

**Производство лекарственных средств
РЕКОМБИНАНТНЫЕ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЕ
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
РЭКАМБІНАНТНЫЯ ГРАНУЛОЦЫТАРНЫЯ
КАЛОНІЯСТЫМУЛЮЮЧЫЯ ФАКТАРЫ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь
Минск

Ключевые слова: рекомбинантные гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, доклинические испытания, клинические испытания

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (Государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»).

ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2014 г. № 84.

3 Настоящий технический кодекс гармонизирован с международным нормативным документом ЕС МЕА/СНМР/ВМWP/31329/2005 «Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Руководство по аналогичным лекарственным средствам, содержащим рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств.
РЕКОМБИНАНТНЫЕ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫВытворчасць лекавых сродкаў.
РЭКОМБИНАНТНЫЯ ГРАНУЛОЦЫТАРНЫЯ КАЛОНЫЯСТЫМУЛЛЮЮЧЫЯ ФАКТАРЫManufacture of medicinal products
Recombinant granulocyte colony stimulating factors

Дата введения 2015-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на лекарственные средства, основанные на клетках, содержащих рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Настоящий технический кодекс устанавливает общие требования к доклиническим и клиническим испытаниям лекарственных средств, основанных на клетках, содержащих рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, в отношении безопасности и эффективности.

Требования технического кодекса распространяются на все научно-исследовательские учреждения и фармацевтические предприятия, осуществляющие разработку и производство биологических лекарственных средств, содержащих рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор на территории Республики Беларусь.

Настоящий технический кодекс предназначен для лекарственных средств отечественного и зарубежного производства, заявляемых на государственную регистрацию (перерегистрацию) в Республике Беларусь.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика

ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика

ТКП 512-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Лекарственные средства на основе технологии рекомбинантной ДНК

ТКП 517-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Цитокины

ТКП 516-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль качества аналогичных лекарственных средств, содержащих в качестве активной субстанции белки, полученные биотехнологическим способом

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в [1], ТКП 030, ТКП 512, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 идиопатический (idiopathic): Возникающий без видимых причин или характеризующийся неясным происхождением.

3.2 иммунодефициты: Нарушения нормального иммунологического статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Различают первичные и вторичные иммунодефициты.

3.3 перекрестное исследование (cross-over study): Исследование, при котором каждый пациент получает оба сравниваемых лекарственных средства, как правило, в случайной последовательности. Эта схема применяется у пациентов со стабильным течением заболевания, обычно хронического характера. В

настоящее время подобная схема исследования мало распространена из-за возникающих эффектов переноса при смене лекарственных средств.

3.4 сравнительное исследование (comparative study): Исследование, в котором лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучена, сравнивается с лекарственным средством, эффективность и безопасность которого хорошо известна. Это может быть плацебо, стандартная терапия или отсутствие лечения вообще.

3.5 фебрильная нейтропения: Угрожающее жизни состояние, внезапно и остро развивающееся у больных со снижением числа циркулирующих в крови нейтрофилов. Фебрильная нейтропения может представлять собой всего лишь гипералергическую реакцию организма на токсическое воздействие цитостатических химиопрепаратов, продуктов разрушения опухолевых и здоровых клеток или на само по себе резкое снижение количества циркулирующих нейтрофилов и нарушения продукции цитокинов и иммуноглобулинов.

4 Обозначения и сокращения

ВИЧ: Вирус иммунодефицита человека

КСФ: Колониестимулирующий фактор

Г-КСФ: Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

рГ-КСФ: Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ANC: Абсолютное число нейтрофилов

AUC (Area Under the Curve): Площадь под кривой

CD4, CD4+ (helper-inducer T cells): Антигенный маркер Т-лимфоцитов-хелперов. Т-лимфоциты-хелперы – помощники (индукторы) иммунного ответа, клетки, регулирующие силу иммунного ответа организма на чужеродный антиген, контролирующие постоянство внутренней среды организма (антигенный гомеостаз) и обуславливающие повышенную выработку антител. Увеличение количества Т-лимфоцитов-хелперов свидетельствует о гиперактивности иммунитета, снижение – об иммунологической недостаточности.

СНО: Линия, полученная на материале клеток яичников китайского хомячка *Cricetulus griseus* (Chinese Hamster Ovary), широко используется в различных генетических исследованиях.

5 Опыт использования

5.1 Регистрационное досье на лекарственное средство, содержащее новый рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рГ-КСФ), требует доказательства его сопоставимости с уже утвержденным аналогичным лекарственным средством сравнения.

5.2 Человеческий Г-КСФ является белком, содержащим одну полипептидную цепь из 174 аминокислот с α -гликозилированием одного остатка треонина.

5.3 Рекомбинантные Г-КСФ получены с использованием *E.coli* (филграстим) и СНО (ленограстим) и применяются в клинической практике.

По сравнению с человеческим и в культуре клеток млекопитающих, полученный из *E. coli* белок Г-КСФ имеет дополнительный метионин на конце, содержащим аминокислотную группу, и не гликозилирован. рГ-КСФ белок содержит один свободный остаток цистеинила и две дисульфидные связи.

