БИОАНАЛОГИ: актуальные кейсы и эффективные решения

Маркова Оксана Анатольевна
Руководитель группы научной экспертизы и фармаконадзора АО «ГЕНЕРИУМ»
9 декабря 2022 г.

IV ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Follow-on препараты

Follow-on лекарственные препараты			
Воспроизведенные препараты			
Дженерик	**Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)**	**Несопоставимый биологический лекарственный препарат**	**Биологический лекарственный препарат нового поколения**
Химически синтезированный медицинский продукт, который сопоставим с другим продуктом по показателям качества. Эквивалентность базируется на сопоставимость по биодоступности (фармакокинетическая эквивалентность), редко по терапевтической эффективности.	Биологический лекарственный препарат, сопоставимый с референтным препаратом, не имеющий клинически значимых различий по показателям эффективности и безопасности. Сопоставимость доказана посредством экстенсивной оценки показателей качества, биологической активности, безопасности и эффективности.	Биологический лекарственный препарат, который создан ка «копия» зарегистрированного препарата. Не проводилось прямое сравнение с референтным продуктом по показателям качества, эффективности и безопасности. Разработка не соответствует регуляторным требованиям к биоаналогичным препаратам.	Биологический лекарственный препарат, который имеет структурную модификацию с целью улучшения (биобеттер) или изменения клинических характеристик

Generium

Биоаналогичный препарат

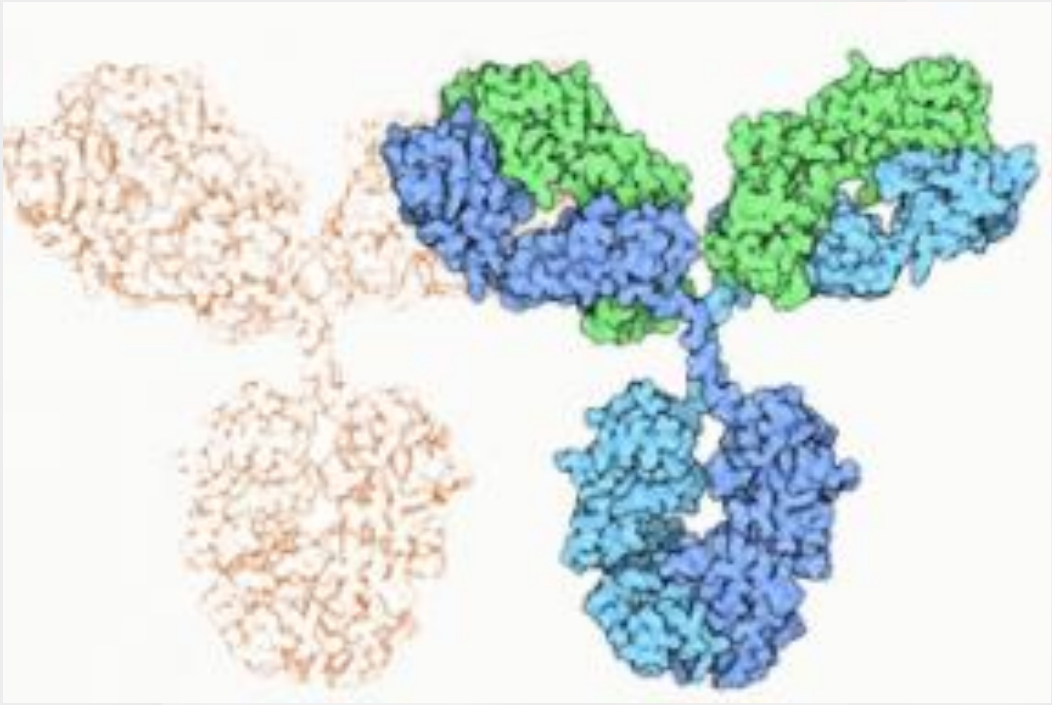
«Биоаналогичный лекарственный препарат», «биоаналог», «биоподобный лекарственный препарат», «биосимиляр» –

биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с оригинальным (референтным) препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского Экономического Союза. Утверждены решением Совета ЕЭК 16 ноября 2016 г № 89.

