НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ
RESEARCH' n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL
www.rpmj.ru
Том3.№2.2016

ВОЗМОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОАНАЛОГА БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ДЛЯ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА?

Орлов С.В.[1], Шимановский Н.Л.[2], Фогт С.Н.[3]

[1] ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
[2] ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
[3] ЗАО «БИОКАД» (Санкт-Петербург, Россия)
198515, Россия, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

Ключевые слова:
Бевацизумаб, безопасность, биоаналог, BCD-021, немелкоклеточный рак легкого, экстраполяция показаний, эффективность

Keywords:
Bevacizumab, safety, biosimilar, BCD-021, non-small cell lung carcinoma, extrapolation of indications, efficacy

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6

Резюме
Возможность экстраполяции показаний для биоаналогов – один из вопросов, широко обсуждаемых в современной литературе. В настоящее время Европейское Агентство по Изучению Лекарственных Средств (EMA – European Medicines Agency) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA – Food and Drug Administration) определили специальные условия, при которых для биоаналога возможна экстраполяция показаний.
В 2015 г. был зарегистрирован первый биоаналог бевацизумаба (производства BIOCAD). В статье приводятся краткие сведения о регистрационном клиническом исследовании препарата, проведенном на пациентах с немелкоклеточным раком легкого. Приводится подробное научное обоснование для экстраполяции данных по эффективности, безопасности и иммуногенности, полученных в исследовании, на другие показания, зарегистрированные для оригинального препарата бевацизумаба.

IS IT POSSIBLE TO USE BEVACIZUMAB BIOSIMILAR IN ALL INDICATIONS REGISTERED FOR ORIGINAL DRUG?

Orlov S.V.[1], Shimanovskii N.L.[2], Fogt S.N.[3]

[1] SBEO HPE «First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of Healthcare Ministry of Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)
6-8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia
[2] SBEO HPE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of Healthcare Ministry of Russian Federation (Moscow, Russia)
1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia
[3] JSC «BIOCAD» (Saint Petersburg, Russia)
34-A, ul. Svyazi, Strelna, Saint Petersburg, 198515, Russia

Abstract
The possibility of extrapolation of indications for biosimilars is one of the issues widely discussed in modern literature. Currently, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) have identified specific conditions under which for biosimilars extrapolation of indications is possible.
In 2015, a the first bioanalogue bevacizumab, (produced by JSC "BIOCAD"), has been registered. The article provides summary of the pivotal clinical study of Bevacizumab bioanalogue conducted in patients with non-small cell lung cancer. The article includes detailed scientific justification for the extrapolation of data on the efficacy, safety and immunogenicity obtained in the pivotal study to other indications, registered for the original bevacizumab drug.

Для корреспонденции:
Фогт Сергей Николаевич –
к.м.н., медицинский советник II категории, направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А
E-mail: fogt@biocad.ru
Статья поступила 29.03.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:
Sergey N. Fogt –
MD, PhD, medical advisor of second category, direction «Oncology», JSC «BIOCAD»
Address: 34-A, ul. Svyazi, Strelna, Saint Petersburg, 198515, Russia
E-mail: fogt@biocad.ru
The article was received 29.03.2016, accepted for publication 20.06.2016

Широкое внедрение в клиническую практику биологических препаратов на основе моноклональных антител в последнее десятилетие ознаменовало новую веху в истории медицины – появление таргетных молекул с наибольшей избирательностью действия. Возможности, связанные с их использованием, обусловили лавинообразный рост потребности в этих препаратах. Наиболее

важными препятствиями для обеспечения инновационными лекарственными средствами всех нуждающихся пациентов стали трудоемкость разработки и производства препаратов и, соответственно, их стоимость. В определенной мере данную проблему решило появление биоаналогов, разработка которых позволяет сделать препарат существенно доступнее для пациента без снижения эффективности и безопасности последнего. По данным исследований, проведенных в США, внедрение в клиническую практику биоаналогов позволит сэкономить около 44,2 млрд долларов за 10-летний период без потерь в качестве оказываемой пациентам медицинской помощи [1].

