

**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Минздрава России**

**Безопасность
биологических/биотехнологических
лекарственных препаратов**

Солдатов Александр Алексеевич

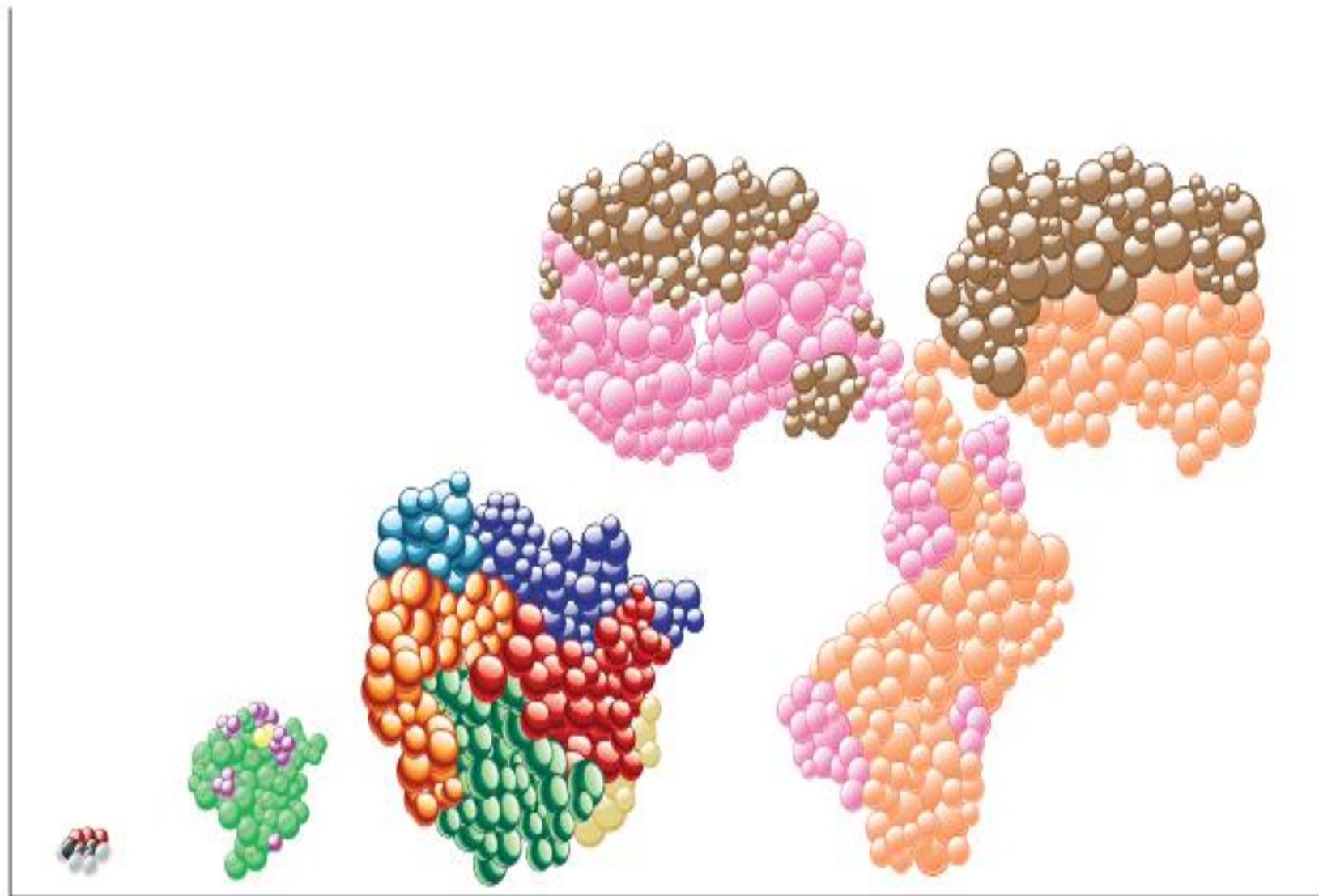
Биологические лекарственные препараты –

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. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты

Биологические\биотехнологические препараты обладают преимуществом, в сравнении с химическими препаратами:

- лечение многих заболеваний **ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО** биологическими\биотехнологическими препаратами (гемофилия, гипофизарный нанизм, сахарный, анемия, аллергия и др.);
- биологические\биотехнологические препараты **обладают таргетным** (направленным) действием;
- биологические\биотехнологические препараты **нетоксичны** (метаболизм как у эндогенных белков);
- и др.

