

## Первые биоподобные лекарственные препараты моноклональных антител

Ж. И. Авдеева, А. А. Солдатов, Н. А. Алпатова, В. П. Бондарев, Ю. В. Олефир,  
В. А. Меркулов, В. Д. Мосягин, Н. В. Медуницын

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 14.10.2016 г. Принята к публикации 17.11.16 г.

Обзор посвящен вопросам, связанным с особенностями разработки первых биоподобных/биоаналоговых («biosimilars») лекарственных препаратов на основе моноклональных антител. В июне 2013 года Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (ЧМР) Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовал для лицензирования препараты Remsima и Inflectra как биоподобные оригинальному препарату Remicade®/Ремикейд® (инфликсимаб). В обзоре приведены общие принципы разработки указанных биоподобных/биоаналоговых биотехнологических препаратов. Отражены особенности проведения исследований по оценке качества, включающих характеристику физико-химических свойств, специфической биологической активности, а также сравнительных доклинических и клинических исследований, подтверждающих подобие разработанного и оригинального (референтного) препаратов. Представлены материалы, отражающие анализ полученных результатов сравнительных исследований, с целью оценки клинической значимости выявленных различий на этапе оценки качества. Приведены данные, обосновывающие возможность экстраполяции результатов, полученных при проведении клинических исследований, по одним показаниям на другие показания, утвержденные для оригинального препарата.

**Ключевые слова:** биоподобные/биоаналоговые («biosimilars») препараты; лекарственные препараты моноклональных антител; оценка качества; доклинические исследования; клинические исследования.

**Библиографическое описание:** Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Алпатова НА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Мосягин ВД, Медуницын НВ. Первые биоподобные лекарственные препараты моноклональных антител. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (4): 208–218.

Лекарственные препараты моноклональных антител (МкАТ) характеризуются направленностью действия на патогенетически значимые антигенные структуры, экспрессированные на клетках иммунной системы, или эндогенные медиаторы, ответственные за проявления ее повышенной реактивности, в случае заболеваний аутоиммунной природы, или на антигены опухолевых тканей и ростовые факторы, ответственные за неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток, в случае онкологических заболеваний.

Разработка лекарственных препаратов МкАТ, направленных против провоспалительных цитокинов, является одним из наиболее ярких современных достижений в терапии системных воспалительных ревматических заболеваний. Наиболее успешно антицитокиновая терапия применена при лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА). Антицитокиновая терапия, прежде всего, базировалась на нейтрализации фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ), роль которого в развитии патологических проявлений РА была детально изучена [1–3]. Первыми среди препаратов — антагонистов ФНО $\alpha$ , которые разрешены для клинического применения в США и странах ЕС, были Enbrel® (этанерцепт, 1998 г.) и Remicade® (инфликсимаб, 1999 г.). Указанные препараты позднее были рекомендованы также и для лечения других системных воспалительных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит (АС), псориаз, болезнь Крона, язвенный колит.

Ведущее значение иммунных и аутоиммунных нарушений при указанных заболеваниях, в первую очередь

при РА, не вызывает сомнений. Однако четко выстроенной картины патогенеза системных воспалительных аутоиммунных заболеваний до настоящего времени не установлено. Согласно современному представлению ведущую роль в патогенезе системных аутоиммунных заболеваний отводят гиперпродукции провоспалительных цитокинов, основным из которых является ФНО $\alpha$ , который координирует выработку других цитокинов, участвующих в развитии процессов воспаления, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ .

Наиболее изученным из данной группы заболеваний является РА — хроническое аутоиммунное системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита. В основе патогенеза РА лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы.

Ведущим клиническим проявлением РА является суставной синдром; повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (синовита). Позднее, вследствие аутоиммунного воспалительного процесса, формируется паннус — грануляционная ткань, которую образуют активно пролиферирующие синовиальные, макрофагальные и фибробластные клетки и которая обогащена сосудами. Паннус проникает из синовиальной ткани в хрящ и разрушает его посредством воздействия ферментов (коллагеназы, других протеаз), индуцированных продукцией цитокинов внутри самого паннуса. Хроническое воспаление околоуставных тканей, капсул суставов, связок, сухожилий приводит к деформации суставов, подвы-

вихам, контрактурам. ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 являются основными стимуляторами агрессивной пролиферации синовиальных клеток, а также ангиогенеза за счет стимуляции фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС/VEGF).

Кроме того, провоспалительные цитокины стимулируют продукцию RANKL — лиганда RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B), который вырабатывается синовиальными фибробластами, макрофагами (Мф) и Т-лимфоцитами. Экспрессия RANKL отмечена на клетках паннуса в месте соприкосновения с костной тканью и в области костных эрозий [4]. Рецептор RANK экспрессирован на остеокластах, при его взаимодействии с соответствующим лигандом (RANKL) происходит активация остеокластов, что сопровождается деструкцией суставных тканей.

Провоспалительный цитокин ФНО $\alpha$  синтезируется в основном Мф, а также другими типами клеток, включая лимфоидные, эндотелиальные, синовиальные клетки, фибробласты; синтезируется в мономерной и тримерной, растворимой и трансмембранной формах. ФНО $\alpha$  проявляет широкий спектр биологических функций путем связывания с рецепторами ФНО. Идентифицировано два типа рецепторов, имеющих молекулярную массу 55 и 75 кДа — ФНО-R1 и ФНО-R2. Рецептор ФНО-R1 экспрессирован на клетках большинства тканей, он может быть активирован путем связывания как с мембранно-ассоциированными, так и растворимыми тримерными формами ФНО. Рецептор ФНО-R2 экспрессирован только на клетках иммунной системы.

## Общие положения

Первым препаратом МкАТ, который начал активно применяться в терапии РА, является инфликсимаб — химерные МкАТ (иммуноглобулины класса G — IgG), специфичные к ФНО $\alpha$ . Инфликсимаб с высокой степенью аффинности способен связываться как с растворимыми, так и с трансмембранно-ассоциированными формами ФНО $\alpha$  (tmTNF $\alpha$ ). Активация рецептора ФНО $\alpha$  предотвращается за счет связывания инфликсимаба с ФНО $\alpha$ , таким образом, происходит нейтрализация всех проявлений биологической активности указанного провоспалительного цитокина и связанных с ней активностей других медиаторов. При этом наблюдается уменьшение продукции других провоспалительных цитокинов, а также таких медиаторов воспаления, как простагландины, кислородные радикалы и др., снижение активности металлопротеиназ, в частности, коллагеназы, участвующих в деструкции хрящевой и костной тканей.

