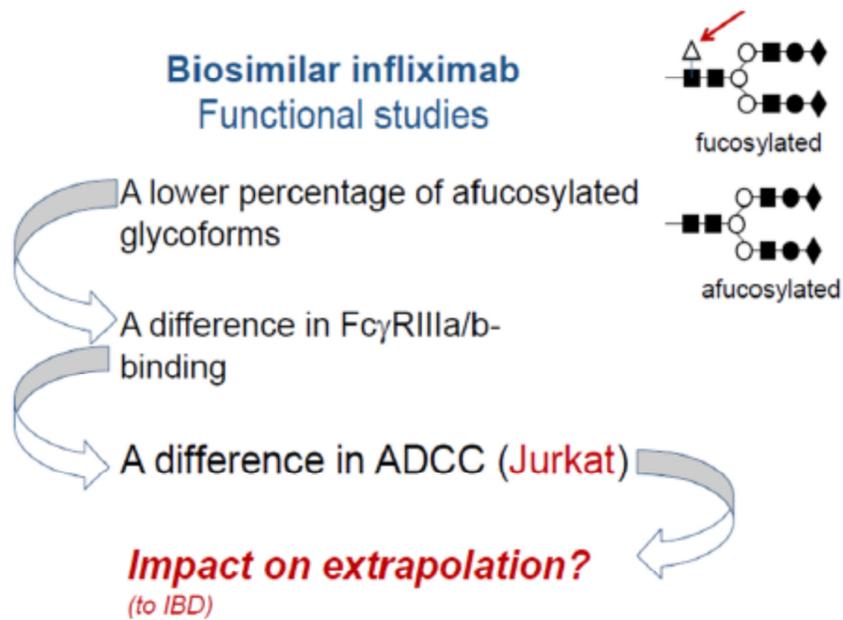
- Особое внимание следует уделять характеристикам качества, которые могут повлиять на иммуногенность или активность или не были идентифицированы у референтного лекарственного средства. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)

- Характеристики качества мАт (пример)
 - a) Первичная структура (аминокислотная последовательность, N/C-концевая последовательность, молекулярная масса, профиль пептидного картирования, структура дисульфидных связей и т.д.)
 - b) Структура более высокого порядка (вторичная, третичная и четвертичная структура)
 - c) Дополнительные посттрансляционные модификации (окисление, дезамидирование, гликирование и т.д.)
 - d) Варианты, отличающиеся зарядами (pI-значение, качественный и количественный профиль кислотных/основных/базовых компонентов).
 - e) Варианты с высокой/низкой молекулярной массой (качественный и количественный профиль компонентов с высокой/низкой молекулярной массой, агрегатов, частицы довидимого диапазона и т.д.)
 - f) Профиль гликозилирования (профиль гликозилирования, сайт-специфичный профиль, степень занятости сайта и т.д.)
 - g) Дозировка / содержание (концентрация / содержание белка, объем содержимого контейнера)
 - h) Активность (связывание с мишенью, исследование механизма действия)
 - i) Технологические примеси (белок клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина и т.д.)
 - j) Рецепт (pH, содержание вспомогательных веществ и т.д.)
 - k) Профили разложения / стабильности

9. Оценка критических характеристик качества

- **Определение критических характеристик качества:** рассмотрение влияния на **клинические функциональные характеристики** и **степень определенности** по каждой характеристике качества.
 - a) используется в качестве ориентира в ходе разработки препарата и технологического процесса
 - b) следует рассматривать, чтобы определить подобие по качеству и влияние на экстраполяцию показаний
 - c) следует рассматривать, чтобы разработать стратегию контроля качества и технологического процесса.
- **Потенциальный клинический эффект характеристик качества**
 - a) эффективность
 - b) фармакокинетика
 - c) иммуногенность (которая остается основной причиной для проведения клинических исследований)
 - d) безопасность / токсичность: фармакологическая токсичность (биологическое действие) и нецелевая токсичность (редкое явление для биопрепаратов, поскольку они в высшей степени специфичны для своей мишени)
- Степень неопределенности: уровень присутствующей характеристики, возможность возникновения отклонения, и чувствительность анализа
-
- Эффективность. Пример: абнормальное фукозилирование и ADCC

