

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
Москва, 22.11.2019 г

# Биоаналоги эпоэтина – мифы и реальность

**Есяян А.М.**  
*заведующий кафедрой нефрологии и диализа ФПО  
ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова  
Санкт-Петербург*

# Биопрепараты произвели революцию в лечении инвалидизирующих заболеваний

Доклад Есаяна А.М.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Рак



Аррит



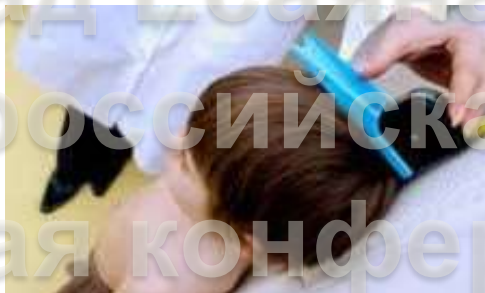
Воспалительные заболевания кишечника



ХБП



Болезни роста



Псориаз



21-23 ноября 2019 г.

1. Cawson MR, et al. BMC Musculoskelet Disorders 2014;15:26;
2. Cohen LB, et al. Transl Res 2014;163:533–56;
3. Dutka P. Nephrol Nurs J 2012;39:447–57;

4. Hwang IT. Korean J Pediatr 2014;57:379–83;
5. Nam JL, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:516–28;
6. Waller, CF. Commun Oncol 2012;9:198–205.

## Биологические препараты – особая лекарственная группа

❖ Биологические лекарственные средства имеют ряд особенностей, влияющих на их эффективность и безопасность:

- ❑ сложность структуры
- ❑ характеристики:
  - структурные и физико-химические свойства
  - степень очистки белка
  - биологическая активность
- ❑ стабильность
- ❑ иммуногенность

**Биопрепараты** – белковые молекулы со сложной трехмерной структурой, со специфичным и избирательным действием и требующие высокотехнологичного производства



