

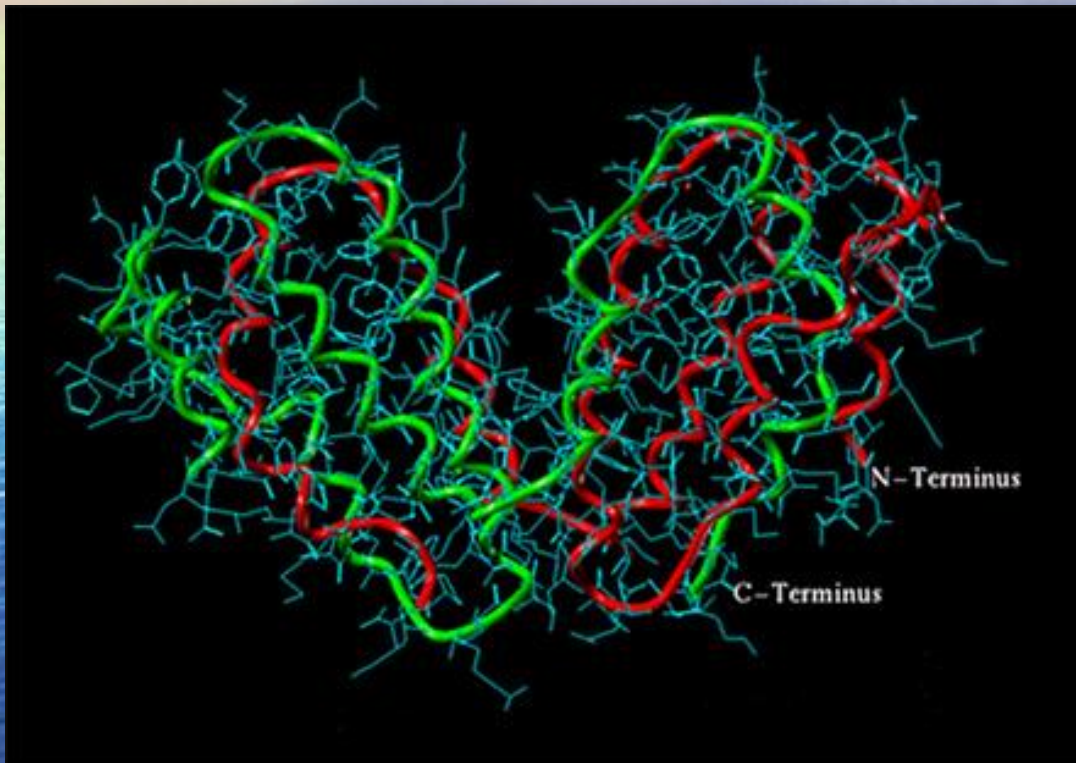
Биосимиляры или Почему белки невозможно копировать

Проф. Д-р Х. Шеллекенс
Утрехтский университет
Член Голландского Экспертного совета по
оценке лекарственных средств



Что делает белки разными?

