

## Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств

Е. В. Петранева\*, И. А. Проскурина, Д. В. Горячев, Е. Л. Ковалева

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Необходимость усиления пострегистрационного регулирования в сфере обращения биологических лекарственных средств связана с возрастанием их роли в терапии серьезных заболеваний человека. До последнего времени оставались открытыми вопросы, касающиеся классификации изменений и вспомогательных данных, необходимых для подтверждения сопоставимости биологического лекарственного средства до и после внесения изменений, а также процедур и сроков одобрения изменений. В октябре 2017 г. Экспертный совет по стандартизации биологических препаратов ВОЗ разработал и опубликовал «Руководство по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в зарегистрированные биотерапевтические препараты», целью которых стало разрешение сложностей и текущих проблем в глобальном управлении жизненным циклом биотерапевтических лекарственных препаратов. В данном документе изложены подходы, обеспечивающие постоянство качества, эффективности, безопасности, гарантию непрерывности обращения и доступности этой группы лекарственных препаратов населению. Цель работы — анализ рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов для рассмотрения гармонизированных подходов к оценке изменений биологических лекарственных средств после их регистрации в Российской Федерации. Классификация изменений качества, вспомогательные данные, процедуры и сроки, изложенные в работе, могут быть взяты за основу дальнейшего совершенствования национального регулирования и методической базы.

**Ключевые слова:** биологические лекарственные средства; биотерапевтические лекарственные препараты; пострегистрационные изменения; исследования сопоставимости; изменения качества; категории уведомления; процедуры и сроки рассмотрения изменений; нормативно-правовая база

**Для цитирования:** Петранева ЕВ, Проскурина ИА, Горячев ДВ, Ковалева ЕЛ. Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;9(2):109–117. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>

\***Контактное лицо:** Петранева Елена Вилорьевна; [Petranevaev@expmed.ru](mailto:Petranevaev@expmed.ru)

## Development of an Approach to the Assessment of Changes to Approved Biological Products

E. V. Petraneva\*, I. A. Proskurina, D. V. Goryachev, E. L. Kovaleva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The need to strengthen the post-approval regulation of biological products stems from their increasing role in the treatment of serious human diseases. Until recently, there were open questions on the classification of changes and supporting data necessary to confirm the comparability of a biological medicinal product before and after any changes, as well as on the procedures and deadlines for the submission and approval of variations. In October 2017 the WHO Expert Committee on Biological Standardisation developed and published the «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products». The WHO recommendations are primarily aimed at resolving the complexities and current problems in the global life cycle management of biotherapeutic products. Guidelines suggest approaches that ensure continued quality, efficacy, and safety of this group of products, as well as continuity in supply and access. The purpose of this paper was to analyse the WHO recommendations on post-approval changes to biotherapeutic products in order to develop harmonised approaches to the assessment of post-approval changes to biological medicinal products in the Russian Federation. The categories of quality changes, supporting data, conditions to be fulfilled, procedures and deadlines set forth in this paper can serve as a basis for further improvement of the national regulatory and methodological framework.

**Key words:** biological products; biotherapeutic products; post-approval changes; comparability studies; quality changes; reporting categories; procedures and review timelines; regulatory framework

**For citation:** Petraneva EV, Proskurina IA, Goryachev DV, Kovaleva EL. Development of an approach to the assessment of changes to approved biological products. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;9(2):109-117. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>

\***Corresponding author:** Elena V. Petraneva; [Petranevaev@expmed.ru](mailto:Petranevaev@expmed.ru)

В процессе жизненного цикла всех лекарственных препаратов (ЛП) постоянно возникает необходимость внесения изменений в процесс производства. Кроме того, изменяется информация, касающаяся безопасности и эффективности. Последствия любого изменения оцениваются в первую очередь со стороны их влияния на качество, безопасность и эффективность, а также по отношению к процедуре подачи изменения и получению одобрения со стороны уполномоченных органов (УО) страны или региона. Это является особенно важным для биологических/биотехнологических лекарственных препаратов (БЛП), характеристики которых тесно связаны с производством.

Биотехнологические молекулы — это сложные системы, которым свойственны различные трансляционные модификации. Их функции зависят от структур более высокого порядка и обычно определяются не только характеристиками продукта, но и процессом производства [1]. После того как БЛП одобрен и выпущен в обращение, препарат требуется отслеживать в течение всего жизненного цикла и подтверждать положительное отношение польза/риск [2].

На сегодняшний день в нормативно-правовой базе Российской Федерации не в полной мере отражены особенности, касающиеся пострегистрационных изменений БЛП [3]. Цель работы — анализ рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов<sup>1</sup> для формирования гармонизированных подходов к оценке изменений биологических лекарственных средств после их регистрации в Российской Федерации.

