

Доклад Ряснянского В.Ю.

III региональная научно-практическая конференция
РДО в Южном Федеральном Округе

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Биоаналоги в нефрологии, реальная
практика и фармако-экономическая
эффективность

Доклад Ряснянского В.Ю.

Конференция РДО в
Ряснянский Владимир Юрьевич

Краснодаре

При участии ЗАО «БИОКАД»

27.04.2019

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

План

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

1. рчЭПО история появления, номенклатура
2. Пролонгированные формы, что от них ждать
3. Понятие биоаналог
4. Первый биоаналог дарбэпоэтина

Доклад Ряснянского В.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

Конференция РДО в

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

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

**рчЭПО: ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ,
НОМЕНКЛАТУРА**

Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 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?:

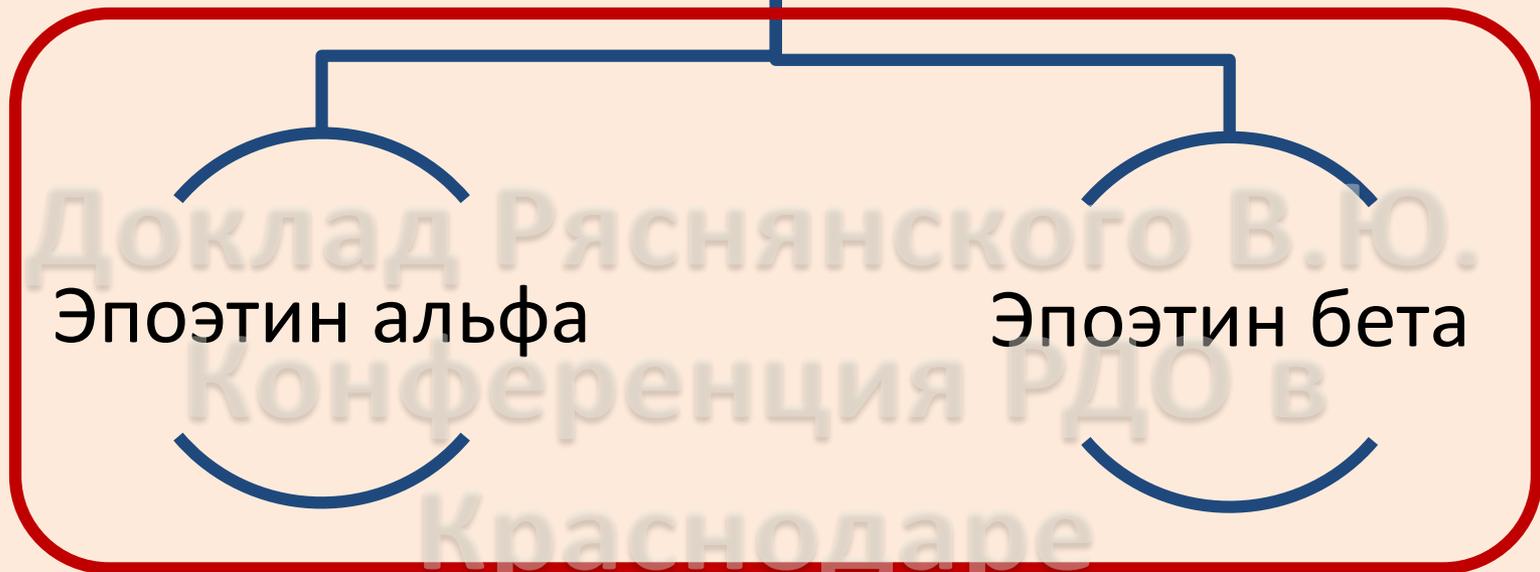
1. Последовательность аминокислот
2. Состав
3. Генная последовательность
4. Процесс производства
5. Метод использования

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.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

рчЭПО



Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 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.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

рчЭПО

Эпоэтин альфа

Эпоэтин бета

Дарбэпоэтин

CERA*

*Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета

Доклад Ряснянского В.Ю.

Конференция РДО в

1. Уменьшение частоты введения
2. Равная эффективность при разных способах введения
3. Уменьшение относительной дозы
4. Снижение расходов

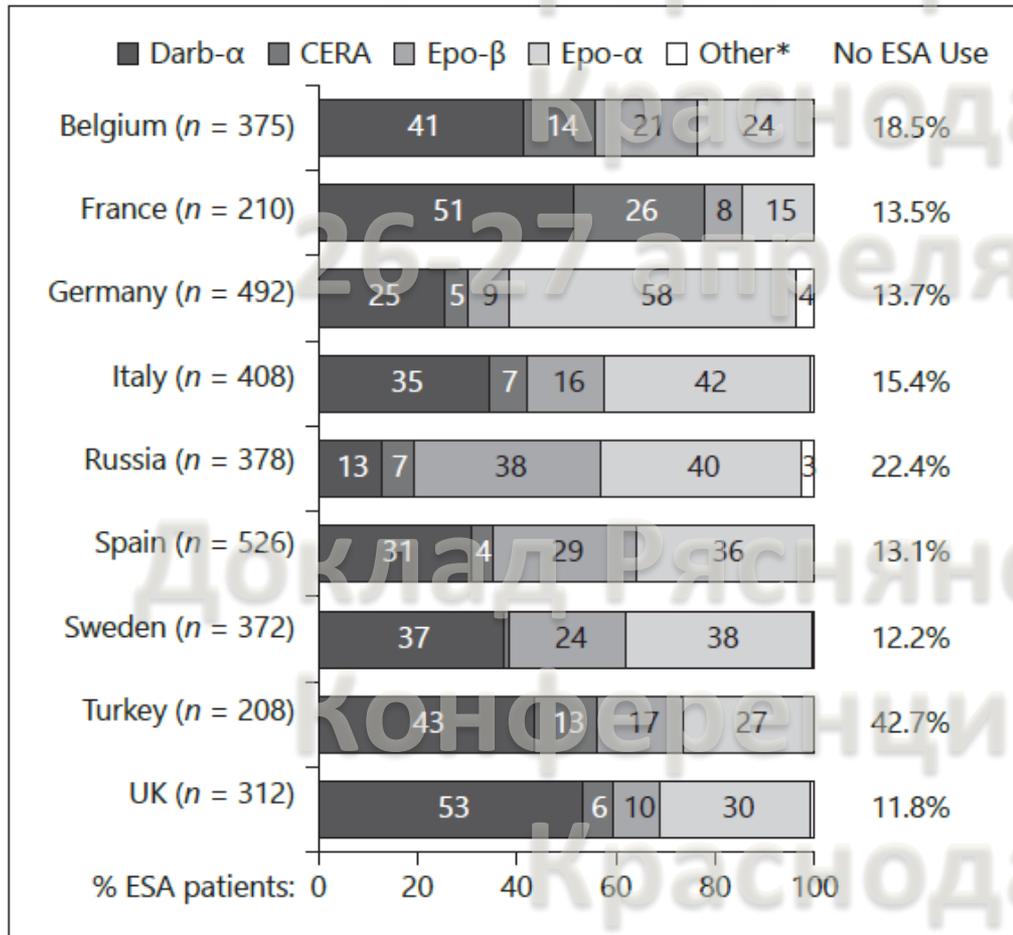
Доклад Ряснянского В.Ю.

**ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ, ЧТО
ОТ НИХ ЖДАТЬ**

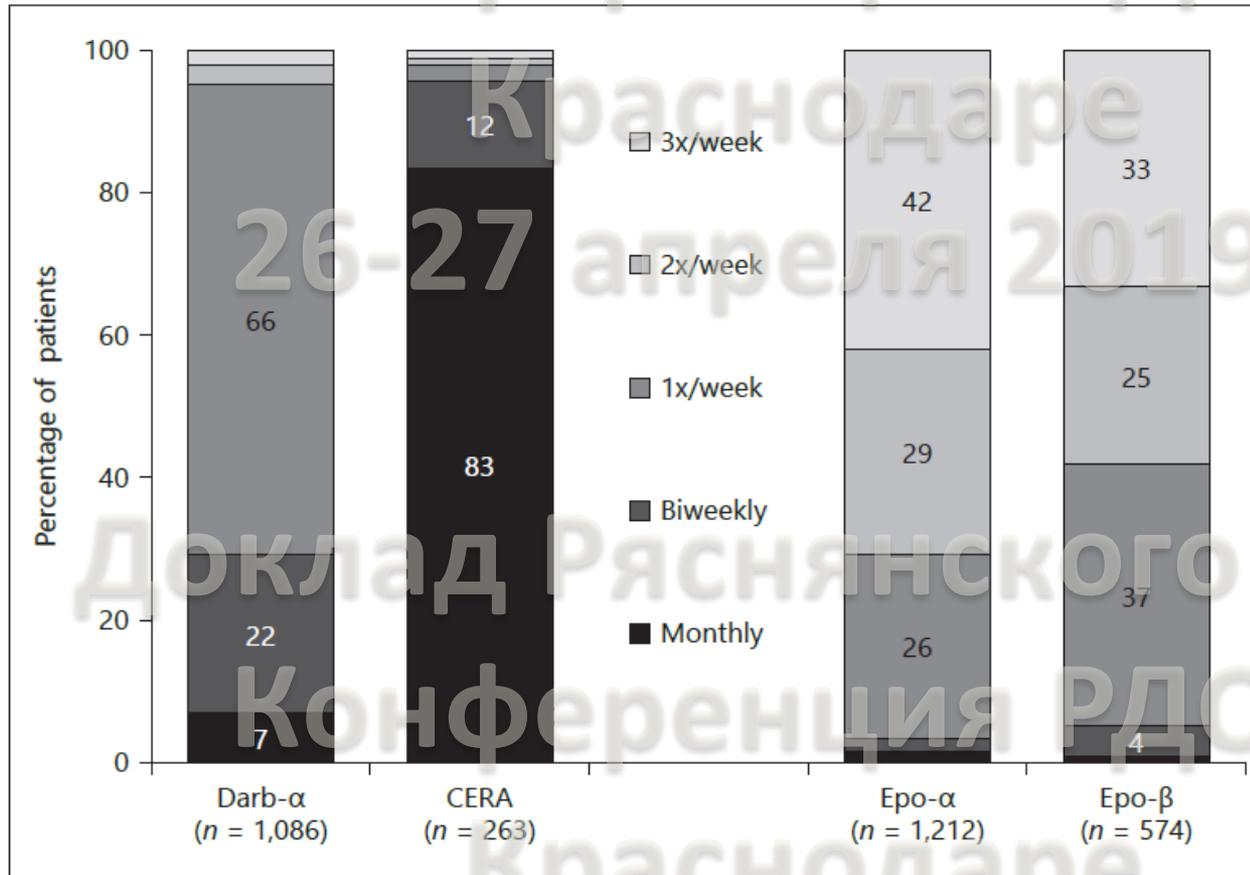
Конференция РДО в
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Распределение стимуляторов эритропоэза в европейских диализных центрах (DOPPS, 2012-2015) и в РФ (IMC, 2017)



Частота введения стимуляторов эритропоэза в европейских диализных центрах (DOPPS, 2012-2015)



Fuller D, S, Robinson B, M, Locatelli F, Pisoni R, L: Patterns of Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in European Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephron 2018;140:24-30. doi: 10.1159/000490202

Дозы различных стимуляторов эритропоэза в европейских диализных центрах (DOPPS, 2012-2015)

Table 1. ESA dose distribution at DOPPS 5 study entry, by ESA type and route

ESA Type	n	Mean	Percentile				
			10th	25th	50th	75th	90th
Darbepoetin alfa, µg/month	996	171	35	64	121	211	342
CERA, µg/month	239	158	37	69	109	165	300
Epoetin alfa*, units/week							
Intravenous	943	8,699	1,824	3,718	5,841	10,573	17,053
Subcutaneous	177	6,209	1,701	2,504	5,156	6,861	11,371
Epoetin beta, units/week							
Intravenous	310	8,995	1,737	3,528	5,618	10,335	17,222
Subcutaneous	209	5,716	1,615	3,027	5,102	5,865	9,715

* Epoetin alfa includes biosimilars regulated by the EMA and other copies not authorized by the European Medicines Agency.

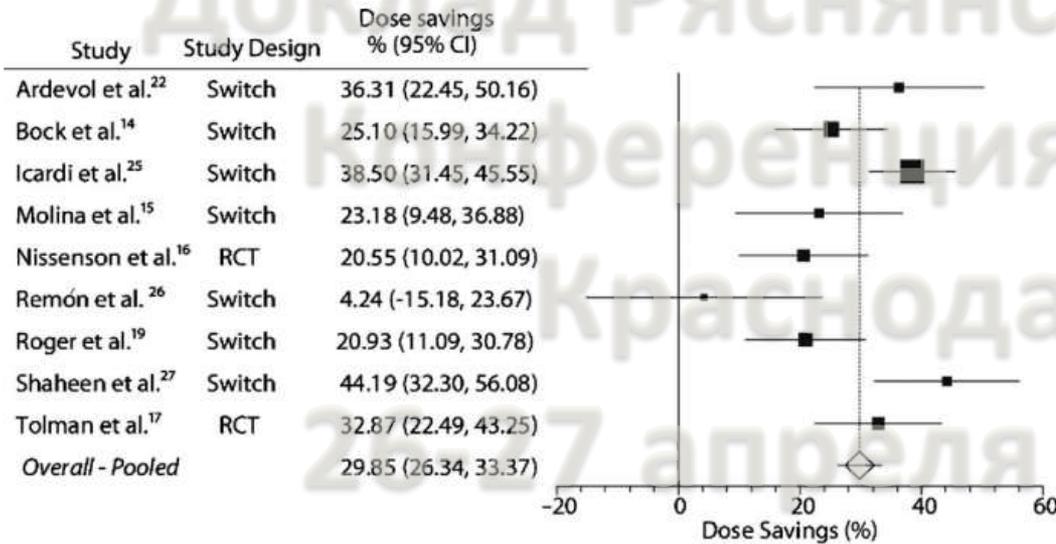
The interquartile range (25th–75th percentiles) for study entry date was May 2012 through October 2013.