Generium

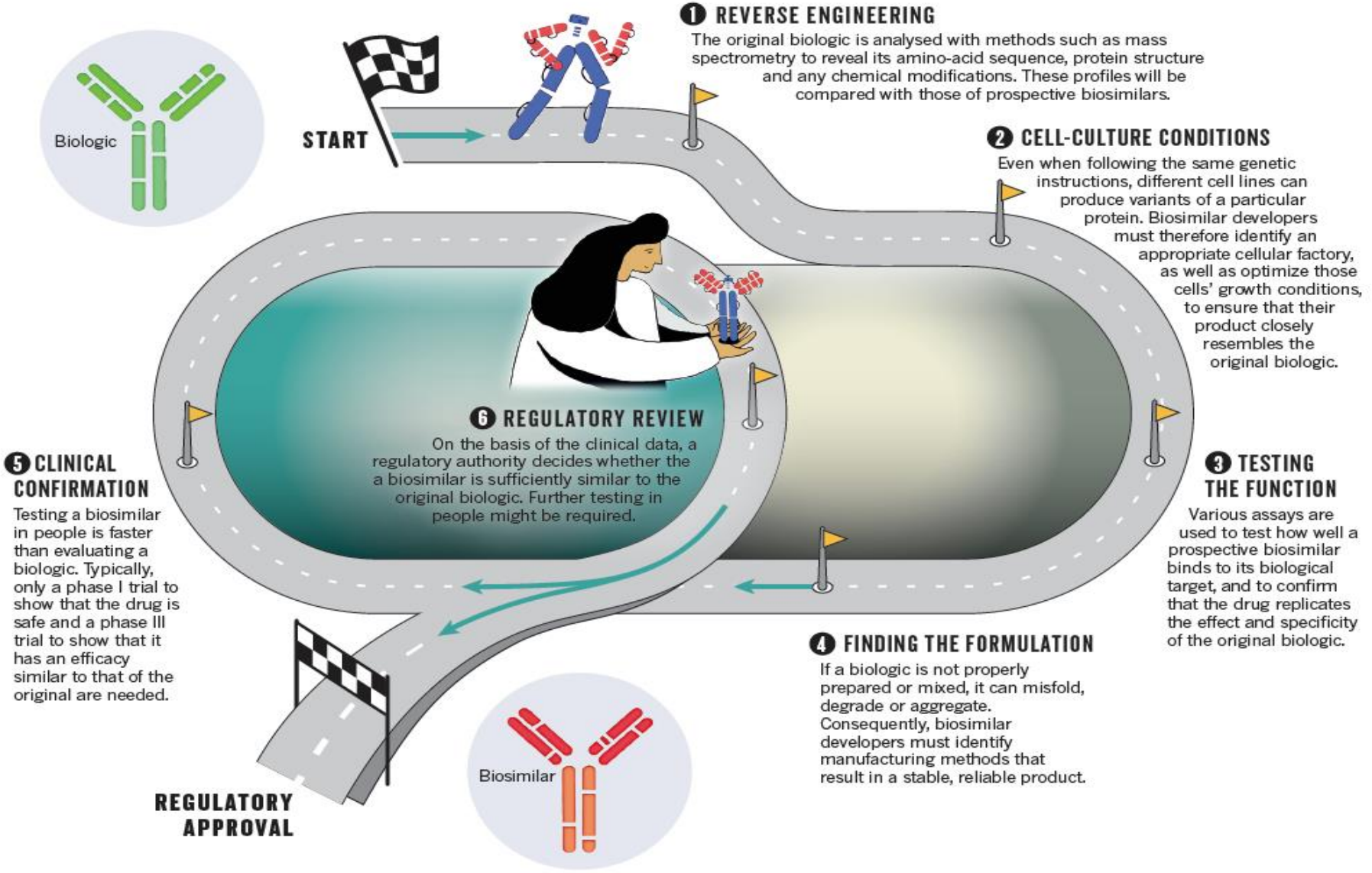
Возможно ли создать абсолютно похожий биологический препарат?



