

Клинические исследования биоаналогов: вектор на сравнительную оценку фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Обоснование границ признания биоаналогичности

ГАВРИШИНА ЕЛЕНА ВАЛЕРИЕВНА
ПРИГЛАШЕННЫЙ ДОКЛАДЧИК

Нормативная и методическая база

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ в действующей редакции

Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза

Руководство EMA, Similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev. 1 (2014)

Руководство по экспертизе лекарственных средств, тома I–IV, 2013–2014

Directive 2001/83/EC (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

Определения

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)

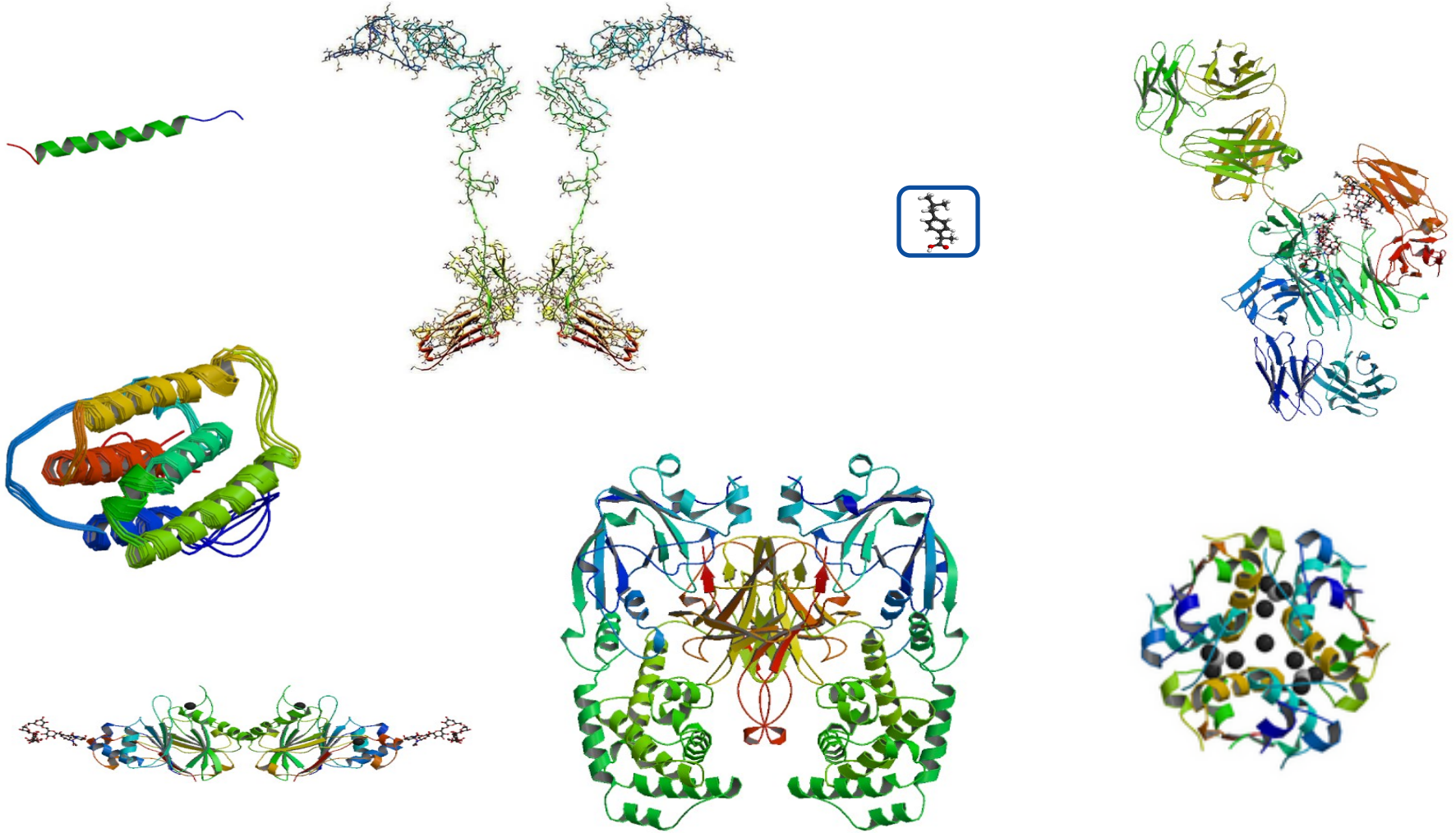
- **Биоаналог** — биологический ЛП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения
 - Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ в действующей редакции
- **Биоаналог** — биологический ЛП, содержащий версию (аналог) активной фармацевтической субстанции зарегистрированного в Союзе оригинального (референтного) ЛП. С помощью всесторонних исследований сопоставимости необходимо подтвердить отсутствие **клинически значимых отличий** от референтного ЛП по показателям качества, биологической активности, безопасности и эффективности
 - Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза
 - Руководство ЕМА, CHMP/437/04 Rev. 1 (2014)

