

Этапы клинической разработки биоаналога рекомбинантного дарбэпоэтина

Анна Саулина

Медицинский советник

Медицинский департамент

BIOSCAD
Biotechnology Company

Биоаналоги

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) - биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения(N 61-ФЗ)



доказательство сопоставимости к референтному препарату

Применение рекомбинантных дарбэпоэтинов

Лечение симптоматической анемии, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью (ХПН) у детей и взрослых

Терапия симптоматической анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию, с немиелоидными злокачественными новообразованиями

Биоаналоги рекомбинантных эритропоэтинов

- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1)
- Similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1)
- Q5E Comparability of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH topic E9 statistical principles for clinical trials – Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96)
- Guideline on the choice of the non-inferiority margin (CPMP/EWP/2158/99)
- ICH topic E10 - Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96)
- Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006)
- Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins
- Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr)
- (CHMP/EWP/89249/2004)
- GUIDANCE ON BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING RECOMBINANT ERYTHROPOIETINS (EMA/CHMP/BMWP/301636/2008)
- Руководство по экспертизе лекарственных средств МЗ ФГБУ НЦЭСМП, 2014 года
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (2016 г.) https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78

Краткое резюме рекомендаций

Доклинические исследования

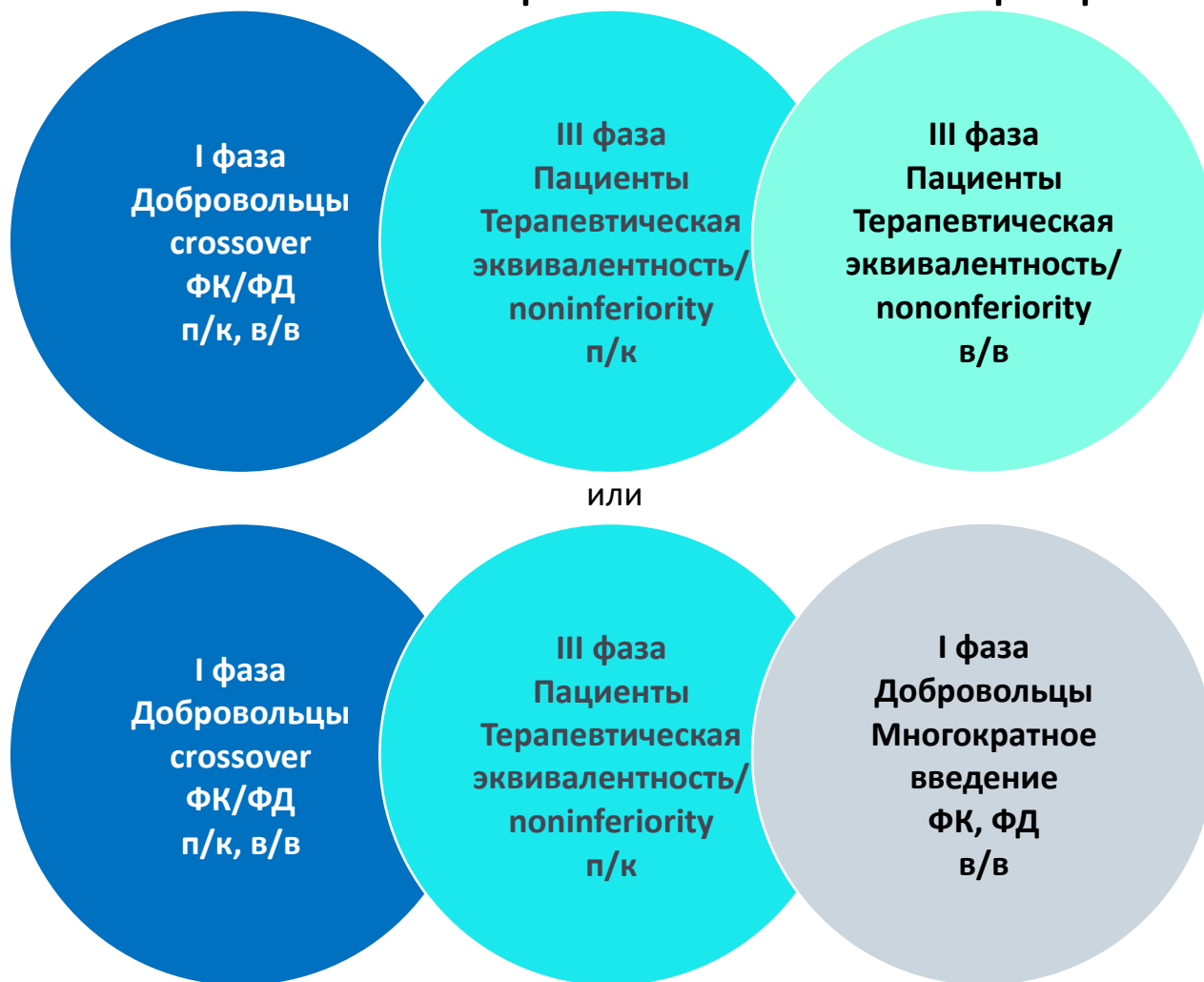
- in vitro - связывание с рецептором; пролиферация клеток;
- in vivo - исследование активности на биологических моделях (оценка орган-специфических параметров, токсикологические наблюдения)
- токсикологическое исследование с применением многократных доз, исследование иммуногенности

Клинические исследования

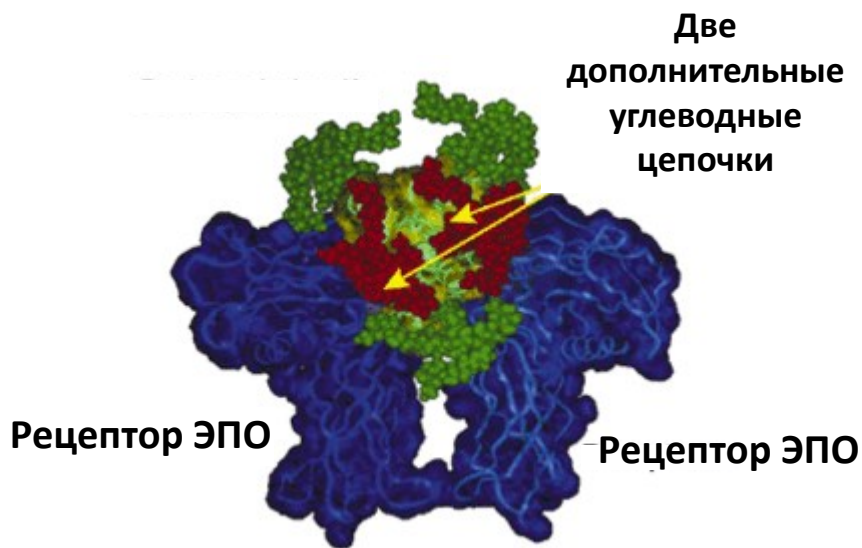
- сравнительное двойное слепое перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики (ретикулоциты) и безопасности;
- сравнительное двойное слепое исследование эффективности, иммуногенности, безопасности (6-12 мес.)

