

РЕГИСТРАЦИЯ ОРФАННЫХ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПО ПРАВИЛАМ ЕАЭС

Д.А.Рождественский

Евразийская экономическая комиссия,
Департамент технического регулирования и аккредитации,
ул. Летниковская, 2, строение 1, 115114, г. Москва, Российская Федерация

Приведены правовые акты Евразийского экономического союза (ЕАЭС), регулирующие процесс регистрации орфанных и биотехнологических препаратов. Отмечены особенности регистрации и исследований биоаналогичных и орфанных препаратов, которые закреплены в законодательстве ЕАЭС. Указаны наиболее типичные ошибки, встречающиеся при планировании исследований биоаналогов.

Ключевые слова: Евразийский экономический союз (ЕАЭС); лекарственные средства (ЛС); регистрация ЛС; правовое регулирование; биоаналоги; орфанные ЛС; особенности регистрации биоаналогов; особенности регистрации орфанных ЛС.

В праве Евразийского экономического союза (ЕАЭС) выделяют три основных документа, закрепляющие те или иные аспекты регистрации и изучения **биологических лекарственных препаратов**:

1. Правила проведения исследований биоэквивалентности (в этом документе содержится очень важный раздел (приложение 6), который посвящен валидации биоаналитических методик, в том числе, валидации биологических методик, которые используются при оценке иммуногенности биологических препаратов и без выполнения которых данные любого лабораторного исследования на иммуногенность являются ничтожными) [1].

2. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (в приложении 1 к данному документу раздел второй часть десятая, раздел третий часть двенадцатая и раздел четвертый посвящены, соответственно, биоаналогичным препаратам, референтным биологическим препаратам и высокотехнологичным препаратам (препаратам генной и сомато-клеточной терапии)) [2].

3. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств (документ касается не только вопросов проведения исследований, но и всех стадий разработки этих препаратов: от конструирования молекулы до подготовки регистрационного досье) [3].

По правилам ЕАЭС возможна двоякая классификация биологических препаратов: по фармакологической принадлежности и с точки зрения доказательств качества, эффективности и безопасности.

По фармакологической принадлежности выделяют следующие группы:

иммунологические (иммунобиологические) лекарственные средства (ЛС);
биотехнологические ЛС;
препараты плазмы крови;
препараты пробиотиков (эубиотиков);
бактериофаги;
высокотехнологические лекарственные препараты (ЛП);

ЛП с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) нерекомбинантного происхождения, выделенные из биологических источников:

гонадотропины;
тромболитические ферменты;
ингибиторы протеаз;
гиалуронидаза, коллагеназа, ДНКаза;
протамин;
ботулотоксин;
низкомолекулярные гепарины (НМГ);
гетерологичные иммуноглобулины;
протеолитические ферменты;
лизаты бактерий;
низкомолекулярные фракции крови, мозга и фосфолипиды животных;
компоненты микробных клеток.

Особого внимания заслуживает последняя группа – выделенные из биологических источников ЛП с АФИ нерекомбинантного происхождения, где представлены и низкомолекулярные гепарины, и лизаты бактерий, и препараты, которые являются компонентами клеточной стенки бактерий, и бактериофаги, и гемодиализаты (гемо-

дериваты) крови животных, которые традиционно рассматривались как обычные препараты, однако, при их оценке в плоскости биологических препаратов, возможно, являются глубоко недоизученными, и, в связи с этим, их эффективность достаточно сомнительна.