Биологические препараты – это большие сложные молекулы



Интерферон бета
Молекулярный вес 19 000

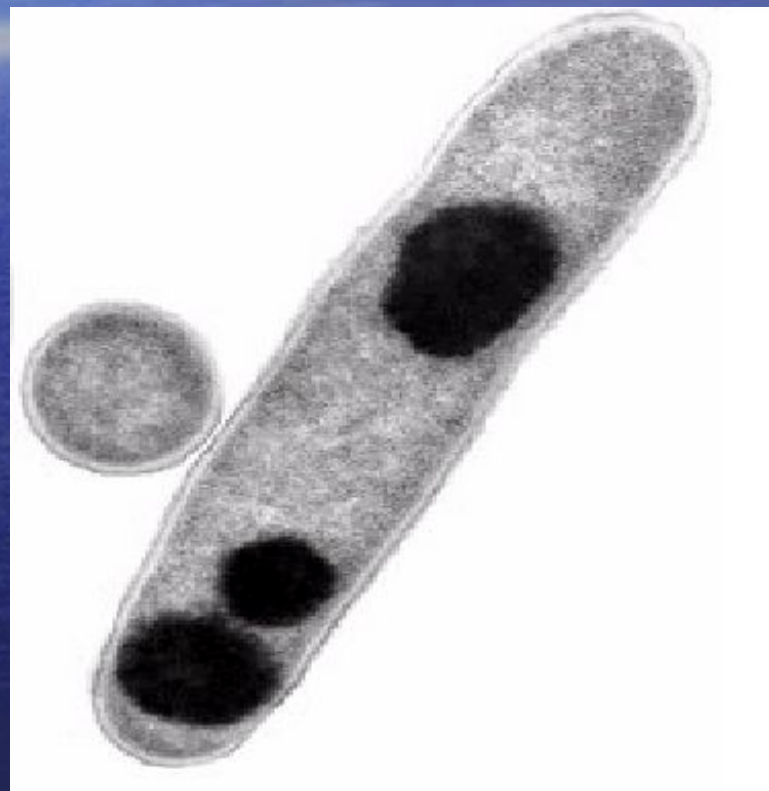
Биологические препараты намного крупнее обычных лекарств и имеют более сложную структуру



Аспирин
Молекулярный вес 180

Биологические препараты производятся живыми клетками

- Биологические препараты производятся в условиях строгого контроля
- Недавно разработанные белки проходят ряд сложных пост-трансляционных модификаций :
 - Очень чувствительны к условиям производства
 - Небольшие изменения могут привести к значительным изменениям биологической активности

