

BIOCAD

Biopharmaceutical Company

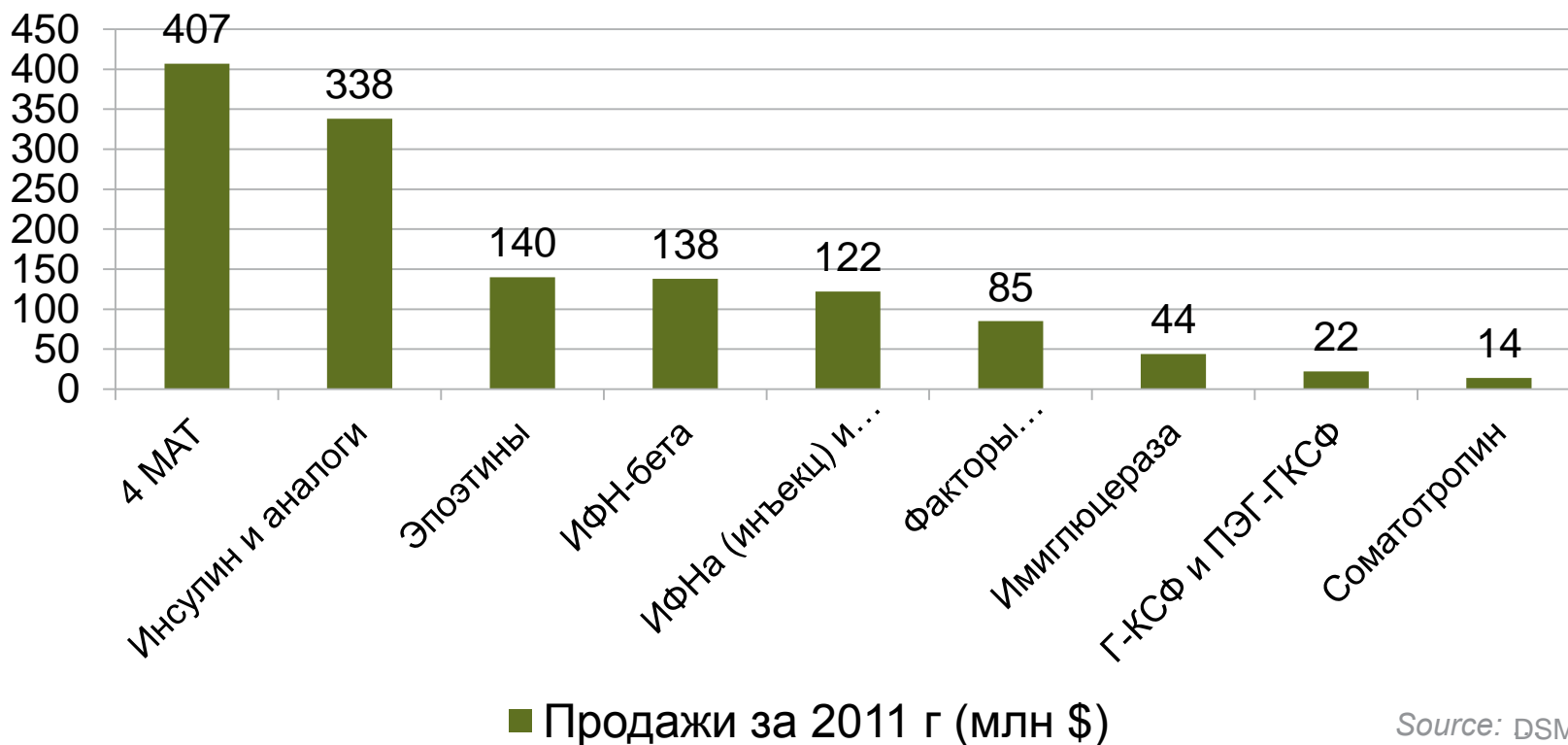
PROFESSIONALISM SCIENCE ONCOLOGY DISEASES GROWTH GYNECOLOGY UROLOGY EXPERTS
INFECTIOUS DISEASES PARTNERS RESEARCH AND DEVELOPMENT TECHNOLOGY KNOWLEDGE EXPERIENCE
STANDARDS INNOVATIONS EXPERTS RESPONSIBILITY FAITH CARING HEMATOLOGY INTUITION HEALTH LIFE
GENERATION SUCCESS **Биоаналоги: мифы и реалии** SUPPORT INVESTMENTS
COOPERATION RESPECT HEMATOLOGY AUTOIMMUNE QUALITY RESEARCH AND DEVELOPMENT FAITH
PROFESSIONALISM SCIENCE ONCOLOGY DISEASES GROWTH INFECTIOUS DISEASES PARTNERS
GYNECOLOGY UROLOGY EXPERTS RESEARCH AND DEVELOPMENT TECHNOLOGY KNOWLEDGE
EXPERIENCE STANDARDS INNOVATIONS EXPERTS INFECTIOUS DISEASES PARTNERS SCIENCE GENERATION

Современные подходы к исследованиям эквивалентности

Роман Иванов, Ph.D.