ESA, erythropoiesis-stimulating agent; DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; CERA, continuous erythropoietin receptor agonist (methoxy polyethylene glycol-epoetin β); EMA, European Medicines Agency.

A meta-analysis of the relative doses of erythropoiesis-stimulating agents in patients undergoing dialysis

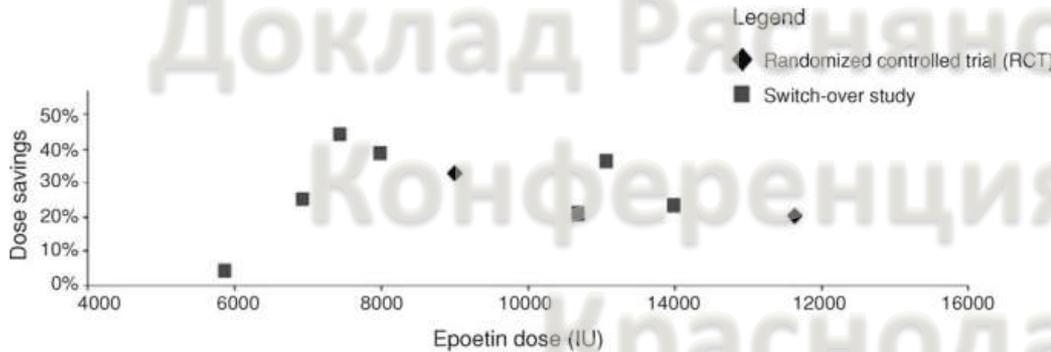
Xavier Bonafont¹, Andreas Bock², Dave Carter³, Reinhard Brunkhorst⁴, Fernando Carrera⁵, Michael Ikodjian⁶, Bart Molemans⁷, Bastian Döhmel⁸ and Sean Robbins⁹

¹Department of Pharmacy, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ²Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland; ³Angen Ltd, Uxbridge, UK; ⁴Klinikum Hannover-Oststadt, Hannover, Germany; ⁵Endrenal, Dialysis Unit, Leiria, Portugal; ⁶Pharmedion, Research & Consulting Inc., Oakville, Ontario, Canada and ⁷Angen Europe GmbH, Zug, Switzerland
Correspondence and offprint requests to: Xavier Bonafont; E-mail: xbonafont.germanistas@gsca.cat



% = percentage; 95% CI = 95% confidence interval; RCT = randomized controlled trial; Switch = Switch-over study

Fig. 2. Estimated dose savings for studies selected for analysis.

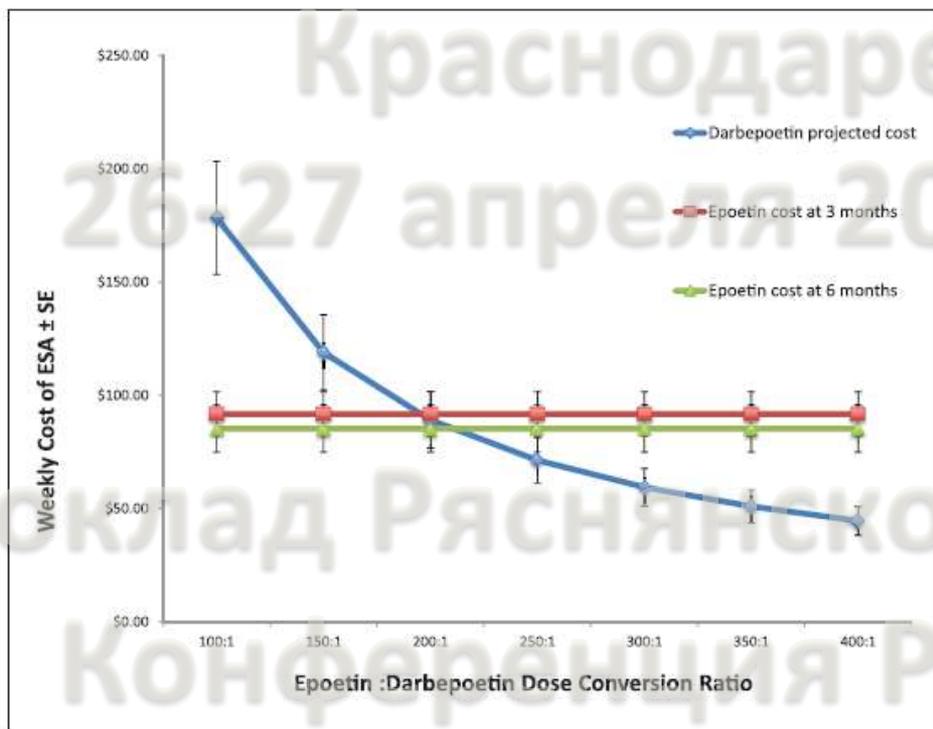


Each article included in the meta-analysis is plotted according to the initial epoetin dose at baseline (RCTs) or the epoetin dose at switch to darbepoetin. The percentage (%) dose savings represents the reduction in dose achieved when using an initial conversion ratio of 200:1.

Fig. 3. Dose savings in the nine studies included in the meta-analysis.

Назначение пролонгированных форм позволяет снижать относительную дозу препарата по сравнению с рчЭПО.