Generium

ON TRACK FOR APPROVAL

Biosimilars are more costly and difficult to produce than generic versions of small-molecule drugs. It can take 5–10 years and an investment of US$100 million–250 million to bring a biosimilar to market, compared with about 2 years and $1 million–10 million to develop a conventional generic — particularly in the complex patent landscape of the United States.



© 2019 Springer Nature Limited. All rights reserved.

Регуляторные требования к разработке и регистрации биоаналогичных препаратов

Основной принцип разработки биоаналогичных препаратов:

с помощью всесторонних исследований сопоставимости подтвердить отсутствие клинически значимых отличий от оригинального (референтного) лекарственного препарата по показателям качества, биологической активности, безопасности и эффективности.

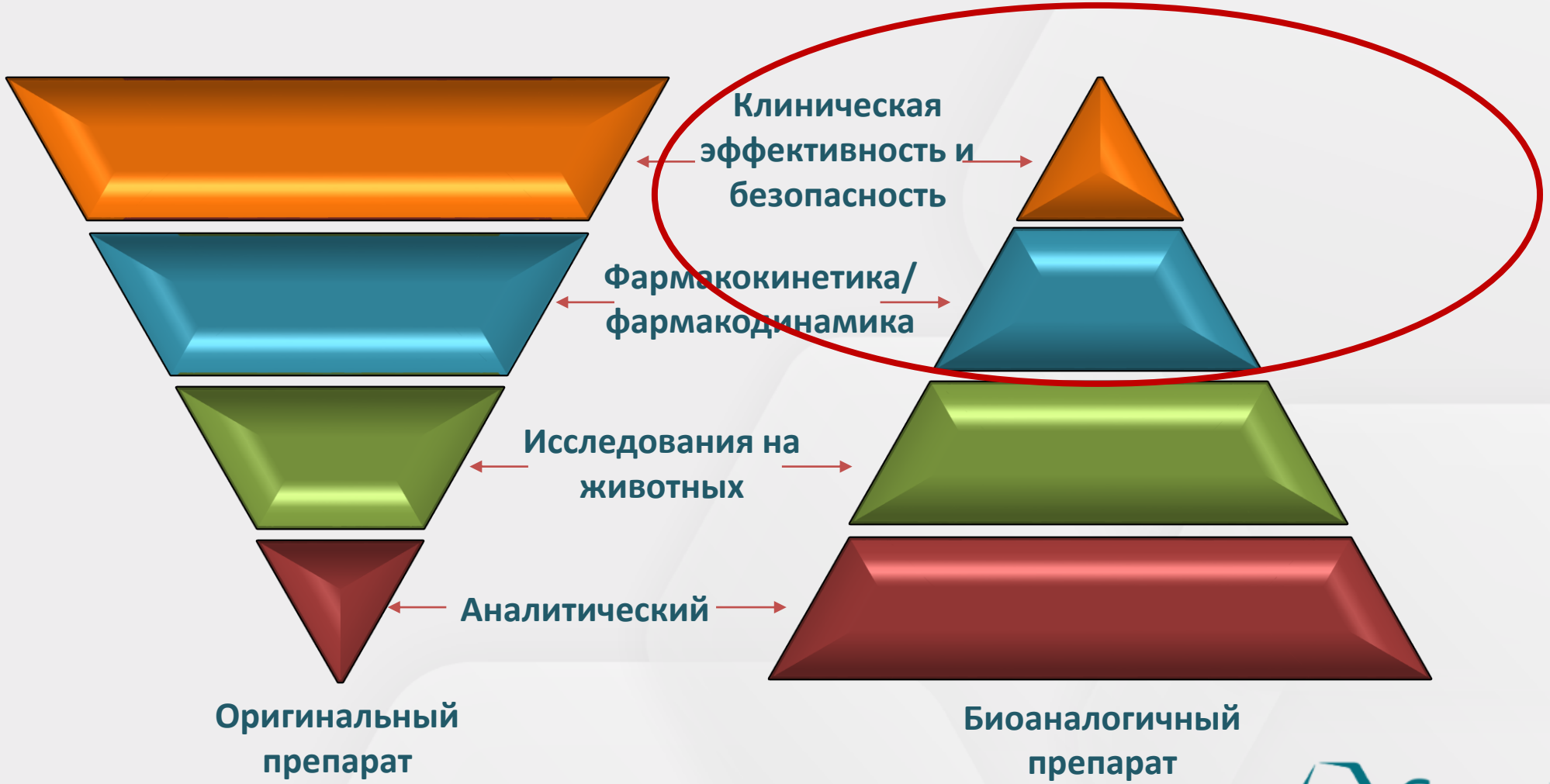
поэтапное прямое сравнение с оригинальным препаратом.