В июне 2013 г. Комитет CHMP Европейского Агентства по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовал для одобрения первые биоподобные («biosimilars») препараты МкАТ — Remsima (производство «Celltrion») и Inflectra (производство «Hospira»). Указанные препараты, действующим веществом которых является инфликсимаб, разработаны как биоподобные оригинальному (референтному) препарату Remicade® (производство компаний «Johnson & Johnson» и «Merck»). Показания для применения, рекомендуемые дозы, лекарственная форма (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий), состав вспомогательных веществ и выпускаемая дозировка (100 мг инфликсимаба во флаконе) соответствуют оригинальному препарату. Инфликсимаб — препарат СТ-P13, разработанный как биоподобный препарат МкАТ, произведен компанией «Celltrion Inc», Республика Корея.

В представленном регистрационном досье приведено описание технологического процесса производства активного вещества, включающее основные этапы хроматографической очистки, инактивации вирусов, нанофильтрации, ультрафильтрации/диафильтрации и т.д. с указанием контрольных точек и допустимых пределов оцениваемых показателей. Представлены материалы по валидации основных этапов производственного процесса, обеспечивающих полноту освобождения от вирусной контаминации и посторонних примесей, и методов оценки процесса очистки активного вещества путем определения родственных соединений и производственных примесей (белки клетки-хозяина, ДНК клетки-производителя и векторная ДНК, белок А и компоненты среды). Представлены материалы, гарантирующие вирусную безопасность и безопасность в отношении других посторонних примесей, включая агенты, вызывающие губчатую энцефалопатию (ТSE). Внутрипроизводственный контроль был достаточным для обеспечения безопасности производимого продукта и получения активного вещества СТ-P13 неизменно высокого качества.

В целом процесс разработки препарата проводился в соответствии с общими требованиями по разработке биотехнологических лекарственных препаратов и препаратов МкАТ [5–12]. Согласно регламентирующим документам сравнительные исследования процессов производства биоподобного/биоаналогичного и оригинального (референтного) препаратов не требуются.

Чтобы получить рекомендацию для одобрения препарата, заявителем были представлены результаты обширных сравнительных исследований разработанного и оригинального препаратов [13, 14]. Демонстрация подобия/сходства препаратов базировалась на результатах выполненной полной программы сравнительных исследований по оценке качества, доклинических и клинических исследований, что соответствует общим принципам разработки биоподобных/биоаналогичных («biosimilars») лекарственных препаратов и препаратов МкАТ [15–26].

При проведении сравнительных исследований по доказательству подобия СТ-P13, заявляемого как «biosimilar» препарату Remicade®, использовано несколько серий препаратов. Исследуемые серии препарата Remicade® были получены в странах ЕС.

## Оценка качества препаратов

На этапе оценки качества препаратов исследованы как активная субстанция, так и готовая лекарственная форма. При выполнении многих аналитических исследованиях использовали СТ-P13 в виде активного вещества (субстанции), которое имеет аналогичный состав, что и готовый препарат (в жидком виде). Поскольку вспомогательные вещества, входящие в состав препарата СТ-P13, не мешают проведению аналитических исследований, активное вещество (инфликсимаб) не извлекали из активной субстанции.

СТ-P13, как другие иммуноглобулины класса G (IgG), является гликопротеином с одним сайтом N-гликозилирования (Asn 300) в домене CH2 каждой тяжелой цепи иммуноглобулина; O-связанные гликаны отсутствуют. При определении профиля олигосахаридов выявлены следующие гликановые структуры — G0F, Man5, G1F и G2F, соответствующие типичному олигосахаридному профилю МкАТ. В основном обнаруживались структуры с нулевым (G0F) или одним концевым остатком галактозы (G1F). Ка-

ждая тяжелая цепь состоит из 450 аминокислот с 11 остатками цистеина, и каждая легкая цепь состоит из 214 аминокислот с 5 остатками цистеина. Все цистеины в тяжелой и легкой цепях иммуноглобулина вовлечены во внутри- и межцепочечные дисульфидные связи.

Прежде всего, была проведена оценка качества разработанного препарата на его соответствие общим требованиям Европейской фармакопеи (ЕФ) к качеству лекарственных препаратов МкАТ [27].

Доказательство подобия/сходства разработанного и оригинального препаратов представлено на основании результатов сравнительных исследований:

- физико-химических свойств;
- биологической активности;
- профилей чистоты и примесей;
- профилей стабильности в ускоренных и стрессовых условиях.

При проведении сравнительных исследований физико-химических характеристик и показателей биологической активности препарата СТ-Р13 использован широкий спектр аналитических методик для определения структуры белка первичного, вторичного и более высокого порядка, посттрансляционных модификаций и изменений, связанных с микро-неоднородностью молекул белка, профилем гликозилирования, наличием и составом изоформ, определена чистота и биологическая активность СТ-Р13.

Идентичность первичной структуры, N- и C-концевых последовательностей СТ-Р13 и активного вещества Remicade® подтверждена, за исключением различий в содержании C-концевого лизина. В активной субстанции и конечном продукте СТ-Р13 выявлено большее соотношение тяжелых цепей IgG без лизина (K0) и более низкий уровень содержания тяжелых цепей с одним лизином (K1) по сравнению с Remicade®. Гетерогенность содержания C-концевого лизина в IgG, согласно руководству по биоподобным биологическим лекарственным продуктам, является приемлемой, поскольку мало вероятно, что она может оказывать отрицательное воздействие на эффективность и безопасность биоподобного («biosimilar») продукта. Заявителем представлены дополнительные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что после введения СТ-Р13 человеку в сыворотке крови наблюдается быстрое расщепление C-концевого лизина. Таким образом, выявленные различия вряд ли могут повлиять на биологическую активность препарата *in vivo* и поэтому они не имеют клинической значимости.

При проведении сравнительных исследований СТ-Р13 и Remicade® выявлены различия в характере гликозилирования. Так, в препарате СТ-Р13 установлен более низкий уровень афукозилированных гликанов, чем в препарате Remicade®. В связи с этим предполагалось, что должна быть более низкая степень аффинности связывания МкАТ с рецептором FcγRIIIa, следовательно, и более низкий уровень биологической активности.

Проведены исследования с модуляцией агликозилирования инфликсимаба с целью оценки влияния на Fc-опосредованные эффекты препаратов. Установлено, что снижение уровня гликозилирования коррелирует с более низкой аффинностью связывания с FcγRIIIa рецептором (данные поверхностно-плазмонного резонанса — ППР) и снижением сродства связывания с C1q (данные иммуноферментного анализа — ИФА), как для СТ-Р13, так и препарата Remicade®. Результаты исследований всех серий СТ-Р13 (субстанции и готового препарата) показали, что количество агликозилированного белка было ниже

допустимого предела, поэтому результаты проведенных исследований с агликозилированием образцов не имеют прямого отношения к оценке эффективности. В противоположность этому, агалактозилирование не влияет на аффинность связывания с FcγRIIIa рецептором и связывания C1q — даже при снижении уровня галактозы до нуля, относительные значения аффинности связывания были близки к 100 %.

