Клинические исследования оригинальных и воспроизведенных биопрепаратов

М. Самсонов, Д. Колода, Г. Коноплева
ЗАО «Р-Фарм»
Медицинский департамент

Семинар «Доклинические и клинические аспекты разработки инновационных лекарственных средств» Москва, 2015 год

Основные вопросы

- ✓ Введение
- ✓ Биологические, Биоподобные (воспроизведенные, биоаналоги) лекарственные препараты
- ✓ Биоподобные лекарственные препараты, особенности
- ✓ Опыт Р-Фарм

Биологические лекарственные препараты

- **Биологическое лекарственное средство, (EMA)** – это биологические лекарственные средства, произведенные путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, метода гибридизации и моноклональных антител, а также генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства.

- **Биологические лекарственные препараты (N 429-ФЗ)** - лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов.

- ✓ иммунобиологические лекарственные препараты,
- ✓ лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови),
- ✓ биотехнологические лекарственные препараты
- ✓ генотерапевтические лекарственные препараты

Биологические препараты

1953	1970s	1975	1980s	1990s	today
J. Watson & F. Crick DNA Structure	P. Berg W. Gilbert F. Sanger Gene Technology	G. Koehler & C. Milstein Monoclonal Antibodies	Biogen Amgen Genzyme Genetic Institute others… „First wave“ of recombinant biotech drugs e.g. ➢ Insulin ➢ hgH ➢ Epo ➢ IFNs	Pfizer Roche Merck & Co Novartis Abbott AstraZeneca others… 140 biologics 20 MoAbs e.g. ➢ Rituximab ➢ Trastuzumab ➢ Etanercept ➢ Bevacicumab ➢ Adalimumab	➢ Biosimilars ➢ Stem Cells ➢ Gene Therapy ➢ Tumor Vaccine ➢ Tissue Eng.

Биологические препараты, биоаналоги

- Первые биологические лекарственные средства начали использоваться в клинической медицине в 80-х гг.
- Роль биологических лекарственных средств возрастает в лечении тяжелых заболеваний, включая рак, заболевания крови, аутоиммунные заболевания
- В настоящее время в разработке более 400 биологических препаратов
- Объем продаж биологических лекарственных средств увеличивается с каждым годом.
- Динамика рынка, истечение срока патентной защиты на многие инновационные биологические препараты (2019г – до 80%) способствуют появлению новых препаратов, в том числе за счет внедрения биоаналогов

Биологический лекарственный препарат vs. Низкомолекулярный лекарственный препарат

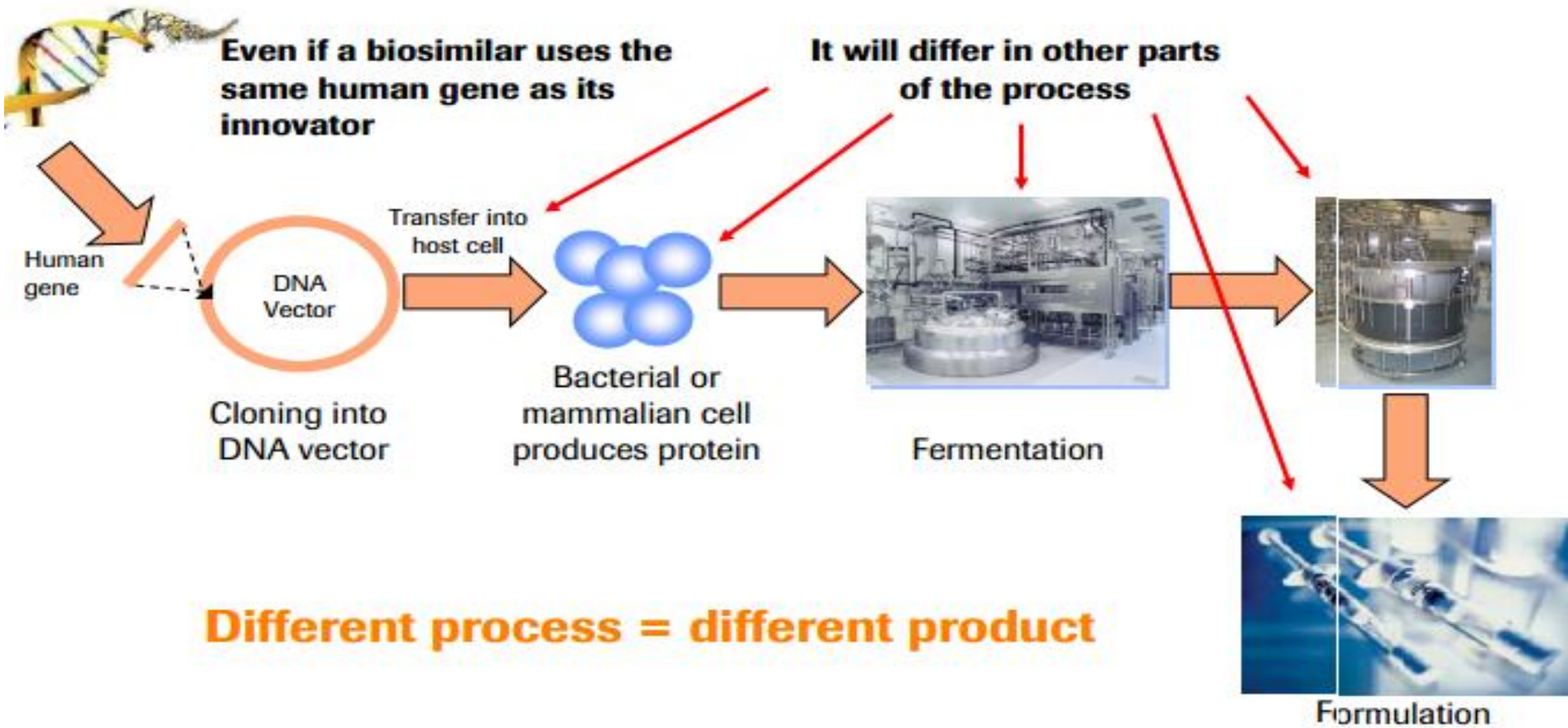
Параметр	Биопрепарат	Низкомолекулярный препарат
Структура	Сложная	Простая
Активная субстанция	Сложное сочетание гетерогенных белков и примесей	Хорошо характеризуемая
Производство	• Биосинтез • Уникально, чувствительно к незначительным изменениям	• Химический синтез • Легко воспроизводимый процесс
Иммуногенность	Высокая.	Низкая
Стабильность	Низкая	Высокая