6 июня 2013 г

Рынок биологических ЛС в 2011 г: более 1.3 млрд. USD



6.5% фармрынка в целом, НО:
18% госпитальных продаж, >40% федеральных закупок,
50% программы «7 нозологий»

Доля биологических ЛС на рынке государственных закупок

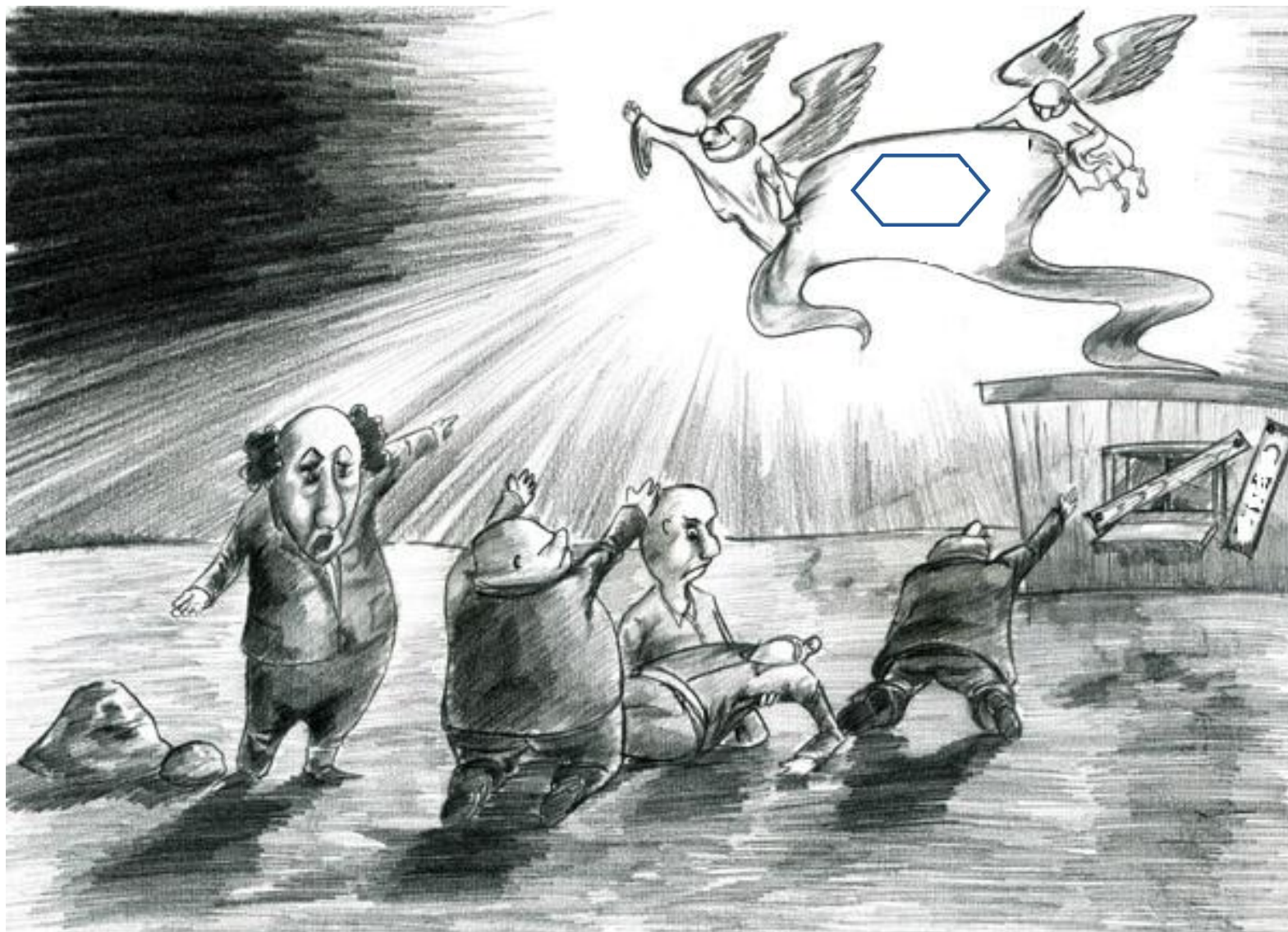
Место	МНН	Объем закупок, млн руб
2	Ритуксимаб	6 129,5
4	Фактор свертывания крови VIII	5 428,2
7	Инсулин гларгин	2 623,8
8	Интерферон бета-1а	2 596,9
9	Трастузумаб	2 467,8
12	Эпозтин альфа	2 069,6
15	Пэгинтерферон альфа-2а	1 881,2
16	Инфликсимаб	1 834,9
17	Эптаког альфа	1 822,0
18	Эноксапарин	1 805,6
21	Бевацизумаб	1 524,8
24	Интерферон бета-1b	1 398,4