### Обоснование необходимости совершенствования подходов к регулированию жизненного цикла биологических лекарственных препаратов

Научные принципы оценки изменений производственного процесса хорошо известны и основаны на результатах всесторонних и тщательных физико-химических, аналитических и функциональных сравнительных исследований, направленных на обеспечение сопоставимости препарата до и после изменения. Эти принципы включены в документ ICH Q5E<sup>2</sup> (Гармонизированное трехстороннее руководство ICH по сопоставимости биотехнологических/биологических препаратов, которые претерпевают изменения в процессе их производства) и используются УО для разработки локальных/региональных руководств по сопоставимости. Руководство ICH Q5E предлагает подходы для обоснования изменений в производстве биологических препаратов. Особое внимание обращается на понимание доказательства сопоставимости, которое не обязательно означает идентичность характеристик качества препарата до и после изменения. Вместе с тем характеристики должны быть в значительной степени подобны и существующих знаний о препарате должно быть достаточно, чтобы гарантировать то, что выявленные различия в характеристиках качества не повлияют негативно на безопасность и/или эффективность лекарственного препарата [4].

За последние годы Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medical Agency, EMA) и УО накопили достаточный опыт оценки биоаналогов, разработка которых

основана на всесторонних аналитических и физико-химических исследованиях препарата, что является обязательным требованием обоснования сопоставимости биоаналога и оригинального БЛП [5].

В качестве подтверждения непрерывности процесса изменений после регистрации БЛП интересно рассмотреть производственные изменения (или изменения качества) лекарственных препаратов моноклональных антител с сайта EMA по состоянию на октябрь 2014 года [5].

Авторами было проанализировано 29 лекарственных препаратов моноклональных антител, которые имели EPAR (European Public Assessment Report, отчеты EMA для общестественности).

Девять отчетов содержали данные о 404 изменениях качества, одобренных EMA, из них 22 были отнесены к категории высокого риска, 286 — к категории умеренного риска, а 96 были расценены как изменения с низким риском. Количество изменений варьировало от 0 (пертузумаб) до 50 (инфликсимаб) со средним значением 11 (на 1 ЛП), а 5 ЛП имели более 25 изменений. Поскольку от даты одобрения каждого ЛП проходило различное время, то среднегодовое количество изменений на 1 ЛП моноклональных антител составило 1,8 (0–3,71) с 1998 по 2013 г.

Полученные результаты подтверждают неизбежность изменений в жизненном цикле БЛП. Поэтому на протяжении всего жизненного цикла БЛП необходимо постоянное повышенное внимание и держателей регистрационных удостоверений (ДРУ), и УО. Принимая во внимание тот факт, что сроки одобрения изменений в среднем составляли от 3 до 6 месяцев, на получение одобрения 1,8 количества изменений на 1 препарат в год требуется от 5 до 11 месяцев. В связи с этим у производителя всегда присутствует риск при планировании и обеспечении необходимых запасов препарата на рынке. При неблагоприятных обстоятельствах возможен перерыв в поставках и проблемы с лечением пациентов.

В связи с этим ВОЗ выдвинула как первостепенную — задачу, направленную на усиление национальных систем регулирования, имея в виду оказание поддержки странам в обеспечении законодательного надзора за жизненным циклом БЛП.

Критически важным для решения этой задачи было определить единые принципы оценки пострегистрационных изменений на БЛП и предоставить производителю/ДРУ инструкции по оценке изменений, планированию жизненного цикла и обеспечению непрерывности поддержания качества, эффективности и безопасности этих лекарственных средств (ЛС)<sup>3</sup>.

Экспертный комитет ВОЗ по стандартизации биологических ЛС опубликовал в октябре 2017 г. «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products» («Руководство по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в зарегистрированные биотерапевтические препараты»).

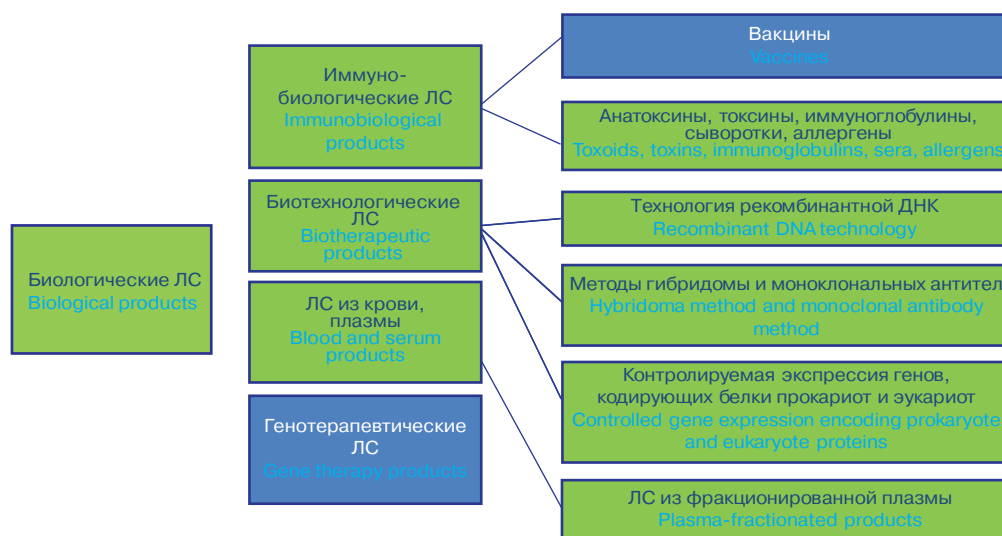
Это руководство относится ко всем БЛП, имеющим в своей основе белок, которые применяются в лечении заболеваний человека (в том числе к препаратам из фракционированной плазмы), а также к тем, которые специальным образом модифицированы, например получены с помощью гибридной технологии, пегилирования, конъюгации с цитотоксическими

<sup>1</sup> Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products (WHO/BS/2017.2311). WHO; 2017.