Relative Molecular Mass
(daltons)



Aspirin
(180)

Insulin
(5808)

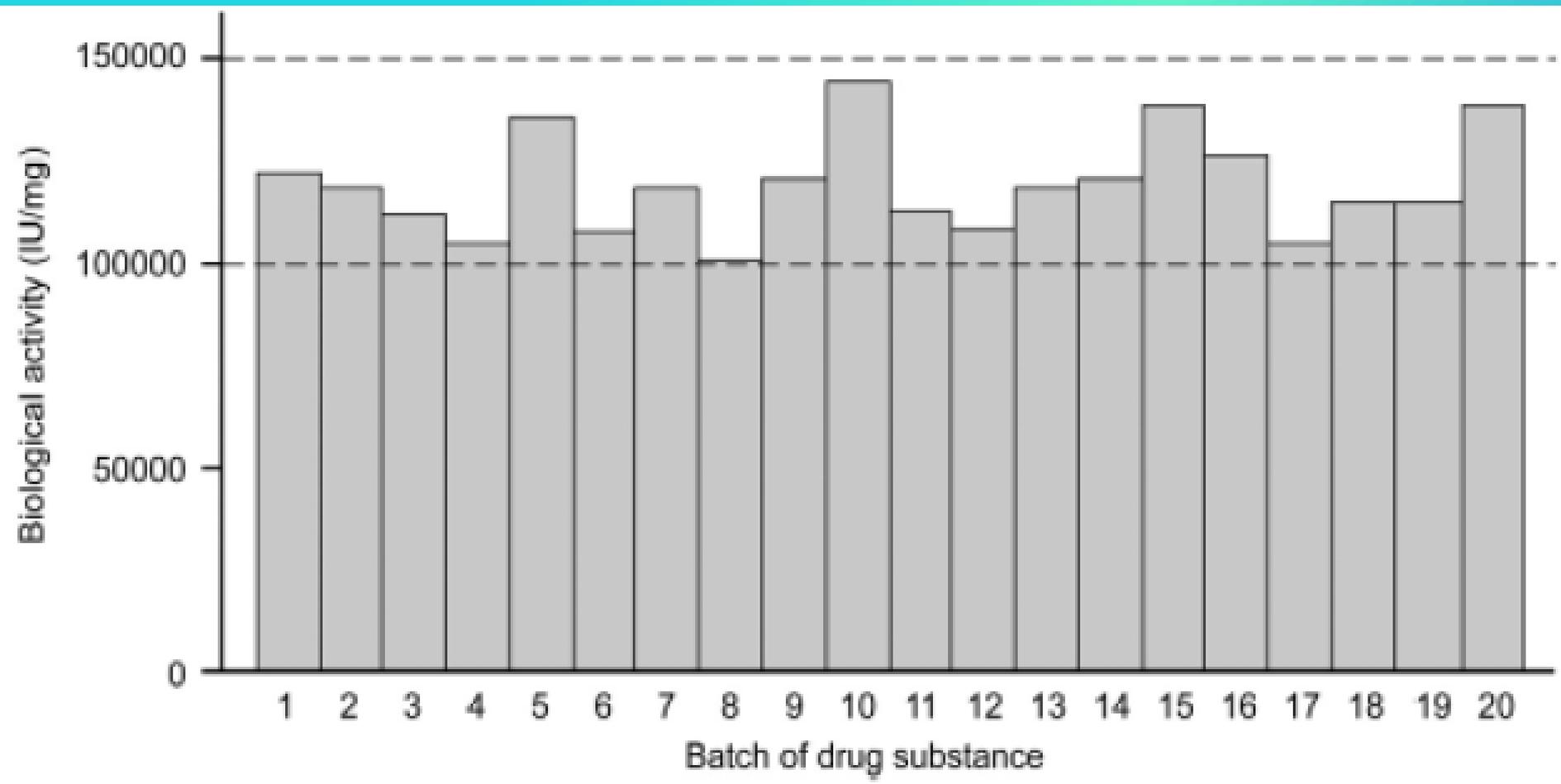
Erythropoietin
(30,400)

Monoclonal antibody (IgG1)
(150,000)

Различия между лекарственными препаратами химической и биологической природы.

