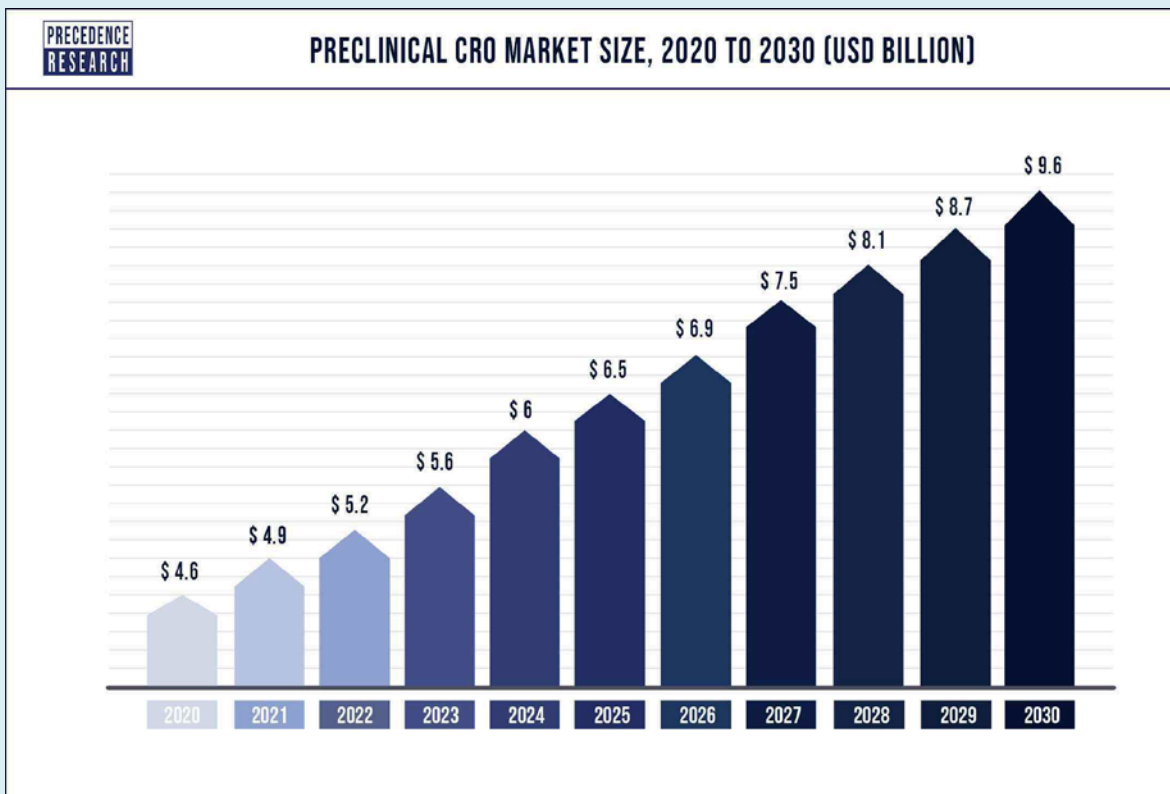




ДКИ как основа разработки и регистрации  
ЛС: современные тренды и регуляторные  
требования

## Что мы имеем на конец 2022 года?



<https://www.precedenceresearch.com/preclinical-cro-market>

- Весь рынок на 2022 – 5,2 млрд. долларов
- 24% – ДКИ токсикологии
- ДКИ метаболизма и ФК – наиболее быстро растущая часть (8,5%/год)
- Метаболизм и ФК – база для токсикологии!
- Азия – самый быстро растущий сегмент рынка