интерпретация выявленных различий с точки зрения их влияния на клиническую эффективность и безопасность

нет необходимости доказывать эффективность и безопасность, как таковую, она уже доказана для референтного препарата.

Generium

Подходы к изучению оригинальных и биоаналогичных препаратов



Generium

Вызовы клинической разработки – 1 фаза

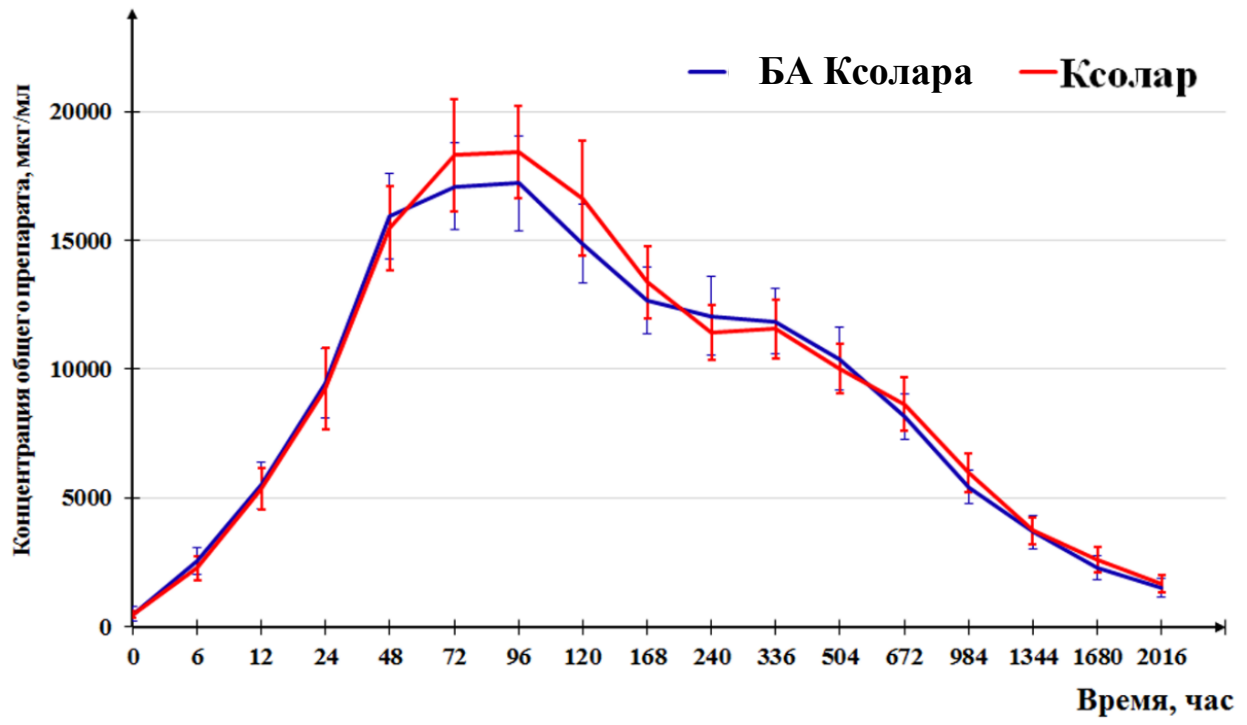
Правила изучения биоэквивалентности не применимы к биоаналогам, но общие подходы единые!