Доступны физико-химические и биологические методы для характеристики белка.

5.4 Воздействие Г-КСФ на клетки-мишени опосредовано его трансмембранным рецептором, который формирует гомоолигомерные комплексы при связывании лиганда.

5.5 Изолированы некоторые изоформы рецептора Г-КСФ, возникающие из альтернативного сплайсинга мРНК, что приводит к различиям во внутрицитоплазматической последовательности. Известна одна растворимая изоформа. Тем не менее, внеклеточные лигандсвязывающие домены известных изоформ являются идентичными. Следовательно, эффекты рГ-КСФ опосредованы через один родственный класс рецепторов.

5.6 Антитела к используемым в настоящее время лекарственным средствам, содержащим рГ-КСФ, полученный из *E. coli*, проявляются нечасто. Не описано, что они могут иметь серьезные последствия для эффективности или безопасности.

Возможные связанные с пациентом факторы риска иммунного ответа неизвестны.

6 Доклинические испытания

6.1 Общие положения

6.1.1 Перед началом проведения клинических испытаний следует представить результаты доклинических испытаний.

6.1.2 При проведении доклинических испытаний лекарственных средств необходимо руководствоваться требованиями ТКП 125.

6.1.3 Доклинические испытания должны быть сопоставимы и служить для определения различий в фармакотоксикологической реакции между аналогичным биологическим лекарственным средством и лекарственным средством сравнения. Этот подход должен быть полностью обоснован в отчете о доклинических испытаниях.

6.2 Испытания фармакодинамики

6.2.1 Испытания *in vitro*

6.2.1.1 Исследования сопоставимости испытуемого лекарственного средства и лекарственного средства сравнения должны быть проведены в ходе соответствующих биологических испытаний *in vitro* с использованием клеточных рецепторов или в испытаниях по связыванию лекарственного средства с растворимым или иммобилизованным рецепторами.

6.2.1.2 Такие данные могут быть получены в ходе традиционных доклинических испытаний биологической активности.

6.2.1.3 Необходимо, чтобы методики испытаний, используемые для сопоставимости, имели соответствующую чувствительность для определения различий, и чтобы эксперименты, основанные на достаточном количественном разведении, показывали на кривой полную зависимость реакции от концентрации.

6.2.2 Испытания *in vivo*

Лекарственные средства на основе рГ-КСФ должны быть исследованы *in vivo* на моделях грызунов с нейтропенией и без нейтропении для сравнения фармакодинамических эффектов испытуемого лекарственного средства и лекарственного средства сравнения.

6.3 Испытания токсичности

6.3.1 Должны быть предоставлены результаты испытаний токсичности после введения как минимум одной повторяемой дозы в соответствующей форме.

6.3.2 Испытания продолжительности введения должны длиться не менее 28 дней и включать:

- фармакодинамические исследования;
- подходящие токсико-кинетические исследования.

6.3.3 Должно быть уделено особое внимание исследованию иммунного ответа на данное лекарственное средство.

Должны быть предоставлены данные по местной толерантности как минимум для одного вида животных. Где оправдано, испытания местной толерантности могут быть представлены как часть испытаний токсичности повторяемой дозы.

6.3.3 Фармакология безопасности, репродуктивная токсикология, мутагенность и канцерогенность не являются обычными требованиями, предъявляемыми для доклинических испытаний аналогичных биологических лекарственных средств, содержащих рекомбинантный Г-КСФ в качестве активного фармацевтического ингредиента.

7 Клинические испытания

7.1 Фазы клинического испытания нового лекарственного средства:

– 1-я фаза – изучение на 20-50 здоровых добровольцах или пациентах (в зависимости от особенностей лекарственного средства и его безопасности) фармакокинетики и фармакодинамики (биологических эффектов) и, если возможно, переносимости, эффективности и безопасности;

– 2-я фаза – изучение на 60-300 пациентах фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства, определение эффективных и безопасных доз для последующих более широких контролируемых исследований;

– 3-я фаза – рандомизированные контролируемые испытания на 250-1000 и более пациентах для изучения эффективности и безопасности нового лекарственного средства в диапазоне предлагаемых доз в сравнении с другими лекарственными средствами;

– 4-я фаза – изучение лекарственного средства после регистрации и поступления в аптеки (пострегистрационное) на 2000-10000 и более пациентах с целью наблюдения за безопасностью и эффективностью в сравнении с другими лекарственными средствами.

7.2 При проведении клинических испытаний лекарственных средств на основе рГ-КСФ необходимо руководствоваться требованиями ТКП 184.

7.3 Фармакокинетика

7.3.1 Фармакокинетические свойства аналогичного биологического лекарственного средства и лекарственного средства сравнения необходимо сопоставить в перекрестных испытаниях однократной дозы при введении подкожно или внутривенно. Первичный параметр фармакокинетики – это AUC (площадь под кривой), вторичный параметр фармакокинетики – C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) и $T_{1/2}$ (период полувыведения лекарственного средства из организма).