Показатель	Химические препараты	Биологические препараты
Молекулярная масса	Низкая - менее 1 кДа	Высокая более 1 кДа
Происхождение	Вещества химического синтеза (ксенобиотики)	Аналогичны белкам организма человека
Стабильность	Стабильны	Термочувствительны
Химическая структура	Хорошо охарактеризованная, гомогенная	Гетерогенная композиция
Метаболизм	Метаболизм с образованием активных и неактивных продуктов	Катаболизм как эндогенных белков
Роль цитохрома Р450 в метаболизме	Участвует	Не участвует
Путь введения	Преобладает оральный	Парентеральный

Характеристика специфической активности 20 серий препарата Vinocrit



Проблема безопасности биологических\биотехнологических препаратов является основным фактором, который сдерживает разработку и практическое применение данных препаратов

Повышение безопасности лекарственных средств достигается за счет:

- совершенствования нормативных требований для контроля безопасности;**
- совершенствования методов контроля безопасности**

Пандемия гриппа 2009-2010 гг. выявила ряд недостатков, связанных с обращением вакцин против гриппа, которые касались в первую очередь следующих проблем:

- требования к ежегодной замене сезонного штамма вакцины;**
- оценка прогностической значимости и стандартизации серологических методов оценки иммуногенности;**
- исследование эффективности и безопасности разных типов вакцин в разных подгруппах населения;**
- вопросы разработки препандемических и пандемических вакцин.**

9 December 2013
EMA/488220/2012

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases

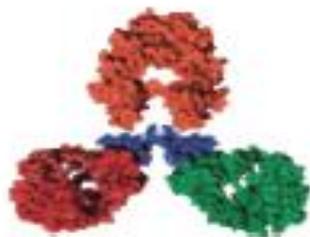
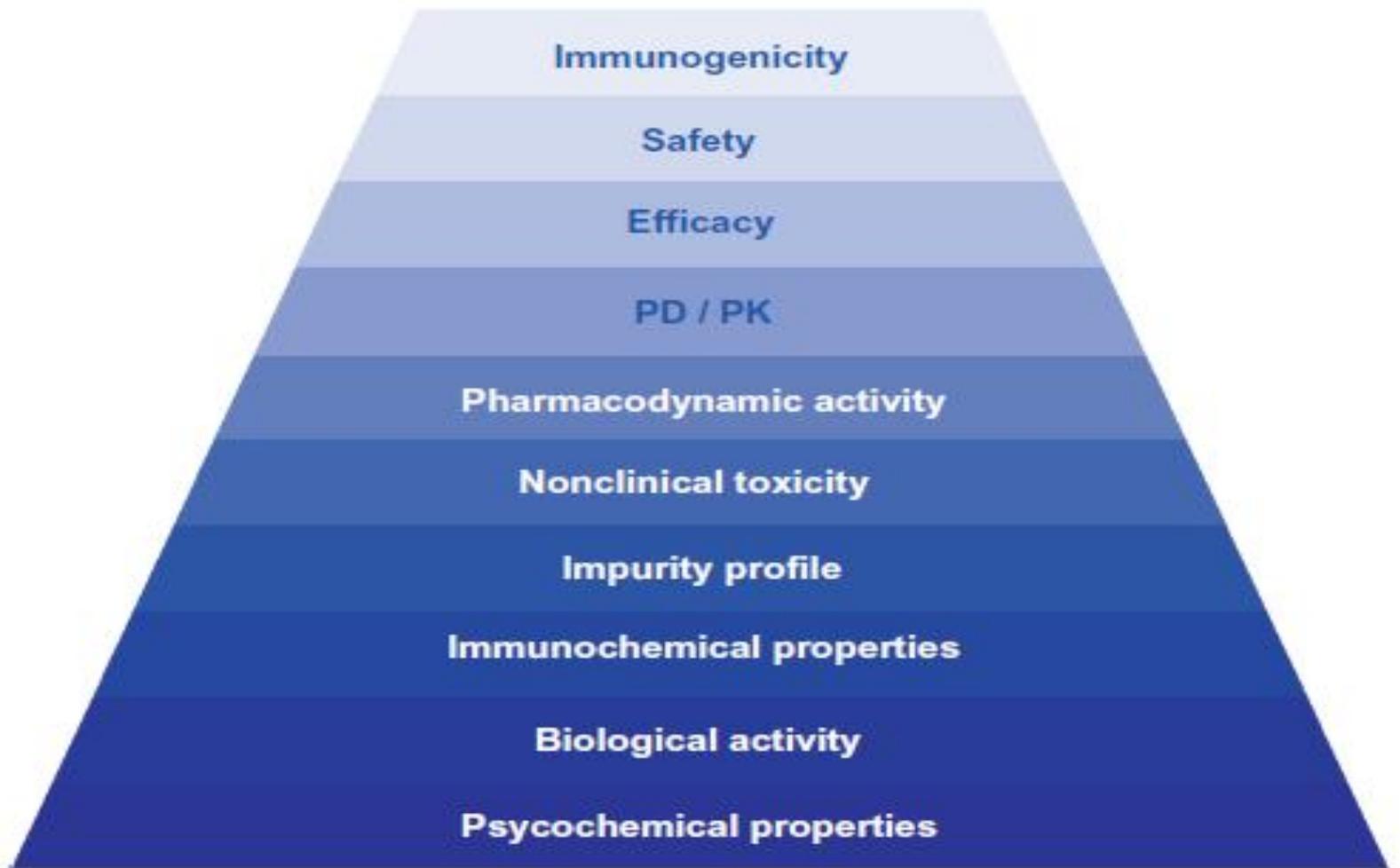
10 April 2014
EMA/PRAC/222346/2014
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU

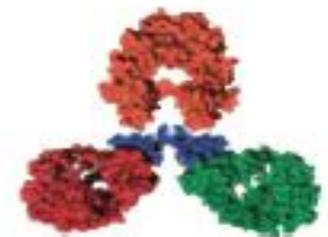
25 July 2014
EMA/CHMP/VWP/457259/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use

Guideline on influenza vaccines Non-clinical and clinical module

Draft



RBP



SBP

2005
2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012



EU General
Guidelines



Australia
adopts
EU guidelines



WHO



Saudi Arabia



FDA Draft
Guidance



Turkey



Canada



Brazil



Malaysia



Japan



India



Taiwan



Singapore



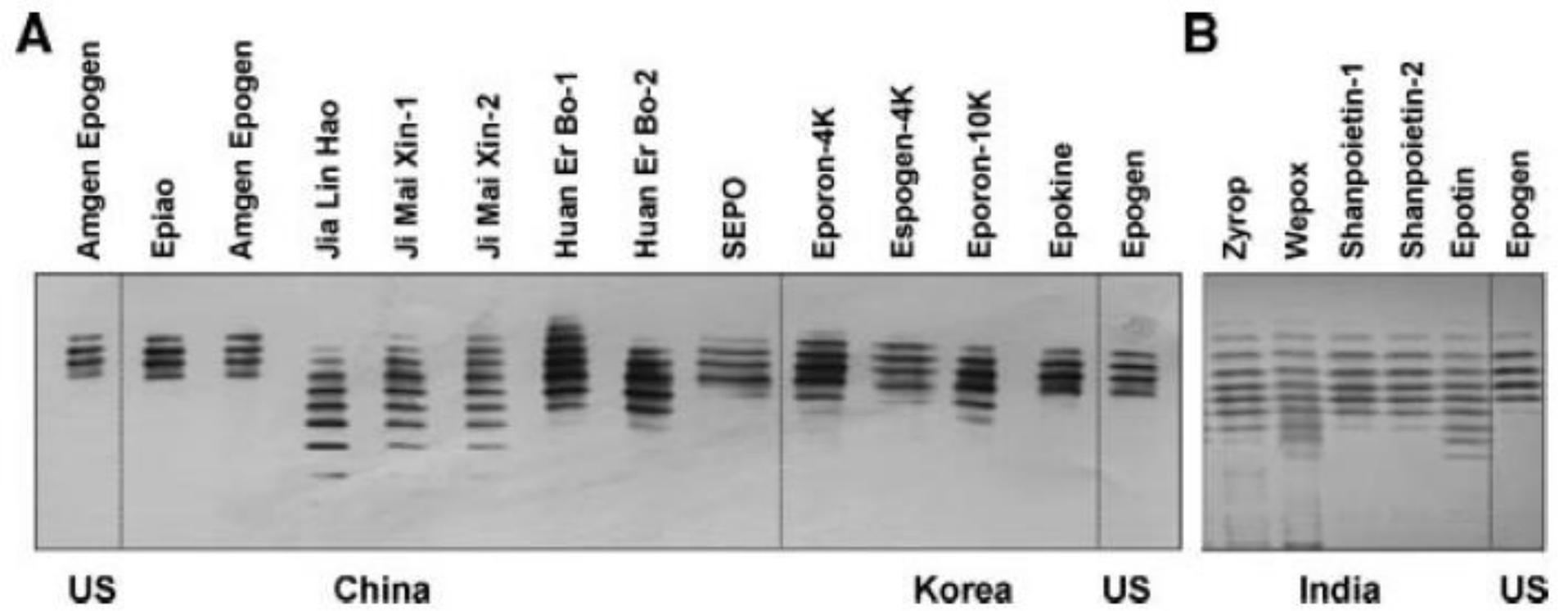
Mexico

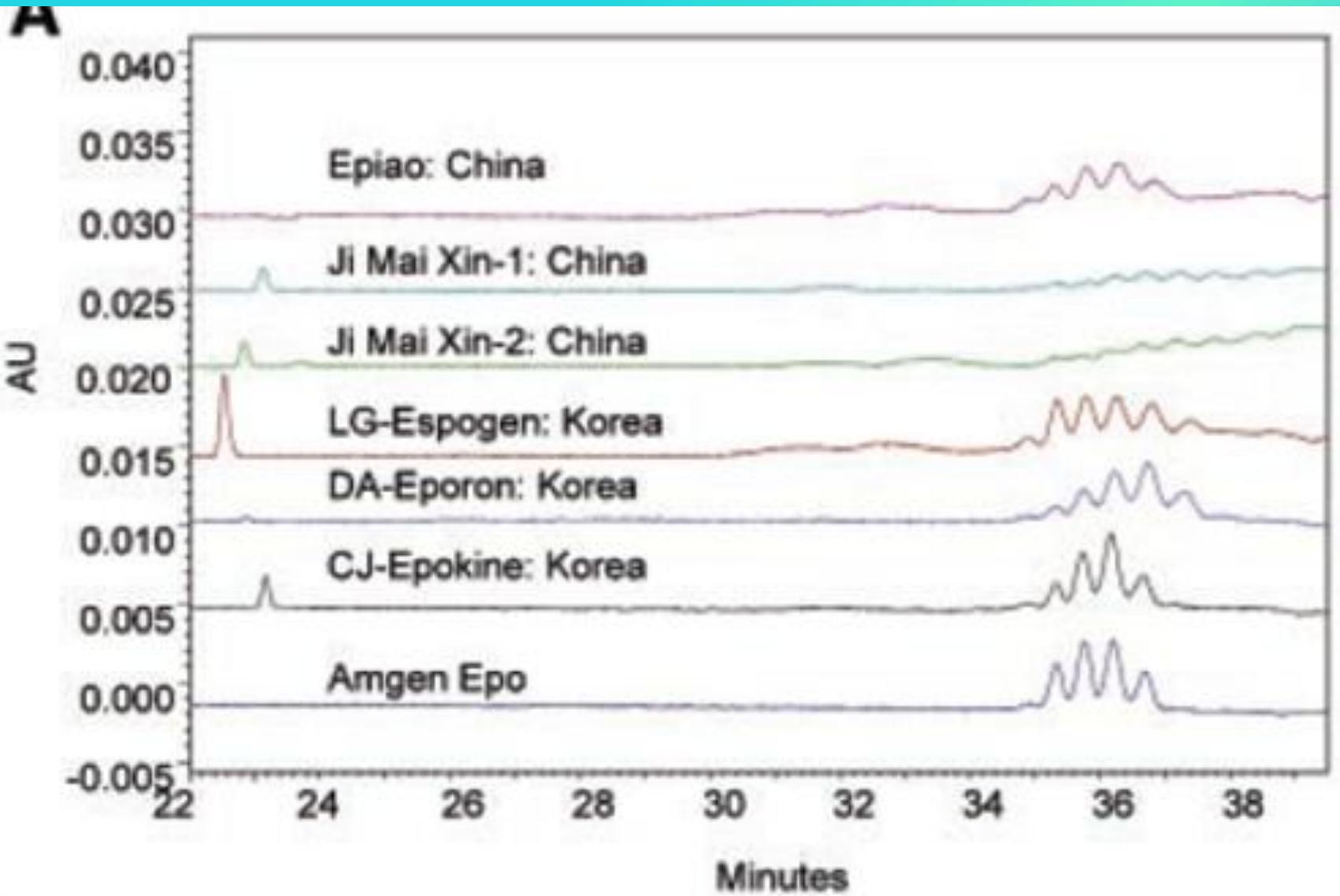
	Рекомендации РО Индии	Рекомендации ВОЗ / ЕМА
Производственный процесс	Валидация методов оценки вирусной безопасности не требуется.	Обязательная валидация методов оценки вирусной безопасности
Клинические исследования	Не требуется сравнительных ФК/ФД исследований	Обязательные сравнительные исследования ФК/ФД
	Не требуется сравнительных клинических исследований	Обязательные сравнительные клинические исследования
	Допускается экстраполяция на другие показания	Экстраполяция на другие показания допускается только на основе результатов клинических исследований
	Оценка иммуногенность не требуется, но является желательной.	Обязательная оценка иммуногенности.
	Пострегистрационные наблюдения в течение 4 лет с обязательным представлением отчета о безопасности (PSUR) каждые 6 месяцев в первые 2 года.	Объем, программа и длительность пострегистрационных исследований определяется на основании свойств препарата и проведенных исследований.