<sup>2</sup> ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process, 2004.

<sup>3</sup> Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products<sup>1</sup> and ensuring their quality, safety and efficacy. Sixty-seventh World Health Assembly; 2014. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21459en/s21459en.pdf>

Regulatory Harmonisation. 16th International conference of drug regulatory authorities (ICDRA). WHO Drug Information. 2014;28 (3). [http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_28-3\\_RegulatoryHarmonization.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_28-3_RegulatoryHarmonization.pdf)



**Рис. 1.** Биологические лекарственные средства, на которые распространяются Рекомендации ВОЗ. ЛС — лекарственные средства. Синим цветом выделены группы лекарственных средств, на которые не распространяются рекомендации ВОЗ, зеленым — лекарственные средства, находящиеся в сфере рекомендаций.

**Fig. 1.** Biological products covered by the WHO guidelines. The blue colour refers to groups of medicines that are not covered by the WHO guidelines, the green colour refers to the products covered by the guidelines.

препаратами или модификации последовательности аминокислот в цепи ДНК и т.д. Рекомендации ВОЗ не распространяются на препараты генной и клеточной терапии, вакцины, цельную кровь, плазму и клетки крови человека.

На рисунке 1 показаны группы биологических ЛС, на которые распространяются Рекомендации ВОЗ. Классификация биологических ЛС представлена в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

**Основные принципы рекомендаций ВОЗ, изложенные в руководстве по процедурам и требованиям к данным для внесения изменений в досье на зарегистрированные биотерапевтические препараты**

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, пострегистрационные изменения БЛП классифицируются на основании оценки риска с учетом всей сложности производственного процесса и самого препарата:

1. Изменения, требующие одобрения до их внедрения, — это те изменения, которые имеют потенциальное значимое или умеренное влияние и требуют предварительной подачи уведомления (досье на изменение) в УО для одобрения.

2. Изменения, которые не требуют одобрения до внедрения, то есть они имеют потенциальное незначительное влияние на качество препарата — должны быть поданы в виде информирования после их внедрения.

Возможные изменения качества и оценка степени риска, а также необходимые вспомогательные данные представлены на рисунке 2.

После регистрации биоаналог считается независимым от референтного препарата и имеет свой собственный жизненный цикл<sup>4</sup>. Производителю не требуется подтверждать подобие по отношению к референтному ЛП в рамках проведения исследования сопоставимости в случае пострегистрационного изменения.

**Категории уведомления для изменений качества**

На основании потенциального воздействия изменений качества на изменение показателей качества (подлинность, эффективность, чистота, активность) и их потенциальное влияние на безопасность, эффективность ВОЗ предложена следующая категоризация:

- значительные изменения качества;
- умеренные изменения качества;
- незначимые изменения;
- изменения, не оказывающие влияния.

Значительные и умеренные изменения качества должны быть рассмотрены и одобрены УО до их внедрения.

Изменения качества, которые, как предполагается, имеют минимальное влияние или не имеют влияния на качество, безопасность, эффективность ЛП, не требуют подачи уведомления до внедрения (УДВ). Изменения в этих категориях могут быть внедрены ДРУ до рассмотрения и одобрения. Однако изменения качества с минимальным потенциальным влиянием должны быть поданы в УО в рамках установленных национальными регуляторными органами сроков после их внедрения.

Для каждого зарегистрированного БЛП ДРУ должен поддерживать исчерпывающую хронологическую информацию по всем изменениям качества, включая незначимые изменения. Все данные, обосновывающие незначимые изменения, должны быть доступны по запросу УО или в ходе GMP-инспекции, в зависимости от требований локального законодательства [6].

В руководстве ВОЗ представлена классификация изменений качества, используя принципы и примеры которой УО может обновлять собственные рекомендации для пострегистрационных изменений качества БЛП.

В том случае если изменение качества может потенциально повлиять на качество, безопасность и эффективность биологического препарата, но не включено в классификацию, ДРУ рекомендуется обращение к УО с целью уточнения классификации. Если отсутствует возможность консультации и сроки не определены законодательно, то ДРУ должен самостоятельно определить классификацию изменения на основании оценки «изменение—риск» [5].

