

Биоаналоги эритропоэтина в лечении анемии при ХБП: оптимальный баланс эффективности и безопасности

Земченков А.Ю.

Северо-Западный медицинский университет

им. И.И.Мечникова

Первый Санкт-Петербургский медицинский университет

им.акад.И.И.Павлова

Городской нефрологический центр

Москва, 19 октября 2018



конфликт интересов

Подготовлено при поддержке компании «Сандоз»
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва
Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел. +7(495)660-75-09, www.sandoz.ru
RU1810904164

10-тилетний юбилей биоаналогов в Европе

Am J Nephrol. 2017 ; 45(3): 235–247. doi:10.1159/000455387.

History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD

Harold Simmons Center for Kidney Disease Research and Epidemiology, University of California-Irvine, School of Medicine, Orange, California, USA

Clin Drug Investig

<https://doi.org/10.1007/s40261-018-0637-1>

Epoetin Biosimilars in the Treatment of Renal Anemia: What Have We Learned from a Decade of European Experience?

David Goldsmith¹ · Frank Dellanna² · Martin Schiestl³ · Andriy Krendyukov⁴ · Christian Combe^{5,6}

Published online: 02 March 2018

HX575: established biosimilarity in the treatment of renal anemia and 10 years of clinical experience

Frank Dellanna¹ David Goldsmith² Andriy Krendyukov³ Andreas Seidl⁴ Nadja Höbel⁵ Christian Combe^{6,7}
Drug Design, Development and Therapy 2018;12 9–14



ФЗ №61 от 12.04.10 (в ред. 04.06.18)

- Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем ФЗ
- 11) **референтный** лекарственный препарат - препарат, который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических ... и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями ... закона, и который **используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности**, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата; (в ред. ФЗ 22.12.2014 N 429-ФЗ, от 13.07.2015 N 241-ФЗ)
- 12) **воспроизведенный** лекарственный препарат - лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и **биоэквивалентность** или **терапевтическая эквивалентность** которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями; (п. 12 в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ)
 - 12.1) **терапевтическая эквивалентность** - достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению;
 - 12.2) 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;



Ландшафт эритропоэтинов

Инновационные ЭПО
(патентованные оригиналы,
выступающие как
референтные препараты
для оценки биоаналогов)

Новые оригинальные ЭПО
(ЭПО-тета)

Биоаналоги ЭПО
(продукт с доказанной
биоэквивалентностью
оригинальным препаратам:
ЭПО- α – EU, ЭПО- ζ – EU,
ЭПО-к – Япония,
ЭПО-л - Австралия)

Ко-маркетинговые
ЭПО
(то же производство
–
под разными
названиями)

α

EpoGen® (Amgen),
Procrit® (Janssen)
Eprex® Erypo®;
(Ortho Biotech)
Espo® (Kirin)

β

NeoRecormon®
(F. Hoffmann-LaRoche)
Eporin® (Chugai)

BIO-BETTER:

вторая генерация
продукта с улучшенной
фармакокинетикой:
ЭПО- α → дарбэпоэтин
ЭПО- → мирцера

Скопированные ЭПО
(при отсутствии в стране строгих
законодательных правил одобрения ЛС)



Ключевые положения ЕМА по биоаналогам

- Определение: биоаналоги (biosimilar) – версия активной субстанции уже признанного биопрепарата. Схожесть продукта нужно подтвердить в полноценных сравнительных исследованиях (качественные характеристики, биоактивность, безопасность, эффективность)
 - доклинические
 - клинические исследования
 - фармакокинетика / фармакодинамика
 - анализ эффективности
 - анализ безопасности
 - экстраполяция показаний (включая путь введения)
 - **Pharmacovigilance** – фармаконадзор
 - продолжение наблюдения после регистрации

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005.
https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf

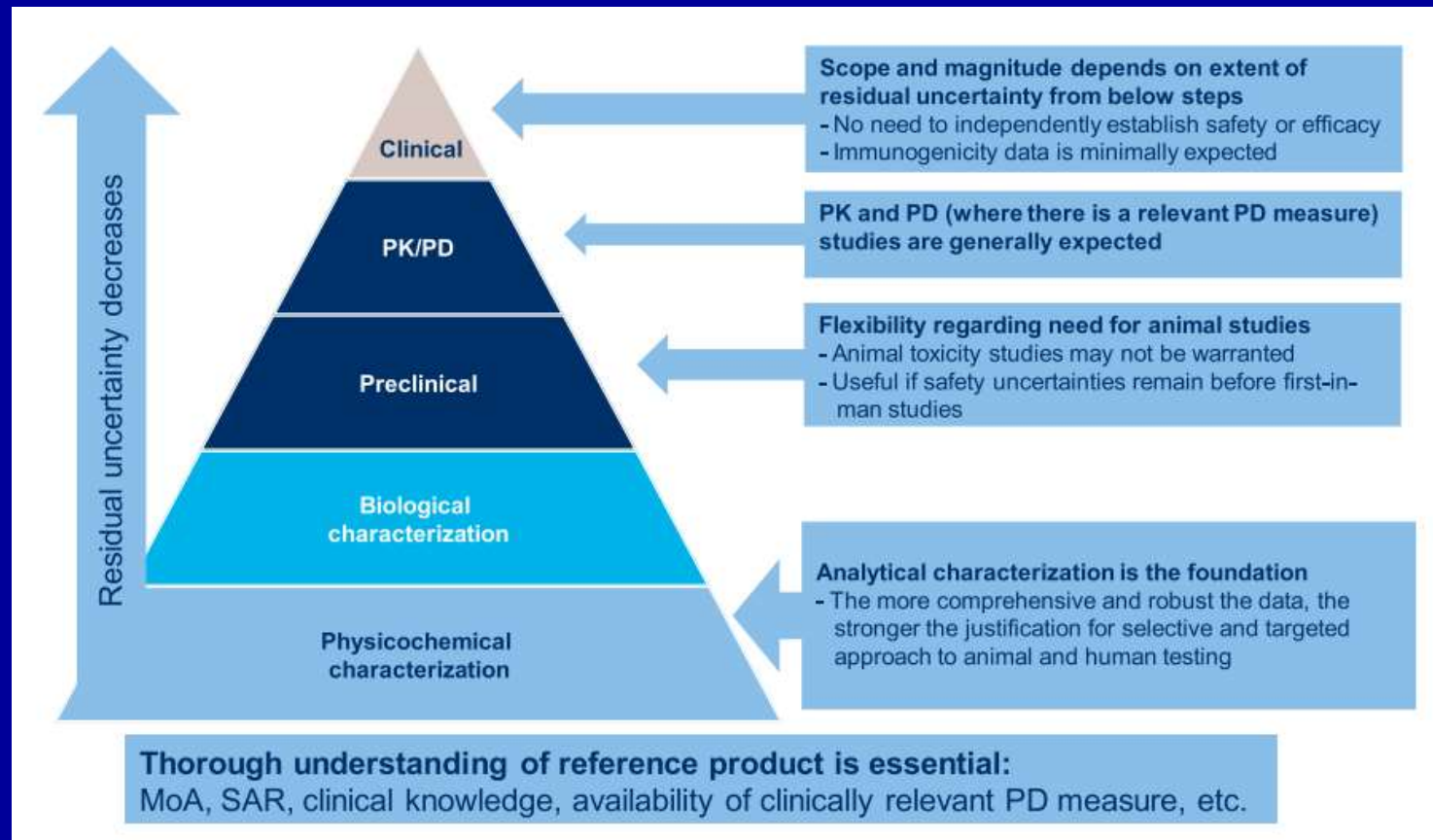
European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014.

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

Доступ 08 октября 2018.