Для характеристики биологической активности и определения корреляции между профилем гликозилирования и проявлениями активности препаратов, опосредованной Fc-регионом иммуноглобулина, был проведен комплекс исследований с использованием методик *in vitro*.

При проведении сравнительных исследований биологической активности СТ-Р13 и Remicade® в тестах *in vitro* никаких различий не было обнаружено. Указанные тесты включали нейтрализацию активности ФНОα, связанную с индукцией апоптоза (на клетках линии Jurkat, несущих трансмембранную форму ФНОα — tmTNFα); оценку аффинности связывания с ФНОα (клеточные методики) и комплемент зависимой цитотоксичности (КЗЦ/СДС).

При проведении исследований, в которых условия экспериментов были приближены к физиологическим условиям организма, также никаких отклонений в проявлении активности препарата не обнаружено. Поскольку дизайн экспериментального исследования более адекватно отражал условия *in vivo*, сделано заключение, что результаты этих исследований имеют большую клиническую актуальность. Указанные исследования включали эксперименты с добавлением к культуре клеток сыворотки крови; реакцию двунаправленной аллогенной смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ) с использованием мононуклеаров (Мн), содержащих FcγRIIIa клетки здоровых доноров или пациентов с болезнью Крона с различными генотипами (V/V, V/F и F/F); модель заживления раны с использованием культуры колоректальных эпителиальных клеток человека, индуцированных Мф.

Результаты проведенных исследований показали, что различия в аффинности связывания не влияют на способность инфликсимаба (препаратов СТ-Р13 и Remicade®) индуцировать субпопуляцию регуляторных макрофагов (regMφ). Не было выявлено различий в соотношении regMφ, индуцирующих или ингибирующих T-клеточную пролиферацию, между препаратами СТ-Р13 и Remicade®, независимо от FcγRIIIa генотипа донора клеток. Мо/Мф (в том числе, regMφ), индуцируемые СТ-Р13 или Remicade®, проявляли одинаковую способность в ускорении заживления искусственной раны, воспроизведенной на культуре эпителиальных клеток кишечника.

На основании анализа результатов проведенных исследований экспертами СМР сделано заключение, что выявленное различие не следует рассматривать как клинически значимое, поскольку оно не влияет на проявления активности препарата СТ-Р13 при исследовании на экспериментальных моделях, наиболее приближенных к условиям *in vivo* и которые более соответствуют процессам, наблюдаемым у пациентов.

## Оценка стабильности

Оценка стабильности проведена на уровне активной субстанции и готового лекарственного препарата. Установлено, что субстанция стабильна в течение 36 мес. при темпе-

ратуре хранения минус  $(40 \pm 5)$  °C и в течение 6 мес. — при температуре  $(5 \pm 3)$  °C.

Учитывая, что СТ-Р13 был разработан в качестве биоподобного лекарственного препарата, проведено исследование стабильности лекарственного препарата согласно установленным требованиям [28]. Серии СТ-Р13 (готового препарата) и Remicade® были оценены при различных условиях хранения (долгосрочные — при температуре  $(5 \pm 3)$  °C, условия «ускоренного старения» — при  $(25 \pm 2)$  °C /  $(60 \pm 5)$  % отн. вл., стрессовые условия —  $(40 \pm 2)$  °C /  $(75 \pm 5)$  % отн. вл.).

Для лекарственного препарата СТ-Р13 были представлены данные по оценке стабильности, обосновывающие заявленный срок годности (36 мес.). Препарат Remicade® был «старше» (учитывая срок от момента выпуска препарата), чем препарат СТ-Р13, поэтому представлены данные за 24 мес. хранения препарата. Результаты анализа серий, хранившихся при температуре  $(5 \pm 3)$  °C (заявленные условия хранения), свидетельствуют, что качество готового препарата СТ-Р13 сопоставимо с качеством Remicade®; не отмечено различий показателей качества в течение срока сравнительных испытаний (24 мес.).

Результаты оценки стабильности при условиях «ускоренного старения» и стрессовых условиях показали, что препараты СТ-Р13 и Remicade® имеют сходный профиль деградации, что подтверждает подобие разработанного и оригинального препаратов.

Приготовленные растворы для инфузий (препаратов СТ-Р13 и Remicade®) стабильны в течение 48 ч при температуре  $(5 \pm 3)$  °C или  $(30 \pm 2)$  °C /  $(65 \pm 5)$  % отн. вл.

Заявителем представлено детальное обоснование спецификации на активное вещество (субстанцию) с одинаковыми критериями приемлемости как при выпуске, так и в конце срока годности, гарантирующее стабильность активного вещества СТ-Р13 при хранении в установленных условиях, а также представлено обоснование спецификации готового лекарственного препарата. В спецификацию включены показатели, оценка качества которых обеспечивает безопасность препарата, такие как подлинность, чистота/примеси, специфическая активность, микробиологическая чистота или стерильность, соответствующие для субстанции или лекарственного препарата.

Поскольку на характер гликозилирования могут влиять условия ферментации, процесс гликозилирования должен подвергаться тщательному контролю во время производственного процесса. По предложению экспертов СНМР в спецификацию активного вещества/субстанции СТ-Р13 введена оценка гликозилирования (содержание афукозилированных гликанов G0+Man5) и сокращены допустимые пределы содержания для фукозилированных гликанов (G0F+G1F+G2F), а также включен показатель оценки заряженных гликанов (SA1+SA2). Установленные нормы соответствовали результатам контроля исследованных серий.

В целом результаты проведенных сравнительных исследований на этапе оценки качества свидетельствовали о том, что все основные физико-химические характеристики и показатели биологической активности разработанного препарата СТ-Р13 были сопоставимы с аналогичными характеристиками оригинального (референтного) лекарственного препарата Remicade®. По мнению экспертов СНМР выявленные различия и уровни этих различий, с точки зрения качества, хорошо документированы и являются приемлемыми.

## Доклинические исследования

Доклиническая разработка препарата СТ-Р13 проводилась в соответствии с научными рекомендациями СНМР для биоподобных биотехнологических лекарственных препаратов, включая препараты на основе МкАТ [15, 17, 19, 25]. Программа сравнительного доклинического изучения препаратов СТ-Р13 и Remicade® включала фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические исследования. Оценка первичных фармакодинамических свойств проведена с использованием широкого набора тестов *in vitro*, включая иммуногистохимические исследования перекрестной реактивности на тканях человека. Токсикологические исследования включали оценку токсикокинетики (ТК) и иммуногенности. Сравнительные исследования токсичности выполнены на крысах. Исследования токсичности и перекрестной реактивности выполнены в соответствии с требованиями GLP.