План фармакологического контроля – дальнейший контроль безопасности применения биоаналога после получения регистрации

Общие рекомендации для КИ биоаналогов рекомбинантных эритропоэтинов



VCD-066 – дарбэпоэтин альфа



Молекула
дарбэпоэтина альфа

- ✓ Связывается и активирует те же рецепторы, что и рчЭПО
- ✓ Две дополнительные углеводные цепочки со свободными сиаловыми остатками обеспечивают большую активность *in vivo* и более длительный период полувыведения, чем рчЭПО
- ✓ Быстрое достижение целевого уровня Hb
- ✓ Большой период полувыведения позволяет увеличить интервалы между введениями (1 раз/нед, 1 раз/2 нед)

дарбэпоэтин альфа 25 мкг, 40 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 500 мкг

Сравнительные физико-химические исследования препарата VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа Аранесп

Характеристика	VCD-066	Аранесп
Молекулярная масса белка, кДа	Нативный: 44,73 ±5 Дегликозилированный: 28,23 ± 2	Нативный: 46,81 ± 5 Дегликозилированный: 29,48 ±2
Аминокислотный состав	Соответствует теоретическим данным по составу дарбэпоэтина альфа	Соответствует теоретическим данным по составу дарбэпоэтина альфа
Первичная структура	Пептиды соответствуют молекуле эритропоэтина	
Вторичная структура	Соответствует препарату сравнения	-
Третичная структура	Соответствует препарату сравнения	-
Количество свободных сульфгидрильных групп/дисульфидных связей	0/2 Совпадает с количеством свободных сульфгидрильных групп/дисульфидных связей в дарбэпоэтине альфа	0/2 Совпадает с количеством свободных сульфгидрильных групп/дисульфидных связей в дарбэпоэтине альфа
Изоэлектрофокусирование Изоформы, определенные методом капиллярного зонного электрофореза	Совпадает с составом изоформ препарата сравнения	
Специфическая активность	Соответствует препарату сравнения	-

VCD-066 не имеет отличий от оригинального препарата по всем исследованным параметрам

Сравнительные доклинические исследования препарата VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа Аранесп

Исследование	Вид животного/ кратность и путь введения	Результаты
Исследование фармакокинетики	Мыши/однократно п/к в возрастающих дозах	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие различий основных ФК параметров
Исследование острой токсичности	<p>Однократно, в/в <u>Мыши линии CBA:</u> VCD-066: 50 мкг/кг (1,0 мкг/мышь); 250 мкг/кг (5 мкг/мышь); 500 мкг/кг (10 мкг/мышь). Дарбэпоэтин альфа: в 500 мкг/кг (10 мкг/мышь) <u>Крысы линии Wistar:</u> VCD-066: 25, 0 мкг/кг (5,0 мкг/жив.); 125,0 мкг/кг (25,0 мкг/жив.); 250,0 мкг/кг (50,0 мкг/жив.) Дарбэпоэтин альфа: 250,0 мкг/кг (50,0 мкг/жив.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Специфическое стимулирующее действие в отношении красного костномозгового ростка, отсутствие различий в силе эффекта Отсутствие токсических эффектов в отношении общего состояния животных, а также строения и функционирования основных органов и систем
Исследование хронической токсичности	<p><u>Крысы линии Wistar:</u> В/в и п/к 1 р/нед. 8 недель VCD-066: 12,5 мкг/кг (2,5 мкг/крысу), 25 мкг/кг (5 мкг/крысу). Дарбэпоэтин альфа: 25 мкг/кг (5 мкг/крысу). <u>Собаки породы Бигль:</u> п/к 1 р/нед 8 недель VCD-066: 0,83 и 4,15 мкг/кг/нед. Дарбэпоэтин альфа: 4,15 мкг/кг/нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Аналогичный спектр токсикологического действия Отсутствие значимых изменений клинических и лабораторных показателей
Оценка местно-раздражающего действия	Гистологическое исследование ткани в местах введения, региональных л/у	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие местно-раздражающего действия
Оценка иммуногенности	Крысы/ 5 мкг/животное 1 р/нед 8 недель	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие различий в титре антител

VCD-066-1: Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое перекрестное клиническое исследование фармакокинетики, фармакодинамики и переносимости однократного подкожного и внутривенного введения препаратов VCD-066 и Аранесп здоровым добровольцам (I фаза)

Цель исследования: сравнительная оценка ФК, ФД и переносимости однократного внутривенного и однократного подкожного введения препаратов VCD-066 и Аранесп здоровым добровольцам

Когорта 1 (n=25)

Подкожное введение

Группа А: n=13

Группа В: n=12

Анализ ФК/ФД: n=24

Анализ безопасности n=25

Когорта 2 (n=49)

Внутривенное введение

Группа С: n=25

Группа D: n=24

Анализ ФК/ФД: n=23

Анализ безопасности n= 49

Анализ ФК/ФД: n=47

Анализ безопасности: n=74

VCD-066-1.

