

Регуляторные подходы к оценке биоподобия: доклинические исследования in vivo



Остров Владимир Федорович

Руководитель Отдела экспертно-аналитического сопровождения доклинических исследований АО "ГЕНЕРИУМ"

26 апреля 2022

Основные термины

- «биоаналогичный лекарственный препарат» - это биологический лекарственный препарат, который **содержит версию** действующего вещества зарегистрированного биологического референтного препарата и **для которого продемонстрировано сходство (подобие)** на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности
- «исследование сопоставимости в рамках оценки биоподобия» (biosimilarity exercise) – это комплекс фармацевтических и биологических испытаний, доклинических и клинических исследований, **направленных на подтверждение отсутствия клинически значимых различий** между референтным и биоаналогичным лекарственными препаратами в процессе разработки последнего

(Решение Совета ЕЭК №89 от 03.11.2016 г)

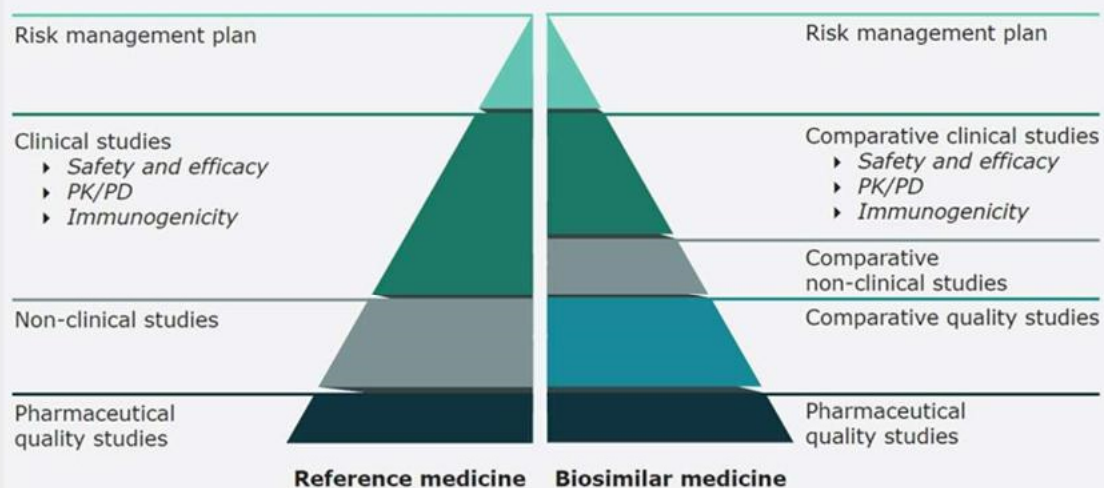
Рекомендации Решения Совета ЕЭК № 89

- Хорошо охарактеризованные различия являются основой для рационального и направленного **подхода к определению необходимости** проведения доклинических исследований.
- В частных случаях **целесообразно провести небольшое число доклинических исследований или не проводить их в принципе**, однако в других случаях необходимо провести большой объем исследований.
- Необходимо отметить, что составление надлежащей программы доклинических исследований требует **четкого понимания структуры и активности** препарата.
- Доклинические исследования сопоставимости носят сравнительный характер, основной целью которых является выявление возможных различий между ответами на препараты, а не ответа per se.

(Решение Совета ЕЭК №89 от 03.11.2016 г)

Схема разработки биоаналогов

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



Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency, 2019.

ШАГ 1.

Проведение аналитических (физико-химических) и *in vitro* доклинических исследований.

ШАГ 2.

