



Современные подходы к программе клинических исследований биосимиляров

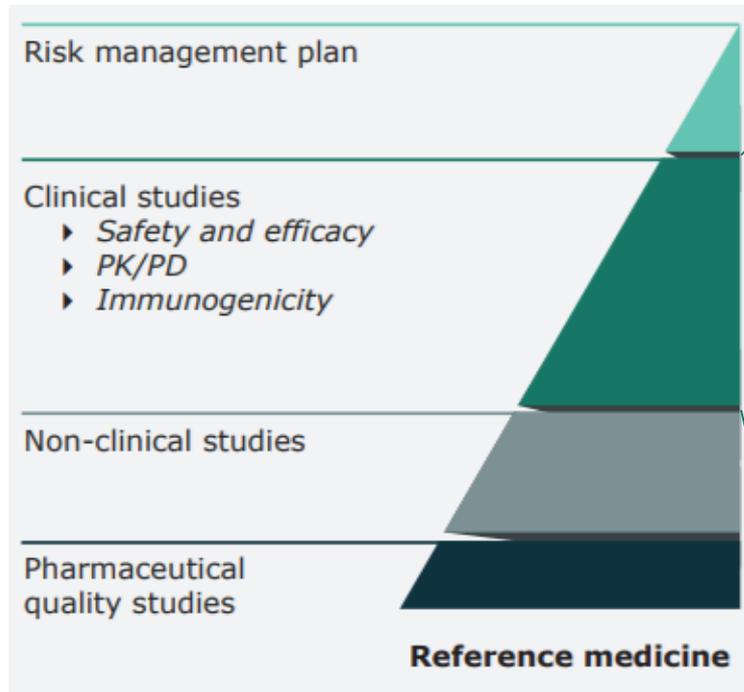
Роман ДРАЙ

К.М.Н.

Директор департамента
клинических исследований
ГК ГЕРОФАРМ



Разработка оригинального ЛП



I фаза

Изучение фармакологических свойств у человека

- Оценка переносимости, в т.ч. исследования переносимости различных доз;
- Оценка метаболизма и лекарственных взаимодействий: ФК/ФД, в т.ч. ФК/ФД при однократном/многократном введении;
- Оценка активности.

II фаза

Поисковые терапевтические

- Поисковое применение по целевому показанию;
- Подбор дозы для последующих исследований;
- Получение исходных данных для подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований.