Уменьшение трудовых и финансовых затрат на разработку и внедрение в клиническую практику биоаналогов связано с несколькими факторами. Во-первых, с научной точки зрения нет необходимости в проведении всего комплекса доклинических и клинических исследований для демонстрации эффективности и безопасности молекулы, так как при разработке оригинального препарата эти свойства уже были показаны. В случае биоаналога ставится относительно более простая задача – доказать, что он обладает теми же свойствами, что и оригинал [2–4]. Для демонстрации сходной клинической эффективности и безопасности биоаналога можно ограничиться менее крупными исследованиями с чувствительными конечными точками. Во-вторых, при одинаковом механизме действия препарата во всех органах и тканях есть все основания для одобрения использования биоаналога по всем показаниям, которые были зарегистрированы для оригинального препарата [2–4].

Возможность экстраполяции показаний для биоаналогов – один из вопросов, широко обсуждаемых в современной литературе [5–8]. С одной стороны, если биоаналог имеет такие же свойства, как у оригинального препарата, нет оснований полагать, что эффективность будет различаться при разных показаниях. С другой стороны, известно, что молекула моноклонального антитела обладает, как и все биополимеры, сложным многомерным строением. При этом, даже разные серии одного и того же биопрепарата могут обнаруживать определенные отличия в структуре (микрогетерогенность, которая не затрагивает активные участки молекулы, ответственные за специфическое связывание с мишенью), поэтому говорить о строгой идентичности свойств двух биологических препаратов не представляется возможным. В этих условиях можно допустить существование ситуаций, когда отличия в молекулах оригинального препарата и его биоаналога, не имеющие значения при одном заболевании, приобретут таковое при использовании у пациентов с другими заболеваниями. Поэтому, в настоящее время, такие авторитетные регуляторы, как Европейское Агентство по Изучению Лекарственных Средств (EMA – European Medicines Agency) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA – Food and Drug Administration) определили специальные условия, при которых для биоаналога возможна экстраполяция показаний [2–4]. В контексте биоподобия экстраполяция данных по эффективности и безопасности для одного показания на другое является правомерной, если имеются результаты сравнительных исследований безопасности, эффективности и иммуногенности для биоаналога и оригинального препарата при их применении при чувствительном показании, доказывающие их сходство, а также, если механизмы взаимодействия между молекулой препарата и молекулой-мишенью, обуславливавшие клиническую эффективность по изученному показанию, также вовлечены в реализацию фармакологического эффекта для экстраполируемого показания [9].

Регистрация бевацизумаба, первого биоаналога бевацизумаба, производства компании BIOCAD

В ноябре 2015 г. был зарегистрирован отечественный биоаналог бевацизумаба производства BIOCAD [10]. Основанием для регистрации последнего послужило клиническое исследование, проведенное на базе 27 аккредитованных центров РФ, Украины и Беларуси. В него было включено 138 пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые выявленным верифицированным диагнозом распространенного неоперабельного или метастатического неплоскоклеточного НМРЛ IIIb/IV стадии. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп исследования в соотношении 1: 1 (по 69 пациентов в каждую группу). Стратификация проводилась в зависимости от общего физического состояния больного (оценка по шкале ECOG 0–1 или 2), наличия метастазов в ЦНС (есть/нет) и стадии заболевания (IIIb/IV). Участникам исследования проводилась комбинированная терапия в день 1 каждого 3-недельного цикла. Она включала внутривенное введение препаратов Бевацизумаб (код: BCD-021, МНН: бевацизумаб, BIOCAD, Россия) или Авастин® (МНН: бевацизумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), 15 мг/кг (в зависимости от группы, в которую был рандомизирован больной) + паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл × мин. Лечение продолжалось в течение 6 циклов по 3 недели или до прогрессирования/явлений непереносимости. Ни пациент, ни исследователь не были осведомлены, какой именно препарат (Бевацизумаб (BIOCAD) или Авастин®) используется на протяжении всего исследования.

Оценка ответа производилась независимым специалистом, закреплённым в отношении проводимой терапии, по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. На протяжении исследования в динамике оценивалась сывороточная концентрация бевацизумаба в различные сроки после введения препарата, осуществлялся забор крови для исследования иммуногенности, а также производился тщательный контроль безопасности по числу различных нежелательных явлений согласно CTCAE, в. 4.03.

В анализ эффективности включены данные 110 пациентов, у которых представлялось возможным оценить ответ на терапию по критериям RECIST 1.1: 54 (78,26%) человека в группе препарата Бевацизумаб и 56 (81,20%) больных в группе препарата Авастин®.