Расходы, ассоциируемые с в/в введением дарбепоетина и рчЭПО у пациентов, получающих гемодиализ (РКИ)

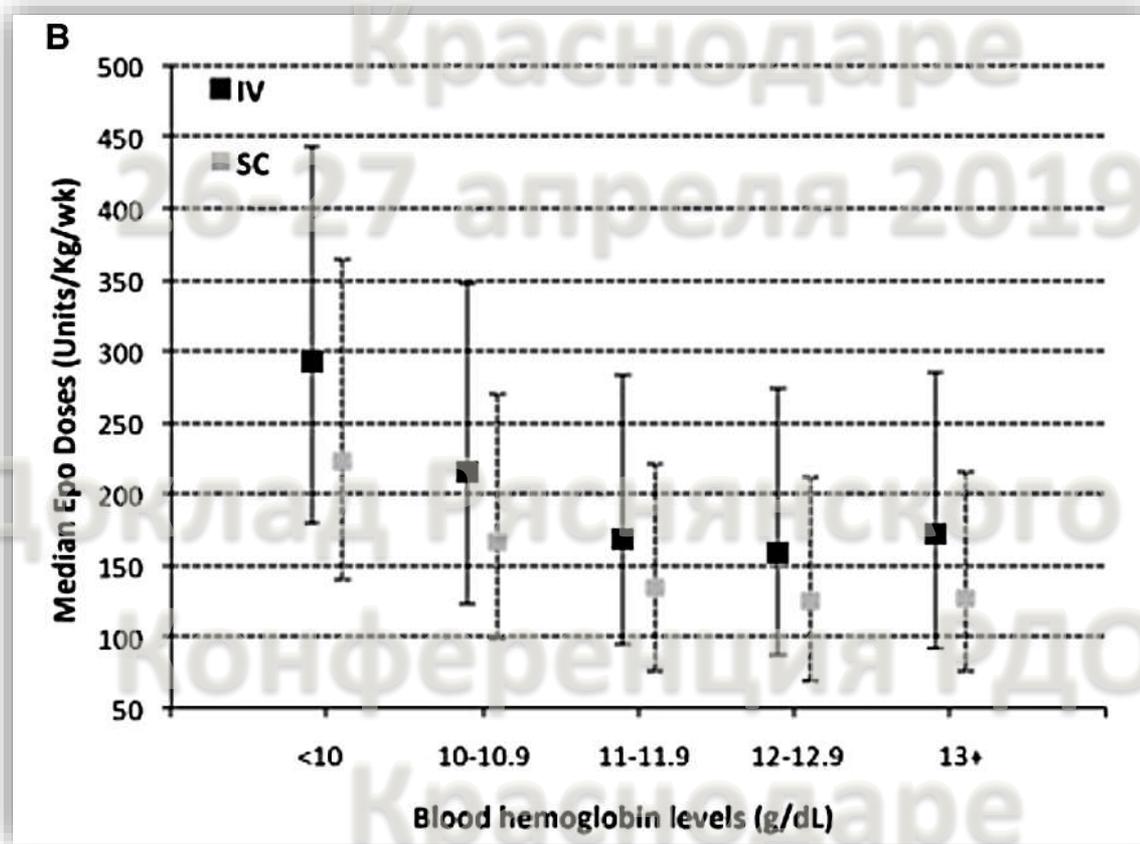


Эффект экономии появляется при коэффициенте конверсии меньше 1:200

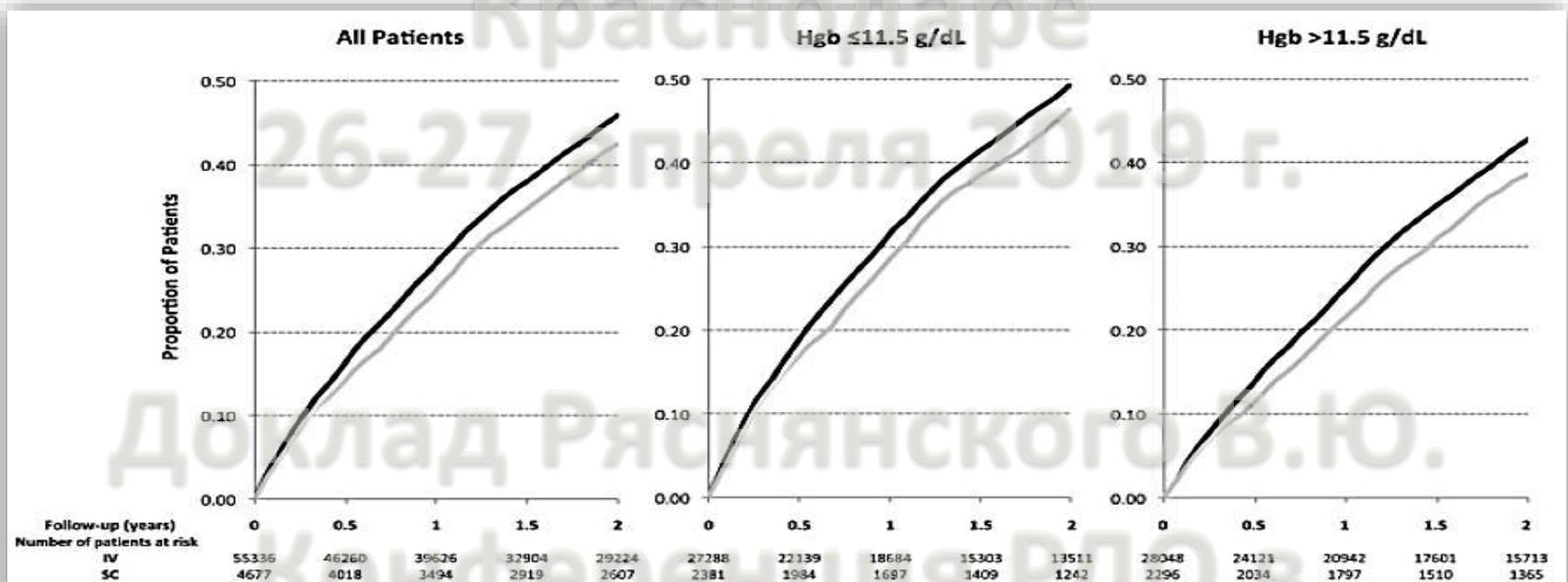
Figure 4. Sensitivity analysis of costs with varying dose conversion ratios.

Note. ESA = erythropoiesis-stimulating agent.

Средние дозы рчЭПО в зависимости от способа введения п/к или в/в (по данным CPM Project и USRDS)



Риск неблагоприятных событий выше при в/в введении рчЭПО, чем при п/кожном (по данным CPM Project и USRDS)



Cumulative adverse event rates are greater for patients treated with intravenous (IV) epoetin (Epo) versus subcutaneous (SC) Epo. Kaplan–Meier life table analysis of time to an adverse composite event (death or hospitalization for congestive heart failure, acute myocardial infarction, or cerebrovascular accident) during 2 years of follow up for patients treated with IV (black lines) versus SC Epo (gray lines). (A) All patients ($n=60,013$; $P<0.001$). (B) Hemoglobin (Hgb) ≤ 11.5 g/dl ($n=29,669$; $P<0.001$). (C) Hgb >11.5 g/dl ($n=30,344$; $P<0.001$).

Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
ПОНЯТИЕ БИОАНАЛОГ
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
рчЭПО

Конференция РДО в
Краснодаре

Эпоэтин альфа

Эпоэтин бета

Биоаналоги
эпоэтина альфа

Конференция РДО в
Краснодаре

CERA

26-27 апреля 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.**

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals
last updated on 27 April 2017

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?