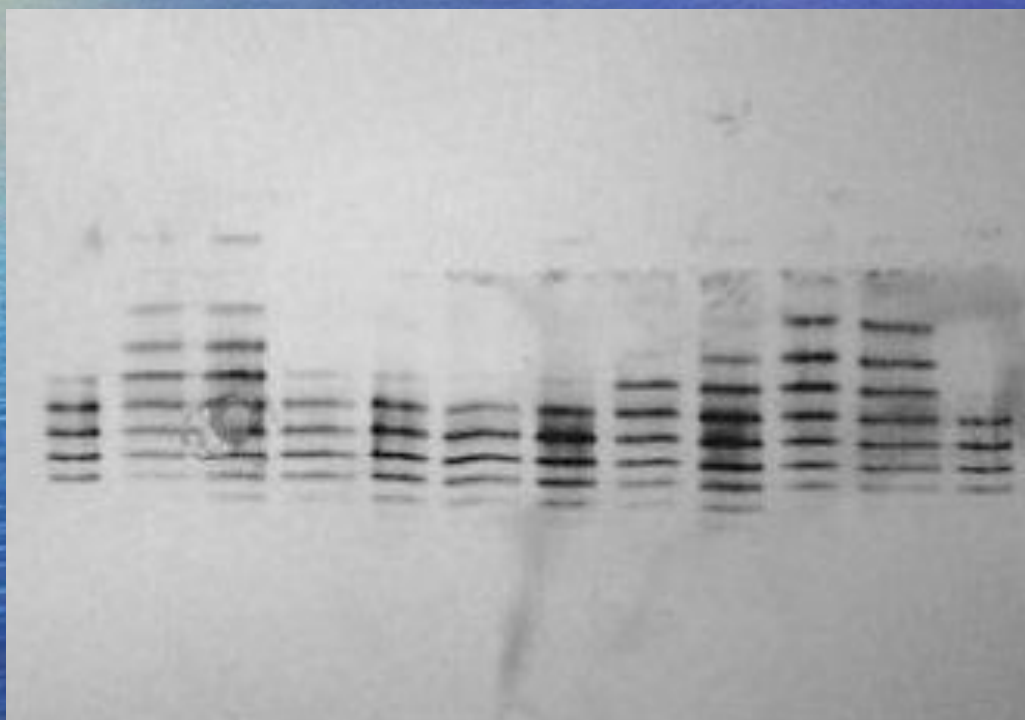


Бактерия E. coli производит интерферон гамма

Биологические препараты гетерогенны

Различные эпоэтины со всего мира – изоэлектрическое фокусирование

A



B



Като

Д



Ано

Д



Образец

E IA IB IIA IIB IIIA IIIB IV V VII VIII E

E VI

Обычные препараты по сравнению с биологическими

	Обычные препараты	Биологические препараты
<i>Размер</i>	Маленький	Большой
<i>Структура</i>	Простая	Сложная
<i>Стабильность</i>	Стабильные	Нестабильные
<i>Модификации</i>	Строго определенные	Есть несколько вариантов
<i>Производство</i>	<ul style="list-style-type: none">● Предсказуемый химический процесс● Можно получить идентичную копию	<ul style="list-style-type: none">● Уникальная линия живых клеток● Невозможно получить идентичную копию
<i>Характеристика (описание)</i>	Легко поддается полному описанию	Трудно описать полностью в связи с наличием большого числа молекул

Иммуногенность – главный вопрос в отношении биосимиляров

- Современные аналитические методы не позволяют полностью предсказать биологические свойства
- Иммунная система может распознать изменения в продуктах, не выявленные аналитическими методами
- Иммуногенность биологических препаратов может привести к серьезным клиническим последствиям

Большинство биопрепаратов индуцирует выработку антител

Два механизма

- Реакция на неоантигены
- Нарушение иммунологической толерантности

Типы иммунной реакции на биологические препараты

Реакция на чужеродные белки

Тип продукта	Продукты бактериального или животного происхождения
Характеристика выработки антител	Быстрая, часто после первого введения, нейтрализующие антитела, длительное действие
Причина	Присутствие чужеродных антигенов

Факторы, влияющие на иммуногенность

Структурные свойства

Вариации в последовательности аминокислот

Гликозилирование

Другие факторы

Анализы

Загрязняющие вещества и примеси

Состав

Обработка сырого вещества

Способ введения

Дозировка и длительность лечения

Особенности пациента

Неизвестные факторы

Факторы, которые могли повлиять на иммуногенность **Эпрекса[®]**

- Образование мицелл, связанных с Эритропоэтином (Hermeling и др., 2003)
- Капли силикона в предварительно заполненных шприцах
- Продукты выщелачивания из резиновых пробок
- Неправильное обращение

Регулирование после истечения срока патентной защиты

- Для небольших молекул применима схема генериков: фармацевтическая эквивалентность плюс биоэквивалентность равняется терапевтической эквивалентности
- Биопрепараты: процедура регистрации биосимиляров

Определения

ИДЕНТИЧНЫЙ

- Характеристики препарата **такие же**, как у препарата сравнения (со сложными препаратами возникают трудности)

ПОДОБНЫЙ

- Характеристики препарата **достаточно сходны** для установления такой же безопасности и эффективности, как и у препарата сравнения

Источник: S. Koszowski (2005) FDA/DIA Scientific Workshop on Follow-on Protein Pharmaceuticals

Определение биосимиляров ЕМЕА

- Биосимиляр – это такой лекарственный препарат, который подобен уже зарегистрированному эталонному биологическому лекарственному препарату (“оригинальному биологическому лекарственному препарату”). Активное вещество биосимиляра сходно с активным веществом биологического эталонного препарата.
- Биосимиляры и эталонные биологические продукты используются обычно в тех же дозах для лечения тех же болезней. Поскольку биосимиляр и оригинальный биологический продукт сходны, но не идентичны, решение о лечении пациента оригинальным или биосимиляром должно приниматься квалифицированным врачом-профессионалом.
- Наименование, внешний вид и упаковка биосимиляра отличаются от наименования, внешнего вида и упаковки эталонного (оригинального биологического препарата)

Указания ЕМЕА: Доклиническая и клиническая разработка

- Для того, чтобы продемонстрировать сходство между биосимиляром и оригинальным продуктом, необходимо следовать нижеперечисленным принципам разработки:
- Доклиническая разработка
 - Подтвердить режим дозирования посредством адекватного фармакокинетического исследования
 - Подтвердить фармакодинамические характеристики и профиль безопасности посредством адекватной токсикологической программы
- Клиническая разработка
 - Подтвердить клиническую сравнительную фармакокинетику, безопасность и эффективность в ходе выполнения клинической программы

Ситуация в ЕС в 2010 г.