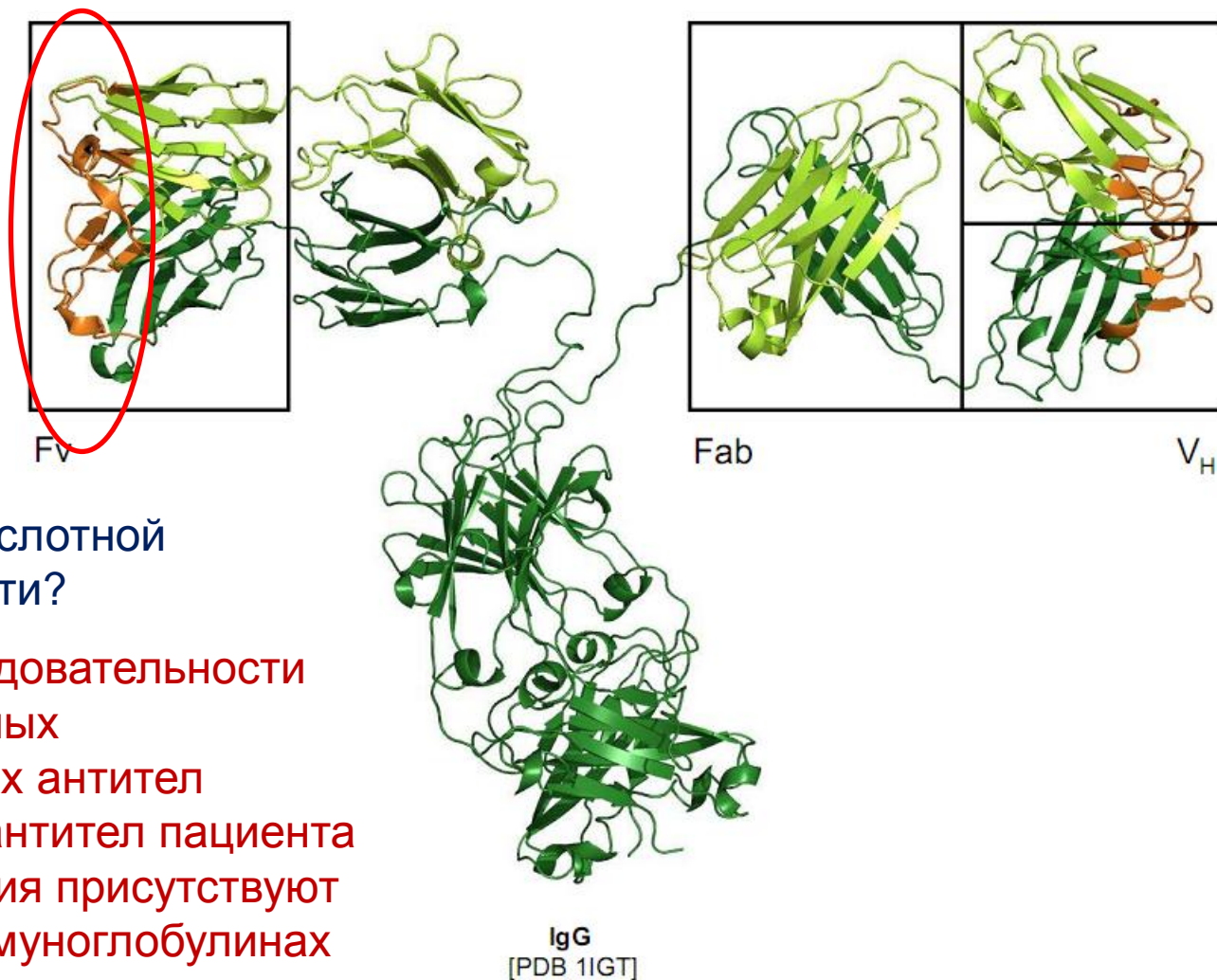
- Расчетное количество HER2+ больных раком молочной железы в России: >10.000 в год
 - Результаты исследования HERA: 1 год терапии трастузумабом обеспечивает 24% снижение риска смерти (*Goldhirsch A et al. ESMO 2012 Congress*)
 - Включение трастузумаба в протоколы адъювантной химиотерапии добавляет 1,34 г жизни и значительно улучшает ее качество, добавляя 1.54 QALY (*Liberato et al, JCO 2007*), 1.42 QALY (*Kurian AW et al. JCO 2007*), 1.70 QALY (*Garrison et al, Cancer 2007*)
 - Требуемое количество трастузумаба на 1 пациента: не менее 17 флаконов по 440 мг в год
 - Количество трастузумаба, проданного в России за 2011г:
 - ~ 30.000 флаконов по 440 мг
 - ~4.000 флаконов по 150 мг
- **каждый год более 8000 нуждающихся в трастузумабе женщин не получают его**



- Культивирование предвзятого отношения к биоаналогам среди регуляторов и медицинского сообщества
- Сенсibilизация пациентских организаций
- Проведение конкурентных клинических исследований
- Воздействие на потенциальных исследователей
- Управление жизненным циклом существующих продуктов
- Разработка биологических ЛС следующего поколения

- Биологические ЛС (и особенно биоаналоги) небезопасны для пациентов
- Биологические ЛС слишком сложны для того, чтобы их охарактеризовать
- Свойства биологических ЛС полностью определяются особенностями производства, следовательно их невозможно скопировать.
- Исследования терапевтической эквивалентности биоаналогов необходимо проводить по каждому показанию к применению в отдельности
- Взаимозаменяемость биоаналогов и оригинальных ЛС исключена





Различия аминокислотной последовательности?

- Лишь 5% последовательности гуманизированных моноклональных антител отличаются от антител пациента
- ... те же различия присутствуют в донорских иммуноглобулинах