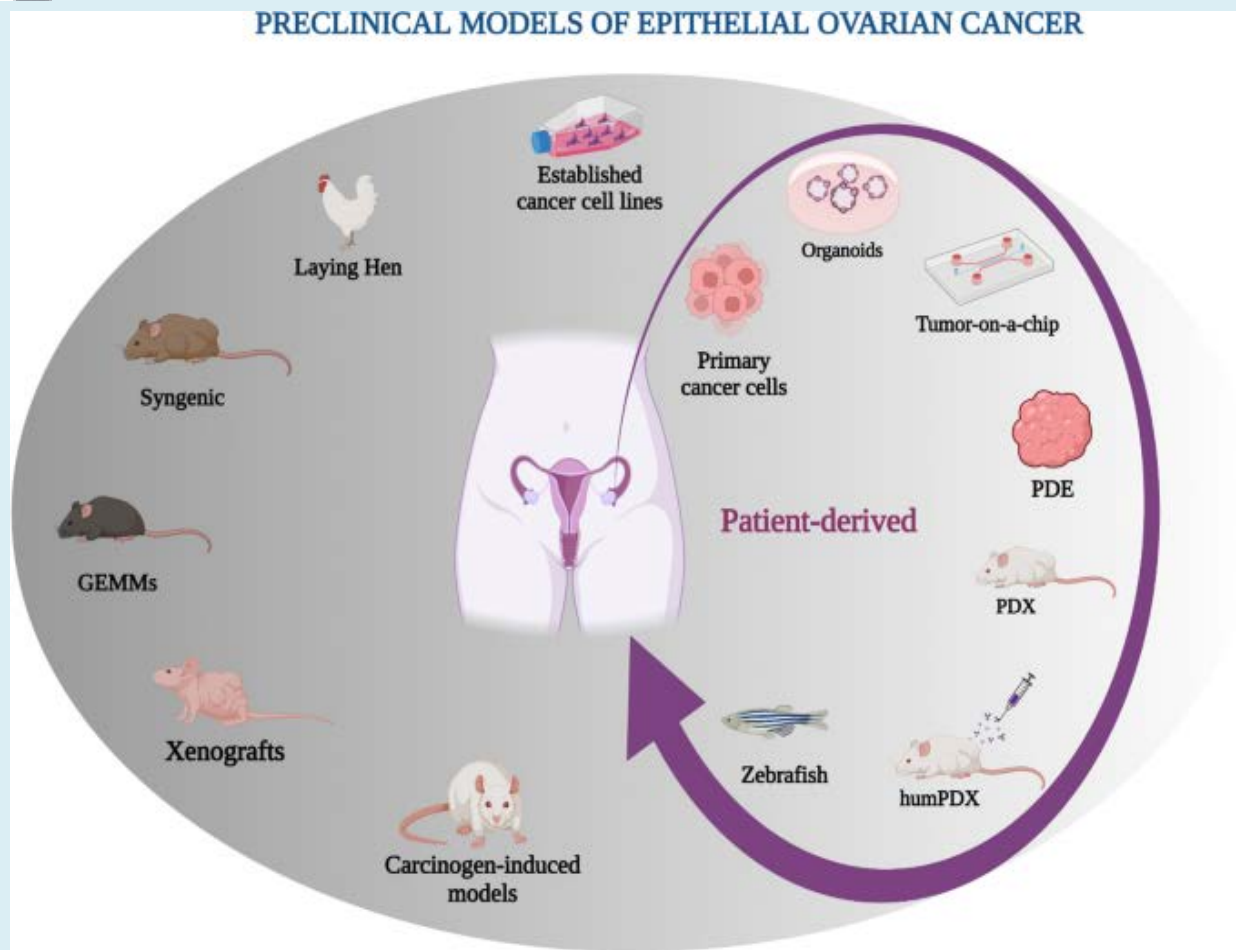
## ДИ в R&D



- Поиск/выявление мишени, механизма или молекулы-кандидата
- Механизм действия
- Оптимизация в случае доработки молекулы
- Разработка методов анализа (оценка концентрации, эффекта препарата)
- Активность *in vitro*
- Активность *in vivo* (выбор моделей, доз, подбор комбинаций ЛП)
- Фармакокинетика
- Фармакодинамика
- Оработка метода введения (в/в, п/к, в/м, п/о, etc)
- Анализ метаболитов, их токсичность и ФД
- Токсикология (выбор моделей, доз, видов)
- Механизмы лекарственной устойчивости
- Распределение после введения, проникновение в целевые ткани
- Лекарственные взаимодействия



# Модели ФД





## Модели ФД - мыши



### 1) Спонтанные

- Развиваются сами у специфических линий животных (C57Bl, C3HA, etc)
- Генетическая инженерия (GEM)
- CGEM – инженерия на основе стволовой клетки
- Трансгенные линии со спонтанным опухолеобразованием (FVB/N)
- Нокаутные модели