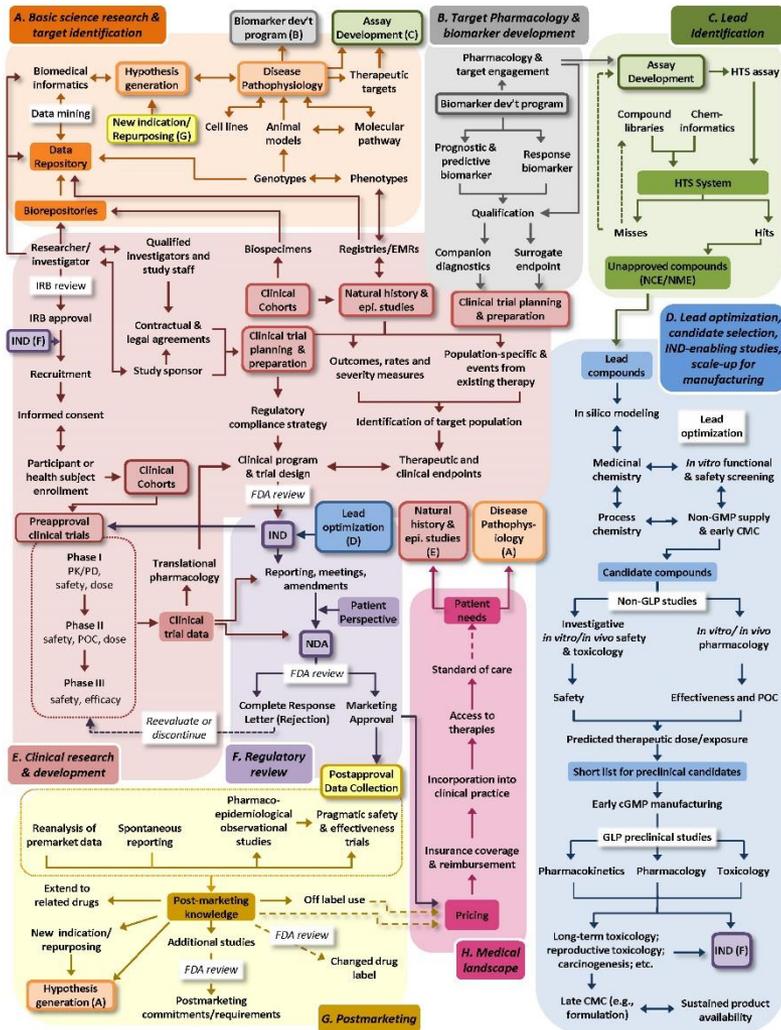
III фаза

Подтверждающие терапевтические

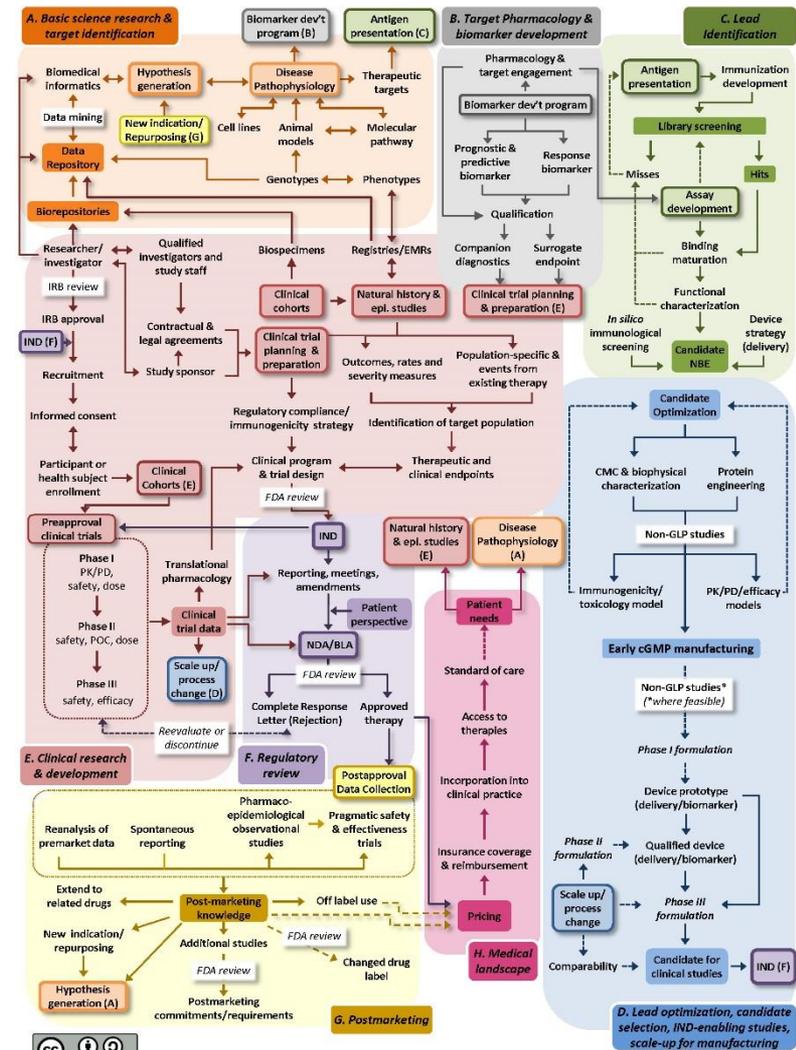
- Подтверждение/доказательство эффективности;
- Установление профиля безопасности;
- Получение необходимых данных для оценки отношения пользы к риску в целях обоснования регистрации;
- Установление зависимости доза-эффект.