Оценка критических характеристик качества



Биосимиляр инфликсимаб

Функциональные исследования

Более низкое процентное содержание абnormally фукозилированных гликоформ

Различие в связывании с FcγRIIIa/b

Отличие в ADCC (Юркат)

Влияние на экстраполяцию? (для IBD)

- **Характеристики качества, влияющие на иммуногенность** (*Supporting biosimilarity and extrapolation, GABI, Vol 4, 2015*)

Таблица 1. Иммуногенность: критические характеристики качества известны	
Характеристика (пример)	Комментарий / аналитический метод (примеры)
Аминокислотная последовательность	Должны быть идентичные / ортогональные пептидные карты с секвенированием с помощью масс-спектрометрии и тандемной масс-спектрометрии в высоком разрешении.
Агрегаты	Критический фактор / гель-проникающая хроматография (SEC), частота слияния световых мельканий (FFF), детектирование рассеивания лазерного излучения с кратными углами (MALLS), динамическое рассеяние света, площадь под фармакокинетической кривой (AUC), методы формирования изображения, характеристика частиц
Фолдинг, дисульфидные мосты, свободные цистеины	Спектроскопия кругового дихроизма (КД), водород-дейтериевый обмен, Фурье-инфракрасная спектроскопия, рентгеновская спектроскопия, одномерная и двумерная спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), пептидное картирование
Разложение	Продукты разложения, не встречающиеся в организме, потенциально иммуногенные / обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), катионообменная хроматография, гидрофобная хроматография с использованием папаина, ионообменная хроматография с использованием папаина, пептидная карта, масс-спектрометрия
Белки клетки-хозяина	Вспомогательный эффект или комплексообразование / иммуноферментный анализ (ИФА), масс-спектрометрия (МС)
Вымываемые / экстрагируемые вещества	Вспомогательный эффект или влияние на фолдинг / агрегацию, ВЭЖХ с приемниками с высокой чувствительностью, масс-спектрометрия
Гликозилирование: Galactose-α1,3-Galactose	Сообщается для пациентов, получающих цетуксимаб (cetuximab), которые были предварительно сенсibilизированы только укусом клеща / ВЭЖХ с нормальными фазами 2AB-меченых гликанов, связанная с масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением, расщепление под действием экзогликозидаз, времяпролётная масс-спектрометрия с лазерной ионизацией и десорбцией из жидкой матрицы (MALDI TOF/TOF), капиллярный гель-электрофорез (CGE), пептидная карта
Гликозилирование: N-гликолилнейраминовая кислота (Neu5Gc)	ВЭЖХ с нормальными фазами, хроматография на слабых анионообменниках, высокоэффективная анионообменная хроматография, ВЭЖХ с обращенными фазами после DMB-маркировки, МС
Оценка иммуногенности остается основной причиной для проведения клинических исследований	

- **Характеристики качества, влияющие на фармакокинетику (всасывание, распределение, метаболизм и выведение)** (*Supporting biosimilarity and extrapolation, GABI Journal, vol 4 (4), 2015*)

Таблица 2. Фармакокинетика: характеристики, имеющие критическое значение для всасывания, распределения, метаболизма и выведения, хорошо известны	
Характеристика (пример)	Комментарий / аналитические методы (примеры)
Аминокислотная последовательность	Должны быть идентичные / ортогональные пептидные карты с секвенированием с помощью масс-спектрометрии и тандемной масс-спектрометрии в высоком разрешении.
Фолдинг, дисульфидные мосты, свободные цистеины	Нарушенный фолдинг приводит к более быстрому клиренсу / спектроскопия кругового дихроизма (КД), водород-дейтериевый обмен, Фурье-инфракрасная спектроскопия, рентгеновская спектроскопия, одномерная и двумерная спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), пептидное картирование
Окисление (метионин)	Может уменьшать степень связывания с FcRn и таким образом приводить к повышенной экспозиции / обращенно-фазовая ВЭЖХ, гидрофобная хроматография с использованием папаина, пептидная карта, масс-спектрометрия
Разложение	Разложенный препарат быстро выводится / обращенно-фазовая ВЭЖХ, катионообменная хроматография, гидрофобная хроматография с использованием папаина, ионообменная хроматография с использованием папаина, пептидная карта, масс-спектрометрия
Гликозилирование: сиалирование	Сниженный клиренс через асиалогликопротеиновые рецепторы в клетках печени, повышенная протеолитическая устойчивость, серьезное влияние на мАт отсутствует / ВЭЖХ с нормальными фазами, хроматография на слабых анионообменниках, высокоэффективная анионообменная хроматография, обращенно-фазовая ВЭЖХ после DMВ-маркировки, масс-спектрометрия

