



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Биоаналоги: принципы и цели регистрационных программ

Горячев Д.В.

Биоаналоги - преимущества

Преимущества для системы здравоохранения	Преимущества для пациента
Быстрое насыщение рынка	Выходят на этапе, когда риски и польза для этого МНН хорошо изучены (>5-10 лет);
Снижение стоимости и охват большей популяции для лечения;	Быстрый доступ к лечению
Приводят к снижению цены на оригинальный препарат	

Биоаналоги - преимущества

Этанерцепт:

США, нет биоаналогов – год терапии

53000\$*

ЕС, есть биоаналоги - год терапии

9000\$*

Разница в прямых затратах на препарат - 6 раз!

* - по данным Фармацевтического Вестника от 30.11.21. Соколов Н.

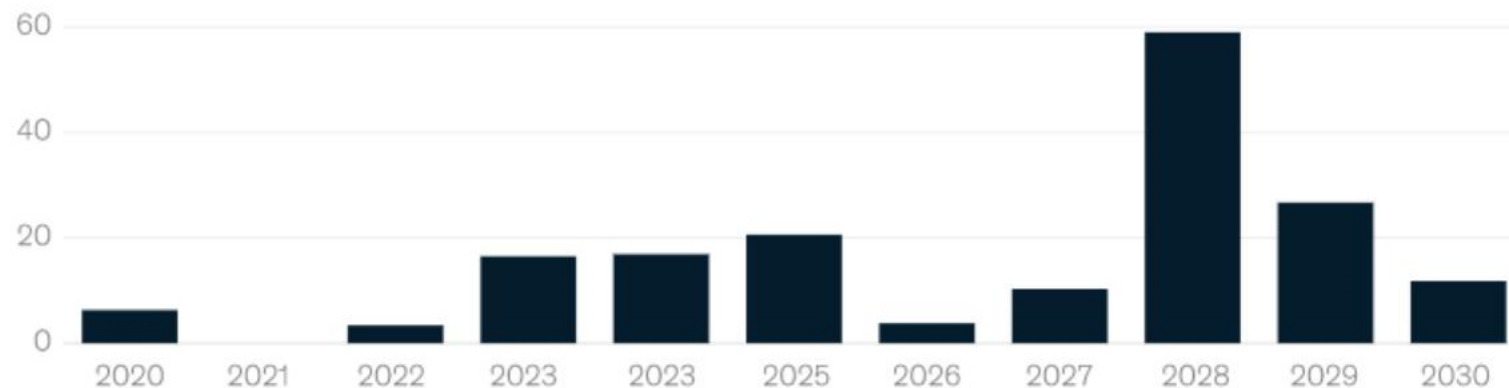
Предстоящий «обвал» патентов

As blockbuster brands lose exclusivity, biosimilars companies need to quickly decide where to compete.

Number of blockbuster brands that lose exclusivity



Cumulative peak sales of blockbuster brands that lose exclusivity, \$ billion

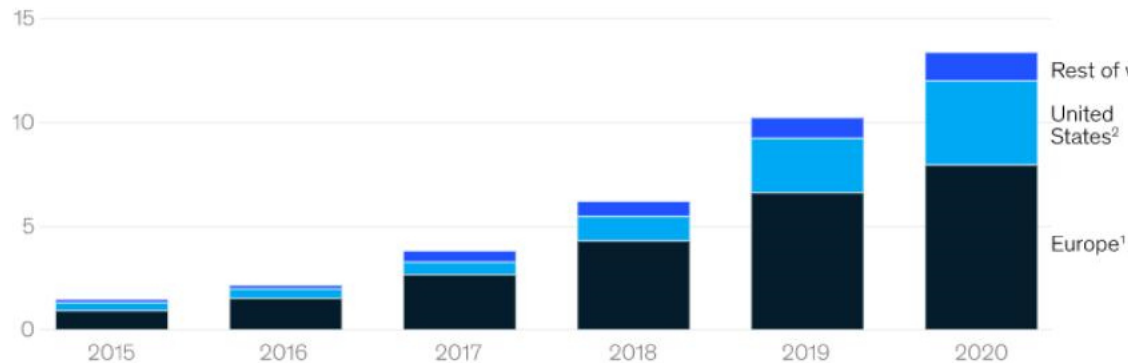


Source: EvaluatePharma, September 2020, Evaluate Ltd.; press reports; McKinsey analysis

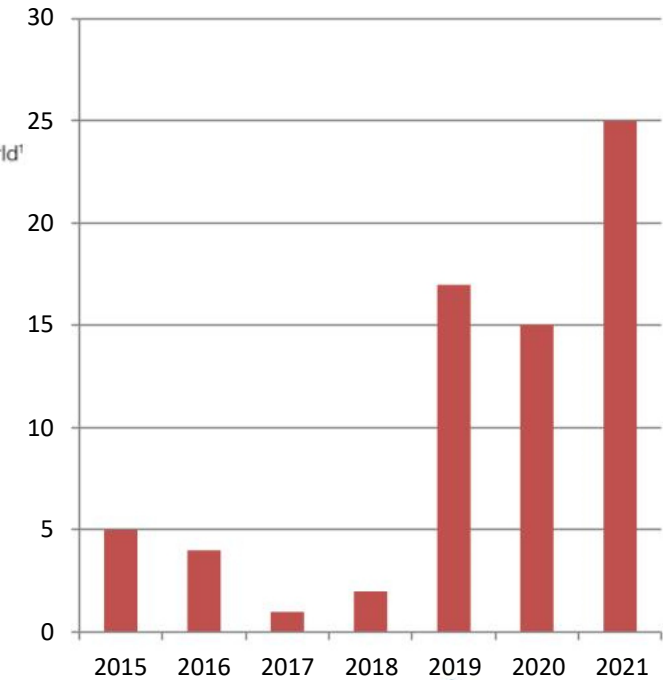
Число биоаналогов в ЕС, США, РФ

Biosimilars have recorded impressive growth in recent years.

Global biosimilars market, \$ billion



Approvals per year ● Europe ● United States



¹Based on data from IQVIA Analytics.

²Based on data from EvaluatePharma.

Source: EvaluatePharma, February 2021, Evaluate Ltd.; IQVIA Analytics Link, February 2021; US Food and Drug Administration; McKinsey analysis



Биоаналоги - недостатки

- Ограниченная экспозиция (обычно менее 300 больных) к моменту выхода на рынок;
- Эквивалентность подтверждается только в рамках допустимых границ различий;
- Требуется продолжать отдельный от оригинального препарата мониторинг безопасности

<▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.>

Решение ЕЭК №87



13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

13.3.1. Обязательные критерии включения.