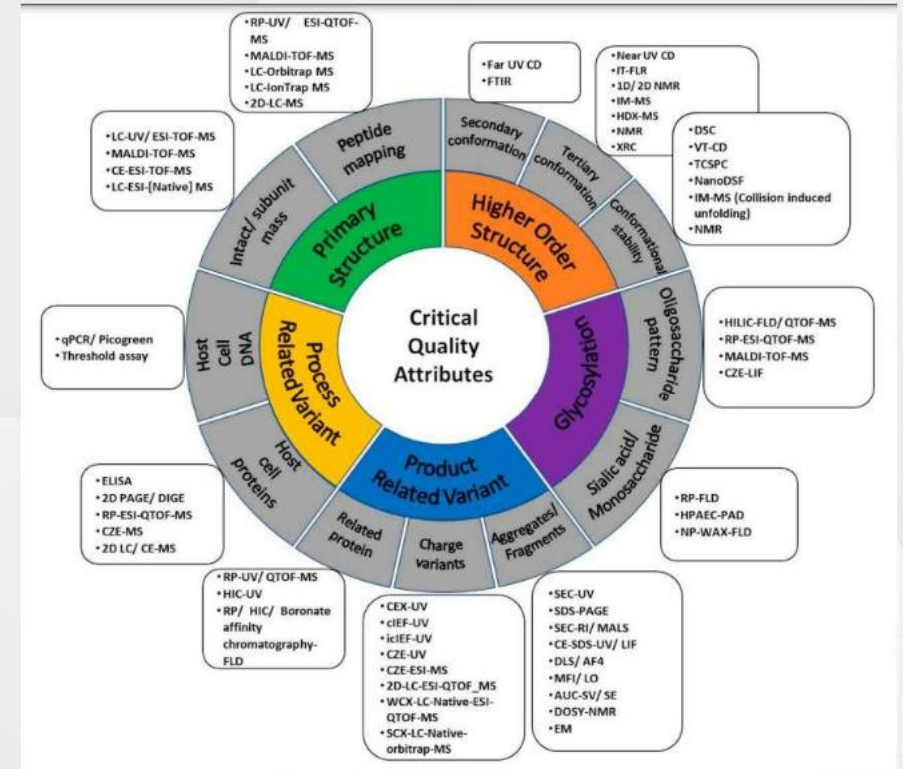
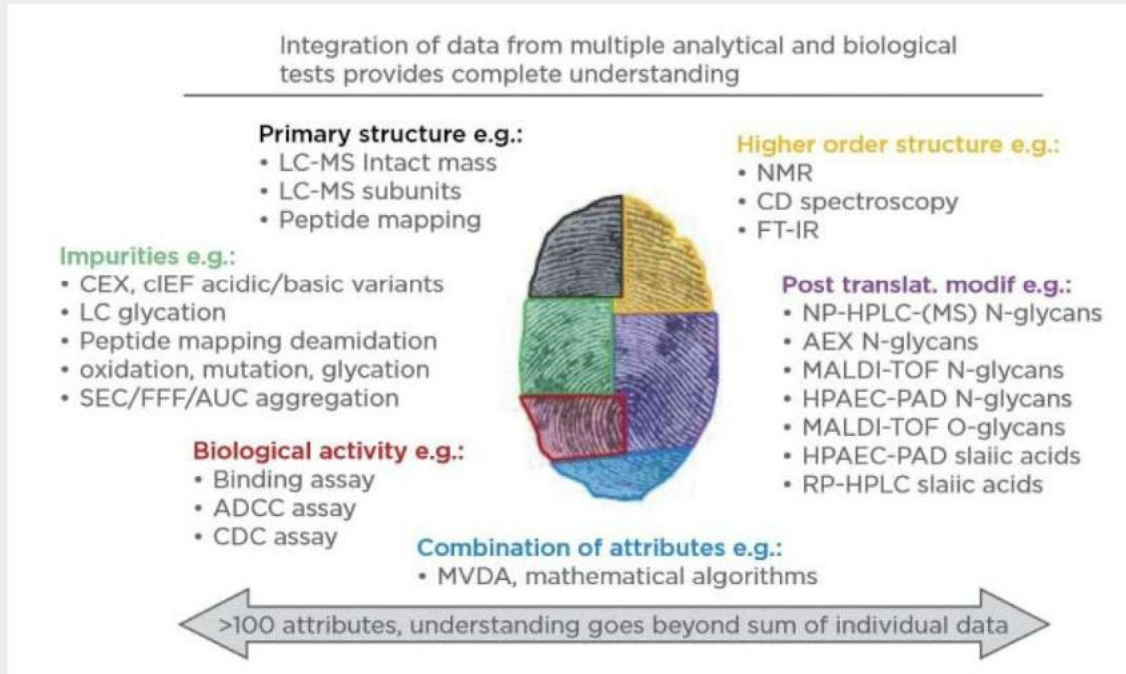
Анализ совокупности результатов и принятие решения о необходимом объеме исследований на животных. Если исследования сопоставимости (шаг 1) признаны удовлетворительными, а на шаге 2 вопросов, которые могли бы препятствовать непосредственному переходу к клиническим исследованиям, не возникает, **исследования на животных *in vivo*, как правило, не требуются.**

ШАГ 3.

Если *in vivo* оценка сочтена заявителем необходимой, цель исследования зависит от требуемых дополнительных сведений.