- Пример (https://www.parexel.com/files/3114/3385/6985/Quality_Data_for_Demonstrating_Biosimilarity_Article.pdf)

Характеристика	Основные соображения относительно подобию
Специфические для препарата	Процентное содержание белка, рН, осмолярность, качественный и количественный состав ключевых вспомогательных веществ
Структура активной субстанции	Первичная структура должна соответствовать референтному препарату, отличия в структуре высшего порядка (фолдинг) теоретически могут влиять на фармакокинетику, эффективность, иммуногенность и безопасность; также любые отличия необходимо тщательно обосновать как имеющие низкое влияние или не влияющие вовсе.
Изоформы активной субстанции	Необходимо тщательно обосновать отличия в распределении изоформ, такие как варианты, отличающиеся боковыми цепями, гликозилирование, N- или C-концевое усечение или модификация; предполагается, что отличия являются значительными, если не доказано обратное.
Примеси	Технологические примеси (белки клетки-хозяина, следовой растворитель и вымываемые вещества) могут не влиять на биологическую активность, однако могут негативно сказываться на профиле иммуногенности; специфические примеси - в зависимости от процентного содержания, уровня активности и потенциал к нежелательной активности / иммуногенности; - характеризуются вариативностью влияния – от очень низкого до очень высокого.
Биологическая активность	Активность, связывание с рецептором и, для мАт, связывание как с мишенью (антиген) и с Fc.

 Всегда очень высокая критичность

 По меньшей мере высокая критичность

 Вариабельная критичность

- Пример: Зарксио (Zarxio™) (*FDA Advisory Committee Briefing Document, 2015*)

Таблица 5. Критичность характеристик качества и их влияние на клинические параметры

Характеристика качества	Критичность	Важна для	Используемые методы
Аминокислотная последовательность	Очень высокая	Эффективность, безопасность, иммуногенность	Метод Эдмана, пепридное картирование, МС
Активность	Очень высокая	Эффективность, безопасность	Количественное определение биологической активности
Связывание с мишенью	Очень высокая	Эффективность, безопасность	Поверхностный плазмонный резонанс
Концентрация белка	Очень высокая	Эффективность	Определение содержания
Частицы довидимого диапазона	Высокая	Иммуногенность	Метод светотени
Окисленные варианты	Высокая	Эффективность	Хроматография с обращенными фазами
Структура высокого порядка	Высокая	Эффективность, иммуногенность	Спектроскопия кругового дихроизма и ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Высокомолекулярные варианты / агрегаты	Высокая	Иммуногенность	Эксклюзионная хроматография
Усеченные варианты	Низкая	Нет	Обращенно-фазовая хроматография в комплексе с МС
Норлейцин	Очень низкая	Нет	Обращенно-фазовая хроматография
Дезамидирование	Очень низкая		Катионообменная хроматография

10. Выбор и пригодность аналитических методов

- Методы анализа должны давать значимые (релевантность) и надежные результаты

- **Выбор методов**

а) исходя из природы мАт и знаний о структуре и гетерогенности референтного лекарственного средства и биосимиляра, в том числе характеристик, имеющих критическое значение для действия препарата

- позволяет прояснить и сопоставить характеристики качества
- оценить все (потенциальные) механизмы действия, связи между структурой и функциями и клиническую значимость
- оценить профили разложения/стабильности
- оценить разброс характеристик от партии к партии

б) Следует использовать самые современные технологии

с) Следует использовать ортогональные методы

- Используемые методы должны обеспечивать разделение и анализ разных вариантов препарата, основанных на различных базовых химических, физических и биологических свойствах белковых молекул. (*WHO, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)

- **Пригодность методов**

а) Возможности аналитического метода влияют на оценку подобия. (*WHO, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)

→ должен быть способен различать потенциальные структурные и функциональные отличия везде, где это возможно;

