



РЕГУЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ - МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И РОССИЙСКАЯ ПРАКТИКА

Юлова Т.В.

Старший менеджер по биологическим и регуляторным вопросам,
Ассоциация международных фармацевтических производителей
(AIPM)

26 МАЯ, 2016, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

К биологическим лекарственным препаратам относятся:

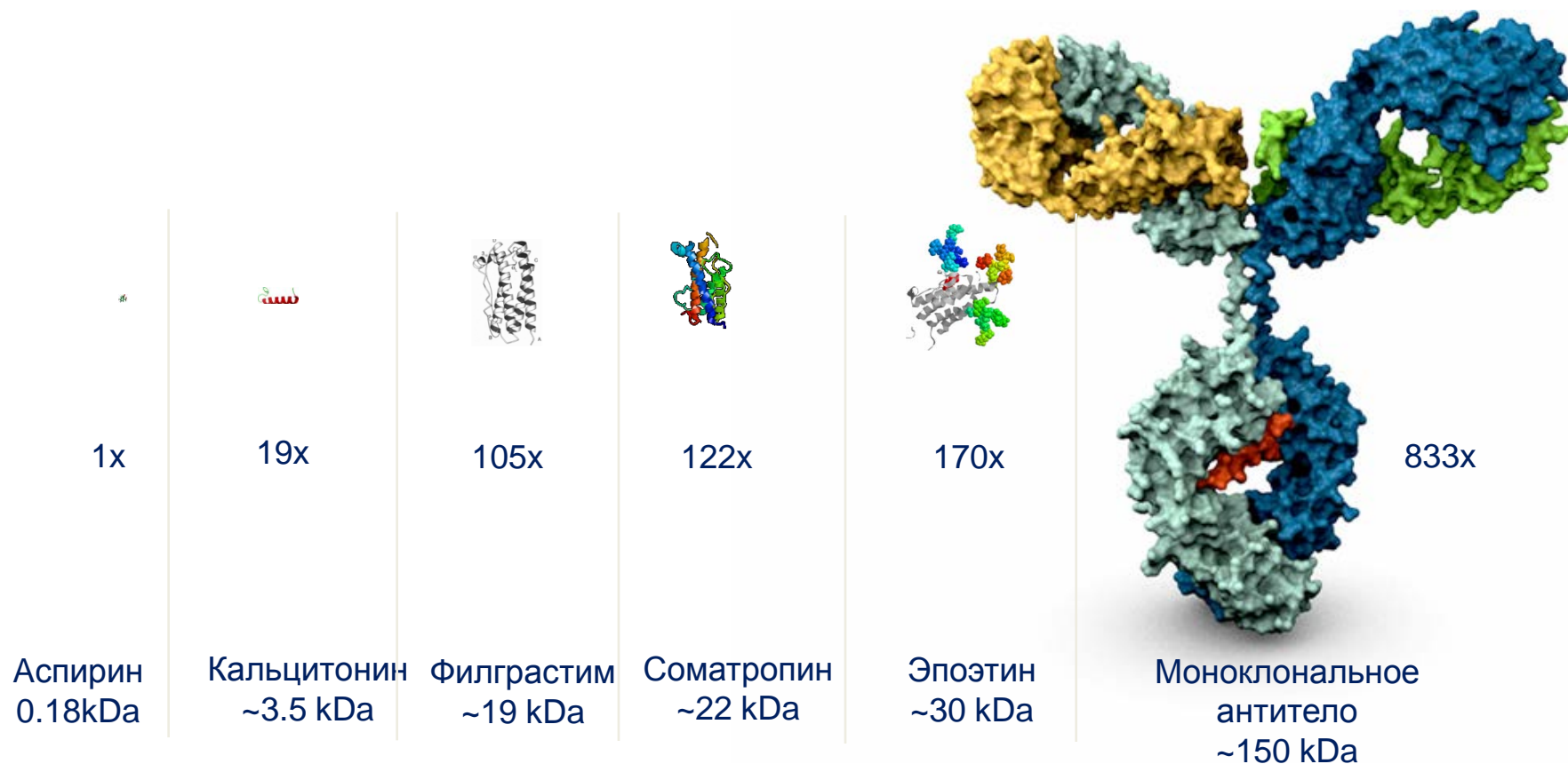
- иммунобиологические лекарственные препараты;
- лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы крови человека и животных;
- лекарственные средства, производимые путем биотехнологических процессов:
 - ✓ ДНК-рекомбинантной технологии;
 - ✓ контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков в прокариотах и эукариотах,
 - ✓ методов с использованием гибридом и моноклональных антител;
- генотерапевтические лекарственные препараты;
- соматотерапевтические лекарственные препараты.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Молекулярная сложность биологических препаратов





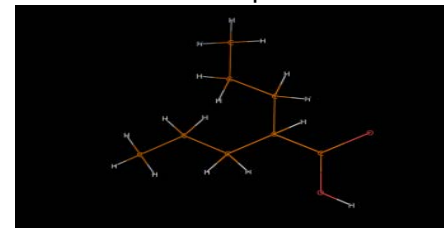
Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