Разработка оригинального препарата

Small Molecule 4D Map



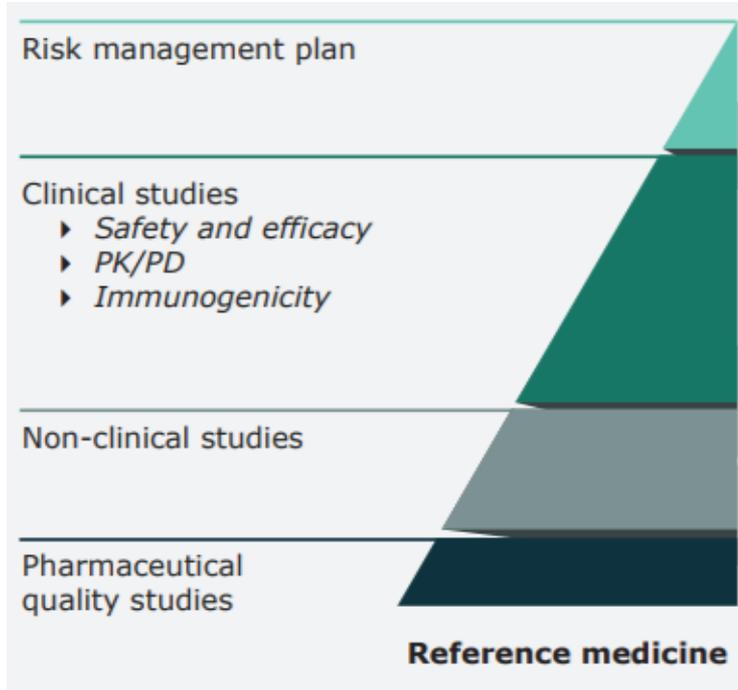
Biologics 4D Map



Разработка оригинального препарата



Разработка ВЛП



Dose finding and demonstration of the mechanism of action are **not required**

Концепция ВЛП

Если **одинаковые** действующие вещества **одинаково** попадают к месту своего действия, то и действовать они будут **одинаково**

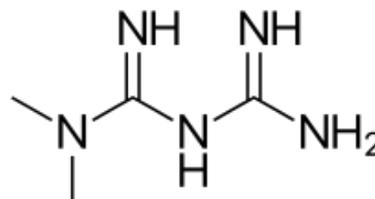
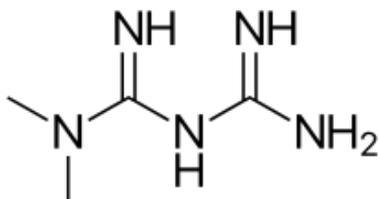


Одинаковое действующее вещество = одинаковое фармакологическое действие

Глюкофаж, 1 000 мг

Генерик, 1 000 мг

Структура



N,N-Диметилимиддикарбоимиддиамид N,N-Диметилимиддикарбоимиддиамид

Фарм. действие

Гипогликемическое.

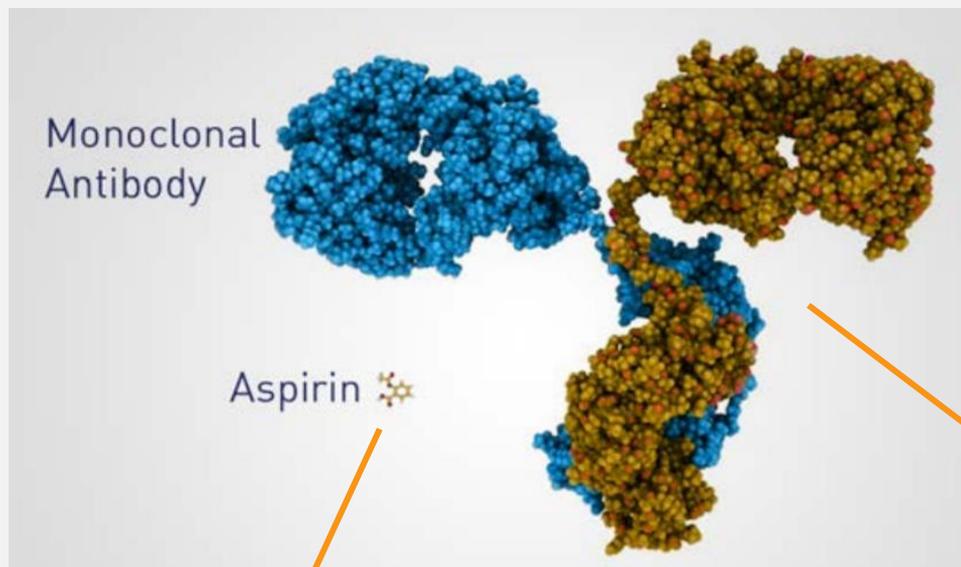
Понижает концентрацию глюкозы в крови и уровень гликозилированного гемоглобина, повышает толерантность к глюкозе. Уменьшает интестинальную абсорбцию глюкозы, ее продукцию в печени, потенцирует чувствительность к инсулину периферических тканей.