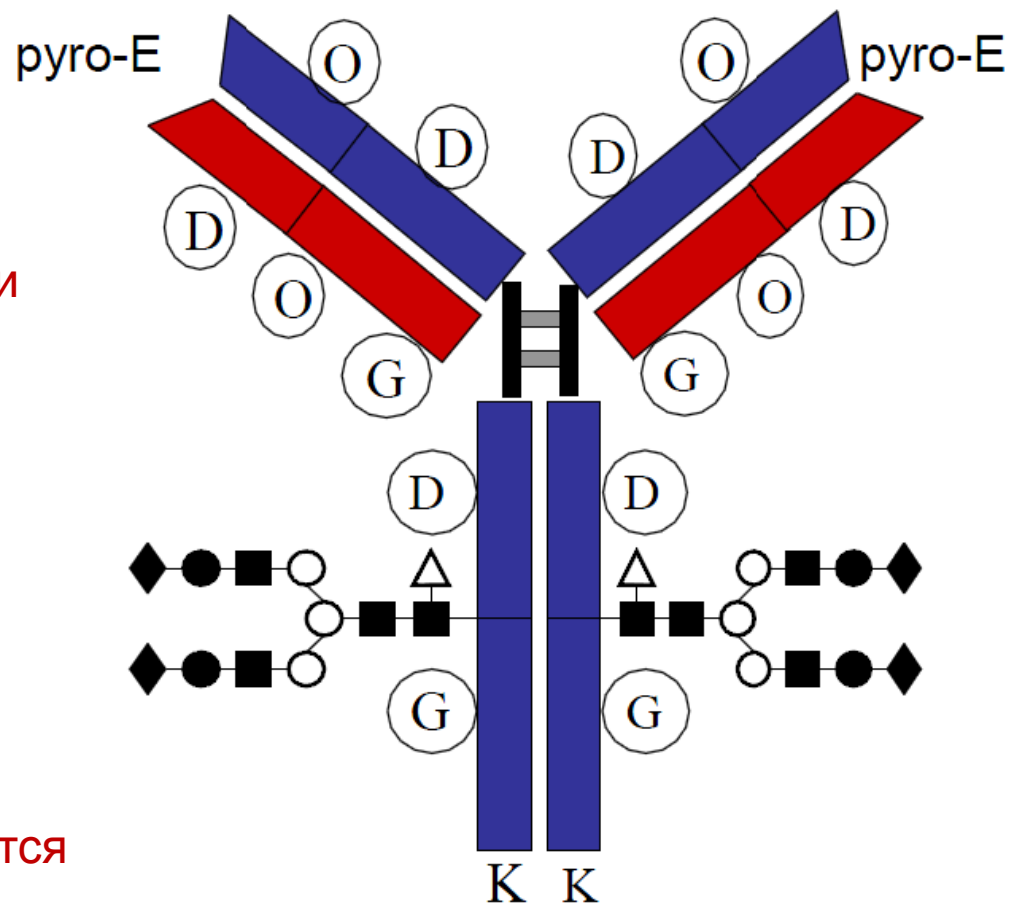


Различия посттрансляционных модификаций молекулы антитела?

- Большинство, если не все эти варианты присутствуют в организме

Различные профили гликолизирования в связи с производством в клетках животных?

- В большинстве случаев различия минимальны
- Ксеногенные антитела вводятся пациентам регулярно на протяжении десятилетий (пассивная иммунизация)



- Структура белка
- Посттрансляционные модификации
- Чистота / профиль примесей
- Функциональные характеристики

- Аминокислотный состав
- Пептидное картирование легкой и тяжелой цепей с использованием масс-спектрометрии
- Определение С- и N-концевых аминокислотных последовательностей
- Определение молекулярной массы методом электрофореза в редуцирующих условиях
- Определение молекулярной массы методом ОФ-ВЭЖХ
- Изоэлектрофокусирование (pI)
- Определение сульфгидрильных групп и дисульфидных мостиков
- Спектры кругового дихроизма (КД)
- Спектры флуоресценции

- Изучение соотношения различных олигосахаров
- Исследование качественного и количественного состава моносахаров в углеводных остатках гликопротеина

- Продукт-специфичные примеси
 - Профиль изоформ методом капиллярного электрофореза
 - Профиль изоформ методом электрофореза в редуцирующих условиях
 - Профиль изоформ методом Western blot
 - Профиль изоформ методом ОФ-ВЭЖХ
 - Агрегаты
 - Деамидированные формы
 - Окисленные формы
- Исследования стабильности
- Профиль примесей в исследованиях деградации в стресс-условиях

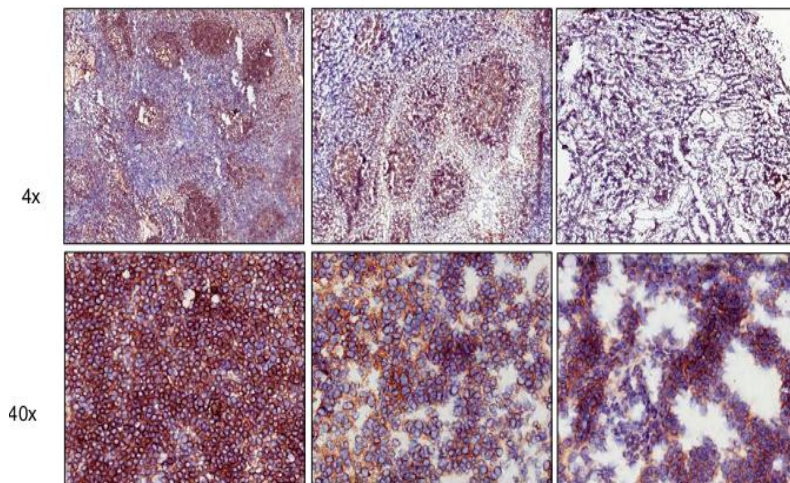
- Процесс-специфичные примеси
 - Эндотоксины
 - Остаточный белок А
 - Остаточные белки штамма-продуцента
 - Остаточная ДНК штамма-продуцента
 - Потенциальная контаминация вирусами

Связывание с очищенным антигеном
(константы связывания и диссоциации)

- Связывание с панелью Fc-рецепторов
- Комплемент-зависимая цитотоксичность
- Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
- Индукция апоптоза
- Кросс-реактивность к различным тканям

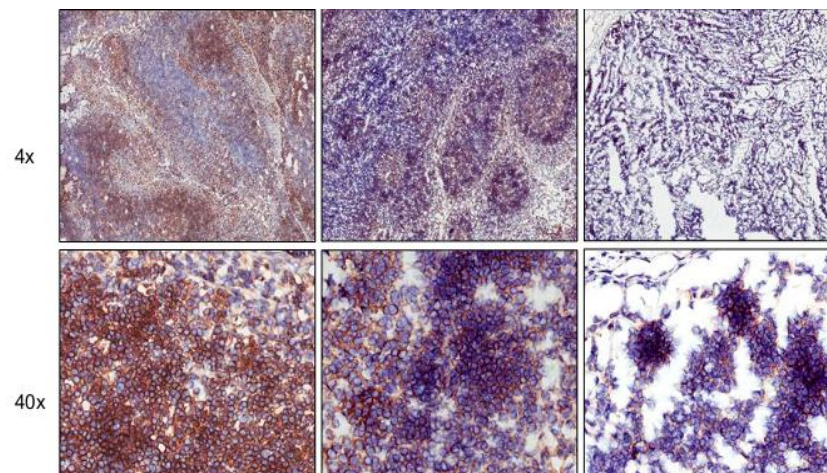
VCD-020

Миндалина Селезенка Лимфоузел



Мабтера

Миндалина Селезенка Лимфоузел



- ИГХ исследование различных тканей человека, предварительно обработанных VCD-020 или Мабтерой: специфическое окрашивание в области фолликулов различных лимфоидных тканей, в том числе миндалин, селезенки, лимфатического узла.
- Не выявлено реактивности в отношении тканей кожи и скелетных мышц, легких, мочевого пузыря, простаты, яичников, семенников, шейки матки, фаллопиевых труб, молочных желез, щитовидной железы, сердца, тонкого кишечника, печени, прямой кишки, поджелудочной железы.

