

Актуальные вопросы  
регулирования биологических  
лекарственных средств и их  
аналогов на примере  
эритропоэтинов

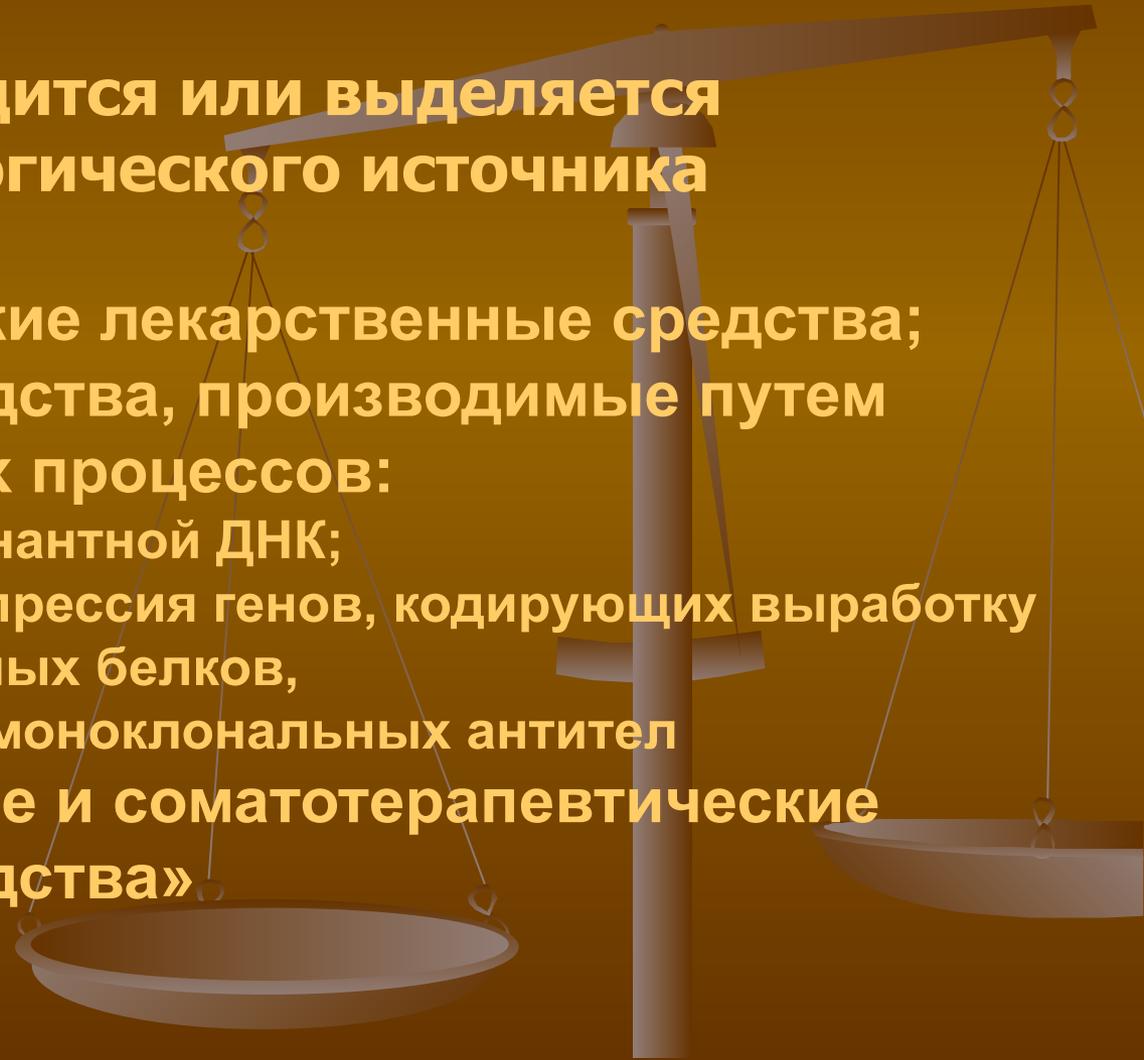


# Биопрепарат – биологическое лекарственное средство

## биологическое вещество

производится или выделяется  
из биологического источника

- иммунобиологические лекарственные средства;
- лекарственные средства, производимые путем биотехнологических процессов:
  - технология рекомбинантной ДНК;
  - контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков,
  - методы гибридом и моноклональных антител
- «генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства»



# Биотехнологические препараты

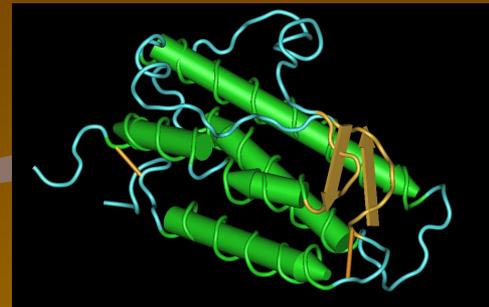
*К 2004 г. в США:*

- *>150 зарегистрированных биотехнологических препаратов;*
- *>370 инновационных препаратов проходили клинические испытания, из них:*
  - 70 препаратов моноклональных антител;
  - 98 вакцин;
    - в том числе 14 потенциальных блокбастеров (объем продаж > \$ 1 млрд в год);
  - *около 500 — на стадии доклинических исследований;*
  - *>3000 — на ранних стадиях разработки*

Krasnoff E., Martin J., 2004

# Чем отличаются биопрепараты от низкомолекулярных ЛС?

- молекулярный вес
- сложность структуры
- характеристики:
  - структурные и физико-химические свойства
  - степень очистки белка
  - биологическая активность
- стабильность
- иммуногенность