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат

- **Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)** - биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения **(N 429-ФЗ)**

- **Референтный лекарственный препарат** - лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона N 61-ФЗ, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата **(N 429-ФЗ)**

Производство биологических лекарственных препаратов

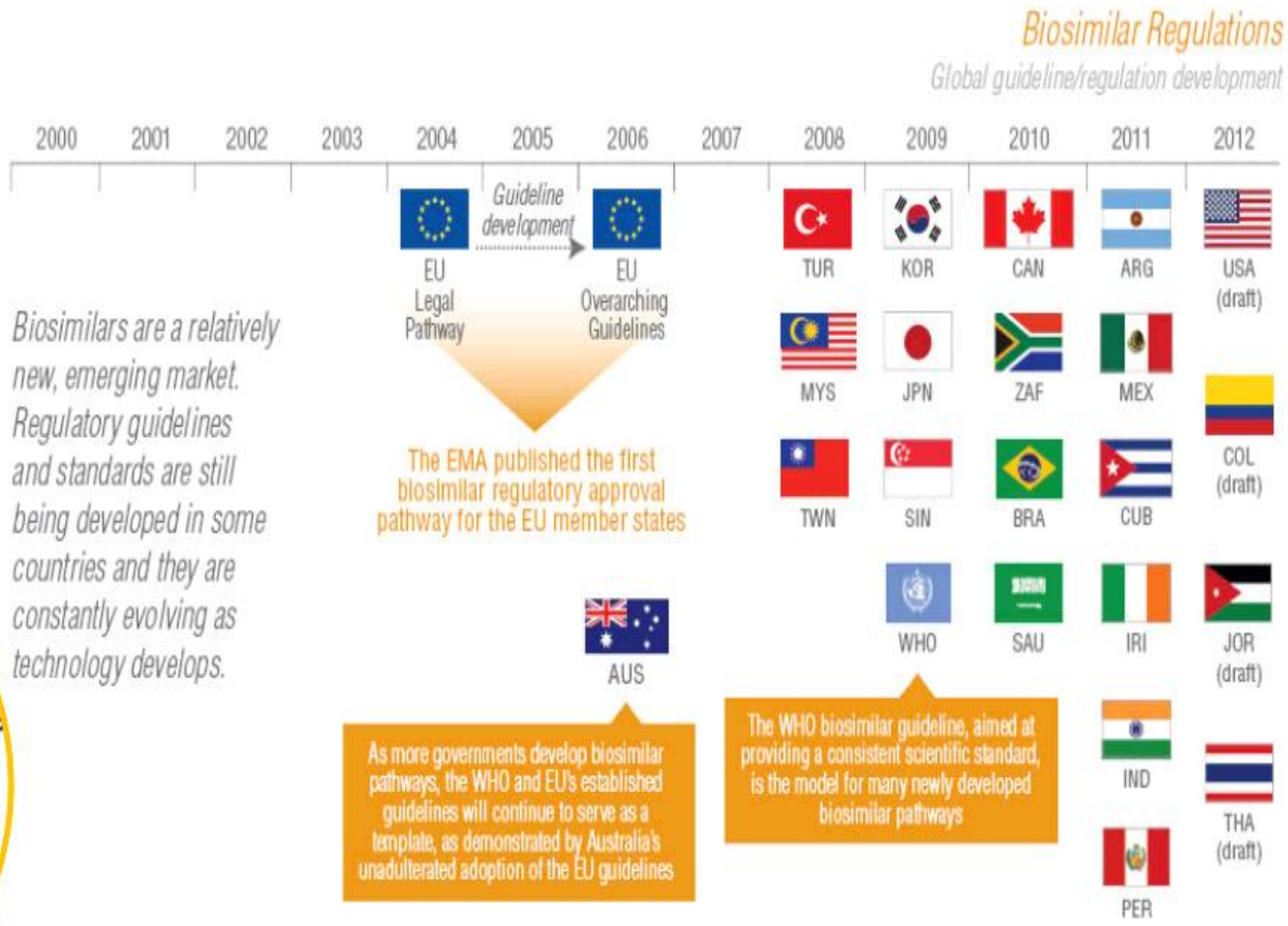


Биоподобный лекарственный препарат, Различия в формулировке – одно значение

European Medicines Agency: Similar biological medicinal product
U.S. Food and Drug Administration: Biological product/Biosimilar
