

XIII Общероссийская научно-практическая конференция
РДО и XVIII Северо-Западная нефрологическая школа

Биоаналоги в лечении анемии при ХБП: за и против

Ряснянский Владимир Юрьевич

31.05.2019

Доклад Ряснянского В.Ю.

План

Дни нефрологии в

1. рчЭПО история появления, номенклатура
2. Понятие биоаналог
3. Вопросы безопасности и эффективности

Доклад Ряснянского В.Ю.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

Дни нефрологии в

Human Epo is an acidic glycoprotein with a molecular mass of 30.4 kDa.

30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

**рЧЭПО: ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ,
НОМЕНКЛАТУРА**

30 мая- 01 июня 2019 г.

Выделение ЭПО человека и синтез рчЭПО

- **1977** Takaji Miyake, Charles Kung, and Eugene Goldwasser выделили и очистили человеческий эритропоэтин из мочи больных апластической анемией
- **1983** две группы ученых (под руководством Fu-Kuen Lin и Kenneth Jacobs), клонировали и экспрессировали ген человеческого ЭПО клетках яичника китайского хомячка, что позволило получить рчЭПО
- **1986** Joseph W. Eschbach с коллегами в США, Christopher G. Winearls с коллегами в Англии показали, что рчЭПО может корректировать анемию при ХБП
- **1989** первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин получил разрешение FDA для лечения нефрогенной анемии

Патентная борьба: альфа и бетта

Что патентовать?:

1. Последовательность аминокислот
2. Состав
3. Генная последовательность
4. Процесс производства
5. Метод использования

Первый патент, июль 1987

- Выделение и очистка человеческого ЭПО, патент на «состав» («composition of matter»)

Второй патент, октябрь 1987

- Генетическая последовательность человеческого ЭПО, патент на производство.

Доклад Ряснянского В.Ю.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

рчЭПО

Эпоэтин альфа

Эпоэтин бета

30 мая- 01 июня 2019 г.

Принцип названия

- **Эпоэтин** - это международное непатентованное название лекарства (INN) для рекомбинатного человеческого эритропоэтина из клеточной линии эукариотов, чья аминокислотная последовательность идентична эндогенному человеческому эритропоэтину
- **Греческая буква** – обозначение варианта оригинальной смеси изоформ (которые отличаются степенью гликозилирования и сродством к рецепторам и периодом полувыведения), число которых может достигать до 14
- **Приставка** – обозначение того, что есть изменения в аминокислотной последовательности основной молекулы

Доклад Ряснянского В.Ю.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

рчЭПО

Эпоэтин альфа

Эпоэтин бета

Дарбэпоэтин

CERA*

*Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета

Доклад Ряснянского В.Ю.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
ПОНЯТИЕ БИОАНАЛОГ
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
рчЭПО

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

Эпоэтин альфа

Эпоэтин бета

Биоаналоги
эпоэтина альфа
Бинокрит

Дарбэпоэтин

CERA

30 мая- 01 июня 2019 г.

С 2006 г, когда в ЕС был одобрен первый биоаналог, ЕС стал пионером в их регуляции. За последние 10 лет в ЕС было одобрено наибольшее число биоаналогов, что позволило накопить значительный опыт их использования и безопасности

Table 2. Classes of biological medicines for which a biosimilar is currently approved in the EU

Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU (as at March 2017)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	▶ Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	▶ Epoetin ▶ Filgrastim
Hormones	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargine ▶ Somatropin (growth hormone) ▶ Teriparatide
Fusion proteins	▶ Etanercept
Monoclonal antibodies	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals
last updated on 27 April 2017

Определение и свойства

- **Биоаналог** это биопрепарат с высокой степенью сходства с другим биопрепаратом, который уже одобрен в ЕС (так называемый **«референтный препарат»**)
- Так как биоаналоги продуцируются живыми организмами, то допустимы минимальные отличия от референтных препаратов. Эти отличия не имеют клинического значения, что **обозначает 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.**

Понятия, которые в РФ закреплены законодательно (с конца 2014 года)

- Биологические лекарственные препараты
- Биотехнологические лекарственные препараты
- **Референтный** лекарственный препарат
- Воспроизведенный лекарственный препарат
- **Биоаналоговый** (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)
- **Взаимозаменяемый** лекарственный препарат

Из ст. 18. Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения

2. В заявлении о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения указываются:

13) **указание вида лекарственного препарата, представленного на регистрацию (референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, биологический лекарственный препарат, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), гомеопатический лекарственный препарат, лекарственный растительный препарат)**

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)

биологический лекарственный препарат,
схожий по параметрам

1) Качества

2) эффективности

3) Безопасности

с референтным биологическим
лекарственным препаратом

4) в такой же лекарственной форме

5) имеющий идентичный способ введения;

Вопросы: * Что такое качество?