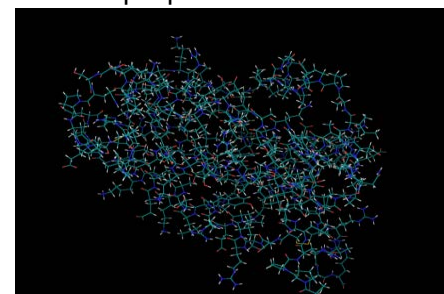
Отличия биологических препаратов от препаратов химического синтеза

1. Большой молекулярный вес
2. Сложность пространственной структуры белка:
 - Четвертичная структура
 - Определенное соотношение изоформ
 - Высокая гетерогенность
 - Степень гликозилирования
3. Нестабильность молекулы
4. Уникальность конкретных клеточных линий при производстве (условия их роста, этапы и процедуры тестирования продукта на соответствие установленным показателям).
Данные характеристики уникальны для каждого препарата конкретного производителя.
5. Высокая чувствительность к условиям хранения, термолабильность

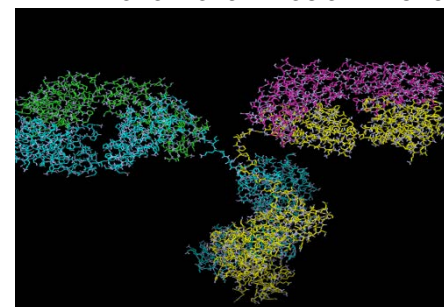
Вальпроевая к-та



Эритропоэтин



Моноклональное антитело

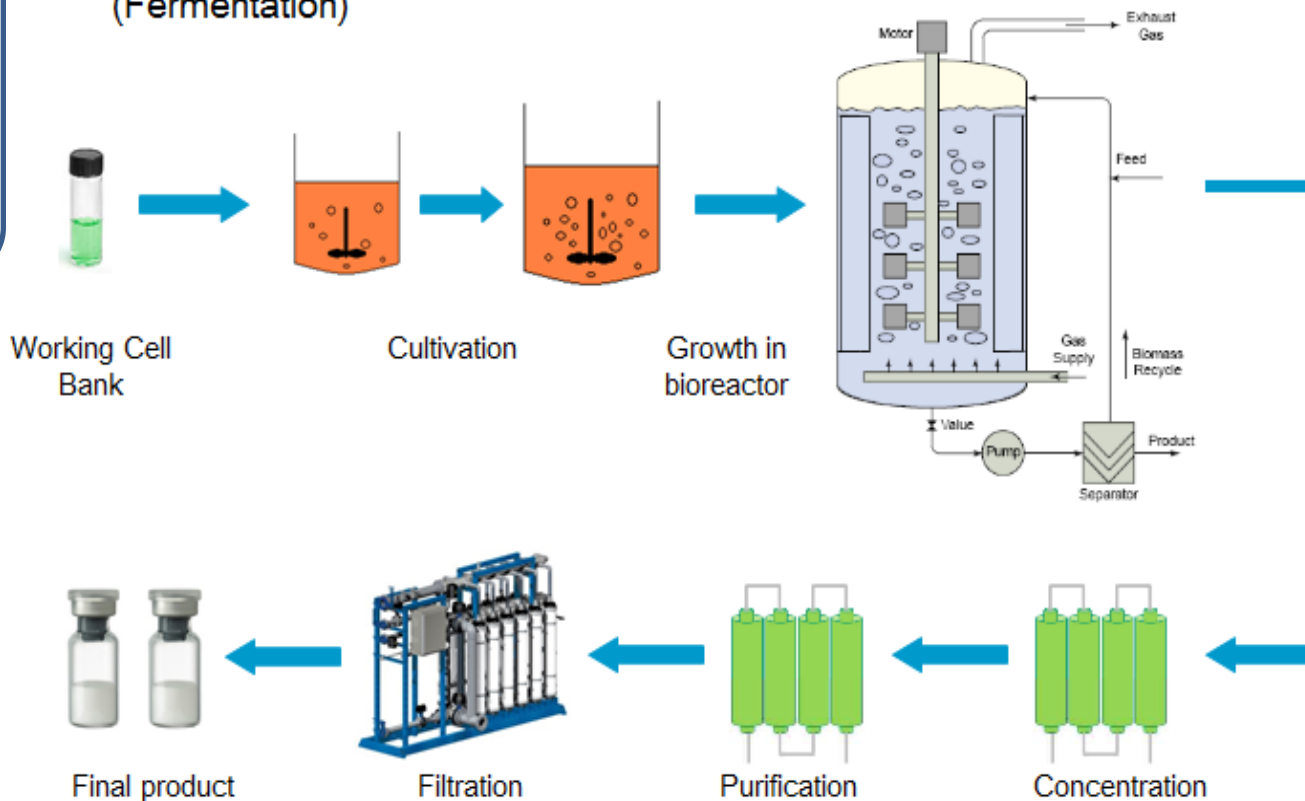


6. Высокий потенциал иммуногенности



Upstream process

(Fermentation)