Пирамида подтверждения биоэквивалентности



Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins

Table of contents

Executive summary	3
1. Introduction (background)	3
2. Scope	4
3. Legal basis	4
4. Non-clinical studies	4
5. Clinical studies	4
5.1 Pharmacokinetic (PK) studies.....	4
5.2 Pharmacodynamic (PD) studies.....	5
5.3 Clinical efficacy studies	5
5.4 Clinical Safety.....	7
6. Pharmacovigilance plan	7
7. Extrapolation of indication	8
8. References	8

Draft agreed by BMWP	July 2009
Adoption by CHMP for release for consultation	July 2009
End of consultation (deadline for comments)	January 2010
Final agreed by BMWP	February 2010
Adoption by CHMP	18 March 2010
Date for coming into effect	1 October 2010
3Rs technical update	27 March 2018
Agreed by BMWP	27 March 2018
Adopted by CHMP	28 June 2018
Date of coming into effect	01 January 2019

6. Pharmacovigilance plan

Within the authorisation procedure the applicant should present a risk management programme/pharmacovigilance plan in accordance with current EU legislation and pharmacovigilance guidelines.

The risk management plan should particularly focus on rare serious adverse events such as immune mediated PRCA and tumour-promoting potential.

European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision).

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-1.pdf

Доступ 08 октября 2018.



Копийные ЭПО: распределение изоформ

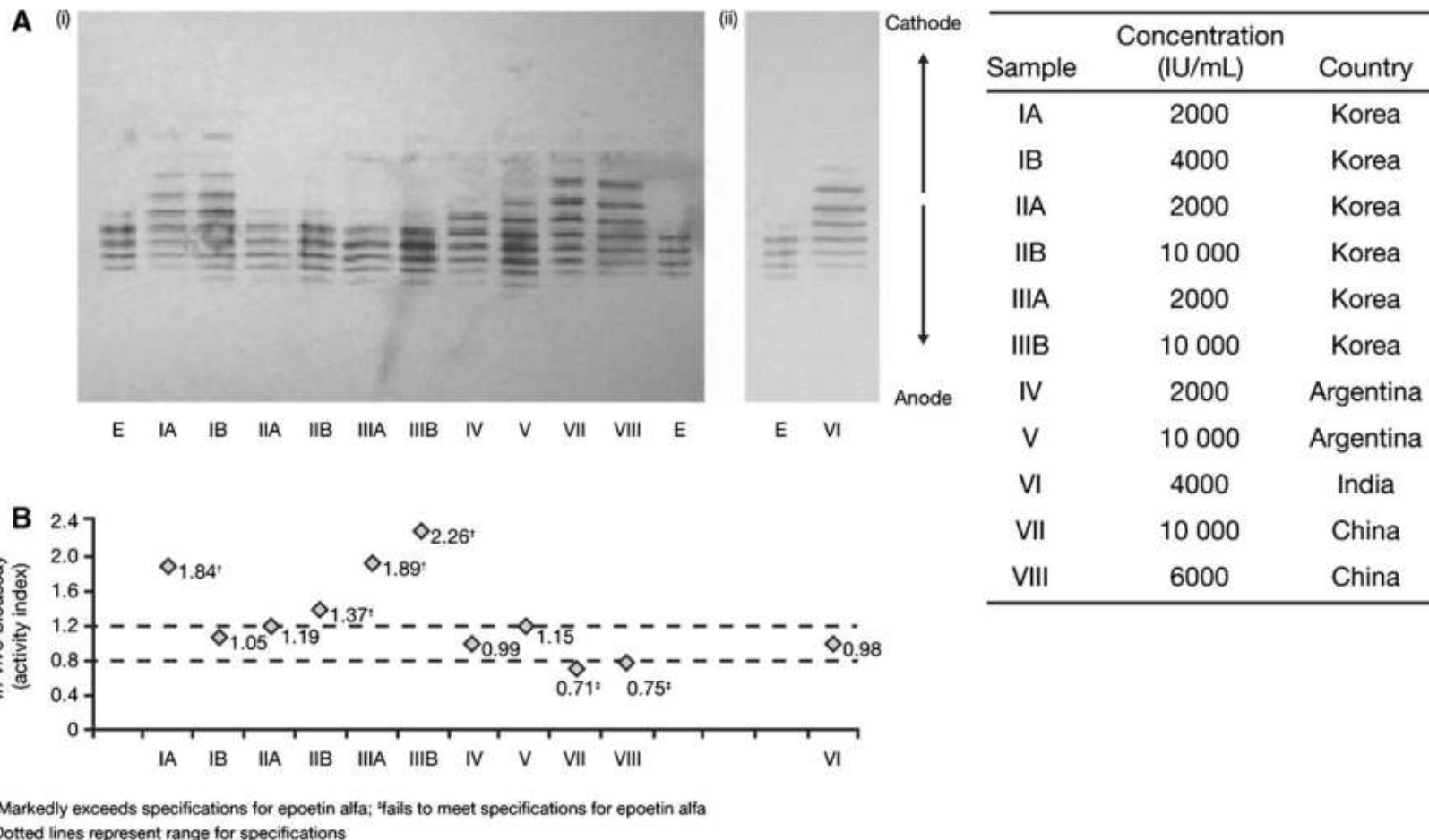
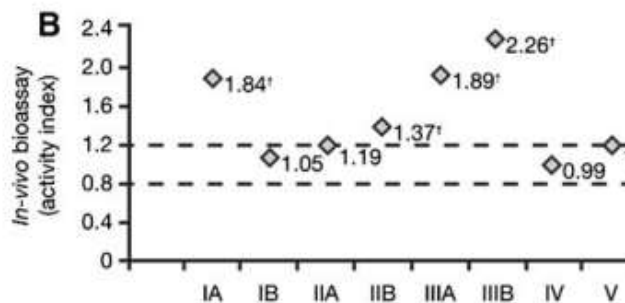
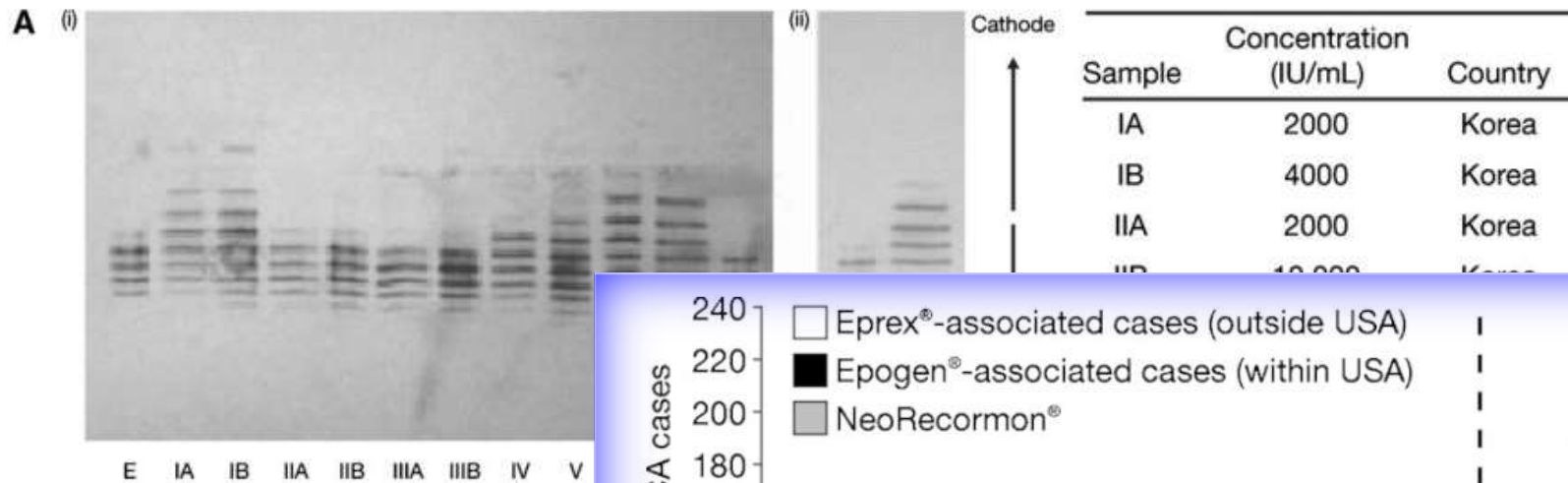


Fig. 1. Physicochemical and biological characteristics of non-innovator epoetin products available outside of the United States and Europe. (A) Isoelectric focusing (i)/ western blot (ii) isoform distribution of 11 non-innovator epoetins compared to Eprex[®] (E). The table shows the location where each sample was obtained. (B) Bioactivity, determined by an *in vivo* bioassay in mice, was higher than specifications in four samples (137–226%) and below specifications in two samples (71–75%) [35].