С точки зрения разработки молекулы могут быть разделены на две большие группы: плохо охарактеризованные и хорошо охарактеризованные. Плохо охарактеризованными являются молекулы, которые не могут быть представлены и удовлетворительно описаны в виде основного молекулярного варианта и его вариаций. Плохо охарактеризованными являются вакцинные препараты, препараты человеческих иммуноглобулинов, препараты, получаемые путем переработки плазмы крови человека (в этом случае, по сути, каждый препарат содержит не одну молекулу, а большой изменяемый пул, и даже каждая партия, каждая серия этого препарата отличаются между собой и иногда весьма существенно). В свою очередь, хорошо охарактеризованные молекулы подразделяются на референтные и биоаналогичные. Среди биоаналогичных молекул выделяют: высокобио-подобные (или высокобиоаналогичные) молекулы и низкобиоаналогичные молекулы, в зависимости от того, насколько производитель смог доказать идентичность этой биоаналогичной молекулы референтному препарату. Таким образом, здесь имеются в виду не разные классы, а то, что есть, например, референтное моноклональное тело, и к нему может быть создан высокобиоаналогичный препарат и низкобиоаналогичный препарат, и объем исследований этих препаратов будет весьма существенно отличаться для того, чтобы можно было подтвердить сопоставимые качество, эффективность и безопасность по отношению к референтной молекуле.

В табл. 1 представлена попытка стандартизации примерного объема исследований биологического препарата в разрезе доклинических, клинических исследований и так называемого транс-

фера технологий. Высокобиоаналогичные препараты проходят доклинические исследования только в части раздела *in vitro*, подтверждая высокое химическое подобие созданной молекулы референтной. У низкобиоаналогичных молекул доклинический раздел более полный. У плохо охарактеризованных молекул любая копия является новым референтным препаратом и требует полного объема исследований.

К особенностям стандартной программы исследований следует отнести выполнение на доклиническом этапе целого пула исследований для подтверждения сопоставимой идентичности молекул (рис. 1).

Клинические исследования биоаналогичных молекул, как правило, проводятся в перекрестном дизайне (рис. 2). Сопоставимость оценивается с точки зрения:

стабильности эффекта (сравниваются данные, полученные в разных рукавах для одного и того же вида лечения);

сопоставимости эффекта (сравниваются данные, полученные в разных рукавах для разных видов лечения);

взаимозаменяемости (сравниваются данные, полученные внутри каждого рукава для разных видов лечения).

Таким образом, в клинических исследованиях биоаналогичных молекул должен выполняться, как минимум, тройной анализ.

В исследовании иммуногенности, помимо валидации биоаналитической методики, то есть подтверждения, что иммуногенность определяется именно количественным, а не качественным или полуколичественным методом, необходимо убедиться, что:

молекула изучена на иммуногенность, как минимум, на протяжении 6 мес., а по ряду молекул этот срок превышает 6 мес. (до 12 мес.);

в исследовании определено образование не связывающих и связывающих антител (а не просто образование антител);

Таблица 1

Общая схема исследования биологического препарата

Вид препаратов	Доклинические			Клинические			ТI
	IV	PK/PD	T/S	PK/PD	E/S	Im	
Референтные	+	+	+	+	Все	+	
Высокобиоаналогичные	+			+	Одно	+	+
Низкобиоаналогичные	+	+	+	+	Одно	+	+
Плохо охарактеризованные	+	+	+	+	Все	+	

Примечание: IV – исследования «in vitro»; PK/PD – исследования фармакокинетики/фармакодинамики; T/S – исследования токсичности/фармакологии безопасности; E/S – исследования эффективности и безопасности; Im – исследования иммуногенности; ТI – трансфер показаний.

связывающие антитела отдельно типированы на нейтрализующие и ненейтрализующие антитела.

Только в этом случае можно утверждать, что иммуногенность биоаналога сопоставима в рамках сравнительных исследований с референтной молекулой. При этом не допускается использование литературных данных.