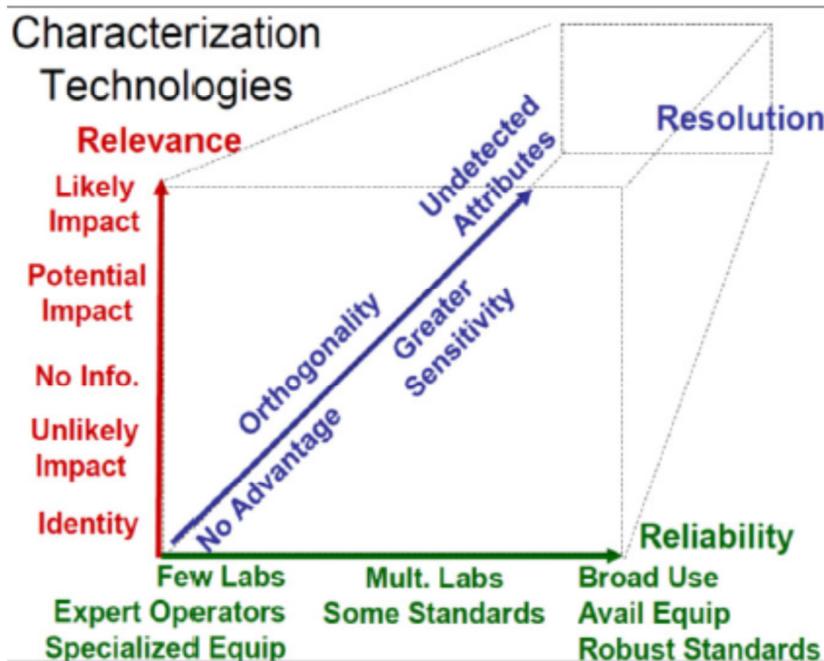
→ при определении подобия следует использовать знания об аналитических ограничениях каждой используемой методики в отношении характеристики препарата (например, пределы чувствительности, разрешающая способность).

б) В достаточной мере соответствующие требованиям для целевого назначения

→ чувствительность, достаточное разрешение, приемлемая внутрилабораторная прецизионность и т.д.

→ обращение с пробами до проведения анализа или условия его проведения могут повлиять на результаты (пример: концентрирование пробы может повлиять на свойства белка, приводя к гомодимеризации)

Выбор и пригодность аналитических методов



Соображения по поводу выбора аналитических методов для характеристики препарата

(Целесообразность / клинический эффект, разрешение / чувствительность / обнаружение отличий, надежность / воспроизводимость)

(Kozlowski, S (CDER), BiomanufacturingTechnology Summit, Rockville, MD, June 13, 2014)

11. Характеристики качества и аналитические методы

- Исследования свойств препарата (характеризация)

Характеристики	Потенциальное влияние	Примеры аналитических методов
1. Первичная структура		
Аминокислотная последовательность	- Базовая характеристика всех эффектов - должна быть идентичной референтному препарату	R пептидное картирование с УФ- и МС-детектированием, секвенирование с помощью тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией)
Концевые варианты (С-концевой лизин, N-концевой пироглутамат)	- Гетерогенность - С-концевой лизин: как правило, не влияет N-концевой пироглутамат: не влияет на биологическую функцию, но может влиять на фармакокинетику - влияет на молекулярную массу (Mw) и профили заряда	Пептидное картирование с секвенированием с помощью масс-спектрометрии и тандемной масс-спектрометрии
Молекулярная масса	- Гетерогенность вследствие посттрансляционных модификаций и концевой режим	Пептидное картирование с масс-спектрометрией и тандемной масс-спектрометрией (интактный, редуцированный и дегликозилированный)
Дисульфидная связь	Дисульфидная связь	ВЭЖХ с обращенными фазами при редуцирующих/ нередуцирующих условиях - масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией, пептидное картирование, исследование на количественное определение с использованием реактива Элмана (свободный тиол)
2. Посттрансляционная модификация		
Дезамидирование Изомеризация Окисление Гликирование	- Может влиять на биологические функции или иммуногенность (дезамидирование, окисление) - Может быть иммуногенным (изоаспартат и т.д.) - Может влиять на профиль стабильности - Влияет на профиль заряда, гликановый профиль...	Ионообменная хроматография (катионообменная хроматография, ионообменная хроматография боронатная аффинная хроматография, ВЭЖХ гидрофобного взаимодействия, Пептидное картирование с масс-спектрометрией и тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ – масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией)
3. Структура высокого порядка		
Структура высокого порядка	- Фолдинг связанный с конформацией структуры	Спектроскопия кругового дихроизма (КД) в дальней/ближней УФ-области,