Hemant Malhotra*

Biosimilars and non-innovator biotherapeutics in India: An overview of the current situation

Biogeneric	Company	Product Name	Year of Launch
Insulin	Wockhardt	Wosulin	2003
	Biocon	Insugen	2004
Erythropoietin	Shreya Life Sciences	Recosulin	2004
	Hindustan Antibiotics	Hemax	2000
	Emcure	Epofer	2001
	Wockhardt	Wepox	2001
	Ranbaxy	Ceriton	2003
Hepatitis B vaccine	Intas Pharmaceuticals	Epopit & Erykine	2005
	Shantha Biotechnics	Shanvac B	1997
	Bharat Biotech	Revac B	1998
	Panacea Biotec	Enivac HB	2000
	Wockhardt	Biovac-B	2000
	Serum Institute of India	Gene Vac-B	2001
	Biological E	Bevac	2004
Granulocyte colony stimulating factor	Dr Reddy's Laboratories	Grastim	2001
	Intas Pharmaceuticals	Neukine	2004
Streptokinase	Bharat Biotech	Indikinase	2003
	Shantha Biotechnics	Shankinase	2004
	Cadila Pharmaceuticals	STPase	2004
Interferon alpha-2b	Shantha Biotechnics	Shanferon	2002
Rituximab (MAb)	Dr Reddy's Laboratories	Reditux	2007