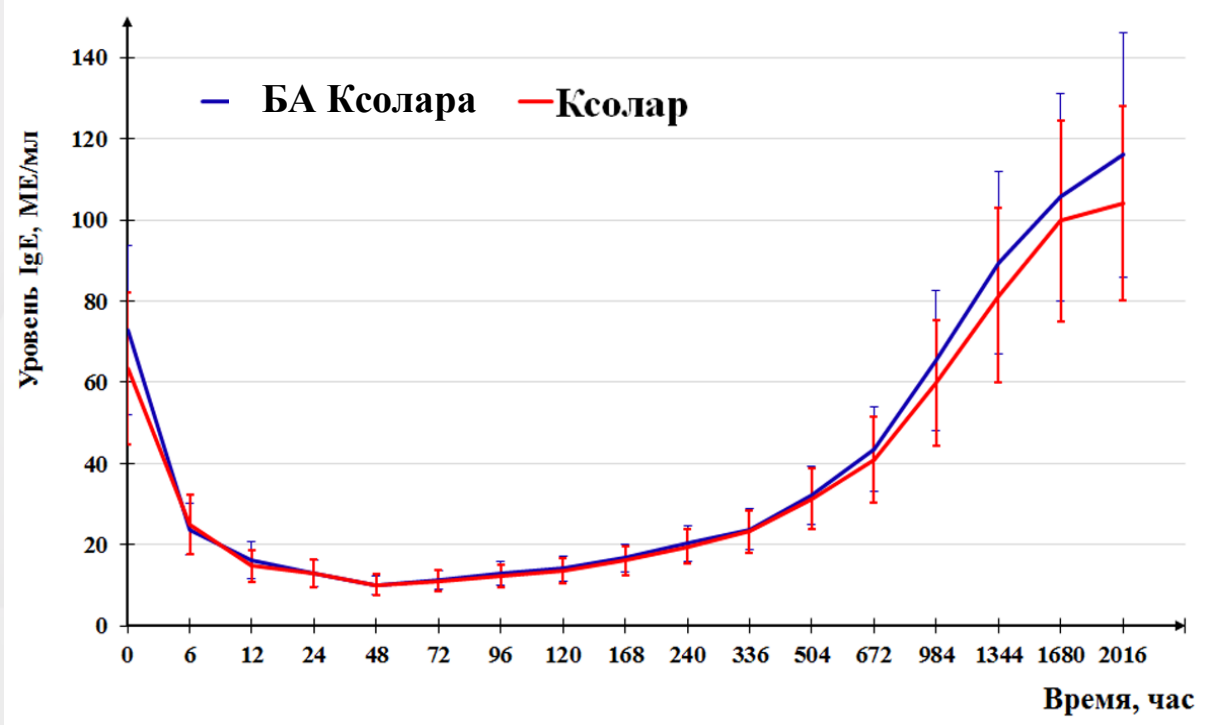
Требуется изучение ФК эквивалентности для парентеральных лекарственных форм: для в/в – сопоставимость по AUC_{0-inf}, для п/к – C_{max} и AUC_{0-inf}

• ФК/ФД референтного препарата не всегда изучалась у здоровых добровольцев • Длинная ФК (T1/2 до месяца)	→ Только параллельный дизайн Большие выборки до 100 - 150 добровольцев Большая длительность исследования
• Отличия в уровне экспрессии биологической мишени у пациентов и здоровых добровольцев	→ Непредсказуемость ФК, особые требования к добровольцам
• Могут быть низкие концентрации – сложность в определении ФК	→ Допустимо изучение ФД сопоставимости
• Иммуногенность	→ Возможное влияние на ФК

Изучение ФК/ФД биоаналога омализумаба

- Мишень – IgE, клиренс препарата зависит от концентрации IgE, CV_{inter}- 30%
- Включено 84 добровольца с уровнем IgE 30-300 МЕ/мл
- Показана сопоставимость по ФК/ФД