В список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных препаратов:

а) лекарственные препараты, регистрируемые на территориях государств-членов, содержащие новое действующее вещество, которое до вступления в силу настоящих Правил не было зарегистрировано ни в одном из государств-членов в составе какого-либо лекарственного препарата;

б) лекарственные препараты биологического происхождения, регистрируемые на территории государства-члена после вступления в силу настоящих Правил;

в) лекарственные препараты, на которые уполномоченным органом государства-члена было затребовано выполнение пострегистрационного исследования безопасности на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.



19 November 2021
EMA/245297/2013 Rev. 94*
Human Medicines Division

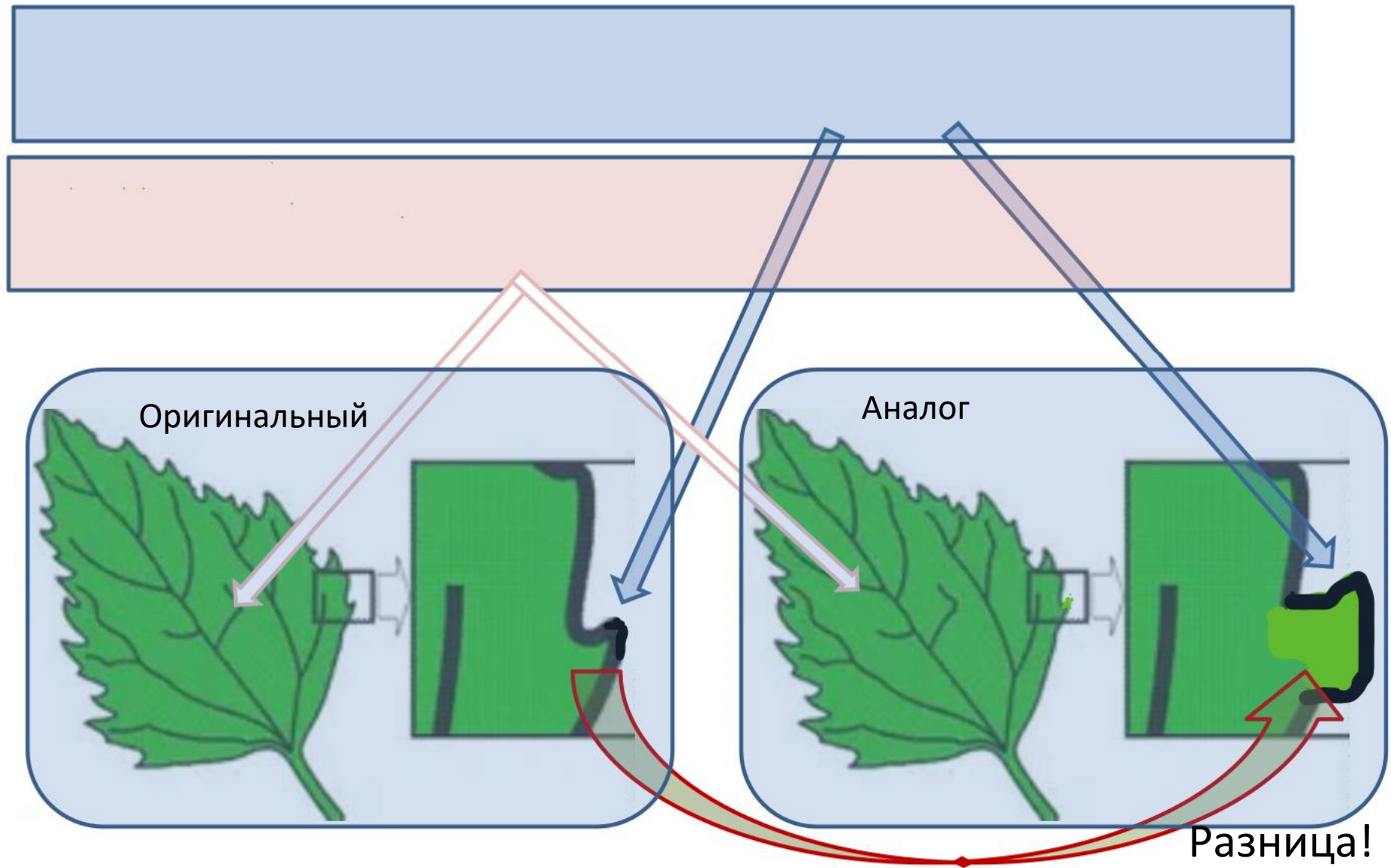
List of medicinal products under additional monitoring

For the UK, as from 1st January 2021, EU Law applies only to the territory of Northern Ireland (NI) to the extent foreseen in the Protocol on Ireland/NI

To note: All products added to the list in November 2021 are shown in red font. All products removed from the list are shown with a strikethrough for the period of one month after which they are excluded. For products newly added to the list, EMA will update the 'Product details' section of the medicine page on EMA's corporate website when it publishes the revised summary of product characteristics.

Product name	Active substance (s)	Reason (s) on list	Marketing authorisation holder (s)	Link to product information	Date of inclusion
Abevmy	bevacizumab	New biological	Mylan IRE Healthcare Limited	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abevmy-epar-product-information_en.pdf	May/21
Abecma	idecabtagene vicleucel	New biological, new active substance, conditional marketing authorisation, PASS ¹	Celgene Europe B.V.	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf	September 2021
Adakveo	crizanlizumab	New biological, new active substance, conditional marketing authorisation	Novartis Europharm Limited	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_en.pdf	November 2020
Adcetris	Brentuximab vedotin	Conditional marketing authorisation	Takeda Pharma A/S	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_en.pdf	April 2013

Принципиальные аспекты сходства ("similarity")



Направления оценок сходства

- **Исследования для оценки «Функционального сходства»:** связывание с рецептором *in vitro*; биологическое действие в моделях *in vivo*.
КИ – эффективность, фармакодинамика
- **Исследования для оценки «Структурного сходства»:** оценка аминокислотной последовательности, гликозилирования.
КИ – безопасность, фармакокинетика;

Программы биоаналогов:

Сокращение объёма КИ
при проведении
тщательных исследований
по подтверждению
аналогичности
молекулярной структуры