World Health Organization: Similar biological product (SBP)/Reference Biological Product (RBP)
Общая концепция: доказательство сопоставимости к референтному препарату Качество (аналитика, физико-химические свойства, производство) Доклинические данные (фармакокинетика, фармакодинамика) Клинические данные (безопасность, эффективность, иммуногенность) Фармаконадзор и управление рисками

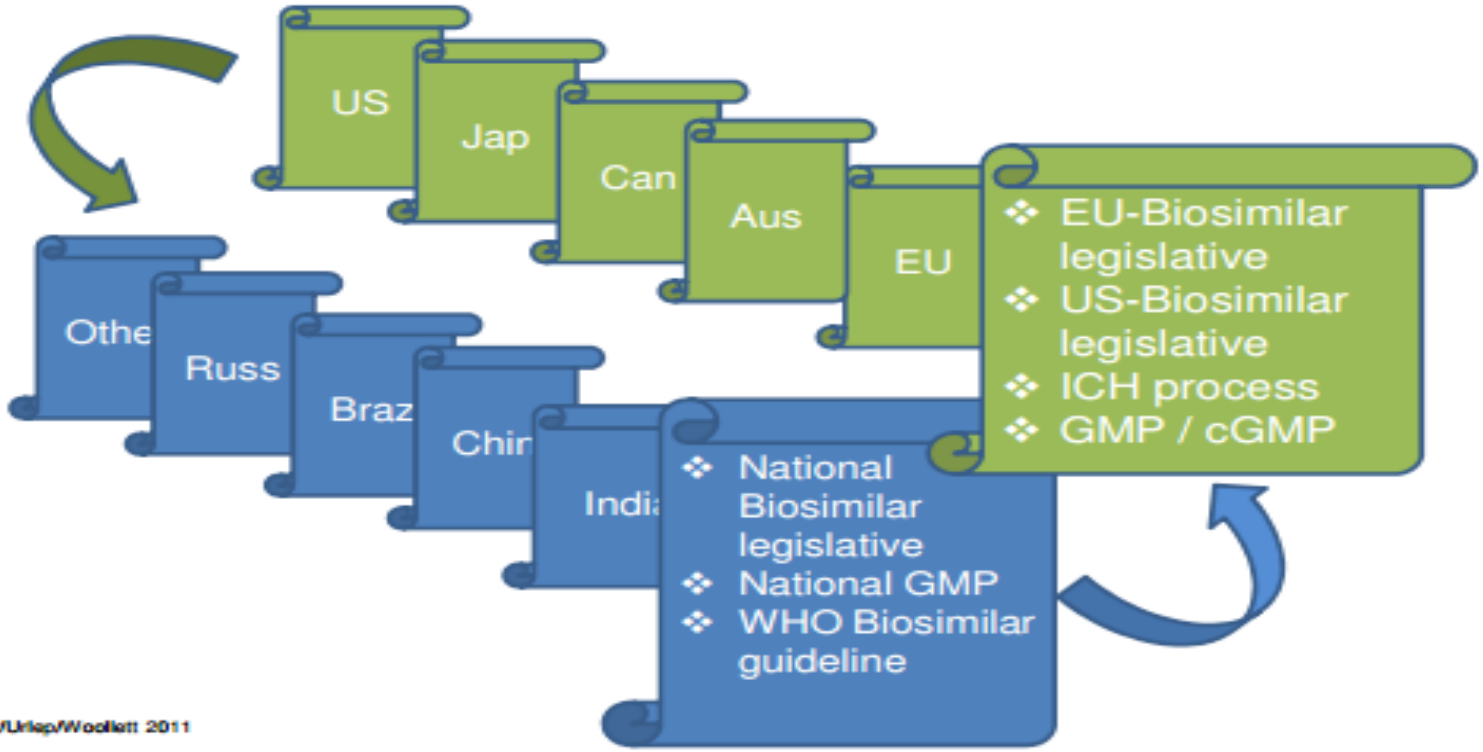
Биоподобные лекарственные препараты
Регулирующие документы

2014
EMA revised guideline on Biosimilars containing recombinant proteins as active substance



Различия в международных регуляциях оборота биоаналогов, гармонизация

Towards a global biosimilar market ?