## Фармакодинамика

Первичная фармакодинамика (ФД) препаратов изучена в лабораторных сравнительных исследованиях с использованием различных методик, позволяющих оценить аффинность связывания препаратов СТ-Р13 и Remicade® с растворимыми мономерными и тримерными формами ФНО $\alpha$  и трансмембранными формами ФНО $\alpha$ , ФНО $\gamma$ , Fc-рецепторами (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIIa, FcRn) и C1q компонентом комплемента. Проведены сравнительные исследования по оценке нейтрализующей активности ФНО $\alpha$ , проявлений КЗЦ/СДС и антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (АЗКЦ/АДСС), нейтрализации апоптотического эффекта, перекрестной реактивности с различными тканями человека. В качестве препарата сравнения во всех этих исследованиях был использован препарат Remicade®. Данные результатов исследования отражены выше в разделе по оценке качества препаратов.

В целом, результаты исследований свидетельствовали о сопоставимости фармакодинамических свойств препаратов. Различие между препаратами СТ-Р13 и Remicade® выявлено в аффинности связывания с Fc $\gamma$ RIIIa рецептором. Для установления значимости выявленных различий в связывании инфликсимаба с Fc $\gamma$ RIIIa проведены дополнительные исследования в отношении их влияния на проявления биологической активности препарата. Показано, что результаты исследований в условиях эксперимента, приближенных к физиологическим условиям, свидетельствуют об отсутствии влияния выявленных различий на качество препарата СТ-Р13 и не могут оказывать отрицательного воздействия на его эффективность и безопасность.

Исследования по изучению вторичных фармакодинамических свойств, фармакологической безопасности, а также исследования по фармакодинамическому взаимодействию с другими лекарственными средствами не проводились, что соответствует рекомендациям руководства СНМР по биоподобным/биоаналогичным лекарственным препаратам на основе МкАТ (ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010) [25].

## Фармакокинетика

Сравнительные фармакокинетические исследования препаратов СТ-Р13 и Remicade® проведены на крысах линии Sprague-Dawley, результаты исследований позволяют оценить степень сопоставимости фармакокинетических параметров препаратов СТ-Р13 и Remicade®.



При изучении абсорбции препараты СТ-P13 и Remicade® вводили 20 крысам однократно внутривенно в дозах 10 и 50 мг/кг (по 5 крыс в группе на дозу); время отбора образцов сыворотки крови в течение 14 сут (3 раза в первые сутки, затем через 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 сут). Метод выявления и количественной оценки содержания СТ-P13 или Remicade® (ИФА) в образцах сыворотки крови животных был валидирован.

Определение сопоставимости параметров фармакокинетики (ФК) основывалось на сравнении показателя  $AUC_{0-t}$  ( $AUC$  — площадь под кривой «концентрация–время» от начала дозирования до момента последней выборки). Установлено, что  $AUC_{0-t}$  для СТ-P13 и Remicade® подобны. Отношение средних геометрических значений  $AUC_{0-t}$  для СТ-P13 и Remicade® составило 96,66 % (90 %-ный доверительный интервал (ДИ) 79,69–117,23) при дозе 10 мг/кг. При дозе 50 мг/кг отношение средних геометрических значений  $AUC_{0-t}$  для СТ-P13 и Remicade® составило 112,70 % (90 %-ный ДИ 87,30–145,49). Наблюдаемая вариабельность оцениваемых значений связана с небольшим размером выборки (по 5 животных в каждой группе).

Другие оцениваемые фармакокинетические параметры, такие как  $C_{max}$  (максимальный пик концентрации в сыворотке крови),  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации),  $MRT_t$  (среднее время удержания) высоко сходны и зависят от дозы. Профили кривой «сывороточная концентрация–время» для препаратов СТ-P13 и Remicade® после однократного внутривенного введения подобны.

Сделано заключение, что оцениваемые на крысах фармакокинетические параметры СТ-P13 при внутривенном введении в дозах 10 и 50 мг/кг аналогичны соответствующим параметрам ФК для препарата Remicade®.

Исследования по изучению распределения, метаболизма и выведения для СТ-P13 не проводились, также как и исследования фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными препаратами, что соответствует рекомендациям по биоподобным лекарственным препаратам на основе МкАТ [25].

В процессе проведения фармакокинетических исследований отмечено, что гибели животных, а также других изменений, связанных с введением препаратов, при клиническом наблюдении за животными не наблюдалось.

### Токсичность

С целью оценки безопасности СТ-P13 выполнены три исследования на крысах по изучению токсичности при повторном введении препаратов. Поскольку перекрестная реактивность инфликсимаба с тканями любых видов животных, кроме шимпанзе не выявлена, исследования на крысах были выполнены с целью сравнения общей неспецифической токсичности препаратов СТ-P13 и Remicade®, включая сравнительную оценку иммуногенности. Исследования на любых видах животных, кроме шимпанзе, не способны идентифицировать проявления токсичности, связанные с непосредственным воздействием препарата на целевую мишень.

При исследовании субхронической токсичности одновременно изучали местнораздражающее действие препаратов, после окончания эксперимента животных подвергали эвтаназии и проводили патоморфологические исследования.

Для подтверждения правильности подбора дозы для последующих исследований на крысах первоначально

были проведены исследования по выбору доз с препаратом Remicade®. Препарат вводили в дозах 10 и 40 мг/кг внутривенно двукратно с перерывом в 1 неделю. Полученные результаты подтвердили, что уровень дозирования препарата Remicade® до 40 мг/кг не вызывает каких-либо токсических эффектов и может быть использован в дальнейших исследованиях.

Два последующих исследования были сравнительными, выполнены также на крысах, препараты (СТ-P13 или Remicade®) вводили внутривенно в дозах 10, 40 или 50 мг/кг по указанной выше схеме. Существенных отклонений ни в одном из исследований отмечено не было, за исключением минимального повышения количества ретикулоцитов, уровня тромбоцитов, а также минимальной гиперплазии клеток Купфера в печени. Отмечено снижение креатинкиназы при дозе препаратов 50 мг/кг. Следует отметить, что степень изменения при введении препаратов СТ-P13 и Remicade® была аналогичной. Никаких различий в проявлениях токсичности между препаратами СТ-P13 и Remicade® не установлено. Величина NOAELs (максимальная нетоксичная доза) для СТ-P13 и Remicade® составила 50 мг/кг/доза.

Следует отметить, что результаты исследований токсичности на крысах свидетельствуют о сопоставимой неспецифической токсичности препаратов СТ-P13 и Remicade®, однако они не могут служить доказательством их подобия в отношении токсичности, поскольку инфликсимаб фармакологически не активен для крыс. Также они не могут иметь существенного значения в отношении прогнозирования безопасности применения препарата у человека.

### Иммуногенность

Анализ иммуногенности показал, что из всех 167 образцов сыворотки крови, взятых до начала эксперимента, после 1-го и 2-го введения и на 15-е сутки эксперимента, ни один из образцов сыворотки крови животных, получавших препараты, не был положительным по наличию антител к СТ-P13 или Remicade®. Исключение составлял один положительный ответ при исследовании образца крови, взятого до начала эксперимента. Исследования по определению антител, индуцированных введением препаратов, проведены с использованием метода полуколичественного ИФА, который был валидирован.