<sup>4</sup> Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 977; 2013.

|   |   |  |   |   |   |
|---|---|--|---|---|---|
| <b>Характер изменения производственного процесса</b><br><br><b>Nature of the manufacturing process change</b> | Изменение поставщика фильтра<br><br>Change in the filter supplier | Перестановка оборудования в рамках одной и той же производственной площади<br><br>Relocation of equipment to another room in the same facility | Переход на другую производственную площадку (тот же производитель)<br><br>Move to a new facility (of the same manufacturer) | Изменение среды для культивирования культуры клеток<br><br>Change in the cell culture media | Новая клеточная линия или серьезное изменение состава продукта<br><br>A new cell line or a major formulation change |
|---|---|--|---|---|---|



|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <b>Уровень риска</b><br><b>Необходимые данные</b><br><br><b>Risk level</b><br><b>Required data</b> | <b>Низкий риск</b><br>Аналитические данные<br>Данные процесса<br><br>Low risk<br>Analytical data<br>Process data | <b>Умеренный риск</b><br>Аналитические данные<br>Данные процесса<br>Данные стабильности<br><br>Moderate risk<br>Analytical data<br>Process data<br>Stability data | <b>Высокий риск</b><br>Аналитические данные<br>Данные процесса<br>Данные стабильности<br>Доклинические, клинические данные<br><br>High risk<br>Analytical data<br>Process data<br>Stability data<br>Non-clinical data<br>Clinical data |
|--|--|---|--|

**Рис. 2.** Возможные изменения качества и оценка степени риска, необходимые вспомогательные данные (адаптировано из Vezér B с соавт. [5]).

**Fig. 2.** Possible quality changes, risk level assessment, and necessary supporting data (adapted from Vezér B et al. [5]).

Важно отметить, что предложенная ВОЗ концепция должна, в свою очередь, опираться на усовершенствованную нормативную базу управления изменениями. Однако во многих регионах и странах, в том числе и в Российской Федерации, имеется несовместимость с действующей нормативно-правовой базой в отношении использования таких положений, как «Протокол управления пострегистрационными изменениями» или «Протокол сопоставимости» (Post-Approval Change Management Protocol, PACMP), «Управление жизненным циклом препарата» (Product life-cycle management), что может создавать сложности во внедрении новых подходов. Руководство ВОЗ обеспечивает основу для облегчения управления пострегистрационными изменениями, предлагает делать это более предсказуемым и эффективным способом. Оно наглядно демонстрирует, каким образом увеличение знаний о биологических ЛС и процессах производства может способствовать сокращению числа уведомлений для получения одобрений на пострегистрационные изменения. Правильная степень гибкости производителя и УО зависит от знания препарата и понимания процесса (ICH Q8 и Q11)<sup>5</sup>, применения принципов управления рисками (ICH Q9)<sup>6</sup> и эффективности фармацевтической системы качества.

**Категории уведомлений для пострегистрационных изменений безопасности, эффективности и/или информации по биологическому лекарственному препарату**

После оценки влияния изменения, связанного с клиническим применением ЛП, или изменения информации по ЛП по безопасному и эффективному применению БЛП ДРУ должен классифицировать изменение в соответствии со следующими категориями уведомления:

- изменение безопасности и эффективности ЛП;
- изменение информации по ЛП;
- срочное изменение информации по ЛП;
- административное изменение информации по ЛП (в случаях, когда необходимо предварительное одобрение УО до внедрения).

**Изменение безопасности и эффективности.** Изменения безопасности и эффективности — это изменения, которые влияют на клиническое применение БЛП, связанное с безопасностью и эффективностью, способом применения и дозой, и которые требуют данных клинических исследований, а в некоторых случаях — и доклинических исследований для того, чтобы обосновать изменение. Изменения безопасности и эффективности требуют подачи вспомогательной документации и одобрения УО до внедрения изменения.

В целом изменения по безопасности и эффективности влияют на изменение информации по ЛП, увеличивают или снижают степень применения ЛП в популяции либо путем расширения или сужения целевой группы пациентов, либо в результате изменения способа применения и дозы. Эти изменения связаны с клиническим применением БЛП:

- дополнение или расширение сведений по безопасности, включая расширение популяции, к которой они относятся;
- изменение рекомендуемой дозы и/или дозового режима;
- совместное применение с другими биологическими или другими ЛП;

- удаление или сокращение противопоказаний, побочных действий, данных по применению с осторожностью, изложенных в утвержденной инструкции по медицинскому применению ЛП.

Тип и объем требуемых доклинических и/или клинических исследований по безопасности и эффективности определяются в каждом конкретном случае на основании оценки польза/риск, связанной с влиянием изменений, характеристиками БЛП, заболеванием, для лечения которого разработан ЛП [7]. Другие соображения включают:

- природу заболевания (а именно: заболеваемость и смертность, острое или хроническое, принятую терапию этого заболевания, тип и размеры популяции пациентов);
- безопасность (например, нежелательные явления (НЯ), НЯ в определенных популяциях пациентов, управление нежелательными реакциями (НР) и изменение в частоте НР);
- наличие моделей животных.

<sup>5</sup> ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development, 2009.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), 2012.

<sup>6</sup> ICH Q9 Quality risk management, 2005.

В том случае если ДРУ сочтет необходимым, он может проконсультироваться с УО на адекватность клинических и/или доклинических данных для обоснования изменений эффективности и безопасности. Для доклинических и клинических исследований могут быть использованы соответствующие рекомендации, представленные в документе ВОЗ «Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology»<sup>7</sup> («Руководство по качеству, безопасности и эффективности биотерапевтических препаратов на основе белка с использованием технологии рекомбинантных ДНК»). Рекомендации по подходам к доклиническому и клиническому исследованиям сопоставимости также можно найти в руководствах ВОЗ по оценке БЛП<sup>8</sup>.