Brockmeyer/Urlep/Woollett 2011

Регулирующие документы

- ФЗ 429 «О внесении изменений в Федеральный закон "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" , декабрь 2014 года
- ФЗ "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" , март 2010 года

- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств МЗ ФГБУ НЦЭСМП, 2012 года
- Руководство по экспертизе лекарственных средств МЗ ФГБУ НЦЭСМП, 2014 года

Биопрепарат vs. Низкомолекулярный препарат

Биопрепарат

Биотехно-логические аналоги

Производство уникально

Референтный препарат и биоаналог могут различаться

-биологической активности,

-эффективности

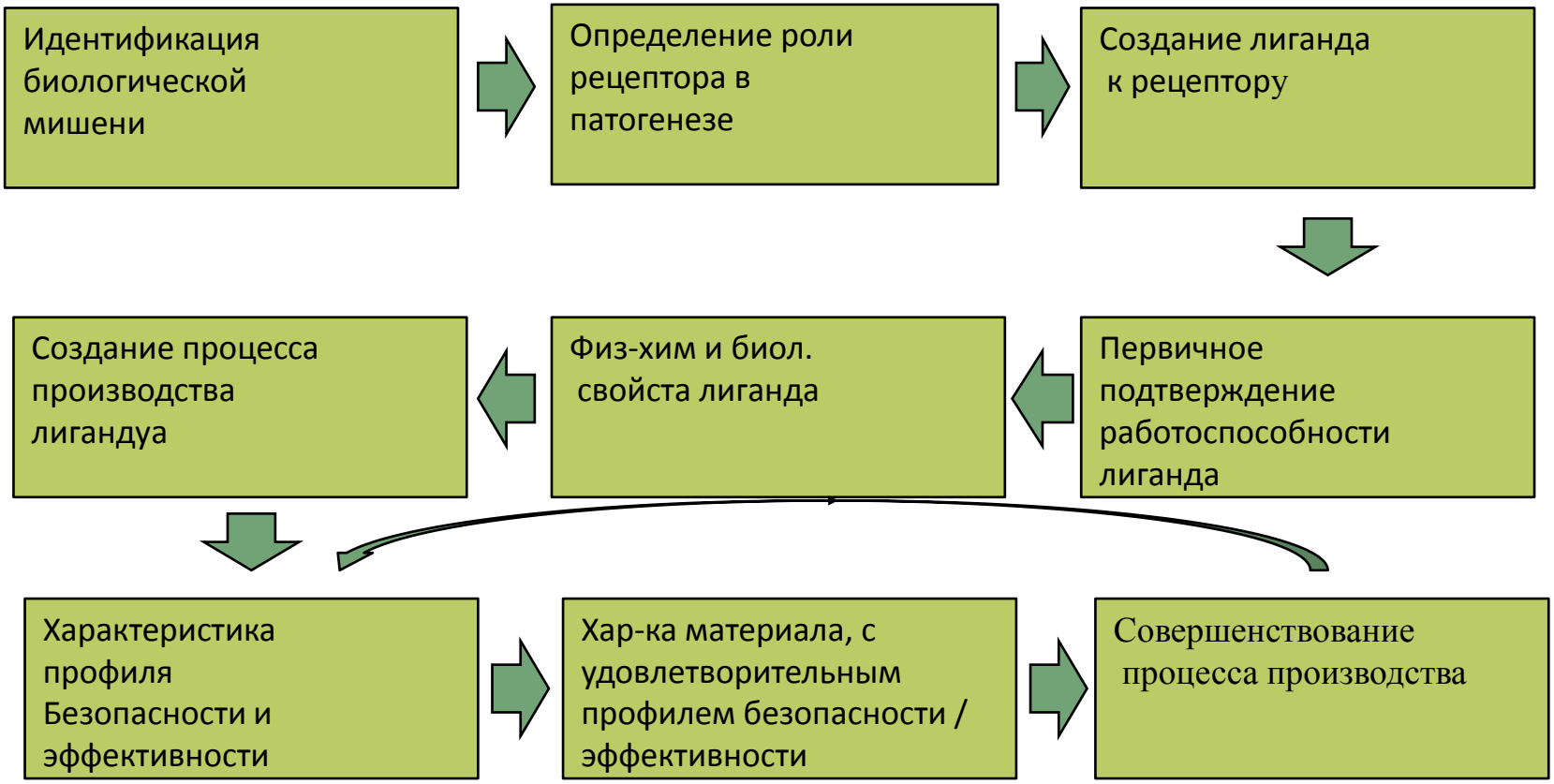
-иммуногенности

Низкомоле-кулярный препарат

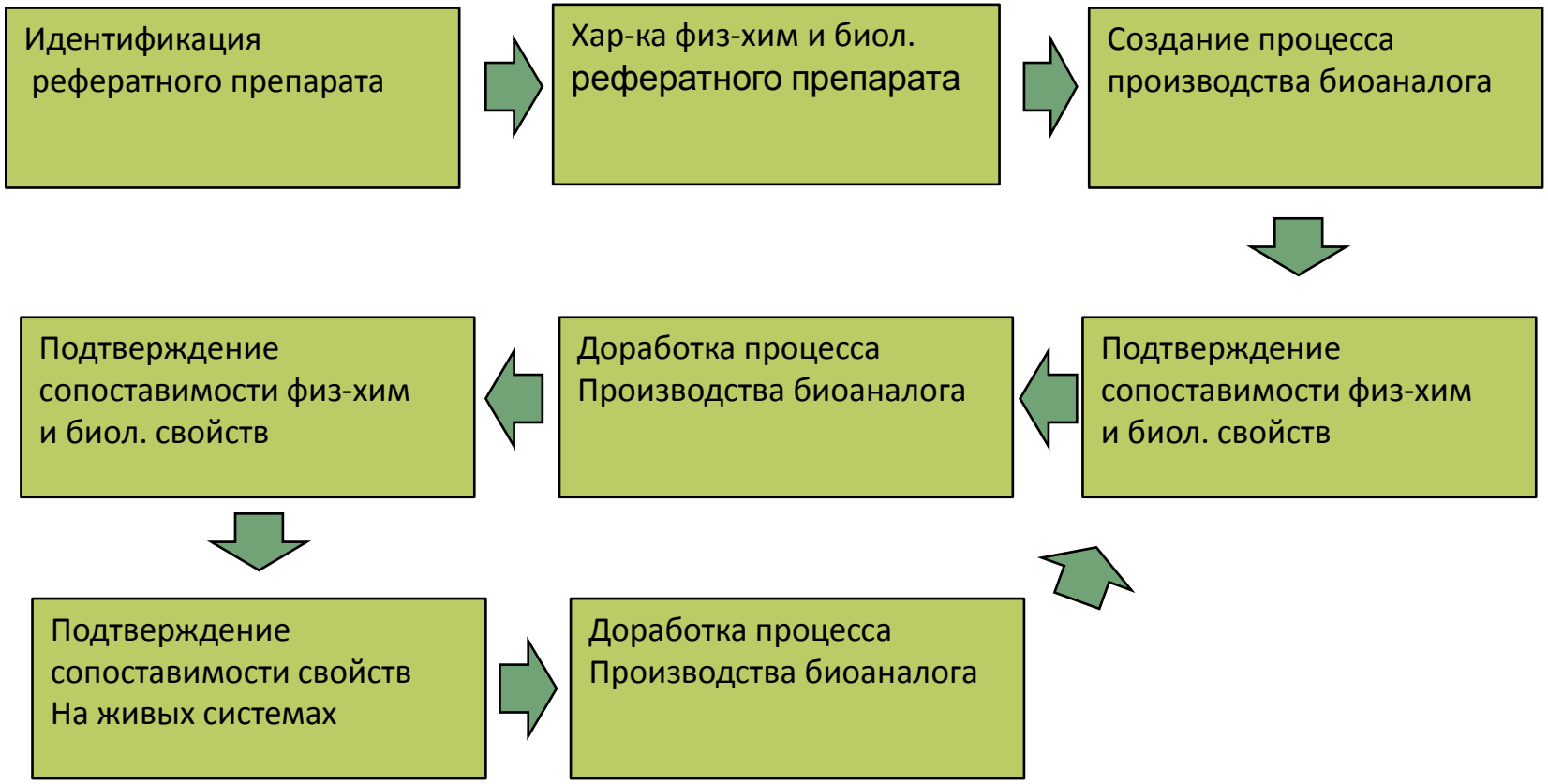
Дженерик

Точная химическая и терапевтическая копия препарата с низкой молекулярной массой, срок действия патента которого истек

Общая схема разработки референтного биологического лекарственного препарата



Общая схема разработки биоподобного лекарственного препарата



Общие требования к проведению исследований биоподобных препаратов

- Полные СМС данные + сравнительные исследования
- Сравнительные данные (по отношению к референтному препарату и к процессу производства
- Характеристика физико-химических свойств
- Биологическая активность
- Чистота и примеси

Клинические исследования: биоподобные лекарственные препараты

Преимущества для пациентов

Иммуногенность

Терапевтический эффект

Фармакокинетика

Безопасность