### 2) Индукция карциногенами (уретан, HCA, диметилгидразин, бензопирен)

### 3) Трансплантация опухолевых клеток

- Сингенные (CDX) – мышинные опухоли пересаживают мышам той же линии
- Ксенотрансплантация от пациентов (PDX): бестимусные мыши, мыши с иммунодефицитом, мыши с диабетом (NOD)

### 4) Гуманизированные мыши

- Введение гемопоэтических стволовых клеток человека иммунодефицитным мышам
- Вставка генов человека/нокаут

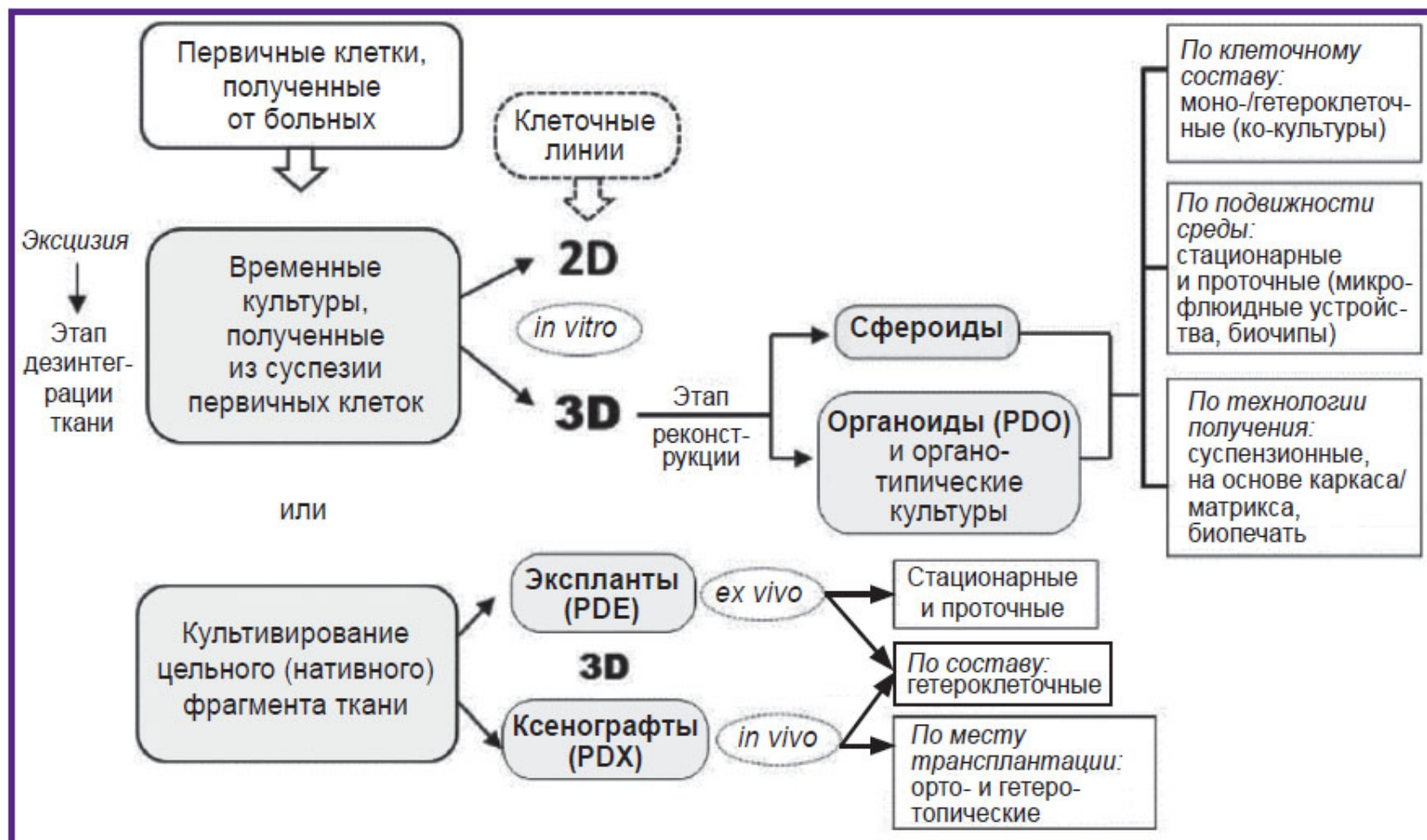


Рис. 1. Разнообразие клеточных моделей солидных опухолей человека



## Планирование ДИ в онкологии: ахиллесова пята



### Что все еще не удастся полностью учесть при моделировании опухоли в ДИ?

- Все еще потеря при переходе от ДИ к КИ составляет 95%
- Иммунодефицитные мыши – не учитываем роли иммунной системы
- Не удастся точно смоделировать микроокружение опухоли, когда «хозяин» не человек
- «Гуманизировать» важно не только иммунную систему мыши, но и микробиоту кишечника, печень, etc
- Не получается воссоздать влияние опухоль-ассоциированных фибробластов – механизм защиты опухоли, от 10 до 80% окружения опухоли
- Трудно моделировать метастатический процесс



## Когда ДИ обманывают КИ?



- 1) TGF $\beta$  в комбинации с PD1/PDL1 терапией – выраженная эффективность в ДИ, преимущество в сравнении с монотерапией