**Изменение информации по биологическому лекарственному препарату.** Изменения информации — это изменения, которые затрагивают составляющие информации по ЛП: инструкция по медицинскому применению ЛП, листок-вкладыш, информация на первичной и вторичной упаковках, а именно:

- идентификация или описание характера любого НЯ, в результате чего следует добавление или усиление мер по управлению рисками для НЯ, для которого установлена стойкая причинно-следственная связь с ЛП;
- выявление подгрупп пациентов, для которых отношение польза/риск БЛП является менее благоприятным;
- дополнение или усиление мер по управлению рисками, включая рекомендации по дозированию или другие условия применения.

Изменения информации требуют подачи УДВ. Вспомогательные данные связаны с клиническим применением БЛП, что требует отчетов по фармаконадзору (периодически обновляемый отчет по безопасности). Изменения, вытекающие из результатов крупномасштабных клинических и доклинических исследований, обычно не считаются изменением информации по ЛП, а являются изменением безопасности и эффективности.

Для изменения в этой категории ДРУ должен подать УДВ со следующей информацией:

- детальное описание и обоснование предлагаемого изменения;
- отчет по фармаконадзору со статистическим анализом результатов;
- обновленную информацию по ЛП.

**Срочное изменение информации по биологическому лекарственному препарату.** Срочное изменение информации — это изменение, которое затрагивает составляющие компоненты информации БЛП и должно быть внедрено ускоренным образом для минимизации потенциальных рисков использования в популяции, для которой в настоящее время зарегистрирован ЛП. ДРУ должен проконсультироваться с УО для согласования вспомогательной документации и сроков для изменения информации или необходимости информирования врачей об изменениях с помощью письма-обращения.

**Административные изменения информации по биологическому лекарственному препарату.** Административные изменения информации ЛП — это изменения, которые, предположительно, не оказывают влияния на безопасность и эффективность препарата (табл. 1).

В некоторых случаях, связанных с ответственностью ДРУ за мониторинг применения БЛП, необходимо получить одо-

бренное УО до внедрения изменения. Данные изменения могут быть связаны, например, с изменением торгового наименования БЛП.

### Рекомендуемые процедуры

Разработка и внедрение процедур и критериев для адекватного отслеживания и надзора за изменениями БЛП является ответственностью национальных/региональных УО.

В 2016 году ВОЗ опубликовала «WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products»<sup>9</sup> («Общее руководство ВОЗ по пострегистрационным изменениям воспроизведенных лекарственных препаратов»). Документ предназначен для того, чтобы служить руководством для разработки национальных требований по управлению пострегистрационными изменениями на воспроизведенные ЛП, выпускаемые разными производителями, и в том числе на БЛП.

В руководстве подчеркивается тот факт, что даже хорошо обеспеченные ресурсами УО имеют трудности для оценки всех пострегистрационных изменений, которые осуществляются для всех ЛП. В связи с этим наблюдается увеличение значимости самостоятельной оценки изменений ДРУ. В данном контексте необходимо определить те изменения, которые могут быть сделаны без предварительного одобрения УО (самооценка изменений), и изменения, которые требуют предварительного одобрения, на основании понимания риска и представления о том, как наиболее эффективно управлять рисками.

Для этих целей УО должен учредить письменные инструкции и сроки для процедур уведомления и рассмотрения, включая идентификацию срочного использования, расширенного доступа, незамедлительное и/или приоритетное рассмотрение, чтобы гарантировать бесперебойность обращения ЛП и удовлетворение потребности населения в лечении. Помимо этого, необходимы процедуры и сроки для консультирования ДРУ в том случае, если присутствует необходимость для классификации изменения, по вспомогательным данным и т. д.

Приветствуется, если в большинстве случаев ДРУ контактирует с УО в отношении планов по готовящимся изменениям и предполагаемым датам подачи уведомлений.

**Рекомендуемые сроки рассмотрения уведомления по пострегистрационным изменениям на биологический лекарственный препарат.** Сроки рассмотрения изменений устанавливаются, принимая во внимание ситуацию в стране или регионе, наличие ресурсов УО, значимость изменения, объем данных, необходимых для обоснования изменений. Так как уведомления для значительных изменений по качеству или эффективности и безопасности требуют обширной документации и данных, то сроки рассмотрения должны быть больше, чем для умеренных и незначительных изменений качества или изменения информации по ЛП. Более того, ВОЗ рекомендует установить различные сроки рассмотрения для изменений качества, которые не требуют клинических данных, по сравнению с изменениями по безопасности и эффективности, которые требуют клинических данных.

Время рассмотрения начинается тогда, когда уведомление принято к рассмотрению и признано соответствующим требованиям. Заканчивается в момент, когда первоначальное заключение передается ДРУ в виде отчета об оценке, либо положительного, либо отрицательного, с приложенным списком замечаний и расхождений. В таблице 1 представлены процедуры и сроки рассмотрения уведомлений, рекомендуемые ВОЗ.

<sup>7</sup> Annex 4. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. WHO Technical Report Series No. 987; 2014.

<sup>8</sup> Annex 2. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 1004; 2017.

<sup>9</sup> Annex 10. WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products. WHO Technical Report Series No. 996; 2016.