** Где иммуногенность?

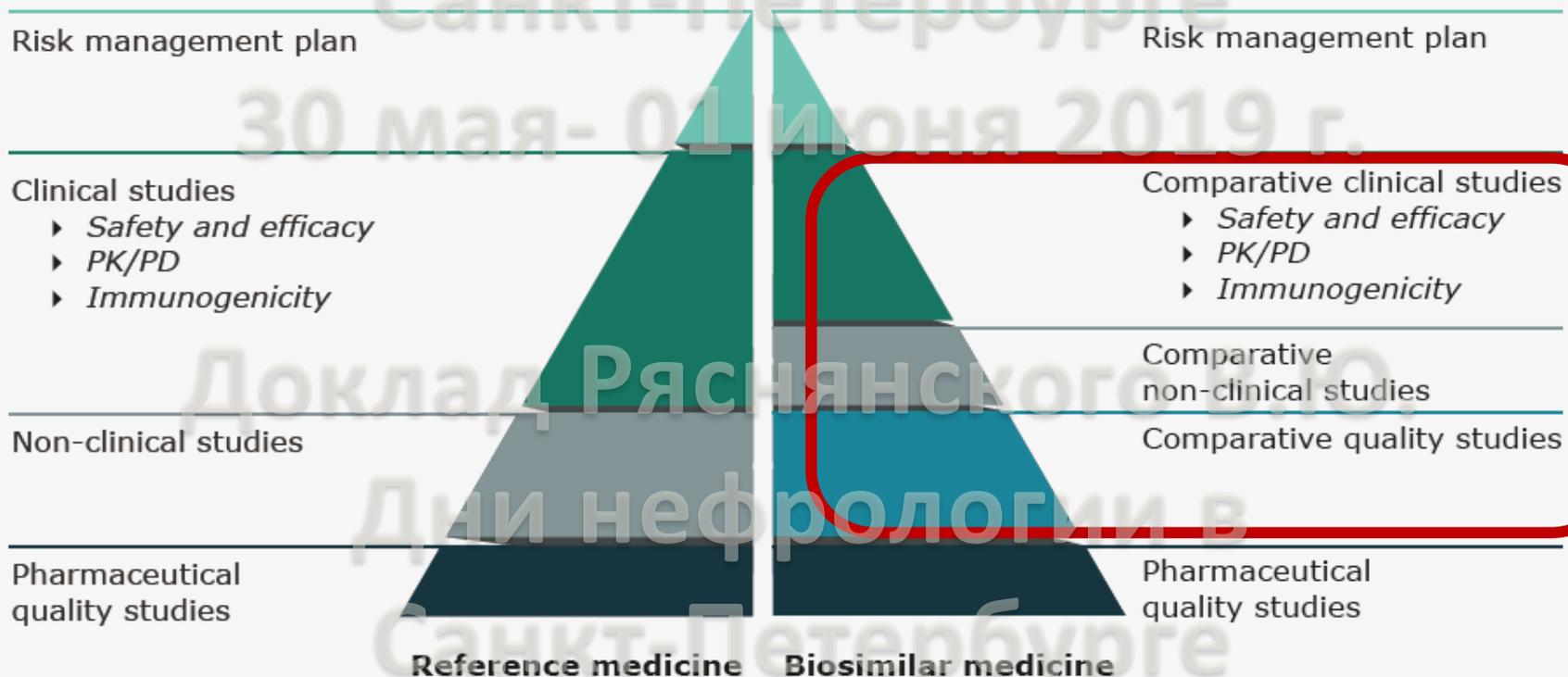
Референтный лекарственный препарат

Лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения либо в соответствии с требованиями статьи 12 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата; (в ред. Федеральных законов от 22.12.2014 N 429-ФЗ, от 13.07.2015 N 241-ФЗ)

Риторический вопрос: эпоэтин α какого производителя следует использовать в РФ в качестве референтного?

Основное отличие – проведение сравнительных исследований биоаналога, что требует меньше времени для получения статистически достоверных данных

Figure 4. Comparison of data requirements for approval of a biosimilar versus the reference medicine