McKinsey
& Company

By Ying Chen, Alex Monnard, and Jorge Santos da Silva

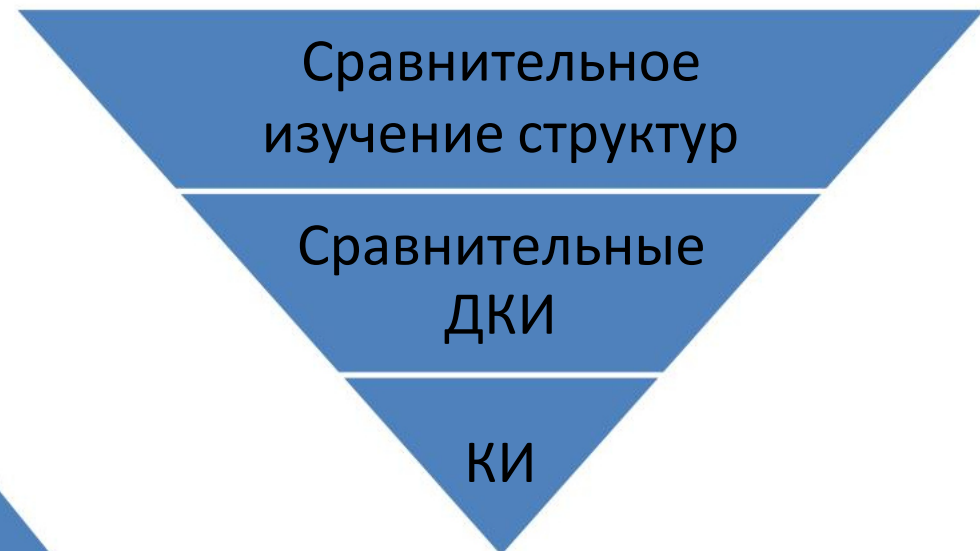
An inflection point for biosimilars. June 7, 2021 | Article

In the meantime, the biosimilars industry needs to reduce its costs, particularly in drug development, to preserve its sustainability. A typical biosimilar today costs between \$100 million and \$300 million to develop, with clinical trials accounting for more than half of the budget. To lower costs, companies could reduce the size of clinical trials by redesigning development plans. The European Medicines Agency suggested the possibility to waive

ОРИГИНАЛЬНЫЙ



БИОАНАЛОГ



Основные этапы ДКИ

- Исследования in vitro первичной структуры (аминокислотной последовательности, гликозилирования) – ***сравнение с оригинальным***
- Исследования in vitro биологических функций как связанных с основным действием, так и иными фармакологически значимыми функциями – ***сравнение с оригинальным***
- Исследования in vivo – специфические модели заболеваний и фармакокинетика – ***сравнение с оригинальным***

Основные этапы КИ для экстраполяции показаний оригинального препарата

- Исследования фармакокинетики – цель:
**ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОЙ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ**
- Исследование эквивалентности по
основному показателю эффективности по
одному из показаний
- Исследование сходной иммуногенности

Программы исследований для регистрации

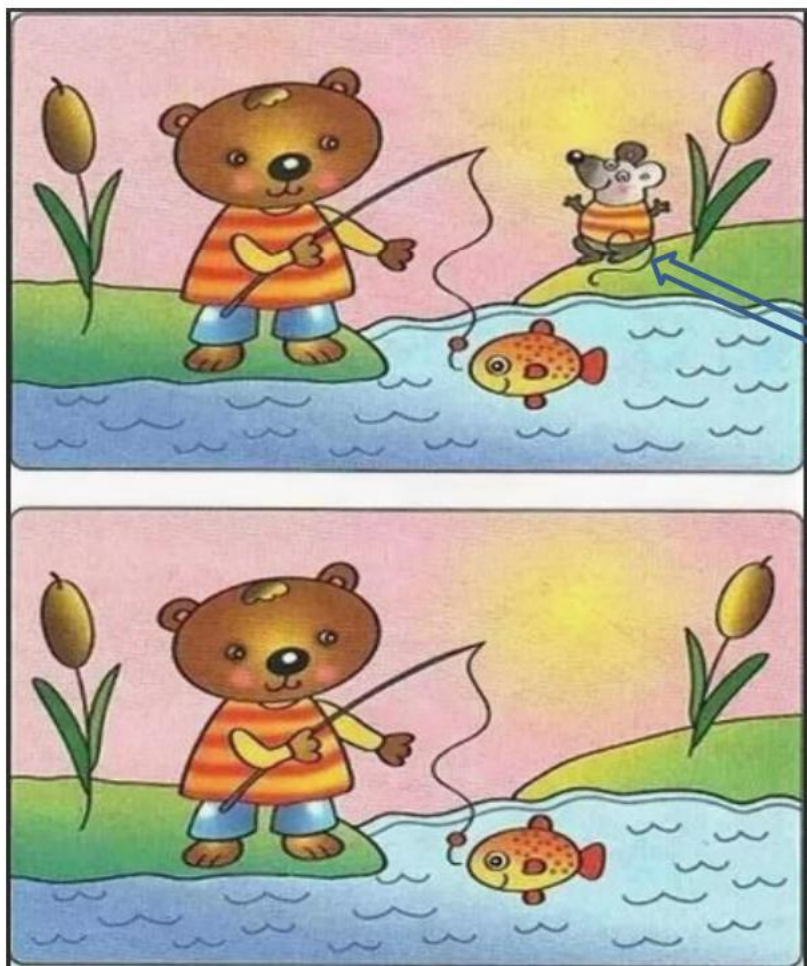
Регуляторные требования к программам
ДКИ и КИ: **ЕМА ≈ РФ ≈ ЕАЭС**

Актуальные ТРЕБОВАНИЯ:

«Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза», утвержденных решением Совета ЕЭК №89 «03» ноября 2016 г.

Ранее: Руководство по проведению экспертизы лекарственных средств» (ФГБУ НЦЭСМП, «Руководство по проведению экспертизы лекарственных средств» т. 4, М: Полиграф-Плюс, 2014)

Частные рекомендации ЕМА = ЕАЭС? Они очень «биосиммилярны»



Необходимость КИ
эффективности и
безопасности для
низкомолекулярных
гепаринов

Общие принципы ДКИ и КИ

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Глава 15.2. БА, содержащие в качестве активной ФС биотехнологические белки. Вопросы ДКИ и КИ

1. **Пошаговый подход** к проведению ДКИ и КИ !!!

2. Необходимо **полное досье по качеству вместе с данными, подтверждающими сопоставимость с реф.ЛП: 1) физ-хим. 2) in vitro/ in vivo 3) ДКИ 4) КИ.**

3. **Сложность строения реф.ЛП влияют на объём ДКИ и КИ.**

Важен механизм действия (например, вовлеченный рецептор) по всем зарегистрированным показаниям и общность патогенеза заболеваний (показаний), иммуногенность реф.ЛП.

4. Исследования сопоставимости указывают на **значимые различия БА и реф.ЛП - такой ЛП не может быть зарегистрирован в качестве БА** и следует начать полную разработку для составления полного рег. досье.

ДКИ. Шаг 1. Исследования *in vitro*

Результаты физ-хим и биологических ДКИ необходимо оценить с учетом влияния на Эф/Без. Принятый подход надо обосновать в обзоре ДКИ рег. досье (модуль 2.4). Испытания *in vitro* более специфичны и чувствительны, чем *in vivo* (обычно).