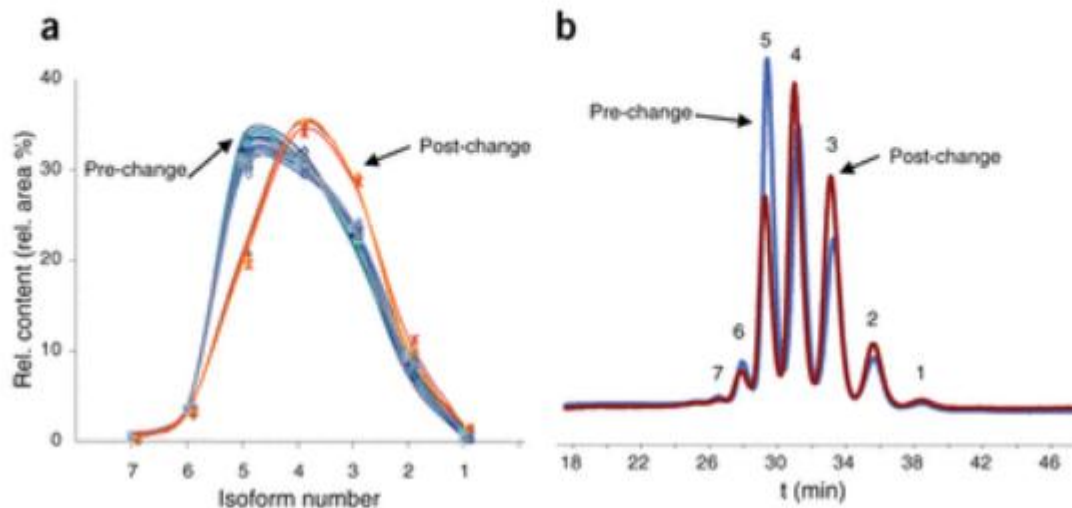
- Доказанная эквивалентность:
 - Идентичная аминокислотная последовательность
 - Эквивалентность структур более высокого порядка
 - Эквивалентные посттрансляционные модификации
 - Эквивалентная биологическая активность
 - Эквивалентные функциональные характеристики

Почему эти молекулы должны по-разному вести себя в организме???

... могут быть какие-то другие различия (которые не выявляются существующими методами), вызванные отличиями в процессе производства биоаналога...

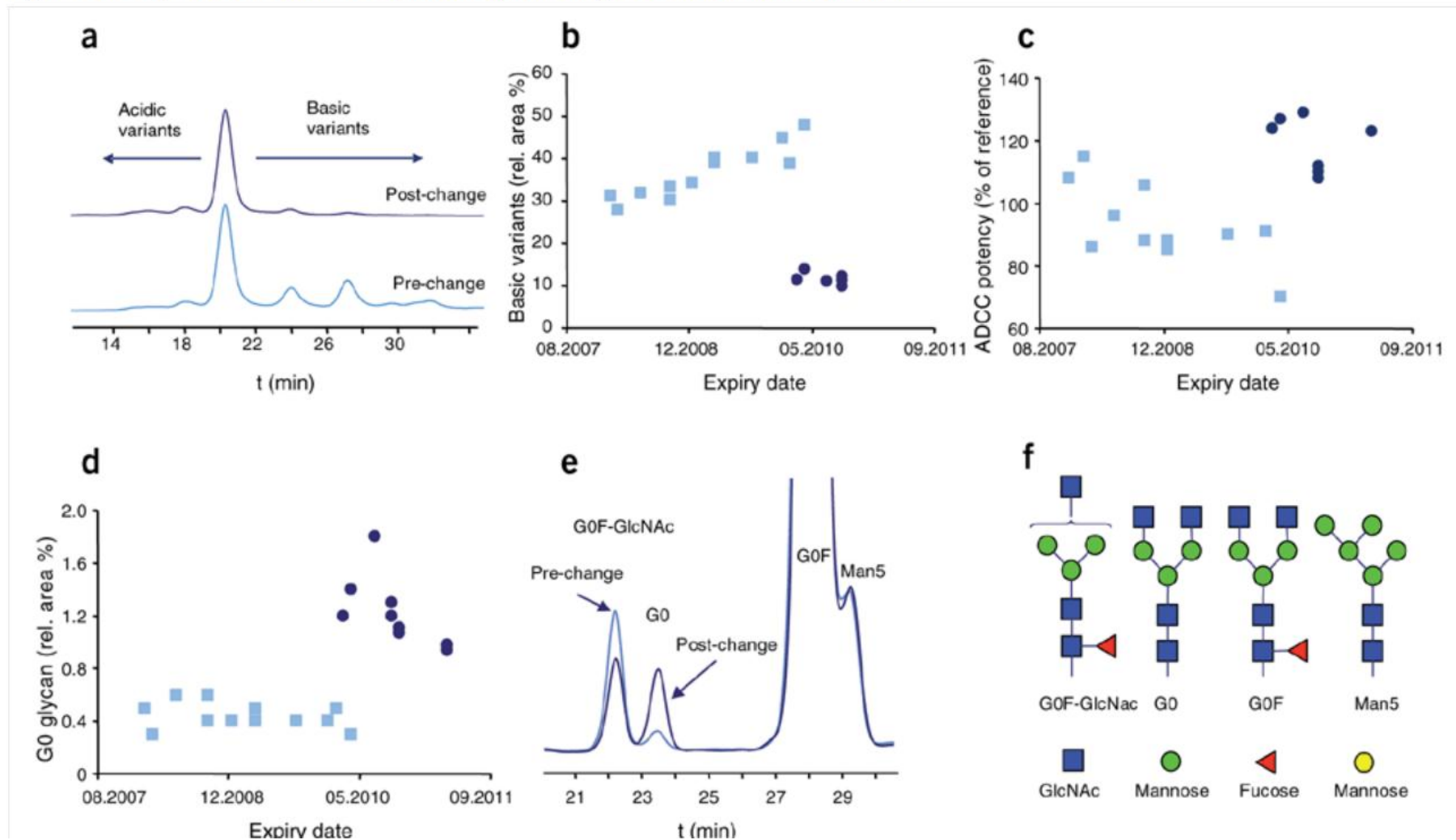
**Технология производства оригинального препарата
меняется во время его обращения на рынке ... и также
меняются и его свойства!**