Аспирин

180 Da

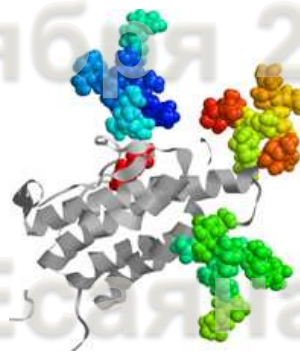
Небольшая химическая молекула



Филграстим

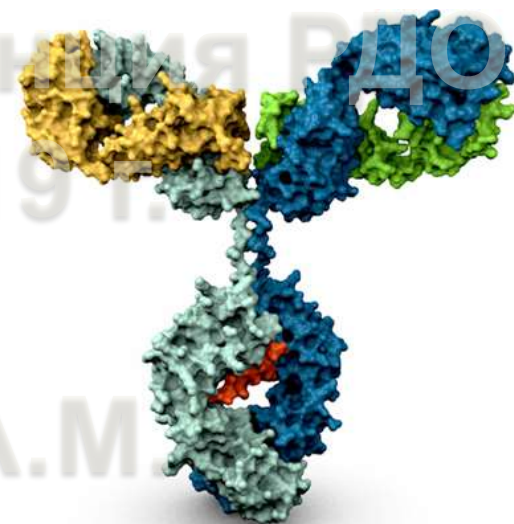
~19kDa

Простая биологическая молекула



Эпо альфа

~ 34kDa

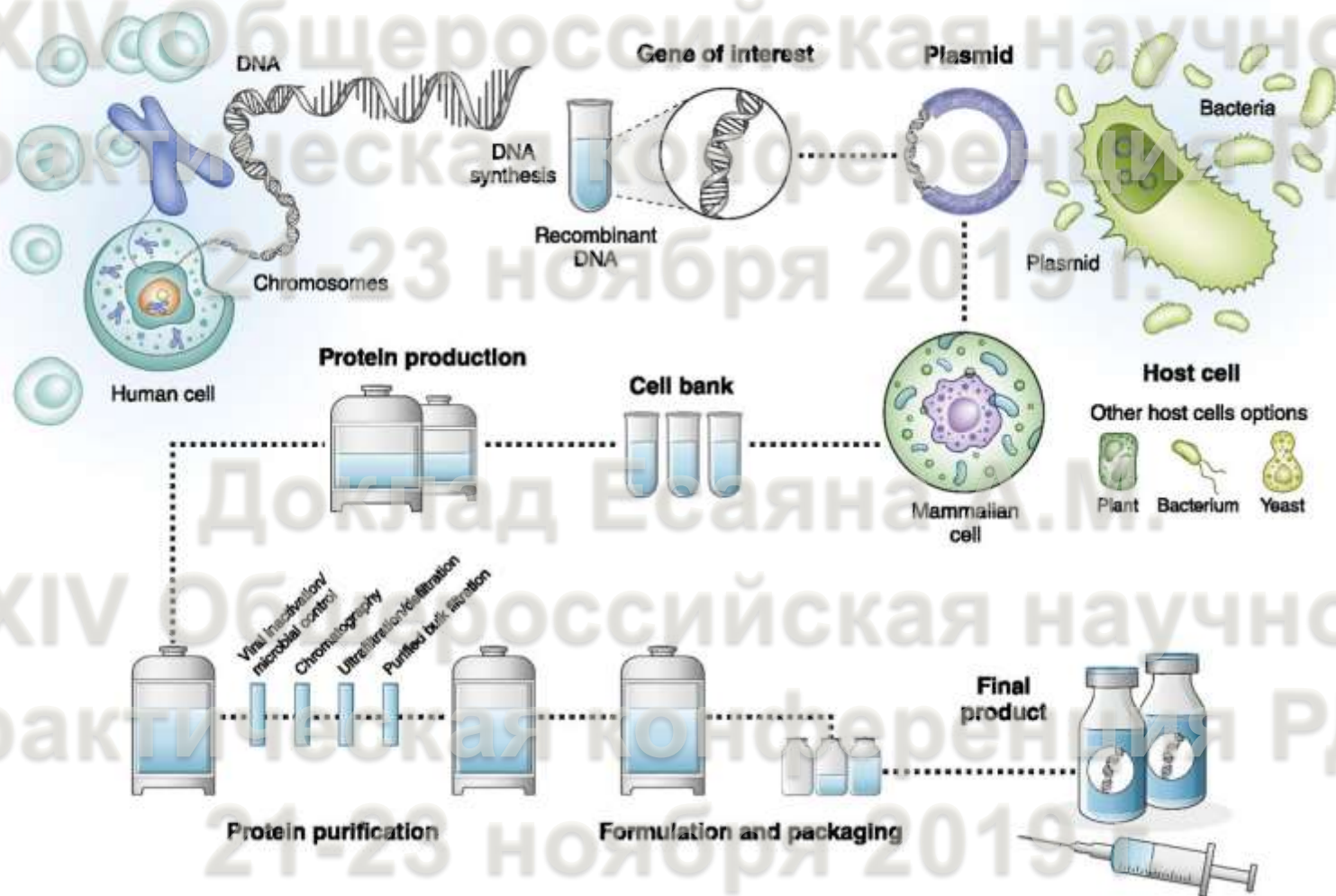


Моноклоны

~ 150kDa

Комплексный биоаналог

# Производство биопрепаратов – чрезвычайно сложный процесс





# Биопрепараты производятся с использованием живых культур клеток



**Генетическая модификация клеток**

(бактерии, дрожжи, клетки млекопитающих) для получения рекомбинантных белков



**Наращивание клеточных культур**

В определенных жестких условиях (процесс ферментации)



**Экстракция, рефолдинг, очищение**

Получение лекарственного препарата



**Готовый лекарственный продукт**

флакон, шприц, картридж

**Химически синтезированные ЛС производят, а биопрепараты выращивают!**

# Из-за высокой стоимости биопрепаратов более 2/3 нуждающихся пациентов не получают должного лечения



19–24% дерматологов в ЕС и Канаде считают, что высокая стоимость терапии является важным ограничением для получения терапии больным с псориазом<sup>3</sup>



Почти ¼ из 46 стран ЕС не обеспечены в достаточной мере биопрепаратами для лечения РА<sup>1</sup>

Только ~10–30% пациентов с РА во Франции, Германии и UK получают лечение биопрепаратами<sup>2</sup>



1. Putrik P, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:198–206;
2. Miltenburger C, et al. Barriers to RA treatment access across Europe (2009). Available from [http://www.comparatorreports.se/RA%20Barrier%20Report\\_FINAL\\_050110.pdf](http://www.comparatorreports.se/RA%20Barrier%20Report_FINAL_050110.pdf) [Accessed 2016 March 30];
3. Nast A, et al. Arch Dermatol Res 2013;305:899–907.

# Что такое биоаналог?

- Биоаналоги - аналогичные биологическим медицинским продуктам (с истекшей патентной защитой) вещества, которые сопоставимы с референтным препаратом по:
  - эффективности
  - качеству
  - безопасности
- Биоаналоги разрабатываются с использованием инновационных научных подходов, и они регистрируются после прохождения строгих регуляторных процедур
- Важное преимущество – стоимость примерно на 15%–30% ниже референтных продуктов



# Биоаналог ≠ Дженерик

**Оригинальный  
биологический препарат**




**Биоаналоги**



**Абсолютно точное воспроизведение** другими производителями сложной молекулы действующего вещества практически **невозможно**

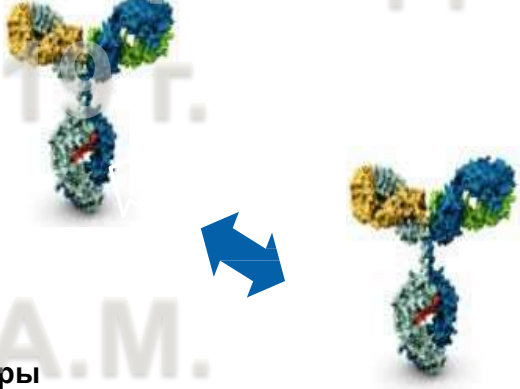

Однако отличия в структуре должны быть **минимальными**, и клиническая **эффективность и безопасность** должна быть **аналогичной** оригинальному (референтному) биопрепарату.

Разработка биоаналогов требует значительно большего времени и ресурсов по сравнению с дженериками, однако существенно дешевле обходятся, чем оригинальные препараты

	Оригинальные препараты	Биоподобные препараты (биоаналоги)	Дженерики
<b>Инвестиции</b> 	\$ 800 млн	\$ 75-250 млн	\$ 2-3 млн
<b>Время</b> 	8-10 лет	7-8 лет	2-3 года
<b>Среднее количество пациентов для КИ</b> 	800-1000	≈500	20-50

# Биоаналог vs референсный препарат – степень сходства

Biosimilars (биологически подобные)=биоаналоги=биосимиляры=биоподобные средства=воспроизведенные биологические препараты=биофармацевтические препараты