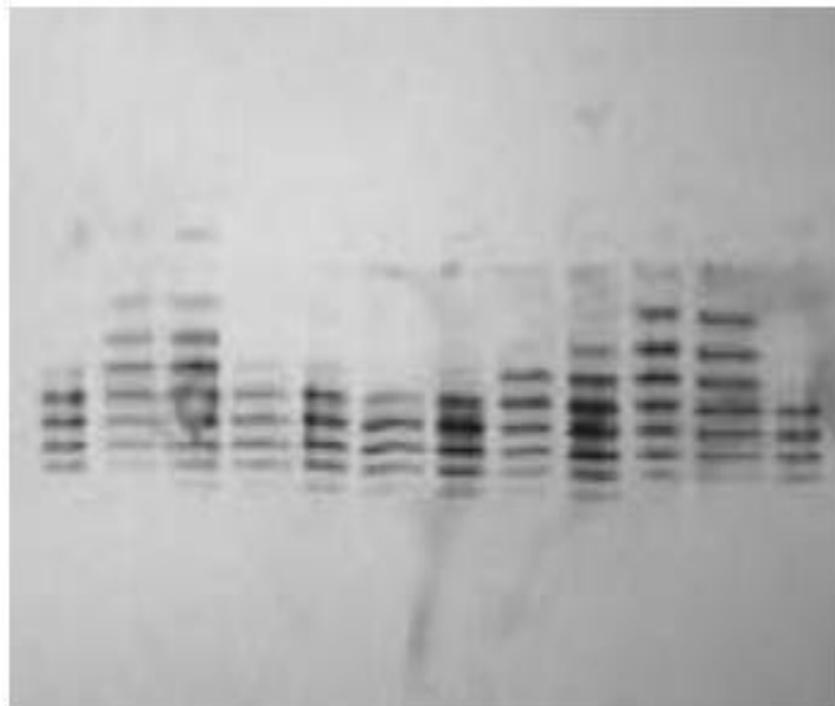




Isoelectric focusing gels

Non-comparable "copy biologic" \neq biosimilar

NOT similar to Reference E



