



МЕНЕДЖМЕНТ

14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение

14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология

14.04.03. Организация фармацевтического дела



<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-56-68>

Биоаналоги: эволюция подходов к разработке, регулированию, контролю жизненного цикла и обеспечению взаимозаменяемости

Р.Р. Ниязов, к.м.н., М.А. Драницына, А.Н. Васильев, д.биол.н., Е.В. Гавришина, к.м.н.

Центр научного консультирования, Россия, Москва

Биоаналоги были впервые введены в правовое поле в 2004 г. в Евросоюзе и несколько позже в США. Параллельно с получением результатов оценки биоаналогичности происходила эволюция регуляторных подходов. Появилось четкое понимание необходимости оценки сопоставимости на каждом из этапов с целью выявления потенциала различий и определения их значимости для конечного клинического результата. Помимо приверженности подходу биоаналогичности, важно соблюдать общие требования, применимые к любым лекарствам, как к категории товаров, получаемых в промышленном масштабе. Накопленный опыт свидетельствует, что подтверждение биоаналогичности, опирающееся на аналитические и функциональные испытания, а также на исследования клинической фармакологии, носит универсальный характер и позволяет экстраполировать терапевтические показания. Установление взаимозаменяемости биоаналогов, действующее вещество которых по определению является версией действующего вещества соответствующего референтного биопрепарата, может вызывать дополнительные затруднения, однако унифицированный подход к установлению взаимозаменяемости биопрепаратов пока не разработан.

Ключевые слова: биоаналог, биосимиляр, биотехнология, вариабельность, качество, иммуногенность, сопоставимость

Biosimilars: evolution of approaches to the development, regulation, life cycle control and interchangeability management

Ravil R. Niyazov, Cand. Sci. (Med.), Margarita A. Dranitsyna, Andrey N. Vasiliev, Dr. Sci. (Biol.), Elena V. Gavrishina, Cand. Sci. (Med.)

Center of Scientific Advice, Russia, Moscow

The legal framework for biosimilar medicinal product was first established in 2004 in the European Union and later in the USA. Since then, based on the scientific and regulatory experience with biosimilarity assessment, regulatory approaches have evolved considerably. A clear understanding of the capabilities of each development stage in assessing comparability in terms of power to identify differences and assess their relevance to the final clinical outcome gradually accumulated. In addition to the commitment to the biosimilarity approach, it is important to comply with the general requirements applicable to any drugs produced at an industrial scale. Experience showed that the demonstration of biosimilarity based on a range of analytical and functional tests and mainly clinical pharmacological studies is universal and

allows extrapolating therapeutic indications. The establishment of biosimilar interchangeability, since the active substance by definition is a version of the active substance of the corresponding reference biological product, can introduce additional difficulties. A single approach to the establishment of biosimilar interchangeability has not yet been developed.

Keywords: biosimilar, biotechnology, variability, quality, immunogenicity, comparability

ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ

Биоаналоги были впервые введены в правовое поле в Евросоюзе [1] в 2004 г. В целях развития положений нового законодательства Европейское агентство по лекарствам (EMA) в 2005 г. опубликовало первые научные руководства для разработчиков биоаналогов [2]. В это же время агентство инициировало выпуск препарат-специфичных научных руководств по разработке отдельных групп биоаналогов. В США концепция биоаналогичности была принята на законодательном уровне в 2010 г. [3]. В 2012 г. Администрация по продуктам питания и лекарствам (FDA) опубликовала проекты первых трех руководств, формулирующих общие научные критерии разработки биоаналогов, в 2015 г. они были приняты в окончательной редакции [4, 5].

Первоначально концепция биоаналогичности в Евросоюзе (ЕС) подразумевала стадийный процесс, в котором все элементы комплекса исследований для подтверждения биоаналогичности считались равноценными с научной точки зрения. Первым одобренным в ЕС биоаналогом стал биоаналогичный рекомбинантный гормон роста человека (Омнитроп), представляющий собой белок среднего размера массой 22 кДа. Масштабная *in vivo*-программа доклинической разработки включала множество фармакодинамических исследований на крысах и кроликах, в которых оценивалось сразу несколько серий кандидатного биоаналога, и одно 14-дневное исследование общетоксических свойств. Клиническая разработка включала пять исследований: три для оценки фармакокинетических параметров и два опорных клинических исследования III фазы с оценкой конечных точек [6]. Описание

сравнительных аналитических и функциональных испытаний в публичном экспертном отчете ЕМА фактически ограничивалось указанием на то, что в ходе сравнения биоаналога с оригинальным биопрепаратом Генотропин, доставленным с нескольких рынков ЕС, использованные методы не позволили выявить значимых различий по спектрометрическим, физико-химическим показателям и данным об аминокислотной последовательности.

Первым биоаналогом, выведенным на рынок как ЕС (2009 г.) [7], так и США, стал биоаналог филграстима (Zarsio/Zarxio). В 2016 г. в США он стал первым одобренным биоаналогом.. Для доказательства его сопоставимости с оригинальным биопрепаратом была выполнена масштабная рабочая программа, включавшая 36 видов физико-химических испытаний по оценке структурных, химических и физических характеристик, 2 исследования для оценки биологической активности [8], 5 исследований на животных [9], 4 исследования клинической фармакологии (опорная роль) и 1 клиническое исследование III фазы (вспомогательная роль) [10]. Первым биоаналогом среди моноклональных антител, выведенным на рынок как в ЕС (2013 г.), так и в США (2016 г.), стал биоаналогичный инфликсимаб, разработанный корейской Celltrion. Его структурные свойства были изучены с помощью 21 аналитического метода, биологическая активность – с помощью 24 методов [11, 12]; проведено 4 исследования на животных [11], а также 3 клинических исследования на пациентах: одно – пилотное, второе – для доказательства ФК-эквивалентности и третье – для установления клинической эквивалентности. Параллельно с получением все новых результатов оценки

сопоставимости различных кандидатных биоаналогов происходила эволюция регуляторных подходов к подтверждению биоаналогичности [13]. Появилось четкое понимание необходимости оценки сопоставимости на каждом из этапов с целью выявления потенциала различий и определения их значимости для конечного клинического результата. И довольно скоро некоторые научные руководства были пересмотрены с целью более четкого отражения важности тех или иных видов экспериментов [14–16]. В частности, были сформулированы следующие принципы: 1. Аналитические и функциональные испытания превалируют в программе разработки и играют основную роль в определении объема дальнейших работ. Именно они имеют решающее значение для оценки возможности продолжения разработки или необходимости возврата к доработке процесса производства. Кроме того, если принято решение о доработке процесса производства, то результаты этих испытаний позволят очертить круг проблем, требующих устранения, чтобы добиться сопоставимости [5]. 2. Для выявления и учета производственной вариабельности биомолекул, ассоциированной с вариабельностью параметров производства и свойств исходных/сырьевых материалов, а также с неизбежной вариабельностью самих биологических систем, требуется оценка множества серий как разрабатываемого биоаналога, так и референтного препарата [17]. Оценка множества серий также позволяет выделить аналитическую вариабельность, обусловленную характеристиками самих методов испытаний. Аналитическая вариабельность может играть особенно большую роль при сравнении функциональной активности, поскольку

в этих экспериментах используются биологические тест-системы.