Трансфер показаний – очень важная тема для биологических молекул. Дело в том, что, в отличие от химических, биологические молекулы могут иметь разные механизмы действия при разных заболеваниях, молекула также может иметь разную дозозависимость. Например, ритуксимаб имеет различные реализации механизма действия

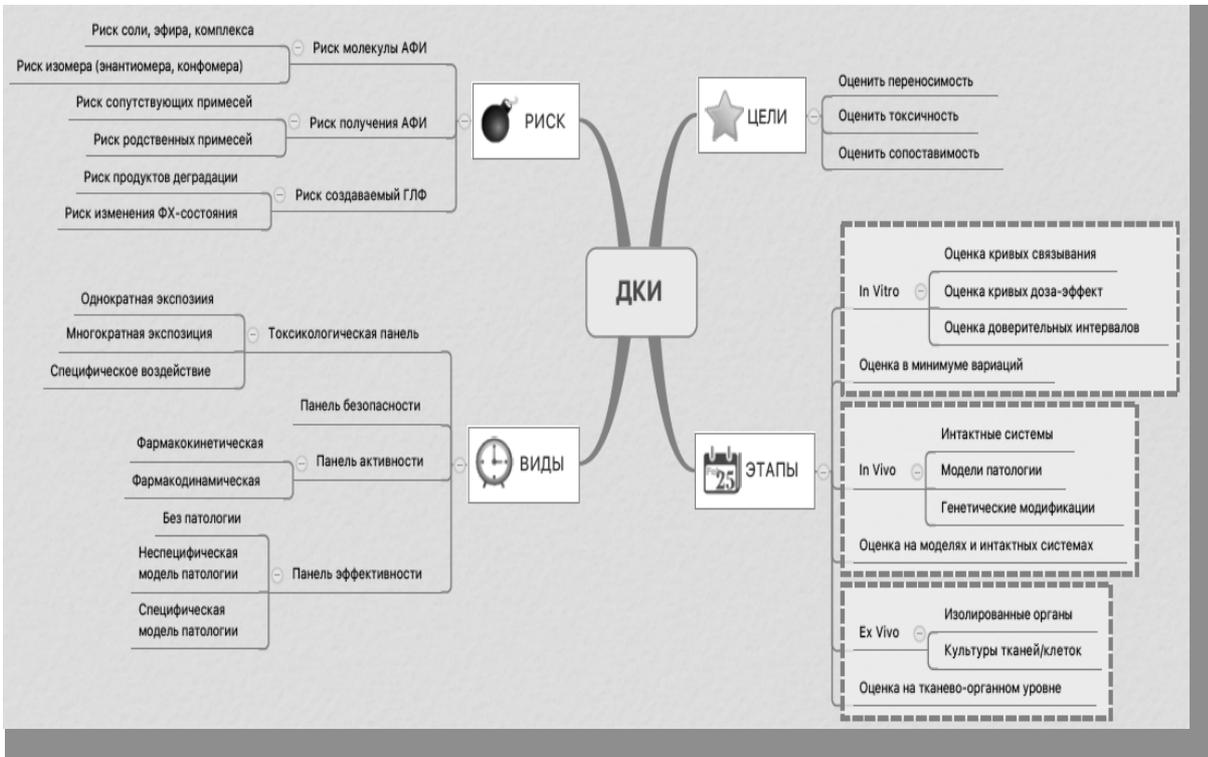


Рис. 1. Концепция и система доклинических исследований

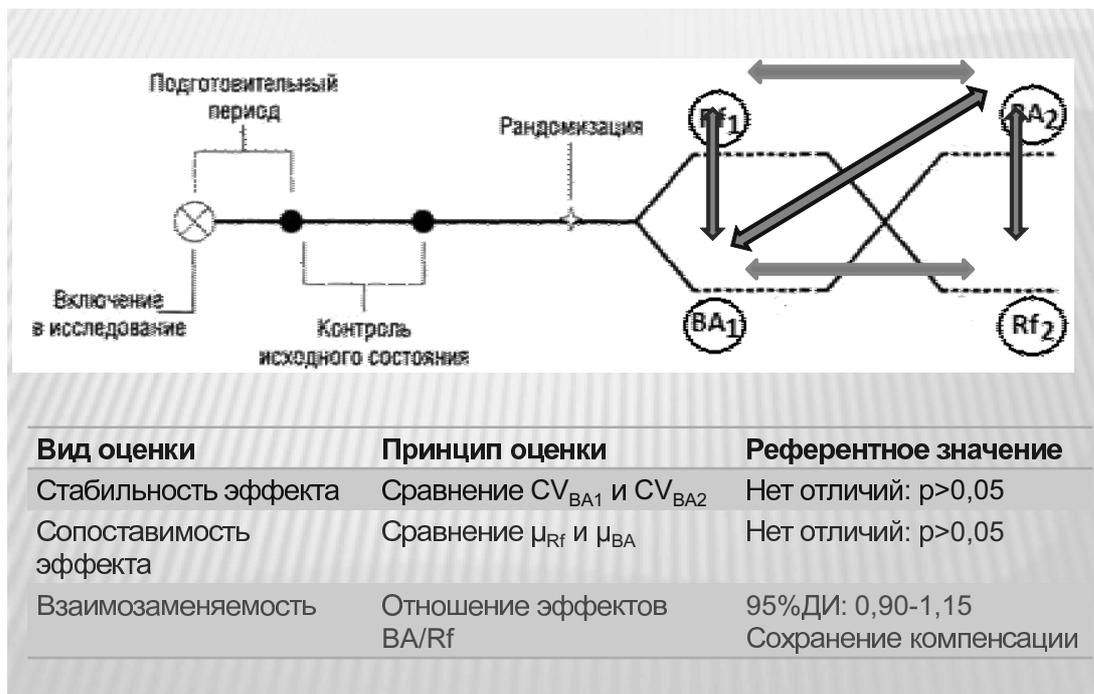


Рис. 2. Стандарт проведения и оценки клинического исследования биоаналога

при неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе. При онкологической патологии у этого препарата отмечена линейная зависимость «доза-эффект», то есть с повышением дозы пропорционально нарастает эффект, но для ревматологических типов патологий кривая «доза-эффект» насыщаема. В результате, при разном механизме действия и разной дозозависимости должно проводиться исследование биоаналогичной молекулы по каждому из показаний, для которых имеется недозозависимый эффект, и по каждому из показаний, в которых реализован иной механизм действия. Если такого нет, как, например, у молекулы низкомолекулярных гепаринов, у которых установлен единый механизм действия при всех видах патологий, нет невыраженной дозозависимости, исследование может проводиться по одному показанию, как правило, наиболее критическому, с трансфером этого показания на всю остальную палитру показаний данного лекарственного препарата, подтверждая его идентичность референтной молекуле.

Градация между высокобиоаналогичными и низкобиоаналогичными аналогами проходит в рамках контроля качества (сопоставимые результаты исследований *in vitro* в рамках контроля качества в сравнении с референтной молекулой на 3 ОПС; сопоставимые показатели исследований стабильности молекулы в субстанции и ГЛФ в релевантных временных точках (сопоставимость – отсутствие значимых отличий и тренда; уровень точности измерений должен на порядок превосходить уровень, заложенный в спецификацию) и в рамках характеристики пула молекул (доказательства отсутствия критических отличий по физико-химическим характеристикам молекул; доказательства отсутствия критических различий по биологическим характеристикам молекул).

Для каждого вида биологических препаратов пул молекул характеризуется разными физико-химическими и биологическими параметрами. Так, на примере молекулы гепарина, производитель биоаналогичной молекулы должен показать, что плотность заряда на молекулах фракционированного гепарина распределена так же, как она распределена в референтной молекуле; варианты точки сульфатирования должны давать пул молекул, находящийся в пределах вариаций референтного препарата; исследования примесей должны показывать идентичность их профиля, то есть должно быть подтверждено подобие пула биоаналогичных молекул пулу молекул референтного препарата.