	- Влияние на связывание с мишенью, биологическую функцию	Фурье-инфракрасная спектроскопия, Водородно-дейтериевый обмен (H/D-обмен) – масс-спектрометрия Дифференциальная сканирующая калориметрия Одномерная и двумерная ЯМР-спектрометрия Рентгеновская кристаллография
4. Гликозилирование		
Фукозилирование Манноза X	- В некоторых случаях абnormally фуколизированные варианты ведут к более высокой ADCC) - В некоторых случаях манноза X варианты ведут к более высокой ADCC	Расщепление под действием экзогликозидаз Нормально-фазовая ВЭЖХ 2AB-меченых компонентов / сверхэффективная жидкостная хроматография (СВЭЖХ) и МС Жидкостная хроматография, основанная на гидрофильном взаимодействии
Высокое содержание маннозы	- Может повышать клиренс сыворотки и влиять на фармакокинетическую область под кривой (AUC) Потенциально иммуногенно	МС с электрораспылительной ионизацией Времяпролётная МС с лазерной ионизацией и десорбцией из жидкой матрицы (MALDI TOF-MS)
Галактозилирование	- в некоторых случаях высокое галактозилирование ведет к высокой CDC	Капиллярный электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия (CE-SDS), пептидное картирование (СВЭЖХ и МС)
Galactose- α -1,3-galactose	- потенциально иммуногенна (в особенности в Fab-области: гиперчувствительность 1 типа)	*N-связанный гликан: PNGaseF и т.д.
Сиалирование	- В некоторых случаях влияет на профиль ФК - Более высокое сиалирование ведет к понижению ADCC - Сиалирование в некотором Fc-слитом белке (-sept) может влиять на биологическую активность - Форма N-гликолилнейраминовой кислоты (Neu5Gc) потенциально иммуногена	Нормально-фазовая ВЭЖХ Хроматография на слабых анионообменниках Обращенно-фазовая ВЭЖХ DMB-меченых компонентов и МС
5. Варианты		
Варианты с высокой/низкой молекулярной массой	- Форма агрегата (и / или виды с высокой молекулярной массой) могут обладать меньшей биологической активностью, а также могут быть иммуногенными - Фрагменты/расщепление могут обладать меньшей биологической активностью	Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН-ПААГ-электрофорез) при редуцирующих / нередуцирующих условиях, капиллярный электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия Гель-проникающая хроматография (SEC) Частота слияния световых мельканий

	- Могут влиять на профиль стабильности	(FFF) Детектирование рассеивания лазерного излучения с кратными углами (MALLS) Динамическое рассеяние света (DLS) Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) Характеризация частиц (Система для подсчёта числа частиц в жидкости (НІАС), визуализация микропотока (MFI))
Варианты, отличающиеся зарядом	- возникают в результате ПТМ или неполного процессинга С-концевого лизина - Как правило, не влияет на биологическую активность, однако некоторые варианты, отличающиеся зарядом в критической области могут влиять на биологическую активность	Ионообменная хроматография (катионообменная хроматография, ионообменная хроматография), Гель-электрофорез и капиллярный электрофорез (изоэлектрическое фокусирование (IEF), капиллярное изоэлектрическое фокусирование с детекцией непосредственно в капилляре (icIEF)) * С использованием карбоксипептидазы В
Гидрофобность	- Под действием агрегации	Обращенно-фазовая хроматография, гидрофобная хроматография
6. Технологическая примесь		
Белки клетки-хозяина	- вспомогательный эффект или комплексообразование - Могут быть иммуногенными (могут отрицательно влиять на безопасность)	Иммуноферментный анализ (ИФА), Двумерный электрофорез Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
ДНК клетки-хозяина	- может отрицательно влиять на безопасность	Количественная ПЦР
7. Биологическая функция		
Связывание с мишенью	Fab	Иммуноферментный анализ (ИФА), поверхностный плазмонный резонанс, метод резонансного переноса энергии флуоресценции Клеточный анализ связывания
Запрограммированная гибель клеток, Анализ на нейтрализацию	Fab	Клеточный анализ на апоптоз Анализ гена-репортера
Функция Fc-эффектора	Fc: связывание с FcγR	Поверхностный плазмонный резонанс, резонансный перенос энергии флуоресценции, гомогенный анализ усиленной за счёт эффекта близости люминесценции (Alphascreen) Клеточный анализ связывания
	Fc: связывание с C1q	Поверхностный плазмонный резонанс, иммуноферментный анализ (ИФА),
	Fab и Fc; ADCC, CDC	Клеточный анализ на ADCC Клеточный анализ на CDC
ФК	Fc: связывание с FcRn	Поверхностный плазмонный