Figure 1: Comparison of the pre- and post-change Aranesp batches measured by capillary zone electrophoresis.



Schiestl et al. Nature Biotechnology 29, 310–312 (2011)

Figure 2: Comparison of the different pre- and post-change batches of Rituxan/Mabthera.



- После изменения технологии оригинальное ЛС отличается от ранее одобренного препарата больше, чем от биоаналога!
- Эти значительные изменения структурных и функциональных характеристик неизбежно должны были сказаться и на «скрытых» свойствах молекулы
- Эти изменения технологии производства были одобрены без проведения клинических исследований **и не вызвали никаких нареканий с точки зрения безопасности препарата**

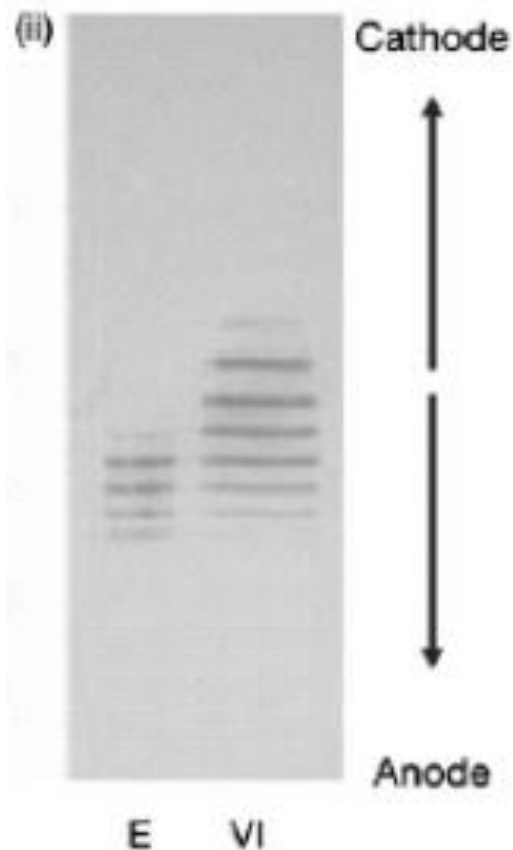
Почему в случае биоаналога должно быть иначе?

- Даже в отсутствие изменений в технологии одна серия оригинального биологического ЛС отличается от другой
- Цель разработки биоаналога – создать препарат с тем же диапазоном вариабельности критических показателей качества

Невозможно создать точную копию биологического ЛС...

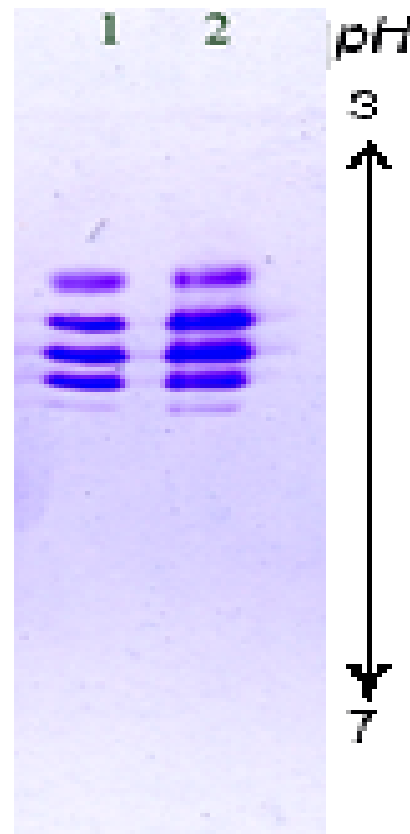
... НО ...

Возможно создать воспроизведенный биологический препарат с тем же диапазоном вариабельности, что и оригинальный



Индийский препарат ЭПОа в сравнении с оригинальным препаратом

Schellekens H, Eur J Hosp Pharm Pract 2004; 3:43-7



Биоаналог ЭПОа (BIOCAD) в сравнении с оригинальным препаратом

Собственные данные

- Доклинические исследования фармакокинетики
- Доклинические исследования фармакодинамики
- Токсикологические исследования
- Исследования иммунотоксичности