Downstream process



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Особенности производства биопрепаратов

1. Уникальная линия клеток из разных живых систем от E.coli и дрожжей до трансгенных животных и растений.
2. Посттрансляционные модификации.
3. Белок легко подвержен чужеродной контаминации.
4. Минимальные отклонения в процессе производства вызывают большие изменения в характеристиках препарата.
5. Риск развития иммуногенности ассоциирован с особенностями препарата (структура белка, п/т модификации, агрегаты, примеси).
6. Необходимость проведения исследований сопоставимости после изменений производственного процесса.
7. Значительная индивидуальная вариабельность эффектов.
8. Различные показатели безопасности при применении по разным показаниям.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Определения

Европейский Союз

«биоподобный
лекарственный препарат
(биосимиляр)» – биологический
лекарственный препарат, который
содержит версию действующего
вещества зарегистрированного
биологического оригинального
(референтного) препарата и для
которого продемонстрировано
сходство (подобие) на основе
сравнительных исследований с
оригинальным лекарственным
препаратом по показателям
качества, биологической
активности, эффективности
и безопасности;

Российская Федерация (ФЗ-61 от 22.12.14)

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;



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Концепция «биоподобия» – научно обоснованные принципы допуска биопрепаратов на рынок



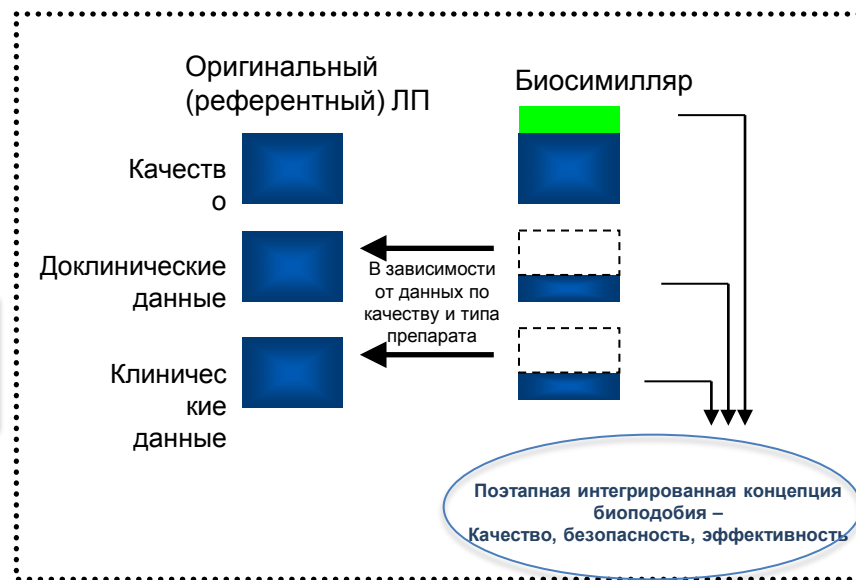
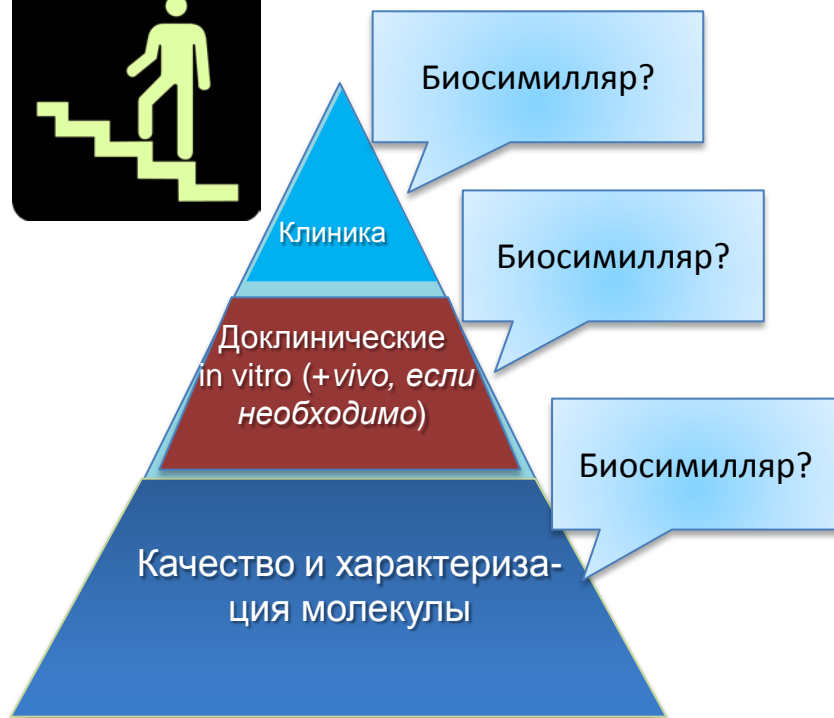


Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Основной принцип – этапность последовательности доказательств при разработке и регистрации

1. Оценка физико-химических и биологических параметров и показателей качества биосимиляра и оригинального препарата.
2. Доклинические сравнительные исследования *in vitro* и *in vivo* (в зависимости от препарата).
3. Исследования фармакокинетических и фармакодинамических (в случае необходимости) параметров у людей.
4. Исследования терапевтической эффективности и безопасности.
 - Экстраполирование результатов КИ на другие показания ограничено.
 - Для ЛП с длительным сроком применения требуются отдаленные результаты изучения иммуногенности (в течении 1 года)
5. Обязательный план управления рисками при фармаконадзоре (более существенный объем действий, мониторинг иммуногенности, мониторинг случаев замены и переключения препаратов в пострегистрационном периоде).