✓	<b>Аминокислотная последовательность</b> (первичная структура)	<b>Идентичны</b>	
✓	<b>Фолдинг</b> (Вторичная, третичная, четвертичная структуры)	<b>Идентичны</b>	
✓	<b>Гликозилирование</b>	<b>Сопоставимые структуры</b> Разрешены только клинически-незначимые отличия	
✓	<b>Клиническая эффективность и безопасность</b>	<b>Высокая степень сходства эффективности</b> в результате сравнительного клинического исследования по крайней мере по 1 показанию референтного препарата. Одинаковые НЯ.	
✓	<b>Иммуногенность</b>	<b>Отсутствие нейтрализующих антител к препарату</b>	

Adapted from: Food and Drug Administration (FDA). Guidance on Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry (April 2015) [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

Figure adapted from McCamish M & Woollet G. Mabs 2011;3(2):209–17

# Определения биоаналога



EMA, 2006 – обновления в 2017

- **Биоаналог** это биопрепарат с высокой степенью сходства с другим биопрепаратом, который уже одобрен в ЕС («референтный препарат»)
- Допустимы минимальные отличия от референтных препаратов. Эти отличия не имеют клинического значения, что **означает отсутствие разницы в безопасности и эффективности.**
- Цель разработки биоаналога состоит в демонстрации **высокого биологического сходства в отношении структуры, биологической активности и эффективности, безопасности и иммуногеном профиле.**

**Biosimilars in the EU**

Information guide for healthcare professionals last updated on 27

April 2017



U.S. FOOD & DRUG  
ADMINISTRATION

## Biological Product Definitions

FDA

Биоаналог – биопрепарат, очень похожий на эталонный или исходный биологический продукт, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах и без клинически значимых различий с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности



Определения биоаналога в РФ введено в 2014 г.

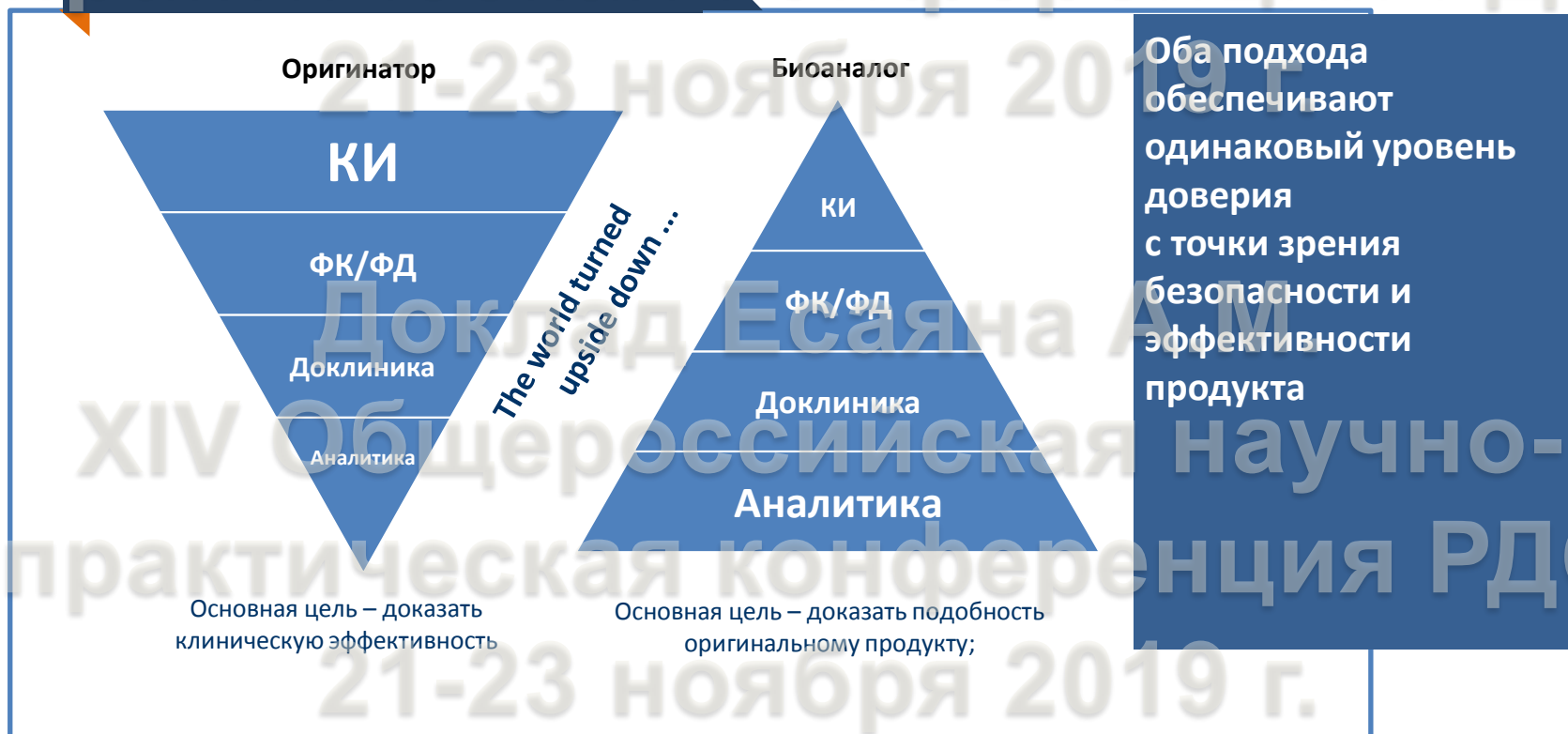


63 ФЗ РФ, 2014

**Биоаналог** – это 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;

# Отличия в разработке и регистрации оригинального продукта и биоаналога

## Сравнение подходов



ФК-фармакокинетика, ФД-фармакодинамика, КИ-клинические исследования

# Высокое качество биоподобных препаратов – возможно!



■ «Согласно оценке EPAR, биоподобные эпоэтины альфа и один из биоподобных филграстимов обладает меньшим количеством примесей и меньшей степенью модификации по сравнению с эталонными препаратами. Недавно мы проанализировали физико-химические характеристики обоих биоподобных эпоэтинов, и согласно нашей оценке биоподобные препараты по своему качеству превосходят оригинальные лекарственные средства»

■ «С момента внедрения первых терапевтических белков, полученных при помощи рекомбинантной ДНК, технология получения и очистки этих препаратов значительно улучшилась. Производители биоподобных препаратов используют наиболее современные технологии; производители оригинальных лекарственных средств, напротив, вследствие больших финансовых затрат и регуляторных сложностей, связанных со сменой метода производства, часто вынуждены использовать старые технологии.

■ Учитывая эти вопросы, регуляторным органам вместо требований сопоставимого с брендами качества логичнее предполагать, что биоподобные препараты будут производиться с использованием наиболее совершенных технологий»

## Экстраполяция

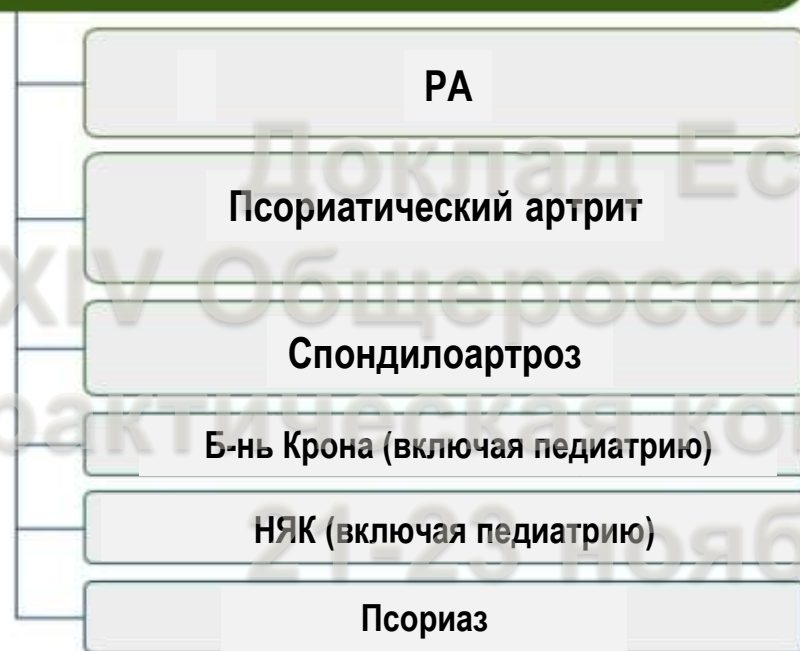
Экстраполяция – разрешение применения регуляторными органами биопрепарата по показаниям одобренным для оригинатора, но не исследованного в прямых сравнительных КИ с использованием биоаналога

Доклад Есаяна А.М.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
21-23 ноября 2019 г.

# Пример экстраполяции: биоаналог Инфликсимаба

В 2013 г первый биоаналог инфликсимаба одобрен в ЕС по всем показаниям оригинального продукта



EMA приложило к документу

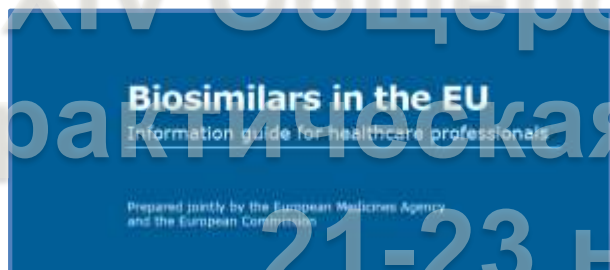
Крупное ФК исследование I фазы

54-нед. иссл III фазы при РА на MTX

Некрупное пост-маркетинговое открытое исследование, подтвердившее эффективность препарата



## Позиция ЕМА по биоаналогам: выводы из 10-летней практики



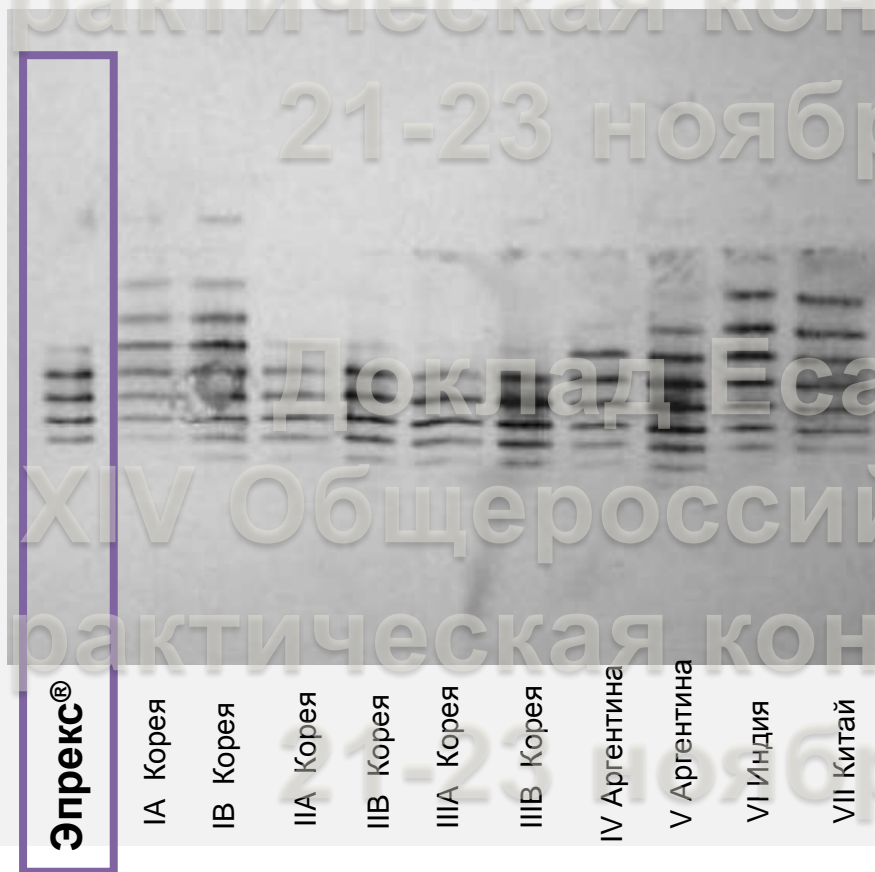
- 10-летний опыт применения биоаналогов...свидетельствует, что **назначение биоаналогов настолько же безопасно и эффективно, как и других биопрепаратов.**
- Более чем за 10 лет система контроля безопасности в ЕС **не выявила разницы в частоте, тяжести или характере побочных эффектов** между биоаналогам и их референтными препаратами.
- **Конкуренция со стороны биоаналогов может предоставлять преимущества для систем здравоохранения ЕС**, т.к. это ожидаемо повышает доступность к безопасным и эффективным биопрепаратам с доказанным качеством

# Одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) (вверху) и FDA (внизу) биоаналоги по годам



# Не все препараты соответствуют критериям «биоаналога»: по структуре

Электрофорез в геле различных препаратов эпоэтина по сравнению с оригинальным препаратом - Эпрекс®



9 из 11 образцов не соответствуют структуре оригинального (референтного) препарата

Препараты не прошли одобрение EMA

Препарат/страна обращения

# Не все препараты соответствуют критериям «биоаналога»: по активности

## Сравнительная активность эпоэтинов

Образцы	Активность (МЕ/мл)		Отношение определенной к декларируемой (%)
	Декларируемая	Определенная	
I	4,000	4,524	113.18
II	4,000	4,372	109.30
III	4,000	4,429	110.72
IV	10,000	11,510	115.18
V	4,000	3,823	95.59
VI	4,000	3,483	87.09
VII	4,000	4,772	119.37
VIII	4,000	3,817	95.44
IX	10,000	10,984	109.84
X	4,000	2,703	67.58
XI	4,000	4,168	104.21
XII	2,000	2,106	105.33

**Биоактивность в 5 из 12 исследованных эпоэтинов существенно отличалась от заявленной и варьировала от 67% до 119% по отношению к стандарту сравнения**

# Не все препараты соответствуют критериям «биоаналога»: по содержанию эндотоксинов

## Сравнение по содержанию бактериальных эндотоксинов

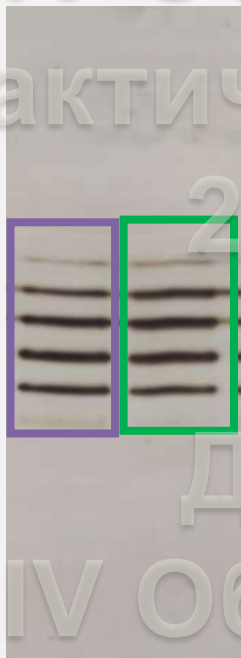
Номер образца	Декларируемая активность (ЕД/мл)	Максимальное декларируемое содержание эндотоксинов (ЕД/мл)	Определенное содержание эндотоксинов (ЕД/мл)	Заключение (+/-)
I	4,000	5.0	0.96–1.92	+
II	4,000	5.0	<0.06	+

Результаты показали, что некоторые эпоэтины не только непредсказуемы по клинической эффективности, но могут явиться причиной серьезных токсических осложнений/