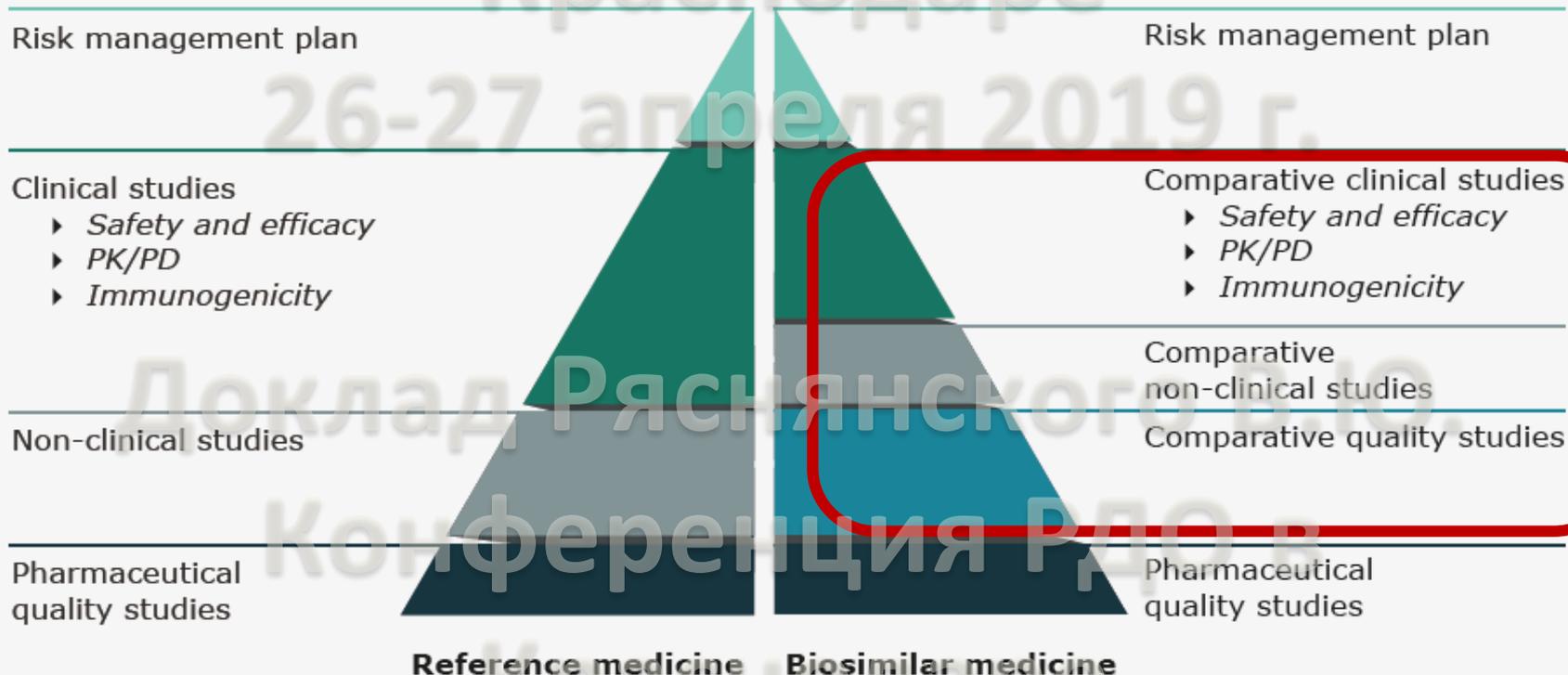
Референтный лекарственный препарат

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

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

Biosimilars in the EU

Information guide for healthcare professionals
last updated on 27 April 2017

REVIEW

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 Saulle¹  · Francesco Trotta¹ · Zuzana Mitrova¹ · Marina Davoli¹

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

RESEARCH

Open Access

A budget impact analysis of the introduction of erythropoiesis stimulating agent subsequent entry biologics for the treatment of anemia of chronic kidney disease in Canada

Nicole W Tsao^{1*}, Clifford Lo², Marianna Leung³, Judith G Marin³ and Dan Martinussen²

Table 2 Projected uptake rates of epoetin SEB in Canada, years 1 to 5

Year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Uptake rate		4%	7%	11%	14%

Table 3 Expected number of epoetin SEB users in Canada, years 1 to 5

Year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Number of SEB users	982	4,393	8,344	13,785	17,826

SEB = subsequent entry biologic.

Table 9 Net budget impact due to adoption of epoetin SEBs for years 1 to 5, and cumulative impact over 5 years

Year	Total drug cost in without SEB scenario (\$)	Total drug cost in SEB scenario (\$)	Net budget impact (\$)
Year 1	262,665,144	228,045,878	-34,619,266
Year 2	293,803,997	253,494,088	-40,309,908
Year 3	317,499,168	272,223,786	-45,275,381
Year 4	330,514,535	281,003,457	-49,511,077
Year 5	329,951,320	278,742,875	-51,208,445
Cumulative total	1,534,434,163	1,313,510,085	-220,924,078