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Экстраполяция показаний Ключевые факторы

Экстраполяция показаний зависит от совокупности доказательств (качество, доклинические данные, ФК, клиническая эффективность) и требует серьезного научного обоснования с учетом следующих факторов:

- Аналитическое (физико-химическое и биологическое) подобие установлено с использованием современных чувствительных методов;
- Механизм действия является одинаковым и в достаточной мере изучен;
- Сравнительные клинические исследования проведены на группе (ах) наиболее чувствительных к потенциальным различиям в безопасности, эффективности и иммуногенности;
- Учтены различия в популяции пациентов в рамках одного показания и разных показаний;



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Экстраполяция показаний

Научные подходы: моноклональные антитела (МАТ)

- Моноклональные антитела имеют различные механизмы действия;
- Вклад данных механизмов действия в каждое заболевание может быть не до конца изучен даже для референтного лекарственного препарата;
- Функционально значимые отличия от референтного препарата выявленные *in vitro* не могут быть проигнорированы с последующем подтверждением данными клинических исследований;
- Регуляторы не имеют широкого опыта относительно биосимиляров МАТ
- Научное обоснование экстраполяции показаний не должно оставлять сомнений при их оценке.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Биотехнологические препараты – проблемы безопасности

Сложность производства и очистки;
небольшие изменения технологии могут
дать значительный эффект

- Истинная красноклеточная аплазия при определенной форме выпуска рекомбинантного человеческого эпоэтина

Производится живыми клетками

- Клетки хозяина, а также материал, использованный для культивации клеток, могут влиять на иммуногенность - иммуногенность натурального интерлейкина – меньше, чем продуцированного E.coli

Иммуногенный потенциал

- Может индуцировать «анти-лекарственные» антитела - тромбоцитопения после лечения рекомбинантным тромбопоэтином – нейтрализующие антитела блокируют эндогенный тромбопоэтин

Большие относительно нестабильные
молекулы

- Образование агрегатов может определять иммуногенный потенциал
- Может потребовать особых условий хранения; критически важен контроль качества

Непредсказуемость перенесения
данных доклиники в клинические
исследования - видоспецифическое
действие и иммуногенность
человеческих белков у животных

- Полиорганная недостаточность при применении суперагониста анти CD28 моноклонального антитела TGN1412 (TeGenero) – при дозе в 500 раз меньше той, что была признана безопасной у животных (2006)

Сложности идентификации

- При переключении с препарата на препарат разных производителей сложно определить препарат-виновник нежелательной реакции – важно отслеживать препарат/номер серии, собирать информацию о безопасности переключения



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Надлежащий фармаконадзор – ответы на вызовы биотехнологии

1. **ПУР (Плана Управления Рисками)** обязателен для регистрации лекарственного препарата биологического происхождения
 2. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с лекарственными препаратами биологического происхождения, особую важность имеет **точная идентификация соответствующего лекарственного препарата** в отношении его производителя и торгового наименования при сообщениях о нежелательных реакциях.
 3. **Статус дополнительного мониторинга** может присваиваться лекарственному препарату во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного препарата при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью (для всех новых и всех биотех-продуктов)
-



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

План управления рисками

- Ключевой инструмент современной системы фармаконадзора
- Обновляемый документ, который включает идентифицированные и подозреваемые/возможные риски – т.е. описывает профиль безопасности препарата
- Определяет деятельность держателя РУ по выявлению и изучению рисков, сбору дополнительных сведений относительно профиля безопасности препарата
- Содержит план действий держателя РУ по снижению рисков и оценке эффективности этих мер – например, распространение обучающих материалов для специалистов
- Предоставляется при регистрации биотехнологических продуктов, а также для новых продуктов при регистрации в ЕС, с 2016 - в ЕАЭС и РФ. Выполнение – под контролем регуляторных органов.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Глобальные тренды регулирования биосимиляров

EMA – переоценка регулирования биосимиляров на основе более чем 10 летнего опыта (2005 – 2016)

FDA – внедрение нового законодательства по биосимилярам (2014 – 2016)