		резонанс, гомогенный анализ усиленной за счёт эффекта близости люминесценции (Alphascreen)
--	--	--

(см также приложение II, 'F. ADCC: Physiological system & Exaggerated system' [Физиологическая система и расширенная система], 'G. CDC' и 'H. Allotype of Fc gamma Receptors' [Аллотип Fc-гамма-рецепторов])

8. Общие свойства		
Содержание белка	- согласно фармацевтическому исполнению (дозировка)	УФ 280, ВЭЖХ
Коэффициенты экстинкции	- присущее свойство препарата - ожидается, что разброса характеристик от партии к партии не будет	Аминокислотный анализ
Объем, внешний вид и т.д.	согласно фармацевтическому исполнению (дозировка и т.д.)	Объем содержимого контейнера

(Schiestle M, 2015 AHC Biotherapeutics Workshop with modification by KIM JA)

- Исследования на принудительное разложение

Характеристики	Потенциальный эффект	Примеры аналитических методов
Высокая температура	- Денатурация, агрегация, фрагментация	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность
Свет (фотостабильность)	- Денатурация, агрегация, фрагментация	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность
Низкий pH	- Денатурация, агрегация, фрагментация	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность
Высокий pH	- Деаμιдирование (обычно лизиновые остатки) и т.д.	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность, Пептидное картирование с масс-спектрометрией и tandemной масс-спектрометрией Секвенирование (идентификация деаμιдированных остатков)
H ₂ O ₂	- Окисление (обычно остатки метионина) - Может влиять на фармакокинетику (в зависимости от области окисленных сайтов)	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность, Пептидное картирование с масс-спектрометрией и tandemной масс-спектрометрией Секвенирование (идентификация окисленных остатков)
Добавление ионометаллических катализаторов (Fe ²⁺ или Cu ²⁺ и т.д.)	- Может быть целесообразно в рецептурах и технологическом процессе и т.д. - Может привести к окислению	Методики, характеризующие критические характеристики качества и (или) стабильность,

Schiestle M, 2015 AHC Biotherapeutics Workshop with modification by KIM JA

12. Оценка аналитической сопоставимости

- Соображения относительно составления программы исследований аналитической сопоставимости
 - a) Совокупность знаний о референтных препаратах, присутствующих на рынке, помогает понять диапазон и вариабельность процесса производства оригинального лекарства.
 - b) Всесторонние исследования аналитической сопоставимости
 - **Обширные исследования характеристик и исследований на принудительное разложение**
 - c) Обоснование оценки аналитического подобия должно быть четко описано.
 - известные характеристики качества и характеристики действия референтного препарата. ([US FDA, Guidance, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, 2015](#))
 - d) При сравнении параметров, характеризующих стабильность, необходимо принимать во внимание возраст образца на момент тестирования.
 - e) **Аналитические различия** должны быть охарактеризованы с помощью ортогональных методов и **не должны иметь никакого клинически значимого влияния на безопасность и эффективность** биосимиляров.
- Требования к серии, которая подлежит анализу
 - a) Исследования для оценки подобия следует проводить для **серий биосимиляра, которые планируется запускать в промышленное производство.**
 - b) **В основном анализируются в партиях лекарственного средства**, однако некоторые параметры можно анализировать в партиях лекарственной субстанции (партии лекарственной субстанции должны быть соответственно репрезентативными относительно партий готового лекарственного средства).
 - характеристики качества, специфичные для лекарственного средства: концентрация белка, объем, частицы довидимого спектра и стабильность / продукты распада.
 - характеристики качества, специфичные для лекарственной субстанции: профиль гликозилирования, ADCC, CDC и т.д.
 - c) Составляющие концепции «планируется к запуску в промышленное производство»:
 - репрезентативный масштаб
 - те же типовые физические процессы химической технологии и то же критическое сырье для доклинических, клинических и промышленных серий.