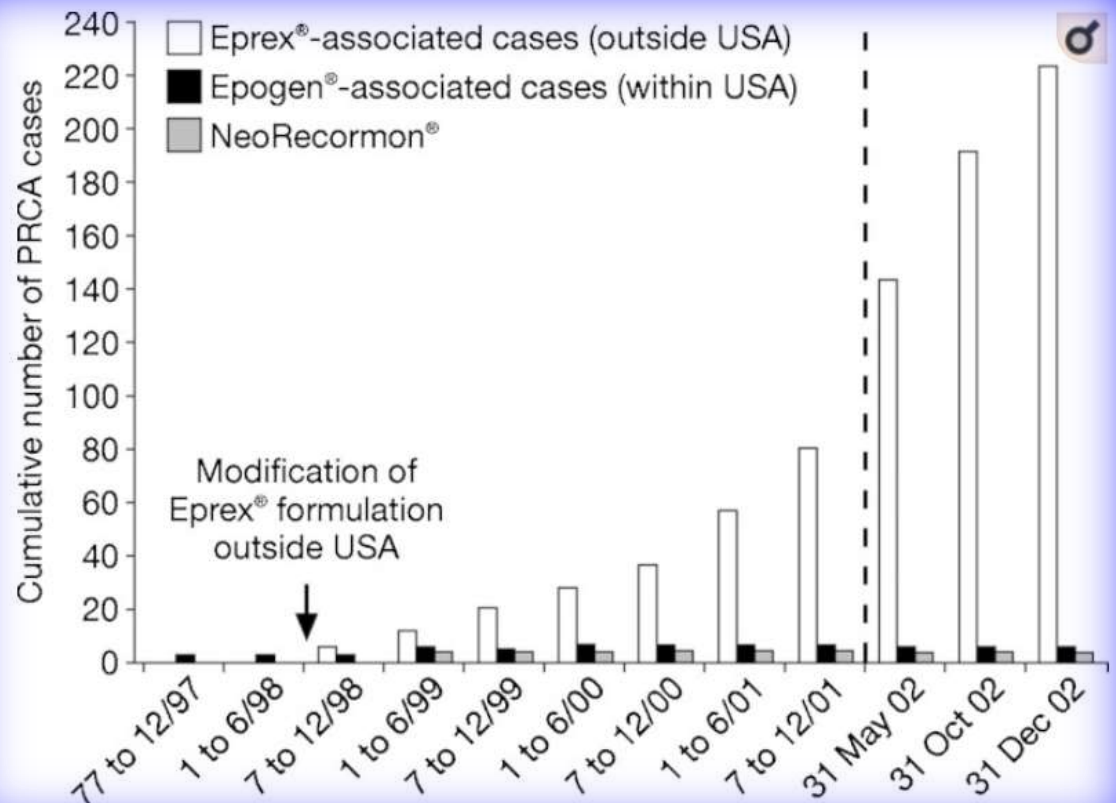


Копийные ЭПО: распределение изоформ



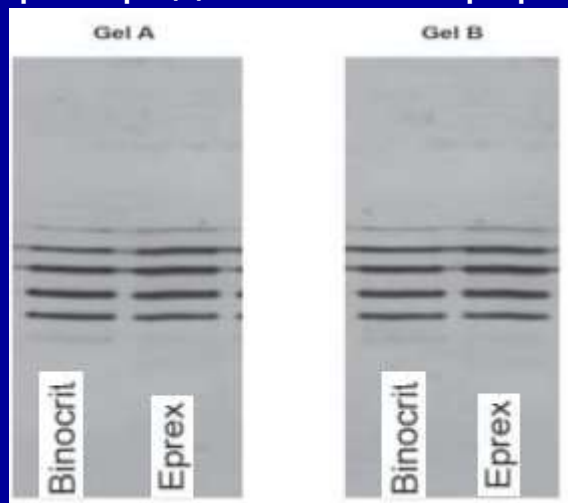
*Markedly exceeds specifications for epoetin alfa; †fails to meet specifications. Dotted lines represent range for specifications

Fig. 1. Physicochemical and biological characteristics of epoetin alfa isoforms. (A) Isoelectric focusing (i)/ western blot (ii) isoform distribution where each sample was obtained. (B) Bioactivity, determined by in-vivo bioassay, above and below specifications in two samples (71–75%) [16]



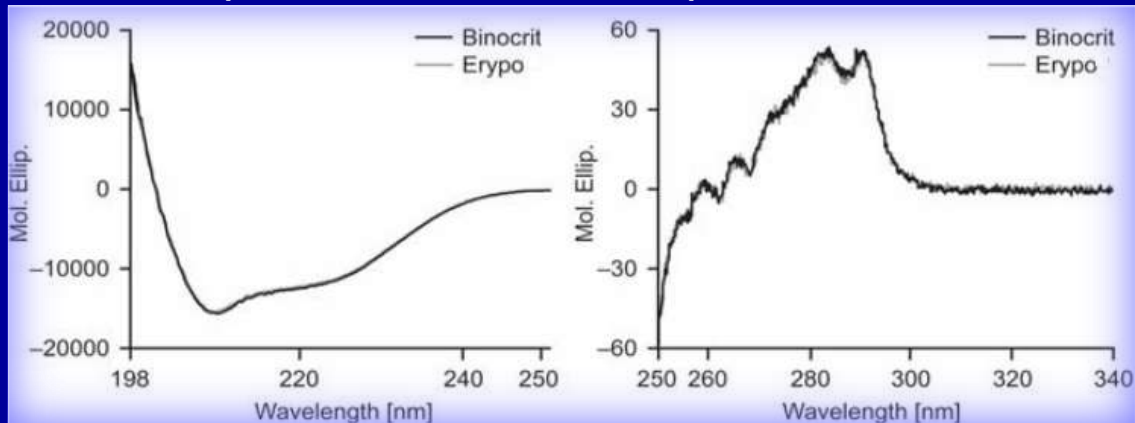
Бинокрит: подтверждение биоэквивалентности