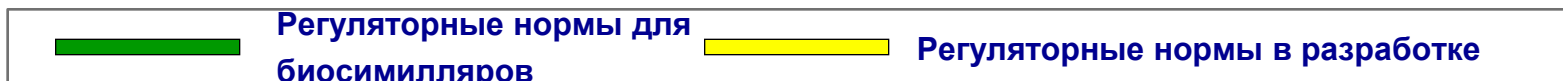
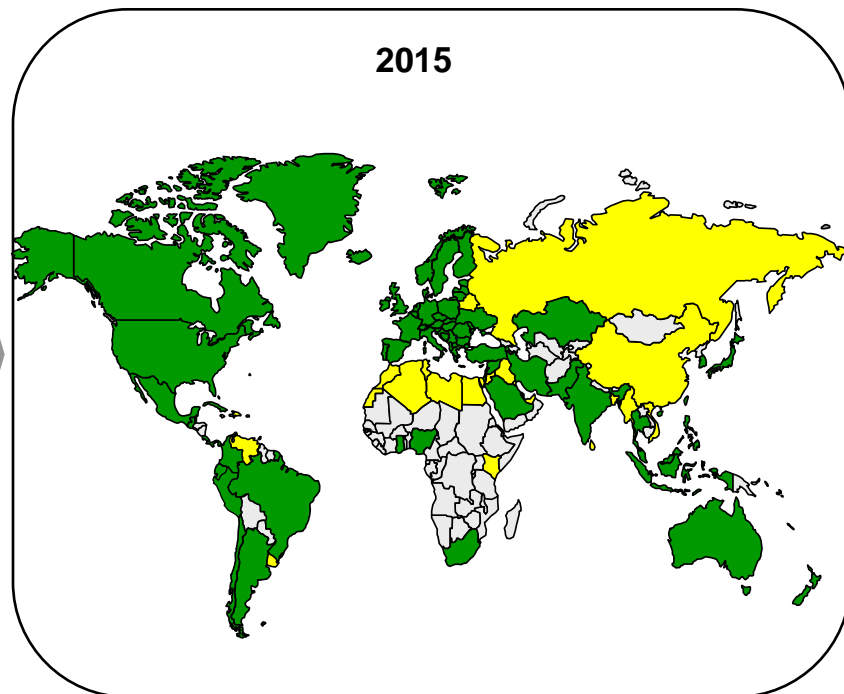
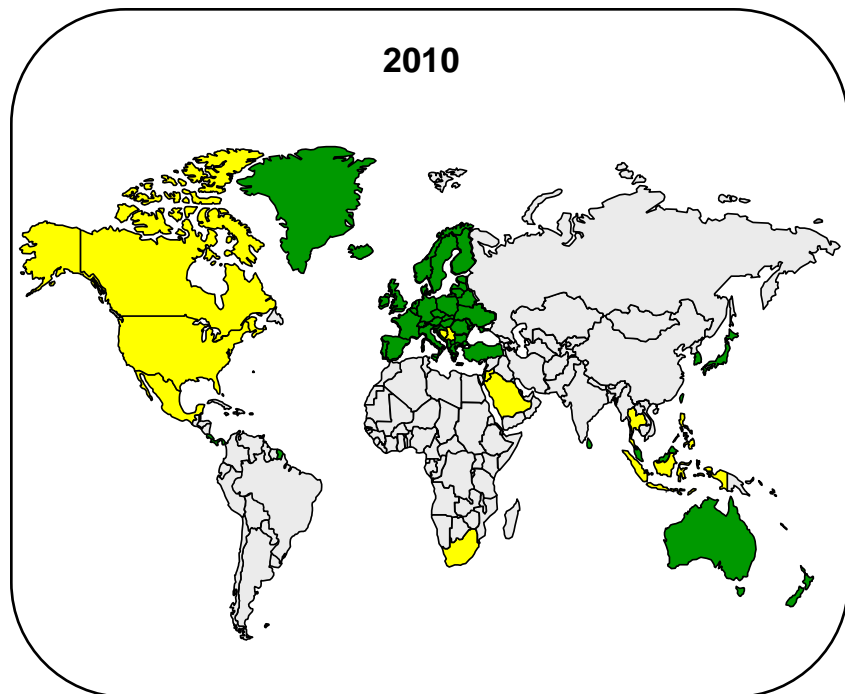
ВОЗ - оценка регуляторного риска для препаратов, не прошедших сравнение в рамках концепции «подобия», внедрение классификатора биологических препаратов (BQ)



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Вариабельность регуляторных норм для биологических препаратов





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Регулирование биопрепаратов в ЕС (48* документов на уровне ЕМА)

Общие ко всем
биопрепаратам

Серия ICH руководств Q5A-Q5E для
биотехнологических препаратов

ДИРЕКТИВА 2001/83/ЕС ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И
СОВЕТА ЕС от 6 ноября 2001 с дополнениями

Общие принципы
регулирувания ЛП,
включая био

Руководство по подобным биологическим препаратам

Вопросы
качества

Руководство по подобным биологическим препаратам,
содержащим в качестве активных субстанций белки,
полученные биотехнологическими методами:
вопросы качества

Общие
принципы
регулирувания
биосимиляров

Вопросы
доклинических и
клинических
исследований

Руководство по подобным биологическим препаратам,
содержащим в качестве активных субстанций белки,
полученные биотехнологическими методами:
вопросы доклинических и клинических исследований