Дизайн исследования

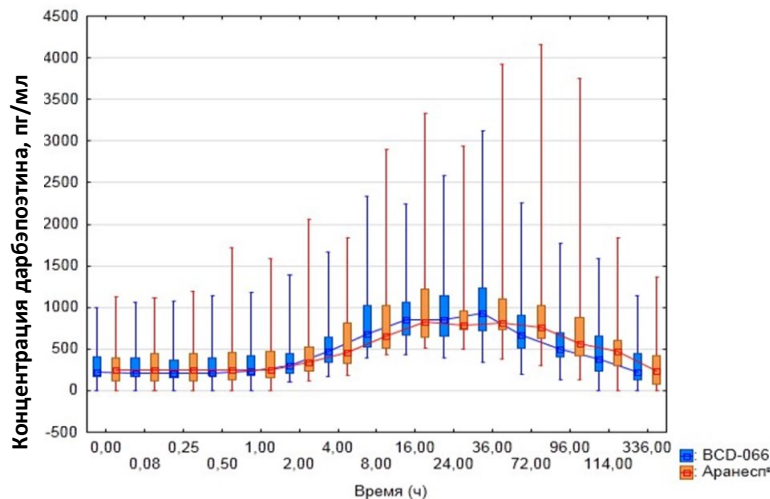


Доза дарбэпоэтина альфа (VCD-066/Аранесп) 1 мкг/кг

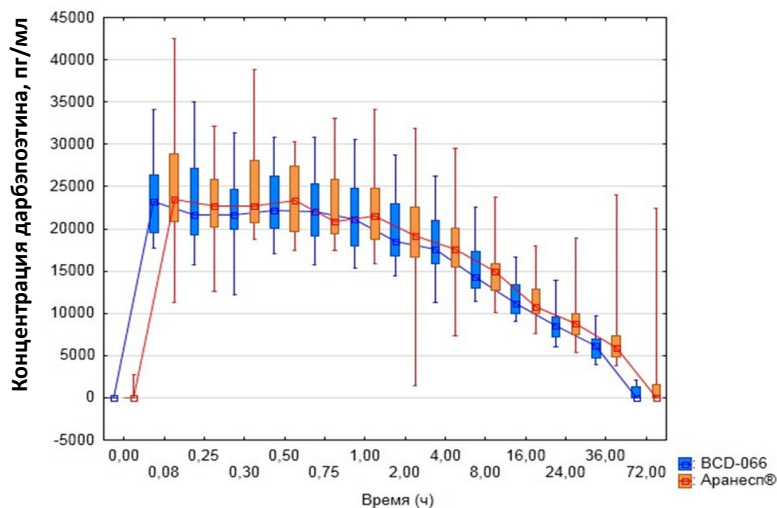
Исследование VCD-066-1. Анализ фармакокинетики

Динамика концентрации дарбэпоэтина альфа в крови добровольцев после однократного введения препаратов VCD-066 и Аранесп в дозе 1 мкг/кг

Подкожное введение



Внутривенное введение

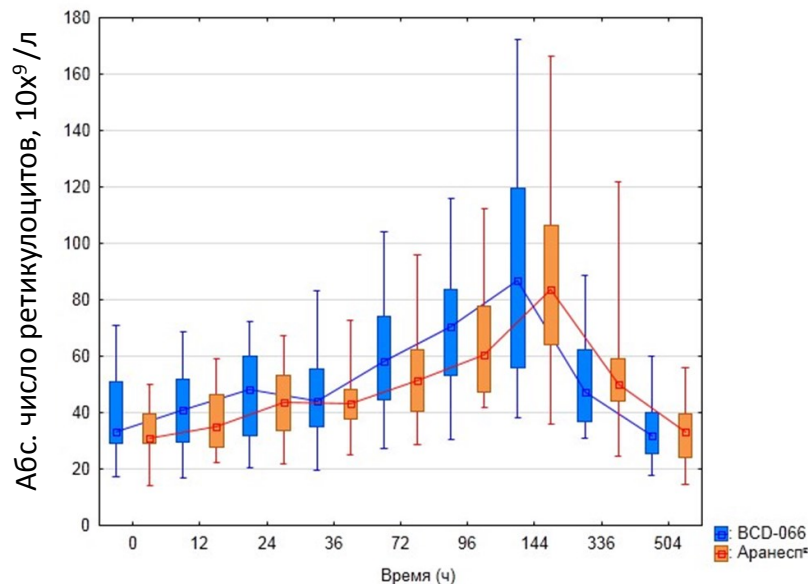


Показатель	90% ДИ	Допустимые значения для 90% ДИ
Подкожное введение		
AUC(0-336)	92,44% – 100,85%	80% - 125%
Стах	90,53% – 107,69%	
Внутривенное введение		
AUC(0-72)	89,90% – 103,83%	80% - 125%

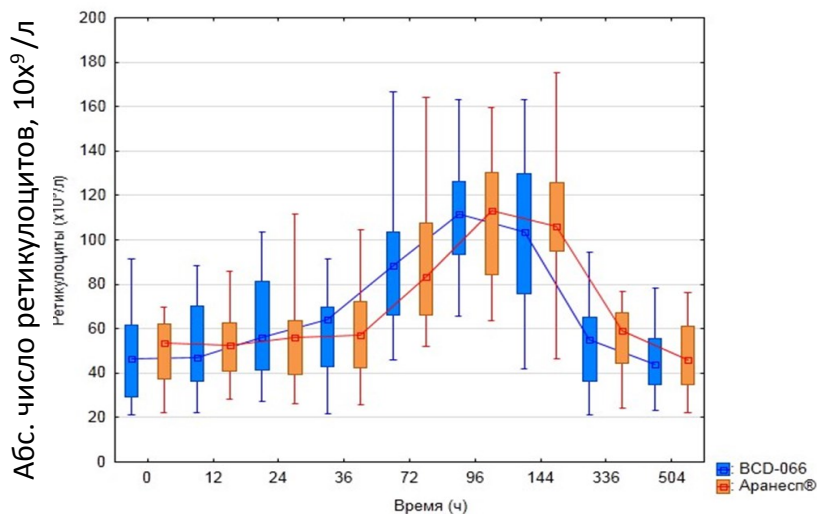
Доказана эквивалентность ФК свойств препаратов VCD-066 и Аранесп при однократном п/к и в/в введении здоровым добровольцам

Исследование VCD-066-1. Анализ фармакодинамики

Подкожное введение



Внутривенное введение



Показатель	90% ДИ	Допустимые значения для 90% ДИ
Подкожное введение		
AUEC(0-504)	92,61% – 103,79%	80% - 125%
АС-Emax	77,02% - 100,00%	
Внутривенное введение		
AUEC(0-504)	92,84% – 104,18%	80% - 125%
АС-Emax	91,94% – 121,76%	