распределение изоформ



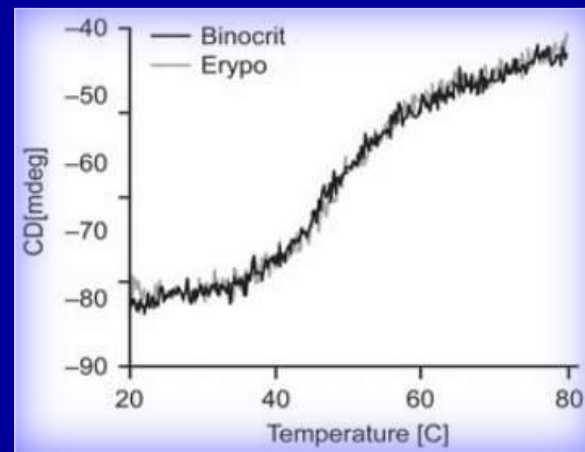
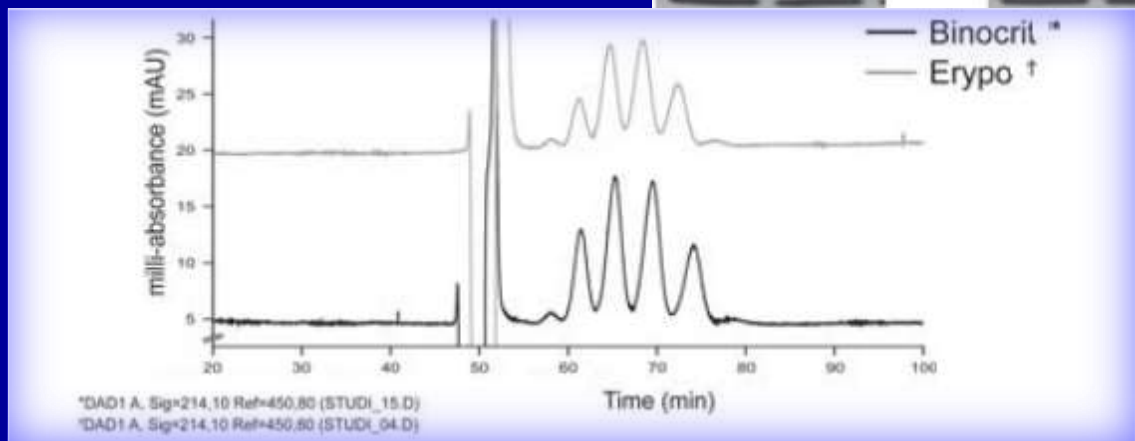
Бинокрит: подтверждение биоэквивалентности

спектры поглощения поляризованного УФ



состав и свойства

Excipient	Binocrit	Epoetin alfa
Sodium phosphate	25mM	23mM
Sodium chloride	75mM	75mM
Glycine	5.0 mg/mL	5.02 mg/mL
Polysorbate 80	0.3 mg/mL	0.3 mg/mL
pH	7.0 (6.7–7.3)	6.97
Osmolality (mOsm/kg)	250 (225–275)	250



изоформы в капиллярном электрофорезе

точка плавления

Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. EJHP Practice 2009; 15(2):34-40



Бинокрит: подтверждение биоэквивалентности

методы сравнения структуры белка и биоактивности

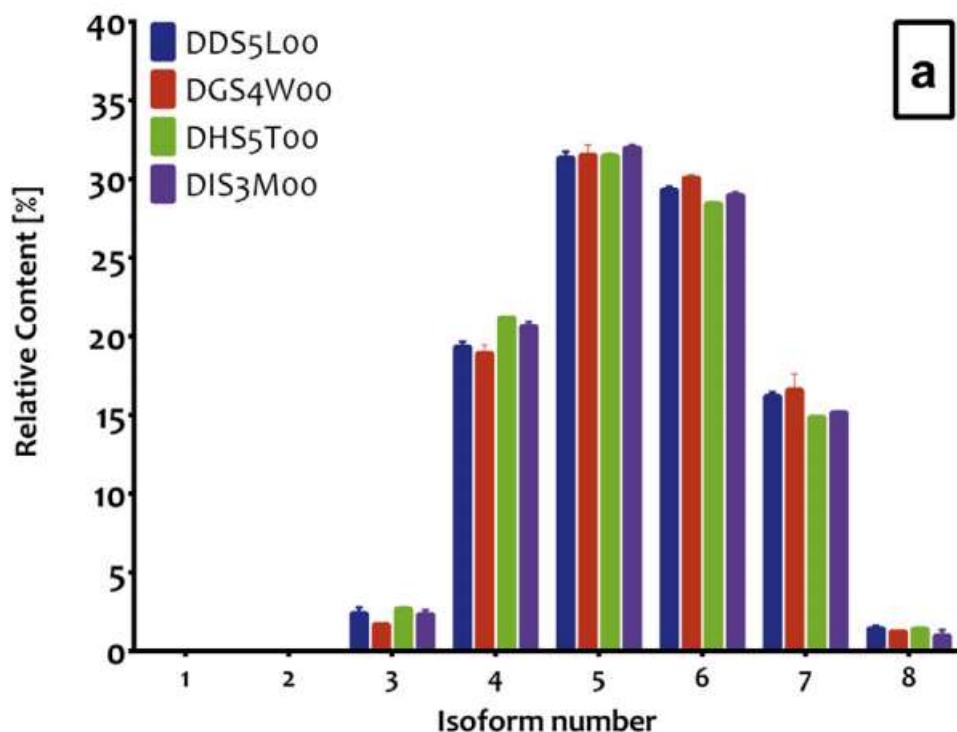
	Molecular attributes	Methods	Binocrit	Reference product	International standard
20 10 Mol. Ellip.	Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing	✓	✓	✓
-10 -20	Higher-order structure, conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA	✓	✓	✓
	Post-translational modifications, glycan structure conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD	✓	✓	✓
	Polarity, charge, isoforms	RP-HPLC, CZE	✓	✓	✓
	Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC	✓	✓	✓
	Binding	Cell assays, SPR, ELISA	✓	✓	✓
	Biological activity	Cell assays, <i>In vivo</i> assay	✓	✓	✓



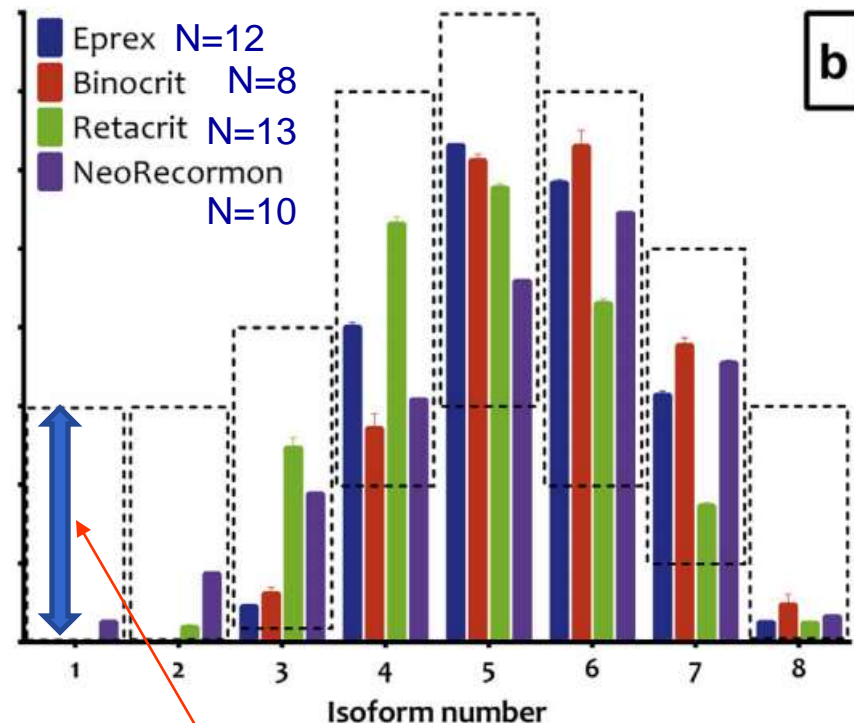
Распределение изоформ

в сериях Эпрекса

в сериях препаратов:



a

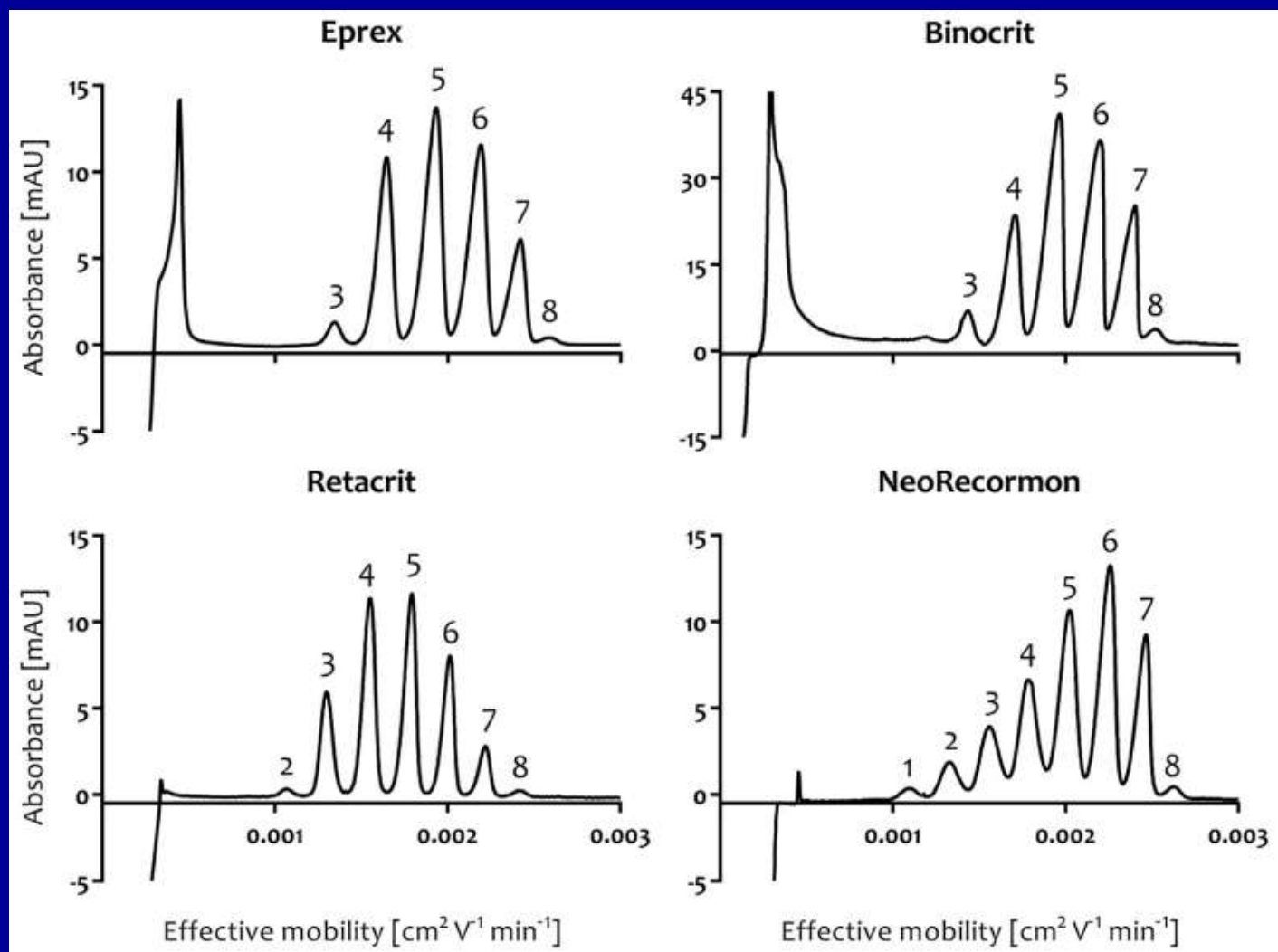


b

приемлемое распределение по ЕМА



Распределение изоформ



Не-эритропоэтические эффекты ЭПО

активация сосудистых
гладкомышечных
клеток

↑ РААС

↑ эндотелина-1

↑ тромбоксана

↓ простаглицлин

↑ асимм. ДМА → ↓NO



артериальная
гипертензия

пролиферация
сосудистых
гладкомышечных
клеток

пролиферация
эндотелия

ангиогенез



стеноз сосудистого
доступа
пролиферативная
ретинопатия
ремоделирование
сосудов

↑ продукции
тромбоцитов

активация
тромбоцитов

↑ E и P –селектина

↑ фактора
Виллибрандта

↑ PAI-1



тромбозы

Vaziri ND. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-8.



КЛЮЧЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ЕМА

PK/PD studies
(healthy subjects)

HX575 vs Eprex®/Erypo®
Healthy subjects, n=80
IV administration³⁰

HX575 vs Eprex®/Erypo®
Healthy subjects, n=80
IV administration³⁰

HX575 vs NeoRecormon®
Healthy subjects, n=80
SC administration³⁰

Clinical efficacy /
safety (pre-approval)

HX575 vs Eprex®/Erypo®
HD patients with
CKD-related anemia
IV administration, n=479⁴⁸

HX575
Patients with
CKD-related anemia
SC administration, n=417³⁵

Post-approval

Prospective single-arm
study (EPO-PASS) in
patients with
CKD-related anemia
IV administration, n=1695⁴⁴

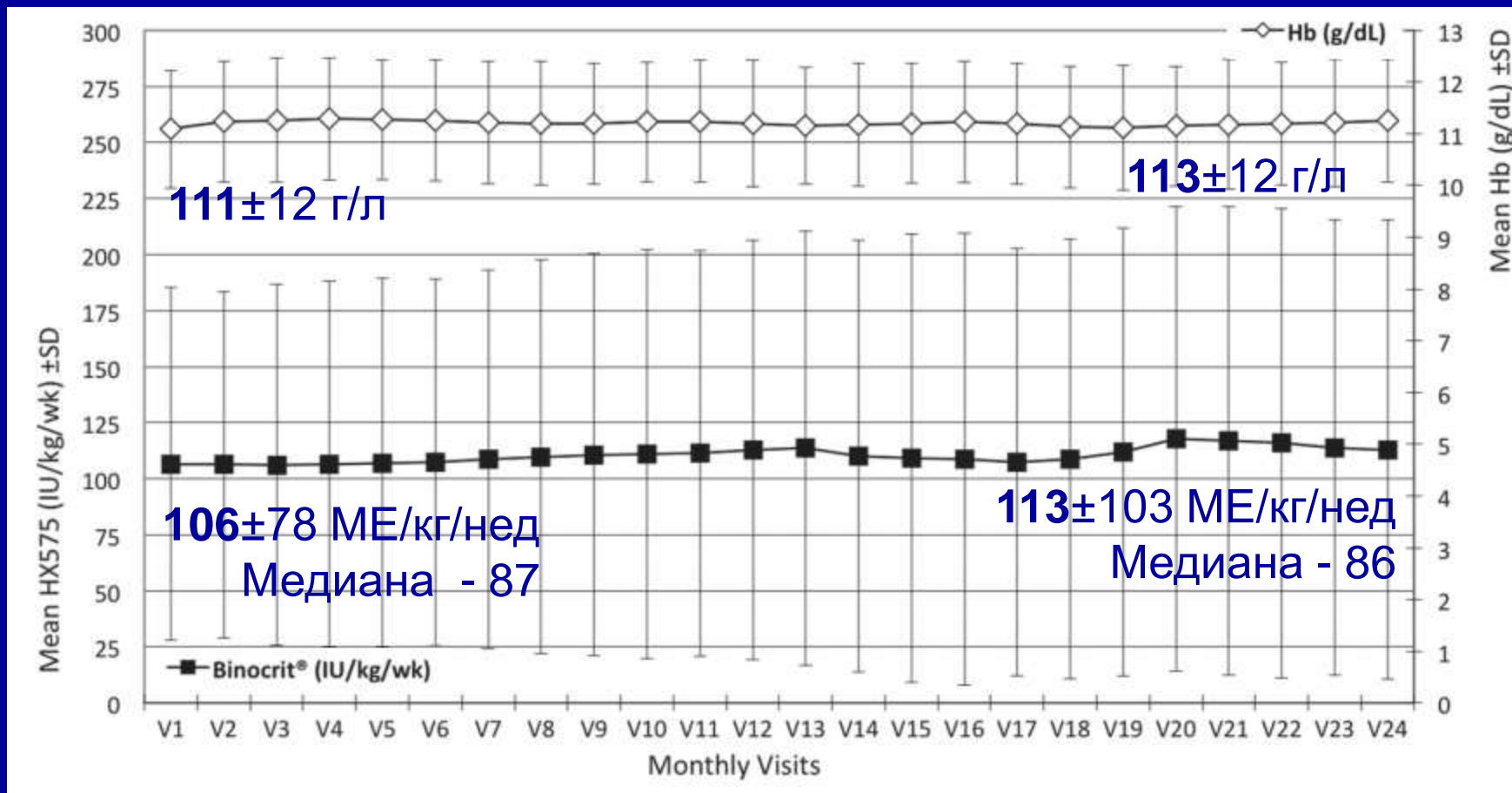
Prospective, observational
study (MONITOR-CKD5) in
HD patients with
CKD-related anemia
IV administration, n>2000⁴⁹