Принципы разработки

- Сравнительность
 - с инноватором
- Ортогональность
 - исследования, основанные на различных принципах
- Последовательность
 - качество
 - доклиника
 - клиника
- Чем сложнее строение, тем больше исследований
- Объем исследований на каждом этапе зависит от степени биоаналогичности, подтвержденной на предыдущих этапах



Важность изучения ФК-/ФД-свойств биоаналогов



DrugBank

Место в разработке

- Сравнительные клинические ФК-/ФД-исследования биоаналогов — фундаментальный компонент подтверждения биоаналогичности
- ФК-/ФД-профили биоаналогов невозможно спрогнозировать, опираясь только на данные биологических испытаний и доклинических исследований
- Необходимо изучить и ФК-свойства, и ФД-параметры
 - Если действующее вещество поддается количественному определению
 - Если известны ФД-маркеры

Причина важности установления ФК-/ФД-профилей

- Существенные ФК-/ФД-различия между потенциальным биоаналогом и референтным ЛП свидетельствуют о биоНЕаналогичности
- Обнаруженные различия свидетельствуют о недопонимании разработчиком зависимости между
 - технологическими характеристиками процесса производства,
 - свойствами потенциального биоаналога, изученными на предыдущих этапах разработки,
 - клиническими характеристиками потенциального биоаналога
- Эти сведения позволяют избежать проведения дополнительных клинических исследований безопасности и эффективности по клиническим конечным точкам и выхода на рынок субоптимального ЛП
- Вносят вклад в экстраполяцию данных разработки на неизученные показания к применению

Смысл исследований

- В ФД-исследованиях определяют рецептор-опосредованное влияние ЛП на организм человека
 - Токсичность — также разновидность влияния ЛП на организм, однако ее не рассматривают в ФД-исследованиях
- В ФК-исследованиях определяют влияние организма на ЛП
 - Но! иммуногенность подлежит самостоятельному изучению, ее не относят к ФК-исследованиям, хотя она и характеризует влияние организма на ЛП

Аналитическое сопровождение

- Методики связывания лиганда
- Требуют несколько других подходов к их валидации
 - Отсутствует предварительное выделение анализируемого вещества
 - Косвенное определение анализируемого вещества
 - Бóльшая вариабельность
- Правила отчетности те же, что и для хроматографических/спектрометрических методов
- Валидационный и аналитический отчет являются неотъемлемой составной частью отчета о клиническом исследовании

ФК-исследования

Важный аспект исследования	Варианты
Дизайн	параллельный, перекрестный, репликативный
Исследуемая популяция	здоровые добровольцы, целевая популяция
Размер выборки	в зависимости от вариабельности и дополнительных целей
Доза	одна, определение зависимости «доза–эффект»
Конечные точки	первичные (AUC, C), вторичные ($t_{1/2}$, k_{el} , $V_{d,ss}$)
Границы признания биоаналогичности	80–125 %, другой интервал
Время отбора образцов	в зависимости от ФК-профиля референтного ЛП
Анализ биообразцов	Методики связывания лиганда
Дополнительные цели	ФД, иммуногенность, безопасность/переносимость