ДКИ должны охватывать весь спектр фармако-токсикологических аспектов, клинически значимых для соответствующего класса ЛП и, как минимум, включают следующее:

- Связывание с мишенью, вовлеченной в фармако-токсикологические эффекты;
 - Передача сигнала и функциональная активность или жизнеспособность клеток, значимых для фармако-токсикологических эффектов.
-
- В ДКИ необходимо сравнить зависимость "концентрация-активность" в макс. чувствительном диапазоне концентраций.
 - ДКИ требует достаточное число серий реф. ЛП и БА. На число серий влияют вариабельности - испытания и межсерийная.

Доказательство сходства (similarity) по результатам *in vitro* (по Aili Cheng, Ph.D, Director, Pfizer Statistics)

2 проблемы:

- Ограничено число серий (стандартная статистическая оценка невозможна)
- В каждом исследовании свой характер данных (сомнительно введение универсальных границ)

Наиболее частые стат. подходы к доказательству сходства *in vitro*

- ± 3 Стандартных отклонения (SD), ориентирован на индивидуальные серии
- Толерантный интервал (ГОСТ Р 50779.29-2017 (ИСО 16269-6:2014), ориентирован на индивидуальные серии
- Тест эквивалентности, ориентирован на среднее

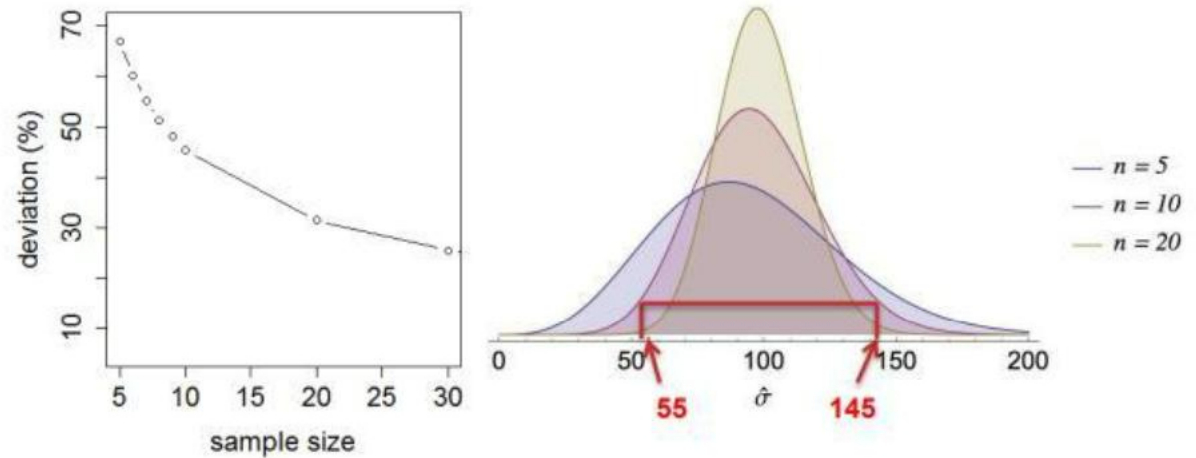
$\pm 3 SD$

- Расчет среднего и SD основан на сериях референта
- Ожидается, что значение серии БА не выбивается из диапазона $\pm 3 SD$

За	Против
Просто и понятно!	Допущение нормального распределения
Почти всегда выполнимо	Ограничено число серий
Согласуется с принципами контроля качества	Расчет среднего значения неустойчив

Зависимость от числа серий

	3 серии	6 серий
	95	96
	101	101
	102	102
		93
		98
Среднее	99,33333	98
SD	3,785939	3,674235
От	87,97552	86,9773
До	110,6912	109,0227



See details in : Robert W. Burnett, CLINICAL CHEMISTRY, Vol. 21, No. 13, 1975

Толерантный интервал

ГОСТ Р 50779.29-2017
(ИСО 16269-6:2014)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статистические методы

СТАТИСТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ

Часть 6

Определение статистических толерантных интервалов

Statistical methods. Statistical interpretation of data. Part 6. Determination of statistical tolerance intervals

Введение

Статистический толерантный интервал (толрантный интервал) - интервал, определяемый по выборке, относительно которого можно утверждать с уровнем доверия $1-\alpha$, например $P=0,95$, что он содержит не менее указанной доли P совокупности. Границы статистического толерантного интервала называют статистическими толерантными границами. Уровень доверия $1-\alpha$ - это вероятность того, что построенный установленным способом толерантный интервал содержит не менее заданной доли совокупности P . И наоборот, вероятность того, что толерантный интервал не содержит долю совокупности P равна α . В настоящем стандарте приведены методы определения односторонних (имеющих только верхнюю или нижнюю границу) и двусторонних (имеющих верхнюю и нижнюю границы) толерантных интервалов.

Вероятность не признания аналогичности по ± 3 SD или TI (по Aili

Cheng, Ph.D, Director, Pfizer Statistics)

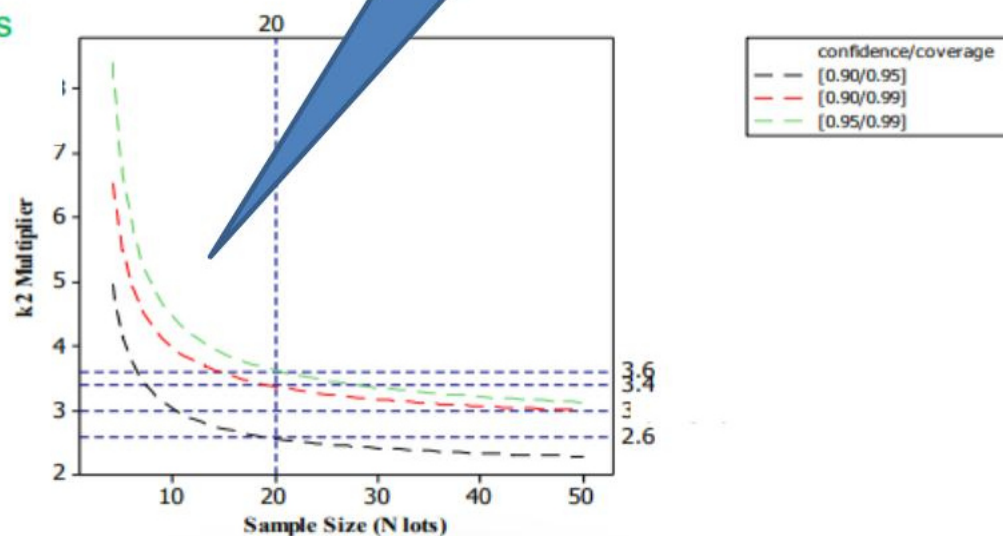
Mean Difference between reference and comparator	mean \pm 3 σ (%)	90/99 TI* (%)
0 σ	0.3 (1.5**)	0.08 (0.4)
0.50 σ	0.6 (3)	0.2 (1)
1.0 σ	2.2 (11)	0.9 (4)
2 σ	16 (58)	8.5 (36)

*90/99 TI was based on n = 20 lots

**Probability of failing at least one in the next 5 lots

Calculation assumes that SD is known.