Hörl WH, ... **Epo-PASS study** group. Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin-α) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10-12 g/dl. Clin Nephrol. 2012;78(1):24-32

London G et al. Long-term treatment with biosimilar epoetin-α (HX575) in hemodialysis patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the **MONITOR-CKD5** study.^{[P]_{SEP}} Clin Nephrol. 2018; 89(1):1-9.

Goldsmith D et al. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Renal Anemia: What Have We Learned from a **Decade of European Experience?** Clin Drug Investig. 2018;38(6):481-490.

«real-world» эффективность и безопасность в MONITOR-CKD5 study.



London G et al. Long-term treatment with biosimilar epoetin- α (HX575) in HD patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the MONITOR-CKD5 study. *Clin Nephrol.* 2018; 89(1):1-9.



«real-world» эффективность и безопасность в Epo-PASS study

6-ти месячное наблюдение
1500 пациентов из 10 европейских стран
целевой Hb 100-120 г/л
92,3% уже получали разные ЭПО
770 пациенто-лет наблюдения

Побочные эффекты:

сосудистые тромбозы: 11,9% (0,26 на пациенто-год лечения);
частота новых опухолей: 1,4% (0,03 на пациенто-год лечения);

Эффекты

Не было выявлено антител к ЭПО

Средний уровень Hb 112-113 г/л

Доля пациентов в целевом диапазоне Hb возросла с 58% до 67%

Hörl WH, ... **Epo-PASS study** group. Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin- α) in patients with CKD applying a target hemoglobin of 10-12 g/dl.

Clin Nephrol. 2012;78(1):24-32

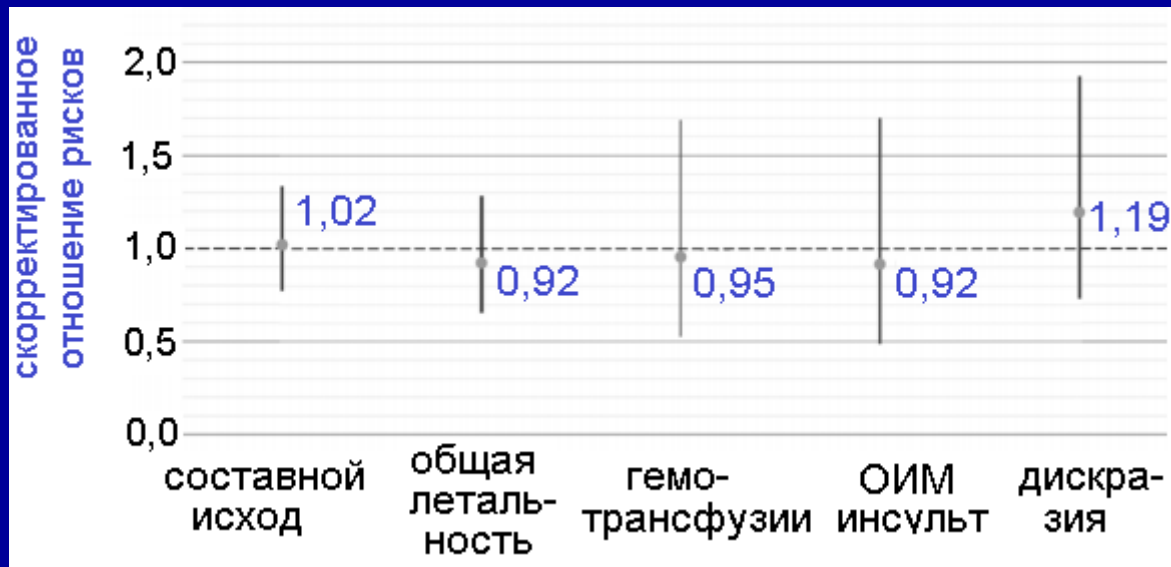


biosimilars vs originators в реальной практике

регион **Лацио**, Италия



8161 ЭПО-naïve пациентов с ХБП в 2012-2014



биоаналоги:
Abseamed α
Binocrit α
Retacrit θ

оригинальные
Eprex α
Neorecormon β
Aranesp α
Mircera β

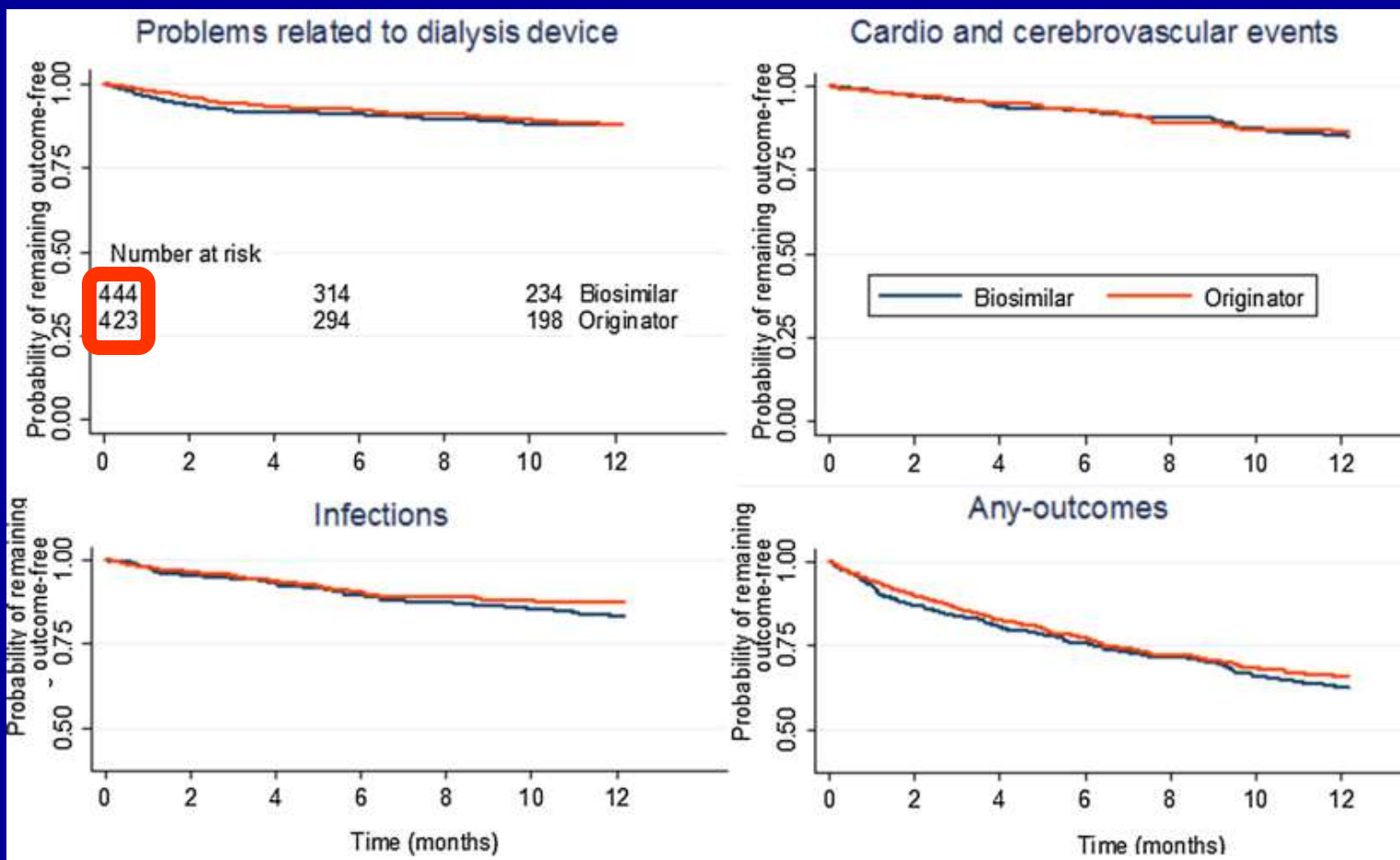
Trotta F et al. Comparative effectiveness and safety of ESA (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. BMJ Open. 2017;7(3):e011637