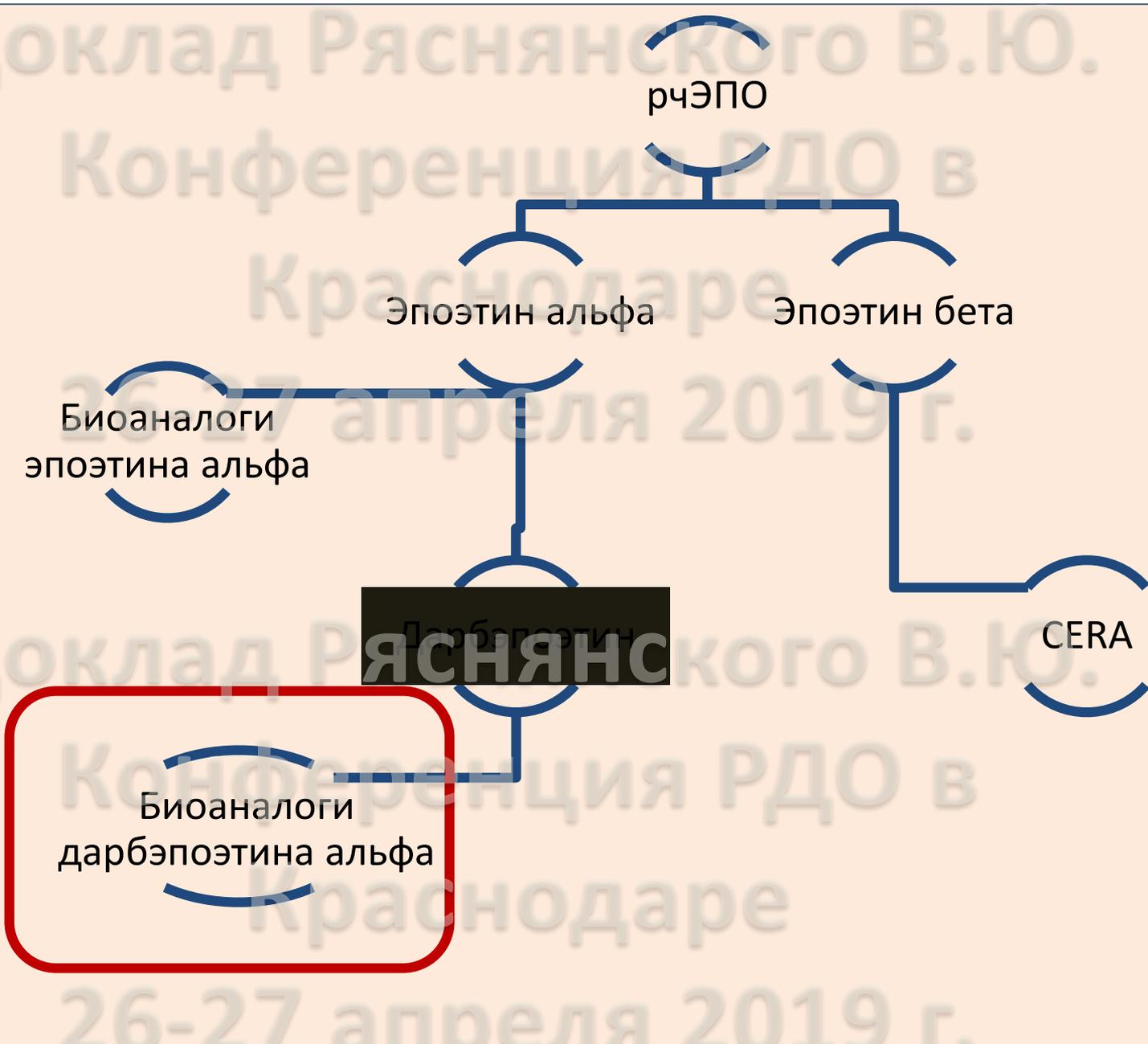
SEB = subsequent entry biologic.

Возможности бюджетной экономии и принципы планового ввода биоаналогов на примере Канады

Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
БИОАНАЛОГ ДАРБЭПОЭТИНА**
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



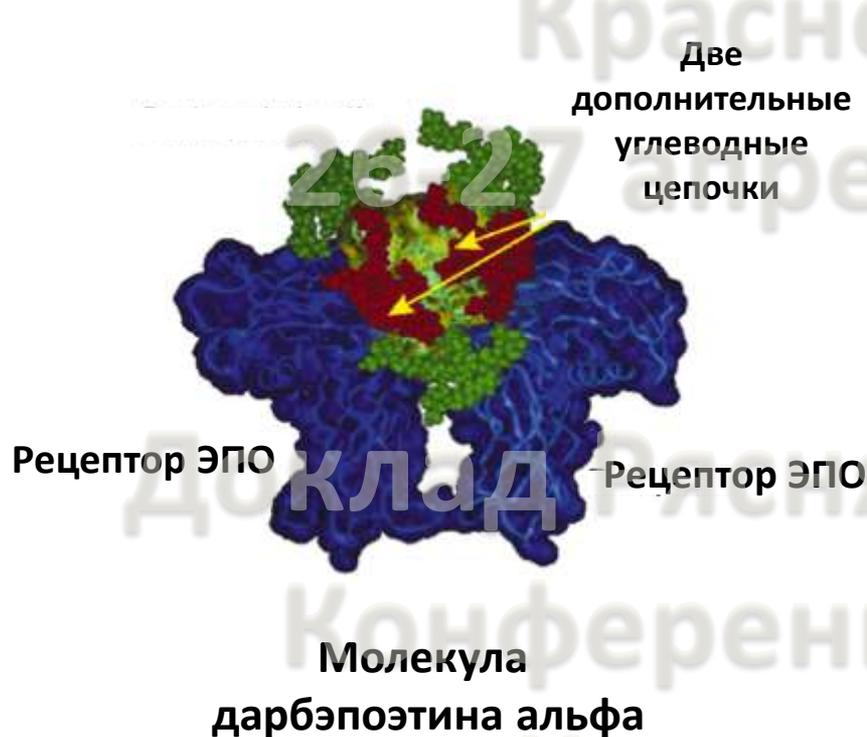
Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Биоаналоги
дарбэпоэтина альфа

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю. Конференция РДО в Краснодаре 26-27 апреля 2019 г.

BSD-066 – дарбэпоэтин альфа



Дарбэпоэтин альфа:

- ✓ Связывается и активирует те же рецепторы, что и рчЭПО
- ✓ **Две дополнительные углеводные цепочки** со свободными сиаловыми остатками обеспечивают большую активность *in vivo* и более длительный период полувыведения, чем рчЭПО

Преимущества:

- ✓ Большой период полувыведения позволяет увеличить интервалы между введениями (1 раз/нед, 1 раз/2 нед)

Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Сравнительные физико-химические исследования препарата VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа

Характеристика	VCD-066	Референтный препарат дарбэпоэтина альфа
Молекулярная масса белка, кДа	Нативный: 44,73 ± 5 Дегликозилированный: 28,23 ± 2	Нативный: 46,81 ± 5 Дегликозилированный: 29,48 ± 2
Аминокислотный состав	Соответствует теоретическим данным по составу дарбэпоэтина альфа	Соответствует теоретическим данным по составу дарбэпоэтина альфа
Первичная структура	Пептиды соответствуют молекуле эритропоэтина	
Вторичная структура	Соответствует препарату сравнения	-
Третичная структура	Соответствует препарату сравнения	-
Изоэлектрофокусирование	Совпадает с составом изоформ препарата сравнения	
Изоформы, определенные методом капиллярного зонного электрофореза	Совпадает с составом изоформ препарата сравнения	
Специфическая активность	Соответствует препарату сравнения	-

VCD-066 не имеет отличий от оригинального препарата дарбэпоэтина альфа по всем исследованным параметрам

Сравнительные доклинические исследования препарата VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа

Исследование	Вид животного/ кратность и путь введения	Результаты
Исследование фармакокинетики	Мыши/однократно п/к в возрастающих дозах	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие различий основных ФК параметров
Исследование острой токсичности	<p>Однократно, в/в</p> <p><u>Мыши линии CBA:</u> VCD-066: 50 мкг/кг (1,0 мкг/мышь); 250 мкг/кг (5 мкг/мышь); 500 мкг/кг (10 мкг/мышь). Дарбэпоэтин альфа: в 500 мкг/кг (10 мкг/мышь)</p> <p><u>Крысы линии Wistar:</u> VCD-066: 25, 0 мкг/кг (5,0 мкг/жив.); 125,0 мкг/кг (25,0 мкг/жив.); 250,0 мкг/кг (50,0 мкг/жив.) Дарбэпоэтин альфа: 250,0 мкг/кг (50,0 мкг/жив.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Специфическое стимулирующее действие в отношении красного костномозгового ростка, отсутствие различий в силе эффекта Отсутствие токсических эффектов в отношении общего состояния животных, а также строения и функционирования основных органов и систем
Исследование хронической токсичности	<p><u>Крысы линии Wistar:</u> В/в и п/к 1 р/нед. 8 недель VCD-066: 12,5 мкг/кг (2,5 мкг/крысу), 25 мкг/кг (5 мкг/крысу). Дарбэпоэтин альфа: 25 мкг/кг (5 мкг/крысу).</p> <p><u>Собаки породы Бигль:</u> п/к 1 р/нед 8 недель VCD-066: 0,83 и 4,15 мкг/кг/нед. Дарбэпоэтин альфа: 4,15 мкг/кг/нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Аналогичный спектр токсикологического действия Отсутствие значимых изменений клинических и лабораторных показателей
Оценка местно-раздражающего действия	Гистологическое исследование ткани в местах введения, региональных л/у	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие местно-раздражающего действия
Оценка иммуногенности	Крысы/ 5 мкг/животное 1 р/нед 8 недель	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие различий в титре антител

Клинические исследования препарата VCD-066

Конференция РДО в

КИ	Участники	Дизайн КИ	Результаты
VCD-066-1 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=74)	Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое перекрестное КИ ФК, ФД и переносимости после однократного п/к и в/в введения VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа	<ul style="list-style-type: none">Доказана эквивалентность ФК и ФД VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфаАналогичные профили безопасности препаратов VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа при их п/к и в/в введенииОтсутствие иммуногенности
VCD-066-3 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=56)	Двойное слепое сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование ФК, ФД, переносимости и безопасности после многократного в/в введения VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа	<ul style="list-style-type: none">Доказана эквивалентность ФК и ФД VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфаАналогичные профили безопасности препаратов VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа при их многократном в/в введенииОтсутствие иммуногенности

26-27 апреля 2019 г.

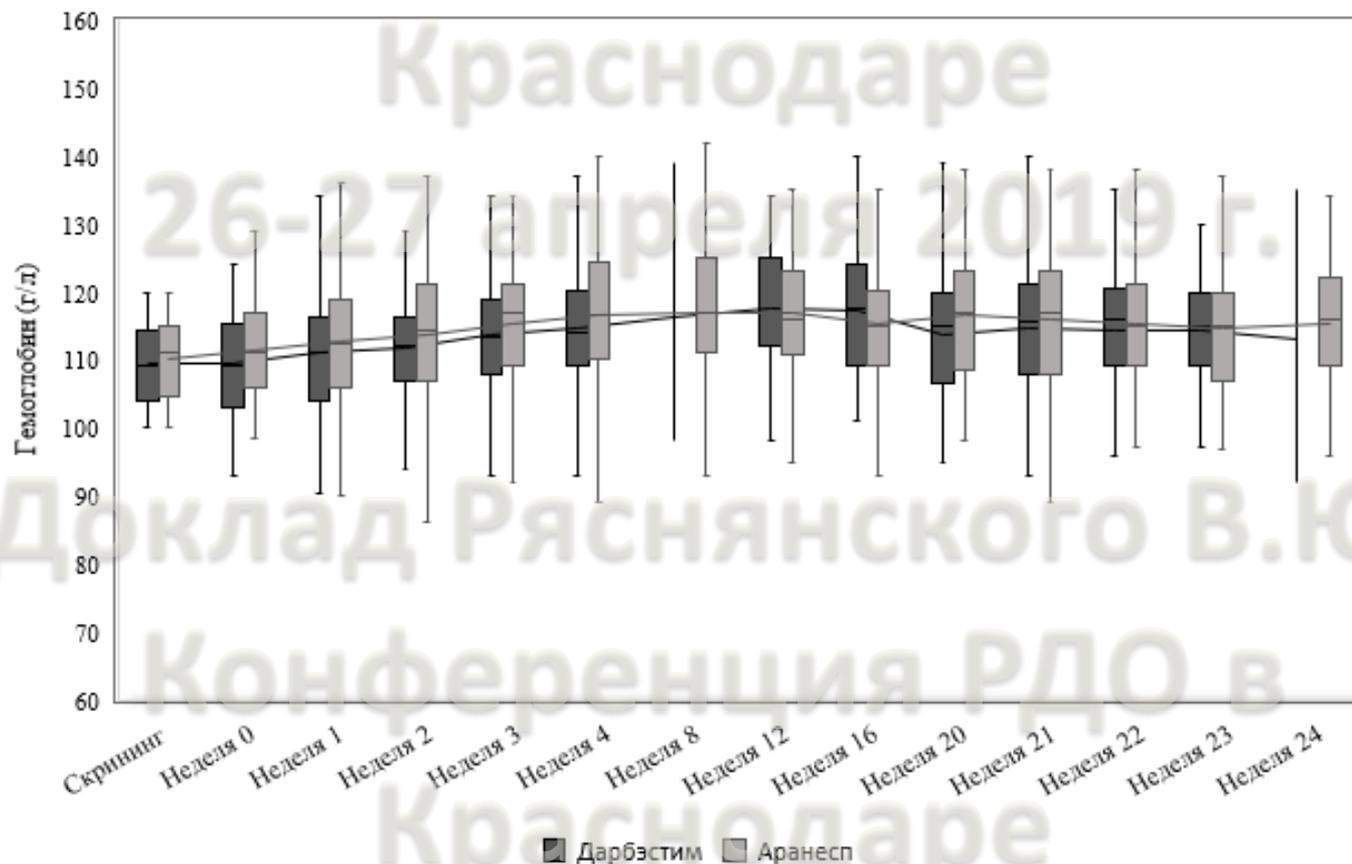
VCD-066-2: Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов VCD-066 и оригинального препарата дарбэпоэтина альфа в терапии анемии у больных ХБП, находящихся на гемодиализе (III фаза)

- Пациенты: n=196, ХБП 5Д, терапия рчЭПО \geq 3 мес. до включения в КИ
- VCD-066/Дарбэпоэтин альфа: 1 р/нед подкожно



Дизайн исследования разработан согласно «Руководству по исследованию воспроизведенных биологических лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантные эритропоэтины» ЕМА [ЕМЕА/СНМР/ВМWP/301636/2008, 2010 г.