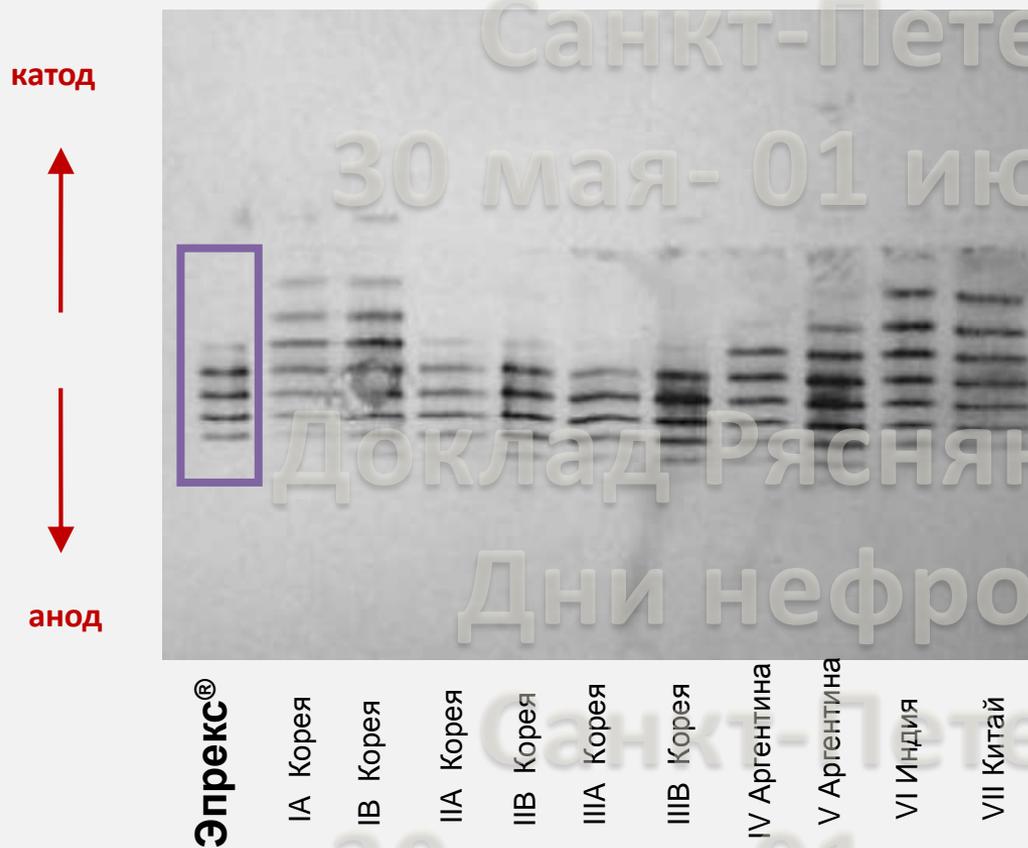
Biosimilars in the EU
Information guide for healthcare professionals
last updated on 27 April 2017

Сравнение определений

Свойства	Воспроизведенный препарат	Биоаналог
качественный состав	Такой же	
количественный состав действующих веществ	Такой же	
лекарственная форма	такая же	такая же
<u>биоэквивалентность</u> или <u>терапевтическая эквивалентность</u>	равны	
Способ введения		идентичный
Качество		Схожее по параметрам
Эффективность		Схожая по параметрам
Безопасность		Схожая по параметрам

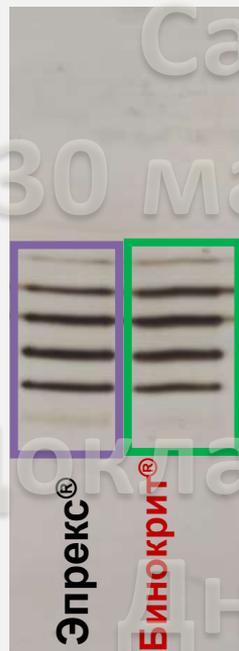
Сомнения врачей по отношению к биоаналогам часто обоснованы, что обусловлено различиями изоформ препаратов

Электрофорез в геле биоаналогов эпоэтина, показывающий значимые различия в изоформах препаратов



В 9 из 11 образцов выявлены дополнительные кислотные и основные изоформы в сравнении с референтным образцом