Фармакодинамика

Эффективность

Профиль безопасности

Клинические Исследования биоподобных препаратов

- **Доказать схожесть с оригиналом по критериям**:
  - ✓ качество,
  - ✓ безопасность,
  - ✓ эффективность
- **Учитывается**:
  - ✓ фармакотерапевтическая группа,
  - ✓ изменения в препарате по сравнению с оригинальным, наблюдаемые или потенциальные различия между препаратами,
  - ✓ клинический опыт применения
- **Допускаются:**
  - ✓ небольшие изменения в молекуле,
  - ✓ структуре препарата

План исследований, критерии эффективности индивидуальные для каждой группы препаратов

Для сравнения выбирается 1 «референтный» препарат

Исследования новых биоаналогов (EMA)

(1) доклинические тесты:

• in vitro - связывание с рецептором; пролиферация клеток;

• in vivo - исследование активности на биологических моделях **(оценка орган-специфических параметров, токсикологические наблюдения)**

(2) токсикологические тесты:

• токсикологическое исследование с применением многократных доз (на животных соответствующего вида);

(3) клинические тесты:

• сравнительная фармакокинетика;

• сравнительная фармакодинамика с использованием соответствующих клинических показателей (в случае эритропоэтинов – подсчет ретикулоцитов);

• сравнительное двойное слепое исследование эффективности (6-12 мес.);

• сравнительное исследование иммуногенной безопасности (6-12 мес.);

(4) план фармакологического контроля (RMP) – дальнейший контроль безопасности применения биоаналога после получения регистрации.