ФД-исследования

Важный аспект исследования	Варианты
Дизайн	параллельный, перекрестный, репликативный
Исследуемая популяция	здоровые добровольцы, целевая популяция
Размер выборки	в зависимости от вариабельности и дополнительных целей
Доза	одна, определение зависимости «доза–эффект»
Конечные точки	первичные (AUEC, $E_{\max}$)
Границы признания биоаналогичности	80–125 %, другой интервал (при достаточном научном обосновании)
Время отбора образцов	в зависимости от ФД-профиля референтного ЛП
Анализ биообразцов	Специфично для анализируемого параметра
Дополнительные цели	ФК, иммуногенность, безопасность/ переносимость

ФД-маркеры для ФК-/ФД-исследования

Группа ЛП	ФД-маркеры	Кратность	Популяция	Дизайн
Соматропин	- ИФР-1 - ИФРСБ-3	1-кратно	Здоровые добровольцы с угнетением продукции эндогенного гормона роста, путем введения аналогов соматостатина	Перекрестный
Интерферон альфа	- белок МхА (Muxovirus resistance protein 1) - β2-микроглобулин - неоптерин - 2`-5`-ОАС	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Интерферон бета	-белок МхА - неоптерин -2`-5`-ОАС -интерлейкин-10 -ФНО-подобный лиганд, индуцирующий апоптоз	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Низкомолекулярные гепарины	Анти-Ха Анти-IIa и их соотношение ИПТФ	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Г-КСФ	Абсолютное число нейтрофилов CD34+ (вторичная конечная точка)	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Фолликулостимулирующий гормон	Изучается только ФК, изучение ФД является частью исследований III фазы	1-кратно	Здоровые добровольцы с фармакологическим угнетением продукции эндогенного ФСГ	Перекрестный
Эритропоэтины	Число ретикулоцитов и содержание гемоглобина	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный Параллельный
Инсулины	Гиперинсулинемическое эугликемическое клэмп-исследование	1-кратно	Здоровые добровольцы с нормальной массой тела или пациенты с СД1	Перекрестный
Моноклональные антитела	В зависимости от типа моноклоноального антитела	1-кратно и/или	Здоровые добровольцы или пациенты	Перекрестный или

ФК-/ФД-исследования

Подходы к выбору границ признания биоаналогичности

- Аналогичны исследованиям биоэквивалентности небиологических ЛП
 - Универсальный критерий* для исследований сравнительной биодоступности/биоактивности
 - 80–125%
 - Гибкий подход с возможностью изменения границ признания сопоставимой биодоступности
 - Оценка вариабельности R–R
 - Сравнительно высокая вариабельность

**one-size-fits-all criterion – универсальный критерий*

Руководство по экспертизе лекарственных средств, Том IV, Москва 2014

Клинические исследования эффективности

(подтверждающие исследования)

Группа ЛП	Нозология/популяция
Соматропин	Дети препубертатного возраста с дефицитом гормона роста, ранее не получавшие лечение соматропином
Интерферон альфа	Пациенты с ХГС, ранее не получавшие лечение
Интерферон бета	Рецидивирующий РС
Низкомолекулярные гепарины	Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство с высоким риском ВТЭ (эндопротезирование коленного/тазобедренного сустава)
Г-КСФ	Профилактика тяжелой нейтропении после химиотерапии опухолей у однородной группы пациентов (например, по виду опухоли, по виду проводимой химиотерапии)
Фолликулостимулирующий гормон	Индукция множественного созревания фолликулов у пациенток в рамках вспомогательных репродуктивных технологий
Эритропоэтины	Пациенты с анемией на фоне ХПН Пациенты с анемией на фоне солидных опухолей
Инсулины	СД, требующий инсулинотерапии
Моноклональные антитела	В зависимости от типа моноклонального антитела

Подтверждающие исследования

Подходы к выбору границ сопоставимости: этапность

- Полное описание/понимание профиля активного контроля в лечении целевой популяции
- **Выбор наилучшей клинической модели**
- **Выбор первичной конечной точки эффективности и границ сопоставимости проводится на основе этой конечной точки эффективности**
- Выбор статистической цели исследования, т.е. «эквивалентности» или «не меньшей эффективности», формулировка статистических гипотез
- Определение соответствующего размера выборки на основе этих параметров
- Интерпретация данных