Нужно
относительно
большое число
серий



Тест эквивалентности

- Оценка ДИ разницы средних в отношении границ эквивалентности



За	Против
Простая оценка среднего различия	Загадка определения границы признания эквивалентности
	Множественность сравнений
	Нужна большая выборка при высокой variability

Шаг 2. Необходимость ДКИ in vivo

Может потребоваться проведение ДКИ in vivo при условии наличия релевантной in vivo модели. Если релевантная in vivo животная модель **отсутствует**, заявитель вправе начать исследования у человека.

Факторы (принимаемые во внимание, требуют обсуждения):

- потенциально значимые отличия показателей качества (напр., новые посттрансляционные модификации);
- потенциально значимые количественные различия показателей качества между ЛП;
- значимые различия в составе вспомогательных веществ;
- если гликозилирование in vitro охарактеризовать невозможно, требуются исследования ФК in vivo. Надо оценить возможность не проводить его на животных, проведя **ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ КИ**.

Если сопоставимость в рамках ШАГА 1 признана и на шаге 2 вопросов нет, исследований на животных не требуется.

Шаг 3. Исследования in vivo – принцип 3R - replacement, refinement, reduction

Количественному сравнению подлежат: ФК и ФД, оценка зависимости "доза-эффект"

Не рекомендуются исследования токсичности при многократном введении (в т.ч для оценки примесей). Содержание примесей должно быть минимально - стратегия минимизации любого ассоциированного риска. Если ЛП содержит вспомогательные вещества, для которых опыт использования мал, оценку местной переносимости можно включить в иные ДКИ.

Качественные/количественные различия в вариантах (характер гликозилирования, отличие заряда) **следует оценить in vitro.** Эти различия и примеси могут влиять на иммуногенный потенциал. Эти эффекты требуют дальнейшей оценки в КИ.

ДКИ фармакологической безопасности, оценка репротоксичности и канцерогенности **не требуются.**

Клинические исследования БА

Изучается БА, полученный при коммерческом процессе производства.
Отклонения следует обосновать связующими данными.

Основной принцип: КИ – пошаговый процесс, который следует начинать с ФК-исследований и, если выполнимо, ФД-исследований, с последующим проведением исследования эффективности и безопасности.

ФК исследования

Критерии - стандартные исследования БЭ.

Интерпретация исследований БЭ биологических ЛП менее однозначна.

Отсутствие опорного (полного) ФК-исследования требует дополнительные ФК-данные из КИ эффективности и безопасности.

Если однократное введение на здоровых не выполнимо – многократное на больных.

Подкожное введение – в приоритете

Однократное введение: в/в - AUC_{0-inf} , для п/к - C_{max} (дополнительно)

Для ФК-исследований необходимо определять АТ к препарату.

Фармакодинамические исследования

Основной вопрос – когда надо?

1. Если не планируется подтверждающее КИ эффективности и безопасности.

Если подтверждение сопоставимости ограничено ФК-исследованиями, то нужно дополнение его оценкой надежными ФД-маркерами.

Некоторые ФД-маркеры не являются подтвержденными суррогатами, но значимы для фарм. действия и имеют четкую зависимость доза – эффект. В этом случае для исключения исследования клинической эффективности может быть достаточным исследование экспозиции - ответ при введении нескольких доз (сравнение крутой части кривой доза-эффект).

2. Указано в принятой в рамках рекомендации программе доказательства БА.

Маркеры: Фармакодинамические маркеры должны быть отобраны на основании их клинической значимости. Выбранный ФД-маркер (биомаркер) является принятым суррогатным маркером и соотносится с исходом у пациентов. Число нейтрофилов для гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, снижение ранней вирусной нагрузки для ИФН при гепатите С и клэмп-тест – для инсулинов, МРТ-очаги при рассеянном склерозе.

ФД-маркеры для исследований



Группа ЛП	ФД-маркеры	Кратность	Популяция	Дизайн
Соматропин	- ИФР-1 - ИФРСБ-3	1-кратно	Здоровые добровольцы с угнетением продукции эндогенного гормона роста, путем введения аналогов соматостатина	Перекрестный
Интерферон альфа	- белок МхА (Mxovirus resistance protein 1) - β2-микроглобулин неоптерин - 2`-5`-ОАС	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Интерферон бета	-белок МхА - неоптерин -2`-5`-ОАС -интерлейкин-10 -ФНО-подобный лиганд, индуцирующий апоптоз	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Низкомолекулярные гепарины	Анти-Ха Анти-IIa и их соотношение ИПТФ	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Г-КСФ	Абсолютное число нейтрофилов CD34+ (вторичная конечная точка)	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный
Фолликулостимулирующий гормон	Изучается только ФК, изучение ФД является частью исследований III фазы	1-кратно	Здоровые добровольцы с фармакологическим угнетением продукции эндогенного ФСГ	Перекрестный
Эритропоэтины	Число ретикулоцитов и содержание гемоглобина	1-кратно	Здоровые добровольцы	Перекрестный Параллельный
Инсулины	Гиперинсулинемическое эугликемическое клэмп-исследование	1-кратно	Здоровые добровольцы с нормальной массой тела или пациенты с СД1	Перекрестный
Моноклональные антитела	В зависимости от типа моноклоноального антитела	1-кратно и/или многократно	Здоровые добровольцы или пациенты	Перекрестный или параллельный

КИ эффективности

Использовать клинические данные с целью обоснования существенных различий в показателях качества не допускается!

Дизайны исследований

Рекомендуется использовать дизайн эквивалентности. Использование дизайна не меньшей эффективности приемлемо, если оно обосновано строгими научными данными и с учетом характеристик оригинального (референтного) лекарственного препарата. Исследование не меньшей эффективности допустимо, если, исходя из научных оснований, можно исключить возможность существенного и клинически значимого повышения эффективности. Исследуемая популяция должна быть чувствительной для выявления различий (в рамках спектра официальных показаний оригинального препарата).

Конечные точки эффективности

КИ не нацелены на подтверждение эффективности, поскольку она уже была подтверждена для оригинального ЛП. Цель КИ - подтверждение сопоставимости и заключается в оценке небольших различий. Корреляция между "твердыми" клиническими конечными точками и суррогатными позволяет использовать последние в качестве ПКТ. Рекомендуется включить некоторые общие конечные точки (в качестве вторичных конечных точек). Необходимо заранее оговорить и обосновать границы сопоставимости.