**Таблица 1.** Процедуры и сроки рассмотрения пострегистрационных изменений<sup>10</sup>  
**Table 1.** Reporting categories for post-approval changes and suggested review timelines

| Изменения качества<br>Quality changes  |  |   |
|--|--|---|
| Категории уведомления<br>Reporting categories  | Процедуры<br>Procedures  | Предлагаемые сроки рассмотрения<br>Suggested review timelines   |
| Значительные<br>Major quality changes  | Подача уведомления до внедрения (УДВ)<br>Prior approval supplement (PAS)                     | 3–6 месяцев<br>3–6 months   |
| Умеренные<br>Moderate quality changes  | УДВ<br>PAS   | 1–3 месяца<br>1–3 months  |
| Незначимые<br>Minor quality changes  | Требует информирования УО<br>Require notification of the National Regulatory Authority (NRA) | Неприменимо<br>N/A  |
| Изменения качества, не оказывающие влияния<br>Quality changes with no impact                                       | Не требует информирования УО<br>Do not require notification of the NRA                       | Неприменимо<br>N/A  |
| Безопасность, эффективность, изменение информации ЛП<br>Safety, efficacy and product labelling information changes |  |   |
| Типы изменений<br>Reporting categories   | Процедуры<br>Procedures  | Предлагаемые сроки рассмотрения<br>Suggested review timelines   |
| Изменение безопасности и эффективности<br>Safety and efficacy changes  | УДВ<br>PAS   | 10 месяцев<br>10 months   |
| Изменение информации ЛП<br>Product labelling information changes   | УДВ<br>PAS   | 5 месяцев<br>5 months   |
| Срочное изменение информации ЛП<br>Urgent product labelling information changes                                    | УДВ для срочных ограничений в безопасности<br>PAS for urgent safety restrictions             | Срочное внедрение по подтверждению получения уведомления УО<br>Immediate implementation on receipt of supplement by the NRA |
| Административные изменения информации<br>Administrative product labelling information changes                      | УДВ<br>PAS   | 30 дней<br>30 days  |
|  | Не требует одобрения перед внедрением<br>Do not require approval prior to implementation     | Неприменимо<br>N/A  |

**Ускоренные процедуры одобрения изменений.** В случае, когда БЛП ввозится из других стран, рекомендуется установить альтернативные сроки рассмотрения для изменений, которые были предварительно рассмотрены и одобрены УО этих стран. В данных обстоятельствах УО должен иметь список УО стран, одобрение которых он признает.

Могут быть установлены следующие примеры ускоренных сроков рассмотрения:

- УО признает решение других УО и не проводит рассмотрение вспомогательных данных, но информируется об изменении. Используя этот подход, УО могут давать разрешение на внесение изменений сразу же после получения информации от ДРУ;

- УО проводит оценку решения УО страны-экспортера, чтобы определиться с признанием. При использовании этого подхода УО могут установить сокращенные сроки рассмотрения, например два месяца для значительных изменений качества, четыре месяца для изменений безопасности и эффективности и немедленную реализацию при получении уведомления для умеренно-го изменения качества и изменения информации по ЛП;

- УО выполняет частичную проверку и оценку полного пакета вспомогательных данных, который первоначально был подан в стране-экспортере. В этом случае временные рамки могут варьировать от значений, указанных в таблице 1, или могут быть сокращены.

Внедрение новых требований не должно затрагивать поставку ЛП и доступ препарата на рынок. В связи с этим ВОЗ настоятельно рекомендует УО установить требования, которые соизмеримы с его регуляторными компетенциями, опытом и ресурсами.

**Множественные изменения.** Известно, что отдельные изменения порождают последующие изменения, и в этом случае может потребоваться подача нескольких дополнительных опосредованных или связанных изменений. Поэтому для любого конкретного изменения ДРУ должен рассмотреть вопрос о том, лучше ли подать на одобрение одновременно более одного изменения.

Несколько связанных изменений, включающих в себя различные комбинации отдельных изменений, могут быть поданы в одном уведомлении. Например, изменение производственной площадки может включать в себя изменение оборудования и производственного процесса. Для уведомлений, которые включают в себя множественные изменения, ДРУ должен четко сформулировать, какие конкретные данные обосновывают каждое изменение.

Множественные значительные или умеренные изменения качества для одного ЛП могут быть оформлены в одно уведомление при условии, что изменения связаны и/или обосновываются одной информацией. Незначимые изменения

<sup>10</sup> Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products (WHO/BS/2017.2311). WHO; 2017.

качества, которые были внедрены предварительно и которые связаны или следуют из умеренных или значительных изменений, должны быть описаны в УДВ для умеренных или значительных изменений. В том случае, если предлагаемые изменения связанные, ДРУ должен указать эту взаимосвязь. ДРУ должен четко указать, какие вспомогательные данные обосновывают каждое из изменений. Подобные изменения могут повлиять одновременно на фармацевтическую субстанцию и ЛП. Если слишком много изменений подается в одном уведомлении или если выявлены существенные проблемы с изменениями и необходимо дополнительное время для их рассмотрения, УО может запросить ДРУ разделить изменения на несколько уведомлений и заново подать досье. В том случае, если категории уведомления для отдельных изменений различны, то подача должна быть организована в соответствии с наиболее ограничительной категорией из рекомендованных для отдельных изменений. В случае многочисленных изменений одной и той же категории УО может реклассифицировать подачу до следующего более высокого уровня на основании потенциального влияния совокупности изменений на изменения качества, безопасности и эффективности. ДРУ должен быть информирован о реклассификации перед началом экспертизы.