Mark P. Fletcher Biosimilars clinical development program: Confirmatory clinical trials: A virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches Biologicals 39 (2011) 270-277

Подтверждающие исследования

Подходы к выбору границ

- Для определения границ признания биоаналогичности:
 - обзор имеющихся данных по эффективности препарата сравнения в целевой популяции пациентов в соответствии с выбранными конечными точками
 - ФК/ФД-данные о зависимости «доза–эффект»
 - например, время до достижения максимального эффекта в диапазоне дозирования
 - данные об эффективности в сравнении с плацебо или другой активной терапией
 - сведения о безопасности
 - данные по иммуногенности ЛП сравнения, характер и последствия иммунного ответа на ЛП
 - данные о влиянии других средств со схожим механизмом действия на выбранные параметры эффективности

Mark P. Fletcher Biosimilars clinical development program: Confirmatory clinical trials: A virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches Biologicals 39 (2011) 270-277

Подтверждающие исследования

Подходы к выбору границ

- Согласно руководству ICH E10 со статистической точки зрения границу эквивалентности/НМЭ (М) следует выбирать, чтобы выполнить, по меньшей мере, следующие два критерия:
 - возможность утверждать, что исследуемая терапия не уступает активному контролю и превосходит плацебо (хотя плацебо и не рассматривается в исследовании с активным контролем)
 - граница НМЭ/эквивалентности должна быть консервативна, то есть должны быть учтена ретроспективная вариабельность

Типичные ошибки и затруднения

- Дизайн в большинстве случаев, как для классического исследования БЭ
- Выбор нозологии в клиническом исследовании эффективности
- Изучение ФК/ФД зависимости только при одном пути введения
 - при наличии 2 и более путей введения в проекте инструкции
- Отсутствие запланированных самостоятельных исследований эффективности при различных показаниях (особенно для МАТ)
- Отсутствие изучения иммуногенности
- Подтверждение превосходства биоаналога над оригинальным ЛП
- Выбор препарата сравнения

Альтернативный подход

Draft Guidance on Enoxaparin Sodium

This draft guidance, once finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the Office of Generic Drugs.

Active ingredient: Enoxaparin Sodium

Form/Route: Injectable/Subcutaneous

The reference product is a parenteral solution. If the test product meets the following five criteria for demonstrating active ingredient sameness, and is qualitatively (Q1) and quantitatively (Q2) the same as the reference product, the waiver request for *in vivo* BE study requirements for all strengths may be granted based on 21 CFR 320.22(b)(1).

The five criteria for demonstrating active ingredient sameness of the test and reference products are:

1. Equivalence of physicochemical properties
2. Equivalence of heparin source material and mode of depolymerization
3. Equivalence in disaccharide building blocks, fragment mapping, and sequence of oligosaccharide species
4. Equivalence in biological and biochemical assays
5. Equivalence of *in vivo* pharmacodynamic (PD) profile

- Высокая вариабельность ФК-/ФД-показателей и параметров эффективности и безопасности
- ФК-/ФД-исследования:
 - универсальный критерий 80–125% или
 - более гибкий подход с возможностью изменения границ признания сопоставимой биодоступности на основании оценки вариабельности R–R
- Подтверждающие исследования:
 - Определение границы биоаналогичности сочетает строгие теоретические обоснования и клинические суждения
 - граница биоаналогичности не может быть больше, чем ожидаемый полный эффект активного контроля в исследовании НМЭ/эквивалентности
 - граница биоаналогичности должна быть консервативна, то есть должны быть учтена ретроспективная вариабельность

Таким образом

- Исследования ФК/ФД являются неотъемлемой частью подтверждения биоаналогичности, основанном на доказательстве того, что клинически значимые различия между потенциальным биоаналогом и соответствующим ему оригинальным лекарственным препаратом отсутствуют
- Эти исследования служат источником данных, позволяющих определить степень аналогичности экспозиции и функциональных характеристик биоаналога и оригинального лекарственного препарата
- Служат основой для дальнейших подтверждающих исследований