### Токсикокинетика

Результаты исследования токсикокинетики (ТК) показали, что животные практически постоянно подвергались воздействию СТ-P13 или Remicade® на протяжении всего исследования. Воздействие препаратов увеличивалось по мере увеличения уровня дозы от 10 до 40 мг/кг/доза.

Исследования **острой токсичности, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности** не проводили, что согласуется с положениями руководства СНМР по подобным биотехнологическим лекарственным препаратам МкАТ [25].

### Клинические исследования

#### Фармакокинетика

Исследование эквивалентности параметров ФК препаратов СТ-P13 и Remicade® проведено у 250 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС), из которых 125 пациентов получали СТ-P13 и 125 — Remicade®. Пациентам внутривенно вводили препарат в дозе 5 мг/кг в 0, 2 и 6 не-

дели, затем один раз в каждую 8 неделю до 54 недели. Образцы крови для определения концентрации инфликсимаба при введении каждой дозы брали 3 раза (до введения, через 15 мин и через 1 ч после инфузии); после 5-й дозы дополнительно (через 8 и 24 ч), затем на 8, 15, 29, 43 и 57 сутки.

Для определения антител к инфликсимабу образцы крови брали на 14, 30, 54 неделе и после окончания исследования (8 неделя после последней дозы препарата).

Главной целью данного исследования являлось доказательство эквивалентности фармакокинетических параметров при равновесном состоянии (между 22 и 30 неделями).

Установлено, что профиль ФК в равновесном состоянии (после 5 доз) для препаратов СТ-P13 и Remicade® (доза 5 мг/кг) является сопоставимым. Границы 90 %-ного доверительного интервала (ДИ) для отношений средних геометрических значений (в процентах) основных параметров ФК ( $C_{max}$ ,  $ss$  — концентрация препарата максимальная и в равновесном состоянии, а также  $AUC_t$ ) для исследуемого препарата и препарата сравнения находились в пределах, установленных для подтверждения биоэквивалентности (80–125 %). Для  $AUC_t$  это значение составляло 104,10 (ДИ 93,93–115,36) и для  $C_{max}$ ,  $ss$  — 101,47 (ДИ 94,57–108,86).

Значения основных вторичных фармакокинетических параметров, таких как  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации),  $C_{min}$ ,  $ss$  (минимальная и равновесная концентрация),  $TS$  (период полувыведения),  $CL_{ss}$  (клиренс в равновесном состоянии),  $V_{ss}$  (кажущийся равновесный объем распределения) между 22 и 30 неделями, а также  $C_{max}$  и  $C_{min}$  после 9 доз применения препаратов СТ-P13 или Remicade®, также были сопоставимы, что дополнительно свидетельствовало о подобии фармакокинетических параметров исследуемых препаратов.

Результаты указанного основного исследования были подкреплены данными по оценке ФК при обследовании больных активным РА, включенных в исследование эффективности и безопасности препаратов. Из 578 больных с РА 290 пациентов получали препарат СТ-P13 и 288 — Remicade®. Оцениваемые показатели ФК ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  и  $T_{max}$ ) после 9 доз (3 мг/кг массы) были сходны. На основании проведенного анализа сделано заключение, что в целом результаты обоих клинических исследований совпадают и демонстрируют убедительные доказательства подобия профилей ФК препаратов СТ-P13 и Remicade®.

### Распределение

Среднее значение  $V_{ss}$  для препарата СТ-P13 составило около 3,8 л, сходные значения определены для Remicade® (медиана  $V_{ss}$  составила 3,0–4,1 л), что указывает на преимущественное распределение инфликсимаба в сосудистом русле.

**Адсорбция** — исследования не проводили, так как препарат предназначен для внутривенного введения.

**Дозовая зависимость** не оценивалась. В клинических исследованиях использованы рекомендуемые терапевтические дозы препаратов, рассчитываемые на кг массы тела — 5 мг/кг при АС и 3 мг/кг при РА.

**Исследование особых групп пациентов и фармакокинетические исследования взаимодействия лекарственных препаратов** не проводили, поскольку это не требуется при разработке биоподобных лекарственных препаратов [19, 25].

### Иммуногенность

Антитела к инфликсимабу определяли методом электрохемилюминесценции на 14, 30 и 54 неделях.

Установлено, что у 44 из 128 пациентов (34,4 %) при введении препарата СТ-P13 и у 39 из 122 пациентов (32,0 %) при введении Remicade® как минимум в одном из образцов (соответствующих определенным временным точкам) выявлялся положительный результат на наличие антител к инфликсимабу. У большинства пациентов сероконверсия наблюдалась на 30 неделе лечения, однако у части пациентов сероконверсия отмечалась в более поздние сроки. Почти все выявляемые антитела были нейтрализующими, что и следовало ожидать, учитывая химерную природу инфликсимаба. Наличие антител существенно снижало системное воздействие инфликсимаба за счет увеличения его клиренса и уменьшения периода полувыведения, объема распределения и снижения концентрации в сыворотке крови. Однако влияние антител на параметры ФК было сопоставимым для обоих исследуемых препаратов. Экспертами СМП сделано заключение, что сравнительные исследования иммуногенного потенциала препаратов, проведенные в соответствии с требованиями руководящих документов [29, 30], свидетельствуют о подобии иммуногенных свойств исследуемых препаратов.

### Оценка эффективности

Исследование эффективности и безопасности препаратов проведено в рамках III фазы с участием 606 пациентов с активным РА, получающих в комплексной терапии метатрексат (MTX), из них 302 человека получали препарат СТ-P13 и 304 — Remicade®. Препараты СТ-P13 и Remicade® вводили пациентам в дозе 3 мг/кг массы тела в виде 2-часовой внутривенной инфузии, в соответствии с утвержденной дозировкой для препарата Remicade® при указанной патологии. MTX назначали в дозе 12,5–25,0 мг/неделю для перорального или парентерального применения. Пациенты с РА получили 6 инфузий одного из препаратов в течение 1 года. При подаче заявления представлены результаты на 30 неделе наблюдения, во время рассмотрения документов дополнительно представлены результаты оценки эффективности на 54 неделе.

Отмечено, что на 30 неделе у пациентов, получающих СТ-P13 или Remicade®, достигнут аналогичный положительный клинический ответ, оцениваемый по первичной конечной точке (ACR20 — улучшение на 20 % оцениваемых показателей) — у 184 из 302 пациентов (60,9 %), получавших препарат СТ-P13, и у 178 из 304 пациентов (58,6 %), получавших Remicade®. Границы 95 %-ного ДИ оцениваемых значений были в пределах  $\pm 15$  % (от минус 6 до 10 %), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов.