- 2) В клинике при этом эффект либо отсутствует, либо слабовыраженный
- 3) Применимость моделей? Их предсказательность, как минимум, в иммуноонкологии?
- 4) Требуется оптимизация!
  - 1) *Ex vivo* ткани
  - 2) Модели на более крупных млекопитающих (приматы? Собаки?)
  - 3) Трансплантаты от пациентов на гуманизированных мышах
  - 4) Критическая оценка используемых *in vivo* моделей
  - 5) Поиск возможности моделировать опухоль-ассоциированные фибробласты
  - 6) Поиск маркеров ожидаемого клинического успеха в ДИ
  - 7) Одновременный анализ резистентности





## ДИ в разработке ЛС



### Воспроизведенный ЛП

- 11 January 2021 Doc. Ref. EMEA/CHMP/225411/2006 European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications:
- For a 'generic' of a reference medicinal product (Art 10.1) **it is not required to provide the results of toxicological and pharmacological tests** or the results of clinical trials.
- Но: можно использовать как доказательство сопоставимости при изменении состава вспомогательных веществ

### Гибридный ЛП (78 Решение)

**Происходит изменение соотношения риск/польза**

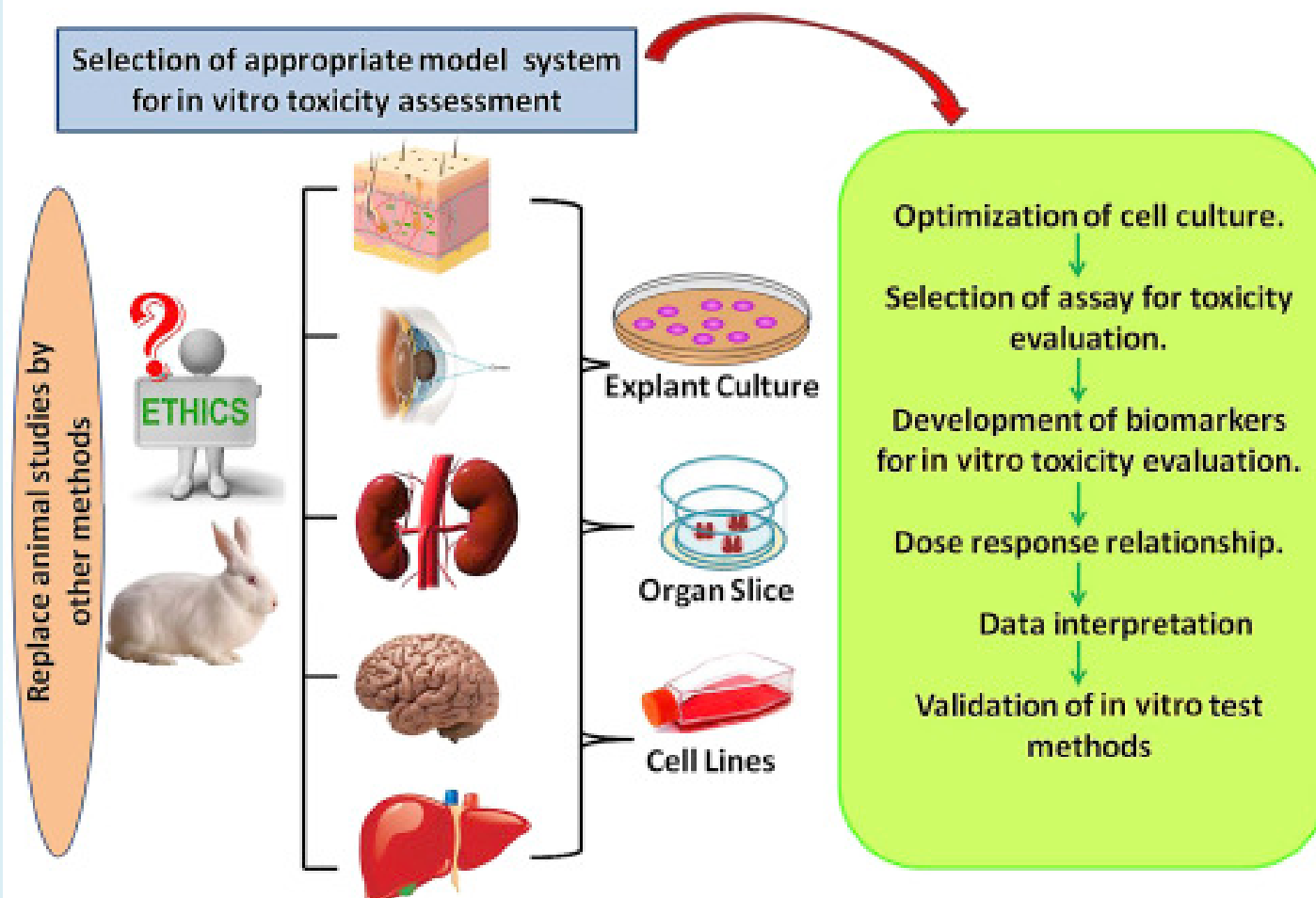
**Изменение молекулы** = максимальный набор ФД, ФК, токсичности для сокращения набора КИ.