Доказана эквивалентность ФД характеристик препаратов VCD-066 и Aranesp при однократном п/к и в/в введении здоровым добровольцам

Исследование BCD-066-1

Продемонстрированы аналогичные профили безопасности препаратов BCD-066 и Аранесп при их п/к и в/в введении

Не выявлено достоверных различий в частоте регистрации любых НЯ (в т.ч. 2-й и 3-й ст.) при использовании обоих путей введения препарата BCD-066

VCD-066-3: Двойное слепое сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование фармакодинамики, фармакокинетики, переносимости и безопасности после многократного внутривенного введения препарата VCD-066 и препарата Аранесп® (I фаза)

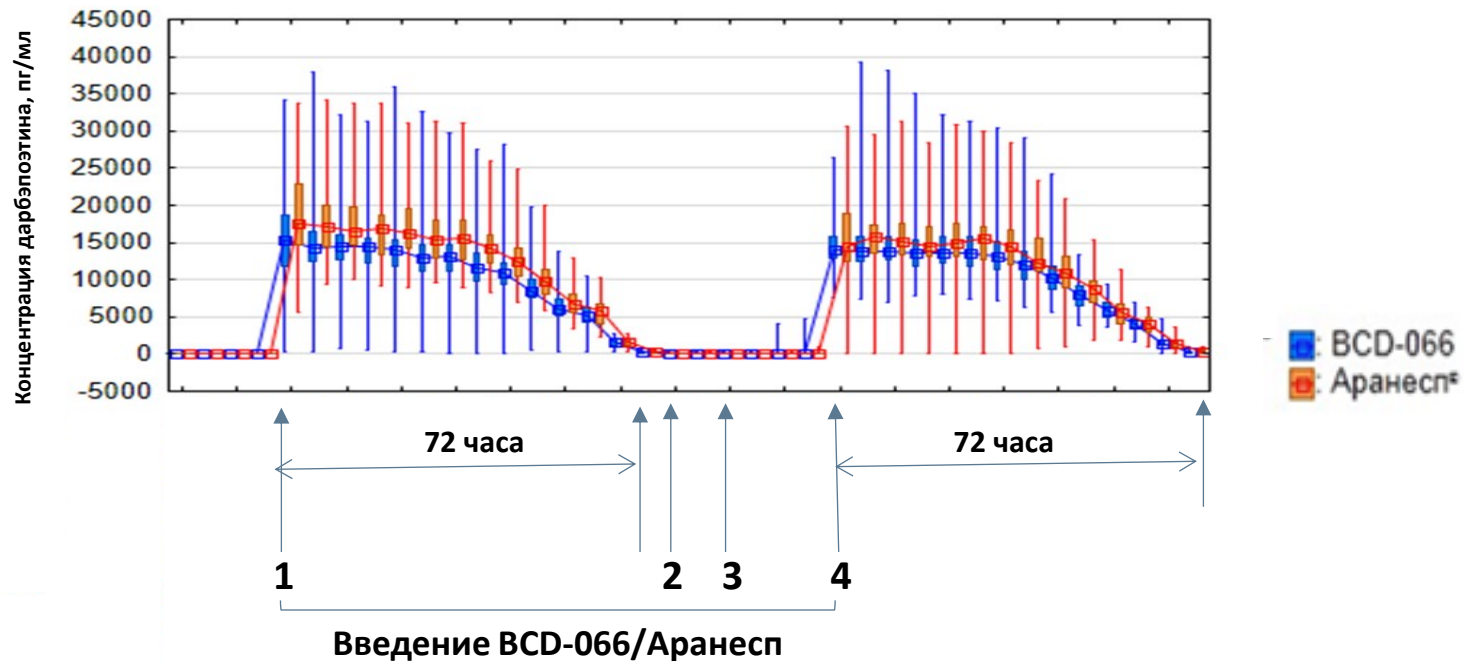
Цель исследования: установление эквивалентности ФК и ФД параметров препаратов VCD-066 и Аранесп после многократного (4 раза) внутривенного применения, а также оценка безопасности исследуемого препарата у здоровых добровольцев.

28 человек
VCD-066 1,0 мкг/кг в виде однократной внутривенной инъекции раз в неделю в течение 4-х недель

28 человек
Аранесп 1,0 мкг/кг в виде однократной внутривенной инъекции раз в неделю в течение 4-х недель

Оценка фармакокинетики

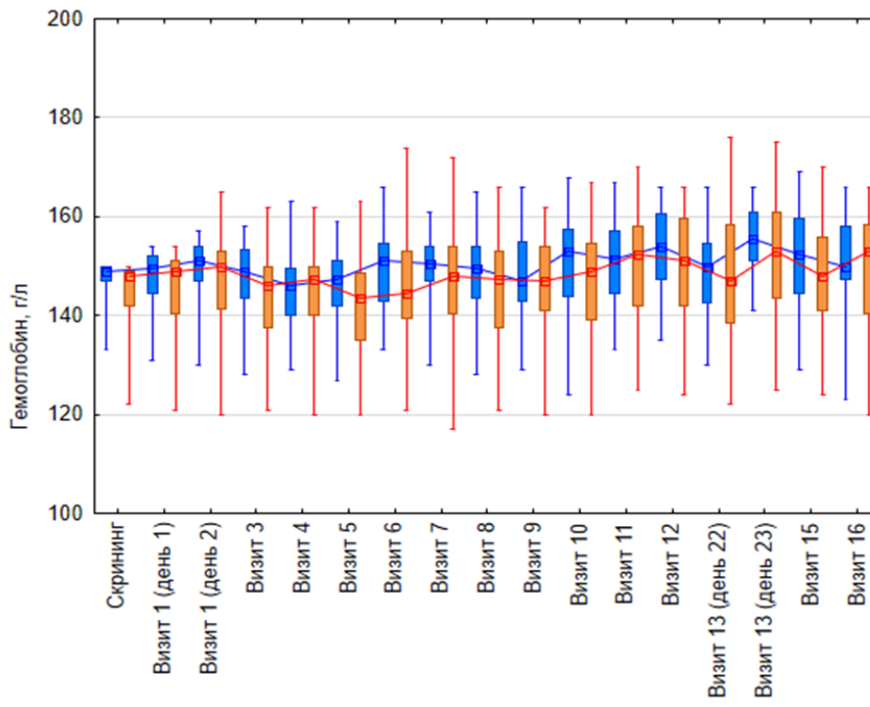
- Концентрация дарбэпоэтина изучалась на протяжении 72 ч после 1-го и 4-го введений препаратов BCD-066/Аранесп
- Забор крови для изучения концентраций дарбэпоэтина производился также перед 2-й и 3-й инъекцией препаратов