На 30 неделе результаты оценки эффекта лечения по вторичным конечным точкам (в частности, ACR50 и ACR70, снижение DAS28, SDAI и CDAI и увеличение SF-36) согласовывались с результатами оценки по первичной конечной точке и свидетельствовали о небольшом численном преимуществе в пользу препарата СТ-P13. При оценке в более ранние сроки (14 неделя), которые могут быть наиболее чувствительными для выявления потенциальных различий эффективности препаратов, а также на 54 неделе также отмечено численное преимущество по количеству пациентов, достигших положительного клинического ответа, получавших препарат СТ-P13. Полученные результаты подтверждают вывод о сопоставимости эффективно-

сти препаратов СТ-Р13 и Remicade®, при этом превосходство эффективности препарата СТ-Р13 оценено лишь как тенденция к превалированию некоторых оцениваемых показателей.

Дополнительные подтверждающие данные о сопоставимости эффективности препаратов были получены при исследовании 214 пациентов с АС, которые были включены в основное исследование ФК. Клинический ответ у пациентов с АС оценивали по критериям, рекомендованным Международной группой экспертов в области лечения АС (ASAS), — ASAS20 и ASAS40 до 54 недели. Результаты оценки эффективности у указанных пациентов с АС были сопоставимы между препаратами при наблюдении до 54 недели. Относительное количество пациентов, достигших ответа ASAS20 на 54 неделе, составило 67,0 % (71 из 106 пациентов) при лечении препаратом СТ-Р13 и 69,4 % (75 из 108) — при лечении препаратом Remicade®. При оценке границ 95 %-ного ДИ учитываемых значений по каждому из критериев (на 14, 30 и 54 неделе) не выявлено различий между исследуемыми препаратами.

Эффективность лечения больных АС, оцениваемая с использованием Басовских индексов определения степени активности и функциональных нарушений (BASDAI, BASFI и BASMI), была аналогичной для препаратов СТ-Р13 и Remicade®; степень снижения оцениваемых показателей была сопоставима для исследуемых препаратов.

#### Оценка безопасности

Клиническую безопасность оценивали во всех 3 клинических исследованиях, в которые был включен 871 пациент — 602 пациента с РА (по 301 пациенту в группах, получающих СТ-Р13 или Remicade®), 250 пациентов с АС (128 — получающих СТ-Р13 и 122 — Remicade®), а также 19 пациентов с РА, которые составляли дополнительную группу и длительно получали исследуемые препараты (10 — получающих СТ-Р13 и 9 — Remicade®). В целом, 455 (75 %) пациентов с РА и 210 (84 %) больных АС получили полный курс лечения препаратами (9 инфузий). 339 пациентов получали препарат СТ-Р13 в течение 1 года, результаты этих исследований составили базу данных по оценке безопасности препаратов.

Относительное количество пациентов, у которых наблюдали развитие серьезных нежелательных явлений, требующих лечения (TEAEs), было сходным — у больных РА указанные реакции наблюдались в 60 % случаев при лечении препаратом СТ-Р13 и в 61 % — при лечении Remicade®, у больных АС — в 65 и 64 % соответственно. В целом, тип и частота TEAEs были обусловлены фармакодинамическими и иммуногенными свойствами препаратов инфликсимаб и были сходны у больных РА и АС.

Тип и частота побочных реакций, наблюдаемых при применении препаратов СТ-Р13 и Remicade® в соответствующих исследованиях, как правило, были в целом сходны и новых проблем, связанных с безопасностью, выявлено не было. Численный дисбаланс в серьезных нежелательных явлениях наблюдался при применении препарата СТ-Р13 с большим числом серьезных инфекций, в том числе активного туберкулеза. Однако цифры были низкими и эксперты CHMP, на основе тщательного анализа всех имеющихся доказательств, высказали мнение о том, что наблюдаемое различие, скорее всего, является случайным. Кроме того, было отмечено, что нет научного обоснования, с точки зрения механизмов развития инфекции, для различий в защите организма хозяина от возбудителя инфекции при применении препаратов. Как указано в пла-

не управления рисками, серьезные инфекции, включая туберкулез, будут тщательно контролироваться на протяжении более длительного срока и в больших группах пациентов в рамках проведения постмаркетингового наблюдения за применением препарата в различных популяциях пациентов. Редкие побочные эффекты, известные для препарата Remicade®, такие как злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания, также будут тщательно контролироваться при постмаркетинговом наблюдении.

Клинические исследования разработанного препарата проведены в соответствии с общими требованиями к проведению клинических исследований и требованиями при разработке биоподобных лекарственных препаратов, получаемых по технологии рекомбинантных ДНК [25, 29–34].

#### Экстраполяция результатов оценки эффективности и безопасности

Вопрос об экстраполяции данных о клинической эффективности и безопасности при одних показаниях на другие, утвержденные для оригинального препарата МкАТ, может быть решен на основании комплексного заключения, базирующегося на результатах поэтапного сравнительного изучения, свидетельствующего о сопоставимости свойств препаратов, а также при представлении заявителем адекватного обоснования доказательства сопоставимости препаратов [25].

Заявителем представлен обзор литературы о роли ФНО $\alpha$  в развитии различных заболеваний, для лечения которых применяется препарат Remicade®, а также обсуждены потенциальные механизмы действия анти-ФНО препаратов. Согласно представленной информации результаты более детального изучения патогенеза РА, болезни Крона, псориазиса, псориатического артрита и АС на клеточном и молекулярном уровнях за последние 30 лет показали, что указанные заболевания имеют много общих механизмов патогенеза, ранее неизвестных. Полученные данные позволяют предполагать, что эффекты блокады ФНО $\alpha$  при воспалении синовиальной оболочки сопоставимы при различных формах артрита. Исследования, проведенные с помощью биопсии у пациентов с РА, болезнью Крона и псориатическим артритом, также свидетельствуют о том, что препараты на основе антагонистов ФНО $\alpha$  имеют много общих механизмов действия при указанных видах патологии [24].

Для обоснования возможности экстраполяции результатов клинических исследований была воспроизведена модель воспалительного заболевания кишечника *in vitro*, в которой использована линия колоректальных эпителиальных клеток человека. Результаты исследований указывают на дозозависимое подавление препаратами секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) ко-стимулированными человеческими эпителиальными клетками, данный эффект был сравним для обоих препаратов инфликсимаба. Также экспериментально было показано, что препараты СТ-Р13 и Remicade® способны подавлять апоптоз человеческих эпителиальных клеток за счет блокады растворимого ФНО $\alpha$ . Полученные данные *in vitro* в экспериментах с использованием человеческих клеток кишечника служат дополнительным обоснованием экстраполяции клинических данных на воспалительные заболевания кишечника. Предварительные клинические данные на небольшой когорте из 23 пациентов (15 — с болезнью Крона и 8 — с язвенным колитом) указывают на аналогичный клинический ответ при применении препа-

рата СТ-Р13, сравнимый с историческими данными по ответу на препарат Remicade®.