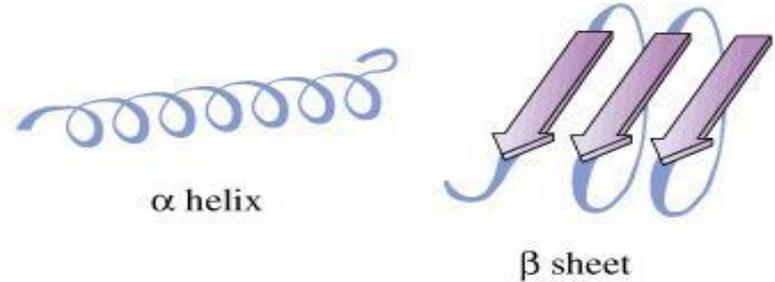


# Структура белка

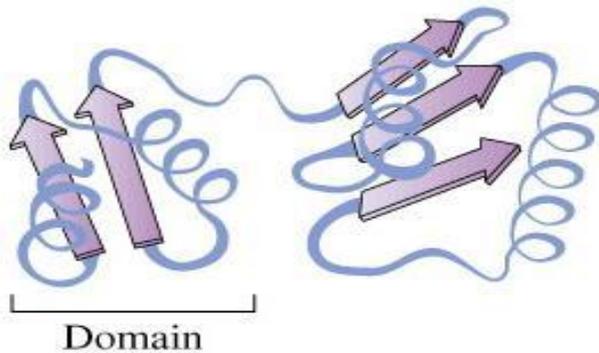
(a) Primary structure

–Ala–Glu–Val–Thr–Asp–Pro–Gly–

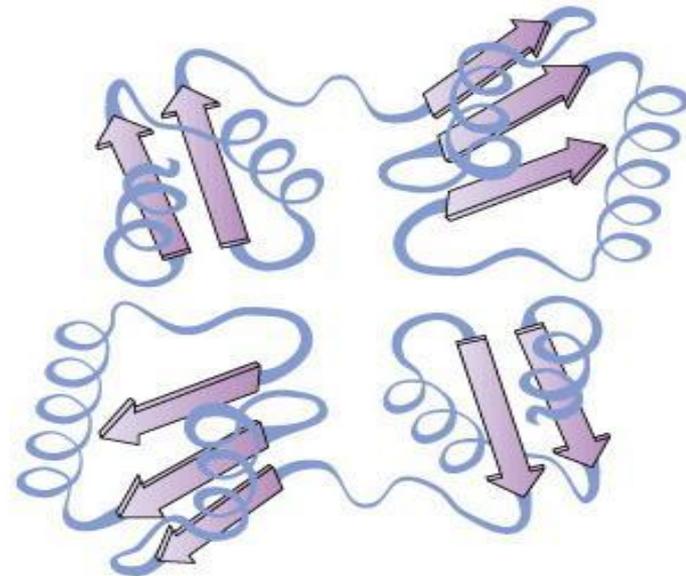
(b) Secondary structure



(c) Tertiary structure



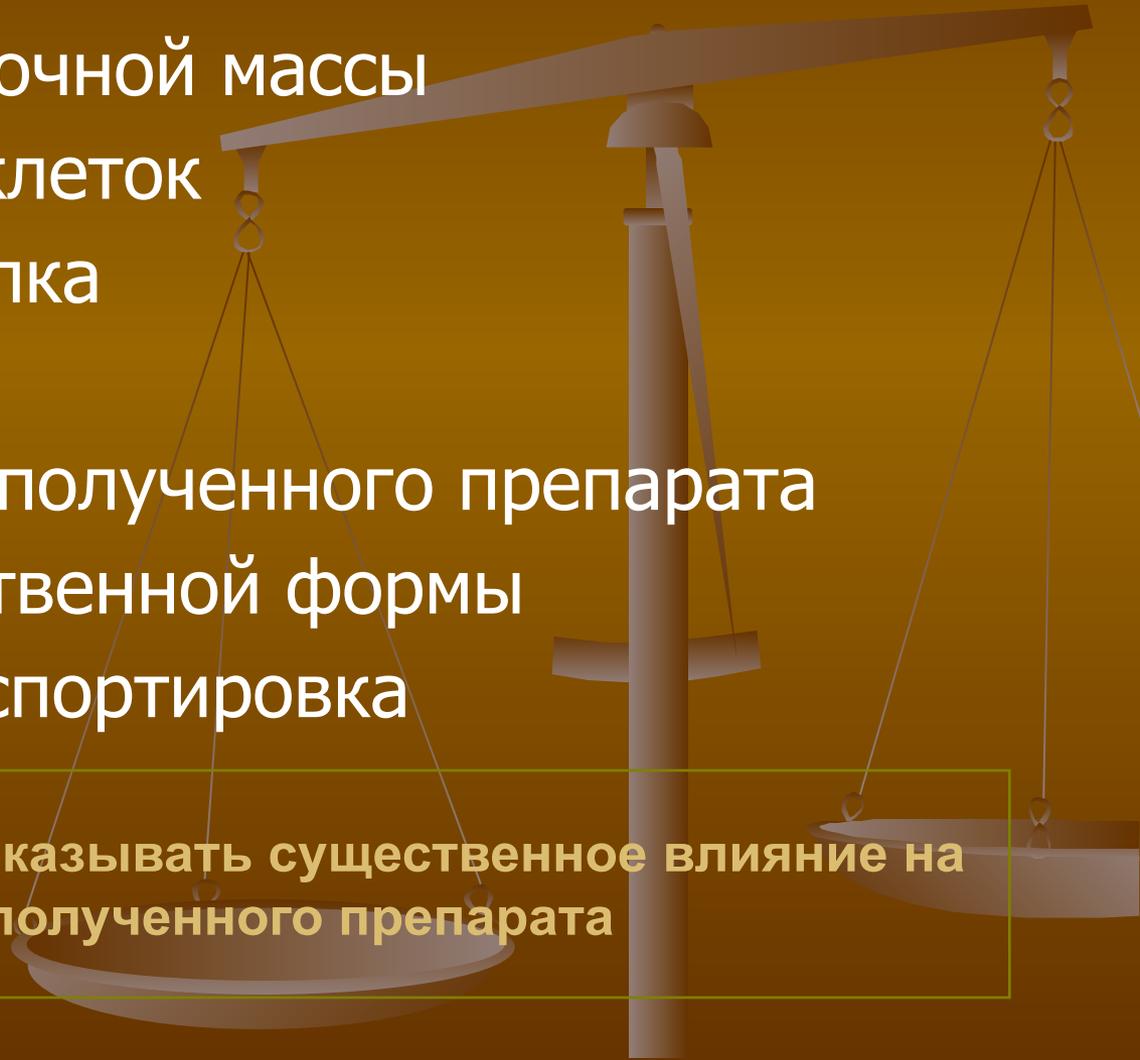
(d) Quaternary structure



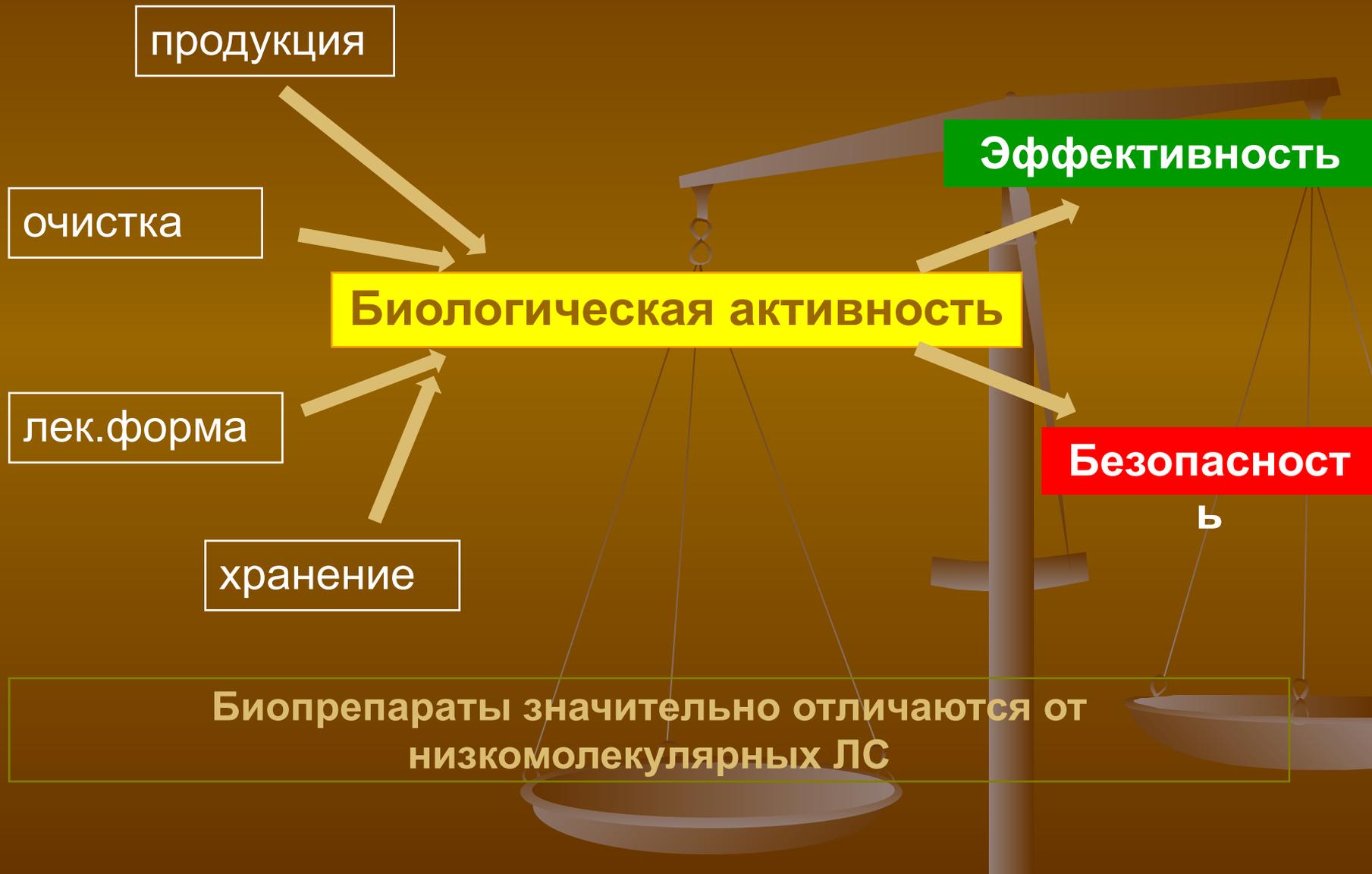