3. Доклинические исследования на животных могут не требоваться в связи с низкой аналитической чувствительностью (т.е. неспособностью выявлять различия там, где они существуют и значимы) таких экспериментов для выявления различий и оценки их клинической значимости, поэтому предпочтение следует отдавать масштабному изучению функциональных характеристик в условиях *in vitro* [18].

4. В рамках клинических исследований с точки зрения ценности для выявления различий и оценки их клинической значимости опорную роль играют исследования клинической фармакологии, направленные на сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств и фармакокинетическо-фармакодинамических зависимостей двух биопрепаратов [19, 20]. Эти исследования традиционно относят к исследованиям I фазы. Однако следует признать, что классификация клинических исследований по фазам, используемая в отношении инновационных препаратов, не в полной мере применима к биоаналогам и генерикам. Именно эти исследования позволяют установить, значимы ли с клинической точки зрения те небольшие структурные или функциональные различия, которые были обнаружены с помощью аналитических и функциональных испытаний, и было ли обоснованным решение о том, что эти различия клинически не значимы настолько, что разработка заслуживает продолжения. Клинические исследования для оценки конечных точек эффективности и безопасности (III фазы) малочувствительны для обнаружения и оценки значимости небольших структурных различий и могут при определенных условиях быть отложены на пострегистрационный период. Более того, для некоторых категорий биопрепаратов уже сейчас допустимо вообще не предоставлять данные исследований

III фазы при соблюдении критериев биоаналогичности на предыдущих этапах разработки [21].

5. Иммуногенность, наряду с фармакокинетикой и фармакодинамикой, является интегральным показателем, позволяющим сопоставить структурные различия между двумя биопрепаратами.

На сегодняшний день накоплены значительные данные в области оценки иммуногенности и понятны многие структурные паттерны, которые могут быть триггерами иммунного ответа. В целом если существенные структурные различия, выявленные по результатам аналитических испытаний, не проигнорированы и были устранены при помощи доработки процесса производства, иммуногенность не должна стать проблемой, особенно если сигналы иммуногенности отсутствуют в исследованиях клинической фармакологии. Кроме того, современные методы и форматы анализа иммуногенности позволяют оценивать иммуногенный потенциал новых биопрепаратов в условиях *in vitro* и при необходимости возвращаться к доработке процесса производства [22–25]. Накопленный опыт применения биоаналогов свидетельствует, что иммуногенность не является проблемой в случае выполненного надлежащим образом на предыдущих стадиях отбора, поэтому окончательное подтверждение сопоставимой иммуногенности также может быть оставлено на пострегистрационную фазу [26], либо клиническое сравнение иммуногенности может вовсе не требоваться, как в случае биоаналогичных инсулинов [27].

Вместе с тем важно учитывать, что иммуногенность складывается из множества компонентов. Молекулярная характеристика биоаналога (и степень ее сопоставимости с оригинальным биопрепаратом) лишь одна из них. Другим фактором выступает, к примеру, профиль производственных примесей: здесь важными являются белки клетки-хозяина и потенциал образования агрегатов.

При этом последний может зависеть как от производственных условий, так и от молекулярной характеристики биоаналога. Следует также отметить, что риск иммуногенности ниже при наличии определенных факторов у пациента, например при приеме им иммунодепрессантов, как в случае аутоиммунных или онкологических заболеваний [28]. Кроме того, некоторые биопрепараты сами обладают иммунодепрессивным действием.

6. Значимость совокупной оценки всех данных/доказательств (*totality of evidence*) в пользу биоаналогичности и против нее.

Этот принцип подразумевает признание биоаналогичности не по результатам подтверждения безопасности и эффективности исключительно на конечном этапе разработки, а учет результатов на всех этапах разработки для принятия обоснованного решения о выводе на рынок. Другими словами, оценивается вклад всех этапов подтверждения сопоставимости, а итоговый вывод делается по совокупности полученных доказательств в пользу биоаналогичности, при этом вклад аналитических и функциональных испытаний значительный [4]. Такой подход отличается от того, как оцениваются оригинальные биопрепараты, когда решающее значение имеют результаты именно клинических исследований III фазы.

С учетом сформулированных принципов программы разработки многих биоаналогов претерпели изменения с целью оптимизации прилагаемых усилий и фокусирования на наиболее информативных методах оценки биоаналогичности. Любое проводимое исследование должно вносить вклад в устранение неопределенности относительно аналогичности двух биопрепаратов, а не проводиться ради сугубо формального выполнения требований [4]. В связи с этим принципиально важен научный подход к обратной инженерии референтного препарата, прямой инженерии процесса производства

биоаналога и определению круга необходимых и достаточных исследований, требуемых как для постижения всех значимых характеристик референтного препарата, так и оценки степени их реализации в биоаналоге.

Важным инструментом для такой продуманной инженерии является подход проектирования качества (quality by design, QbD), предусматривающий предварительную формулировку целей разработки и упор на постижение свойств референтного препарата и процесса его производства [29, 30]. В частности, сначала на основании детального теоретического и экспериментального анализа референтного препарата устанавливается целевой профиль качества препарата, т.е. резюме характеристик биоаналога, которые в идеале должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое и сопоставимое с оригинальным биопрепаратом качество, а следовательно, эффективность и безопасность. После установления целевого профиля качества препарата выявленные характеристики ранжируются с точки зрения риска для биоаналогичности, например на критичные, важные и незначительные. В дальнейшем при создании биоаналога не должно быть различий с оригинальным биопрепаратом с точки зрения критичных и, как правило, важных характеристик, тогда как в отношении незначимых различия допустимы и в целом ожидаемы [31].

Необходимо также уделить внимание спектру оцениваемых групп характеристик. Например, для белков такими группами являются первичная структура, структуры более высоких порядков, заряд, размер, гликозилирование. Каждую из этих групп следует оценивать с помощью разных методов, основанных на отличающихся принципах детекции (принцип ортогональности). Кроме того, устанавливать целевой профиль качества необходимо на максимально большом числе серий референтного препарата и далее оценивать степень

его реализации в биоаналоге, также используя большое число серий. Здесь речь может идти о десятках серий, тогда как единичные серии (например, 2–3), как правило, неприемлемы, поскольку недостаточная выборка не позволяет количественно охарактеризовать вариабельность многочисленных характеристик и сосредоточиться на максимальном устранении вариабельности критичных и важных характеристик в той части, которая обусловлена процессом производства биоаналога [32]. Анализ лишь небольшого числа серий оригинального препарата может привести к ошибочной недооценке вариабельности его характеристик, что вынудит разработчика биоаналога соответствовать более строгим критериям либо вообще отказаться от разработки как нереализуемой. При усовершенствовании процесса производства также важно использовать статистические подходы, например дизайн экспериментов, чтобы постичь зависимость между переменными входных материалов, условиями производства и получаемыми в итоге характеристиками биоаналога при помощи ограниченного числа оптимальных комбинаций испытываемых факторов [33].

Примерами изменения подходов являются программы разработки биоаналогов, недавно одобренных в Евросоюзе или США. В частности, сократились программы клинической разработки, как правило, за счет исследований III фазы. Часто становится достаточным проведение одного исследования III фазы, при этом определяющими для принятия решений о выводе на рынок стали исследования клинической фармакологии, перешедшие в категорию опорных [19]. Красноречивым примером того, что исследования по сравнительной оценке фармакокинетики и фармакодинамики являются опорными, служат препараты инсулина и его аналогов, для которых т.н. клэмп-исследования являются определяющими, а исследования III фазы играют

второстепенную роль и могут быть отложены на пострегистрационный этап [18, 34–36] или не проводиться вовсе [21]. Исследования фармакокинетики и фармакодинамики являются опорными и для ряда белковых препаратов, включая моноклональные антитела [37].

К настоящему времени уже есть примеры, когда биоаналоги регистрировали в Евросоюзе без получения результатов исследований III фазы, опираясь только на результаты исследований I фазы на здоровых добровольцах (пэгфилграстим) [38, 39], или с отложенной на пострегистрационный период III фазой (ритуксимаб) [40]. Данные примеры свидетельствуют, что задачей разработки биоаналога является максимально точное воспроизведение химической структуры и биологических характеристик оригинального препарата. Такое подтверждение можно получить и без непосредственного сопоставления безопасности и эффективности двух лекарственных препаратов в клинических исследованиях III фазы, поэтому сегодня нередко происходит сокращение III фазы за счет уменьшения числа исследований и объединения их с клиническими исследованиями I фазы.

Кроме того, минимизированы доклинические исследования на животных:

1) *in vivo*-доклинические фармакодинамические исследования нередко не проводятся, а в качестве *in vitro*- или *ex vivo*-доклинических исследований рассматриваются функциональные испытания, которые правильнее было бы отнести не к доклиническому, а к аналитическому этапу установления и сопоставления характеристик, как, например, в случае адалимумаба [41], ритуксимаба [42], бевацизумаба [22] и др.;

2) *in vivo*-доклинические фармакокинетические исследования, как правило, не проводятся, а фармакокинетические свойства оцениваются по результатам токсикокинетического анализа, являющегося неотъемлемым элементом

большинства токсикологических исследований, хотя даже такой анализ является излишним [18];

3) *in vivo*-доклинические токсикологические исследования не рекомендуются из-за низкой чувствительности; опыт выведенных недавно на рынок препаратов свидетельствует о том, что разрешение на продажу может быть выдано без предоставления результатов таких исследований [38].

Исследования на животных позволяют получить сравнительные данные для оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo* при наличии релевантных моделей и только в том случае, если полученные по их результатам сведения приводят к уменьшению или устранению остающейся неопределенности относительно биоаналогичности, и их невозможно сгенерировать на предыдущих этапах. Однако современные аналитические технологии успешно справляются с выявлением таких различий, делая исследования на животных во многих случаях избыточными. В целом позиция ЕМА состоит в том, что проводить доклинические исследования на животных в случае высокой сопоставимости характеристик по результатам физико-химических и функциональных испытаний не требуется [43]. Более того, их проведение не рекомендуется ввиду низкой чувствительности, недостаточной статистической мощности, особенно при использовании нечеловекообразных приматов, и необходимости следования принципам 3R [34, 44].

Такое сокращение исследований на живых системах (на животных и людях) оправданно, поскольку проводимые исследования направлены не на первоначальное установление безопасности и эффективности биоаналога, ибо они уже были установлены для референтного биопрепарата, а на оценку и интерпретацию различий, обнаруженных в физико-химических и функциональных испытаниях, чтобы подтвердить незначимость различий

между клиническими профилями референтного препарата и его версионной копии [4, 18]. При этом отказ от доклинических испытаний на животных и компрессия III фазы возможны только при максимально полном сравнении структурных и функциональных характеристик двух препаратов. Вместе с тем клинические исследования не нацелены на обоснование допустимости выявленных в рамках аналитических испытаний существенных различий между потенциальным биоаналогом и референтным препаратом, например с точки зрения гликозилирования [45], если они значимы для биологической активности. В подобных случаях полученные аналитические результаты должны служить поводом для доработки процесса производства, а не игнорироваться с целью продолжить дальнейшую разработку в надежде доказать их незначимость, даже если имеющиеся научные данные свидетельствуют об обратном. Кроме того, клинические исследования не призваны компенсировать недостаточно обширную программу физико-химических и функциональных испытаний.

ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В отношении биоаналогов экстраполяцию клинического профиля можно рассматривать на двух уровнях. В глобальном смысле экстраполяция – это основанное на научных фактах суждение, что биоаналог по своим клиническим характеристикам принципиально не отличается от референтного биопрепарата, оно базируется на совокупности испытаний и исследований, которые по своему объему меньше доклинической и клинической программы разработки, выполненной создателем референтного препарата для вывода его на рынок [46]. В данном ключе экстраполяция является синонимом самой концепции биоаналогичности и подробно рассмотрена в другой работе авторов [47]. Вместе с тем выделяют экстраполяцию на более низком

уровне – экстраполяцию терапевтических показаний, которые представляют собой совокупность лечимого заболевания или патологического состояния, целевой популяции пациентов и условий применения (пути введения, дозы и режим дозирования). Далее рассмотрены вопросы экстраполяции терапевтических показаний.

Вопрос об оправданности признания биоаналогичности сразу для всего терапевтического профиля референтного биопрепарата в случае, если исследования клинической сопоставимости проведены не по всем показаниям или не для всех популяций пациентов, возник в самом начале внедрения концепции биоаналогичности [4, 15]. Биоаналогичность подразумевает структурную и функциональную близость двух биопрепаратов в такой степени, которая не приводит к клинически значимым различиям при применении в однородных клинических условиях, т.е. при совпадении целевых популяций пациентов, показаний, режимов дозирования и соответствующих ограничений по применению [14]. Поскольку реализация механизма действия происходит благодаря уникальному рецепторному взаимодействию, целесообразно полагать, что взаимодействие одного и того же лиганда (действующего вещества биопрепарата) с одним и тем же рецептором должно приводить к одному и тому же результату независимо от нижестоящих сигнальных процессов, опосредующих патогенез заболевания [48].