biosimilars vs originators в реальной практике

ESAVIEW Study Group

4 провинции Италии



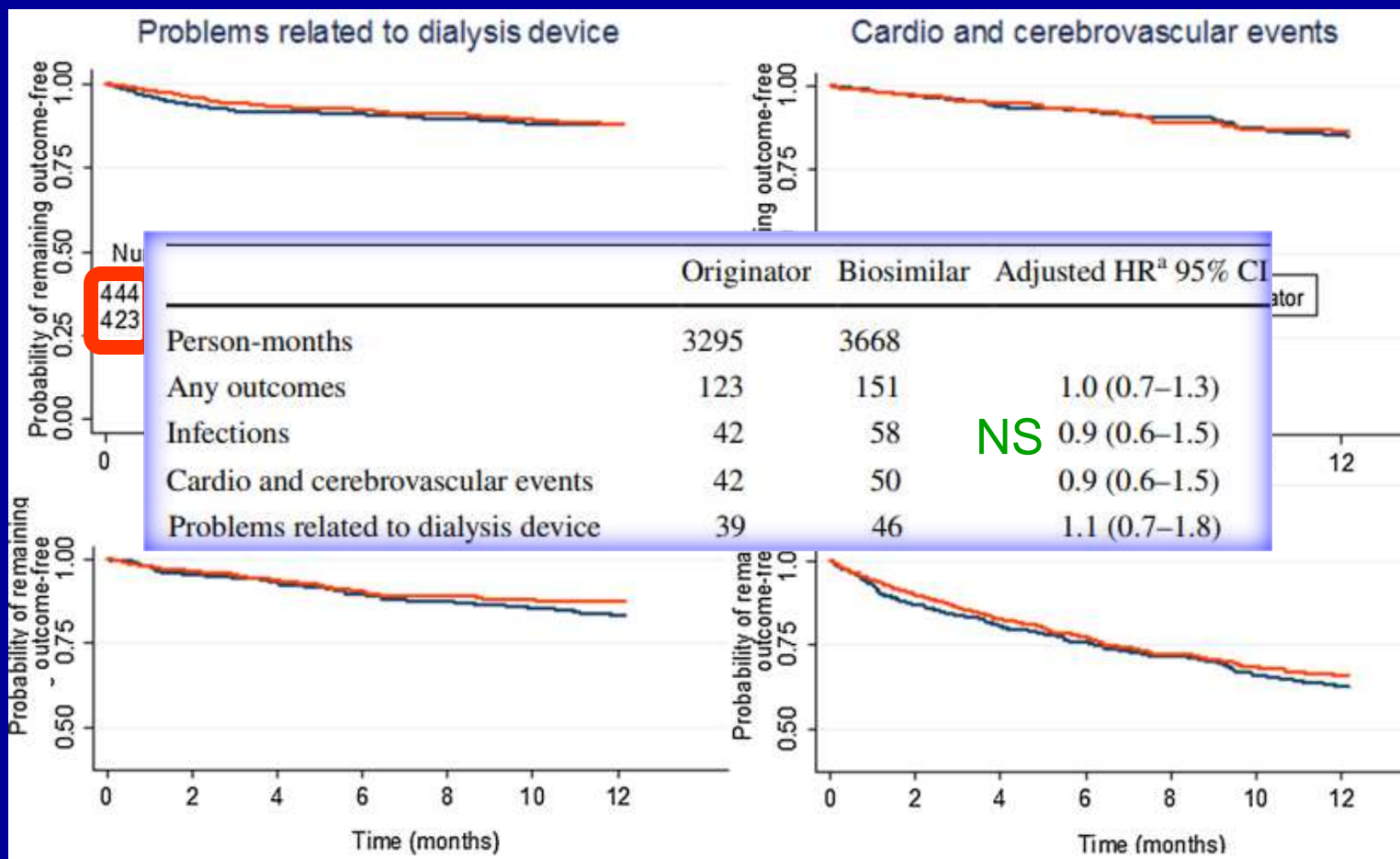
Stoppa G et al. Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*. 2018 Aug;32(4):367-375.



biosimilars vs originators в реальной практике

ESAVIEW Study Group

4 провинции Италии



Stoppa G et al. Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*. 2018 Aug;32(4):367-375.



Иммуногенность

антитела к ЭПО – реакции гиперчувствительности (до анафилаксии)
нейтрализующие антитела - парциальная красноклеточная аплазия

первое сообщение – 1996 год (*Casadevall N. NEJM 1996; 334:630–633*)

1998 – 2000 гг. – **13 случаев** (все – при подкожном введении)
(полисорбат-80 в предзаполненных шприцах)

два случая – РКИ НХ575 п/к на преддиализе – отнесены к
загрязнению шприцев вольфрамом
Haag-Weber M. Clin Nephrol 2012; 77:8–17

постмаркетинговое исследование 1700 пациентов
Hörl WH, Epo-PASS study group. Clin Nephrol. 2012;78(1):24-32

по контрасту: 23 случаев внезапной потери эффективности и PRCA
при терапии копийным препаратом в Таиланде (0,04%)
Praditpornsilpa K, Kidney Int 2011; 80:88–92

Covic A. State-of-the-art biosimilar erythropoietins in the management of renal anemia: lessons learned from Europe and implications for US nephrologists. *Int Urol Nephrol (2015) 47:1529–1539*



Биоаналоги: долгая дорога

Председателю локального этического комитета
XXXXXX «XXXXXXXXXXXXXXXXXX»

Как ранее сообщалось, 09 июня 2009 г. компания XXXXX АГ приняла решение приостановить (временно прекратить) исследование 20XXXXXXX из-за двух случаев развития у пациентов эритропоэтин-нейтрализующих антител. Информационное письмо компании XXXXX АГ предоставлялось в Комитет по Этике при Росздравнадзоре 10 июня 2009 г.

360 patients in the treatment period to achieve at least 240 patients completing 52 weeks of treatment.

Полное название КИ: Открытое несравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности и иммуногенности препарата XXXXX Эпоэтина альфа при лечении анемии, связанной с хронической болезнью почек, у диализных пациентов и пациентов, не получающих диализную терапию

Номер центра	Количество пациентов в центре				
	В скрининге	Включено в фазу лечения	Продолжает лечение	Закончили лечение	Выбыли досрочно (укажите причину)
XXXX	14	6	0	6	0

13 марта 2014 г.



Частота использования биоаналогов в Европе

Из 21 страны:

в 10 странах Европы

(7 – западных и 3 - центрально-европейских)

доля биоаналогов ЭПО **выше 25%**,

а в пяти

(3 – западных и 2 - центрально-европейских)

– выше 50%.

медиана снижения цены – 35%

(от **4%** в Дании до **81%** в Хорватии)

доля времени на терапии биоаналогами

– от **17%** в Польше до **96%** в Дании



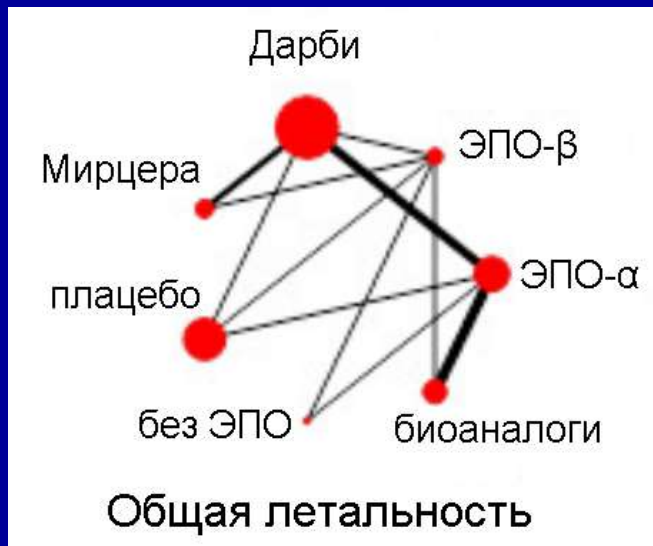
ОЦЕНКА ИМЕЮЩИХСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

GAME OVER?

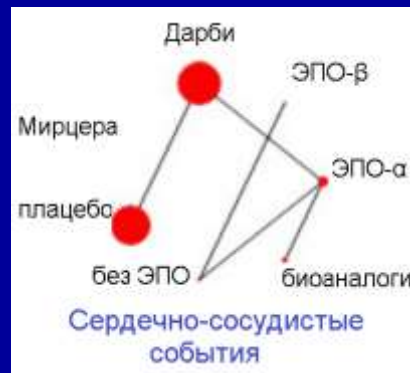
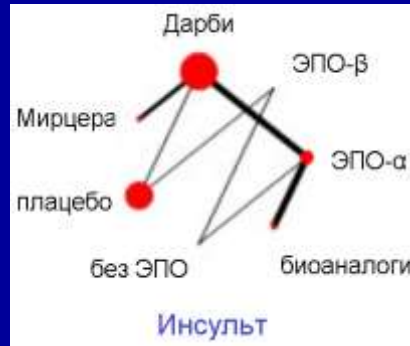
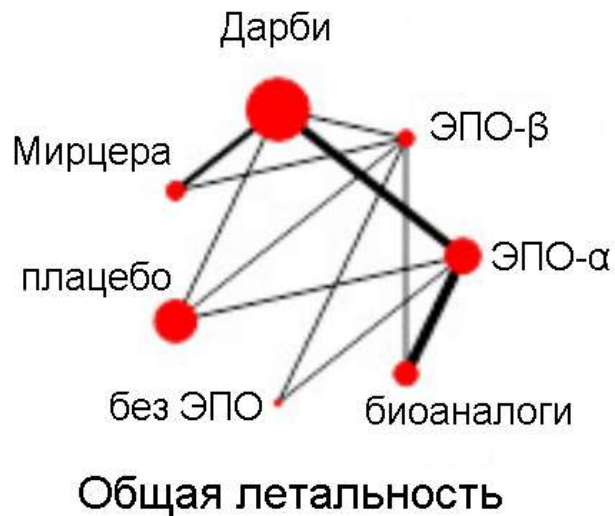


слайд В.Ю.Ряснянского, 2016
с разрешения

сетевой мета-анализ



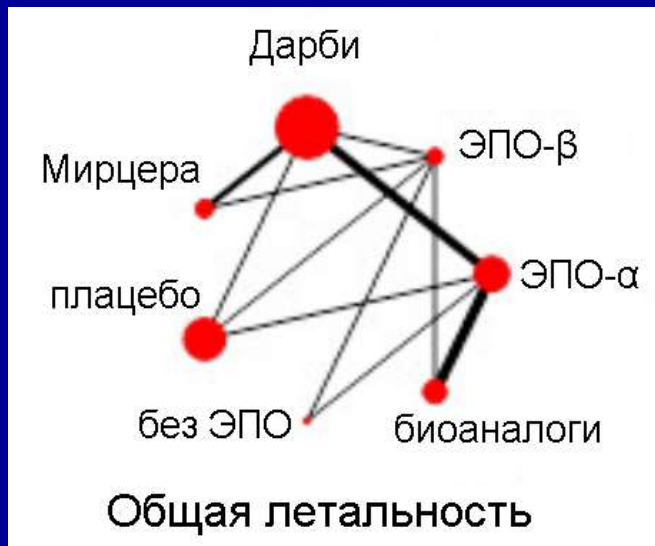
сетевой мета-анализ



Palmer SC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD010590.

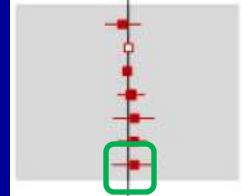


сетевой мета-анализ

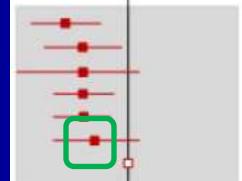


□ риски, связанные с биоаналогами

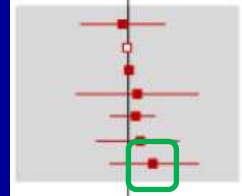
общая летальность



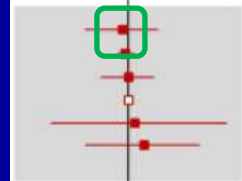
гемотрансфузии



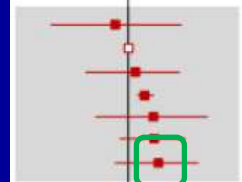
СС летальность



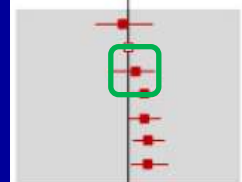
ОИМ



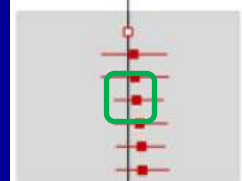
инсульт



АГ



тромбоз доступа



Palmer SC et al. **Cochrane Database Syst Rev.** 2014;(12):CD010590.



Authors' conclusions

In the CKD setting, there is currently insufficient evidence to suggest the superiority of any ESA formulation based on available safety and efficacy data.

...
Comparative treatment effects of different ESA formulations on other patient-important outcomes such as survival, MI, stroke, breathlessness and fatigue are very uncertain.

Для пациентов с ХБП в настоящее время существует недостаточно свидетельств, чтобы предположить наличие преимуществ у какого-либо типа ЭПО на основании доступных данных об эффективности и безопасности.

...
Сравнительные эффекты различных типов ЭПО на другие пациент-ориентированные исходы (выживаемость, ОИМ, инсульт, одышка и слабость) весьма неопределенны.

Palmer SC et al. ESAs for anaemia in adults with CKD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010590.



Спасибо за внимание

Подготовлено при поддержке компании «Сандоз»
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва
Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел. +7(495)660-75-09, www.sandoz.ru
RU1810904164