7.3.2 Для демонстрации биоэквивалентности лекарственного средства на основе рГ-КСФ применимы общие принципы фармакокинетических исследований.

7.4 Фармакодинамика

7.4.1 Соответствующий фармакодинамический маркер активности рГ-КСФ – абсолютное число нейтрофилов (ANC).

7.4.2 Фармакодинамический эффект аналогичного биологического лекарственного средства и лекарственного средства сравнения необходимо сопоставить на здоровых добровольцах. Выбранная доза должна находиться в линейной восходящей части кривой доза – ответ. Могут потребоваться исследования более чем одной дозы.

7.4.3 Определение количество $CD34^+$ кроветворных клеток должно быть вторым конечным результатом определения фармакодинамики лекарственного средства на основе рГ-КСФ.

7.4.4 Диапазон сопоставимости аналогичного биологического лекарственного средства и лекарственного средства сравнения должен быть обоснован.

7.5 Исследования клинической эффективности

7.5.1 Лекарственное средство на основе рГ-КСФ может быть использовано для различных целей, таких

- сокращение продолжительности нейтропении после химиотерапии рака или миелоаблативной с
- оследующей трансплантацией костного мозга;
- мобилизация кроветворных клеток-предшественниц в периферическую кровь (КППК);
- лечения тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропении;
- лечения стойких нейтропений у пациентов с поздними стадиями ВИЧ.

Дозирование лекарственного средства варьирует в зависимости от этих условий.

7.5.2 В качестве рекомендуемой клинической модели для демонстрации сопоставимости испытуемого лекарственного средства и лекарственного средства сравнения с целью профилактики тяжелой нейтропении после цитотоксической химиотерапии следует выбрать однородную группу пациентов (например, по типу опухоли, предыдущих и запланированных химиотерапий, а также стадии болезни), кроме миелопролиферативных заболеваний. Эта модель требует выборки пациентов, перенесших химиотерапию, что, как известно, вызывает серьезные нейтропении. Для моделей после химиотерапии с известной частотой и продолжительностью тяжелой нейтропении являются достаточными клинические исследования сопоставимости в двух группах пациентов. Если используются другие режимы химиотерапии, могут быть необходимы три группы для клинических испытаний, в том числе плацебо.

7.5.3 Инвестор должен подтвердить сопоставимость допустимой ошибки для переменной первичной эффективности, продолжительность тяжелой нейтропении (ANC ниже $0,5 \times 10^9/л$). Частота фебрильных нейтропений, инфекции и кумулятивных рГ-КСФ доз являются вторичными переменными. Основной акцент делается на первый цикл химиотерапии.

7.5.4 Демонстрация клинической сопоставимости на модели с нейтропенией, вызванной химиотерапией, позволит экстраполировать результаты на другие признаки лекарственного средства сравнения, если механизм действия такой же.

7.5.5 Альтернативные модели, в том числе фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах, могут осуществляться во время демонстрации сопоставимости, если это оправдано. В таких случаях инвестору следует запрашивать научное обоснование по разработке исследования и продолжительности, выбору дозы, эффективности (фармакодинамическим конечным точкам) и границам сопоставимости.

7.4 Клиническая безопасность

7.4.1 Данные по безопасности должны быть собраны из группы пациентов после приема лекарственного средства предпочтительно в сравнительных клинических испытаниях.

7.4.2 Общее воздействие должно соответствовать воздействию обычного химиотерапевтического курса лечения с несколькими циклами.

7.4.3 Общее наблюдение за пациентами должно быть продолжительностью не менее 6 месяцев.

7.4.4 Число пациентов должно быть достаточным для оценки негативного влияния профиля, в том числе боли в костях и лабораторной патологии.

7.4.5 Данные по иммуногенности должны собираться в соответствии с принципами, описанными в ТКП 516.

8 План фармаконадзора

8.1 В рамках процедуры получения разрешения на производство и применение лекарственного средства заявитель должен представить программу управления рисками (план фармаконадзора) в соответствии с действующим законодательством и руководящими принципами фармаконадзора.

8.2 Следует обратить внимание на потенциальную иммуногенность и редкие серьезные побочные эффекты, особенно у пациентов, перенесших хроническое введение лекарственного средства.

8.2 Отсутствие эффективности следует также контролировать, особенно у лиц, прошедших мобилизацию кроветворных клеток-предшественников.

Библиография

- [1] Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2 издание, том 1
Общие методы контроля качества лекарственных средств. Молодечно, 2012

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н., профессор	Гапанович В.Н.
Научный руководитель разработки, заведующий отделом промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.	Белявский К.М.
Научный руководитель разработки, зам. директора по научной работе Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.	Андреев С.В.
Заместитель заведующего отделом промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Карпович Н.В.
Старший научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Семашко И.В.
Старший научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Квятковская Н.В.
Научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Костюк И.Н.
Научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Худобченко Л.Г.
Младший научный сотрудник аналитической лаборатории Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Бакуменко А.А.