- ЕС: единственный регион, где существует всеобъемлющая система регулирования биосимиляров
- Биосимиляры оцениваются ЕМЕА

- Два ГР утверждены (Омнитроп®, Вальтропин®): выпуск начат в Германии, Австрии
- Один интерферон отклонен (Альфеон)
- Три инсулина отозваны
- Два эритропоэтина утверждены
- Два КСФ утверждены

Нерешенные вопросы

- Насколько подобными должны быть биосимилляры?
- Наименования
- Маркировка
- Взаимозаменяемость/Замещение
- Постмаркетинговые наблюдения
 - Исходные (сравнительные) данные?
 - Отсутствие стандартизации

Позиция ЕМЕА по отношению к автоматическому замещению

“Так как биосимиляры и оригинальные биологические продукты являются подобными, но не идентичными, решение о лечении пациента оригинальным препаратом или биосимиляром должно приниматься на основании заключения квалифицированного врача.”

Французский парламент принимает новый закон

- 6 февраля 2007 г.: Французский парламент принял новый закон по «лекарственным препаратам для человека»
- Этот закон признает уникальность биосимиляров и **не разрешает автоматическое замещение биологических лекарственных препаратов на уровне аптек без согласия лечащего врача**
- Врачи должны быть в состоянии проводить мониторинг своих пациентов на предмет нежелательных реакций, следовательно, очень важно, чтобы они продолжали контролировать лечение

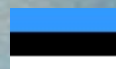
Политика замещения биосимилярами

? Отсутствие четкой позиции в отношении замены биосимилярами?

Замещение возможно



КИПР



ЭСТОНΙΑ



ИРЛАНДИЯ



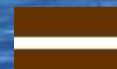
ПОЛЬША



МАЛЬТА



ПОРТУГАЛИЯ



ЛАТВИЯ



СЛОВЕНИЯ



ЛИТВА

Рекомендуется выписывать рецепт на биосимиляр только с указанием его торговой марки



ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

Возможность замещения оценивается в зависимости от конкретного случая



НИДЕРЛАНДЫ



НОРВЕГИЯ

Замещение биопрепаратов генериками не допускается или рецепт выписывается только с указанием торгового наименования

Предусмотрен официальный перечень допустимых к замещению лекарств, в который не входят биотехнологические препараты и биосимиляры



ДАНИЯ



СЛОВАКИЯ



ГЕРМАНИЯ



ФИНЛЯНДИЯ



ВЕНГРИЯ

Регуляторная обстановка



ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА АВСТРИЯ



ГРЕЦИЯ



БОЛГАРИЯ

Официальная позиция состоит в неодобрительном отношении к замещению препаратов аналогами



ИТАЛИЯ



ШВЕЦИЯ



БЕЛЬГИЯ

В законодательстве предусмотрено положение, запрещающее замещение биологических препаратов биосимилярами