Фармакокинетические показатели после многократного введения BCD-066 и препарата Аранесп были сопоставимы

BCD-066-3

Оценка фармакодинамики



Показатель	90% ДИ	Допустимые значения для 90% ДИ
AUEC ₍₁₋₂₉₎	98,98 -104,62%	80% - 125%
AUEC ₍₁₋₂₉₎ (скорректир. относительно исходного уровня гемоглобина)	97,14 – 101,35%	80% - 125%

BIOSCAD

Доказана эквивалентность ФД параметров BCD-066 и препарата Аранесп

Исследование VCD-066-3

Оценка безопасности

Продемонстрированы аналогичные профили безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп

Спектр наиболее частых отклонений при введении VCD-066 соответствовал спектру ожидаемых реакций, характерных для оригинального препарата дарбэпоэтина альфа

Формирования связывающих антител не выявлено ни у одного участника КИ

VCD-066-2:

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп в терапии анемии у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (III фаза)

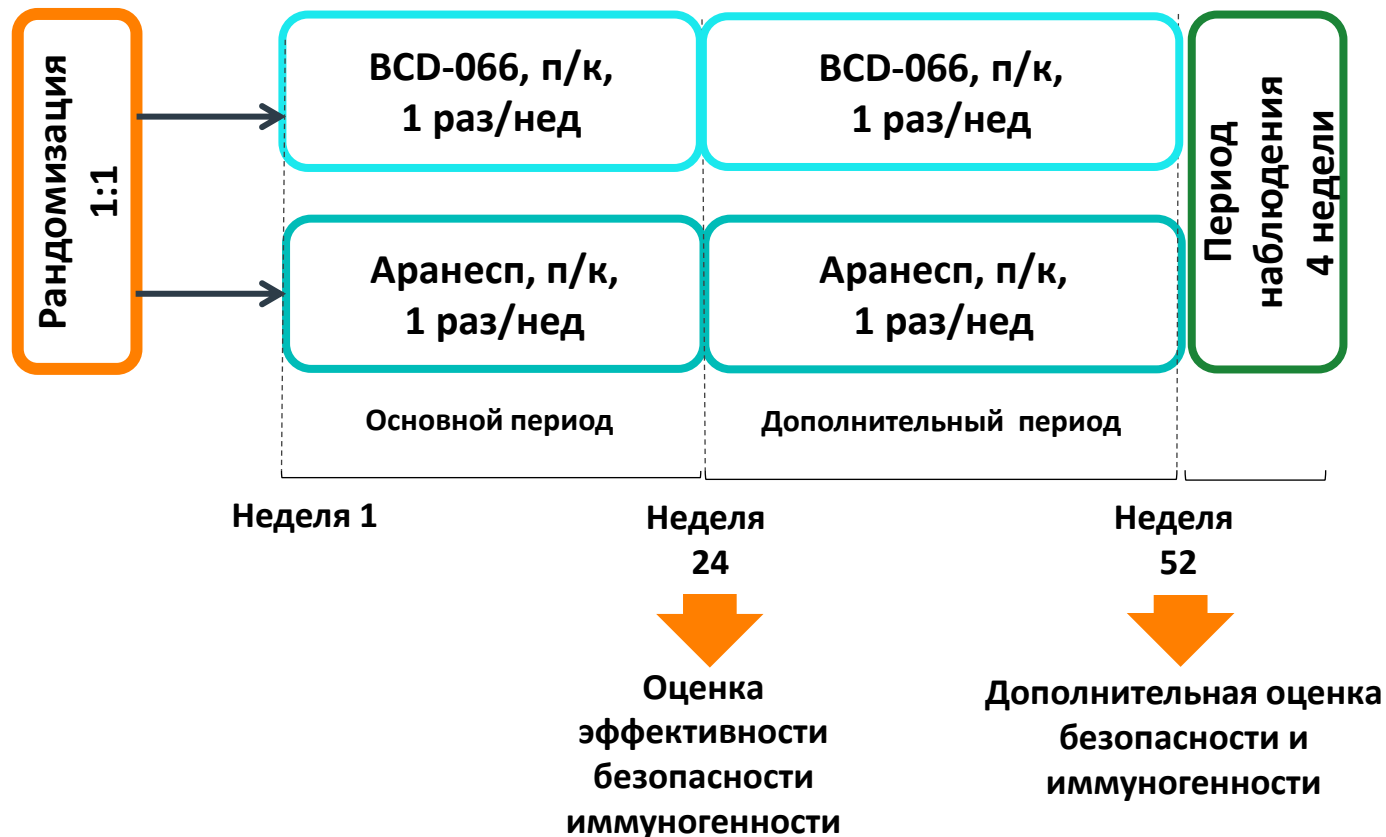
Цель исследования: доказать эквивалентность эффективности и безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп при лечении анемии у больных ХПН, находящихся на гемодиализе

Пациенты (n=196)

- 18 -75 лет
- Терминальная стадия почечной недостаточности
- Потребность в проведении гемодиализа в течение, как минимум, последних 3-х месяцев до включения в КИ
- Потребность в проведении стандартной процедуры гемодиализа, общей продолжительностью не менее 12 часов в неделю
- Регулярное введение препарата рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтин альфа, эпоэтин бета или дарбэпоэтин альфа) в течение не менее 3 мес. до включения в КИ в стабильной дозе и со стабильной частотой
- Целевой уровень Hb (100-120 г/л) в течение 3 месяцев до включения в КИ
- Установленная эффективность гемодиализа (индекс диализной дозы ($Kt/v \geq 1,2$))
- Коэффициент насыщения трансферрина $\geq 20\%$, уровень ферритина >100 нг/мл