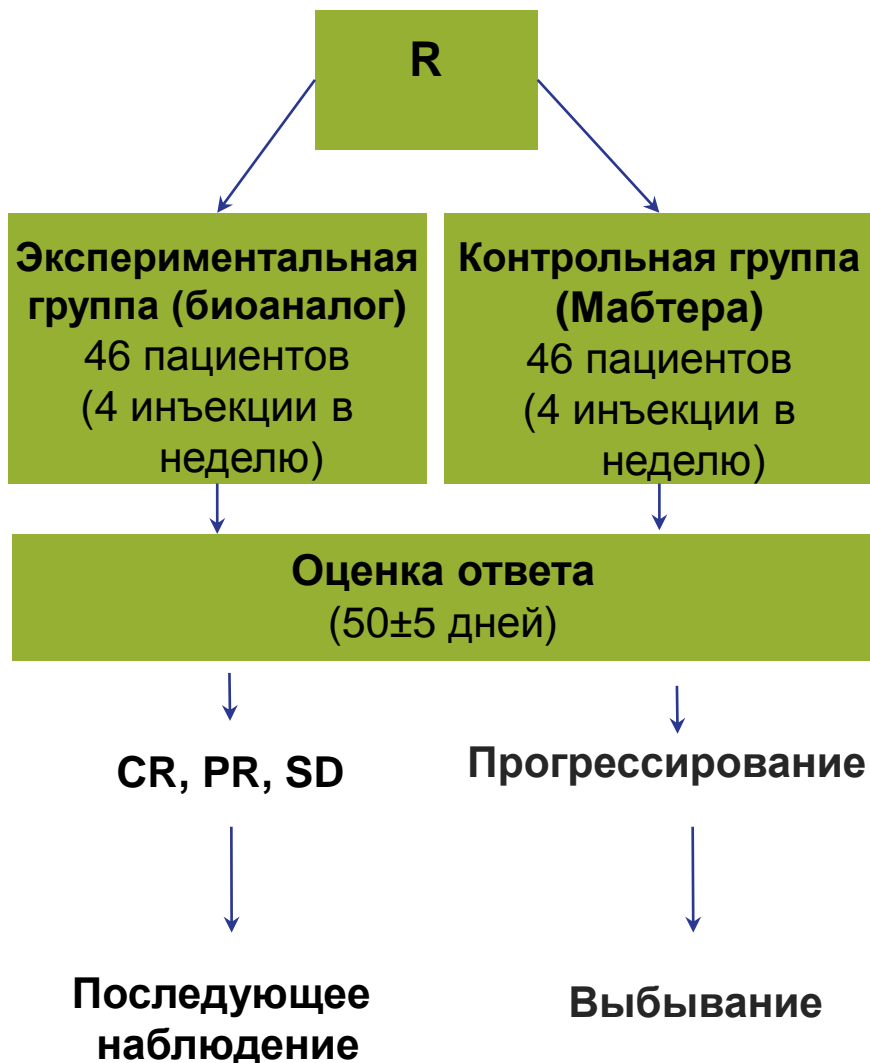
Требуется использование релевантных видов животных

- Сравнительные исследования фармакокинетики и фармакодинамики имеют решающее значение

- Доказанная эквивалентность структуры
- Доказанная эквивалентность функциональных характеристик
- Эквивалентные показатели безопасности в исследованиях на релевантных видах животных
- Доказанная эквивалентность фармакокинетики (на релевантных видах животных и у людей)
- Доказанная эквивалентность фармакодинамики (при наличии соответствующих маркеров)

**Почему эти молекулы должны иметь
различный терапевтический эффект???**

- Проведение исследований на наиболее чувствительной популяции пациентов
- Использование суррогатных конечных точек (демонстрация эквивалентности эффектов, а не эффективности как таковой)



Первичная конечная точка эффективности:

- Оценка ответа на день 50±5

Конечные точки исследования безопасности:

- Частота НЯ/СНЯ
- Иммуногенность биоаналога и оригинального препарата

Конечные точки в наблюдательном периоде:

- TTP
- PFS
- OS

... с таким небольшим числом пациентов в регистрационном исследовании невозможно в полной мере охарактеризовать профиль безопасности...

- **Ни в одном клиническом исследовании не было показано различий профиля безопасности между оригинальным препаратом и надлежащим образом охарактеризованным биоаналогом**
- **Даже огромные регистрационные клинические исследования не всегда могут выявить серьезные проблемы с безопасностью:**
 - **Натализумаб: временный отзыв с рынка ввиду неожиданных случаев PML**
 - **Пегинесатид: отозван с рынка спустя несколько месяцев после регистрации ввиду серьезных аллергических реакций, не выявленных в регистрационных клинических исследованиях**

Фармаконадзор в пострегистрационном периоде должен быть основным средством подтверждения безопасности биоаналога

... биоаналог может вызывать образование антител, что приводит к потере эффективности как биоаналога, так и оригинального препарата...

- **В процессе разработки биоаналога проводится детальное изучение его иммуногенности:**
 - **Скрининговое исследование на связывающие антитела**
 - **Подтверждающее исследование на связывающие антитела**
 - **Исследование титра нейтрализующих антител**
- **При введении биоаналогов в комбинации с цитостатиками или иммунодепрессантами индукция клинически значимого иммунного ответа на биопрепарат крайне маловероятна**

В случае биологических ЛС, предназначенных для хронического применения у иммунокомпетентных пациентов, исследования иммуногенности безусловно важны

- Доказанная эквивалентность структуры
- Доказанная эквивалентность функциональных характеристик
- Эквивалентные показатели безопасности в исследованиях на релевантных видах животных
- Доказанная эквивалентность фармакокинетики (на релевантных видах животных и у людей)
- Доказанная эквивалентность фармакодинамики (при наличии соответствующих маркеров)
- Доказанная эквивалентность эффективности
- Отсутствие неожиданных побочных эффектов
- Эквивалентная иммуногенность

Почему эти молекулы не могут быть взаимозаменяемы???