G-CSF	ESA	Гепарин	инсулин	соматотр	Interferc	Interfer B	Fol Alf'	Mabs2012
2005	2005	2009	2005	2005	2007	2012		

Специфические
руководства по
группам
препаратов



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Регистрация биосимиляров в ЕС

- **Somatropin (2006)**
 - *Omnitrope (ref. pd: Genotropin)*
 - *Valtropin (ref. pd. Humanotrope)*

- **Erythropoetin alpha (2007)**
 - *Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal (ref. pd Eprex)*

- **Erythropoetin zeta (2007)**
 - *Retacrit, Silapo (ref. pd Eprex)*

- **Filgrastim**
 - *(2008) Biograstim, Filgrastim Ratiopharm, Ratiograstim, Tevagrastim (ref. pd Neupogen)*
 - *(2009) Filgrastim Hexal, Zarzio (ref. pd Neupogen)*
 - *(2010) Nivestim (ref. pd Neupogen)*
 - *(2013) Grastofil (ref. pd. Neupogen)*

- **Follitropin alfa (2013)**
 - *Ovaleap (ref. pd GONAL-f)*

- **Infliximab (2013)**
 - *Remsina, Inflectra (ref. pd. Remicade)*



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Отзывы и отказы в ходе регистрации биосимиляров в ЕС

- Отрицательное заключение:
 - **Interferon alfa-2a (2006)**

- Отзыв производителем по итогам предварительного отчета регулятора:
 - **Insulin (2008)**
 - **Epoetin (2011)**
 - **Insulin (2012)**



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Регулирование биологических препаратов US FDA

Препараты хим синтеза— FDCA¹



Биологические препараты- PHSA²



www.aipm.org

1. Food and Drug Administration. www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM245363.pdf. Accessed on January 24, 2013; 2. Patient Protection and Affordable Care Act. frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=111_cong_bills&docid=f:h3590pp.txt.pdf. Accessed January 24, 2013



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Регулирование биологических препаратов US FDA - статус

- Руководства по регулированию биосимиляров:
 - Научная оценка
 - Оценка качества
 - Вопросы и ответы относительно имплементации Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009
 - Непатентованные наименования
- Концепция «высокого подобия»
- «Пурпурная книга»
- 2 одобрения в качестве биосимиляров - *filgrastim/Sandoz* и *infliximab/Celltrion*
- Проект руководства по маркировке



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Руководства ВОЗ



**World Health
Organization**

ENGLISH ONLY
FINAL

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 19 to 23 October 2009

GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs)

112 **2 Aim**

113 The intention of this document is to provide globally acceptable principles for licensing
114 biotherapeutic products that are claimed to be similar to biotherapeutic products of assured
115 quality, safety, and efficacy that have been licensed based on a full licensing dossier. On the
116 basis of proven similarities, the development of SBP will rely, in part, on non-clinical and
117 clinical data generated on an already licensed product on the reference biotherapeutic product (RBP).



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Руководства ВОЗ



World Health
Organization

Guidelines on the quality, safety, and efficacy of protein products prepared by recombinant DNA technology

Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 924

© World Health Organization

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from the World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for non-commercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

The named authors [or editors as appropriate] alone are responsible for the views expressed in this publication.

Adopted by the 64th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 12-16 October 2015. A definitive version of this document, which will differ from this version in editorial but not scientific details, will be published in the WHO Technical Report Series.



World Health
Organization

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION Geneva, 19 to 23 October 2009

GUIDELINES ON EVALUATION OF SAFETY AND EFFICACY OF BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (GENEVA, 19 TO 23 OCTOBER 2009)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from the World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4806; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for non-commercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. The named authors [or editors as appropriate] alone are responsible for the views expressed in this publication.

Adopted by the 60th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 12-16 October 2009. A definitive version of this document, which will differ from this version in editorial but not scientific details, will be published in the WHO Technical Report Series.



World Health
Organization

Post ECBS version
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION Geneva, 12 to 16 October 2015

REGULATORY ASSESSMENT OF APPROVED rDNA-DERIVED BIOTHERAPEUTICS

PROPOSED ADDENDUM TO: WHO TRS 987, Annex 4

Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology

© World Health Organization 2015

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4806; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for non-commercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

The named authors [or editors as appropriate] alone are responsible for the views expressed in this publication.