Общая частота ответа (ОЧО) (полные + частичные ответы) в группе препарата составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%), а в группе препарата Авастин® – 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%), соответственно. Разница ОЧО

в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% (95% ДИ –14,96–21,40%) (p = 0,874, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превысила установленную границу не меньшей эффективности (δ = –20%), что подтверждает гипотезу о не меньшей эффективности препарата Бевацизумаб по сравнению с препаратом Авастин®. Статистически значимых различий не было обнаружено и при сравнении в исследуемых группах прочих параметров эффективности (полный, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование).

Сравнение по всем основным фармакокинетическим параметрам ($AUC_{0–504}$, C_{max}, T_{max}, $T_{1/2}$ и C_{trough}) также показало отсутствие статистически значимых различий между группами.

В ходе исследования препараты Бевацизумаб и Авастин® продемонстрировали благоприятные профили безопасности. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ). В большинстве случаев, развитие последних было обусловлено наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами.

Анализ иммуногенности используемых в лечении препаратов моноклональных антител не обнаружил значимых различий между группами. Было выявлено по одному случаю появления связывающих антител к бевацизумабу в каждой группе: частота составила 1,47% в группе препарата Бевацизумаб и 1,52% в группе препарата Авастин® (p = 1,000).

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о терапевтической эквивалентности препаратов Бевацизумаб и препарата Авастин® и послужили основанием для регистрации препарата в РФ в ноябре 2015 г.

В настоящее время бевацизумаб широко используется в клинической практике для лечения ряда онкологических заболеваний. На территории Российской Федерации для оригинального препарата Авастин® (Ф. Хоффман-Ля Рош, Швеция) зарегистрированы следующие показания [11]:

- метастатический колоректальный рак (КРР),
- местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ),
- распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ),
- распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак (ПКР),
- глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения),
- эпителиальный рак яичника (РЯ), маточной трубы (РМТ) и первичный рак брюшины (ПРБ),
- персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки (РШМ).

Несмотря на то, что в рамках клинического исследования эффективность и безопасность препарата Бевацизумаб была продемонстрирована у пациентов с НМРЛ, экстраполяция показаний дает возможность использовать препарат и при других нозологиях. Ниже в статье мы рассмотрим основания для этой процедуры в соответствии с рекомендациями EMA и FDA.

Основания для экстраполяции данных по эффективности

Особенности строения молекулы и механизма действия бевацизумаба

EMA и FDA рекомендуют обосновывать возможность экстраполяции при рассмотрении особенностей мишени, механизма действия препарата при каждом из показаний. В случае, если препарат имеет несколько мишеней, несколько механизмов действия или механизм действия не до конца изучен, требуется предоставление дополнительных данных [2–4].

Бевацизумаб является гиперхимерным (гуманизированным) антителом, представителем иммуноглобулинов класса G1 [11]. Вещества этой группы характеризуются наличием двух антиген-связывающих (Fab) и одного константного (одинакового) (Fc) фрагмента (рис. 1). Fab-участки определяют способность иммуноглобулина связываться с лигандом, при этом каждое антитело характеризуется высокой селективностью к определенному веществу. Такие механизмы действия как антитело-зависимая или комплемент-зависимая цитотоксичность (ADCC, CDC) реализуются при участии Fc-фрагмента. Последний при связывании с FcRn-рецептором также участвует в реутилизации антитела, определяющей длительный период полувыведения иммуноглобулинов класса G1 [12].

Свойства бевацизумаба определяются его строением. Антитело с высокой селективностью связывает эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и, тем самым блокирует его. У бевацизумаба имеется лишь одна мишень. Поскольку препарат связывает растворенный в крови VEGF и не взаимодействует со злокачественными клетками непосредственно, механизм действия препарата будет одинаковым при различных характеристиках опухоли, включая вид новообразования, гистологическое строение, локализацию, кровоснабжение, опухолевую нагрузку и т. п. [13, 14]. Локализация источника секреции VEGF

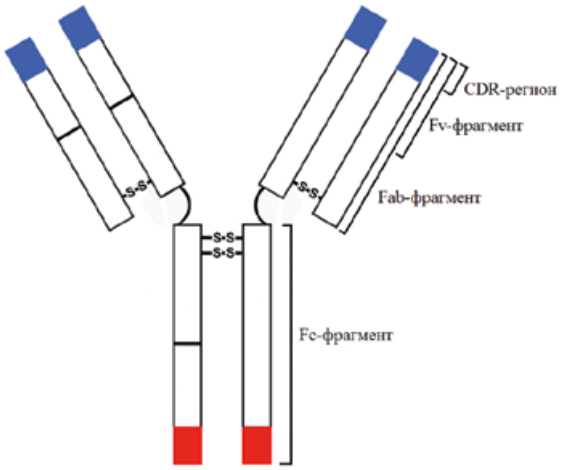

Рисунок 1. Строение иммуноглобулина класса G1
Figure 1. The structure of the immunoglobulin class G1

не имеет принципиального значения. Необходимо отметить, что основной характеристикой связи антитела с антигеном является аффинность. В рамках доклинических исследований при сравнении препаратов Бевацизумаб и Авастин® была продемонстрирована аналогичная аффинность к VEGF в условиях *in vitro*.

Fc-фрагмент не оказывает влияния на эффективность бевацизумаба, так как молекула не вызывает антителозависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности [15, 16]. В рамках экспериментальных исследований на животных, а также клинического исследования параметры фармакокинетики у препаратов Бевацизумаб (BIOCAD) и Авастин® оказались аналогичными [10]. Это указывает, что у двух препаратов бевацизумаба имеет место сходная способность связываться с FcRn-рецептором. Помимо этого, аналогичная аффинность препаратов бевацизумаба к Fc-рецепторам была продемонстрирована в рамках доклинических исследований в условиях *in vitro*.

Таким образом, бевацизумаб имеет единственную мишень и обладает неизменным, хорошо изученным механизмом действия, одинаковым для всех зарегистрированных показаний.

Особенности проведенного клинического исследования препарата Бевацизумаб (BIOCAD)

Целью проведения сравнительного клинического исследования оригинального препарата и биоаналога является доказательство их аналогичности. Для получения достоверных заключений в клиническом исследовании должны быть использованы наиболее чувствительная к эффекту препарата популяция, а также наиболее чувствительная первичная конечная точка. При соблюдении этих условий помимо доказательства биоаналогичности становится возможной экстраполяция данных по эффективности исследуемого лекарственного средства, полученных при одном показании, на другие зарегистрированные для оригинального препарата показания. Эти требования изложены в руководствах как EMA, так и FDA [3, 4].

В клинических исследованиях оригинального препарата бевацизумаба эффективность оценивали по общей и беспрогрессивной выживаемости и общей частоте ответов [14, 17–22]. Эти конечные точки традиционно используются в клинических исследованиях новых препаратов в области онкологии.

В качестве «золотого стандарта» для оценки эффективности нового препарата рассматривается общая выживаемость, так как именно этот показатель характеризует непосредственную пользу лекарственного средства для пациента. В то же время известно, что эта конечная точка характеризуется низкой чувствительностью и зависит от множества различных факторов, не связанных с действием препарата. Так, например, если эффективность исследуемого препарата в первой линии терапии метастатического рака оценивается по общей выживаемости, то последующие линии будут неизбежно влиять на измеряемый показатель. Это означает, что результаты такой оценки эффективности нельзя будет однозначно соотнести с эффектом исследуемого препарата. Помимо этого, показатель общей выживаемости зависит от сопутствующих заболеваний, естественного течения основного заболевания. Искажают результаты общей выживаемости и случаи наступления смерти пациента, не связанные с основным заболеванием. В определенной мере эти же особенности применимы и для показателя выживаемости без признаков прогрессирования [23]. Данные недостатки указанных конечных точек критичны для клинических исследований, проводимых с целью демонстрации биоаналогичности, поэтому оценка общей и беспрогрессивной выживаемости в них в качестве первичных конечных точек не используется [2]. Считается, что показатель общей частоты ответов, напротив, демонстрирует пользу для пациента достаточно грубо, однако при этом характеризуется высокой чувствительностью и отражает непосредственное влияние препарата на опухолевый процесс [24]. Таким образом, в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб в качестве первичной конечной точки была выбран максимально чувствительный показатель общей частоты ответов, что согласуется с рекомендациями EMA и FDA [2–4].

Поскольку показатель общей частоты ответов оценивался почти во всех крупных исследованиях препарата Авастин®, можно сопоставить результаты применения бевацизумаба у пациентов с различными показаниями.

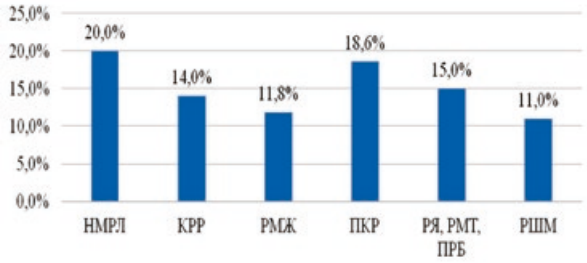

Рисунок 2. Наибольший размер эффекта по общей частоте ответов (различия по сравнению с группой плацебо) в основных исследованиях оригинального препарата бевацизумаба
Примечание: представлены результаты исследований E4599 (НМРЛ) [17], E3200 (КРР) [18], AVF3694g (РМЖ) [19], AVOREN (ПКР) [20], AURELIA (РЯ, РМТ, ПРБ) [21], GOG240 (РШМ) [22]. Крупные исследования эффективности бевацизумаба у пациентов с глиобластомой не были сравнительными, поэтому не приведены на рисунке.

Figure 2. The largest effect on the overall response rate (differences compared to placebo group) in the pivotal clinical studies of original drug bevacizumab.
Note: the results of studies E4599 (NSCLC) [17], E3200 (CRC) [18], AVF3694g (BC) [19], AVOREN (RCC) [20], AURELIA (OC, FTC, PPC) [21], GOG240 (CC) [22]. A major study of the efficacy of bevacizumab in patients with glioblastoma was not comparative, so it is not shown in the figure.

На рисунке 2 показан размер эффекта (различие показателей между группами пациентов, получавшими и не получавшими бевацизумаб) в различных исследованиях препарата Авастин®.

Из представленных данных видно, что наибольший размер эффекта наблюдался среди пациентов с НМРЛ. Это характеризует популяцию больных с этим заболеванием как наиболее чувствительную модель для демонстрации эффекта бевацизумаба. В связи с этим, клиническое исследование препарата Бевацизумаб было проведено на пациентах с НМРЛ. Стоит также отметить, что в этой популяции больных наблюдается корреляция между общей частотой ответов и показателями выживаемости пациентов [25].

Таким образом, в регистрационном клиническом исследовании препарата Бевацизумаб использовались максимально чувствительные конечная точка и популяция, что позволяет экстраполировать полученные данные по эффективности на менее чувствительные к препарату показания.

Основания для экстраполяции данных по безопасности

Согласно рекомендациям EMA и FDA данные по безопасности применения биоаналога могут быть экстраполированы на другие показания, если популяция пациентов в регистрационном клиническом исследовании репрезентативна по отношению к больным с другими заболеваниями, при которых применяется препарат [3, 4]. Дополнительные данные по безопасности биоаналога при необходимости могут быть получены на пострегистрационном этапе исследования препарата [3, 4].

Экстраполяция данных по безопасности применения препарата Бевацизумаб, полученных в клиническом исследовании у пациентов с НМРЛ, на другие показания основывается на тех же принципах, что и экстраполяция данных по эффективности. Механизм действия бевацизумаба одинаков при всех зарегистрированных показаниях, это означает, что побочные явления, связанные с препаратом, будут стереотипными. В популяции пациентов, наиболее чувствительной к действию препарата, следует ожидать наиболее репрезентативные данные по специфическим для бевацизумаба нежелательным явлениям. Вместе с тем, в поддержку возможности экстраполяции данных по безопасности препарата Бевацизумаб на другие показания следует отметить еще несколько фактов.

Режим введения бевацизумаба при различных показаниях сходный, препарат применяется в виде длительной внутривенной инфузии 1 раз в 2 или 3 недели, однако дозы его разнятся и составляют от 5 до 15 мг/кг в зависимости от заболевания [11]. Применительно к экстраполяции данных по безопасности особого внимания заслуживает тот факт, что в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб для лечения пациентов с НМРЛ использовалась наиболее высокая рекомендованная доза препарата – 15 мг/кг 1 раз в 3 недели [10]. Данные литературы свидетельствуют о том, что риск развития некоторых нежелательных явлений (артериальная гипертензия, протеинурия) могут зависеть от дозы препарата [11]. Использование высокой дозы в исследовании поможет лучше характеризовать профиль безопасности препарата. Таким образом, применявшийся в клиническом исследовании препарата Бевацизумаб режим введения бевацизумаба является репрезентативным в отношении режимов ведения при других одобренных показаниях.

Поскольку было проведено большое количество контролируемых исследований оригинального препарата бевацизумаба, профиль безопасности следует считать хорошо изученным. Ни в одном клиническом исследовании не было зарегистрировано значимых проблем с безопасностью, при всех зарегистрированных показаниях препарат хорошо переносился [14, 17–22]. Не получено данных за значимое лекарственное взаимодействие с препаратами и методами терапии, применяемыми в комбинации с бевацизумабом. В целом, качественных различий в составе нежелательных явлений при применении препарата при различных нозологиях не отмечено [14, 17–22]. Однако в то же время обращает на себя внимание тот факт, что с терапией бевацизумабом могут быть ассоциированы опухоль-специфические кровотечения, наибольшее внимание из которых заслуживают легочное кровотечение при НМРЛ и кишечное кровотечение при КРР.

Впервые данные о легочном кровотечении получены в исследовании второй фазы НМРЛ, в ходе которого оно развилось у 6 (9%) пациентов, из них 4 случая оказались фатальными. Пациенты с осложнением преимущественно имели полостные формы НМРЛ с очагами некроза, характеризовавшиеся в большинстве случаев плоскоклеточным гистологическим строением. В крупных исследованиях бевацизумаба, в которые не включались пациенты с плоскоклеточными формами рака, также было зарегистрировано некоторое увеличение риска этого осложнения [26]. В исследовании E4599 кровохаркание 3–4-й степени по CTCAE возникло у 3 (0,7%) пациентов, принимавших бевацизумаб, против 1 (0,2%) человека в группе химиотерапии [17]. В исследовании AVAiL легочное кровотечение ≥ 3-й степени по CTCAE развилось у 3 (0,9%) пациентов, получавших наряду с химиотерапией бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, у 5 (1,5%) – при дозе 7,5 мг, у 2 (0,6%) – при приеме плацебо [27].

Другим нежелательным явлением, на которое традиционно обращают пристальное внимание при использовании бевацизумаба, является кишечное кровотечение при КРР. Однако в крупных мета-анализах было показано, что если применение бевацизумаба у пациентов с НМРЛ сопровождается небольшим, но значимым повышением риска развития фатальных нежелательных явлений, то использование препарата при КРР вероятность таких событий не увеличивает [28, 29].

Таким образом, можно заключить, что применение бевацизумаба при разных показаниях характеризуется сходным профилем безопасности, однако наиболее репрезентативной популяцией для оценки наиболее опасного нежелательного явления – легочного кровотечения – являются пациенты с НМРЛ. Данные по безопасности, полученные в популяции пациентов с НМРЛ, могут быть экстраполированы на другие одобренные показания.

Основания для экстраполяции данных по иммуногенности

В руководстве FDA указано, что объем представляемых по иммуногенности данных будет зависеть от частоты и последствий образования антител к препарату, должно быть проведено по крайней мере одно исследование, в котором изучалась иммуногенность [4]. Рекомендации EMA указывают, что иммуногенность может зависеть от пути введения, режима применения препарата, факторов, связанных с пациентом и заболеванием [3].

В случае бевацизумаба при всех показаниях используется одни и те же путь и режим введения препарата (медленная внутривенная инфузия) [11], все пациенты в той или иной мере характеризуются иммуносупрессией, заболевания, при которых используется бевацизумаб, обладают сходным патогенезом.

Несмотря на то, что молекула бевацизумаба включает в себя примерно 7% мышиного белка, иммуногенность препарата оказывается очень низкой. Так, из 2233 пациентов с КРР после терапии препаратом Авастин® лишь у 14 (0,63%) обнаружили антитела к бевацизумабу, из которых только в 3 (0,13%) случаях эти антитела обладали нейтрализующей в отношении бевацизумаба активностью. Клиническое значение последних не известно [30].

При подобной частоте развития нейтрализующих антител к бевацизумабу небольшие различия в патогенезе заболеваний, при которых используется бевацизумаб, отличия в применяемой сопутствующей терапии не имеют клинического значения. Таким образом, данные об аналогичной низкой иммуногенности препаратов Бевацизумаб и Авастин® при НМРЛ, могут быть экстраполированы на другие показания [10].

Заключение

Особенности молекулы и механизма действия бевацизумаба, данные, полученные при изучении препарата Бевацизумаб, а также результаты клинических исследований препарата Авастин® позволяют экстраполировать данные, полученные при применении биоаналога бевацизумаба у пациентов с НМРЛ, на другие показания. Основанием для этой процедуры являются международные рекомендации по изучению биоаналогичных лекарственных препаратов.

В настоящее время бевацизумаб во всем мире занимает прочные позиции в стандартах терапии наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, таких как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, а также используется при глиобластоме, раке яичников, раке молочной железы и раке шейки матки. Регистрация российского биоаналога и экстраполяция его показаний позволят обеспечить эффективной терапией множество пациентов в нашей стране, нуждающихся в лечении бевацизумабом.

Список литературы

1. Mulcahy Andrew W., Zachary Predmore and Soeren Mattke. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2014. http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html (дата обращения: 11.03.2016).
2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]. 2012. 16 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf (дата обращения: 11.03.2016).
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1]. 2014. 13 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (дата обращения: 11.03.2016).
4. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. 2015. 22 p. Available at: http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/documents/document/ucm291128.pdf (дата обращения: 11.03.2016).
5. Gomollón F. Biosimilars: are they bioequivalent? Dig Dis. 2014; 32 (Suppl 1): 82–87. doi: 10.1159/000367833. Epub 2014 Dec 17.
6. Feagan B. G., Choquette D., Ghosh S., Gladman D. D. Ho V., Meibohm B., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. Biologicals. 2014; 42 (4): 177–183. doi: 10.1016/j.biologicals.2014.05.005. Epub 2014 Jun 21.
7. Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. Bioanalysis. 2013; 5 (5): 575–586. doi: 10.4155/bio.13.5.
8. Socinski M. A. Curigliano G., Jacobs I., Gumbiner B., MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. MAbs. 2015; 7 (2): 286–293. doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
9. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T. J., et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012; 120 (26): 5111–5117. doi: 10.1182/blood-2012–04–425744. Epub 2012 Oct 23.
10. Орлов С. В., Фогт С. Н., Шустова М. С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелколеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (4): 132–136. doi:10.17709/2409–2231–2015–2-4–132–136
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Авастин® (ЛП-000533, 11.08.2015).
12. Natsume A., Niwa R., Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. Drug Des Devel Ther. 2009 Sep 21;3:7–16.
13. Mukherji S. K. Bevacizumab (Avastin). Am J Neuroradiol. 2010; 31: 235–236.
14. Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Нюшко К. М., Клименко А. А., Анжиганова Ю. В., Варламов С. А., и др. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Онкоурология. 2013; 3: 17–23.
15. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993; 362 (6423): 841–844.
16. Ferrara N., Hillan K. J., Gerber H. P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3 (5): 391–400.
17. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller JH, Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.

18. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., O'Dwyer P. J., Mitchell EP, Alberts SR., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007; 25 (12): 1539–1544.
19. Robert N. J., Diéras V., Glaspy J., Brufsky A. M., Bondarenko I, Lipatov ON., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29 (10): 1252–1260.
20. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., Bajetta E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
21. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2004; 32: 1302=1308.
22. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J., Penson R. T., Huang H., Ramondetta L. M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014; 370 (8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
23. McKee A. E., Farrell A. T., Pazdur R., Woodcock J. The role of the U. S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. Oncologist. 2010; 15 (Suppl 1): 13–18. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S1–13.
24. George S. L. Response rate as an endpoint in clinical trials. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 98–99.
25. Clarke J. M., Wang X., Ready N. E. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials-are we in a new era? Transl Lung Cancer Res. 2015; 4 (6): 804–808. doi: 10.3978/j.issn.2218–6751.2015.05.03.
26. Johnson D. H., Fehrenbacher L., Novotny W. F., Herbst R. S., Nemunaitis J. J., Jablons D. M., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 2184–2191.
27. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol. 2009; 27 (8): 1227–1234. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2.
28. Huang H., Zheng Y., Zhu J., Zhang J. Chen H., Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. PLoS ONE. 2014; 9 (3): e89960. doi: 10.1371/journal.pone.0089960. eCollection 2014.
29. Dai F., Shu L., Bian Y., Wang Z., Yang Z., Chu W., et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. Clin Drug Investig. 2013; 33 (11): 779–788.
30. Avastin. Full Prescribing information (U. S.). Revised 12/2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (дата обращения: 11.03.2016).

References

1. Mulcahy Andrew W., Zachary Predmore and Soeren Mattke. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2014. http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html (Accessed: 11.03.2016).
2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]. 2012. 16 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099361.pdf (Accessed: 11.03.2016)
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1]. 2014. 13 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf (Accessed: 11.03.2016)
4. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. 2015. 22 p. Available at: http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/documents/document/ucm291128.pdf (Accessed: 11.03.2016)
5. Gomollón F. Biosimilars: are they bioequivalent? Dig Dis. 2014; 32 (Suppl 1): 82–87. doi: 10.1159/000367833. Epub 2014 Dec 17.
6. Feagan B. G., Choquette D., Ghosh S., Gladman D. D. Ho V., Meibohm B., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. Biologicals. 2014; 42 (4): 177–183. doi: 10.1016/j.biologicals.2014.05.005. Epub 2014 Jun 21.
7. Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. Bioanalysis. 2013; 5 (5): 575–586. doi: 10.4155/bio.13.5.
8. Socinski M. A. Curigliano G., Jacobs I., Gumbiner B., MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. MAbs. 2015; 7 (2): 286–293. doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
9. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Giezen T. J., et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood. 2012; 120 (26): 5111–5117. doi: 10.1182/blood-2012–04–425744. Epub 2012 Oct 23.
10. Orlov S. V., Fogt S. N., Shustova M. S. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2015; 2 (4): 132–136. doi:10.17709/2409–2231–2015–2-4–132–136 (Russian).
11. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Avastin® (ЛП-000533, 11.08.2015). (Russian).
12. Natsume A., Niwa R., Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC. Drug Des Devel Ther. 2009 Sep 21;3:7–16.
13. Mukherji S. K. Bevacizumab (Avastin). Am J Neuroradiol. 2010; 31: 235–236.
14. Alekseyev B.Ya., Kalpinsky A. S., Nyushko K. M., Klimenko A. A., Anzhiganova Yu. V., Varlamov S. A., et al. Identification of prognostic factors of the efficiency of bevacizumab therapy in patients with metastatic renal-cell cancer. Cancer Urology. 2013; 3: 17–23. (Russian).
15. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993; 362 (6423): 841–844.
16. Ferrara N., Hillan K. J., Gerber H. P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3 (5): 391–400.
17. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller JH, Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.
18. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., O'Dwyer P. J., Mitchell EP, Alberts SR., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007; 25 (12): 1539–1544.

19. Robert N. J., Diéras V., Glaspy J., Brufsky A. M., Bondarenko I, Lipatov ON., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29 (10): 1252–1260.
20. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., Bajetta E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
21. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2004; 32: 1302=1308.
22. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J., Penson R. T., Huang H., Ramondetta L. M., et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014; 370 (8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
23. McKee A. E., Farrell A. T., Pazdur R., Woodcock J. The role of the U. S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. Oncologist. 2010; 15 (Suppl 1): 13–18. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S1–13.
24. George S. L. Response rate as an endpoint in clinical trials. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 98–99.
25. Clarke J. M., Wang X., Ready N. E. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials-are we in a new era? Transl Lung Cancer Res. 2015; 4 (6): 804–808. doi: 10.3978/j.issn.2218–6751.2015.05.03.
26. Johnson D. H., Fehrenbacher L., Novotny W. F., Herbst R. S., Nemunaitis J. J., Jablons D. M., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 2184–2191.
27. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol. 2009; 27 (8): 1227–1234. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2.
28. Huang H., Zheng Y., Zhu J., Zhang J. Chen H., Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. PLoS ONE. 2014; 9 (3): e89960. doi: 10.1371/journal.pone.0089960. eCollection 2014.
29. Dai F., Shu L., Bian Y., Wang Z., Yang Z., Chu W., et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. Clin Drug Investig. 2013; 33 (11): 779–788.
30. Avastin. Full Prescribing information (U. S.). Revised 12/2015. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (Accessed: 11.03.2016)

Информация об авторах:

1. Орлов Сергей Владимирович – д. м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России
2. Шимановский Николай Львович – д. м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России
3. Фогт Сергей Николаевич – к. м.н., медицинский советник II категории, направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»

Information about authors:

1. Sergey V. Orlov – MD, PhD, prof., leading researcher of oncology department SBEO HPE «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Healthcare Ministry of Russian Federation
2. Nikolay L. Shimanovskii – MD, PhD, prof., corresponding member of RAS, head of molecular pharmacology and radiobiology department named after academician P. V. Sergeev SBEO HPE «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of Healthcare Ministry of Russian Federation
3. Sergey N. Fogt – MD, PhD, medical advisor of second category, direction «Oncology», JSC «BIOCAD»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Орлов С.В., Шимановский Н.Л., Фогт С.Н. Возможно ли использование биоаналога бевацизумаба при всех показаниях, зарегистрированных для оригинального препарата? Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2): 45-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6

Orlov S.V., Shimanovskii N.L., Fogt S.N. Is it possible to use bevacizumab biosimilar in all indications registered for original drug? Issled. prakt. Med. 2016; 3(2): 45-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-6