**Способ введения или ЛФ:** общая токсичность, местнораздражающее действие, можно ФК

**Изменение дозировки:** можно без ДИ, только аналог КИ БЭ

# In vitro для ДИ – оценка ТОКСИЧНОСТИ

## Principles of In Vitro Toxicology





## *In vitro* для ДИ



### *In vitro* в токсикологии:

- 1) Традиционные: мутагенность, кластогенность
- 2) Скрининг с анализом наличия биомаркеров токсичности
- 3) 3D модели органов-мишеней токсичности с оценкой действия
- 4) Местнораздражающее действие
  - 1) Модель коррозии/раздражения кожи – EpiDerm™, EpiSkin®
  - 2) Оценка кожной проницаемости в 3D модели
  - 3) Гиперчувствительность – OECD 497 (2021) – не полная замена *in vivo*
    - 1) *in vitro* (активация кератиноцитов, дендритных клеток)
    - 2) *in chemico* (прямой тест на реактивность пептидов - DPRA)
    - 3) *in silico*
  - 4) Фототоксичность (фотомутагенность, 3D модель кожи, связывание меланина)
  - 5) Раздражение слизистой оболочки глаза



## ДИ в регистрации биоаналогов



89 Решение Совета ЕЭК: **В определенных случаях подтверждающие клинические исследования могут не требоваться. Для этого аналогичная (сопоставимая) эффективность и безопасность должны быть однозначно выведены из аналогичности (сопоставимости) физико-химических характеристик, биологической активности (активности) и ФК- и (или) ФД-профилей биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) лекарственных препаратов.**

**0 КИ III фазы для онко: пегфилграстим (Udenyca, 2018)**

**Для других направлений: эноксапарин (Inhixa, 2016)**

Биологическая активность = программа **сравнительных ДИ** (ФД, ФК?, токсичность)

Что важно учесть:

- 1) Чем тщательнее охарактеризован препарат (специфическая активность in vitro, строение различных цепей АТ), тем меньше in vivo понадобится
- 2) Полная идентичность состава или обоснование и дополнительные ДИ
- 3) Выбор видов! Биология – грызуны, мАт – приматы
- 4) Учитывать образование антител к ЛП