Подтверждение

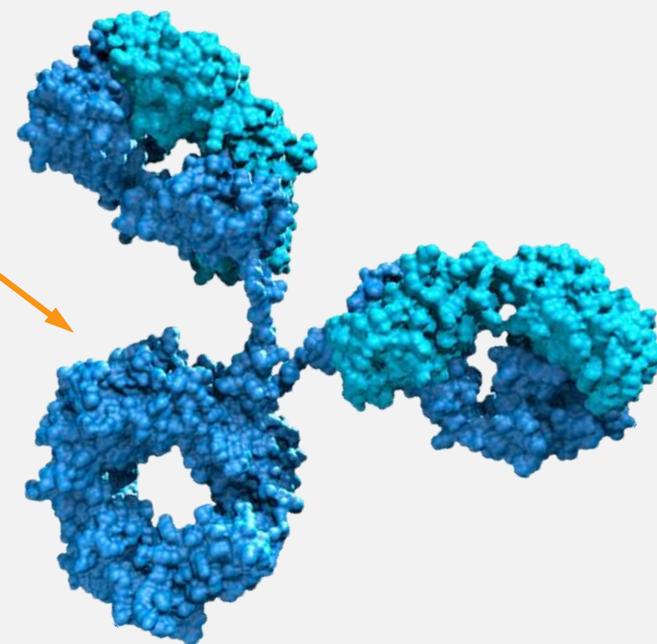
Полный спектр КИ

**Эквивалентная
биодоступность**

Есть одна проблема



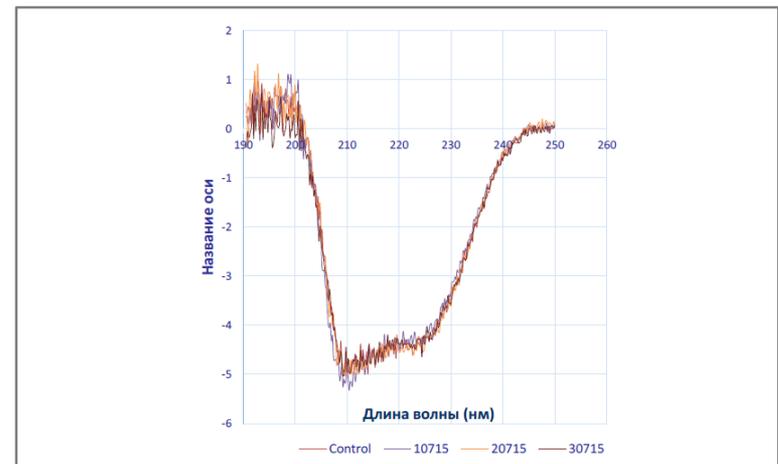
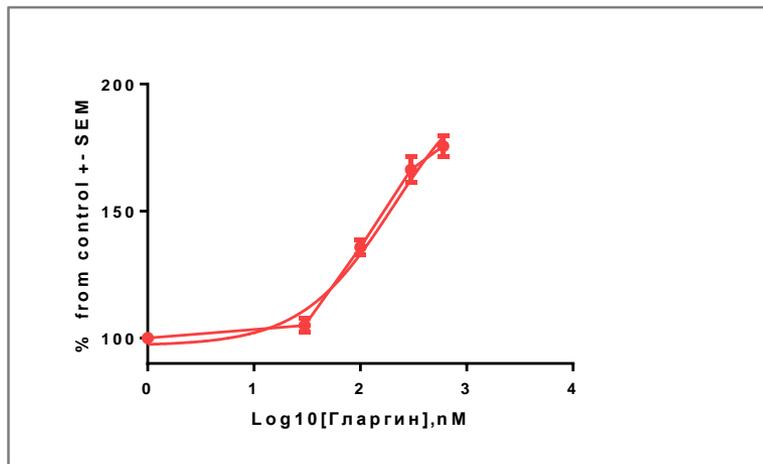
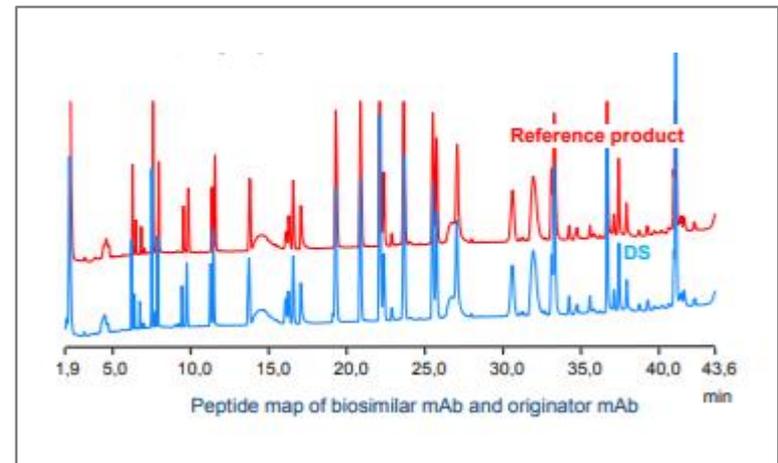
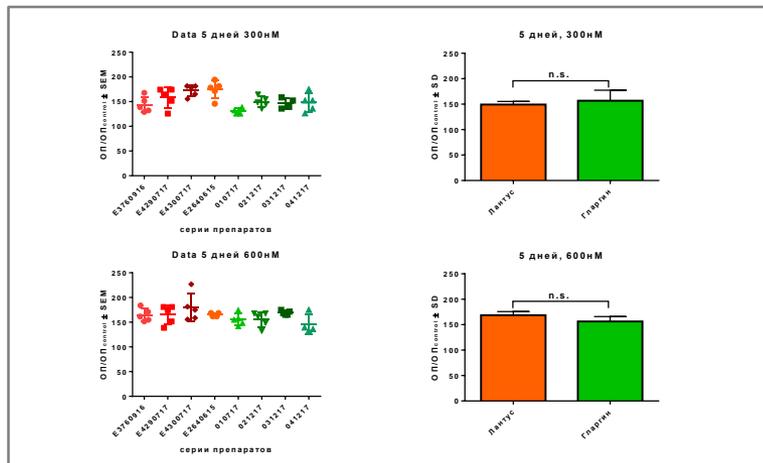
Генерик