VIII	4,000	5.0	<0.06	+
IX	10,000	12.5	0.48–0.96	+
X	4,000	5.0	0.24–0.48	+
XI	4,000	5.0	<0.06	+
XII	2,000	2.5	490	-



# Идентичность Бинокрита и Эпрексу по структуре



Бинокрит®

*Идентичная первичная структура биоаналога и референтного препарата*

**Бинокрит – первый биоаналог эпоэтина альфа, одобренный ЕМА**

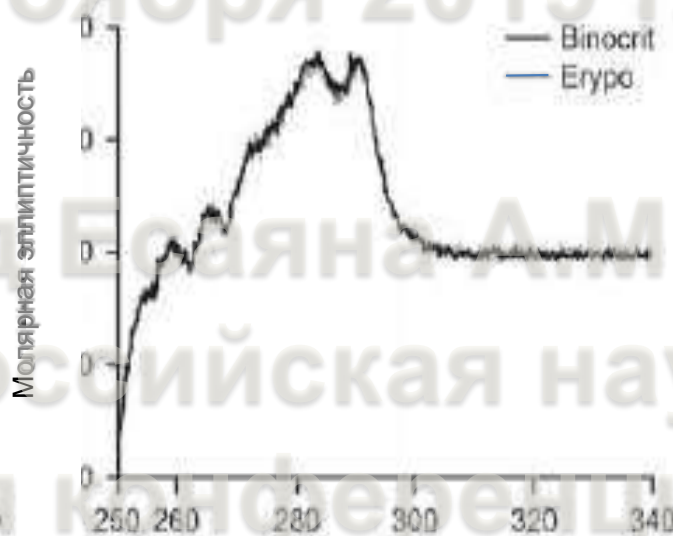
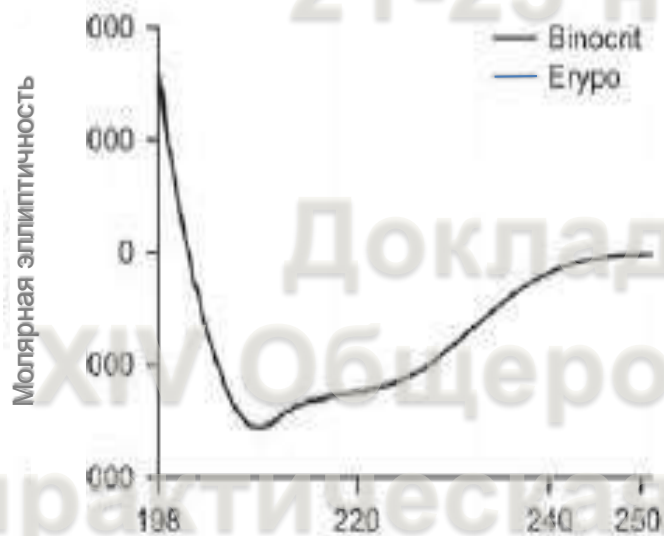
\* Идентичность по первичной структуре белка

# Спектральный анализ вторичной и третичной структур белка Бинокрита® и Эпрекса

Спектральный анализ

**Длинные волны УФ спектра**

**Короткие волны УФ спектра**



Длина волны

Длина волны

# Терапевтическая эквивалентность Бинокрита и Эпрекса по уровню Hb

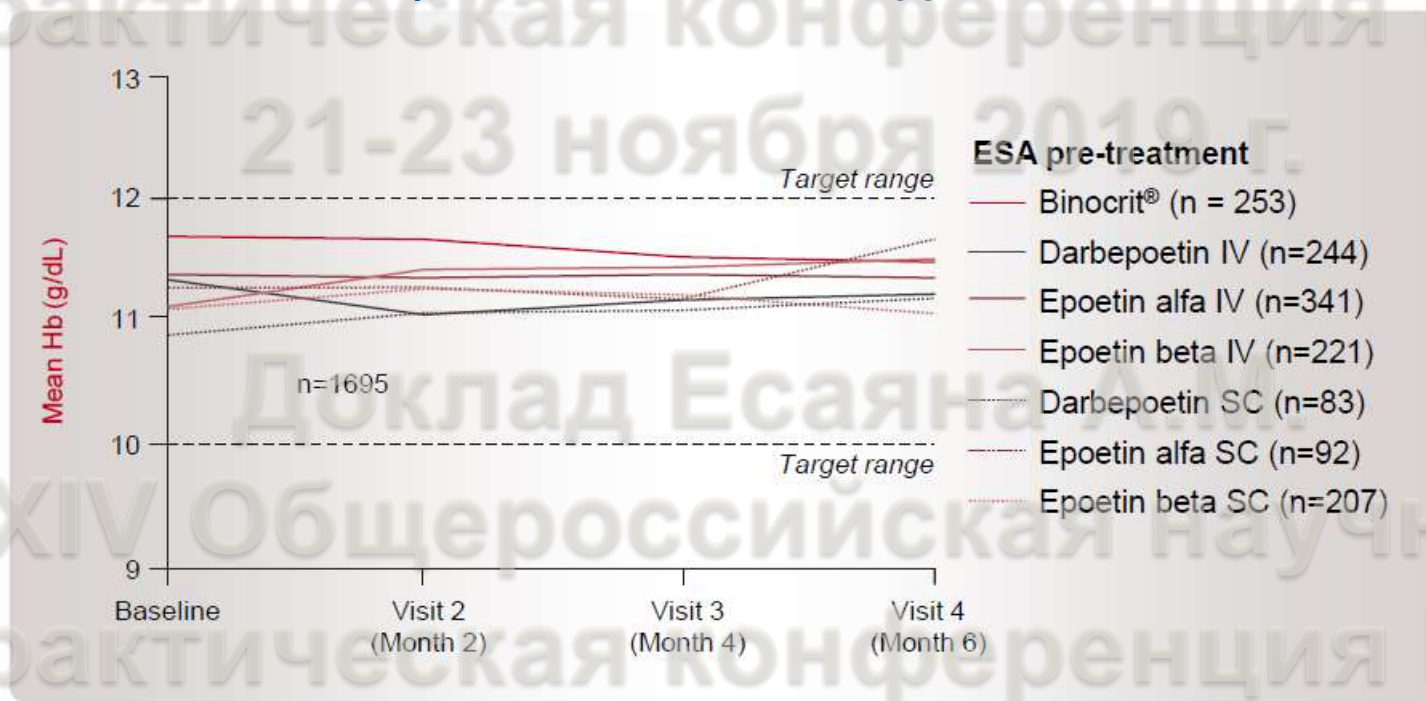
Динамика значений уровня Hb



- двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое исследование
- 478 пациентов на гемодиализе

# Исследования по эффективности переключения пациентов на биоаналог (Бинокрит)

**Бинокрит® эффективно поддерживает уровень гемоглобина после переключения с любых других ЭПО**



- Открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование
- 1695 пациентов; 114 клинических центров, 10 стран **включая Россию**
- **реальная клиническая практика назначения**
- 6 месяцев наблюдения после переключения