Динамика уровня гемоглобина в группе 1 (n=86) и в группе 2 (n=90) в течение основного 24-недельного периода исследования

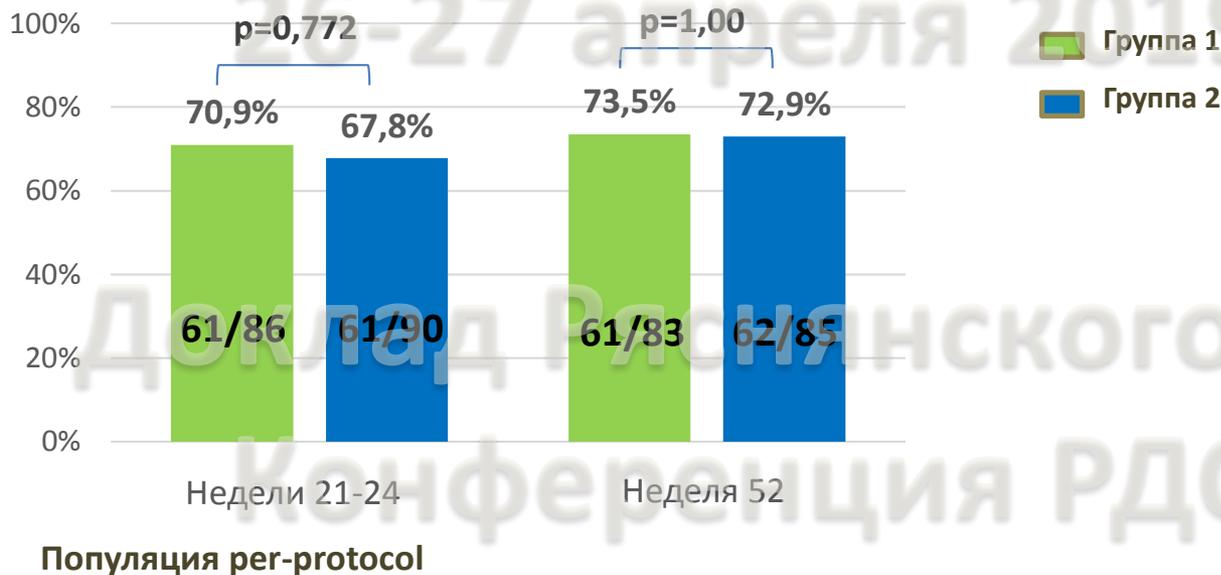


Оценка эффективности дарбэпоэтина альфа в группе 1 (Дарбэстим), n=86, и в группе 2 (Аранесп), n=90, на протяжении 24 недель терапии в соответствии со вторичными конечными точками исследования в популяции per-protocol (n=176).

Показатель	Группа терапии		Значение p
	Группа 1 (Дарбэстим), n = 86	Группа 2 (Аранесп), n = 90	
Доля пациентов с целевым уровнем гемоглобина (100-120 г/л) в период с 21-й по 24-ю недели терапии ¹ , %	70,93% (n=61)	67,78% (n=61)	0,772 ²
Средняя доза дарбэпоэтина альфа в период с 21-й по 24-ю недели терапии, мкг	20 [10; 30]	20 [10; 30]	0,8165 ³
Доля пациентов, которым потребовалось проведение гемотрансфузии в течение основного периода исследования (неделя 1-неделя 24), %	0	0	1,0 ²
Средний уровень гемоглобина, зарегистрированный в период с 21-й по 24-ю недели терапии, г/л	115,3 [109,5-119,5]	114,5 [109,5-121,5]	0,4895 ³
Средняя доза дарбэпоэтина альфа на протяжении 24 недель терапии, мкг	21,1 [14,8-30,0]	21,2 [12,4-30]	0,6891 ³
Примечание: ¹ Оценивалась доля пациентов, у которых ни разу за исследуемый период уровень гемоглобина не вышел за пределы целевого уровня; ² критерий Пирсона с поправкой Йетса; ³ критерий Манна-Уитни;			

BCD-066 и референтный препарат дарбэпоэтина альфа эффективны для поддержания целевого уровня Hb при использовании аналогичных доз

Доля пациентов с целевым уровнем Hb (100-120 г/л)



Средняя недельная доза дарбэпоэтина альфа:

Недели 21-24

Группа 1: 20 [10-30] мкг, 0,251 [0,17-0,366] мкг/кг
 Группа 2: 20 [10-30] мкг, 0,248 [0,166-0,385] мкг/кг

Неделя 52

Группа 1: 20 [10-30] мкг, 0,263 [0,13-0,366] мкг/кг
 Группа 2: 19 [5-30] мкг, 0,231 [0,079-0,37] мкг/кг

VCD-066-2: Оценка безопасности

52 недели терапии

Показатель	Группа 1: VCD-066 (n=98)	Группа 2: Аранесп (n=97)	Значение p*
Нежелательные явления 3-4 ст. тяжести, связанные с препаратом	9,2% (n=9)	9,3% (n=9)	p=0,350
Серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом	1% (n=1)	2,1% (n=2)	p=0,621
Отмена лечения вследствие развития НЯ, в т.ч. СНЯ, связанных с препаратом	1,02% (n=1)	1,03% (n=1)	p=1,000
Тромботические осложнения	4,08% (n=4)	5,16% (n=5)	p=0,747

Популяция mITT

*двусторонний точный критерий Фишера

VCD-066-2: Оценка безопасности

Профиль НЯ/СНЯ, связанных с терапией и наблюдавшихся у > 1% пациентов

Показатель	Группа 1: VCD-066 (n=98)	Группа 2: Аранесп® (n=97)
Повышение артериального давления	11,22% (n=11)	8,25% (n=8)
Гиперкалиемия	3,06% (n=3)	5,15% (n=5)
Гипергликемия	2,04% (n=2)	1,03% (n=1)

Исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител ни у одного из пациентов

Популяция mITT

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

Обычные вопросы при выборе препарата

1. Безопасность
2. Эффективность
3. Практические вопросы применения – кому и как, конвертация
4. Удобство
5. Стоимость

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.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Ряснянского В.Ю.
Конференция РДО в
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Нежелательные явления, зарегистрированные на протяжении 24 недель терапии основного периода исследования, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией (n=195).

Нежелательное явление	Группа терапии		Значение p ¹
	Группа 1 (Дарбэстим), n = 98	Группа 2 (Аранесп), n = 97	
Гиперкалиемия			
2 ст.	1 (1,02%)	2 (2,06%)	0,118
3 ст.	0 (0,00%)	3 (3,09%)	
Гипергликемия 2 ст.	2 (2,04%)	1 (1,03%)	1,000
Повышение артериального давления			
1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	0,592
2 ст.	3 (3,06%)	3 (3,09%)	
3 ст.	5 (5,1%)	3 (3,09%)	
Гипогликемия 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Зуд 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Повышение уровня гемоглобина по сравнению с целевым уровнем 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головная боль 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головокружение 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Острая респираторная инфекция 2 ст.	1 (1,02%)	1 (1,03%)	1,000
Ревматоидный артрит 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Повышение уровня СРБ 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Смерть	0 (0,0%)	1 (1,03%)	0,497
Примечание: ¹ двусторонний точный критерий Фишера			