Биосимиляр

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581282.pdf>

И вторая



Количественные

Полуколичественные

Насколько симилярным должен быть биосимиляр?

I структура

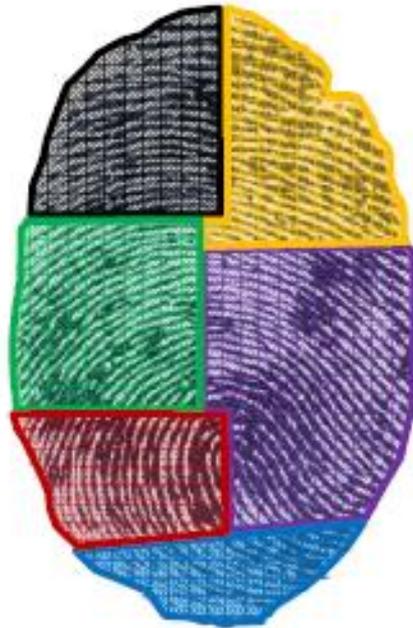
Общая масса
Масса субъединиц
Пептидное картирование

Примеси

Кислые/основные изоформы
Гликозилирование
Агрегация

Биологическая активность

Связывание с рецептором
ADCC/CDC
Образование гликогена
Липогенез
Транспорт глюкозы