# Стадии процесса производства биопрепаратов

1. Накопление клеточной массы
2. Создание банка клеток
3. Производство белка
4. Очистка белка
5. Анализ качества полученного препарата
6. Создание лекарственной формы
7. Хранение и транспортировка

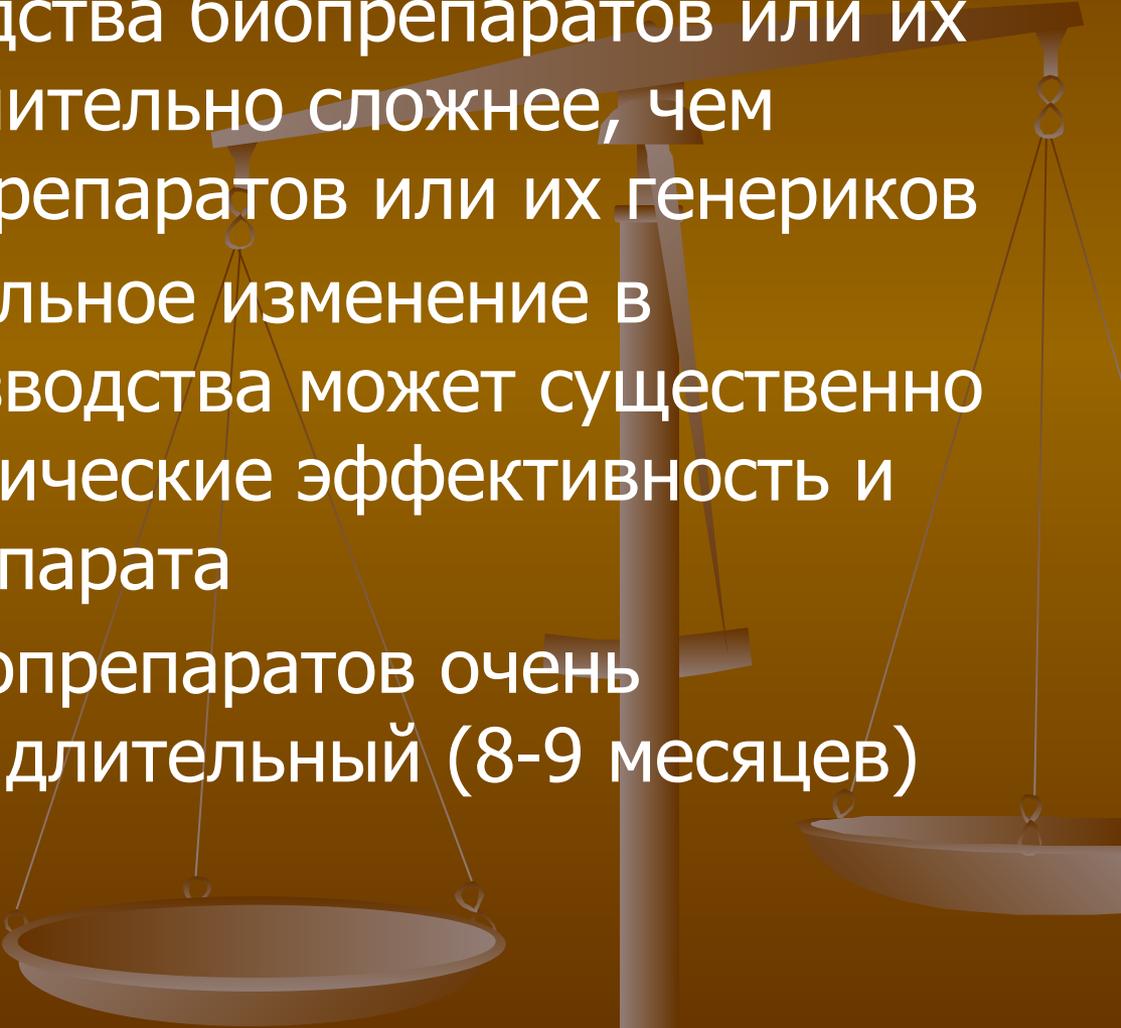
Каждая стадия может оказывать существенное влияние на качество полученного препарата



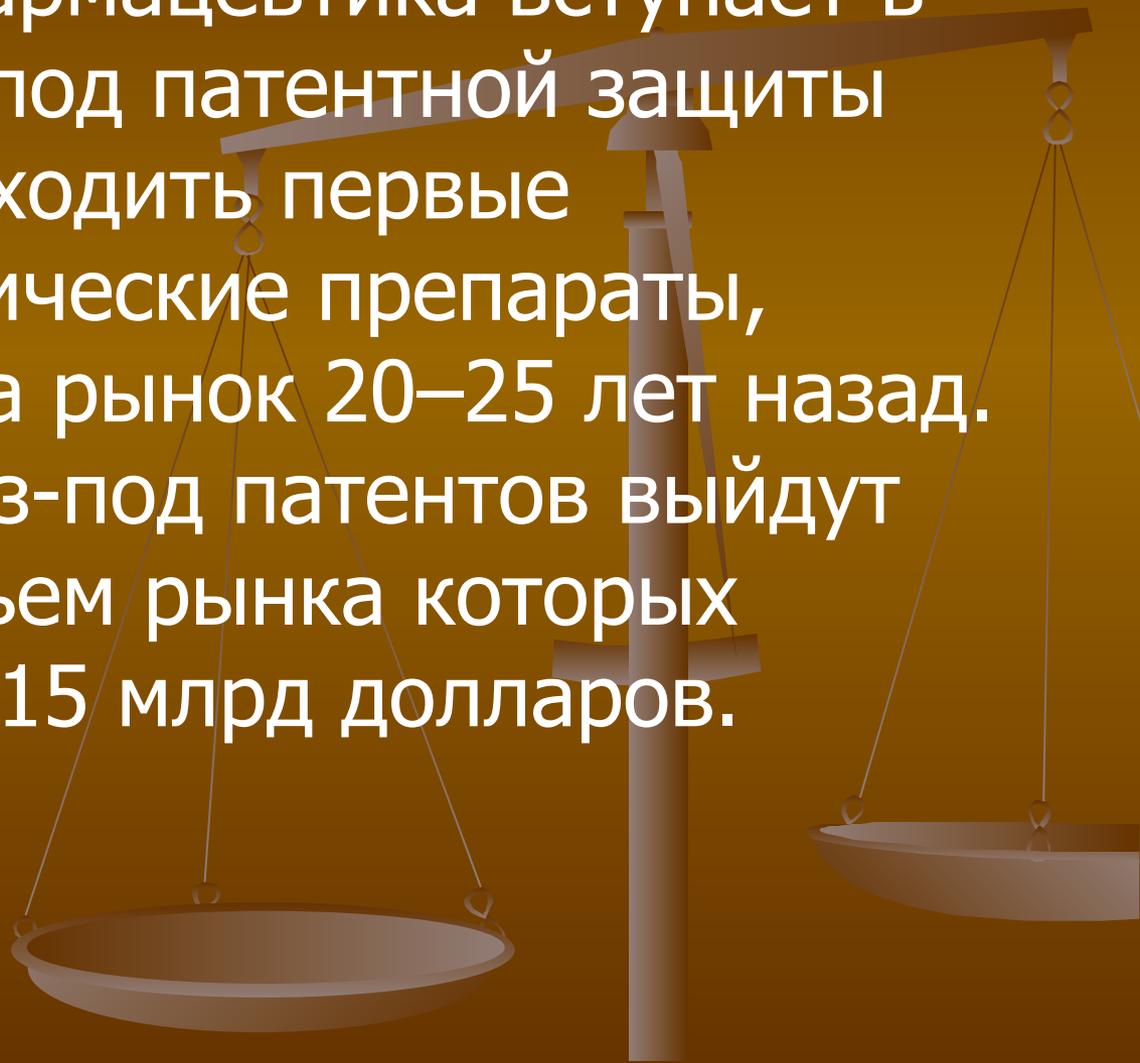
# Выводы



# ВЫВОДЫ

- Процесс производства биопрепаратов или их биоаналогов значительно сложнее, чем обычных фарм. препаратов или их генериков
  - Любое незначительное изменение в технологии производства может существенно повлиять на клинические эффективность и безопасность препарата
  - Производство биопрепаратов очень дорогостоящий и длительный (8-9 месяцев) процесс
- 

- Мировая биофармацевтика вступает в новую эру. Из-под патентной защиты уже начали выходить первые биофармацевтические препараты, выпущенные на рынок 20–25 лет назад. До 2010 года из-под патентов выйдут препараты, объем рынка которых составляет 10–15 млрд долларов.



# Сроки окончания патентной защиты некоторых биотехнологических ЛС в ЕС и США

ЛС	Компания	США	ЕС
<i>Соматотропин</i>	Genentech	истек	истек
<i>Инсулин</i>	Eli Lilly	истек	истек
<i>Стрептокиназа</i>	AstraZeneca	истек	истек
<i>Интерферон-2α</i>	Biogen/Roche	2003	2007
<i>Эритропоэтин-α</i>	Amgen	2013	истек
<i>Эритропоэтин-β</i>	Roche	-	2006
<i>Нейпоген</i>	Amgen	2015	2006
<i>Пролейкин-2</i>	Chiron	2006	2005

# Что в имени тебе моем?

## Биотехнологические ЛС:

технология рекомбинантной ДНК;  
контролируемая экспрессия генов,  
методы гибридом и моноклональных антител

## Генерик

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

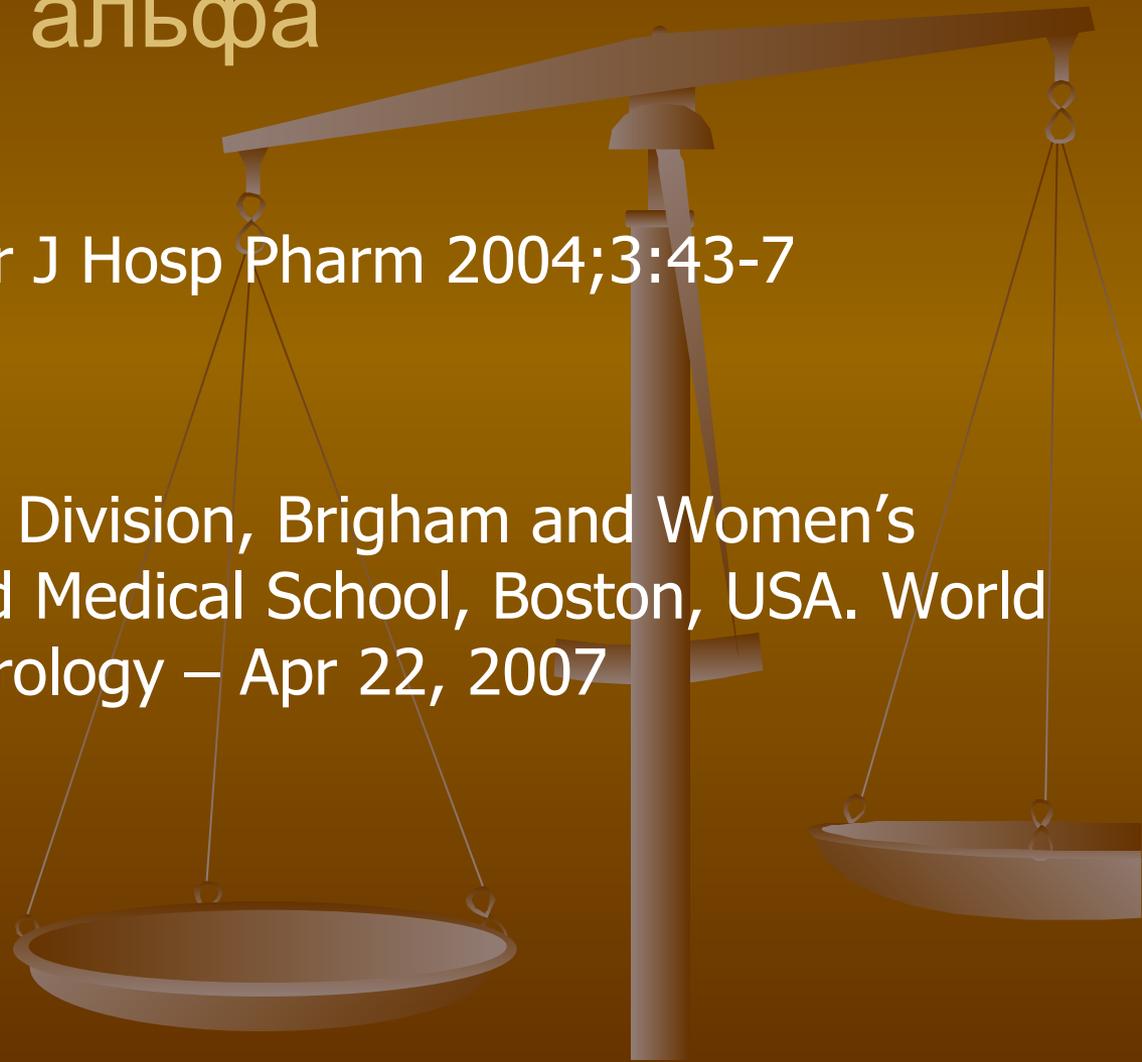
## Биоаналог

«Биотехнологический  
медицинский продукт,  
схожий с произведенным  
впервые (оригинальным)  
препаратом и  
представленный на  
регистрацию после  
истечения срока действия  
патента оригинального  
препарата»<sup>1</sup>

1-EMA

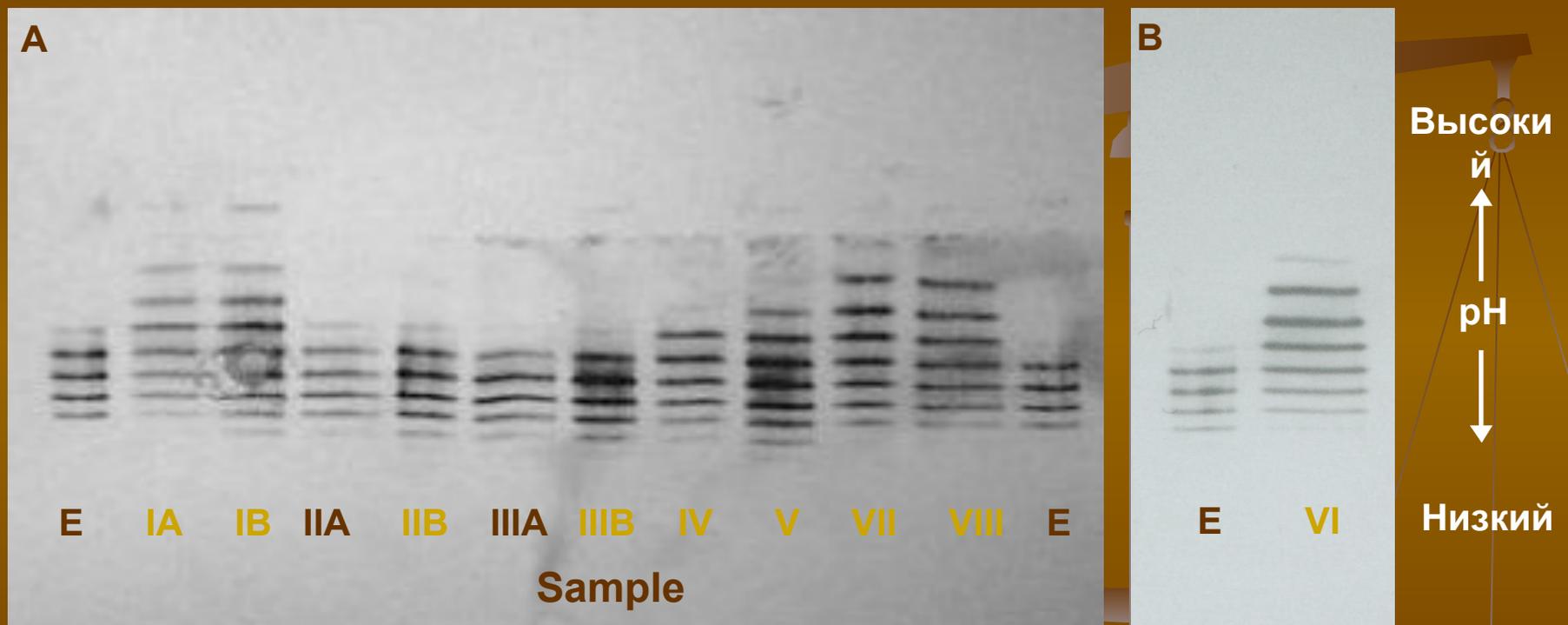
# Сравнительные исследования различных биоаналогов эпоэтина альфа

- Исследование 1:
  - Schellekens H. Eur J Hosp Pharm 2004;3:43-7
- Исследование 2:
  - Singh A. K., Renal Division, Brigham and Women's hospital & Harvard Medical School, Boston, USA. World Congress of Nephrology – Apr 22, 2007



	Дата выпуска, страна	Концентрация МЕ/мл		Дополн изофор мы	белок мг/мл	Биоактивность (vs ЭПО)	
		заявлено	реальная			in vitro ЕД/мл	in vivo (индекс)
IA	04/2004 Корея	2000	2427 <i>1800-2400</i>	2 OH <sup>-</sup>	1,1	3900 <i>1600-2500</i>	1,84
IB	04/2004 Корея	4000	6303 <i>3600-4800</i>	2 OH <sup>-</sup>	1,2	7870 <i>3200-5000</i>	1,05
IBB	11/2003 Корея	10000	10145 <i>9000-12000</i>	1 H <sup>+</sup>	3,0	9080 <i>8000-12500</i>	1,37
III B	01/2004 Корея	10000	12459 <i>9000-12000</i>	1 H <sup>+</sup>	3,2	9900 <i>8000-12500</i>	2,26
IV	04/2004 Аргентина	2000	2045 <i>1800-2400</i>	1 H <sup>+</sup>	1,3	2130 <i>1600-2500</i>	0,99
V	07/2003 Аргентина	10000	11607 <i>9000-12000</i>	2 OH <sup>-</sup> 1 H <sup>+</sup>	2,9	11430 <i>8000-12500</i>	1,15
VI	03/2004 Индия	4000	5936 <i>3600 – 4800</i>	3 OH <sup>-</sup>	1,2	11580 <i>3200-5000</i>	0,98
VII	07/2004 Китай	10000	10237 <i>9000-12000</i>	2 OH <sup>-</sup>	2,5	13690 <i>8000-12500</i>	0,71
VIII	08/2003 Китай	6000	5966 <i>5400-7200</i>	2 OH <sup>-</sup>	3,2	6640 <i>4800-7500</i>	0,75

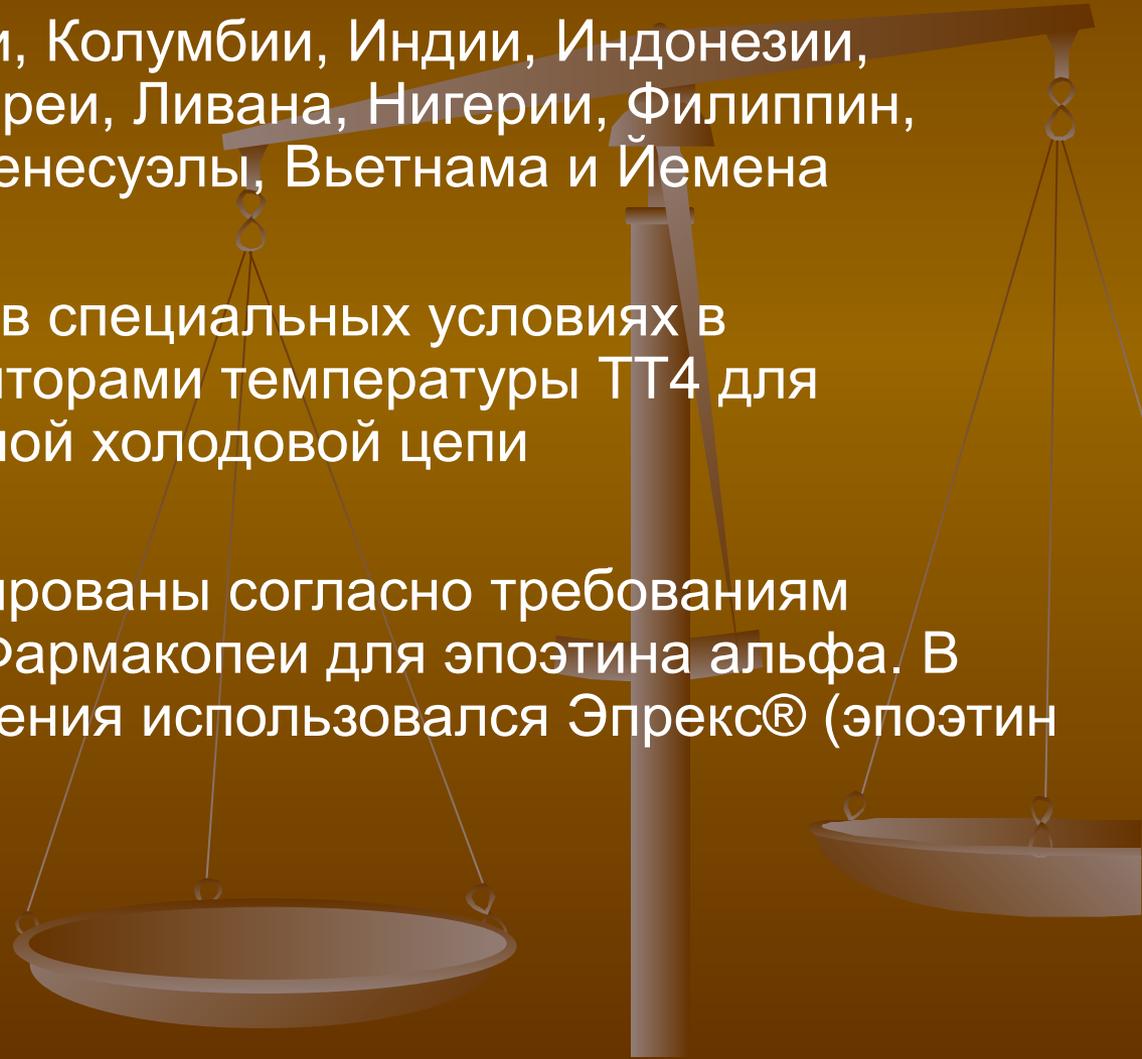
# Исследование 1: распределение изоформ



**В 9 из 11 образцов выявлены дополнительные кислотные и основные изоформы, более насыщенные следы в сравнении со стандартом (E - Эпрекс)**

# Исследование 2

- Образцы биоаналогов эпоэтина были взяты из аптек следующих стран:
  - Аргентины, Бразилии, Колумбии, Индии, Индонезии, Ирана, Иордании, Кореи, Ливана, Нигерии, Филиппин, России, Таиланда, Венесуэлы, Вьетнама и Йемена
- Образцы перевозились в специальных условиях в контейнерах E89 с мониторами температуры ТТ4 для обеспечения непрерывной холодной цепи
- Образцы были протестированы согласно требованиям качества Европейской Фармакопеи для эпоэтина альфа. В качестве эталона сравнения использовался Эпрекс® (эпоэтин альфа)

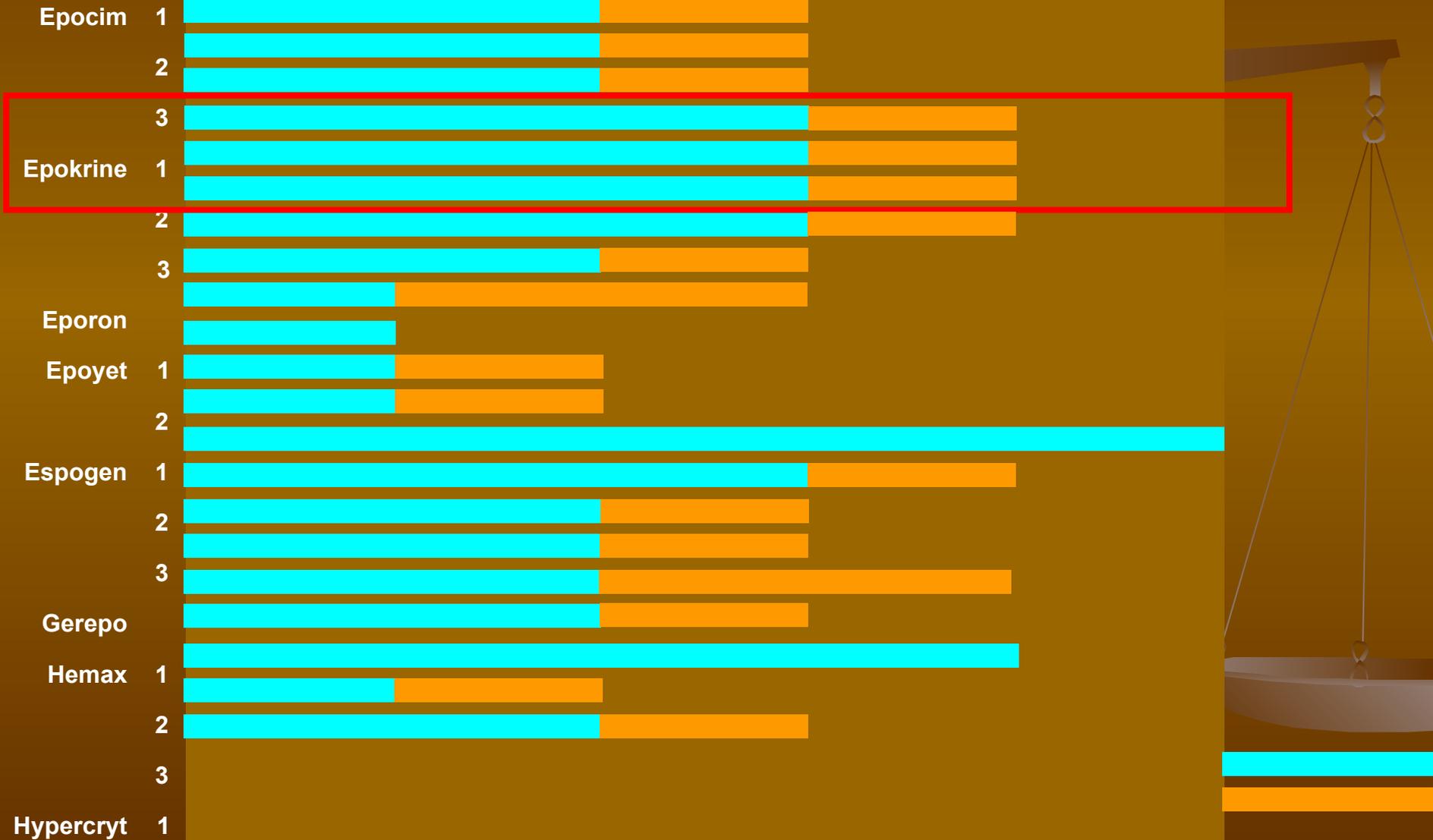


# Активность, эффективность и безопасность эпоэтинов

Биоаналог эпоэтина	Биопроба in-vitro	Эффективность in-vivo на мышах %	Бактериальный эндотоксин (EU/ml)	Агрегаты %
<b>Стандарт (Eprex®)</b>	80-125	80-125	< 2,5	< 1
<b>Еросим 1</b>	94	<u>73</u>	< 0,5	< 1
<b>Еросим 2</b>	<u>175</u>	<u>76</u>	< 0,5	<u>2,4</u>
<b>Ерокине 1</b>	84	91	< 0,5	<u>1,7</u>
<b><u>Ерокрин 1</u></b>	<u>167</u>	<u>135</u>	< 0,5	<u>1,2</u>
<b><u>Ерокрин 2</u></b>	<u>155</u>	117	< 0,5	<u>&gt;4</u>
<b><u>Ерокрин 3</u></b>	<u>175</u>	<u>149</u>	< 0,5	< 1
<b>Еporon</b>	<u>170</u>	<u>163</u>	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Еpoyet</b>	<u>141</u>	95	< 0,5	<u>2,7</u>
<b>Герепо</b>	<u>141</u>	48	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Немах 1</b>	<u>139</u>	97	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Немах 2</b>	<u>132</u>	101	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Немах 3</b>	<u>141</u>	90	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Hypercryt</b>	<u>153</u>	113	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Renogen</b>	110	108	< 0,5	<u>&gt; 4</u>
<b>Верох</b>	177	<u>57</u>	<u>&gt; 2,5</u>	<u>&gt; 4</u>
<b>Zygor</b>	142	Дважды неудачно	< 0,5	<u>&gt; 4</u>

# Результаты: наличие изоформ

Общее количество дополнительных изоформ



# Результаты исследования биоаналогов (*исследование №2*)

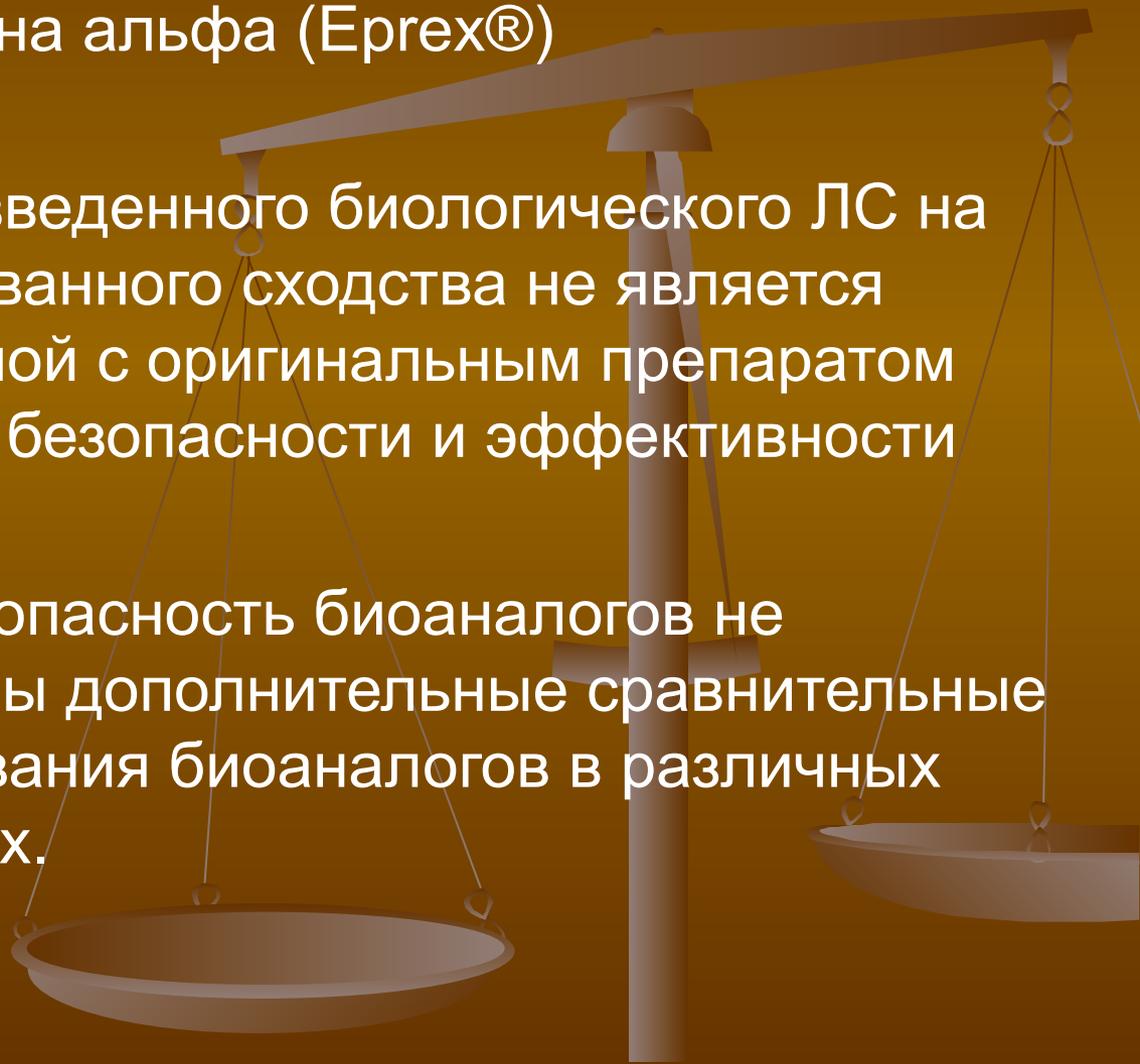
- Протестировано 47 образцов.
- Эффективность *in vivo* колебалась от 48-163%;
  - 9 - имели недопустимый pH;
  - 21 - осмолярность превышала допустимые нормы;
  - 8 - содержание ЭПО больше заявленного;
  - 2 - эндотоксины;
  - 35 - дополнительные изоформы;

Общий вывод: 42 (из 47) образца не соответствуют европейским требованиям к препаратам ЭПО.