Adopted by the Sixty-sixth Meeting of the World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization, 12-16 October 2015. A definitive version of this document, which will differ from this version in editorial but not scientific details, will be published in the WHO Technical Report Series.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

**На сегодняшний день с учетом
вышеизложенных требований в ЕС
зарегистрировано около 20
биосимиляров,
в США – 2,**

**В РФ зарегистрировано более 50
«биоаналогов»**



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Регулирование в Российской Федерации – статус и перспективы



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Определения

Европейский Союз

«биоподобный
лекарственный препарат
(биосимиляр)» – биологический
лекарственный препарат, который
содержит версию действующего
вещества зарегистрированного
биологического оригинального
(референтного) препарата и для
которого продемонстрировано
сходство (подобие) на основе
сравнительных исследований с
оригинальным лекарственным
препаратом по показателям
качества, биологической
активности, эффективности
и безопасности;

Российская Федерация (ФЗ-61 от 22.12.14)

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;



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (№61-ФЗ) с 01.01.2016 (1)

1. Введено требование предоставления регистрационного досье в формате СТД с более развернутым и полным объемом данных клинических исследований.
2. Должны быть установлены на подзаконном уровне правила проведения экспертизы лекарственных средств и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов, включая биологические и биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты.
3. Ускоренная процедура экспертизы не применяется в отношении биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов);



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (№61-ФЗ) с 01.01.2016 (2)

1. Введено определение «фармаконадзора».
2. Введено определение «плана управления рисками» и закреплено требование о необходимости предоставления его при регистрации всех биологических препаратов с последующим выполнением мероприятий по безопасности в пострегистрационном периоде.
3. Введено требование об отмене регистрации лекарственного препарата при невыполнении держателем регистрационного удостоверения своих обязанностей по мониторингу безопасности лекарственных препаратов (включая предоставление сообщений о нежелательных реакциях), а также невыполнения мероприятий по обеспечению безопасности лекарственных препаратов в рамках осуществления фармаконадзора.
4. Введено требование об отмене регистрации лекарственного препарата при отказе держателя регистрационного удостоверения от внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, касающихся новых подтвержденных данных о том, что риск причинения вреда здоровью человека или животного вследствие приема лекарственного препарата превышает эффективность его применения.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (№61-ФЗ+ №429-ФЗ) (3)

Статья 27.1. Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения

1. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения определяется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, на основании следующих параметров:

1) эквивалентность (для биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) - сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций,

2) эквивалентность лекарственной формы,

3) эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения. При этом различия состава вспомогательных веществ не должны приводить к риску возникновения серьезных нежелательных реакций у отдельных групп пациентов или повышения частоты их возникновения;

4) идентичность способа введения и применения;

5) отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности. В отношении биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности лекарственного препарата по результатам проведения клинических исследований;

6) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики.

Информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 года.

Использование результатов определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения допускается с 1 января 2018 года.



Association of
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Практика регулирования биоаналогов – вызовы и необходимость совершенствования

ФЗ - 86

- С учетом разных регуляторных требований в разное время (ФЗ-86, ФЗ-61) в РФ зарегистрировано более 50 препаратов, называемых «биоаналогами». Многие из них не проходили сравнительных клинических исследований при регистрации или были зарегистрированы по «генерическому» принципу.

ФЗ-61

- С 01.01.16 в РФ на законодательном уровне закреплена необходимость разработки специфических требований к регистрации биологических и биоаналоговых препаратов, на данный момент нормы Федерального законодательства не обеспечены необходимыми подзаконными актами, чтобы система полноценно работала. Данные фармаконадзора и пострегистрационного опыта применения не являются критериями при принятии решения о взаимозаменяемости ЛП

GMP и
контроль
производства

Введение GMP (надлежащей производственной практики) в 2014 году. Около 40% российских производственных мощностей прошли инспектирование на соответствие. Инспектирование зарубежных площадок началось с 2016 года.

Фармако-
надзор

- В РФ дополнительно к низкой культуре репортирования нежелательных реакций отсутствует система активного мониторинга безопасности биологических и биоаналоговых ЛП.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Филграстимы, зарегистрированные в РФ*

ТН	Производитель	Страна
Граноген®	Фармапарк ООО	Россия
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человеческий рекомбинантный (рчГ-КСФ)	Вектор ВБ ГНЦ ФГУН Роспотребнадзора	Россия
Грасальва	Лемери С.А. Де С.В.	Мексика
Зарсио	Ай Ди Ти Биологика ГмбХ	Германия
Иммуграст®	Д-р Редди`с Лабораторис Лтд	Индия
Лейкостим®	Биокад ЗАО	Россия
Лейцита	БЭГ Хеалф Кэр ГмбХ	Германия
Миеластра	Лэнс-Фарм ООО	Россия
Нейпоген®	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария
Нейпомакс	Фармстандарт-Уфимский витаминный завод ОАО	Россия
Нейтростим®	Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии	Россия
Теваграстим	Лемери С.А. Де С.В.	Мексика
Филграстим	Мастерклон ЗАО	Россия
Филграстим	Фармапарк ООО	Россия
Филграстим	Шаньдун Кэсин Биопродактс Ко. Лтд	Китай
Филергим®	Интас Биофармасьютикалс Лтд	Индия

www.aipm.org

*ГРЛС, 2013



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Особенности биотехнологических препаратов – необходимость более жестких мер по фармакондзору

- Как правило биотехнологические препараты применяются для лечения сложных заболеваний (онкология, ревматология) и пациентов с длительной историей болезни и лечения
- Особая сложность понимания природы наблюдаемого явления и его обусловленности:
 - применением препарата,
 - иммуногенностью, включая ее отсроченных характер
 - ненадлежащим качеством препарата
 - прогрессированием основного заболевания,
 - сопутствующей терапией
- Необходимость отслеживания назначений и изучение безопасности переключения с препарата на препарат в ходе лечения