Взаимозаменяемость биологических препаратов

- **U.S. FDA** – при соблюдении следующих критериев:
- Доказательство биоподобности к референтному препарату
- Прогнозирование тех же результатов лечения у всех пациентов, что и при назначении референтного препарата
- Перевод на биоподобный препарат не повлечет риски с точки зрения безопасности и эффективности
- **EMA** – во многих странах запрещено.
- **WHO** – Стандарты взаимозаменяемости для биологических лекарственные средств – отсутствуют. Решение местными регуляторными

Компания «Р-Фарм»
Общие сведения

Сфера деятельности -разработка, исследовании, производство, продвижение оптовые продажи лекарственных средств, преимущественно для стационарной специализированной медицинской помощи

40 филиалов и представительств

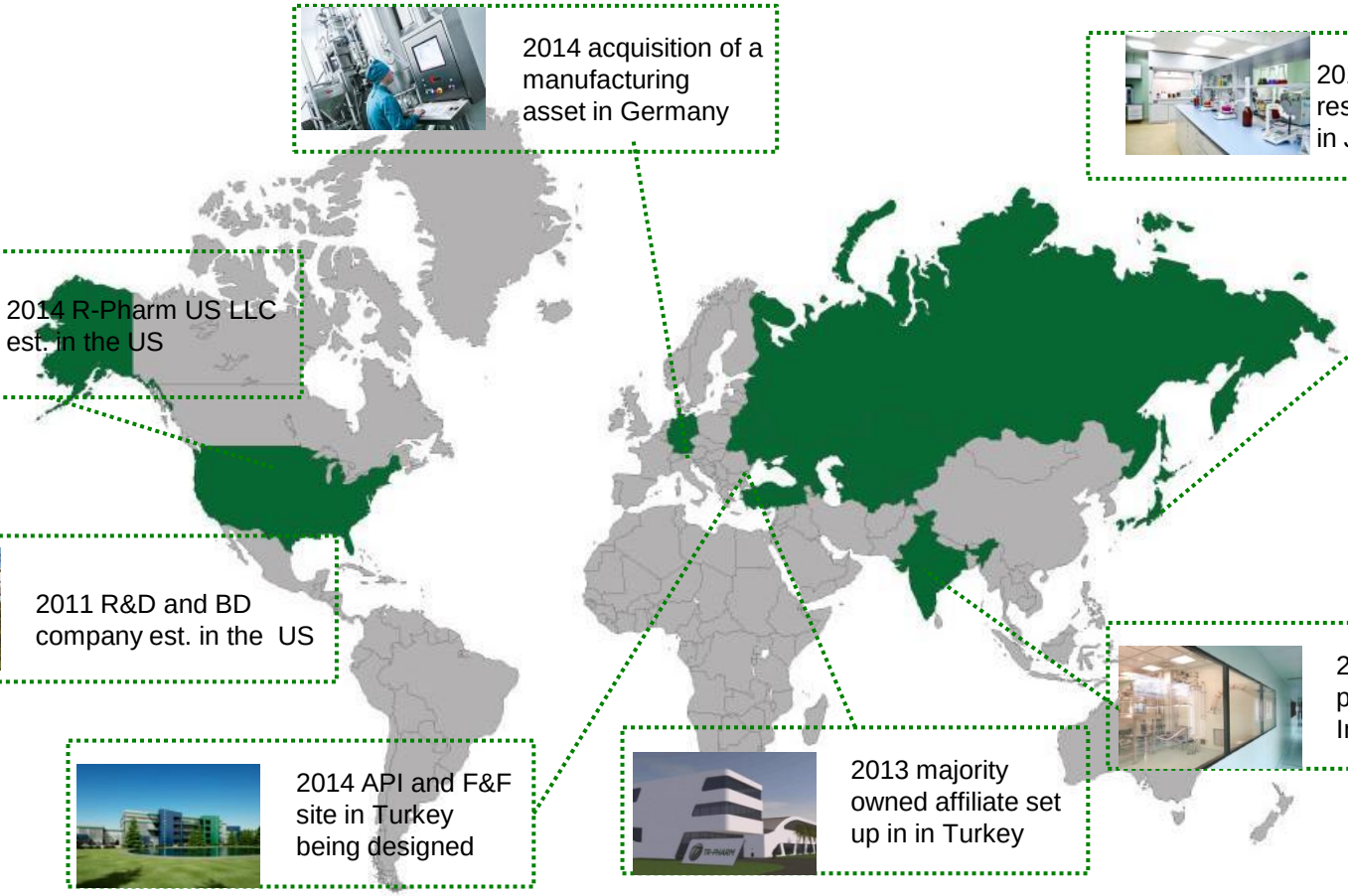
3200 сотрудников

210 ведущих менеджеров

92 города

Оборот в 2013 - 1.9 мил дол

Р-Фарм – общие сведения



2014 acquisition of a manufacturing asset in Germany

2013 launch of research collaboration in Japan

2014 R-Pharm US LLC est. in the US

2011 R&D and BD company est. in the US

2010 R&D partnership in India established

2014 API and F&F site in Turkey being designed

2013 majority owned affiliate set up in in Turkey

R-pharm with local activities

Партнерство

Production projects

Abbott – A Promise for Life
astellas – Leading Light for Life
Boehringer Ingelheim
Kowa
Bristol-Myers Squibb
Lilly
MERCK
Roche
Theravance
BORYUNG pharm
ucb – Inspired by patients. Driven by science.

Promotion projects

Bristol-Myers Squibb
GRIFOLS
meiji
MERCK
ucb – Inspired by patients. Driven by science.
NOVARTIS
Roche
BORYUNG pharm

Development projects

AMGEN®
MERCK
Theravance
ucb – Inspired by patients. Driven by science.
BORYUNG pharm
TaiGen Biotechnology
Lilly
SCYNEXIS®
PAION