В рамках лабораторной характеристики молекулы нужно выполнить большой спектр физико-

химических и биологических исследований, чтобы подтвердить высокую степень ее биоаналогичности, но в результате для высокобиоаналогичных препаратов сокращение объема доклинических исследований по сравнению с референтной молекулой весьма существенно (табл. 2). Безусловно, только производитель выбирает, стоит ли заниматься сложными физико-химическими методами исследования или объемными доклиническими методами исследования, но в обоих случаях врач должен быть убежден, что молекулы являются биоаналогичными либо по результатам лабораторных исследований, либо по результатам развернутой, практически полной, доклинической программы исследований.

Какие наиболее типичные ошибки встречаются при планировании исследований биоаналогов, если рассматривать их в разрезе законодательства ЕАЭС? В первую очередь, это проведение несравнительных исследований, когда производитель биоаналога пытается провести исследование, доказывающее наличие у разработанной молекулы того или иного эффекта. Сомнений в этом не возникает: если создана молекула ритуксимаба, понятно, что копии ритуксимаба должны демонстрировать подобный эффект, подобное действие. Нужно доказать степень подобия, то, что это подобие находится в допустимых, приемлемых границах.

Второй недостаток – малое число испытуемых. Биологические молекулы высоковариабельны, они также могут подразделяться на молекулы с невыраженной и выраженной вариабельностью. Даже для молекул с невыраженной вариабельностью (инсулины, гонадотропины) требуется наличие более 100 пациентов в протоколе клинического исследования. В случае выраженной высокой вариабельности молекул (моноклональное антитело, иммуноглобулин человеческого нормальный и т.п.) число включенных в программу исследований пациентов должно быть не менее 250.

Существенной ошибкой при планировании исследований биоаналогов является некорректный выбор первичных точек.

Типичной ошибкой является отказ от исследования или неполное исследование сравнительной иммуногенности. Исследования иммуногенности, проводимые в несравнительном плане, полуколичественными методами, по сокращенным программам не дают в последующем никаких преимуществ, такие препараты приходится изымать с рынка. Пример – биоаналоги инсулинов, выпускаемые индийской компанией Marvel LifeSciences, Pvt. Ltd, которые были изъяты именно по причине иммуноген-

Пример программы доклинических исследований (ДКИ) гепаринов

Параметр программы разработки	Вид препаратов		
	Референтные	Высокобиоаналогичные	Низкобиоаналогичные
In vitro: антикоагулянтная активность			
Анти-Ха-активность	+	+	+
Анти-Па-активность	+	+	+
ДКИ: Фармакокинетика	+		
ДКИ: Фармакодинамика			
Анти-Ха-активность и Анти-Па-активность	+		+
Степень высвобождения ТГР1	+		+
Модель венозного (артериального) тромбоза	+		и (или) +
ДКИ: Токсичность			
Токсичность при повторном введении	+		Новые ВВ
Репродуктивная токсичность	+		
Неспецифическая токсичность	+		Профиль примесей
Местная переносимость	+		Новые ВВ
ДКИ: Фармакология безопасности	+		Профиль примесей

ности. Очень важно отметить, что в трансфере показаний также могут быть определенные нюансы, если не учитывается разница механизмов действий и дозозависимость эффекта.

Орфанные препараты. Законодательство ЕАЭС в отношении орфанных препаратов разработано недостаточно, тем не менее, определенные меры регулирования в отношении этих препаратов имеются [2, с.59–61 (раздел VII «Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях)»); с.202 (с.104 приложения №1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)», часть III «Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов», раздел 16 «Орфанные препараты (препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний)»)].

Прежде всего, дано определение данного понятия, используемое для целей Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [2, с.17 (с.13 Правил)]: «орфанный (редкий) лекарственный препарат – лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфан-

ных) заболеваний, частота которых не превышает официально определенного уровня в государстве-члене». Определение не содержит конкретной частоты встречаемости заболевания, так как в государствах-членах существуют разные подходы к предельной частоте заболеваний. В связи с этим, возникает следующая коллизия: препарат может быть одновременно орфанным в одном государстве и не иметь орфанного статуса в другом. Об этом следует помнить, работая по правилам ЕАЭС.