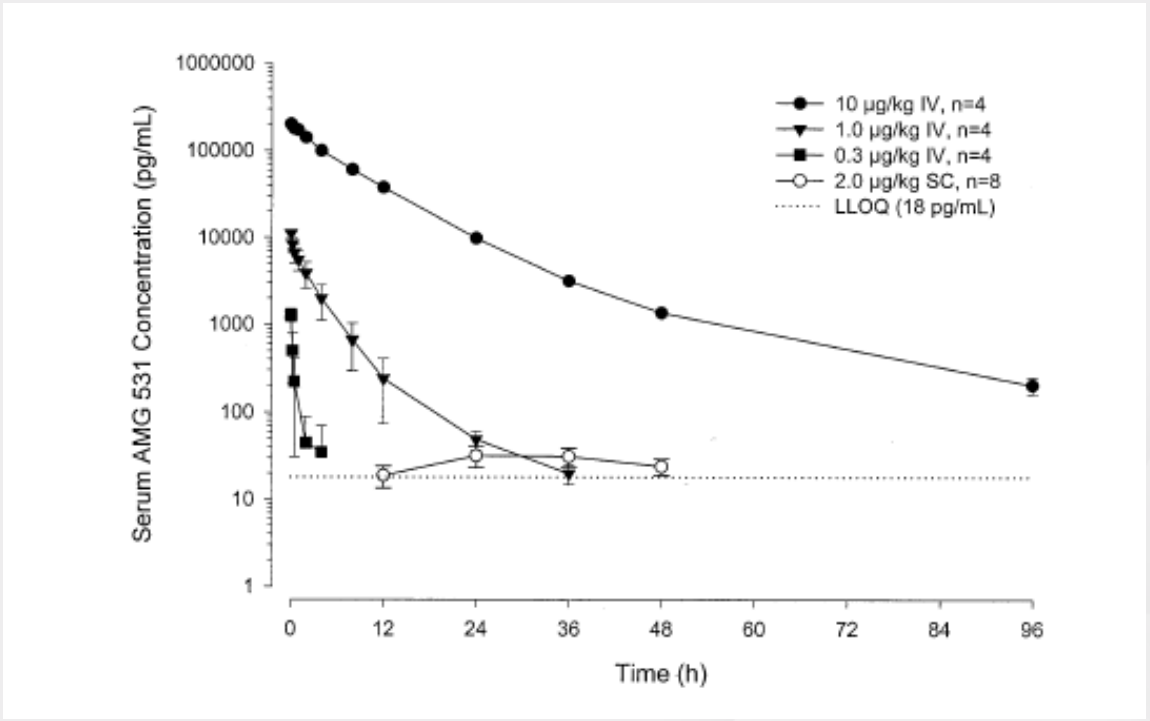


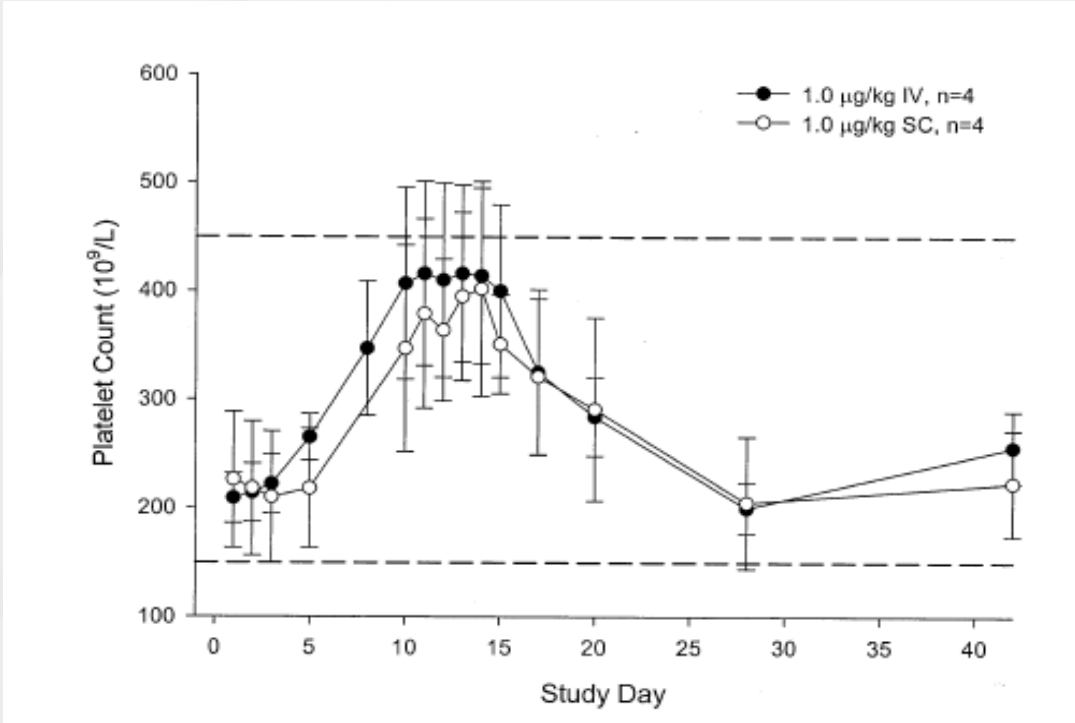


Generium

Изучение ФК/ФД биоаналога ромиплостима

- Мишень –ТПО-R (рецептор к тромбопоэтину) – крайне высоковариабельна
- Безопасные дозы у здоровых добровольцев – низкая биодоступность, концентрации ниже НПКО
- Первичная сопоставимость – по ФД (уровень тромбоцитов) - доказана





Wang, B., Nichol, J.L. & Sullivan, J.T. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 76, 2004, 628–638

Generium

Вызовы клинической разработки – 3 фаза

Цель: доказательство сопоставимости с референтным препаратом.

Нет необходимости доказывать эффективность и безопасность

• Референтный препарат зарегистрирован по нескольким показаниям	Выбор наиболее чувствительного Экстраполяция (как правило)
• Выбор дизайна КИ для оценки сопоставимости: 1) Эквивалентность 2) Не меньшая эффективность	Определение границы эквивалентности и НМЭ и обоснование ее клинической значимости – влияет на размер выборки
• Выбор критериев оценки. Использование суррогатных КТ и биомаркеров	Валидация биомаркера и его клин. Значимость.
• Иммуногенность	Влияние на эффективность и безопасность Минимальная длительность КИ – 12 месяцев
• По законодательству РФ – невозможно проводить КИ БА у детей	???

Экстраполяция на другие показания

Когда действующее вещество оригинального препарата и биоаналога, имеет

1) **один активный центр** и реализует свой фармакологических эффект
2) **по одному и тому же механизму** при разных показаниях, и
3) **доказана аналогичность оригинального препарата и биоаналога**, экстраполяция данных по эффективности биоаналога, полученных при одном показании, на другие зарегистрированные для оригинального препарата показания, становится возможной при условии, что в регистрационном клиническом исследовании биоаналога