Производственные проекты компании Р-Фарм

Операционное партнерство

GCP консультант

Биостатистики

Клинические консультанты

Регуляторные консультанты

Научное партнерство

Онкология

Вирусология

Микробиология

Иммунология

Академическое партнерство

Институт антимикробной химиотерапии

НИИ ревматологии

Ярославская медицинская академия

Сибирский медицинский университет

Институт Каролинска

Разработка и изучение новых лекарственных препаратов в Р-Фарм:

- Полный цикл создания и разработки внутри компании биологических препаратов и биоаналогов
- Разработка (команда США) - 10 молекул на различных стадиях раннего развития (до исследования на животных)
- Изучение (Россия) –доклиническая и клиническая стадии развития
- Уникальное партнерство в России и зарубежом:
  - Академическое (новые молекулы и доклинические работы)
  - Клинические центры (объемный поток пациентов, наличие юнитов для проведения I фазы клинических исследований
  - Привлечение лучших талантов в медицине/науке и промышленности, создание эффективной организационной структуры, создание и поддержание сильных партнерств в области разработки и исследований
  - Научный консультативный совет (признанные на местном и глобальном уровне экспертов
- Уникальная, опытная и профессиональная R&D команда!

Опыт разработки биологических препаратов

- Использование опыта других стран
- Регуляторные требования EMA, FDA, МЗ РФ
- Использование российских и зарубежных центров/CRO для доклинических и клинических исследований
- Привлечение российских, зарубежных научных консультантов и регуляторных экспертов
- Сотрудничество и институтом Системной Биологии и Использование популяционного моделирования в анализе результатов клинических исследований а также для оценка эффективной и безопасной дозы в планируемых исследованиях