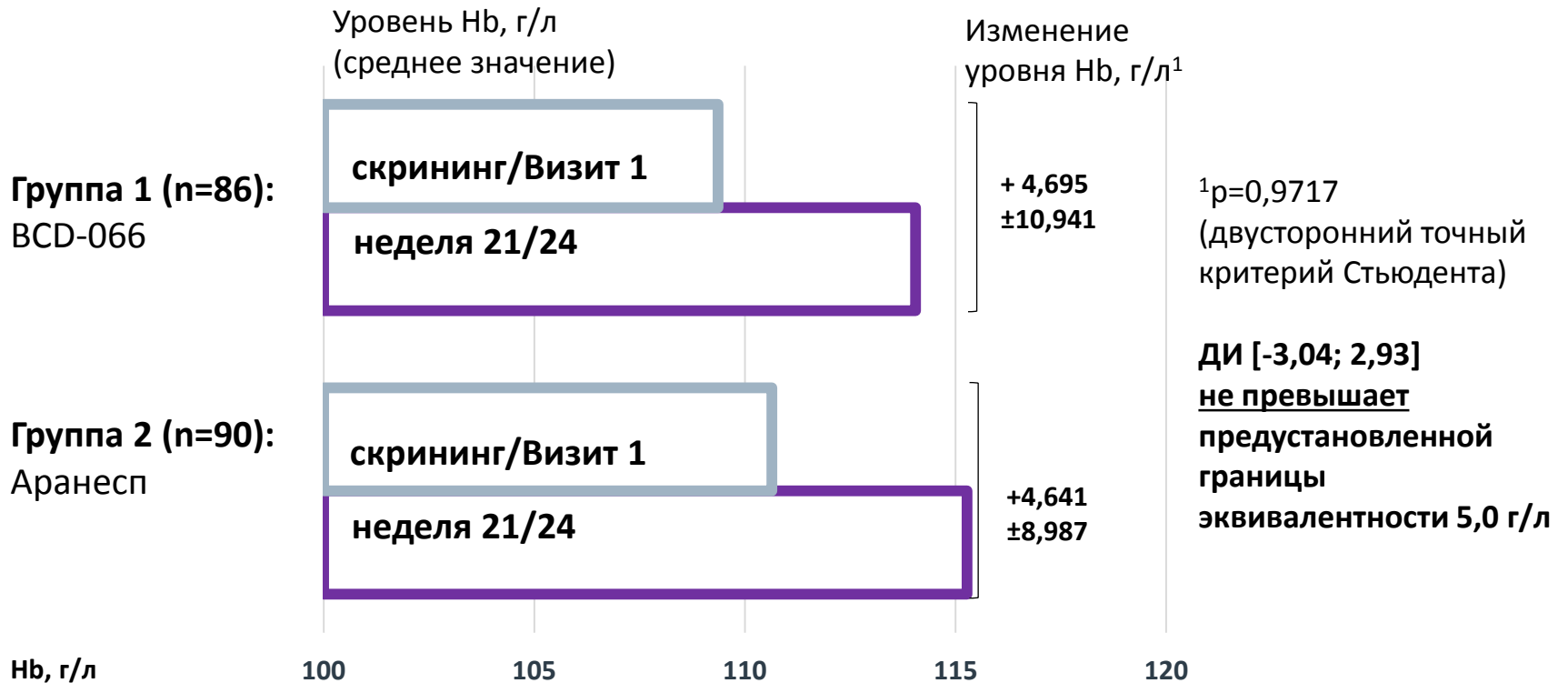
VCD-066-2: Дизайн исследования

VCD-066/ Аранесп вводились подкожно, еженедельно, после завершения сеанса гемодиализа в середине недели



VCD-066-2: Оценка эффективности

Изменение уровня гемоглобина



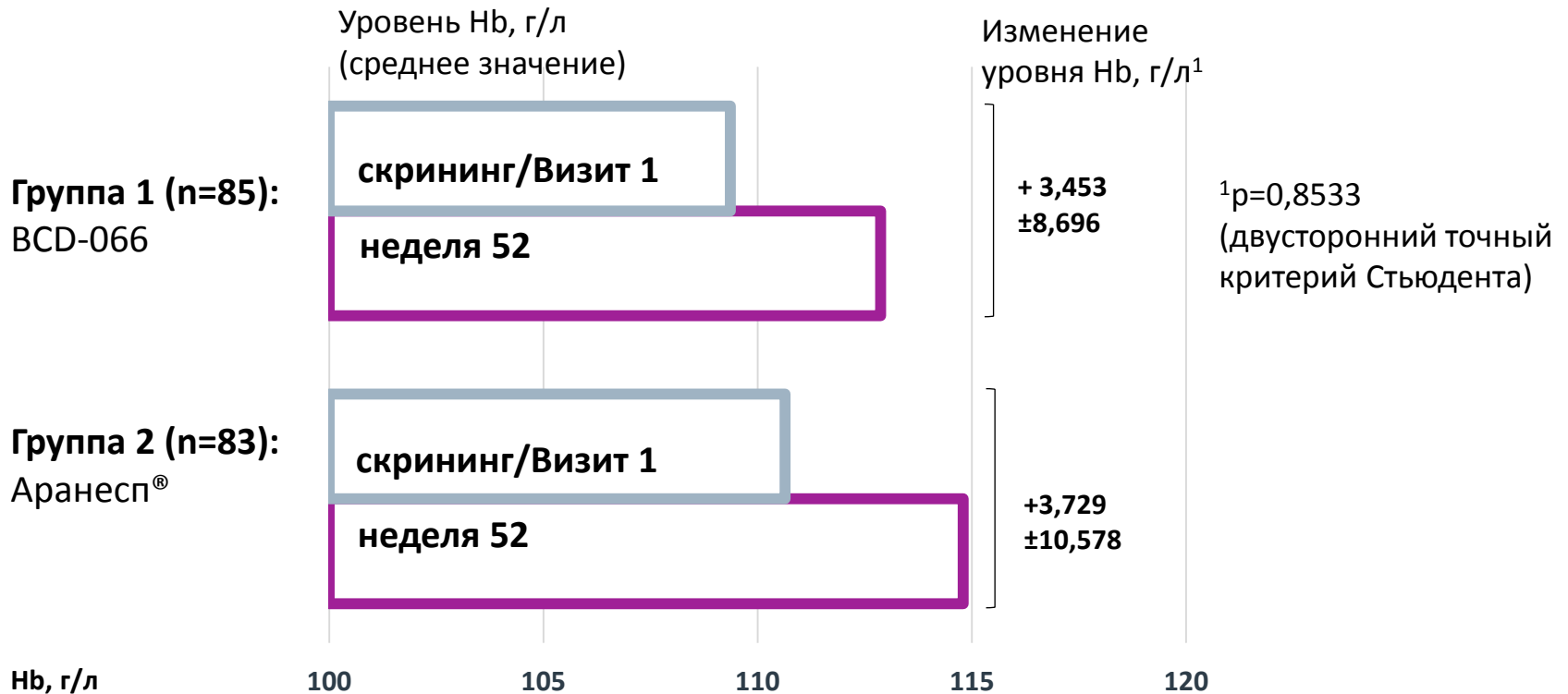
Доказана эквивалентная терапевтическая эффективность препаратов VCD-066 и Аранесп