Одобренный ЕМА биоаналог эпоэтина альфа - Бинокрит®

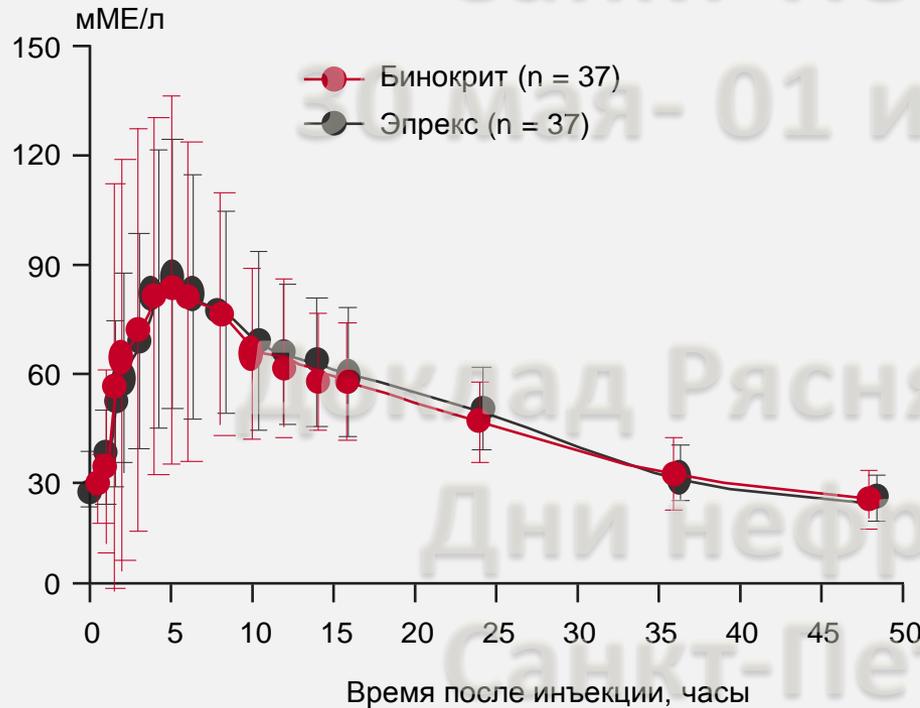


*Идентичная первичная
структура биоаналога и
референтного
препарата*

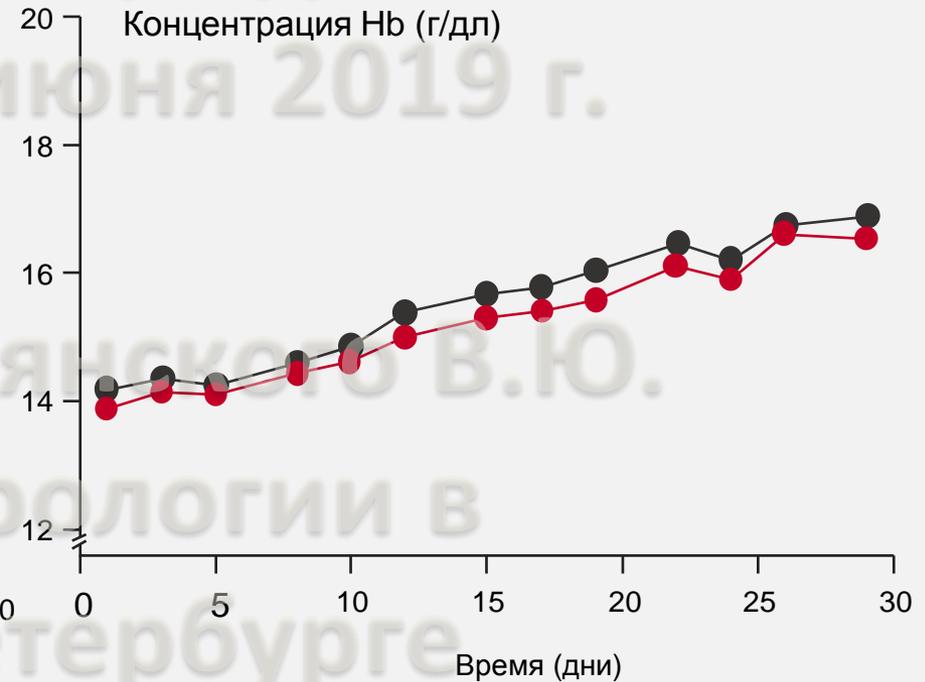


Биоэквивалентность биоаналога должна быть подтверждена в процессе клинических исследований

Средняя концентрация эпоэтина в сыворотке крови при введении повторных подкожных доз на 24 день лечения



Средняя концентрация Hb в крови при введении повторных подкожных доз на 24 день лечения



Доклад Ряснянского В.Ю.

Результаты

- За последние 10 лет система мониторинга ЕС **не выявила каких-либо значимых отличий в характере, тяжести или частоте нежелательных явлений** между биоаналогами и референтными препаратами.
- Доказательства приобретенные в результате 10 летнего клинического опыта свидетельствуют, что **биоаналоги, прошедшие процедуру одобрения по правилам ЕМА** могут использоваться по одобренным показаниям с **такой же степенью безопасности и эффективности**, как и другие биопрепараты.
- Конкуренция со стороны биоаналогов может предоставлять преимущества для систем здравоохранения ЕС, т.к. это ожидаемо улучшает доступность к безопасным и эффективным биопрепаратам с доказанным качеством.

30 мая - 01 июня 2019 г.

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals
last updated on 27 April 2017

Доклад Ряснянского В.Ю.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
**ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ**
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Эффекты рчЭПО

1986 Winearls CG и др. The Lancet.

- Рч ЭПО эффективен в лечении анемии,
- 1 пациент - эпизод гипертензивной энцефалопатии,
- 2 пациента - тромбоз А-В фистулы