A.K. Singh, 2007

# Выводы

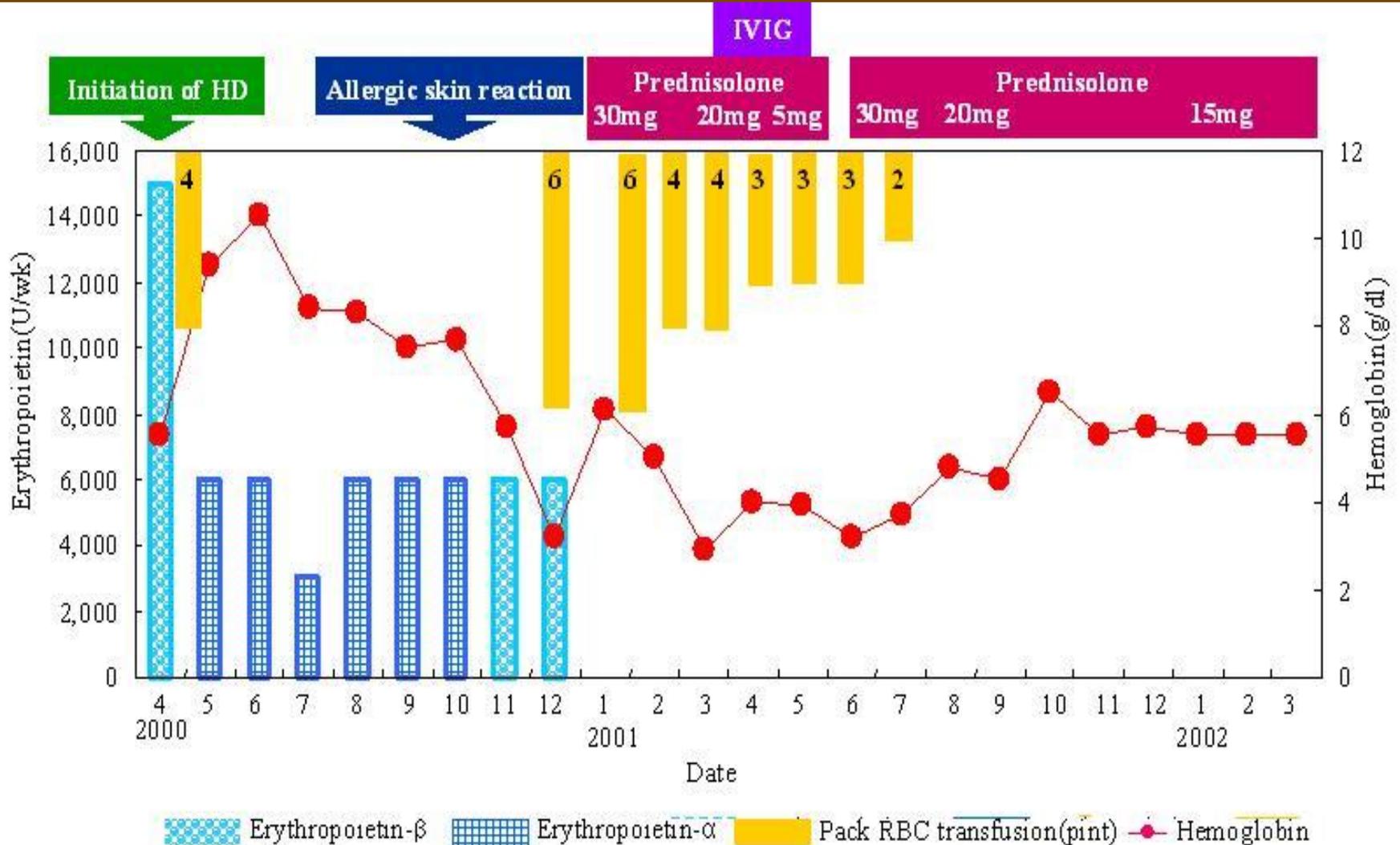
- Исследованные биоаналоги эпоэтина ОТЛИЧАЮТСЯ от оригинального эпоэтина альфа (Eprex®)
- Регистрация воспроизведенного биологического ЛС на основании декларированного сходства не является гарантией сопоставимой с оригинальным препаратом (Eprex®) клинической безопасности и эффективности
- Эффективность и безопасность биоаналогов не очевидны. Необходимы дополнительные сравнительные клинические исследования биоаналогов в различных клинических ситуациях.



# Нежелательные иммунные реакции

- Иммунный ответ на биопрепараты может проявляться как аллергическими реакциями, так и непредсказуемыми серьезными клиническими состояниями:
  - Генерализованная иммунная реакция (аллергия)
  - Нейтрализация экзогенного протеина (отсутствие или снижение эффективности препарата)
  - Нейтрализация эндогенного (собственного) протеина (серьезное нежелательное явление)

# ПККА при применении биоаналогов ЭПО



# Случай из практики

- Больная Т, 48 лет, рак яичников IIIC стадия; химиотерапия с 11.2006.
- Анемия, вызванная химиотерапией с 20.01.07
- Клиническое сравнительное исследование эффективности нового биоаналога эритропоэтина- $\alpha$  (Германия) и эпрекса по 10000 МЕ x 3 р/неделю с 29.01.07 по 24.04.07
- Аллергическая кожная реакция – генерализованная папулезная зудящая сыпь, обострявшаяся после каждой инъекции исследуемого препарата.
  - лечение: дексаметазон по 8 мг/сутки + кларитин
- Проблемы!!!
  - Оригинальный препарат не вызывает подобных реакций
    - Дискредитация метода лечения
  - Анемия рецидивировала к 07.2007 – показано лечение эритропоэтинами
    - Планируется лечение дарбепоетином
    - Высокая вероятность иммунной реакции любой степени выраженности
    - Необходимость определения наличия антител к ЭПО до начала лечения

# Что мы ожидаем от лекарства ?

- Безопасность (не навреди!)
  - Эффективность
  - Предсказуемость побочных эффектов
  - Удобство в применении
  - Доступность
  - Пациент должен быть доволен, а доктор спокоен!
- Уверенность в лекарственном средстве в любой ситуации!**

*Что такое биологическое ЛС,  
что такое биоаналог,  
что можно ожидать от нового препарата?*

# Регулирование обращения биологических лекарственных средств и их аналогов

	ЕС	Россия
Понятие «биологическое ЛС» и «биоаналог»	Присутствует	Отсутствует
Регистрация биологических ЛС и их аналогов	Необходимо проведение доклинических и клинических исследований, доказывающих биоэквивалентность аналога оригинальному препарату, а также его безопасность (иммуногенность)	Специальных требований к регистрации биологических ЛС и их аналогов не предусмотрено
Правила отпуска биологических ЛС из аптечных учреждений	Франция: запрещена замена оригинального препарата на биоаналог без согласования с врачом. Испания: биоаналоги включены в список невзаимозаменяемых препаратов	Предусмотрена замена ЛС в аптеке без согласования с врачом
Фармакологический надзор	Производитель обязан предоставить план проведения фармаконадзора (контроль качества, сбор данных о нежелательных явлениях). Производитель несет ответственность за качество и безопасность препарата	Специальные требования к предоставлению плана по фармаконадзору отсутствуют. Ответственность?

А ваше мнение?