**Протокол сопоставимости или Протокол управления пострегистрационными изменениями (Post-Approval Change Management Protocol).** Протокол сопоставимости — это инструмент регулирования, который обеспечивает предсказуемость и прозрачность с точки зрения требований и испытаний, необходимых для осуществления изменений, поскольку утвержденный протокол предусматривает соглашение между ДРУ и УО<sup>11</sup>.

Протокол описывает изменение качества, которое ДРУ намерен реализовать во время обращения ЛП на рынке, и то, каким образом это изменение будет подготовлено и проверено, включая оценку воздействия планируемого изменения и предлагаемую категорию уведомления в соответствии с регуляторными требованиями, а именно, более низкую категорию уведомления и/или сокращенный период рассмотрения по сравнению с аналогичной процедурой изменения без утвержденного протокола. Протокол также определяет конкретные условия и критерии приемлемости, которые должны быть выполнены. Протокол может указывать одно или несколько изменений для одного препарата или одно или несколько изменений, которые будут применяться к нескольким препаратам. Он может быть подан вместе с регистрационным досье или впоследствии отдельно. Протокол сопоставимости требует одобрения УО, а условия и критерии приемлемости, изложенные в протоколе, должны быть выполнены для осуществления изменений. Вспомогательные данные к изменениям в категории уведомления, которые должны быть сгенерированы в протоколе сопоставимости, должны быть установлены УО на момент утверждения протокола. Протокол должен описывать изменения с уровнем детализации, соизмеримым со сложностью изменения.

От подходов УО к регулированию пострегистрационных изменений на БЛП зависит, включать или нет в рассмотрение Протокол сопоставимости. Тем не менее концепция использования протоколов сопоставимости приветствуется.

### Специальные положения

**Исследование сопоставимости.** Необходимость проведения исследования сопоставимости и его объем зависят от потенциального влияния изменения на качество, безопасность

и эффективность препарата. Объем исследований сопоставимости может варьировать от единственно аналитических испытаний (в том случае, когда процесс изменений не оказывает влияния ни на какие показатели качества), сравнительного изучения физико-химических свойств и биологической активности (например, подтвердить отсутствие различий по показателям качества, которые могут негативно повлиять на безопасность и эффективность) до всестороннего исследования, требующего доклинических и клинических связующих исследований (bridging studies). Например, изменения среды культивирования клеток или процесса очистки могут быть причиной повреждения профиля гликозилирования продукта, включая специфически направленное гликозилирование. В свою очередь, повреждение профиля гликозилирования может стать причиной изменения фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) ЛС.

Если существует возможность обеспечения сопоставимости при проведении аналитических испытаний, то доклинические и клинические исследования с ЛП после внесения изменений не являются обязательными. Однако в тех случаях, когда взаимосвязь между показателями качества, безопасностью и эффективностью не может быть установлена и/или наблюдаются различия между критическими показателями качества до и после внесения изменений, следует думать о включении в исследование сопоставимости сочетания испытаний качества, доклинических и клинических исследований [8].

**Связующие исследования.** Доклинические и клинические связующие исследования (bridging studies) — это исследования, у которых параметры изменения (такие как производственный процесс или состав ЛП) напрямую сравниваются с измененной версией параметра по отношению к клинической эффективности ЛП.

Если физико-химические свойства, биологическая активность, чистота, уровень загрязнения и контаминация препарата до и после изменений являются напрямую сравнимыми, то можно предположить сравнимую безопасность и эффективность БЛП. Несмотря на это, доклинические и клинические связующие исследования могут потребоваться в том случае, когда одних аналитических данных недостаточно для установления сопоставимости. Сравнение результатов эффективности и безопасности (ФК/ФД, общая частота НЯ и частота серьезных НЯ) часто бывает первичной целью исследования. Примеры изменений качества, которые могут потребовать доклинических или клинических связующих исследований: формирование банка клеток из другой клеточной линии, изменение состава, новая презентация (добавление предварительно заполненной ручки к зарегистрированному флакону), новый способ применения и дозовый режим.

Доклинические и клинические исследования должны быть сравнительными по дизайну и разработаны с целью выявить различие ответов на препарат до и после внедренных изменений, а не просто исследование ответа *per se*.

Выбор доклинических и клинических исследований зависит от БЛП, то есть стратегия для исследований сопоставимости должна быть выбрана так, чтобы наилучшим образом прогнозировать или выявлять клинически значимые различия с достаточной точностью. В принципе, доклинические и клинические данные, если это требуется, должны быть доступны до внедрения изменения в производственный процесс, то есть до выхода в обращение БЛП с изменением. В зависимости от БЛП и показаний, одобрение изменения может быть основано на фармакодинамических данных. Дополнительные подтверждения/данные

<sup>11</sup> Questions and answers on post approval change management protocols (EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010). EMA; 2012.

по безопасности, включая данные об иммуногенности, могут быть предоставлены после одобрения изменения.