Клинические исследования эффективности

Группа ЛП	Нозология/популяция
Соматропин	Дети препубертатного возраста с дефицитом гормона роста, ранее не получавших лечение соматропином
Интерферон альфа	Пациенты с ХГС, ранее не получавших лечение
Интерферон бета	Рецидивирующий РС
Низкомолекулярные гепарины	Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство с высоким риском ВТЭ (эндопротезирование коленного/тазобедренного сустава)
Г-КСФ	Профилактика тяжелой нейтропении после химиотерапии опухолей у однородной группы пациентов (например, по виду опухоли, по виду проводимой химиотерапии)
Фолликулостимулирующий гормон	Индукция множественного созревания фолликулов у пациенток в рамках вспомогательных репродуктивных технологий
Эритропоэтины	Пациенты с анемией на фоне ХПН Пациенты с анемией на фоне солидных опухолей
Инсулины	СД, требующий инсулинотерапии
Моноклональные антитела	В зависимости от типа моноклоноального антитела

Клиническая безопасность

6 месяцев или год?

- Продолжительность исследования иммуногенности следует обосновывать, исходя из продолжительности курса, элиминации ЛП и сроков формирования гуморального иммунного ответа (не менее 4 недель для иммунодепрессанта). Наблюдение следует обосновывать сроками возникновения и характеристиками нежелательного иммунного ответа (низкая частота синтеза АТ или прироста во времени).
- При длительном применении на предрегистрационном этапе нужны данные годичного наблюдения. Более короткий срок (например, 6 месяцев) может быть обоснован профилем иммуногенности оригинального ЛП и дополнен на пострегистрационном этапе (за период до одного года).
- Повышенная иммуногенность БА может ставить биоаналогичность под сомнение. Рекомендуется предусмотреть дополнительную подгруппу с целью анализа пациентов с отсутствием АТ для доказательства сходной эффективности при исключении влияния иммунного ответа.
- Для выявления редких нежелательных реакций данных предрегистрационных клинических исследований, как правило, недостаточно. Следовательно, необходимо на постоянной основе вести тщательный **фармаконадзор**.

Экстраполяция

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС"

6. Экстраполяция эффективности и безопасности с одного показания к применению на другое

Оригинальный (референтный) лекарственный препарат может иметь несколько показаний к применению. Если сопоставимость в рамках оценки биоаналогичности (биоподобия) была подтверждена в отношении одного из них, возможна экстраполяция клинических данных на другие показания к применению оригинального (референтного) лекарственного препарата, но она требует научного обоснования. Если отсутствует определенность в отношении того, что безопасность и эффективность, подтвержденные в отношении одного показания к применению, будут релевантны для другого, потребуются дополнительные данные. Экстраполяцию следует проводить в совокупности всех данных, то есть данных по качеству, доклинических и клинических данных. Предполагается, что экстраполяция безопасности и эффективности возможна, когда сопоставимость в рамках оценки биоаналогичности (биоподобия) была подтверждена с помощью доскональных физико-химических и структурных анализов, а также функциональных испытаний *in vitro*, подкрепленных клиническими данными (эффективности и безопасности и (или) ФК-данными (ФД-данными)). В определенных ситуациях требуются дополнительные данные, например:

действующее вещество оригинального (референтного) лекарственного препарата взаимодействует с несколькими рецепторами, которые могут оказывать различное влияние при изученных и не изученных показаниях к применению;

само действующее вещество имеет несколько активных центров, которые могут оказывать различное влияние при различных показаниях к применению;

изученное показание к применению не релевантно для других с позиций эффективности или безопасности, т.е. не обладает чувствительностью в отношении различий во всех значимых аспектах эффективности и безопасности.

Экстраполяция

Комитет ВОЗ (2018 год, WHO/BS/2018.2352)



World Health
Organization

WHO/BS/2018.2352
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 29 October to 2 November 2018

WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products

14 QV-8 What are the most important “points to consider” in extrapolating clinical data
15 showing biosimilarity in one indication to other licensed indications of the RBP?

16 Clinical studies of an SBP are part of the overall comparability exercise. The ability to
17 extrapolate is based on the totality of evidence (see QI-2). If a close similarity has been
18 demonstrated, extrapolation is possible. Nevertheless, as described in WHO’s *Guidelines on*
19 *evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)* and *Guidelines on evaluation of*
20 *monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)*, a scientific justification
21 should be presented with consideration of the following points:

- 22 • **What is the sensitivity of the studied clinical model (therapeutic indication and
23 patient population) in detecting differences?**

24 This means that the therapeutic effect should be significant and consistent across the
25 clinical trials and that there are sensitive clinical endpoints for comparing the
26 outcomes.

- 27 • **Are the same receptors or binding sites involved in the effects of the drug
28 substance in all therapeutic indications claimed for the SBP?**

29 Extrapolation may be straightforward if the same receptors or active sites are involved
30 in the therapeutic indications (e.g. epoetin alfa).

31 For monoclonal antibodies, extrapolation is more complicated since there are several
32 receptors/functional sites that can mediate or modify therapeutic effects and the
33 relative importance of individual receptors/active sites may vary between the
34 approved therapeutic indications of the RBP. Therefore, the binding and function of
35 the relevant receptors/functional sites should be examined. In some cases, functional
36 tests need to be modified by using different target and effector cells to better simulate
37 the pathology of the target disease. Additional PD or clinical efficacy and safety
38 studies may be considered although they may not be as sensitive as in vitro functional
39 tests.

Экстраполяция



27 June 2013
EMA/CHMP/363689/2013
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (initial authorisation)

Remsima infliximab

On 27 June 2013, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Remsima, 100 mg powder for concentrate for solution for infusion intended for the treatment of rheumatoid arthritis, adult Crohn's disease, paediatric Crohn's disease, ulcerative colitis, paediatric ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis. The applicant for this medicinal product is Celltrion Healthcare Hungary Kft. They may request a re-examination of any CHMP opinion, provided they notify the European Medicines Agency in writing of their intention within 15 days of receipt of the opinion.

The approved indications are:

Rheumatoid arthritis

Remsima, in combination with methotrexate, is indicated for the reduction of signs and symptoms as well as the improvement in physical function in:

- adult patients with active disease when the response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate.
- adult patients with severe, active and progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs.

In these patient populations, a reduction in the rate of the progression of joint damage, as measured by X-ray, has been demonstrated (see section 5.1).

¹ Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission decision, which will normally be issued 67 days from adoption of the opinion.



Adult Crohn's disease

Remsima is indicated for:

- treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.
- treatment of fistulising, active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with conventional treatment (including antibiotics, drainage and immunosuppressive therapy).

Paediatric Crohn's disease

Remsima is indicated for treatment of severe, active Crohn's disease in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Infliximab has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.

Ulcerative colitis

Remsima is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Paediatric ulcerative colitis

Remsima is indicated for treatment of severely active ulcerative colitis in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Ankylosing spondylitis

Remsima is indicated for treatment of severe, active ankylosing spondylitis, in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.

Psoriatic arthritis

Remsima is indicated for treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate.

Remsima should be administered

- in combination with methotrexate
- or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated.

Infliximab has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see section 5.1).