В план постмаркетингового наблюдения, выполняемого в рамках фармаконадзора, заявитель включил больных воспалительными заболеваниями кишечника. Дополнительные сравнительные клинические исследования также будут проведены с использованием препаратов СТ-Р13 и Remicade® при лечении пациентов с активной стадией болезни Крона.

## Заключение

В рамках сравнительных исследований показано, что все основные физико-химические характеристики и биологическая активность разработанного препарата СТ-Р13 высоко подобны/сходны с аналогичными показателями оригинального (референтного) препарата Remicade®/Ремикейд. При этом вывод о подобии исследуемых препаратов базируется на результатах сравнительных исследований, включающих оценку следующих показателей:

- первичная и вторичная структуры молекулы инфликсимаба, а также структура Fc-домена молекулы иммуноглобулина;

- основной профиль гликозилирования и профиль деградации при изучении стабильности препаратов;

- аффинность связывания с растворимыми мономерными и тримерными формами и трансмембранной формой ФНО $\alpha$ ;

- степень связывающей способности с растворимой формой ФНО $\alpha$ , оцениваемой в ряде экспериментов (нейтрализация биологической активности ФНО $\alpha$ , ингибция продукции цитокинов и апоптоза на стимулированных клетках кишечника) и связывание с трансмембранной формой ФНО $\alpha$  (нейтрализация апоптоза клеток, экспрессирующих повышенный уровень tmФНО $\alpha$ );

- аффинность связывания с C1q компонентом компонента, с Fc $\gamma$ -рецепторами (Fc $\gamma$ RIa, Fc $\gamma$ RIIa и Fc $\gamma$ RIIb), а также с неонатальным Fc-рецептором (FcRn);

- аффинность связывания с Fc $\gamma$ RIIIb рецептором — нативным, экспрессированным на полиморфноядерных нейтрофилах (незначительные различия (снижение степени связывания) определены при исследовании с помощью поверхностного плазмонного резонанса, подобные тем, которые наблюдались при оценке связывания с Fc $\gamma$ RIIIa (V и F гемизиготы));

- активность, обусловленная Fc-регионом иммуноглобулина — КЗЦ; индукция регуляторных макрофагов и проявление их эффектов (ингибция пролиферации Т-клеток, заживление раны на модели колоректальных эпителиальных клеток).

Данные, полученные при проведении доклинических исследований, включающих изучение ФД, ФК, ТК и иммуногенности, также свидетельствуют о подобии препаратов. Оцениваемые на крысах фармакокинетические параметры СТ-Р13 при внутривенном введении в дозах 10 и 50 мг/кг аналогичны соответствующим параметрам ФК для препарата Remicade®. Результаты исследований токсичности, выполненные на крысах, также свидетельствуют о сопоставимой неспецифической токсичности препаратов СТ-Р13 и Remicade®. Отмечено, что они не могут служить доказательством их подобия в отношении токсичности, поскольку инфликсимаб фармакологически не активен для крыс, и не могут иметь решающего значения в плане прогнозирования безопасности применения у человека.

Данные клинических исследований позволили сделать следующие выводы:

- основные исследования ФК с участием пациентов с АС указывают на сравнимый профиль фармакокинетических параметров в равновесном состоянии, с 90 % уровнем ДИ между исследуемыми значениями ( $C_{max}$  и AUC) для двух препаратов, находящихся в пределах от 93 до 116 % (что соответствует стандартным параметрам интервала биоэквивалентности 80–125 %);

- основные исследования эффективности, проведенные с участием больных РА, при оценке по ACR20, ACR50, ACR70 и по другим конечным точкам до 54 недели наблюдения, свидетельствуют о сопоставимости эффективности препаратов СТ-Р13 и Remicade®. Так, 95 %-ный ДИ различий оцениваемых значений (ACR20 на 30 неделе) находился в допустимых пределах различий при оценке эквивалентности ( $\pm 15$  %) для рандомизированной и всей популяции исследуемых пациентов;

- данные оценки ФК при проведении исследований эффективности препаратов и данные по эффективности при проведении фармакокинетических исследований служат подтверждением подобия сравниваемых препаратов.

Таким образом, данные, полученные при сравнительной оценке качества, доклинических и клинических исследований, позволяют сделать заключение о подобии препаратов СТ-Р13 и Ремикейд®.

Положительное заключение для утверждения первых биоподобных препаратов МкАТ в Европейском Союзе (ЕС) открывает путь для утверждения других препаратов на основе МкАТ, срок действия патентов на которые истек или истекает в ближайшее время. К таким препаратам могут быть отнесены ритуксимаб (Rituxan®, Мабтера®), бевацизумаб (Авастин®), трастузумаб (Герцептин®), адалимумаб (Humira®), а также Fc-слизный белок этанерцепт (Enbrel®). К компаниям, которые разрабатывают препараты МкАТ, в том числе «biosimilars»-препараты, относятся, например, такие как «Celltrion», «Hospira», «Sandoz», внутренним потенциалом для разработки «biosimilars» обладают также такие инновационные компании, как «Amgen» и «Pfizer». В Российской Федерации разработку инновационных и биоподобных лекарственных препаратов МкАТ проводит компания ЗАО «Бионад». Опыт лицензирования первых биоподобных лекарственных препаратов на основе МкАТ в ЕС, основывающийся на анализе данных по критериям оценки проведенных сравнительных исследований по доказательству подобия препаратов, служит ориентиром и практической базой для решения вопроса о внедрении в медицинскую практику биоподобных препаратов МкАТ. Важно отметить, что для биоподобных (биоаналоговых) препаратов, как и для других лекарственных препаратов, при выходе их на рынок должен быть реализован план фармаконадзора с целью накопления опыта клинического применения, оценки безопасности и решения вопросов, в том числе тех, которые связаны с взаимозаменяемостью препаратов (переключением или чередованием применения биоподобного и оригинального (референтного) препаратов).

## Литература

1. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(12): 1681–90.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol.* 1996; 14: 397–440.