# Исследования по эффективности переключения пациентов на биоаналог (Бинокрит)

Нет необходимости в значительном изменении дозы после переключения на Бинокрит®



- Незначимое (не более 3,9%,  $p > 0,05$ ) повышение дозы после переключения с в/в ЭПО
- Доза повысилась на 13% только после перевода с п/к ЭПО на в/в Бинокрит® ( $p < 0,05$ )

- Открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование
- 1695 пациентов; 114 клинических центров, 10 стран **включая Россию**
- **реальная клиническая практика назначения**
- 6 месяцев наблюдения после переключения



# Бинокрит – широко изученный препарат эпоэтина альфа



## MONITOR-CKD5

# Наиболее масштабное КИ эпоэтина альфа (Бинокрит) в реальной клинической практике у пациентов на гемодиализе

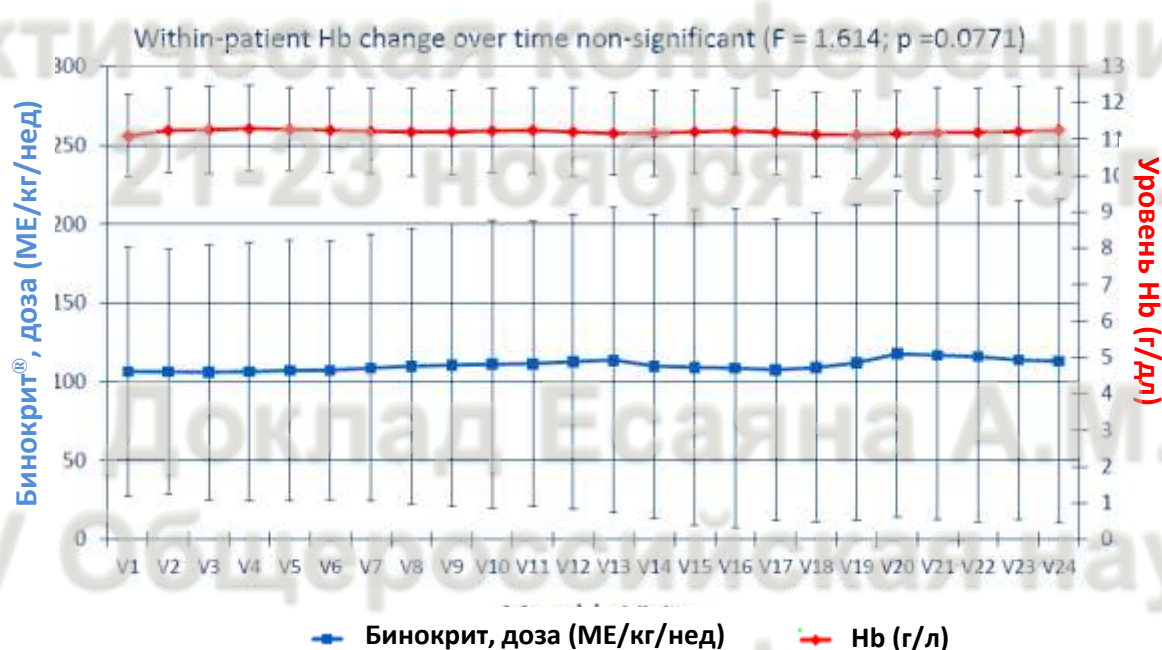
- 114 гемодиализных центров
- 10 стран\*
- 2023 пациента на гемодиализе
- Длительность 2 года



\*Австрия, Франция, Германия, Италия, Польша, Румыния, Словения, Испания, Швейцария, Англия

## MONITOR-CKD5

Стабильный уровень Hb и дозы ЭПО в течение 24 месяцев лечения у пациентов на гемодиализе



- Средняя доза Бинокрита® составила 113.0 ( $\pm 102.5$ ) МЕ/кг/неделю
- Вариации уровня Hb и дозы Бинокрита® статистически незначимы

## MONITOR-CKD5

Профиль безопасности бинокрита по сравнению с референтным ЭПО

Нежелательные явления (НЯ)	%
Любые НЯ	6.7%
Любые НЯ, связанные с Бинокритом	0.8%
Серьезные НЯ	5.2%
Серьезные НЯ, связанные с Бинокритом	0.5%

- **2086** пациента, 24 месяца наблюдения
- **Отсутствие антител к эпоэтину.**
- **Тромбоэмболические события:** тромбозы сосудистого шунта (N=164; 8.1%), инфаркт миокарда (N=68; 3.4%), инсульт (N=34; 1.7%), и транзиторная ишемическая атака (N=20; 1.0%).
- Ни одного случая непредсказуемого нежелательного явления

НЯ, нежелательное явление. ЭПО, эпоэтин.

В 2016 г 8 апреля компания САНДОЗ (подразделение NOVARTIS) анонсировало получение одобрения Европейской Комиссии на п/к путь введения Бинокрита пациентам с ренальной анемией



Our Company

Our Focus

Our Science

## Sandoz receives EC approval for subcutaneous route of administration in biosimilar Binocrit's® nephrology indication

Apr 08, 2016

- *Sandoz' epoetin alfa product offering has already generated more than 400,000[1] patient years of experience worldwide*
- *EC approval expands Sandoz biosimilar offering to the healthcare community*

**Holzkirchen, 8 April, 2016** - Sandoz, a Novartis division and the global leader in biosimilars, announced today that the European Commission (EC) has approved a type II variation for the addition of a subcutaneous (s.c.) route of administration in Binocrit's® (epoetin alfa) nephrology indication\*.