II, III, IV структура

Ядерно-магнитный резонанс
Спектроскопия кругового дихроизма
ДСК

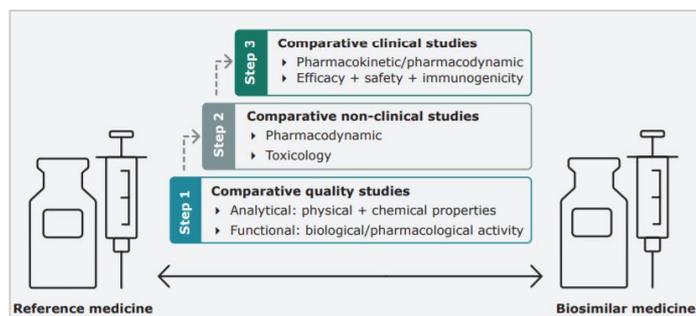
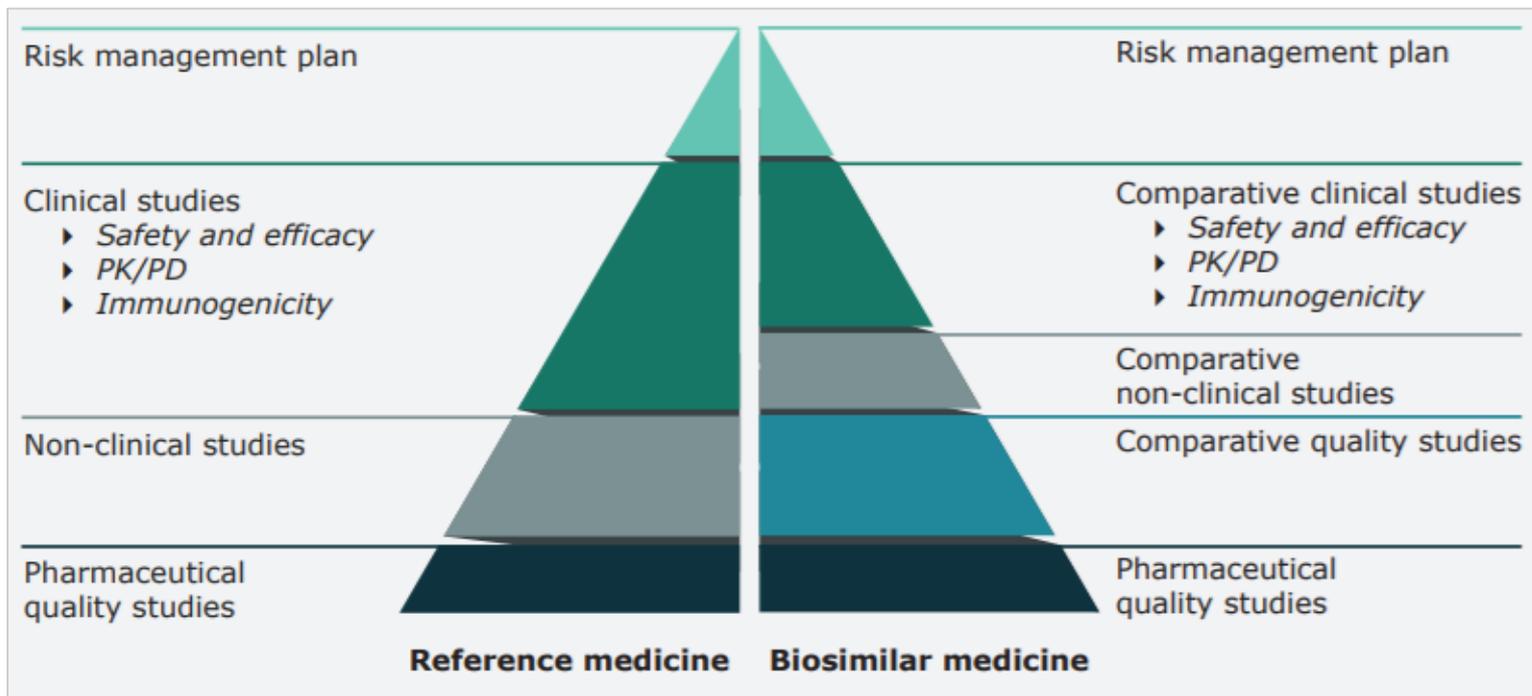
Пост-трансляционные изменения

Гликозилирование, окисление,
дезаминирование, укорочение

Другие

Многомерный анализ данных
Математическое моделирование

Разработка ВЛП



Biosimilars in the EU
 Information guide for healthcare
 professionals,
 2017

Основные национальные руководства

Глава 1. Выбор и обоснование границ признания биоаналогичности (биоподобия)

Глава 2. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции **моноклональные антитела**

Глава 3. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги **инсулина** человека

Глава 4. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции рекомбинантные **эритропоэтины**

Глава 5. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции рекомбинантный **фолликулостимулирующий гормон**

Глава 6. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции **гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**

Глава 7. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции низкомолекулярные **гепарины**

Глава 8. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции **интерферон бета**

Глава 9. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции **интерферон альфа**

Глава 10. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции **соматропин**



Руководство по экспертизе
лекарственных средств.
Том IV. – М.: ПОЛИГРАФ-
ПЛЮС, 2014 – 172 с.