(Решение Совета ЕЭК №89 от 03.11.2016 г)

Шаг 1. Физико-химические и функциональные тесты in vitro



Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Бондарев ВП, Мосягин ВД. Регистрация неоригинальных биотерапевтических (биоподобных) препаратов в США. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019;19(1):17–27. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-17-27>

Front Bioeng Biotechnol. 2022; 10: 832059.
Published online 2022 Feb 9. doi: 10.3389/fbioe.2022.832059

Шаг 2. Доклинические исследования *in vivo*.

Основные сложности

- В связи с высокой аффинностью связывания с человеческими мишенями, не все виды лабораторных животных являются фармакологически релевантными
- Чужеродные для животных белковые препараты обладают иммуногенностью, что может осложнять оценку ФК профиля
- На лабораторных животных не всегда возможно повторить режим и способ введения в клинической практике, например длительная инфузия
- При проведении исследования на мелких грызунах необходимо планировать сателлитные группы
- Соблюдение биоэтических принципов (3R) требует минимизации дизайна. Исследования с использованием нечеловекообразных приматов обычно имеют очень ограниченную выборку
- Надежность получаемых результатов значительно уступает точности *in vitro* методов



Waiving in vivo studies for monoclonal antibody biosimilar development: National and global challenges

Kathryn Chapman^a, Akosua Adjei^b, Paul Baldrick^c, Antonio da Silva^d, Karen De Smet^e, Richard DiCicco^f, Seung Suh Hong^g, David Jones^h, Michael W. Leach^h, James McBlane^b, Ian Raganⁱ, Praveen Reddy^j, Donald I. H. Stewart^k, Amanda Suitters^l, and Jennifer Sims^m

^aNational Center for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs), UK; ^bMedicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA), UK; ^cCovance Laboratories, Harrogate, UK; ^dSandoz, Holzkirchen, Germany; ^eFederal Agency for Medical and Health Products (FAMHP), Belgium; ^fHarvest Moon Pharmaceuticals, US; ^gCelltrion, Japan; ^hPfizer, US; ⁱIndependent, UK; ^jBiocon, India; ^kPlantform Corp, Canada; ^lParaxel, UK; ^mIntegrated Biologix, Switzerland

- Рабочая группа **не рекомендует проводить ДКИ in vivo** с целью поддержки разработки биоаналогов.
- Если такие исследования запрашиваются регулирующими органами или требуются для решения научных вопросов, на которые нельзя ответить с помощью других исследований, **следует использовать минимально возможное количество животных**.
- ...консенсус рабочей группы заключается в том, что **остаточная неопределенность в отношении биоаналогичности в большинстве случаев лучше всего устраняется не с помощью ДКИ in vivo**, а скорее с помощью исследований in vitro.
- **Рабочая группа не смогла выявить случаев, когда данные исследований in vivo предоставили бы полезную информацию для программы разработки биоаналога**, которая имела значительный объем данных in vitro, демонстрирующий высокую степень сходства.
- Рабочая группа считает, что **исследования in vivo в большинстве случаев не способствуют оценке сходства предлагаемых биоаналогов**, в первую очередь из-за вариабельности и общей нечувствительности исследований in vivo по сравнению с анализами in vitro.
- ...мнение большинства членов рабочей группы заключается в том, что **исследования на животных in vivo добавляют минимальное научное понимание** к тому, что уже получено в результате исследований in vitro и данных по РП.



Article

Analysis of the Regulatory Science Applied to a Single Portfolio of Eight Biosimilar Product Approvals by Four Key Regulatory Authorities

Beverly Ingram ^{1,*}, Rebecca S. Lumsden ², Adriana Radosavljevic ¹ and Christine Kobryn ³

¹ Pfizer Inc., Andover, MA 01810, USA; adriana.radosavljevic@gmail.com

² Pfizer Inc., Walton Oaks, Surrey KT20 7NS, UK; rebecca.s.lumsden@pfizer.com

³ Pfizer Inc., Groton, CT 06340, USA; christine.kobryn@pfizer.com

* Correspondence: bevingram@pfizer.com; Tel.: +1-978-247-4558

Неклиническая информация составляла <0,3% запросов со стороны регулирующих органов, что согласуется с менее значительной ролью, которую такие исследования играют в разработке биоаналогов по сравнению с новыми биологическими препаратами.

Это подтверждает мнение о том, что **для демонстрации биоаналогичности неклиническая информация может не потребоваться**.

Table 1. Biosimilars and Approval Dates.