Основные терапевтические области и направления

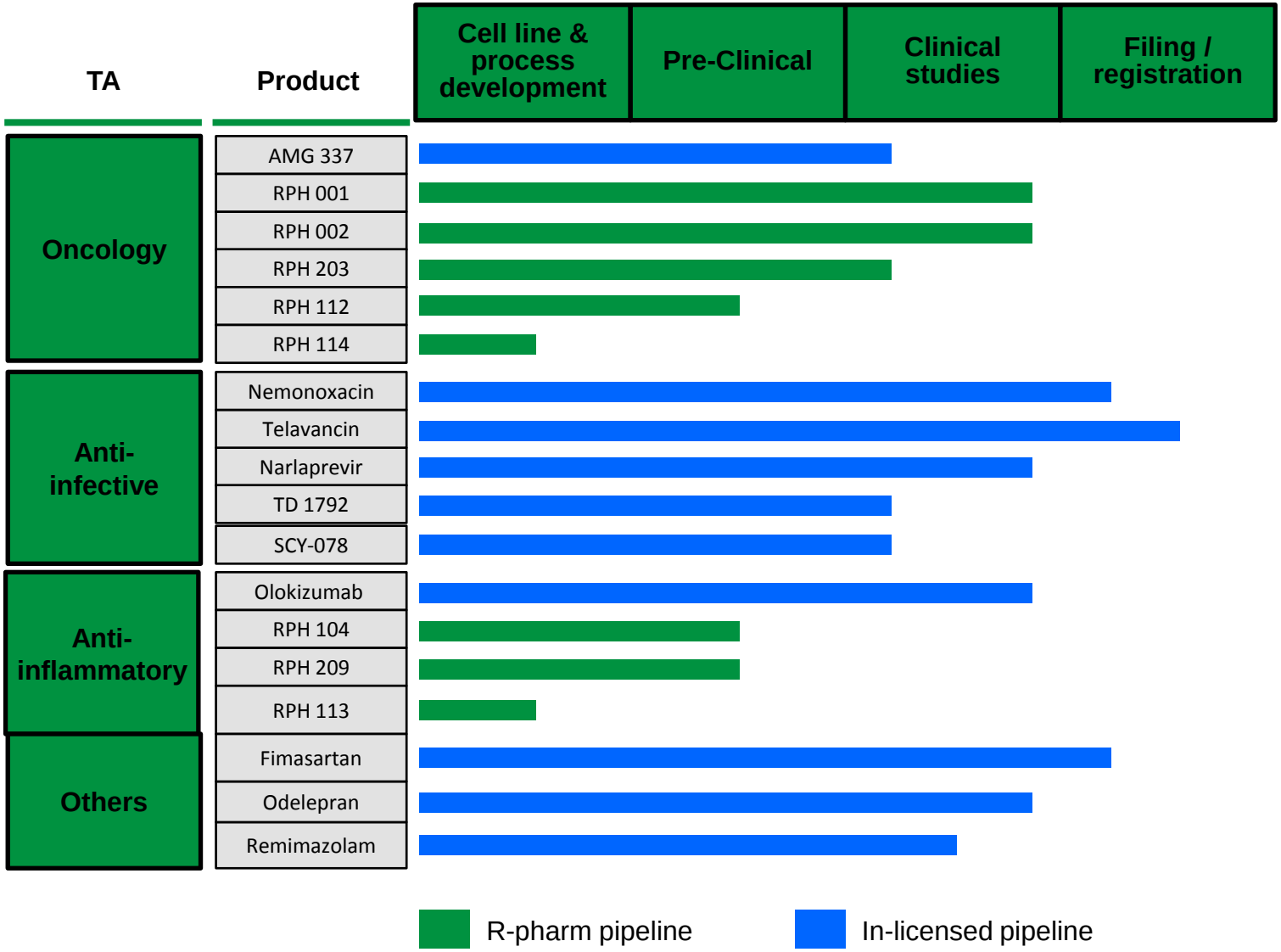
Четыре ключевые терапевтические области:

- Антибактериальная терапия (антибиотики)
- Аутоиммунные заболевания (включая рассеянный склероз, ревматологию, трансплантологию)
- Онкология (солидные и несолидные опухоли)
- Вирусология (ВИЧ, гепатиты В и С)

Основные направления деятельности:

- Биопрепараты и биоаналоги
- Малые молекулы (оригинальные препараты, генерики)
- Диагностика

Р-Фарм
Разработка лекарственных препаратов, включая биологические



Р-Фарм
Разработка лекарственных препаратов, включая биологические

Продукт	Описание
Olokizumab	• Лицензионный препарат, Anti-IL-6 MAB для лечения ревматоидного артрита • Планируется Международные исследования Фаза II, Фаза III
RPH-203	• Osteoprotegrin-IgG1(Fc) fusion белок – RANKL ингибитор • Закончено исследование Фаза I, планируется проведение исследования Фаза II
RPH-104	• Рекомбинантный гетеродимерный белок-ингибитор IL-1β/IL-1F2 • Программа доклинических исследований. • Планируется Фаза I исследования
RPH-001 **RPH-002**	• Биоподобные препараты, MABs • Набор пациентов в исследованиях завершен • Планируется проведение сравнительных исследований

Доклинические исследования биоподобных лекарственных препаратов

Биоаналоги Mab

In vitro (не менее 3-х серий биоаналога и оригинатора)

- Способность связываться с мишенью
- Способность связываться с Fc-гамма рецепторами (FCYRI, FCYRII и FCYRIII), неонатальным Fc-рецептором (FcRn) и комплементом (C1q).
- Fab-зависимые функции (например, нейтрализация растворимого лиганда или активация/блокада рецептора, способность индуцировать апоптоз)
- Fc-зависимые функции (например, антитело- и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность)

In vivo

- Сравнительные исследования токсичности и фармакокинетики с использованием релевантных видов

Биоаналоги инсулинов

In vitro

- Связывание с рецептором инсулина
- Оценка кинетики связывания с человеческим рецептором ИФР-1 (Insulin-like growth factor 1)
- Аутофосфорилирование рецептора, метаболическая активность и митогенная активность.

In vivo

- Сравнительные исследования токсичности и эффективности (согласно Фармакопее)

Клинические исследования

- Использование результатов доклинических исследований в разработке дизайна исследований
- Сравнительная фармакокинетика
- Сравнительная фармакодинамика с использованием соответствующих клинических показателей
- Терапевтическая эквивалентность - сравнительное исследование эффективности, безопасности, в том числе иммуногенности

Пути решения и развития

- Развитие отраслевых площадок (доклинические исследования, научные исследовательские центры, центры I фазы, производственные площадки)
- Привлечение квалифицированных ресурсов (в т.ч. международных консультантов, специалистов из смежных областей)
- Повышение доверия к российским исследованиям и документам на общем репутационном уровне – улучшение качества экспертизы
- Более тесное взаимодействие с регуляторными/правительственным органами

Спасибо за внимание!