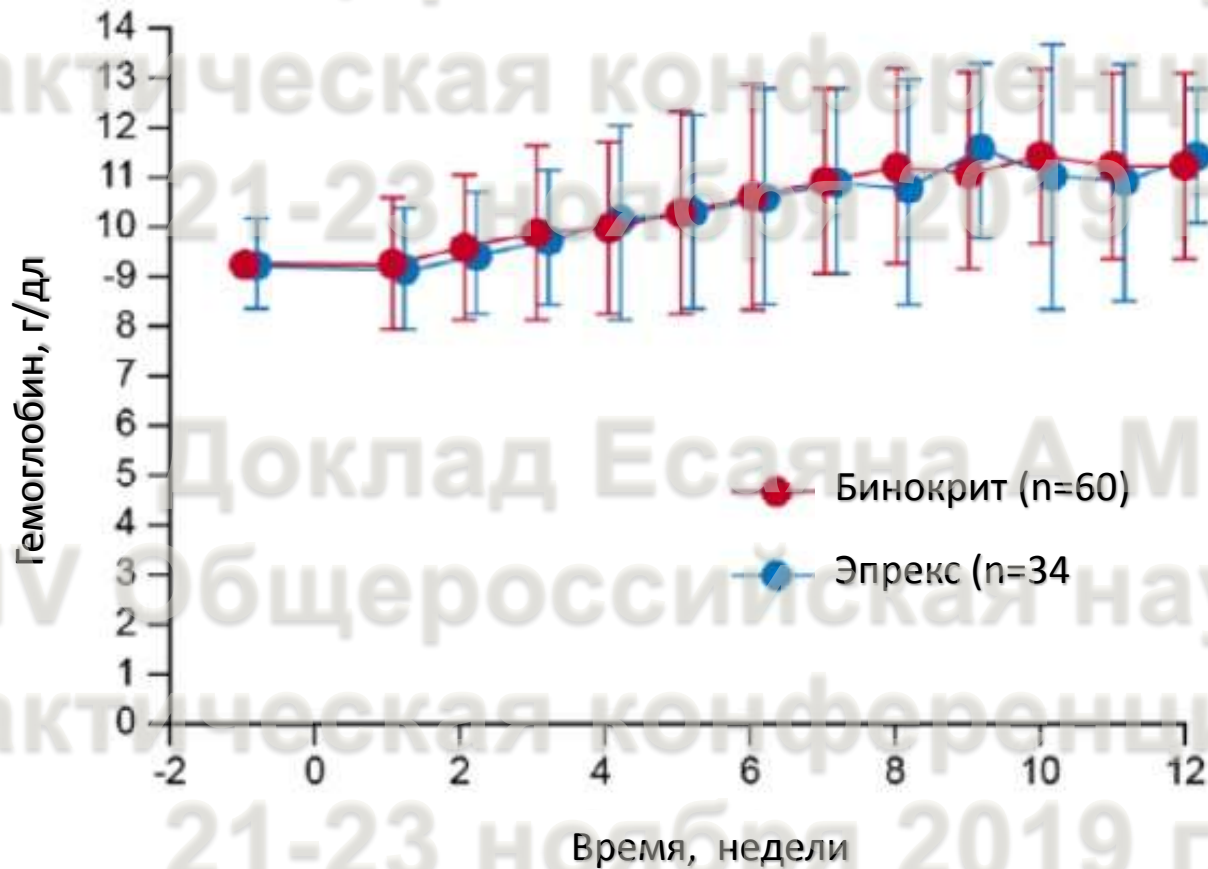


# Исследования эффективности и безопасности Бинокрита у онкологических пациентов, получающих ХТ



Онкологические заболевания, включенные в исследования по лечению анемии, вызванной ХТ

# Динамика уровня гемоглобина у пациентов с анемией, вызванной химиотерапией



## Мета-анализ:

Сопоставление эффективности и безопасности «коротких» и пролонгированных эпоэтинов



Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 8;(12):CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.

### **Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis.**

Palmer SC<sup>1</sup>, Saqlimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, Wiebe N, Strippoli GF.

#### **Заключение мета-анализа:**

- Эпоэтины короткого действия сопоставимы по эффективности и безопасности с длительно действующими препаратами
- Предпочтения для каждого отдельного пациента в кратности и способе введения препарата являются определяющими для выбора препарата эпоэтина
- Эпоэтины короткого действия **удобнее** использовать на фазе коррекции и подбора дозы

# Бинокрит® - высокотехнологичный препарат компании Сандоз из группы стимуляторов гемопоэза<sup>1,2</sup>



- Первый биоподобный препарат группы эпоэтин альфа в мире, 1-й лонч в октябре 2007г. (Германия)<sup>3</sup>
- Внушительный опыт применения<sup>3</sup>  
> 500 000 пациенто-лет применения в нефрологии

Удобно для медицинских работников и пациентов<sup>2</sup>

- Широкий спектр доз: 2.000, 3.000, 5.000 МЕ
- Раствор для внутривенного и подкожного введения с специальным устройством защиты иглы после проведенной инъекции для предупреждения травматизации вследствие укола иглой по неосторожности (3.000 МЕ)
- Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25<sup>0</sup>С) в течение 72 часов.

Производитель<sup>2</sup>

- Держатель РУ: Сандоз д.д., Словения
- Производитель готовой лекарственной формы: Ай Ди Ти Биологика ГмБХ, Германия
- Выпускающий контроль качества: Сандоз ГмБХ, Австрия

1. Произведено в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practic, Надлежащая производственная практика).  
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бинокрит®, ЛП 001466.  
3. Sandoz data on file / August 2019

Доклад Есаяна А.М.

XIV Общероссийская научно-  
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

**Благодарю за внимание!**

Доклад Есаяна А.М.

XIV Общероссийская научно-  
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

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