Популяция per-protocol

* Среднее арифметическое минимум двух определений уровня гемоглобина в течение 21-24 недели исследования по сравнению с исходным уровнем гемоглобина (среднее арифметическое между уровнем гемоглобина на скрининге и на визите 1).

VCD-066-2: Оценка эффективности

Изменение уровня гемоглобина

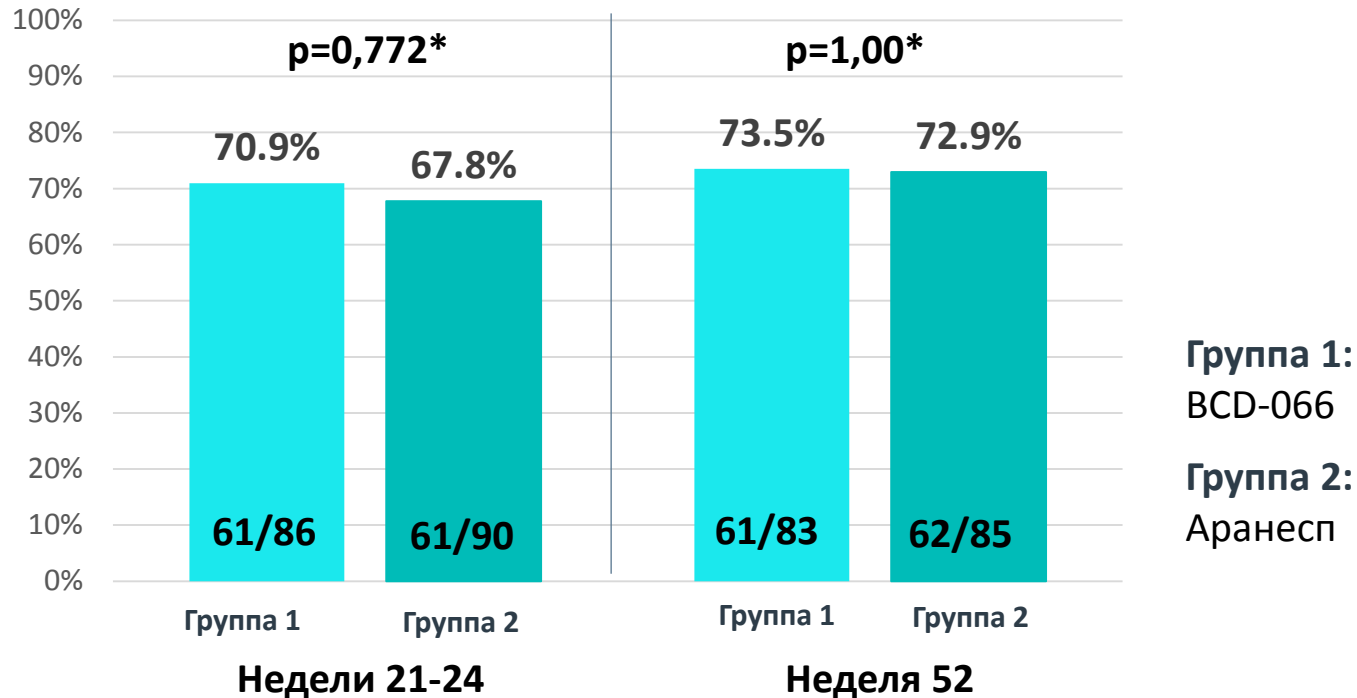


Популяция per-protocol

* Среднее арифметическое минимум двух определений уровня гемоглобина на неделе 52 исследования по сравнению с исходным уровнем гемоглобина (среднее арифметическое между уровнем гемоглобина на скрининге и на визите 1).

VCD-066-2: Оценка эффективности

Доля пациентов с целевым уровнем Hb (100-120 г/л)