4) **была использована наиболее чувствительная к эффекту препарата популяция,** а также
5) **наиболее чувствительная первичная конечная точка эффективности.**

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского Экономического Союза. Утверждены решением Совета ЕЭК 16 ноября 2016 г № 89.

Generium

Экстраполяция на другие показания

Референтный препарат	Биоаналог	Показания в регистрационных КИ биоаналога	Экстараполяция на другие показания референтного препарата
Хумира® (адалимумаб)	Амджевита®*, Солимбик®	РА, бляшечный псориаз, взрослые пациенты.	РА, **ювенильный** идиопатический артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бляшечный псориаз.
Ремикейд® (инфликсимаб)	Инфлектра®*, Ремсима®,	Ревматоидный артрит, взрослые пациенты	**Болезнь Крона, в т.ч. у детей, язвенный колит, в т.ч. у детей**, РА, псориатический артрит, бляшечный псориаз.
Энбрел® (этанерцепт)	Эрелзи®*	Бляшечный псориаз, средней и тяжелой степени тяжести, взрослые	РА, **полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит**, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, бляшечный псориаз.

*по опубликованным данным
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR

Generium

Экстраполяция на другие показания

Для БА обязательно проведение самостоятельных клинических исследований:

1. По наиболее «критичному показанию»
2. По всем показаниям, для которых:
   - Различен механизм действия
   - Нет дозозависимости эффекта
   - Влияние иммуногенности

Ритуксимаб (anti-CD20 МАт):

- Хронический лейкоз – дозозависимость
- Неходжкинская лимфома – нет дозозависимости
- Ревматоидный артрит – насыщаемый эффект

Инфликсимаб (antiTNFa Мат):

- FDA и EMA одобрили БА Инфлектра по всем показаниям Ремикейда
- FDA Канады не одобрил применение при болезни Крона и НЯК по причине различий in vitro ADCC и связыванию cFcγRIIIa рецептором – неопределенность механизма действия.