- **США:** вопросы взаимозаменяемости отнесены к компетенции отдельных штатов.
- 16 марта 2013 г **Вирджиния** стала первым штатом, принявшим закон, регулирующий обращение биоаналогов
§ 54.1-3408.04. Dispensing of interchangeable biosimilars permitted. A. A pharmacist may dispense a biosimilar that has been licensed by the U.S. Food and Drug Administration as interchangeable with the prescribed product...
- 29 марта 2013 г в **Северной Дакоте** принят закон, регламентирующий замещение оригинальных препаратов биоаналогами:
SENATE BILL NO. 2190. A pharmacy may substitute a prescription biosimilar product for a prescribed product if the biosimilar product has been determined by the United States food and drug administration to be interchangeable with the prescribed product for the specified indications

- 8 апреля 2013 г в штате **Мэриленд** отвергнут законопроект, требовавший «нецелесообразные меры» по извещению врачей и регистрации случаев замены оригинальных препаратов биоаналогами на уровне аптек. Аналогичные законопроекты были отвергнуты в штатах **Аризона, Невада, Миссисипи и Вашингтон**.
- Май 2013 г: **Колорадо, Флорида, Индиана и Иллинойс** отвергли законопроекты, ограничивающие замену оригинальных биологических препаратов на биоаналоги.

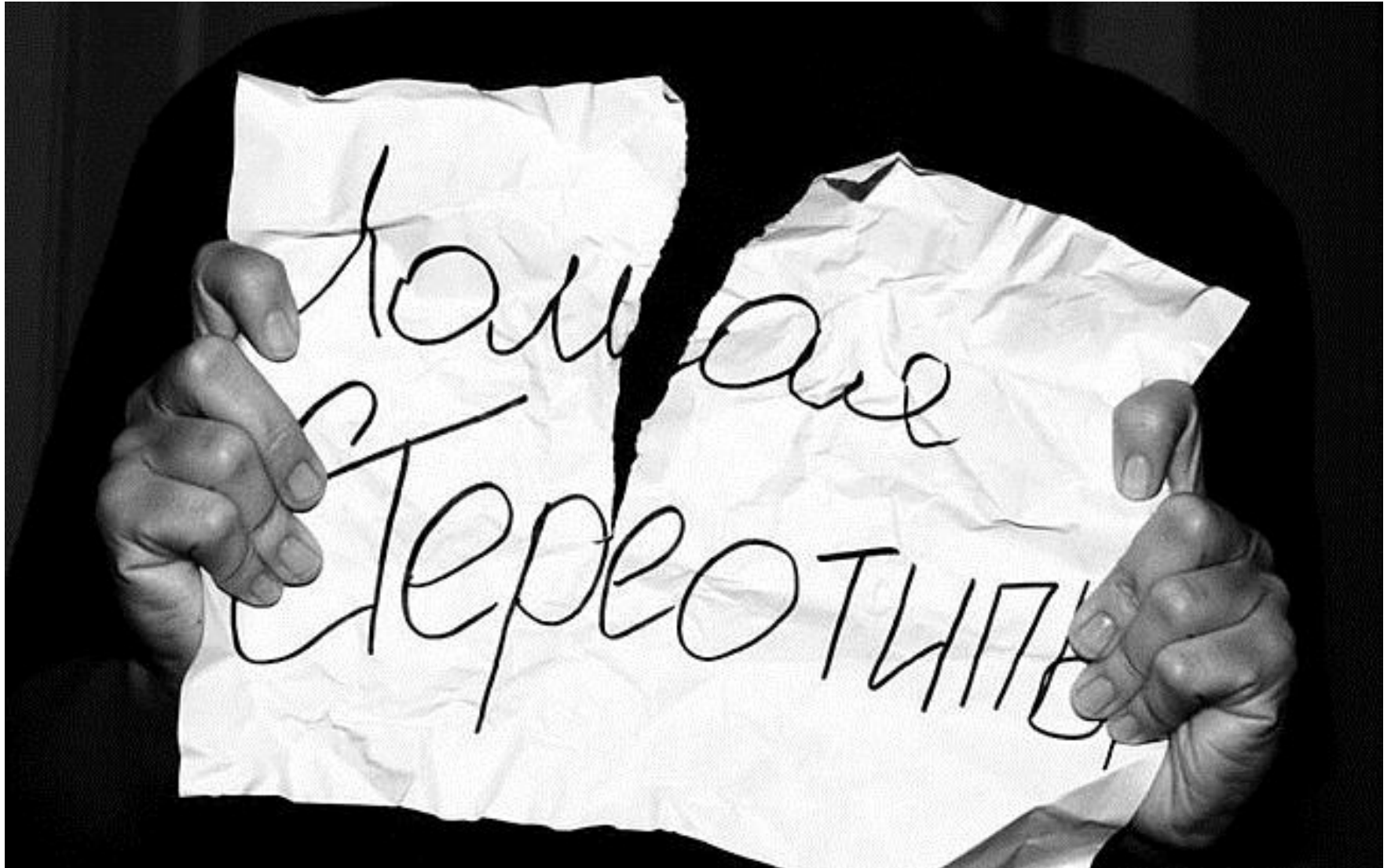
В этих штатах нет никаких ограничений на взаимозаменяемость биоаналогов и оригинальных ЛС

- Тот же белок (полностью эквивалентный оригинальному)
- Тот же механизм действия

Почему доказательство эквивалентной эффективности и безопасности не может быть распространено на другие показания???

Хельсинкская декларация:

Медицинские исследования на людях могут проводиться только в том случае, если значимость их целей оправдывает риски и дополнительную нагрузку, которую они представляют для пациентов



- Подробные продукт-специфичные рекомендации по объему исследований биоаналогов
- Подход к сравнительным исследованиям биоаналогов, основанный на рекомендациях ВОЗ и ЕМА
- Жесткие требования к системе фармаконадзора
- GMP инспекторат

+ Правоприменение...

- Взаимозаменяемость надлежащим образом охарактеризованных биоаналогов
- Экстраполяция данных на другие показания к применению

Надлежащее регулирование обращения биоаналогов должно способствовать развитию конкурентоспособных отечественных биотехнологических компаний и появлению безопасных, эффективных и доступных биологических ЛС