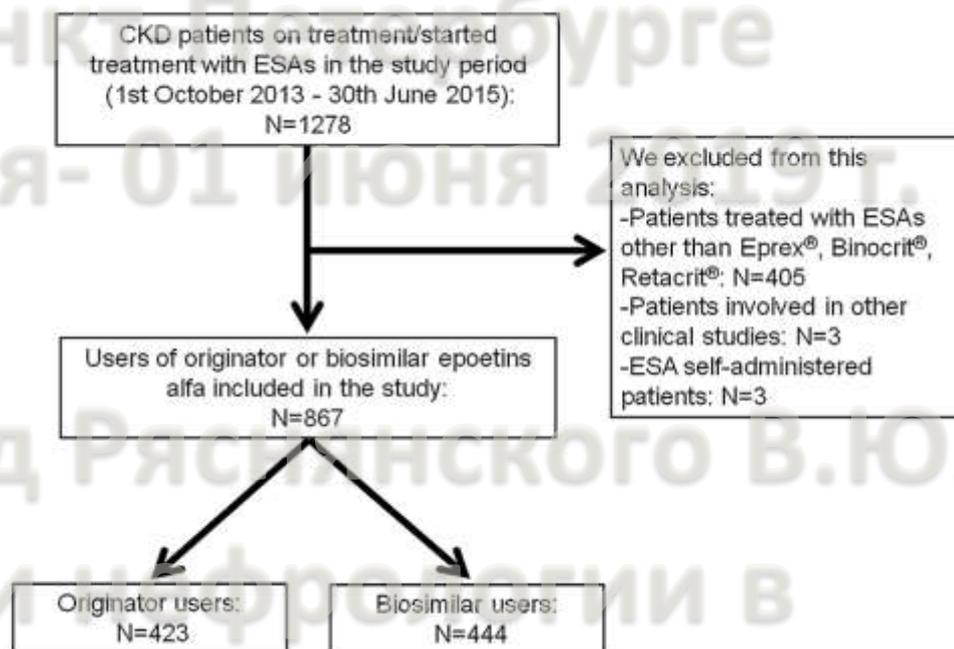
III фаза мультицентрового клинического исследования рчЭПО (1989г.)

- 333 пациента исходный гематокрит меньше 30%
- Дозы рчЭПО 150 или 300 МЕ/кг x 3 р/нед в/в в конце исследования 75 МЕ/кг (12.5 - 525 МЕ/кг)
- Исходный гематокрит (0.223 ± 0.002) повысился до 0.35, более чем на 0.06 в течение 12 недель у 97.4% пациентов.
- Трансфузии (1030 за 6 мес до начала терапии) прекратились у всех больных через 2 месяца
- 68 пациентов с перегрузкой железом - снижение ферритина на 39% после 6 мес терапии
- Отсутствие эффекта при дополнительных причинах – миелофиброз, фиброзирующий остеит, остеомиелит, острые или хронические кровопотери
- **Побочные эффекты: миалгия 5%;**
- **Дефицит железа 43%;**
- **Повышение АД 35%;**
- **судороги 5.4%.**
- **Небольшое но достоверное повышение креатинина, калия, фосфатов и тромбоцитов**

Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study

Giovanna Stoppa¹ · Carmen D'Amore² · Anita Conforti¹ · Giuseppe Traversa³ · Mauro Venegoni¹ ·
Maurizio Tagliatalata⁴ · Roberto Leone¹ · on behalf of the ESAVIEW Study Group

Fig. 1 Flow diagram of patients enrolled in the study. *CKD* chronic kidney disease, *ESA* erythropoiesis-stimulating agents



Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study

Giovanna Stoppa¹ · Carmen D'Amore² · Anita Conforti¹ · Giuseppe Traversa³ · Mauro Venegoni¹ ·
Maurizio Tagliatalata⁴ · Roberto Leone¹ · on behalf of the ESAVIEW Study Group