Фармакодинамические (ФД) маркеры могут быть использованы вместо исследований эффективности с конечными клиническими точками. ФД маркер является соответствующим маркером для эффективности, если изменения этого маркера в значительной степени могут объяснить изменения в клиническом исходе.

ФД маркеры обычно более чувствительны к изменениям активности БЛП и могут быть оценены ранее, чем клинические конечные точки. Поэтому в некоторых случаях могут определяться наиболее подходящие для оценки конечные точки.

Однако ввиду того что целью сравнительного исследования в рамках сопоставимости является доказательство эквивалентности препаратов до и после изменения, обычно требуются данные о количественной связи между ФД маркером и клинической конечной точкой, позволяющей определять и обосновывать пределы эквивалентности с точки зрения эффективности. Иногда бывает необходимо использовать более одного ФД маркера.

Альтернативные подходы следует аргументировать и согласовывать с УО.

### Классификация изменений качества

В приложении к рекомендациям ВОЗ представлены примеры, предназначенные для помощи в классификации изменений, касающихся качества фармацевтической субстанции (ФС) и БЛП. Информация представлена в виде таблиц и содержит следующие данные:

- условия, которые должны быть выполнены для классификации изменения как значительного, умеренного или незначительного. Если какое-либо из условий, указанных для данного изменения, не выполняется, то изменение автоматически считается находящимся в следующей, более высокой категории уведомления. Например, если условия, рекомендованные для умеренного изменения качества, не выполняются, то данное изменение считается значительным изменением качества;

- вспомогательные данные для конкретного изменения должны быть поданы в УО или сохраняться ДРУ (адекватное научное обоснование должно быть представлено в том случае, если какая-либо вспомогательная информация, относящаяся к данному изменению, отсутствует, различается или не считается применимой);

- категория уведомления (например, значительные, умеренные, незначительные изменения качества).

Классификация изменений качества ФС представлена в следующих разделах: производство, контроль качества, стандартные образцы и материалы, упаковочно-укупорочная система, стабильность. Для изменений качества ЛП: описание, состав, фармацевтическая разработка, производство, контроль, стандартные образцы, упаковочно-укупорочная система, стабильность. Представлен исчерпывающий перечень примеров конкретных изменений: 77 примеров изменений, касающихся фармацевтической субстанции, 84 примера изменений по ЛП.

### Заключение

Необходимым условием для преодоления отставания нормативно-правовой базы Российской Федерации в области управления жизненным циклом биологических лекарственных препаратов является ее гармонизация с современными международными рекомендациями. Результаты анализа рекомендаций ВОЗ в области пострегистрационных изменений биотерапевтических лекарственных препаратов могут быть

взяты за основу дальнейшего совершенствования нормативно-правовой базы Российской Федерации.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Acknowledgments.** The study reported in this publication was carried out as a part of publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### Литература/References

1. Bauman A. Early development of therapeutic biologics — pharmacokinetics. *Curr Drug Metab.* 2006;7(1):15–21.
2. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1053–8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.686902>
3. Шевцов ВА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ и др. Внесение изменений в документы регистрационного досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(1):41–8. [Shevtsov VA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Indikova IN, Evreinova EE, et al. Post-approval variations to dossiers for vaccines: analysis of regulatory and methodological approaches used in the Russian Federation and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2019;9(1):41–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>
4. Миронов АН, Горячев ДВ, Проскурина ИА, Меркулов ВА. Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(3):3–8. [Mironov AN, Goryachev DV, Proskurina IA, Merkulov VA. Expert approaches to assessing benefit-risk ratio of biosimilar genetically engineered human insulin preparations and its analogues. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(3):3–8 (In Russ.)]
5. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829–34. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1145579>
6. Pollet J-F, Bollen A. From gene to clinical product: an overview of GMP requirements associated to the development of new biotherapeutics, in a multiprocess/multiproduct facility. In: Doelle HW, Rokem S, Berovic M, eds. *Biotechnology. Volume XII. Medical Biotechnology — Fundamentals and Modern Development — Part II.* Oxford: EOLSS Publishers; 2009. P. 137–65.
7. Талибов ОБ. Сравнительные исследования аналогов биотехнологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(2):93–100. [Talibov OB.



Comparative studies of biosimilar medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):93–100 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-93-100>

8. Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Снегирева АА, Адонин ВК. Подтверждение качества, безопасности

и эффективности биологических лекарственных препаратов при изменении технологии их производства. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(9–10):45–55. [Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Snegireva AA, Adonin VK. Demonstration of quality, safety and efficacy of biological products subject to changes in their manufacturing process. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(9–10):45–55 (In Russ.)]

### Об авторах / Authors

**Петранева Елена Вилорьевна**, канд. мед. наук. *Elena V. Petraneva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7400-8289>

**Проскурина Ирина Анатольевна**, канд. мед. наук. *Irina A. Proskurina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Ковалева Елена Леонардовна**, д-р фарм. наук. *Elena L. Kovaleva*, Dr. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Поступила 06.05.2019

После доработки 16.05.2019

Принята к публикации 16.05.2019

Received 6 May 2019

Revised 16 May 2019

Accepted 16 May 2019