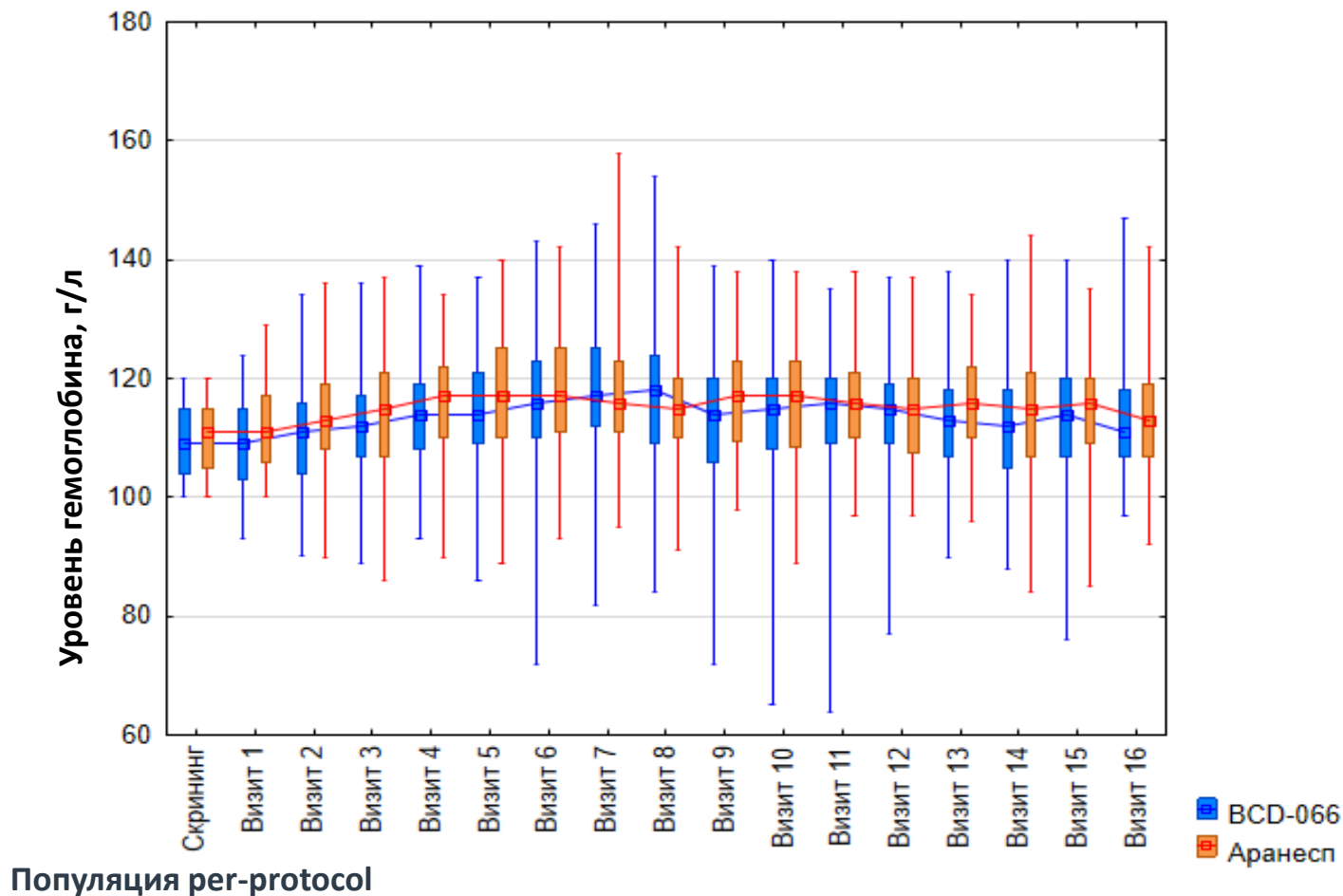
VCD-066 и Аранесп эффективны для поддержания уровня Hb в «целевых» значениях при использовании аналогичных доз дарбэпоэтина альфа (мкг)

Популяция per-protocol

**критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса

VCD-066-2: Оценка эффективности

Динамика уровня гемоглобина на протяжении исследования
(средние значения, минимумы и максимумы)



VCD-066-2: Оценка эффективности

Средний уровень Hb в течение исследования

	Группа VCD-066 (n = 86)	Группа Аранесп (n = 90)	Значение p*
Средний уровень Hb на протяжении основного периода исследования	114,394±6,376	115,434±6,213	0,1898
Средний уровень Hb на протяжении всего исследования (неделя 1-52)	113,44±5,379	114,925±5,579	0,0549

Популяция per-protocol

*критерий Манна-Уитни

VCD-066-2: Оценка эффективности

Средняя доза дарбэпоэтина альфа

Сроки терапии	Группа 1: VCD-066	Группа 2: Аранесп®	Значение p*
Недели 21-24	20 [10-30] мкг	20 [10-30] мкг	p=0,8165
Неделя 52	20 [10-30] мкг	19 [5-30] мкг	p=0,3058

Популяция per-protocol

*критерий Манна-Уитни

VCD-066-2: Оценка эффективности

Доля пациентов, которым потребовалось проведение гемотрансфузии

Период исследования	Группа VCD-066 (n = 98) % (n)	Группа Аранесп (n = 97) % (n)	Значение p
Недели 0-24	0	0	1,00
Неделя 25 - 52	1,02% (n=1) Язвенная болезнь, осложненная ЖКК	0	1,00

Показана эквивалентная эффективность препаратов VCD-066 и Аранесп

Популяция mITT

*двусторонний точный критерий Фишера

VCD-066-2: Оценка безопасности

Оценка безопасности на протяжении 52 недель терапии

Показатель	Группа 1: VCD-066 (n=98)	Группа 2: Аранесп (n=97)	Значение p*
Нежелательные явления 3-4 ст. тяжести, связанные с препаратом	9,2% (n=9)	9,3% (n=9)	p=0,350
Серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом	1% (n=1)	2,1% (n=2)	p=0,621
Отмена лечения вследствие развития НЯ, в т.ч. СНЯ, связанных с препаратом	1,02% (n=1)	1,03% (n=1)	p=1,000
Тромботические осложнения	4,08% (n=4)	5,16% (n=5)	p=0,747

Популяция mITT

*двусторонний точный критерий Фишера

VCD-066-2: Оценка безопасности

**Профиль НЯ/СНЯ, связанных с терапией
и наблюдавшихся у > 1% пациентов**

Показатель	Группа 1: VCD-066 (n=98)	Группа 2: Аранесп® (n=97)
Повышение артериального давления	11 (11,22%)	8,25% (n=8)
Гиперкалиемия	3 (3,06%)	5,15% (n=5)
Гипергликемия	2 (2,04%)	1,03% (n=1)

VCD-066-2: Оценка иммуногенности

Забор крови для оценки иммуногенности производился в день 1 (до введения исследуемого препарата/препарата сравнения) и далее каждые 8 недель

Оценка частоты образования CAT и NAT к дарбэпоэтину альфа

В анализ иммуногенности включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения, и у которых имелись результаты исследования на скрининге и, хотя бы на одном из последующих визитов включены 192 пациента

Исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител ни у одного из пациентов

Взаимозаменяемость биологических препаратов

Доказательство биоподобности к референтному препарату

Прогнозирование тех же результатов лечения у всех пациентов, что и при назначении референтного препарата

Перевод на биоаналогичный препарат не повлечет риски с точки зрения безопасности и эффективности

Спасибо за внимание!