- **Обширные исследования характеристик** (Исследования структурных, физико-химических, биологических характеристик)

а) В сопоставлении с референтным препаратом

- **Прямая характеристика:** позволяет минимизировать искажения, связанные с трактовкой результатов.

→ особо важна для аналитических методов, которые не обладают высокой «внутрилабораторной прецизионностью» или для анализов, при которых внутренние стандарты необходимо тестировать одновременно, и т.д.

- **Независимые сопоставления данных** из нескольких анализов **на коллективной основе**

→ особенно важно для методов с более высокой «внутрилабораторной прецизионностью».

б) Следует использовать самые современные / ортогональные методики.

с) Следует **оценивать все (потенциальные) механизмы действия.**

(см. также приложение I, 'D. Example of Analytical Comparability Assessment' [Пример оценки аналитической сопоставимости])

- **Исследования на принудительное разложение**

а) При определенных условиях неблагоприятного внешнего воздействия **профиль разложения / стабильности должен быть подобным** (т.е. подобный путь разложения, без каких-либо новых дегрантов...)

б) Важно установить различные и надлежащие условия разложения, а также выбрать аналитические методы для отслеживания соответствующих критических характеристик качества.

с) Следует принимать во внимание возраст биосимиляра и референтного препарата.

(см. также приложение I, 'D. Example of Analytical Comparability Assessment' [Пример оценки аналитической сопоставимости])

- **Критерии приемлемости подобия**

а) Должны быть представлены критерии приемлемости подобия с их обоснованием.

б) **Количественные диапазоны** должны основываться прежде всего на измеренных диапазонах характеристик качества референтного препарата и **не должны быть шире диапазона варибельности** репрезентативных серий референтного препарата **в отсутствие должного обоснования.**

- с учетом количества тестируемых партий референтного препарата, исследуемой характеристики качества, возраста серий на момент тестирования и используемого метода

тестирования. (EMA, *Guideline on similar biological medicinal products Guideline containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)

c) Количество серий зависит от анализа и от вариабельности серии.

d) Для установления диапазонов для характеристик качества можно использовать **метод описательной статистики** при условии его **надлежащего обоснования**. (EMA, *Guideline on similar biological medicinal products Guideline containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)

(см. также приложение I, 'E. Acceptance Similarity Criteria and Statistical Approaches' [Критерии приемлемости подобия и статистические подходы])

- **Возможные статистические решения**

a) За и против

- Преимущество: обеспечивает логичное решение – правило для всех подаваемых досье для биосимиляров.

- Недостаток / трудность: статистический тест эквивалентности в целях аналитической оценки биоподобия сопряжен с трудностями в связи с ограниченными размерами выборки и отсутствием научных знаний о пределах эквивалентности.

b) Используемый статистический метод должен быть обоснован.

c) Пример

- 2 или 3 стандартных отклонения (среднее \pm 2SD или 3SD), доверительный интервал, тест эквивалентности

- 3-уровневый подход (*текущий подход Управления США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (US FDA); Tsong Y, DIA/FDA statistics Forum 2015 etc.*)

(см. также приложение I, 'E. Acceptance Similarity Criteria and Statistical Approaches' [Критерии приемлемости подобия и статистические подходы])

- Значения характеристики качества, лежащие за рамками или в рамках диапазона(ов), определенного для характеристики качества референтного лекарственного средства, должны быть надлежащим образом обоснованы с точки зрения их потенциального влияния на безопасность и эффективность.

- Также следует отметить, что не существует нормативных требований относительно повторной демонстрации биоподобия после выдачи регистрационного свидетельства.