Product	Biosimilar INN (Trade Name), US/RoW	Regulatory Agency, Approval Date				Reference Product, Trade Name (INN)
		FDA	EMA	PMDA	HC	
PF-filgrastim	filgrastim-aafi (Nivestym [®])/ filgrastim (Nivestim) ^a	20 July 2018	8 June 2010 ^e	— ^d	20 April 2020	Neupogen [®] (filgrastim)
PF-epoetin	epoetin alfa-epbx (Retacrit [®]) ^b	15 May 2018	— ^d	— ^d	— ^d	Epogen [®] /Procrit [®] (epoetin alfa)
PF-epoetin	epoetin zeta (Retacrit [®]) ^b	— ^d	18 December 2007 ^e	— ^d	— ^d	Epogen [®] /Procrit [®] (epoetin alfa)
PF-rituximab	rituximab-pvvr/ rituximab (Ruxience [™])	23 July 2019	1 April 2020	20 September 2019	4 May 2020	Rituxan [®] (rituximab)
PF-trastuzumab	trastuzumab- qyyp/trastuzumab (Trazimera [™])	11 March 2019	26 July 2018	21 September 2018	15 August 2019	Herceptin [®] (trastuzumab)
PF-bevacizumab	bevacizumab- bvzr/bevacizumab (Zirabev [™])	28 June 2019	14 February 2019	18 June 2019	14 June 2019	Avastin [®] (bevacizumab)
PF-pegfilgrastim	pegfilgrastim- apgt/pegfilgrastim (Nyvepria [™])	11 June 2020	20 November 2020	— ^d	— ^d	Neulasta [®] (pegfilgrastim)
PF-adalimumab	adalimumab-afzb (Abrilada [™])/ adalimumab (Amsparity) ^c	18 November 2019	13 February 2020	— ^d	— ^d	Humira [®] (adalimumab)
PF-infliximab	infliximab- qbtx/infliximab (Ixifi [™])	13 December 2017	Divested ^f	2 July 2018	— ^d	Remicade [®] (infliximab)

Analytical Similarity Assessment of Biosimilars: Global Regulatory Landscape, Recent Studies and Major Advancements in Orthogonal Platforms

Neh Nupur,^{1,†} Srishti Joshi,^{1,†} Davy Gulliarne,^{2,3} and Anurag S. Rathore^{1,*}

▾ Author information ▸ Article notes ▸ Copyright and License information ▸ [Disclaimer](#)

¹ Department of Chemical Engineering, IIT Delhi, Hauz Khas, New Delhi, India,

² Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), University of Geneva, Geneva, Switzerland,

³ School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland,

^{*}Corresponding author.

Edited by: [Christoph Herwig](#), Vienna University of Technology, Austria

Reviewed by: [Chang-Han Lee](#), Seoul National University, South Korea

Ключевым шагом на пути к успешному утверждению биоаналога является установление его сходства на основе аналитических и клинических данных. Цель аналитического исследования биоаналогичности состоит в том, чтобы продемонстрировать очень похожий профиль критических характеристик качества биоаналога, и эти различия должны находиться в пределах диапазона, установленного оригинатором. Это позволяет **снизить экономическую нагрузку на нормативные рекомендации к обширным доклиническим/клиническим данным о сходстве**, что делает биотехнологические препараты более доступными.

Анализ данных по одобренным в EMA биосимилярам



В руководстве ЕС по биоаналогичным моноклональным антителам указывается, что **исследования токсичности на НЧП имеют ограниченную ценность для оценки биоаналогичности, и такие исследования обычно не рекомендуются.**

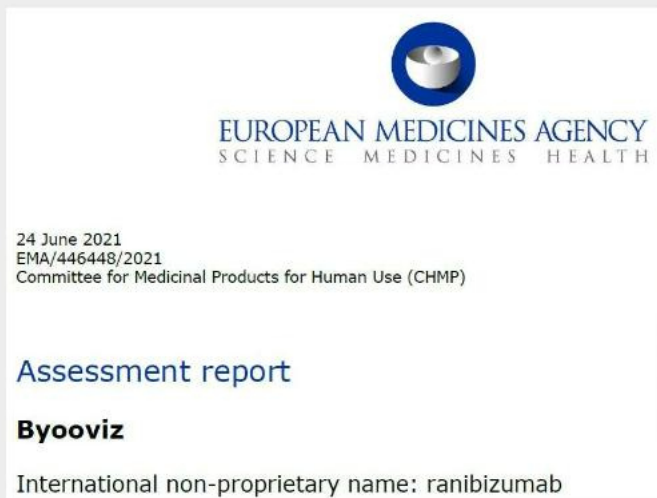
Небольшой формат этих исследований **не позволяет выявить различия, имеющие потенциальное клиническое значение.**

Однако признаётся, что **эти исследования были проведены для выполнения требований в других регионах.**



... **небольшой размер группы и высокая межиндивидуальная изменчивость делают исследование ненадёжным** с точки зрения демонстрации биологического сходства.