ИСПАНИЯ



ФРАНЦИЯ

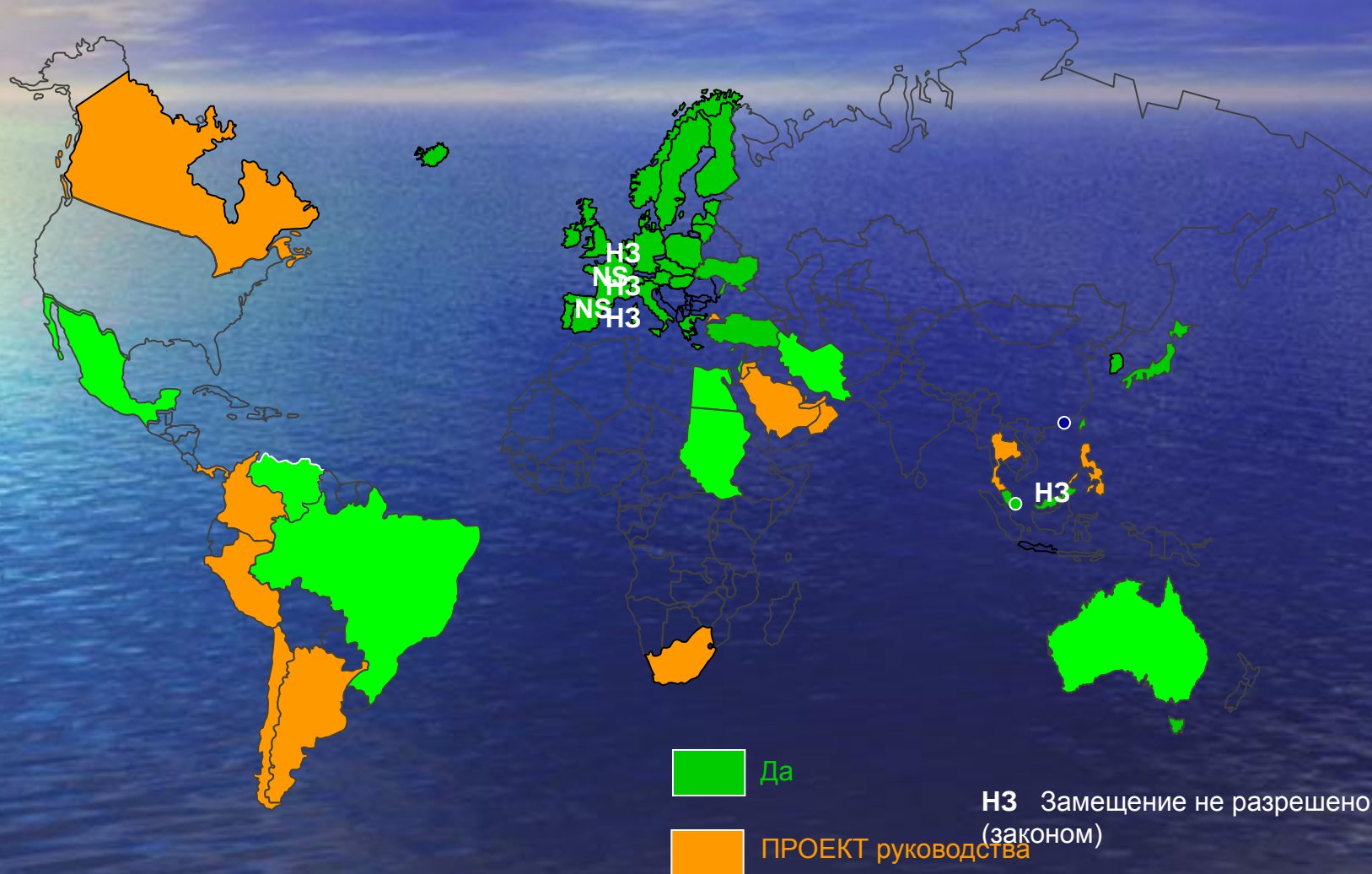
Замещение биосимилярами

Возможно

Невозможно

Нормативно-правовая база по биосимилярам в разных странах мира

Обновление
Июнь 09



Биопрепараты в повседневной практике

- Каждый препарат имеет отличия
- Если пациенту помогает лечение, не меняйте препарат
- Если возникает необходимость заменить, проводите тщательный мониторинг
- Не соглашайтесь на замещение
- Ведите учетные записи препаратов, принимаемых пациентом, если возможно, на уровне серий
- Только лечащий врач может гарантировать безопасное использование биологических препаратов

Обсуждение

- Только клинические испытания покажут эффективность и безопасность терапевтических белков
- Качество и безопасность многих белковых препаратов сомнительны
- Только строгая система регулирования защитит пациентов