Особенностью биопрепаратов являются их крупные размеры. Макромолекулярная структура, как правило, предполагает по меньшей мере несколько доменов взаимодействия с различными мишенями, включая, к примеру, не только рецептор-мишень в основе лечимого заболевания, но и участки, отвечающие за связывание с транспортными белками, связь с кофакторами, или наличие нескольких разных мишеней, как в случае антител. Следовательно,

все домены или участки на молекуле биоаналога, значимые для клинического результата, должны иметь такую же структуру, сродство к соответствующим мишеням и приводить к таким же биологическим последствиям, что и референтный биопрепарат. Биопрепарат, подтвердивший свою структурную и функциональную сопоставимость с другим биопрепаратом, т.е. являющийся биоаналогом референта, должен сопоставимо взаимодействовать с рецептором-мишенью и приводить к таким же нижестоящим процессам либо блокировать их в той же степени. Кроме того, структурная сопоставимость доменов иммуногенности также будет обеспечивать сопоставимость иммунного ответа (в т.ч. за счет эквивалентной коллоидной стабильности белковых препаратов в растворе и крови). Таким образом, при разработке биоаналога важно идентифицировать все значимые участки и домены и проследить их структурную сопоставимость и отсутствие функциональных различий, опосредуемых такими участками или доменами [49].

Как правило, экстраполяция не вызывает вопросов, если в патогенезе группы заболеваний в рамках целевого назначения референтного биопрепарата есть общее звено, на которое влияет биопрепарат. Например, таким общим звеном в патогенезе ревматоидного артрита, аксиальных спондилоартритов, псориатического артрита, язвенного колита, болезни Крона, включая педиатрическую форму, ювенильного ревматоидного артрита и др., является циркулирующий фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) [50]. Именно посредством блокирования циркулирующего ФНО α реализуются противовоспалительные эффекты инфликсимаба или адалимумаба. В этом случае биоаналогичность в отношении одного из ряда заболеваний позволяет научно обоснованно предполагать сопоставимость и в отношении других заболеваний, в которых задействован тот же патогенетический путь. Кроме того, экстраполяция допустима

и на любые популяции, например взрослых и детей, или формируемых по какому-либо другому признаку, при условии отсутствия молекулярных различий между мишенями. В данном случае ФНО α у взрослых и детей – это одна и та же молекулярная сущность, не имеющая возрастных молекулярных вариантов, поэтому биоаналог достаточно оценить на одной подходящей популяции пациентов.

Примером влияния на различные патогенетические пути при реализации своего терапевтического действия является ритуксимаб. Считается, что блокада CD20 на поверхности В-лимфоцитов при лейкозах и лимфомах и при ревматических заболеваниях может различаться с функциональной точки зрения, в результате чего подтверждение биоаналогичности, например при фолликулярной лимфоме, автоматически не подразумевает биоаналогичность при ревматоидном артрите [49]. Однако накопленный на сегодняшний день опыт оценки биоаналогичных ритуксимабов свидетельствует, что надлежащее подтверждение биоаналогичности на структурном и функциональном уровнях гарантирует отсутствие различий даже в случае потенциальных различий в патогенезе терапевтических показаний оригинального ритуксимаба [40, 42, 51, 52]. Тем самым проведение КИ на пациентах по разным показаниям может быть избыточно. Таким образом, накопленный опыт свидетельствует, что доказательство биоаналогичности, опирающееся на спектр аналитических и функциональных испытаний, а также преимущественно исследования клинической фармакологии, носит универсальный характер и позволяет экстраполировать профиль безопасности и эффективности на все терапевтические показания и подгруппы пациентов, включая детей.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рассматривая надлежащие подходы к разработке биоаналогов

и обеспечению высокой сопоставимости их характеристик с точки зрения качества, безопасности и эффективности с таковыми у референтного биопрепарата, важно не только жестко придерживаться подхода биоаналогичности, но и соблюдать общие требования, применимые к любым лекарствам как категории товаров, получаемых в промышленном масштабе по результатам ранее проведенных изысканий. Вместе с тем такие общие требования могут модифицироваться для соответствия подходу биоаналогичности. Освещать эту сторону обеспечения биоаналогичности целесообразнее всего с точки зрения концепции жизненного цикла, т.е. всех фаз жизни биоаналога, – от первоначальной разработки, на протяжении периода продажи и до вывода препарата с рынка [29].

На этапе разработки биоаналога ключевыми вопросами являются:

1. Прослеживаемость связи между сериями, использованными в испытаниях и исследованиях сопоставимости, и модификациями процесса производства, с помощью которого были произведены такие серии.

В отличие от оригинальных препаратов, процесс производства которых непрерывно совершенствуется на всем протяжении их доклинической и клинической разработки и должен быть окончательно завершён только к началу исследований III фазы, условия процесса производства биоаналога должны быть одинаковыми на всем протяжении программы подтверждения сопоставимости и не отличаться от процесса производства, который будет в итоге зарегистрирован [16]. Другими словами, вся совокупность исследований и испытаний сопоставимости – аналитических, функциональных, на животных (если применимо) и клинических – должна быть выполнена на сериях, выпущенных с использованием одного и того же процесса производства, который в итоге будет описан в регистрационном досье и подан на регуляторное одобрение. Вместе с тем это

не значит, что вся программа испытаний должна быть выполнена на одной серии, поскольку это трудно реализуемо на практике с учетом ограниченного срока годности препарата, но, что более важно, необходимо испытать множество серий для оценки вариабельности процесса производства и подтверждения, что критичные показатели качества биоаналога находятся в приемлемом диапазоне.

Обеспечение прослеживаемости предусматривает строгое и однозначное документирование всех условий процесса производства конкретной серии и четкое документирование того, в каких именно исследованиях сопоставимости использовалась эта серия, т.е. должен быть обеспечен полный аудиторский след [53]. В результате устанавливается связь между условиями процесса производства биоаналога, его показателями качества (структурными и функциональными) и биологическими свойствами.

2. Валидация процесса производства, т.е. документированное доказательство того, что производственный процесс способен на постоянной основе обеспечивать результат в пределах установленных параметров.

Другими словами, валидация процесса производства – это комплекс экспериментов, результаты которых доказывают, что разные серии биоаналога не варьируют в неприемлемой степени по критичным показателям качества, т.е. таким, которые непосредственно определяют безопасность или эффективность препарата, и что производство биоаналога стабильно. Важным аспектом валидации является документирование ее результатов; это требование сформулировано в метком выражении «не документировано – не сделано» (not documented, not done). Такие эксперименты проводятся в отношении подлинности, чистоты, биологической активности и т.д. Валидация процесса производства биопрепаратов обычно выполняется параллельно с опорными

клиническими исследованиями, являясь, по сути, окончательной обкаткой процесса производства, после которой его изменение крайне нежелательно и будет приводить к масштабным исследованиям сопоставимости препаратов, полученных при помощи разных модификаций процесса производства. Такими исследованиями в случае оригинальных биопрепаратов являются, как правило, исследования III фазы. В случае биоаналогов опорными, как отмечено в начале статьи, являются клинические исследования I фазы. Следует отметить, что процесс производства биоаналога может быть валидирован до инициации исследований III фазы, которые могут быть отложены на пострегистрационный период или вообще не выполняться, тогда как валидация должна быть завершена до подачи заявления на регистрацию.

В любом случае все изменения процесса производства на этапе разработки потребуют повторения всего комплекса исследований для доказательства биоаналогичности, поэтому начинать валидацию процесса производства биоаналога, равно как и приступать к исследованиям для доказательства сопоставимости, следует только после получения прочных экспериментальных и научных данных, свидетельствующих об обоснованности этих решений.

3. Соблюдение надлежащей производственной практики (GMP) как во время проведения клинических исследований, так и на этапе коммерческого производства.

GMP – это комплекс правил и требований, соблюдение которых призвано обеспечить соответствие производства и контроля лекарственных препаратов высоким стандартам качества, соответствующим цели их применения [54]¹. Помимо

общих правил и требований, применимых к любым лекарственным препаратам, важным аспектом GMP является обязательное соответствие фактических параметров производства и контроля тем, что описаны в регистрационном досье для успешно разработанного и валидированного процесса производства и были одобрены в результате экспертизы по итогам подтверждения биоаналогичности референтному биопрепарату.

Следовательно, GMP – важный аспект обеспечения непрерывности связи между успешно разработанным биоаналогом, безопасностью и эффективностью которого признаны в рамках научной экспертизы, и сериями биоаналога, выпускаемыми на рынок [54].

4. Сопоставимость свойств при внесении изменений в процесс производства биоаналога в пострегистрационных условиях, чтобы на постоянной основе поддерживалась связь с биоаналогом, подтвердившим свою аналогичность референтному биопрепарату в рамках выполненной программы разработки.

Внесение изменений в процесс производства в целях его совершенствования на основании накапливаемого производственного опыта или экспериментальных исследований, а также в связи с динамичностью рынка исходных и сырьевых материалов, оборудования и аналитических реагентов является неотъемлемой частью жизненного цикла лекарственного препарата как во время разработки (до выхода на рынок), так и в коммерческой фазе [55].

В случае биоаналогичных препаратов проблема сопоставимости между разными версиями процесса производства, как правило, не возникает по той причине, что если процесс производства биоаналога усовершенствован до получения разрешения на продажу, то надлежит заново начать комплекс испытаний на подтверждение биоаналогичности референтному препарату [16]. Именно поэтому, как правило, к началу исследований

¹ Важно отметить, что соответствие GMP является необходимым, но не единственным условием хорошего качества. Другими аспектами являются правильно выполненная разработка, валидированный процесс производства, грамотно спланированная стратегия контроля качества и стабильность лекарственного препарата.

сопоставимости процесс производства максимально финализирован и не должен нуждаться во внесении изменений до завершения всей программы оценки сопоставимости и – в случае успешности разработки – регистрации.

Вместе с тем после получения разрешения на продажу биоаналог будет иметь свой собственный жизненный цикл, т.е. уже не нужно будет обеспечивать его сопоставимость с оригинальным биопрепаратом, находящимся на рынке на момент внесения изменений, поскольку последний также может претерпевать изменения и отличаться по свойствам от того оригинального биопрепарата, серии которого использовались в программе подтверждения биоаналогичности [16, 56]. Однако следует обеспечивать сопоставимость биоаналога, получаемого с помощью нового процесса производства, с тем, который доказал свою биоаналогичность референтному биопрепарату. Такое доказательство требует проведения обширного комплекса структурных и функциональных испытаний, а в ряде случаев также доклинических и клинических (как правило, клинико-фармакологических) исследований в соответствии с описанными выше принципами. Однако при подтверждении сопоставимости после внесения изменений разработчик биоаналога обладает всеми знаниями как о предыдущей, так и новой версии своего процесса производства, поэтому подтверждение сопоставимости в целом будет легче, чем подтверждение биоаналогичности [57].

Особой категорией изменений является трансфер технологий производства, однако и к нему применяются вышеописанные требования. С точки зрения концепции биоаналогичности недопустимо выполнить комплекс испытаний с помощью серий препарата, наработанных, к примеру, на производственной площадке, расположенной за рубежом, зарегистрировать лекарственный препарат по результатам таких испытаний, а затем сделать

трансфер на новую производственную площадку, расположенную там, где планируется в дальнейшем осуществлять процесс производства. В этом случае должны соблюдаться все вышеперечисленные требования и, в частности, необходимо заново подтверждать биоаналогичность, по сути, нового биопрепарата.

Все эти условия являются неотъемлемыми элементами непрерывного обеспечения гарантии того, что биоаналог, находящийся на рынке, существенно не отличается по своим характеристикам от биоаналога, который успешно подтвердил свою биоаналогичность референтному биопрепарату и был по результатам такого подтверждения одобрен для продажи. Таким образом, успешное подтверждение биоаналогичности (будучи разовым событием) – обязательное, но само по себе еще не достаточное условие для того, чтобы биоаналог был сопоставим с референтным биопрепаратом. Необходимо на протяжении всего жизненного цикла биоаналога соблюдать все вышеперечисленные условия, чтобы экстраполяция клинического профиля референтного препарата на биоаналог была обоснована в любой момент времени и прослеживалась динамическая связь серий, находящихся на рынке (при помощи адекватного документирования как разработки, так и планового производства), с сериями, доказавшими биоаналогичность. При этом следует помнить, что любой процесс производства, каким бы совершенным с технологической точки зрения он ни был, хорош ровно настолько, насколько хорошо он документирован [58].

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ БИОПРЕПАРАТОВ

Процесс установления взаимозаменяемости у биоаналогов, действующее вещество которых по определению является версией действующего вещества соответствующего референтного биопрепарата, значительно сложнее,

чем у воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков).

Во-первых, в отличие от научного подтверждения биоаналогичности, принципы которой в целом универсальны и общепризнаны, в подходах к взаимозаменяемости биопрепаратов существуют региональные различия: можно выделить европейский, который в той или иной форме принимается многими странами мира, а также Всемирной организацией здравоохранения [46, 60], и американский. Европейский подход выводит вопрос взаимозаменяемости из научной сферы и оставляет на усмотрение органов оценки технологий здравоохранения и систем здравоохранения отдельных государств – членов ЕС [14], т.е. биоаналогичность неявно подразумевает взаимозаменяемость. Американский подход рассматривается подробно далее.

Во-вторых, поскольку биоаналогичность допускает некоторую степень несопоставимости, которая не должна иметь клинической значимости, могут возникать ситуации, когда два биопрепарата – биоаналог и его референтный препарат – могут теоретически приводить к несколько различающимся, пусть и незначительно, исходам с точки зрения безопасности или эффективности. В этом случае взаимозаменяемость у небольшого числа пациентов без дополнительной клинической оценки лечащего врача может оказаться невозможной.

В-третьих, нельзя исключать влияния на регуляторные подходы к оценке взаимозаменяемости не столько научных, сколько экономических мотивов, т.к. на формулируемые регуляторными ведомствами требования могут оказывать влияние разработчики как оригинальных биопрепаратов, так и биоаналогов.

Поскольку именно в США концепция взаимозаменяемости биоаналогов рассматривается в качестве самостоятельной научной подобласти биоаналогичности, целесообразно рассмотреть историю и современное состояние данного вопроса

в этой стране. В 2009 г. был предложен и в 2010 г. принят т.н. Закон о ценовой конкуренции и инновациях биопрепаратов (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, BPCIA) [3]. Закон принят в составе Закона о доступной помощи (Affordable Care Act of 2010, ACA). BPCIA изменил секцию 351 Закона о службе здравоохранения (Public Health Service Act, PHS Act, Закон о СЗО). Последний является правовой основой регулирования здравоохранения США, однако по историческим причинам небольшая его секция – секция 351 – является правовой основой лицензирования биологических препаратов. В частности, согласно исправленной (положениями BPCIA) секции 351 (а), под биологическим препаратом понимается вирус, терапевтическая сыворотка, токсин, антитоксин, вакцина, кровь, компонент или производное крови, аллерген, белок (за исключением химически синтезированного полипептида) или аналогичный препарат либо сальварсан или производное сальварсана (либо любое другое трехвалентное органическое соединение мышьяка), применяемые для профилактики, лечения или излечения заболевания или состояния у людей. Включение в определение низкомолекулярных соединений мышьяка обусловлено историческими причинами, поскольку во время принятия Закона о СЗО в 1944 г. сифилис был серьезной угрозой общественному здоровью. При помощи BPCIA в 2010 г. Закон о СЗО был изменен с целью включения в него правовых положений, предусматривающих возможность лицензирования биоаналогов. Для одобрения биологических препаратов с целью продажи в США используется термин «licensure» – лицензирование, поэтому и заявление на продажу биопрепаратов называется Biologic License Application – заявление на лицензирование биопрепарата, тогда как в отношении лекарств, регулируемых Федеральным законом о продуктах питания, лекарствах

и косметике (Federal Food, Drug & Cosmetic Act, FD&CA), используется термин «approval» – одобрение.

Итак, в 2010 г. приняты законодательные положения. В 2012 г. FDA опубликовала 3 проекта руководств, посвященных разработке биоаналогов. В 2015 г. они были приняты в окончательной редакции, вслед за ними были разработаны дополнительные 11 указаний для отрасли, напрямую или косвенно затрагивающие биоаналоги. Из требований FDA становится понятным, что ведомство рассматривает биоаналогичность и взаимозаменяемость биопрепаратов как отдельные концепции (в отличие от воспроизводимости и взаимозаменяемости генериков) [3, 4, 61]. В это же время FDA заводит «Пурпурную книгу» – аналог «Оранжевой книги», но для биопрепаратов [62].

В 2016 г. был зарегистрирован первый биоаналог [9]. В 2017 г. вышел проект указаний по взаимозаменяемости. По состоянию на февраль 2019 г. FDA выдала лицензии на 19 биоаналогов, ни один из которых не признан взаимозаменяемым. В мае 2019 г., т.е. спустя 10 лет после погружения проблемы биоаналогов в правовое поле, FDA опубликовала указания для отрасли «Вопросы подтверждения взаимозаменяемости с референтным препаратом» в окончательной редакции.

По признанию самих чиновников FDA, биоаналоги и биоаналогичность – сложнейшие вопросы, с которыми они сегодня сталкиваются, в первую очередь с точки зрения законодательных формулировок и стилистики изложения руководящих документов. На одной из публичных конференций, посвященной ускоренному доступу на рынок (прорывная терапия и т.п.), сотрудники FDA говорили, что, несмотря на сложность организации и реализации ускоренного доступа, формулировки и законоположения достаточно просты и легко воспринимаются, что выгодно отличает их от проблем биоаналогов, в которых достаточно сложно разобраться.

Итак, секция 351 (i) (2) Закона о СЗО гласит: «биоаналогичный» или «биоаналогичность» означает, что: 1) «биологический препарат высокоаналогичен референтному препарату, невзирая на незначительные различия в клинически неактивных компонентах», и 2) «отсутствуют клинически значимые различия между биологическим препаратом и референтным препаратом с точки зрения их безопасности, чистоты и активности» [3]. Таким образом, вводятся два стандарта биоаналогичности: высокая аналогичность и отсутствие клинически значимых различий.

Согласно секции 351 (i) (3), взаимозаменяемость означает, что «биологическим препаратом можно заменить референтный препарат без вмешательства медицинского работника, назначившего референтный препарат». При этом стандарты подтверждения взаимозаменяемости приводятся в секции 351 (k) [3, 4], в которой сказано, что для «обоснования подтверждения взаимозаменяемости» необходимо подтвердить, что:

(а) биологический препарат «биоаналогичен референтному препарату»;
(b) «можно ожидать, что он будет приводить к такому же клиническому результату, что и референтный препарат у любого рассматриваемого пациента»;

(с) «в случае биологического препарата, вводимого индивиду неоднократно, риск с точки зрения безопасности или сниженной эффективности в связи с чередованием применения биологического препарата и референтного препарата либо переключением с одного на другой не выше, чем риск применения референтного препарата без такого чередования или переключения».

Важно понимать, что сложность регулирования может определяться не только комплексностью проблемы воспроизведения биотехнологических продуктов со сложными характеристиками. Биоаналоги – это многомиллиардный рынок, занимаемый относительно небольшим числом

продуктов, поэтому и при принятии законодательных актов, и при разработке FDA правил имело место сильное влияние как разработчиков-оригинаторов, так и разработчиков биоаналогов, а также заинтересованных медицинских ассоциаций и организаций пациентов [63]. Причем одна и та же компания может в одном случае быть разработчиком оригинала, а вдругом – биоаналогом для другого препарата. Следует отметить, что такая высокая конкуренция пошла на пользу правилам, поскольку в итоге документы FDA стали более понятными, чем формулировки руководств ЕМА, порой расплывчатые и общие.

Текущее видение американским регулятором взаимозаменяемости биоаналогов выражено в указаниях для отрасли «Вопросы подтверждения взаимозаменяемости с референтным препаратом» [61]. Для оценки взаимозаменяемости в клиническом исследовании FDA предлагает 2 варианта: дизайн переключения и совмещенный дизайн. Совмещенный дизайн предусматривает исследование, состоящее из двух частей, первая из которых нацелена на подтверждение биоаналогичности, а вторая является дизайном переключения. Совмещенный дизайн сложен и может дорого обойтись разработчику, поскольку «в целях подтверждения биоаналогичности между предлагаемым препаратом и референтным препаратом после проведенной в первой части исследования оценки соответствующих конечных точек для обоснования отсутствия клинически значимых различий необходимо субъектов в группе референтного препарата повторно рандомизировать во вторую часть исследования, чтобы они продолжили получать референтный препарат (группа непереключения), или переключить на предлагаемый взаимозаменяемый препарат (группа переключения)». Далее исследование проводится по дизайну переключения.

Дизайн переключения предусматривает исследование со вступительным

периодом вмешательства референтным препаратом и последующим периодом рандомизации на две группы, для одной из которых предполагается переключение между взаимозаменяемым препаратом и референтным препаратом (группа переключения), а другая остается в качестве группы непереключения, получая только референтный препарат (группа непереключения). Размер выборки исследования переключения должен основываться на ФК-соображениях. Группа переключения, как правило, должна предусматривать по меньшей мере два отдельных периода экспозиции (интервала переключения) каждого из двух препаратов (т.е. по меньшей мере три переключения с перекрестом на альтернативный препарат при каждом переключении).

Первичный анализ: в случае исследований с в/в введением в качестве первичной конечной точки рекомендована AUC_t . В случае исследований с п/к введением C_{max} и AUC_t будут считаться сопервичными конечными точками. Лог-преобразованные значения AUC_t и C_{max} необходимо подвергнуть статистическому анализу с использованием статистического подхода эквивалентности в среднем. 90%-ный доверительный интервал для отношения геометрических средних AUC_t (в/в и п/к данные) и C_{max} (п/к данные) между предлагаемым взаимозаменяемым препаратом и референтным препаратом должен укладываться в 80–125%. В качестве вторичных конечных точек необходимо также анализировать остаточную концентрацию и время достижения C_{max} . Спонсор обязан предложить границы и статистические методы, подходящие для оценки ФД-конечных точек. Оценка иммуногенности должна предусматривать оценку частоты образования антилекарственных антител и нейтрализующих антител, их титра, а также оценку влияния выработки антител на ФК, ФД, безопасность и эффективность [61]. Следовательно, как и в случае подтверждения биоаналогичности,

подтверждение взаимозаменяемости опирается на показатели, которые более точно позволяют уловить различия в структурно-функциональных характеристиках двух био-препаратов, а не на сравнительную оценку безопасности и эффективности по клиническим конечным точкам.

Таким образом, подтверждение взаимозаменяемости, по мнению американского регулятора, требует самостоятельного комплекса исследований и отдельной программы разработки, но именно она, по крайней мере на первых порах, будет научно подтверждать взаимозаменяемость на уровне каждого пациента. Как было отмечено ранее, Европейская сеть регулирования лекарств (EMRN), куда входят ЕМА, национальные органы по регулированию лекарств, организация глав лекарственных ведомств (НМА), соответствующее подразделение Еврокомиссии, Европейский директорат по качеству лекарств и здравоохранения (EDQM) и т.д., вопросы взаимозаменяемости биоаналогов не решает. ЕМА оценивает биоаналогичность, фактически подразумевая, что два био-препарата являются взаимозаменяемыми (терапевтически эквивалентными) с научной точки зрения и без дополнительной оценки чередования применения оригинального препарата и его биоаналога в клиническом эксперименте. Вопросы взаимозаменяемости официально возложены на национальные уполномоченные органы государств – членов ЕС, многие из которых, однако, не обладают достаточными ресурсами для принятия научно обоснованных решений [14]. При этом в Евросоюзе активно проводятся пострегистрационные исследования и наблюдения в рамках программ фармаконадзора для косвенной оценки взаимозаменяемости путем ретроспективного выявления каких-либо проблем с точки зрения безопасности или сниженной эффективности. Результаты таких исследований и программ свидетельствуют, что серьезные проблемы

пока не выявлялись [64, 65], поэтому не опровергается утверждение о том, что биоаналогичность фактически тождественна взаимозаменяемости. При этом само понятие взаимозаменяемости биопрепаратов в ЕС не сформулировано, поэтому в отсутствие каких-либо критериев проблематично констатировать, в каких случаях взаимозаменяемость не достигалась.

FDA в своем документе косвенно критикует этот подход, указывая, что «мы, как правило, не ждем, что пострегистрационные данные позволят получить достаточные сведения, касающиеся влияния на клиническую фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) при переключении или чередовании применения предлагаемого взаимозаменяемого препарата и референтного препарата, которые, по нашему мнению, являются важными учитываемыми конечными точками в исследованиях переключения...», но при этом «в определенных ситуациях в дополнение

к спланированному должным образом исследованию переключения могут потребоваться данные пострегистрационного наблюдения о лицензированном биоаналогичном препарате для снятия неопределенности относительно подтверждения взаимозаменяемости и пополнения совокупности доказательств для ее обоснования».

Таким образом, точка в вопросе взаимозаменяемости биоаналогов пока не поставлена, а единый подход к ее установлению пока не разработан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоаналоги были впервые введены в правовое поле в 2004 г. в Евросоюзе и несколько позже в США, после чего были опубликованы первые научные руководства для разработчиков биоаналогов. Довольно скоро некоторые из них были пересмотрены с целью более четкого отражения относительной значимости тех или иных видов испытаний и исследований, а именно: была установлена определяющая роль

аналитических и функциональных испытаний и в рамках клинического этапа разработки – исследований клинической фармакологии. Доказательство биоаналогичности, опирающееся на спектр аналитических и функциональных испытаний и исследования клинической фармакологии, носит универсальный характер и позволяет экстраполировать профиль безопасности и эффективности на все терапевтические показания и подгруппы пациентов, включая детей. При принятии решения о биоаналогичности оценивается вклад всех этапов подтверждения сопоставимости, а итоговый вывод делается по совокупности полученных доказательств в пользу или против сопоставимости препаратов. Научные подходы к установлению биоаналогичности в целом унифицированы, при этом в отношении взаимозаменяемости биопрепаратов сохраняются региональные различия, которые необходимо учитывать разработчикам биоаналогов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Parliament, Council. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. EUR-Lex. [Electronic resource]. 31 March 2004. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32004L0027>.
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products – First version. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource]. 30 October 2005. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version_en.pdf.
3. U.S. Congress. U.S. Code, Title 42, Section 262. Regulation of biological products. *Legal Information Institute, Cornell Law School*. [Electronic resource]. 23 March 2010. [Цит.: 6 June 2020]. Available at: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/42/262>.
4. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource]. 28 April 2015. [Цит.: 29 May 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
5. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 2015. [Цит.: 5 June 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/135612/download>.
6. European Medicines Agency. Omnitrope : European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource]. 2006. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/omnitrope-epar-scientific-discussion_en.pdf.
7. Zarzio: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource]. 2009. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zarzio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) – Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource]. 6 March 2015. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ChemR.pdf.
9. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) – Pharmacology Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource]. 6 2015. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000PharmR.pdf.
10. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) – Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 6 March 2015. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ClinPharmR.pdf.
11. European Medicines Agency. Inflectra : European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 4 October 2013. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Inflectra (infliximab-dyyb) - Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 5 April 2016. [Цит.: 18 May 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf.

13. Cilia M., Ruiz S., Richardson P., Salmonson T., Serracino-Ingloft A., Wirth F., Borg J. Quality Issues Identified During the Evaluation of Biosimilars by the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. *AAPS PharmSciTech*. 2017 r. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0892-0>.
14. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 23 October 2014. [Цит.: 31 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
15. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 22 February 2006. [Цит.: 29 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-1.pdf.
16. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 22 May 2014. [Цит.: 29 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf.
17. Mielke J., Innerbichler F., Schiestl M., Ballarini N., Jones B. The Assessment of Quality Attributes for Biosimilars: a Statistical Perspective on Current Practice and a Proposal. *The AAPS Journal*. 2019;21. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0275-9>.
18. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues – Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 26 February 2015. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf.
19. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product: Guidance Document. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 29 December 2016. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-data-support-demonstration-biosimilarity-reference-product>.
20. Li J., Florian J., Campbell E., Schrieber S et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019. <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>.
21. European Medicines Agency. Draft guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF) – Revision 1. *Official website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 15 August 2018. [Цит.: 19 July 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-granulocyte-colony_en.pdf.
22. European Medicines Agency. Zibarev: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 16 April 2019. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zibarev-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. Gokemeijer J., Jawa V., i Mitra-Kaushik S. How Close Are We to Profiling Immunogenicity Risk Using In Silico Algorithms and In Vitro Methods?: an Industry Perspective. *The AAPS Journal*. 2017. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0143-z>.
24. Groell F., Jordan O., Borchard G. In vitro models for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.008>.
25. Yagurtcu O., Sauna Z., McGill J., Tegenge M., Hong Yang H. TCPro: an In Silico Risk Assessment Tool for Biotherapeutic Protein Immunogenicity. *The AAPS Journal*. 2019;96. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0368-0>.
26. Barbier L., Ebberts H., Declerck P., Simoen S., Vulto A., Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020. <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>.
27. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Immunogenicity Considerations for Biosimilar and Interchangeable Insulin Products; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 25 November 2019. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/133014/download>.
28. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 14 August 2014. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
29. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical Development, Q8(R2). *Official Website of the ICH*. [Electronic resource] 1 August 2009. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
30. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), Q11. *Official Website of the ICH*. [Electronic resource] 1 May 2012. [Цит.: 8 June 2020]. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q11_Guideline.pdf.
31. Zhang E., Xie L., Qin P., Lu L., Xu Y., Gao W., Wang L., Xie M., Jiang W., Liu S. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira. *The AAPS Journal*. 2020;69(22). <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
32. Visser J., Feuerstein I., Stangler T., Schmiederer T., Fritsch C., Schiestl M. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituxima. *BioDrugs*. 2013;5(27). <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0036-3>.
33. Nie L., Gao D., Jiang H., Gou J., Li L., Hu F., Guo T., Wang H., Qu H. Development and Qualification of a Scale-Down Mammalian Cell Culture Model and Application in Design Space Development by Definitive Screening Design. *AAPS PharmSciTech*. 2019;246(20). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1451-7>.
34. European Medicines Agency. Semglee : European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 4 June 2018. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf.
35. Insulin lispro Sanofi: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 18 May 2017. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
36. Майоров А.Ю., Федотов И.А., Драй П.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Результаты оценки биоподобия препаратов РинЛиз® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа на здоровых добровольцах. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;2(9). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17>.
37. European Medicines Agency. Idacio : European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 17 April 2019. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
38. Cegfila (previously Pegfilgrastim Mundipharma): European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 12 February 2020. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pegfilgrastim-mundipharma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
39. Udenyc: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 23 October 2018. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/udenyc-epar-public-assessment-report_en.pdf.

40. Ritemvia: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 15 August 2017. [Цит.: 21 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ritemvia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
41. Amsparity: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 14 February 2020. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amsparity-epar-public-assessment-report_en.pdf.
42. Ruxience: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 7 April 2020. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruxience-epar-public-assessment-report_en.pdf.
43. Idacio: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 17 April 2019. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
44. Kanjinti: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 30 May 2018. [Цит.: 20 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
45. Kang J., Kim S., Vallejo D., Hageman T et al. Multifaceted assessment of rituximab biosimilarity: The impact of glycan microheterogeneity on Fc function. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.003>.
46. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2009. *Official website of the World Health Organisation*. [Electronic resource] 2013. [Цит.: 31 May 2020]. Available at: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1.
47. Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Биоаналоги: воспроизведение клинического профиля с помощью современных биотехнологий. *Ремедиум*. 2021;(2):8–24. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-8-24>.
48. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E., Bielsky M.C., Schneider C.K. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191–3196. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>.
49. Arnold J.N., Wormald M.R., Sim R.B., Rudd P.M., Dwek R.A. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21–50. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702>.
50. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-325225>.
51. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for TRUXIMA (rituximab-abbs). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 28 November 2018. [Цит.: 23 May 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761088Orig1s000TOC.cfm.
52. European Medicines Agency. Riximyo: European Public Assessment Report – Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 21 April 2017. [Цит.: 23 May 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/riximyo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
53. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, Q7. *Official Website of the ICH*. [Electronic resource] 10 November 2000. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf.
54. European Commission. Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. *EudraLex – EU Legislation: Official web portal of the European Commission*. [Electronic resource] 15 September 2017. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591803567186&uri=CELEX:32017L1572>.
55. Hamela H., Kangb H.-N. Quality changes to approved biotherapeutic product: Simulated case studies on reporting categories & supporting data requirements. *Biologicals*. 2019;62. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2019.10.008>.
56. European Medicines Agency. Overview of comments received on 'Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance (revision 1)'. *Official Website of European Medicines Agency*. [Electronic resource] 3 June 2014. [Цит.: 9 June 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology_en.pdf.
57. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject To Changes In Their Manufacturing Process (Q5E). *Official Website of the ICH*. [Electronic resource] 18 November 2004. [Цит.: 29 May 2020]. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>.
58. Clapp K., Castan A., Lindskog E. Chapter 24, Upstream Processing Equipment. *Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018.
59. Миронов А.Н., Васильев А.Н., Е.В. Гавришина Е.В., Р.Р. Ниязов Р.Р. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы. *Ремедиум*. 2013;(10).
60. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products: Complementary document to the WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). *Official website of the World Health Organisation*. [Electronic resource] November 2018. [Цит.: 31 May 2020]. Available at: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBP_ECBS_2018.pdf?ua=1.
61. U.S. Food and Drug Administration. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 10 May 2019. [Цит.: 5 June 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/124907/download>.
62. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Electronic resource] 11 May 2020. [Цит.: 11 June 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>.
63. U.S. Government Printing Office. Docket for public comments for Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. *Regulations.gov*. [Electronic resource] U.S. Government Printing Office, 11 June 2020. [Цит.: 11 June 2020]. Available at: <https://www.regulations.gov/docketBrowser?rpp=25&so=DESC&sb=commentDueDate&po=0&ct=PS&D=FDA-2017-D-0154>.
64. Mielke J., Woehling H., Jones B. Longitudinal assessment of the impact of multiple switches between a biosimilar and its reference product on efficacy parameters. *Pharmaceutical Statistics*. 2018;1. <https://doi.org/10.1002/pst.1849>.
65. Vermeer N., Giezen T., Zastavnik S., Wolff-Holz E., Hidalgo-Simon A. Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):962–969. <https://doi.org/10.1002/cpt.1310>.
66. Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Биоаналоги: разработка и изучение с помощью современных биотехнологий. *Сахарный диабет*. 2020;23(6):548–560. <https://doi.org/10.14341/DM12576>.