Psoriasis

Remsima is indicated for treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or psoralen ultra-violet A (PUVA) (see section 5.1).

It is proposed that Remsima be initiated and supervised by qualified physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or psoriasis. Remsima is a medicinal product subject to restricted medical prescription.

Утвержденные частные программы (9 групп)

- **Моноклональные антитела (15.3 - ЕЭК)**
- **Эритропоэтины (15.4 – ЕЭК)**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (15.5 – ЕЭК)**
- **Гепарины** низкой массы (15.6 – ЕЭК)
- **Инсулин** и аналоги инсулина (15.7 – ЕЭК)
- **Рекомбинантный интерферон- α** (15.8 – ЕЭК)
- **Рекомбинантный интерферон- β** (15.9 – ЕЭК)
- **Соматотропный гормон** (15.10 – ЕЭК)
- **Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон** (15.11 – ЕЭК)

Пример: Глава 15.3. Биоаналогичные ЛП,
содержащие моноклональные АТ. Вопросы
ДКИ и КИ

ДКИ – ПОШАГОВЫЙ ПОДХОД!

Доклинические исследования должны быть проведены перед началом клинических исследований. Сначала необходимо провести исследования *in vitro*, а затем определить необходимость и объем проведения требуемых исследований *in vivo*

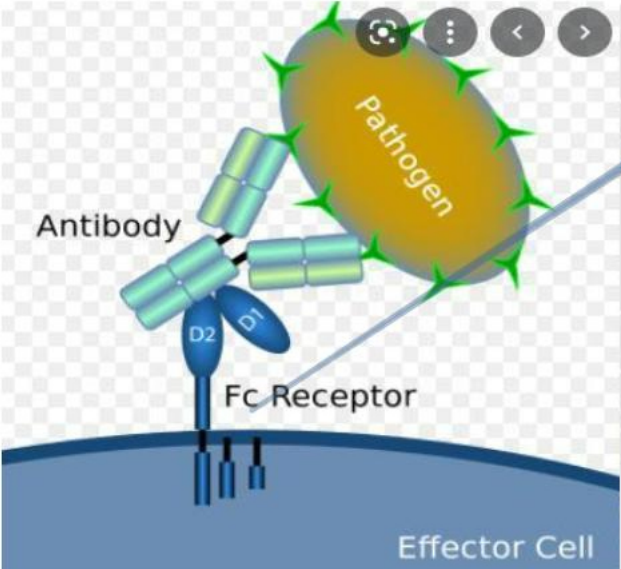
Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

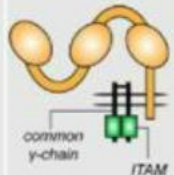

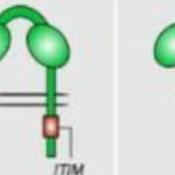


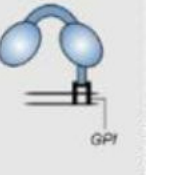
Шаг 1. Исследования в условиях *in vitro*:

Связывания с антигенами-мишенями;

Связывания с изоформами соответствующих трех рецепторов (FcγRI, FcγRII и FcγRIII), FcRn и компонентом (C1q);
 Fab функций (например, нейтрализации растворимого лиганда, активации или блокады рецептора);

Fc-ассоциированных функций (например, АТ-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), компл.-зависимой цитотоксичности (КЗЦ), активации компонента).



Name	FcγRI CD64	FcγRIIIa CD32a	FcγRIIb C32b	FcγRIIc CD32c	FcγRIIIa CD16a	FcγRIIIb CD16b
Structure						
Function	Activating	Activating	Inhibitory	Activating	Activating	Activating
Affinity	High	Low	Low	Low	Low	Low
SNP		131H/R R: reduced affinity to IgG2	232I/T T: decreased inhibitory activity	57Q/X X: stop codon (non-functional protein)	158F/V V: increased affinity to IgG1/3/4	NA1/2 NA2: reduced affinity to IgG1/3

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Важно!

1. Исследования должны быть сравнительными и чувствительными для различия зависимости «концентрация – активность»
2. Не должны проводиться исключительно с целью изучения свойств *per se*.
2. Для МкАТ, направленных на немембранные мишени, изучать АЗКЦ и КЗЦ не требуется.

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Шаг 2. Установление потребности в исследованиях в условиях *in vivo*

Оцениваемые факторы:

- различия (в т.ч. количественные) показателей качества (напр., новая посттрансляционная структурная модификация);
- различия по составу, напр., наличие вспомогательных веществ, редко используемых в МкАТ.

NB: В отсутствие релевантной животной модели *in vivo* заявитель вправе начать исследования у человека, реализуя принципы по снижению потенциальных рисков.

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Шаг 3: Исследования в условиях *in vivo*

- Проведение токсикологических исследований на нечеловекообразных приматах, как правило, не рекомендуется.
- Не рекомендуется проводить токсикологические исследования на нерелевантных видах животных (например, изучать исключительно неспецифическую токсичность, обусловленную примесями).

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Клинические исследования

Сравнительные КИ необходимо проводить во всех случаях! Рекомендуется придерживаться пошагового подхода

Шаг 1. Исследование ФК

Исследованиям эффективности должно предшествовать **подтверждение сходства ФК-профилей**.

В некоторых случаях, при **неизбежно высокой ФК-вариабельности МкАТ**, сравнительный ФК-анализ целесообразно провести в рамках КИ эффективности (поскольку лишь такое исследование будет достаточно крупным).

Проведение сравнительного КИ эффективности с включением ФК без предварительного срав. ФК-исследования затруднительно, т.к. нет опыта применения БА МкАТ у человека и ограниченности данных ДКИ in vivo.

Т.е. КИ ФК, доказывающее сопоставимость (пусть однократного применения) должно предшествовать КИ эффективности!

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Фармакодинамика

ФД маркеры – вспомогательное подтверждение сопоставимости

По возможности в ФК-исследования следует включать ФД-конечные точки, несколько (при наличии).

ФД-маркеры – опорное подтверждение сопоставимости

Должна быть показана чёткая зависимость «доза – эффект» для ФД-маркера, который является принятым суррогатным маркером клинического исхода. Необходимо обоснование величины границы эквивалентности.

Пример: Глава 15.3. БА, содержащие моноклональные АТ. Вопросы ДКИ и КИ

Шаг 2. Клиническая эффективность

КИ - мощное, рандомизированное, параллельное КИ эквивалентности, предпочтительно двойное слепое.

Проведение КИ у особых групп пациентов (напр., дети и пожилые), как правило, не требуется, т.к. цель программы - установление сопоставимости.

Выбор популяции для КИ эффективности

Для точности и облегчения интерпретации результатов целесообразно выбрать наиболее чувствительную популяцию и ПКТ, способные выявлять различия (при наличии таковых) и в то же время сводящие к минимуму факторы, зависящие от пациента и заболевания.