<http://www.regmed.ru/Content/Page.aspx?id=0db9be21-4f55-4196-a4e0-94bce9eafe3d>

Основные руководства ЕАЭС

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78

"О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85

"Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза"

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89

"Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза"



Евразийский
экономический
союз

http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/dep/texreg/LS1/Pages/drug_products.aspx



Основные руководства ЕС

Directive 2001/83/EC, as amended, in particular in Directive 2001/83/EC Art 10(4) and Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1)

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1)

Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (EMA/CHMP/ 89249/2004)

Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)

Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006)

Guideline on good pharmacovigilance practices (EMA/500020/2012)

Guideline on good pharmacovigilance practices, Module V – Risk management systems (EMA/838713/2011)

+ по специфическим типам продуктов

Программа КИ

Исследования фармакологии

Фармакокинетика

- AUC время-концентрация
- k_{el}
- Границы биоаналогичности 80,00-125,00% (90% ДИ)
Возможно расширение границ или проведение репликативных дизайнов

Фармакодинамика

- AUEC время-эффект
- Желательно в составе исследований ФК
- Отдельно при длинном ФД следе

Исследования клинической безопасности

Клиническая эффективность

- Дизайн non-inferiority
- Обоснование конечной точки
- Граница не меньшей эффективности
- Тест на превосходство

Иммуногенность

- Сравнение частоты образования общего количества антител
- Сравнение содержания отдельных фракций: нейтрализующих, элиминирующих

Безопасность

- Сравнение частоты и тяжести возникновения нежелательных реакций
- Изменение ЖВП, показателей инструментальных методов, AESI

Case study



Pre-clinical

Structural, physicochemical, and biological characteristics of the Abcerintin® are comparable to Cerezyme®

Phase 1 (NCT01881633)

Safety and tolerability and pharmacokinetics in 8 healthy subjects, including **placebo** for 2 subjects

Phase 2 (NCT02053896)

A Phase 2 Multi-Center, Open-Label, Switch-Over Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ISU302 in Patients With Type 1 Gaucher Disease **Previously Treated With Imiglucerase**

Phase 3 (NCT02770625)

Multicenter, open-label, phase III study to evaluate the safety and efficacy of Abcerintin in patients with type 1 GD

historical control

<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.4.378>
J Korean Med Sci 2015; 30: 378-384

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008492>
Medicine (2017) 96:45(e8492)

Withdrawn (NCT01161914)

A Multi-national Randomized Double Blinded Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ISU302 (Imiglucerase for Injection) or Cerezyme in Patient With Type I Gaucher

Vesivirus 2117 Bioreactor Contamination



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340106/pdf/dddt-6081.pdf>



Биосимиляры

Экстраполяция показаний
Взаимозаменяемость

Экстраполяция ВОЗМОЖНА



Ревматоидный артрит
Анкилозирующий спондиллит
Псориаз
Псориатический артрит
Неспецифический язвенный колит
Болезнь Крона

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322938/pdf/btt-11-005.pdf>



Алгоритм экстраполяции



Механизм действия
ФК/ФД
Эффективность, безопасность,
иммуногенность



Показатели качества, биоаналитики
Доклинические исследования
Клинические исследования



Могут ли различия
быть клинически значимыми
для разных нозологий?

- ДВ взаимодействует с несколькими рецепторами
- ДВ имеет несколько активных центров
- изученное показание не обладает чувствительностью в отношении различий во всех значимых аспектах эффективности и безопасности

**Дополнительные
исследования**

Параметры взаимозаменяемости

1 Эквивалентность/сопоставимость качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций

2 Эквивалентность лекарственной формы

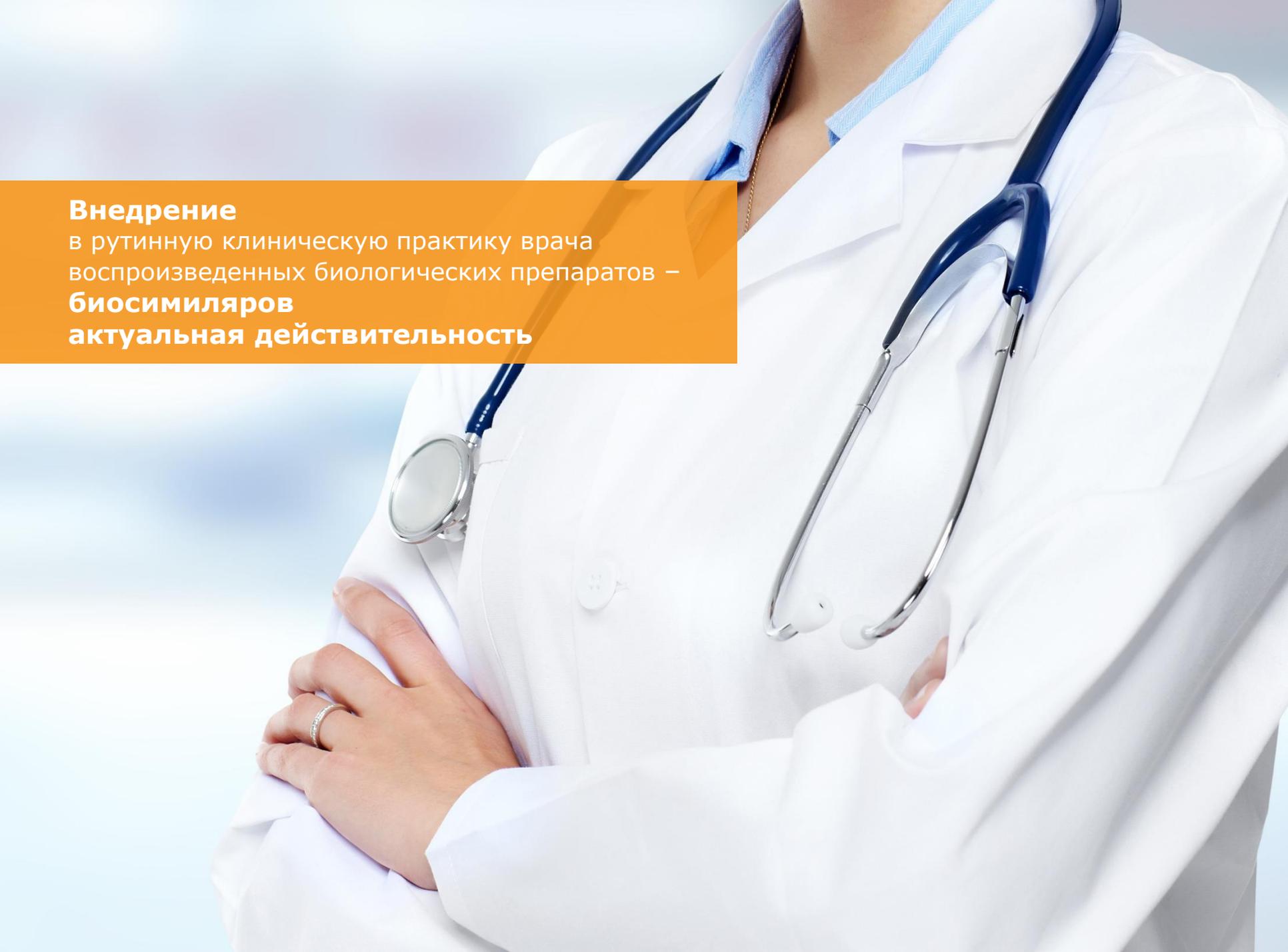
3 Эквивалентность/сопоставимость вспомогательных веществ

Отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности/показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности.

4 Для биоаналогов данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности

5 Идентичность способа введения и применения

6 Соответствие производителя лекарственного средства требованиям GMP.



Внедрение

в рутинную клиническую практику врача
воспроизведенных биологических препаратов –

биосимиляров

актуальная действительность

Take me home



Биосимиляры – вошли в рутинную практику
технологии, оборудование, персонал, регулирование



Руководства
Общие, частные



Пошаговый подход
Сравнительные исследования: физико-химические, доклинические, клинические



Клинические исследования
Фармакология (ФК/ФД), эффективность, безопасность, иммуногенность



Программа КИ биосимиляров инсулина ГЕРОФАРМ
Персонал, инвестиции, технологии, качество



Спасибо за внимание!



Роман Драй

К.М.Н.

Директор департамента
клинических исследований

191144, Санкт-Петербург
Дегтярный переулок, 11Б

тел.: +7(812)703-79-75 (443)
Roman.Drai@Geropharm.com