Следующее, что нужно иметь в виду: статус орфанности присваивается не молекуле, а показанию, по которому она применяется. Ибупрофен – обычный лекарственный препарат, но при применении внутривенно для лечения незаращения артериального протока у недоношенных новорожденных будет орфанным препаратом. Силденафил, применяемый больными с первичной идиопатической легочной гипертензией, также будет считаться орфанным в отношении регулирования его использования. Таким образом, орфанный статус (и льготный доступ на рынок ЕАЭС) получают не все указанные в досье показания, а только те, в отношении применения при которых имеется соответствующее решение национального регулятора.

В ЕАЭС не предусмотрена ускоренная процедура вывода биоаналогов. Процедура их оценки

**Объем исследований в случае регистрации
обычного и орфанного лекарственного препарата**

Лекарственный препарат	ДКИ	КИ	ПУР	Пострегистрационные КИ
Обычный (оригинал)	+	+	+	+
Обычный (генерик)		+		(+)
Орфанный	(+)		+	+

по времени соответствует таковой для других ЛС: 210 дней в референтном государстве и затем 100 дней в государствах признания в случае процедуры взаимного признания или 210 дней по децентрализованной процедуре сразу всеми государствами одновременно. Орфанные препараты получают преференции по объему регистрационного досье: в этом случае представляются упрощенные досье (табл. 3). В доклинической части предусмотрены большие изъятия – представляются только базовые разделы доклиники, в основном, касающиеся фармакологии безопасности и отдельных видов токсикологии. Клинический раздел досье может отсутствовать, при этом, обязательно вводится план управления рисками, и предусмотрены пострегистрационные меры, то есть проводится регистрация препарата на условиях, когда в пострегистрационном режиме выполняются те или иные исследования уже в рамках его обращения на рынке.

В случае, если препарат имеет разный статус в разных государствах-членах ЕАЭС, он может регистрироваться только по процедуре взаимного признания. Заявка подается сначала в тех государствах, где ЛП будет иметь статус орфанного по данному показанию, туда представляются сокращенные досье, и ЛП получает регистрацию на условиях. Затем препарат будет одобряться в тех государствах, в которых он не имеет статуса орфанного по этому показанию, используя данные, полученные в исследованиях, проводимых при регистрации на условиях в государствах, присвоивших этому препарату статус орфанного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экономической комиссии, 3 нояб. 2016 г., №85. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85. – Дата доступа: 21.03.2018.
2. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [Элек-

тронный ресурс]: решение Совета Евразийской экономической комиссии, 3 нояб. 2016 г., №78. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. – Дата доступа: 21.03.2018.

3. Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экономической комиссии, 3 нояб. 2016 г., №89. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89. – Дата доступа: 21.03.2018.

REGISTRATION OF ORPHAN AND BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS UNDER THE RULES OF EURASIAN ECONOMIC UNITY D.A.Rozhdestvenskiy

Eurasian Economic Commission, Department of Technical Regulation and Accreditation, 2, building 1, Letnikovskaya Str., 115114, Moscow, Russian Federation

Legal acts of Eurasian Economic Unity, which regulate the process of registration of orphan and biotechnological products, are given. Features of the registration and research of biosimilars and orphan drugs, which are reflected in the Eurasian Economic Unity's legislation, are marked. The most typical mistakes during planning of biosimilars' research are reflected.

Keywords: Eurasian Economic Unity; drugs; registration of drugs; legal regulation; biosimilars; orphan drugs; biosimilars' registration features; orphan drugs' registration features.

Сведения об авторе:

Дмитрий Анатольевич Рождественский, канд. мед. наук; Евразийская экономическая комиссия, Департамент технического регулирования и аккредитации, начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий; e-mail: rozhdestvenskiy@ecommission.org