Выбор дизайна КИ

- **Эквивалентность** – предпочтителен
- **Не меньшая эффективность** – требует тщательного обоснования
- **Равенство** – при ограниченной выборке (орфанные заболевания)

Ключевой вопрос – обоснование **клинической значимости** выбранной границы эквивалентности или не меньшей эффективности клинического эффекта

Размер выборки

Выполнимость исследования

Финансовые показатели разработки

Значимость результата исследования

Возможность экстраполяции

Доверие врача и пациента

Generium

Выбор границы Э/НМЭ

Обычно: граница Э/НМЭ – не более 50% от плацебо-контролируемого эффекта

Чаще всего – не более 15%

Пример: размер выборка для БА МАт для лечения РА. ПКТ – доля пациентов, достигших эффекта.

Процент от плацебо-контролируемого эффекта, %	Граница эквивалентности, %	Общий минимальный размер выборки	Размер выборки с учетом 10% запаса
50	30,0	96	106
40	24,0	134	148
30	18,0	258	284
20	12,0	878	966
15	9,0	2686	2956

Клиническая значимость?

Generium

Выбор критериев оценки эффективности

Суррогатные маркеры – вторичные КТ опорных исследований референтного препарата.

Доказанная корреляция с жесткими конечными точками

Трактовка?

Пример: Биоаналог препарата ФЗТ для болезни лизосомального накопления

Одно из основных проявлений – анемия

Показано, что снижение Hb > 20% является критерием клинически значимого ухудшения заболевания

Конечная точка	Размер выборки	Стоимость референтного препарат для КИ
AUC уровня гемоглобина	68 (34+34)	314 500 000 р
Уровень Hb в конце лечения	128 (69+69)	638 250 000 р
Количество пациентов с отсутствием снижения Hb>20%	30 (15+15)	142 800 000 р

Иммуногенность

Любое изменение производственного процесса потенциально может изменить иммуногенность терапевтического белка

Эффективность	Безопасность
Снижение или полная потеря эффективности вследствие формирования нейтрализующих АЛА	Реакции в месте введения
Влияние на ФК – связывающие и нейтрализующие АЛА (усиление клиренса или более длительная циркуляция)	Инфузионные реакции (не являются в полном понимании следствием иммуногенности)
	Анафилаксия и реакции гиперчувствительности (IgE – опосредованные)
	Синдром выброса цитокинов (не иммуногенность в полоном понимании, но связан с гиперактивацией иммунных клеток)
	Отсроченные реакции гиперчувствительности (иммунокомплексный механизм)
	Стимуляция образования аутоантител
	Кросс-реактивность к эндогенным протеинам

Различия в иммуногенности биоаналогов этанерцепта

Samsung Benepali (SB4)26		Sandoz Erelzi (GP2015)27*		Coherus (CHS0214)28		
	SB4	Enbrel	GP 2015	Enbrel	CHS0214	Enbrel
ADA + (Week 8)	2 (0.7%)	38 (12.8%)	0	5 (1.9%)	X	X
ADA + (Week 24)	2 (0.7%)	39 (13.2%)	0	5 (1.9%)	1.3%	4.7%
ADA + (Week 52)	3 (1.0%)	39 (13.2%)	0	5 (1.9%)	X	X
nAb + (Week 8)	0	1	0	0	X	X
nAb + (Week 24)	0	1	0	0	0	0
nAb + (Week 52)	0	1	0	0	X	X

•X means not stated. *Data for study 302 in patients with psoriasis. ADA, anti drug antibody; nAb, neutralising antibody.

Valderilio Azevedo et al. Considerations Med 2017;1:13-18

Generium

Заключение

Решение о подтверждении биоаналогичности принимается на основании **совокупности результатов оценки сопоставимости** на различных уровнях разработки.

Основная задача – оценить выявленные различия с точки зрения клинической эффективности и безопасности.

Generium

Спасибо за внимание!

www.generium.ru

Generium