## Биоаналоги ритуксимаба: пример в ДИ



**Препарат:** химерное мАт, связывается с CD20 антигеном на поверхности В-лимфоцитов

**Показания:** неходжкинская лимфома, ХЛЛ

### Blitzima (2017):

- 1) *In vitro* связывание с CD20 (экспрессирующая клет. линия)
- 2) *In vitro* апоптоз клеток, экспрессирующих CD20
- 3) Связывание с FcRn, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa (F, V), FcγRIIIb
- 4) Оценка антителозависимой клеточной цитотоксичности
- 5) Циркулирующие иммунные комплексы (C1q-анализ)
- 6) Комплемент-зависимая цитотоксичность
- 7) Кросс-реактивность на тканях доноров
- 8) *In vivo*: приматы ( ), введение в/в, анализ деплеции В-лимфоцитов
- 9) Токсикокинетика на приматах: оценка ФК и хроническая токсичность (8 введений) + оценка влияния на органы репродуктивной системы + оценка ADA



## Биоаналоги ритуксимаба: продолжение

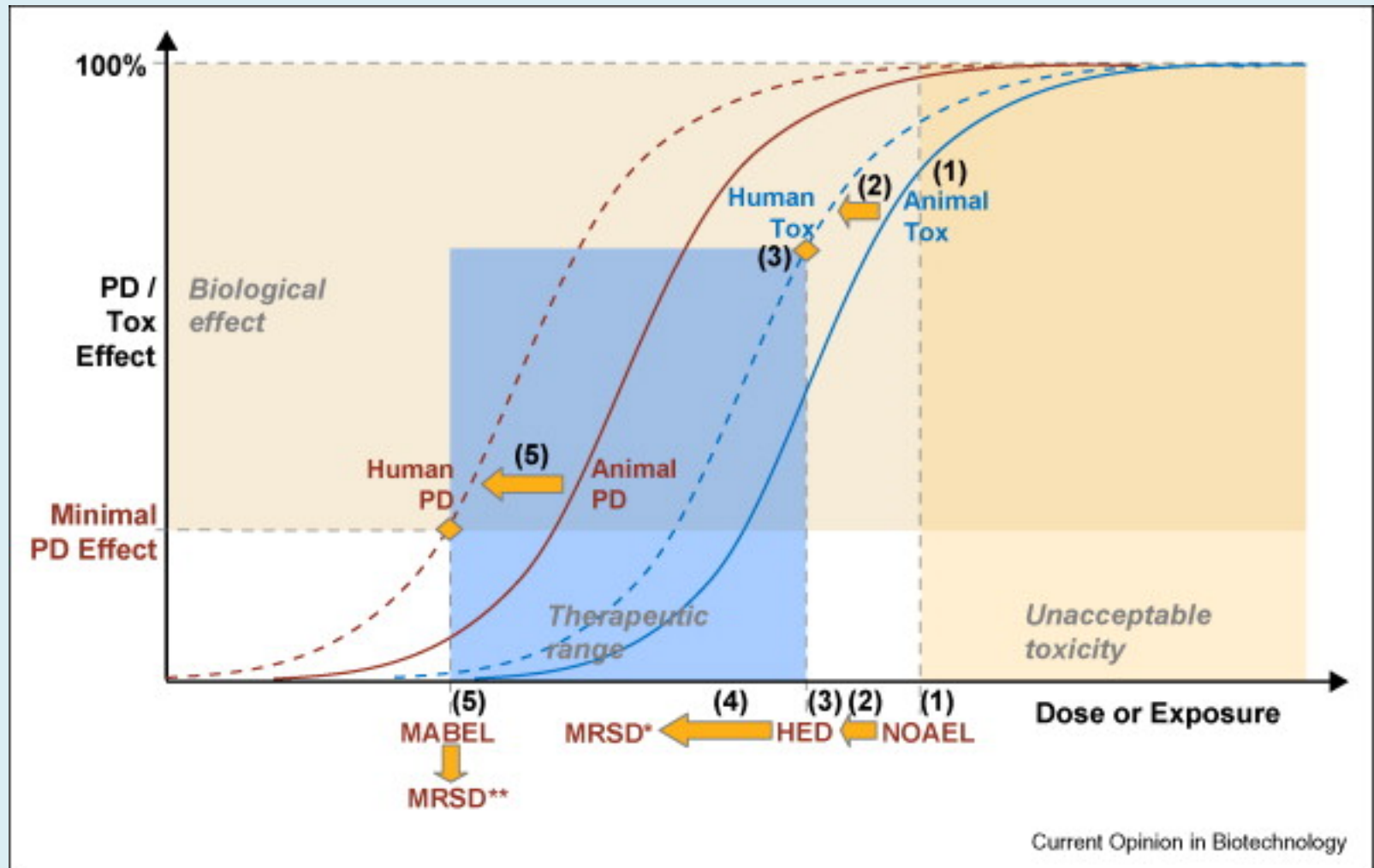


**Truxima (2017) = Blitzima (2017) = Ritemvia (2017 – РУ не действует)**

**Ruxience (2020): стратегия аналогична Blitzima.** Добавилась оценка острой токсичности с ФК (2, 10, 20 мг/кг), для этой токсичности оценка ФК и ADA

**Riximyo (2017) = Rixathon (2017):**

- 1) *Ex vivo* деплеция лимфоцитов на цельной крови добровольцев
- 2) АТ-зависимая цитотоксичность на NK/мононуклеарных клетках человека и В-клетках
- 3) *In vivo*: приматы (совмещено с токсикологией)
- 4) Мыши SCID, которым введены клетки МК лимфомы человека
- 5) Мыши SCID, которым введены клетки лимфомы Беркитта
- 6) Модель НХЛ с подкожным ксенотрансплантатом у мышей (Jeko-1)
- 7) ФК: приматы, однократное или 2-кратное, до 100 мг/кг
- 8) Токсичность: приматы, 4 введения + ФК + ADA





## ДИ для планирования КИ



### Дозы для КИ 1 фазы:

1) **MABEL** – молекулы потенциально высокого риска, часто для иммунобиологических препаратов: **доза с минимальной, но уже значимой активностью**

- Оценка связывания с рецепторами