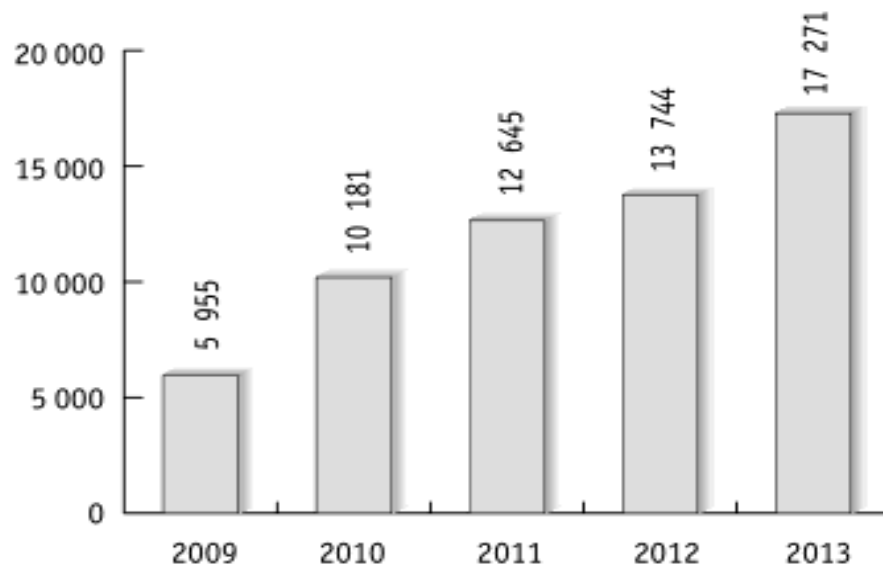


Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Статистика сообщений о нежелательных реакциях в РФ и мире

Динамика поступления сообщений о нежелательных реакциях в 2009—2013 гг.



Поступившие сообщения обо всех ЛП в РФ (2009-2013)

Данные из статьи «Совершенствование системы государственного контроля качества ЛС», Вестник Росздравнадзора №5-2014г.

Согласно отчету Росздравнадзора за 2014 год число сообщений о нежелательных реакциях в России увеличилось на 25% и составило 22 000, то есть 151 сообщение на 1 млн россиян.

Согласно рекомендациям ВОЗ нормой считается 600 сообщений на 1 млн жителей, то есть около 85 тыс. на страну с населением в 143 млн человек.

Таким образом, на сегодняшний день количество спонтанных сообщений, поступающих в Росздравнадзор, в 4 раза меньше, чем необходимо для проведения полноценных мероприятий по фармаконадзору



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей



**World Health
Organization**

WHO/RRA BT_DRAFT/24 January 2014

ENGLISH ONLY

**REGULATORY EXPECTATIONS AND RISK
ASSESSMENT FOR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS**

Scientific Principles to Consider



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Non-comparable biologics – предпосылки нового регулирования

- Оценка регуляторных рисков для препаратов, зарегистрированных по стандартам, не соответствующим общепризнанным международным;
- Ряд серьезных проблем был идентифицирован в некоторых странах, где биотерапевтические препараты были одобрены на основании данных, не соответствующим общепризнанным регуляторным стандартам;
- В ряде случаев препараты были зарегистрированы как генерики;
- Отслеживание этих препаратов и фармаконадзор их затруднен;
- Сосуществование на рынке препаратов, подтвердивших «биоподобие» в рамках регуляторных требований и препаратов, не прошедших полноценную оценку, создает риски.

*Текущее руководство ВОЗ по регуляторной оценке **зарегистрированных** биотерапевтических ЛП, полученных с применением технологии рекомбинантной ДНК, учитывая ограниченность фармаконадзора, ставит в центр безопасность пациента*

- ❖ Национальные регуляторные агентства (НРА) должны **выявить препараты**, которые регистрировались на основании данных не соответствующих текущим требованиям ВОЗ;
- ❖ Необходимо провести оценку расхождений идентифицированных препаратов, основанную на специфических для данного препарата требованиях для того, чтобы определить соответствующие действия и сроки для приведения данных в соответствие. Это неминуемо повлечет за собой **оценку риска/пользы ситуации**;
- ❖ Производители должны подать в НРА план действий по устранению несоответствий, который должен содержать анализ имеющихся и отсутствующих данных в соответствии с руководством ВОЗ, а также описание мер (включая промежуточную оценку) и **предполагаемые сроки устранения выявленных различий**;
- ❖ НРА оценивают предложенный производителем план действий и **согласовывают с производителем последующие шаги** по получению недостающих данных и их предоставление в НРА (возможно последовательное предоставление);
- ❖ **НРА должно поэтапно оценить** представленные данные (например, по мере необходимости, данные по **качеству/производству, доклинические и клинические данные**) и на их основе **установить соответствующие регуляторные действия**.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Спасибо за внимание

www.aipm.org