Исследования клинической эффективности биоаналогов адалимумаба в мире

Компания	Название препарата	Показание	Начало исследования	Число пациентов	Номер исследования (NCT или EudraCT)
Amgen	ABP-501	Псориаз	2013	350	NCT01970488
		РА	2013	526	NCT01970475
Boehringer Ingelheim	BI 695501	РА	2014	650	NCT02137226 2012-002945-40
Fuji Film Kyowa Kirin Biologics	FKB327	РА	2014	600	NCT02260791 2014-000109-11
Pfizer	PF-06410293	РА	2014	560	NCT02480153 2014-000352-29
Samsung Bioepis	SB5	РА	2014	490	NCT02167139 2013-005013-13
Sandoz/Novartis	GP2017	Псориаз	2013	448	NCT02016105 2013-000747-11
Biocon, Mylan Inc	MYL-1401A	Псориаз	2015	294	2014-003420-46
Coherus biosciences	CHS-1420	Псориаз	2015	500	NCT02489227 2015-000632-15

Биоаналоги адалимумаба ЕМА

Препарат	Показания	Исследования	Доп. информация
Hulio (Mylan S.A.S., Франция)	Экстраполированы все показания препарата Хумира (включая детей)	1 исследование Ревматоидный артрит	- Зарегистрирован в ЕМА 17.09.18 EMEA/H/C/004429. Есть дозировка для детей (флаконы)
Hyrimoz (Sandoz GmbH, Австрия)	Экстраполированы все показания препарата Хумира (включая детей)	1 исследование бляшечный псориаз	- 26.07.18 15/10/2018 Hyrimoz - EMEA/H/C/004320 - IB/0002/G
Cyltezo (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия)	Экстраполированы все показания препарата Хумира (включая детей)	1 исследование Ревматоидный артрит	- Зарегистрирован в ЕМА 10.11.17. Есть дозировка для детей (флаконы)
Amgevita (Amgen Europe B.V., Голландия)	Экстраполированы все показания препарата Хумира (включая детей)	2 исследования Ревматоидный артрит и бляшечный псориаз	- Зарегистрирован в ЕМА 22.03.17. Есть дозировка для детей (флаконы)
Imraldy (Samsung Bioepis NL B.V., Голландия)	Экстраполированы все показания препарата Хумира (включая детей)	1 исследование Ревматоидный артрит	- Зарегистрирован в ЕМА 24.08.17

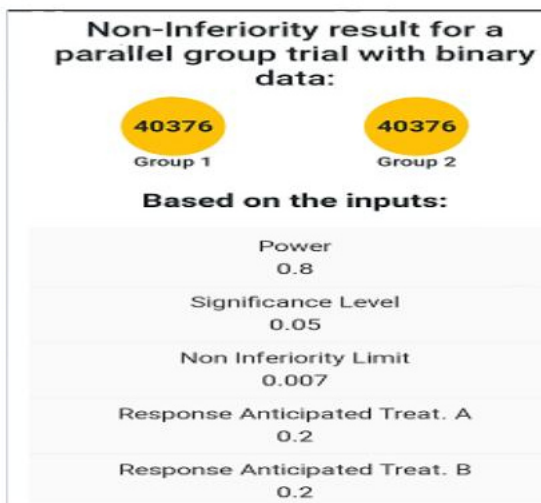
Показание для КИ терапевтической эквивалентности биоаналога тоцилизумаба по COVID-19???

КИ при COVID-19, T vs PL

ПКТ: частота смертей и перевода на ИВЛ

12%(n=249) vs 19,3% (n=128)

Тогда: 95% C.I. = [-0.1524, 0.0064]



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

Carlos Salama, M.D., Jian Han, Ph.D., Linda Yau, Ph.D., William G. Reiss, Pharm.D., Benjamin Kramer, M.D., Jeffrey D. Neidhart, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Emma Kaplan-Lewis, M.D., Rachel Baden, M.D., Lavannya Pandit, M.D., Miriam L. Cameron, M.D., Julia Garcia-Diaz, M.D., Victoria Chávez, M.D., Martha Mekebeb-Reuter, M.D., Ferdinando Lima de Menezes, M.D., Reena Shah, F.R.C.P., Maria F. González-Lara, M.D., Beverly Assman, M.S., Jamie Freedman, M.D., Ph.D., and Shalini V. Mohan, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) pneumonia is often associated with hyperinflammation. Despite the disproportionate incidence of Covid-19 among underserved and racial and ethnic minority populations, the safety and efficacy of the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in patients from these populations who are hospitalized with Covid-19 pneumonia are unclear.

METHODS

We randomly assigned (in a 2:1 ratio) patients hospitalized with Covid-19 pneumonia who were not receiving mechanical ventilation to receive standard care plus one or two doses of either tocilizumab (8 mg per kilogram of body weight intravenously) or placebo. Site selection was focused on the inclusion of sites enrolling high-risk and minority populations. The primary outcome was mechanical ventilation or death by day 28.

RESULTS

A total of 389 patients underwent randomization, and the modified intention-to-treat population included 249 patients in the tocilizumab group and 128 patients in the placebo group; 56.0% were Hispanic or Latino, 14.9% were Black, 12.7% were American Indian or Alaska Native, 12.7% were non-Hispanic White, and 3.7% were of other or unknown race or ethnic group. The cumulative percentage of patients who had received mechanical ventilation or who had died by day 28 was 12.0% (95% confidence interval [CI], 8.5 to 16.9) in the tocilizumab group and 19.3% (95% CI, 13.3 to 27.4) in the placebo group (hazard ratio for mechanical ventilation or death, 0.56; 95% CI, 0.33 to 0.97; $P=0.04$ by the log-rank test). Clinical failure

From Elmhurst Hospital Center—Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital (C.S.), and Elmhurst Hospital Center—New York City Health and Hospitals (E.K.-L.) — both in New York; Genentech, South San Francisco (J.H., L.Y., W.G.R., B.K., B.A., J.F., S.V.M.), and Highland Hospital, Oakland (R.B.) — both in California; San Juan Oncology Associates, Farmington, NM (J.D.N.); Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia (G.J.C.); Michael E. DeBakey Houston VA Medical Center, Houston (L.P.); Holy Cross Health, Silver Spring, MD (M.L.C.); Ochsner Clinic Foundation, New Orleans (J.G.-D.); Central Military Hospital, Lima, Peru (V.C.); Stellenbosch University, Cape Town, South Africa (M.M.-R.); BR Trials—Clinical Research, São Paulo (F.L.M.); Aga Khan University Hospital, Nairobi (R.S.); and Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City (M.F.G.-L.). Address reprint requests to Dr. Mohan at Genentech, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, or at mohan.shalini@gene.com.

This article was published on December 17, 2020, at NEJM.org.

Т.е. граница признания не меньшей эффективности не может быть выше 0,7%!!!

Спасибо!