Следовательно, результаты этого исследования **следует рассматривать только как дополнительные данные** при проверке биоаналогичности между препаратами бевацизумаба.



В ходе научной консультации с ЕМА согласовано, что **ФД исследования in vivo и исследования токсичности не потребуются, если сопоставимость качества и in vitro исследований будет считаться удовлетворительной** и не будет выявлено критических проблем. **Исследования in vivo не считаются достаточно чувствительными, чтобы продемонстрировать различия** между оригинатором и биоаналогичным продуктом в случае, если они будут существовать. Тем не менее, заявитель предоставил соответствующее GLP 4-недельное исследование токсичности при многократном введении на приматах, **в контексте глобальной регистрации.**



В соответствии с политикой “3R” и рекомендациями, приведенными в руководящих принципах CHMP, а также в отношении биотехнологий и биоаналогов, компании **не рекомендуется проводить токсикологическое исследование повторных доз in vivo у обезьян, учитывая ограниченное количество животных**, используемых в исследовании, что ограничивает статистическую оценку.



По запросу регулирующего органа за пределами Европы заявитель провел 2-недельное токсикологическое исследование на крысах для выявления потенциальных побочных эффектов, связанных с формуляцией препарата. **С точки зрения принципов 3R и со ссылкой на европейский руководящий документ ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010, проведенные исследования на обезьянах и крысах не были обоснованы.**



... исследование токсичности не предоставляет дополнительную информацию **из-за общей нечувствительности токсикологических исследований к выявлению тонких различий и не влияет на общий вывод о сходстве.**



Как правило, **модели ксенографтов in vivo характеризуются изначально большой вариабельностью, таким образом, результаты таких исследований не обязательно являются надёжными для доказательства биоаналогичности.** Результаты данного исследования не влияют на общее заключение о биоаналогичности препаратов.



Учитывая небольшое число животных в исследованиях токсичности с использованием яванских макак, **данные о безопасности, токсикокинетики и иммуногенности не в полной мере способствуют установлению биоаналогичности.**

В целом, имеющиеся данные по качеству и in vitro тестам не указывали на необходимость проведения токсикологического исследования. Следовательно, **в соответствии с действующими руководящими принципами, это исследование не требовалось и не должно было проводиться.**

Основные выводы

1. **Точную копию РП воспроизвести невозможно** в силу сложности структуры молекулы и особенностей производственного процесса, **но современный уровень технологии позволяет получить препарат**, вариабельность критических параметров качества которого может находиться в пределах диапазона, установленного для РП
2. Биотехнологический **препарат может быть признан биоаналогичным только на основании совокупности данных in vitro** (структурных, физ-хим и клеточных тестов) **и клинических исследований**
3. Ретроспективный анализ накопленного международного опыта разработки биоаналогов позволяет заключить, что **результаты in vivo экспериментов мало влияют на заключение о степени сопоставимости**
4. Надёжность данных, получаемых в in vivo исследованиях, ставится научным сообществом под сомнение. Такие исследования обычно **не привносят дополнительную научную информацию** и не направлены на доказательство per se эффективности или безопасности биоаналога
5. В связи с этической ответственностью, с одной стороны, в отношении необоснованного использования лабораторных животных, с другой стороны - относительно возможных сроков выхода препаратов на рынок для лечения социально значимых заболеваний, **необходим консенсус между разработчиком и регулятором** по вопросу необходимости проведения доклинических исследований in vivo с целью доказательства сопоставимости РП и биоаналога

**Спасибо за
внимание!**

www.generium.ru



Вместо заключения

- При разработке биоаналогичного препарата получено несколько серий, в некоторых из них отмечен выход за пределы РП по одному из параметров гликопрофиля
- В исследовании на лабораторных животных было решено изучить влияние различий в гликопрофиле на ФК между РП и разрабатываемым его аналогом
- Использовались 2 серии РП и 3 серии разрабатываемого биоаналога, в т.ч. серия с выраженными отличиями данного показателя
- По результатам исследования разница между препаратами по основным ФК параметрам не обнаружена
- С одной стороны, полученный результат может свидетельствовать о том, что данные различия в гликопрофиле не влияют на ФК препарата у лабораторных животных
- С другой стороны, может быть высказано предположение, что в целом данная тест-система не чувствительна вообще к каким-либо изменениям гликопрофиля, и, таким образом, не может быть использована в качестве адекватного подхода для выявления тонких отличий в структуре биологических препаратов