- Зависимость «доза-ответ» для in vitro, ex vivo, in vivo – EC10, IC10, etc

2) **NOAEL** – для молекул низкого риска, чаще для препаратов химического синтеза: **максимальная, но все еще безопасная доза**

- (Под)Острая токсичность, (Суб)Хроническая токсичность
- Специфические виды токсичности + ФД безопасности (QTc)
- Репродуктивная токсичность, генотоксическое/канцерогенное действие
- Понимание видоспецифичной токсичности и нюансов ФК

Перевести в HED, поделить на фактор безопасности = максимальная стартовая доза

3) Терапевтическое окно – идем в первую фазу в диапазоне от MABEL до NOAEL





## ДИ для планирования КИ



**ERY974** – биспецифическое АТ к глипикану3

Для MABEL брали анализ цитотоксичности в культуре huH-1 –  
EC10 = 0,077 нг/мл

Далее строили ФК/ФД модель и считали, при введении какой дозы  
Cmax составил MABEL = 4,9 нг/кг

**Expected tolerable dose  
in human**

**Toxicity findings  
in cynomolgus monkey**

— 100 µg/kg

— 10 µg/kg ← Tolerable dose with  
veterinary support  
(10 µg/kg)

— 1 µg/kg

— 0.1 µg/kg ← NOAEL (0.1 µg/kg)

— 0.01 µg/kg

— 0.001 µg/kg

↑↓ single dose stud  
(0.1–10 µg/kg)

FIH dose from MABEL\* (4.9 ng/kg)

FIH dose from NOAEL (3.2 ng/kg)

FIH dose (3 ng/kg)



## ДИ: ключ к планированию КИ и регистрации ЛП



- 1) Определение ФД профиля, механизма действия, дозовых диапазонов, профиля токсичности
- 2) Выбор правильной модели = увеличение шанса регистрации
- 3) Минимизация ошибки на уровне ДИ  $\Rightarrow$  минимизация затрат на уровне КИ
- 4) Выполнение регуляторных требований
- 5) Максимальное изучение всех нюансов, которые будут определять профиль безопасности на уровне КИ
- 6) Фармакокинетика – поиск оптимального режима и способа введения
- 7) Для гибридных и биосимиляров – демонстрация идентичности, позволяющая при определенных условиях сократить программу КИ



**Благодарю за внимание!**