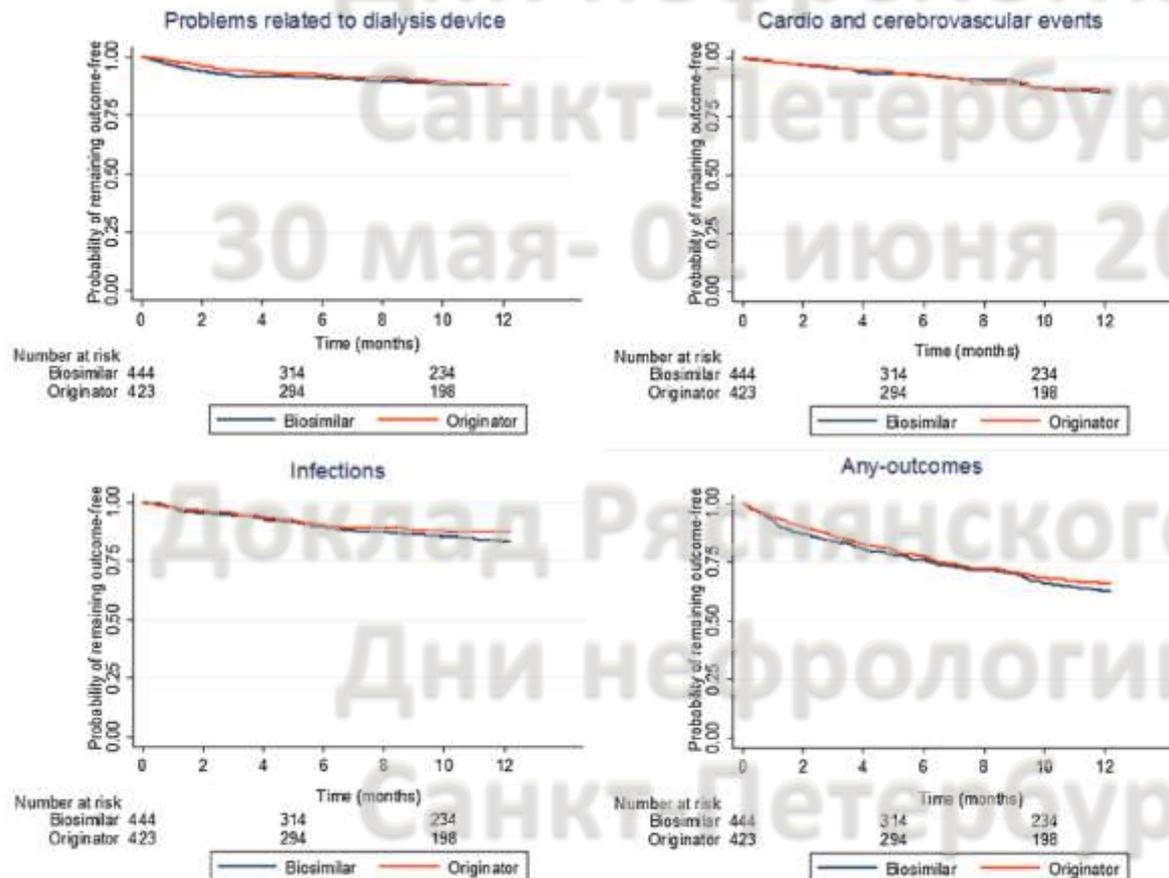
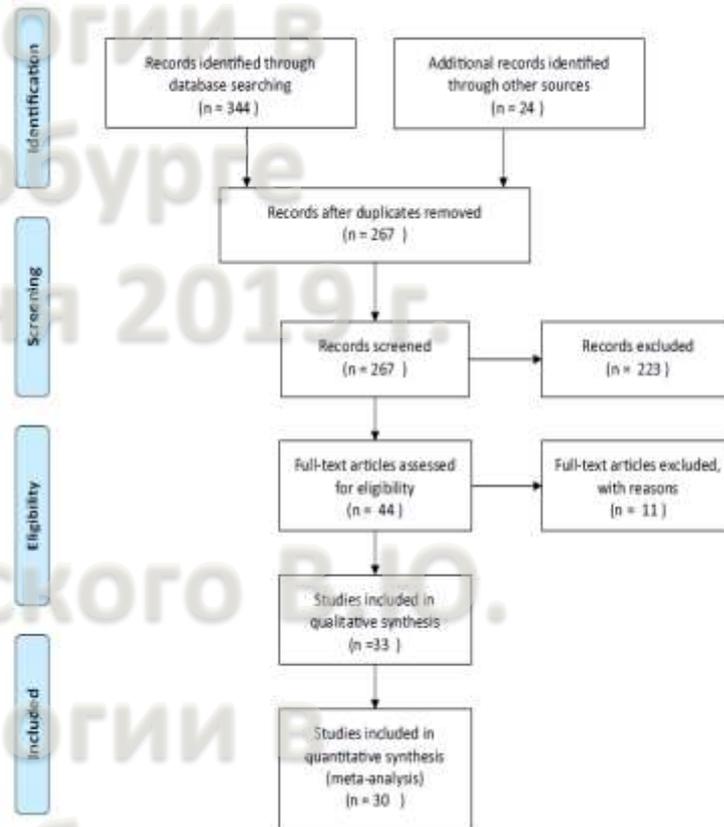


Fig. 2 Kaplan–Meier survival analysis for outcomes grouped into three major categories and considered all together

Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis

Laura Amato¹ · Antonio Addis¹ · Rosella Saule¹ · Francesco Trotta¹ · Zuzana Mitrova¹ · Marina Davoli¹

Fig. 1 PRISMA 2009 flow diagram



- 30 исследований (21 –диализ),
- 7843 пациента
- Разницы в терминах эффективности и безопасности не выявлено

BRIEF REPORT: AUTOANTIBODIES AGAINST ERYTHROPOIETIN IN A PATIENT WITH PURE RED-CELL APLASIA

NICOLE CASADEVALL, M.D., EVELYNE DUPUY, M.D.,
PASCALE MOLHO-SABATIER, M.D.,
GÉRARD TOBELEM, M.D., BRUNO VARET, M.D.,
AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

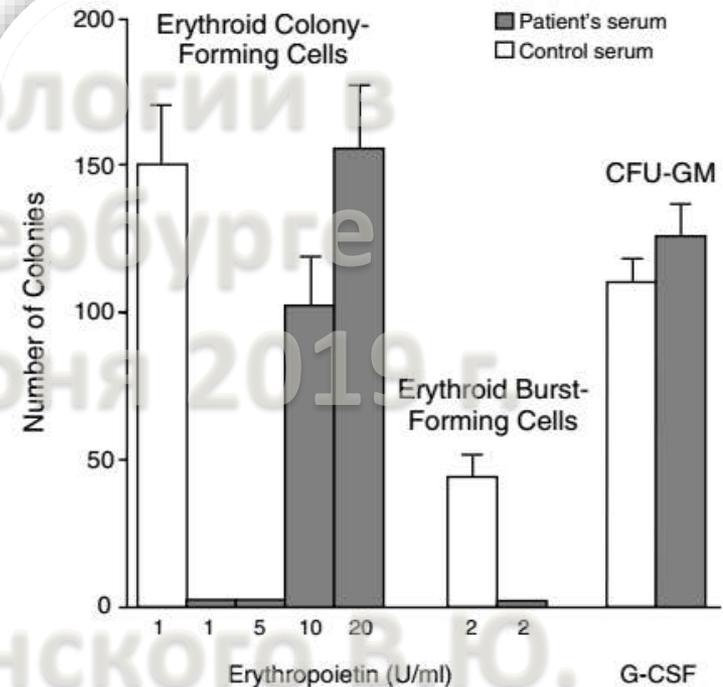


Figure 1. Effect of the Patient's Serum on the Growth of Autologous Hematopoietic Progenitors.

In vitro studies were performed at diagnosis. The values are the mean (\pm SD) numbers of colonies formed. Erythroid progenitors and granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM) were cultured with either control serum or the patient's serum at a final concentration of 20 percent in the presence of different concentrations of erythropoietin (1 to 20 U per milliliter) or 200 ng of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) per milliliter.

1993 первое сообщение об АТ на рчЭПО,
1996 сообщение о резистентной анемии с
АТ на фоне терапии рчЭПО

Парциальная красноклеточная аплазия

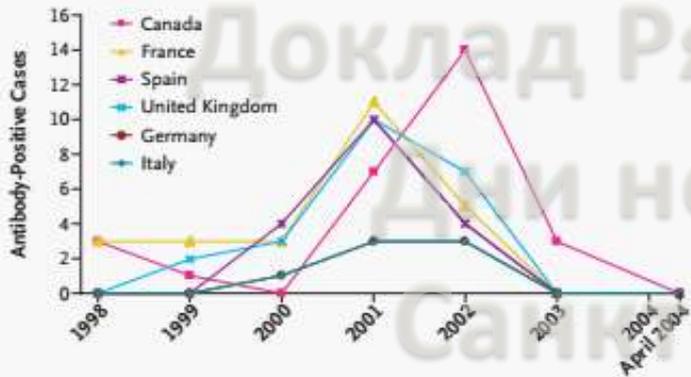


Figure 1. Cases of Antibody-Positive, Epex-Associated Pure Red-Cell Aplasia Identified in the Database of the Adverse Event Reporting System of the Food and Drug Administration between January 1998 and April 2004.

In Germany and Italy there were the same number of case reports within each year.

Вторичная, связанная с применением эпоэтина, ПККА – это редкий синдром анемии, ассоциированной с низким содержанием ретикулоцитов в периферической крови, отсутствием эритробластов в костном мозге, резистентностью к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и появлением нейтрализующих антител к эритропоэтину