3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis J, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(9): 1552–63.
4. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006. 45: 1068–76.
5. Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related products. London. European Medicines Agency. 2008.
6. Guidelines for assuring the quality of monoclonal antibodies for use in humans. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO Technical Report Series, No. 822).
7. ICH Q5A (R1) guideline. Quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1999.
8. Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95); London. 14 February 1996.
9. Guidance on virus validation studies. The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. (EMA/CHMP/BWP/398498/2005); London. February 2009.
10. ICH Q2A guideline. Validation of Analytical Procedures. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1994.
11. ICH Q2B guideline. Validation of Analytical Procedures: Methodology. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.
12. ICH Q6B guideline. Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96).
13. Assessment report. Remsima (EMA/CHMP/589317/2013). 27 June 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
14. Assessment report. Inflectra (EMA/CHMP/589422/2013). 27 June 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
15. Guideline on similar biological medicinal products (EMA/CHMP/0437/2004). London. 2005.
16. Guideline on similar biological medicinal products (revision 1) (EMA/CHMP/0437/2004). London. 2014. Effective date: 30 April 2015.
17. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BMW/49348/2005). London. 2006.
18. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (EMA/CHMP/BWP/247713/2012). London. 22 May 2014. Effective date: 1 December 2014.
19. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (revision 1). (EMA/CHMP/BMW/42832/2005). London. January 2015. Effective date: 1 July 2015.
20. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva. 19 to 23 October. 2009.
21. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Annex 2 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva, WHO Technical Report Series, No. 977. 2013.
22. WHO/KFDA Joint workshop on implementing WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. Meeting Report. Seoul, Republic of Korea 24 – 26 August. 2010 (Accepted 1 August 2011).
23. Guidance for industry. Quality consideration in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) April 2015.
24. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К. 2013; с. 289–303.
25. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMW/403543/2010). London. 2012.
26. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС. 2014; с. 31–53.
27. European Pharmacopoeia 6.0. Monoclonal antibodies for human use. 01/2008:2031.
28. ICH Q5C guideline. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995.
29. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMW/14327/2006). London, European Medicines Agency. London, January, 2007.
30. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. (EMA/CHMP/BMW/86289/2010). London, European Medicines Agency. 2012.
31. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. Annex 3 in WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Sixth report. Geneva, World Health Organization. 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850).
32. ICH E6 guideline. Guideline for good clinical practice. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1996.
33. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series. № 814. WHO Expert Committee on biological Standardization. October 2013 (Accessed 23 January 2014).
34. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть первая. М.: Гриф и К. 2012.
35. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(2): 244–79.

## Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Алпатова Наталья Александровна. Главный эксперт лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р. мед. наук.

Меркулов Вадим Натальевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р. мед. наук, профессор.

Мосягин Вячеслав Дмитриевич. Начальник управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Медуницын Николай Васильевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Адрес для переписки: Авдеева Жанна Ильдаровна; Avd-cytok@yandex.ru

## First available biosimilar monoclonal antibodies

Zh. I. Avdeeva, A. A. Soldatov, N. A. Alpatova, V. P. Bondarev, Yu. V. Olefir,  
V. A. Merkulov, V. D. Mosyagin, N. V. Medunitsyn

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The review deals with the issues related to the special aspects of the development of the first available similar biopharmaceuticals/biological analogues («biosimilars») based on monoclonal antibodies. In June 2013 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) approved for licensing Remsima and Inflectra which are biosimilars of the brand-name product Remicade® (infliximab). The review describes the general principles of the development of the mentioned biosimilars. It highlights the features of the quality assessment studies, including characterization of the physical and chemical properties, specific biological activity, as well as comparative preclinical and clinical trials confirming the similarity of the candidate and the brand-name (reference) product. The review provides with the analysis of the results of comparative studies to assess the clinical relevance of the differences detected at the stage of quality assessment. The data substantiating the possibility of extrapolating the results obtained in clinical trials, against the approved standards for the brand-name product is provided.

**Key words:** biosimilar products; monoclonal antibody products; quality assessment; preclinical trials; clinical trials.

**For citation:** Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Alpatova NA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Mosyagin VD, Medunitsyn NV. First available biosimilar monoclonal antibodies. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (4): 208–218.

### References

- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(12): 1681–90.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol.* 1996; 14: 397–440.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis J, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(9): 1552–63.
- Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallese EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006. 45: 1068–76.
- Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related products. London. European Medicines Agency. 2008.
- Guidelines for assuring the quality of monoclonal antibodies for use in humans. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report. Geneva, World Health Organization, 1991 (WHO Technical Report Series, No. 822).
- ICH Q5A (R1) guideline. Quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1999.
- Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95); London. 14 February 1996.
- Guidance on Virus validation studies. The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (EMA/CHMP/BWP/398498/2005); London. February 2009.
- ICH Q2A guideline. Validation of Analytical Procedures. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1994.
- ICH Q2B guideline. Validation of Analytical Procedures: Methodology. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.
- ICH Q6B guideline. Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96).
- Assessment report. Remsima. (EMA/CHMP/589317/2013). 27 June 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- Assessment report. Inflectra. (EMA/CHMP/589422/2013). 27 June 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- Guideline on similar biological medicinal products (EMA/CHMP/0437/2004). London. 2005.
- Guideline on similar biological medicinal products (revision 1) (EMA/CHMP/0437/2004). London. 2014. Effective date: 30 April 2015.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BMWP/49348/2005). London. 2006.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (EMA/CHMP/BWP/247713/2012). London. 22 May 2014. Effective date: 1 December 2014.
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (revision 1) (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). London. January 2015. Effective date: 1 July 2015.
- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva. 19 to 23 October. 2009.
- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Annex 2 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva, WHO Technical Report Series, No. 977. 2013.
- WHO/KFDA Joint workshop on implementing WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. Meeting Report. Seoul, Republic of Korea 24 – 26 August. 2010 (Accepted 1 August 2011).
- Guidance for industry. Quality consideration in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) April 2015.
- Guideline for the examination of drugs. v. I. Moscow: Grief and K. 2013; p. 289–303 (in Russian).
- Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). London. 2012.
- Guideline for the examination of drugs. v. IV. Moscow: POLIG-RAF-PLYuS. 2014; p. 31–53 (in Russian).
- European Pharmacopoeia 6.0. Monoclonal antibodies for human use. 01/2008:2031.
- ICH Q5C guideline. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. International Con-

- ference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995.
29. *Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006)*. London, European Medicines Agency. London, January, 2007.
  30. *Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010)*. London, European Medicines Agency. 2012.
  31. *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. Annex 3 in WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Sixth report. Geneva, World Health Organization. 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850)*.
  32. *ICH E6 guideline. Guideline for good clinical practice. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1996*.
  33. *Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series. № 814. WHO Expert Committee on Biological Standardization. October 2013 (Accessed 23 January 2014)*.
  34. *Guideline for conducting clinical trials of drugs. v. I. Moscow: Grief and K. 2012; 244 p. (in Russian)*.
  35. Tracey D1, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb; 117(2): 244–79.

## Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky Boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Avdeeva ZhI.* Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Soldatov AA.* Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

*Alpatova AA.* Chief expert of Laboratory of immunology. Candidate of Biological Sciences.

*Bondarev VP.* Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences.

*Olefir YuV.* Director General. Doctor of Medical Sciences.

*Merkulov VA.* Deputy Director General for expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Mosyagin VD.* Head of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Medunitsyn NV.* Head of the scientific direction. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences.