



СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ И ИССЛЕДОВАНИЮ БИОАНАЛОГОВ НА ПРИМЕРЕ ПЕРВОГО РОССИЙСКОГО ПРЕПАРАТА МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ – АЦЕЛЛБИЯ® (РИТУКСИМАБ)

Алексеев С.М.¹, Капланов К.Д.², Иванов Р.А.³, Черныяева Е.В.³

¹ ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Российская Федерация) 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ул. Ленинградская, 68

² ГУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер (Волгоград, Российская Федерация) 400138, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, 78

³ ЗАО «БИОКАД» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Ключевые слова:

ритуксимаб, биоаналог, Ацеллбия®, неходжкинская лимфома, деплеция В-лимфоцитов

Keywords:

rituximab, biosimilar, Acellbia®, non-Hodgkin' lymphoma, B-cell depletion

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-8-12



Для корреспонденции:

Черныяева Екатерина Валерьевна – медицинский директор по аутоиммунным заболеваниям ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.
E-mail: chernyaeva@biocad.ru
Статья поступила 17.02.2015, принята к печати 05.03.2015

For correspondence:

Chernyaeva Ekaterina Valerievna, Head of Autoimmunity CJSC BIOCAD
Address: Ul. Svyazi 34-A, Strelna, Saint-Petesburg, Russian Federation, 198515
E-mail: chernyaeva@biocad.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности монотерапии с использованием биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, ЗАО «БИОКАД», Россия) или препарата Мабтера® у больных фолликулярной лимфомой и другими В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование было включено 92 больных мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы (ФЛ) II–IV стадии согласно классификации Ann Arbor или лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), соответствующие критериям отбора. После прохождения скринингового обследования больные централизованно рандомизировались в одну из групп исследования в соотношении 1:1. Пациенты основной группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м² в виде внутривенной инфузии, проводимой в день 1, 8, 15 и 22, пациенты группы сравнения получали препарат Мабтера® по аналогичной схеме.

Основные результаты. Общая эффективность составила 39,5% в группе Ацеллбии® и 36,57% в группе Мабтеры® (p=0,8250). Деплеция CD19- и CD20-положительных клеток наблюдалась в течение первой недели после проведения первой инфузии без тенденции к восстановлению на всех сроках исследования, при этом ее глубина, скорость наступления и сроки сохранения достоверно не различались при сравнении между группами. 90% ДИ для соотношения средних геометрических значений AUC_{0-t} препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® находился в стандартном коридоре биоэквивалентности от 80 до 125% и составил 80,1–118,2%. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3–4 степени при оценке по СТСАЕ), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения, не имела значимых статистических различий.

Заключение. Препарат Ацеллбия® является не менее эффективным лекарственным средством для лечения В-клеточных лимфом по сравнению с препаратом Мабтера®, характеризуется хорошей переносимостью и профилем безопасности, не отличающимся от оригинального лекарственного средства.

CURRENT APPROACH TO DEVELOPMENT OF BIOSIMILAR PRODUCTS CONTAINING MONOCLONAL ANTIBODIES AS AN ACTIVE SUBSTANCE – NON-CLINICAL AND CLINICAL STUDIES OF THE FIRST RUSSIAN RITUXIMAB BIOSIMILAR, ACELLBIA®

Alekseev S. M.¹, Kaplanov K. D.², Ivanov R. A.³, Chernyaeva E. V.³

¹ Research Institute of Oncology named after N. N. Petrov (Saint-Petersburg, Russian Federation) 68, Leningradskaya Str. Pesochny, St.Petersburg, Russian Federation, 197758

² State Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary (Volograd, Russian Federation) 78, Zemlyachki, Volgograd, Russian Federation, 400138

³ CJSC BIOCAD (Saint-Petesburg, Russian Federation)

Ul. Svyazi 34-A, Strelna, Saint-Petesburg, Russian Federation, 198515

Summary

Objective. Evaluation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD, Russia) used as monotherapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in comparison with the parameters of innovator rituximab – MabThera.

Materials and methods. 92 patients (aged 18 years and older with diagnosed CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma, stage II-IV by Ann Arbor, 1-2 histologic grade, or marginal zone lymphoma) were enrolled into the study. Patients were randomised in 1:1 ratio to receive 375 mg/sq.m of Acellbia or MabThera on days 1, 8, 15 and 22.

Results. Overall response rate in both arms was equivalent: 39.52% in BCD-020 arm and 36.57% of patients in RTX arm ($p=0.8250$). Within the first week after a single

infusion of Acellbia or MabThera, the level of CD19 and CD20-positive cells rapidly decreased to almost undetectable values without any obvious recovery by the end of observation (upon intergroup comparison $p>0.05$ at all specified time points). 90% CI for the geometric mean of a Acellbia/MabThera AUC0-t ratio fell within standard bioequivalence range 80-125% (80.1-118.2% for the ratio of AUC0-168 after a single dose). Within the whole study period the frequency of AEs, including severe AEs (grade 3-4), associated with the use of monotherapy, were equal in both arms without any significant differences.

Conclusions. Acellbia is non-inferior to MabThera in terms of efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity. Acellbia was well tolerated, with the safety profile comparable with MabThera's parameters.

Введение

Конец XX века в фармацевтической индустрии ознаменован появлением биотехнологических препаратов, таких как рекомбинантные эритропоэтины, инсулины, интерфероны, Г-КСФ и препараты моноклональных антител (мАт).

Ритуксимаб стал одним из первых препаратов мАт, который произвёл настоящую революцию в лечении онкогематологических заболеваний. Его добавление к стандартным схемам терапии В-клеточных неходжкинских лимфом позволило добиться наступления ответа у 80% и более пациентов и существенно увеличило как время до развития прогрессирования, так и общую продолжительность жизни. Оригинальным разработчиком препарата является американская компания IDEC Pharmaceuticals, которая создала это лекарственное средство еще в 1991 году, и в настоящее время оно известно врачам по всему миру под торговым названием Мабтера® или Ритуксан®. По мере истечения срока патентной защиты ритуксимаба, фармацевтические компании по всему миру начали разработку биоаналогов. Поскольку мАт являются одними из наиболее крупных из используемых с терапевтической целью белковых молекул, а их биологические свойства зависят от целого ряда структурных характеристик, актуален вопрос о необходимом уровне доказательности исследований биоаналогичности препаратов мАт. В мае 2012 г. Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами (EMA, European Medicines Agency) опубликовало первые рекомендации по доклинической и клинической разработке препаратов биоаналогов мАт, которые вместе с руководствами по изучению препаратов биоаналогов на основе терапевтических белков на сегодняшний день являются наиболее полными регламентирующими документами в области обращения препаратов этого класса (EMA..., 2014, EMA..., 2014a, EMA..., 2014b, EMA..., 2014c; FDA..., 2012).

В соответствии с рекомендациями EMA, FDA и ВОЗ (EMA..., 2014, EMA..., 2014a, EMA..., 2014b, EMA..., 2014c; FDA..., 2012; FDA..., 2012a, FDA..., 2012b, FDA..., 2012c, WHO..., 2009), доказательство биоаналогичности должно

включать поэтапное сравнительное изучение показателей качества, биологической активности *in vitro*, доклинические исследования на релевантных видах животных и клинические исследования, доказывающие сопоставимость показателей фармакокинетики, фармакодинамики (при наличии соответствующего маркера), эффективности, безопасности и иммуногенности (FDA 2012a, FDA 2012b, FDA 2012c, WHO 2009).

Весной 2014 года в России был зарегистрирован первый российский препарат ритуксимаба – Ацеллбия® (ЗАО «БИОКАД», Россия, ЛП-002420), который по праву назван биоаналогом Мабтеры®, что означает доказанное отсутствие существенных различий по сравнению с препаратом Мабтера® в соответствии с вышеприведенным алгоритмом.

Первым этапом в доказательстве того, что Ацеллбия® является биоаналогом Мабтеры®, стали полномасштабные доклинические исследования, направленные на сравнительную оценку структуры и других качественных характеристик, специфического действия *in vitro*, биологических эффектов *in vivo* (*Macaca fascicularis*).

Регистрационное клиническое исследование препарата Ацеллбия® было начато осенью 2011 года.

Цель исследования

Основной целью регистрационного клинического исследования препарата Ацеллбия являлось доказательство отсутствия значимых различий в эффективности и безопасности его применения у больных CD20-положительной неходжкинской лимфомой по сравнению с оригинальным препаратом — Мабтерой. Помимо этого, в рамках исследования был проведен сравнительный анализ фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности обоих препаратов, направленный на подтверждение отсутствия различий между ними.

Материалы и методы

В исследование было включено 92 взрослых больных CD20-положительной индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), I–IV стадии по Ann Arbor. Дополни-

ми критериями включения были: наличие, по меньшей мере, одного измеряемого очага, соматический статус по ECOG 0–2 балла, отсутствие признаков значительного нарушения гемопоэза (уровень гемоглобина >80 г/л, лейкоцитов $\geq 3 \times 10^9$ /л, но менее 25×10^9 /л, абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л), согласие использовать надежные способы контрацепции на время исследования и способность следовать правилам и процедурам протокола клинического исследования. Не допускалось включение больных с агрессивными формами CD20-положительной НХЛ (диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой мантийной зоны), вторичной трансформацией лимфомы, MALT лимфомой, предшествующим лучевым, химиотерапевтическим или гормональным лечением лимфомы при условии, что оно было завершено менее, чем за 21 день до начала скрининга (менее, чем за 31 день для системной терапии глюкокортикостероидами), предшествующей терапией интерфероном или любыми препаратами на основе моноклональных антител, и др.

Дизайн исследования

После включения в исследование пациенты централизованно рандомизировались в соотношении 1:1 в одну из двух исследовательских групп. Основную группу со-

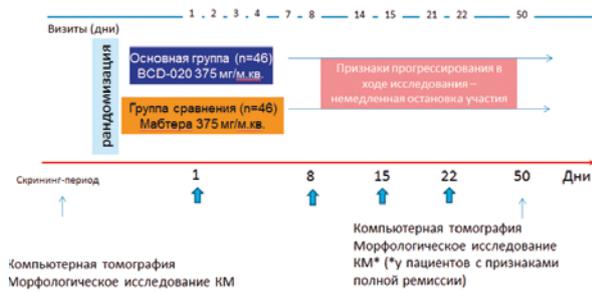


Рисунок 1. Дизайн регистрационного клинического исследования препарата Ацеллбия® (BCD-020 – принятое кодовое обозначение препарата Ацеллбия®)

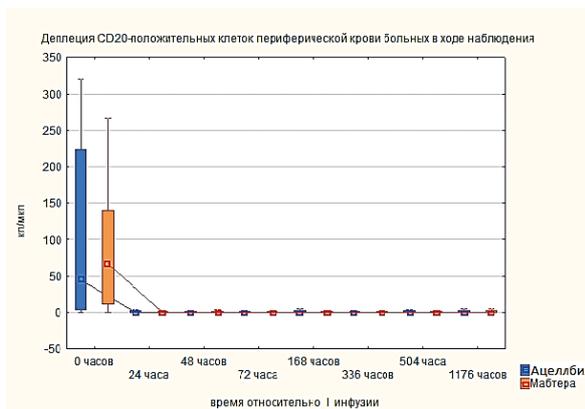


Рисунок 2. Деплеция CD20-положительных клеток в ходе исследования

ставили 46 больных, у которых использовался препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м² поверхности тела, введившийся в виде медленной внутривенной инфузии в день 1, 8, 15 и 22. В группе сравнения (n=46) по аналогичной схеме применялся препарат Мабтера®. За 1 час перед выполнением любой по счету инфузии исследуемого препарата или препарата сравнения выполнялась стандартная премедикация с использованием парацетамола, диффенгидрамина и дексаметазона. Использование других лекарственных средств для лечения лимфомы в рамках настоящего исследования было запрещено. Применение препаратов Ацеллбия® и Мабтера® (рис.1) в режиме монотерапии позволило наглядно продемонстрировать фармакодинамическое действие, безопасность и эффективность обоих лекарственных средств ввиду практически полного исключения возможности влияния каких-либо иных факторов (например, цитотоксических лекарственных средств) на исход терапии. Выбранный подход полностью соответствует рекомендациям Европейского Агентства по контролю за лекарственными препаратами (European Medicines Agency) в отношении клинической разработки биоаналогов моноклональных антител, используемых в онкологии.

Результаты исследования

Сравнительный анализ фармакокинетики ритуксимаба произведен при однократном и многократном введении исследуемого препарата или препарата сравнения. Показано, что основные фармакокинетические характеристики ритуксимаба при однократном введении препарата Ацеллбия® или препарата Мабтера® достоверно не различались: AUC_{0–168ч} в основной группе был равен 16170,57 (мкг/мл)×ч, в группе сравнения – 17608,42 (мкг/мл)×ч (p=0,44). Максимальная концентрация ритуксимаба в основной группе составила 172,19 мкг/мл, а время ее достижения – 31,16ч, в группе сравнения аналогичные показатели составили 190,67 мкг/мл и 37,47 часов соответственно. 90% доверительный интервал для отношения средних геометрических AUC_{0–168ч} исследуемого препарата и препарата сравнения составил 80,13–118,18%. AUC_{0–1176ч} при многократном введении также не различались между группами и равнялись 117004,9 (мкг/мл)×ч

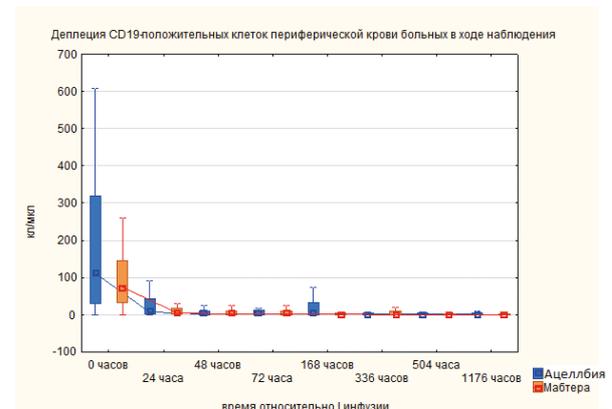


Рисунок 3. Деплеция CD19-положительных клеток в ходе исследования

в основной группе и 130456 мкг/млч в группе сравнения, (90% ДИ для средних геометрических АУСО–1176ч = 81,19–124,84%).

Динамическая оценка уровня клеток, положительных по основным В-лимфоцитарным антигенам, установила наличие прямого токсического действия препарата Ацеллбия® и Мабтера® в их отношении. Медиана абсолютного числа CD20-положительных клеток на скрининге в основной группе составила 44,94 кл/мкл [3,67–66,27], в группе сравнения – 66,27 кл/мкл [11,30–140,00], $p=0,81$. Уже через 24 часа после однократной инфузии биоаналога ритуксимаба уровень CD20-положительных клеток стремительно снижался до практически неопределяемого количества и, в среднем, был равен нулю на всем протяжении наблюдения (медиана абсолютного значения CD20-положительных клеток равнялась 0,00 кл/мкл без видимого восстановления к 50 ± 5 дню). (рис.2). Аналогичная картина наблюдалась и в группе пациентов, получавших лечение препаратом Мабтера® (при сравнении данного показателя между пациентами в обеих группах p -value превышал 0,05 по всем временным точкам). Осуществленное в ходе исследования наблюдение позволило установить, что стойкое снижение позитивных по CD19 антигену клеток развивается у абсолютного большинства больных в течение первой недели после однократной инфузии ритуксимаба (без достоверных различий между группами). Уровень клеток, положительных по Т-лимфоцитарным, миеломоноцитарным и гранулоцитарным антигенам, не подвергался каким-либо существенным колебаниям в ходе исследования и достоверно не различался между группами, что служит наглядным доказательством строгой специфичности ритуксимаба исключительно в отношении В-лимфоцитов. (рис.3)

Общая частота ответа в группах была эквивалентной и составила 39,52% пациентов основной группы и 36,57% пациентов группы сравнения ($p=0,82$, двусторонний, точный критерий Фишера). Согласно выдвинутой гипотезе, для доказательства не меньшей эффективности иссле-

дуемого препарата нижняя граница 95% доверительного интервала для разницы пропорций в общей частоте ответа при использовании препарата Ацеллбия® и препарата Мабтера® должна превышать границу не меньшей эффективности (non-inferiority margin) – 0,2 (-20%). Выпущенный анализ показал, что нижняя граница указанного 95% доверительного интервала составила (-17,81%). Это подтверждает, что исследование достигло поставленной конечной точки – доказано, что исследуемый препарат Ацеллбия® не менее эффективен, чем оригинальный препарат ритуксимаба – Мабтера® (рис. 4).

В ходе исследования препарат Ацеллбия® характеризовался хорошей переносимостью у всех больных. Его применение не вызывало развития тяжелых инфузионных реакций, а профиль нежелательных явлений и частота их развития при его использовании в рамках описываемого исследования не имел существенных отличий от такового при использовании препарата Мабтера®. Применение обоих препаратов не сопровождалось развитием непредвиденных побочных реакций. Исследование иммуногенности не выявило достоверных случаев развития иммунного ответа в отношении используемой терапии ни у одного пациента.

Заключение

Таким образом, выполненная работа по доклинической и клинической разработке препарата Ацеллбия® представляет собой пример современного подхода к исследованиям биоаналогичных препаратов моноклональных антител, основной задачей которого является выявление значимых различий в важнейших характеристиках биоаналога и оригинального лекарственного средства (Капланов и др., 2014). Результаты завершенных испытаний свидетельствуют, что препарат Ацеллбия® полностью эквивалентен препарату Мабтера® по каждому из проанализированных параметров и, следовательно, может использоваться в клинической практике наравне с ним.

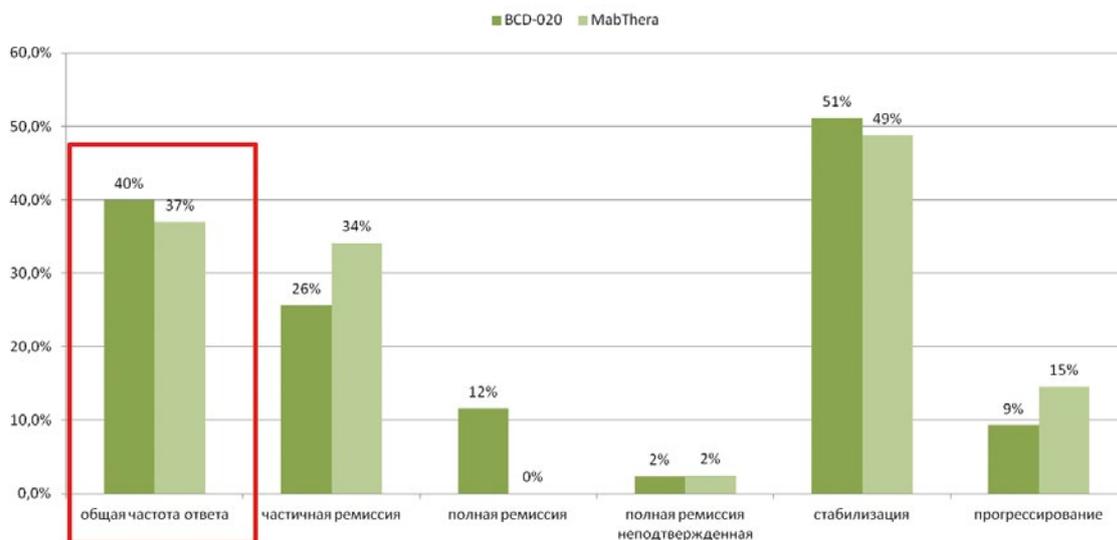


Рисунок 4. Оценка эффективности терапии

Примечание к рисунку: BCD-020 – условное обозначение биоаналога ритуксимаба, MabThera – Мабтера. Деpletion CD19-положительных клеток в ходе исследования

Список литературы:

1. Капланов К.Д., Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. / Современная онкология. 2014. № 2. С. 38-44.
2. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product; EMA: London, UK, 2014; CHMP/437/04 Rev 1.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BWP/247713/2012
4. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues; EMA: London, UK, 2014; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies; EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
6. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
7. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
8. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; FDA: Silver Spring, USA, 2012. Pharmaceuticals 2012, 5 368
9. FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2014.
10. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009.

Информация об авторах:

1. Алексеев Сергей Михайлович – к.м.н., зам.гл.врача по терапевтической онкологии. ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения
2. Капланов Камилль Даниялович – к.м.н., заведующий отделением гематологии. ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»
3. Иванов Роман Алексеевич – к.м.н., вице-президент по исследованиям и разработкам ЗАО «БИОКАД»

References:

1. Kaplanov K.D., Zarickij A.Ju., Alekseev S.M., Ivanov R.A., Chernjaeva E.V. Nachalo jery primenenija bioanalogov monoklonal'nyh antitel v onkologii: sovremennye mezhdunarodnye rekomendacii i rezul'taty issledovaniya pervogo rossijskogo bioanaloga rituksimaba u bol'nyh V-kletochnoj nehodzhkinskoj limfomoj. / Sovremennaja onkologija. 2014. № 2. S. 38-44. Russian.
2. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Product; EMA: London, UK, 2014; CHMP/437/04 Rev 1.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1); EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BWP/247713/2012
4. EMA. Revision of the Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues; EMA: London, UK, 2014; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1.
5. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies; EMA: London, UK, 2014; EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
6. FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
7. FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2012.
8. FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; FDA: Silver Spring, USA, 2012. Pharmaceuticals 2012, 5 368
9. FDA. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; FDA: Silver Spring, USA, 2014.
10. WHO. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009.

Information about co-authors:

1. Alexeev S. M. – PhD, Med. Sci., Deputy Dean of Medicine at the Federal State Institution N.N.Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
2. Kaplanov K. D. – PhD, Med. Sci., Head of Haematology Department at State Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary
3. Ivanov R. A. – PhD, Med. Sci., Research and Development Vice-President at CJSC BIOCAD