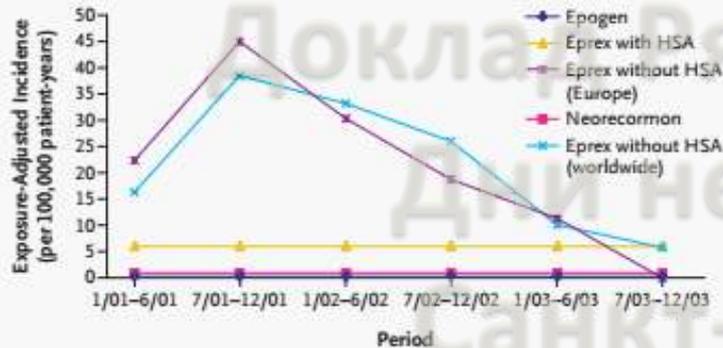


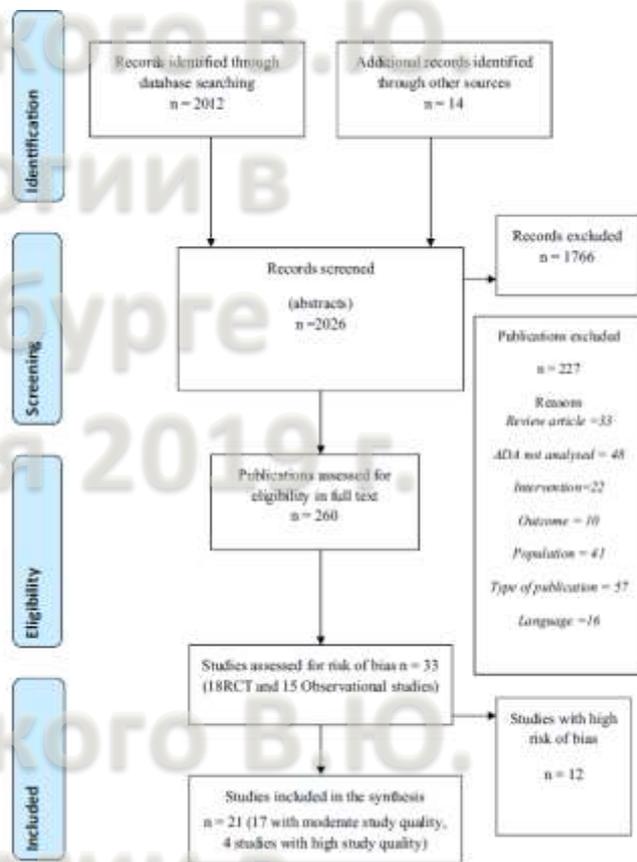
Figure 2. Estimates of the Worldwide Exposure-Adjusted Incidence of Epoetin-Associated Pure Red-Cell Aplasia According to the Product, between January 1, 2001, and December 31, 2003.

HSA denotes human serum albumin. Epogen is also marketed as Procrit, and Neorecormon as Recormon.



Biosimilar erythropoiesis-stimulating agents and the risk of developing anti-drug antibodies—a systematic review

Marianne Helbert Arulind¹ · Linda Fryklund² · Sigurd Vitols^{2,3} · Göran Berthsson^{2,4}



21 публикация включена. Частота выявления АТ 0.2 - 0.5 % (максимально 4% (13 случаев). Дизайн большинства исследований не предусматривал мониторинг АТ, часто исследование было слишком коротким (меньше 6 мес) и на маленькой популяции. Определение АТ использовалось во многих исследованиях как констатация факта их наличия, но без клинической оценки развития резистентности.

Заключение: В коротких исследованиях частота выявления АТ к ЭСП была низкая. Оценка эффективности и безопасности для биоаналогов ЭСП ни в одном из охваченных исследований неадекватна в отношении появления АТ, что связано с дизайном исследования и методиками оценки.

Проблема

What does the
black triangle mean?



Биопрепараты, одобренные
EMA после 1 января 2011 г
являются объектом
«дополнительного»
мониторинга

Вопрос: Как в РФ мониторировать биопрепараты?

1. Назначение препарата производится по МНН
2. При отпуске по рецепту врача разрешается отпуск любого препарата в рамках одного МНН
3. Проведение закупок препаратов в рамках государственных программ по МНН и цене
4. **Результат постоянная беспорядочная смена биопрепаратов одной группы у одного и того же пациента**

Is a Biologic Produced 15 Years Ago a Biosimilar of Itself Today?

Stanton R. Mehr; Marj P. Zimmerman, BSPHarm, MS

Much of the testing required for the regulatory approval of a biosimilar is focused on proving that the new drug is sufficiently similar to the reference biologic in structure, pharmacokinetics or pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. However, the reference drug may itself have gone through some changes in the years since its approval, including those caused by alterations in the manufacturing process. Do these changes increase the risk that the reference drug may cause unexpected outcomes? It is up to the US Food and Drug Administration to decide whether the changes merit the need for additional studies to confirm that the drug meets the structural or clinical outcomes standard for the reference agent. Although it is extremely rare, a change in the production of one biologic drug (ie, epoetin alfa) did result in unanticipated serious immunologic side effects.

Am Health Drug Benefits.
2016;9(9):515-518
www.AHDBonline.com

KEY WORDS: biosimilarity, biosimilars, darbepoetin, epoetin alfa, etanercept, manufacturing changes, reference drug

One example is darbepoetin alfa (Aranesp), which underwent 18 process changes during its time on the market in the European Union. A manufacturing change in 2008 involved the drug's recombinant DNA sequence.¹⁰ The European Medicines Agency (EMA) mandated that the drug maker conduct clinical studies to prove that the latest version of the biologic was comparable to the previous compound. In this case, the EMA agreed that this 2008 version of Aranesp was not clinically different from the reference drug.¹⁰

Доклад Ряснянского В.Ю.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.
Спасибо за внимание

Доклад Ряснянского В.Ю.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Подготовлено при поддержке компании «Сандоз»
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва
Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел. +7(495)660-75-09, www.sandoz.ru
RU1905687636

SANDOZ A Novartis
Division