(EMA, *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)

13. Оценка остаточной неопределенности

- Результаты, свидетельствующие об отсутствии подобия («Не-идентичный», «Отличный», «Не эквивалентный» и т.д.)
 - a) Необходимо больше данных, чтобы продемонстрировать отсутствие влияния на безопасность, чистоту и активность.
 - b) Обоснования отличий
 - дополнительные исследования (ортогональные методы, дополнительные серии), соответствующая литература и т.д.
 - c) Наличие более детальных и надежных данных уменьшит степень неопределенности.
- **К числу факторов, которые рассматриваются в процессе оценки остаточной неопределенности, может относиться следующее:**
(ref: Lemery SJ et al.; Biosimilars: Here and Now, Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016)
 - a) то, какие конкретные характеристики были проанализированы ввиду необходимости оценивать отличия по любым критическим характеристикам качества;
 - b) количество анализируемых характеристик (в теоретическом примере неопределенность может быть уменьшена с помощью более подробной характеристики, которая выполняется посредством метода «отпечатков пальцев» или других похожих исследований).
 - c) количество тестируемых партий как для предлагаемого биосимиляра, так и для референтного препарата; а также
 - d) то, какие отличия, если они имеются, наблюдались между препаратами и как эти отличия могут повлиять на безопасность и эффективность.

14. Аналитическая сопоставимость и потенциальное влияние на экстраполяцию

- Для экстраполяции особенно важны структурные элементы, имеющие значение для **иммуногенности** и **механизма(ов) действия** при различных показаниях. (*Supporting biosimilarity and extrapolation, GABI Journal, vol 4 (4), 2015*)
- Потенциальный клинический эффект характеристик качества
 - a) эффективность
 - b) фармакокинетика
 - c) иммуногенность (которая остается основной причиной для проведения клинических исследований)
 - d) безопасность / токсичность: фармакологическая токсичность (биологическое действие) и нецелевая токсичность (редкое явление для биопрепаратов, поскольку они в высшей степени специфичны для своей мишени)
- Экстраполяция данных – уже установленный научный и регуляторный принцип, который практикуется в течение многих лет, например, в случае существенных изменений в технологическом процессе оригинальных биологических лекарственных средств. (*Weise M et al., Biosimilars: the science of extrapolation, Blood 124, 3191-3196, 2014*)
- Более подробную информацию о принципах экстраполяции показаний см. в аналитическом документе об экстраполяции показаний при регистрации препаратов-биосимиляров. (*Reflection Paper of IRPF BWG, 2017*)

15. Резюме

- **Парадигма «подобный, но не идентичный»**

а) Микрогетерогенность не является специфичной для биосимиляров; это «нормальная» черта любого биологического лекарства. (*Schneider CK, Biosimilars in rheumatology: the wind of change, Ann Rheum Dis 72 (3), 315-318, 2013*)

б) Получившийся в результате биосимиляр и референтный препарат в техническом отношении могут не быть полностью идентичными, поскольку разработчикам биосимиляра нужно создать свой собственный независимый технологический процесс. (*Weise M, Biosimilars: the science of extrapolation, Blood 124, 3191-3196, 2014*)

- **Основные и дополнительные данные для демонстрации подобия**

а) Сравнительные аналитические данные закладывают основу для программы разработки биосимиляра и могут влиять на решения относительно типа и количества данных тестирования на животным и клинических данных, которые необходимы для подтверждения демонстрации биоподобия.

- **Понимание критических характеристик качества**

а) Биосимиляр должен обладать высокой степенью подобия референтному препарату по всем клинически значимым качественным характеристикам, т.е. характеристикам препарата, которые способны повлиять на клинический эффект. (*WHO, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)

б) Это означает, что все критически значимые характеристики качества (т.е. важные для функции молекулы) должны быть сопоставимыми. (*EMA, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014*)

- **Оценка аналитической сопоставимости с использованием современных аналитических методов**

а) Необходимо выполнить доскональную характеристику референтного препарата и биосимиляра с помощью самых современных методик биохимического, биофизического и биологического анализа. (*WHO, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009*)

б) Значимость оценки зависит от возможностей имеющихся методов химико-аналитического анализа. (*US FDA, Guidance, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, 2015*)

- **Потенциальное влияние на экстраполяцию**

а) Таким образом ожидается, что биосимиляр, имеющий в высшей степени подобные структурные, химические, физические и биологические характеристики, будет обладать такими же фармакологическими свойствами, и следовательно его безопасность и эффективность будет в высшей степени подобна референтному препарату по каждому клиническому показанию. (*Gerrard TL et., Biosimilars: extrapolation of clinical use to other indications, GABI Journal, 4(3), 2015*)

Acknowledgement

IPRP Biosimilars Working Group appreciates WHO EURO for the translation into Russian version.