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

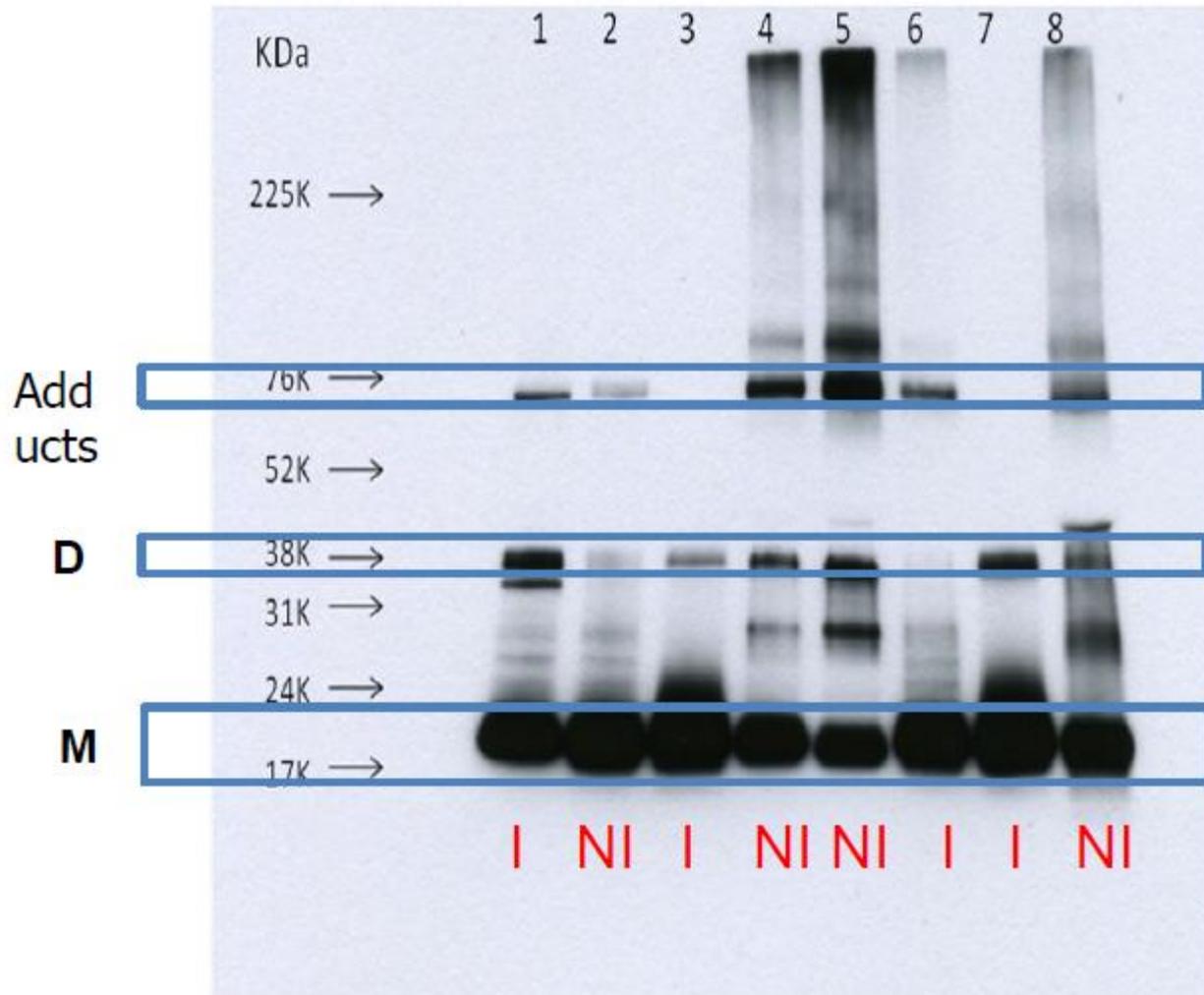
Approved biosimilar in EU

NO difference to originator

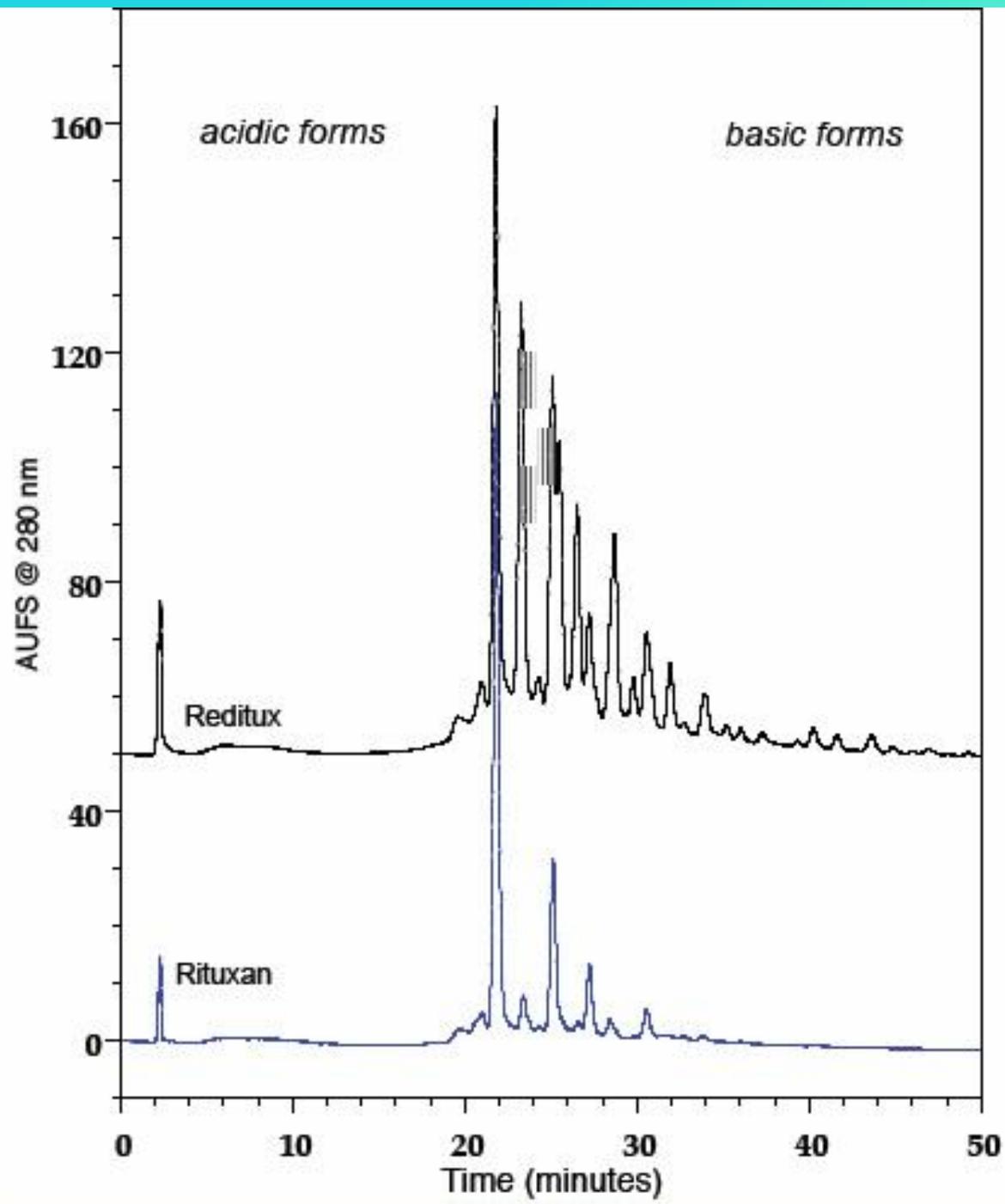


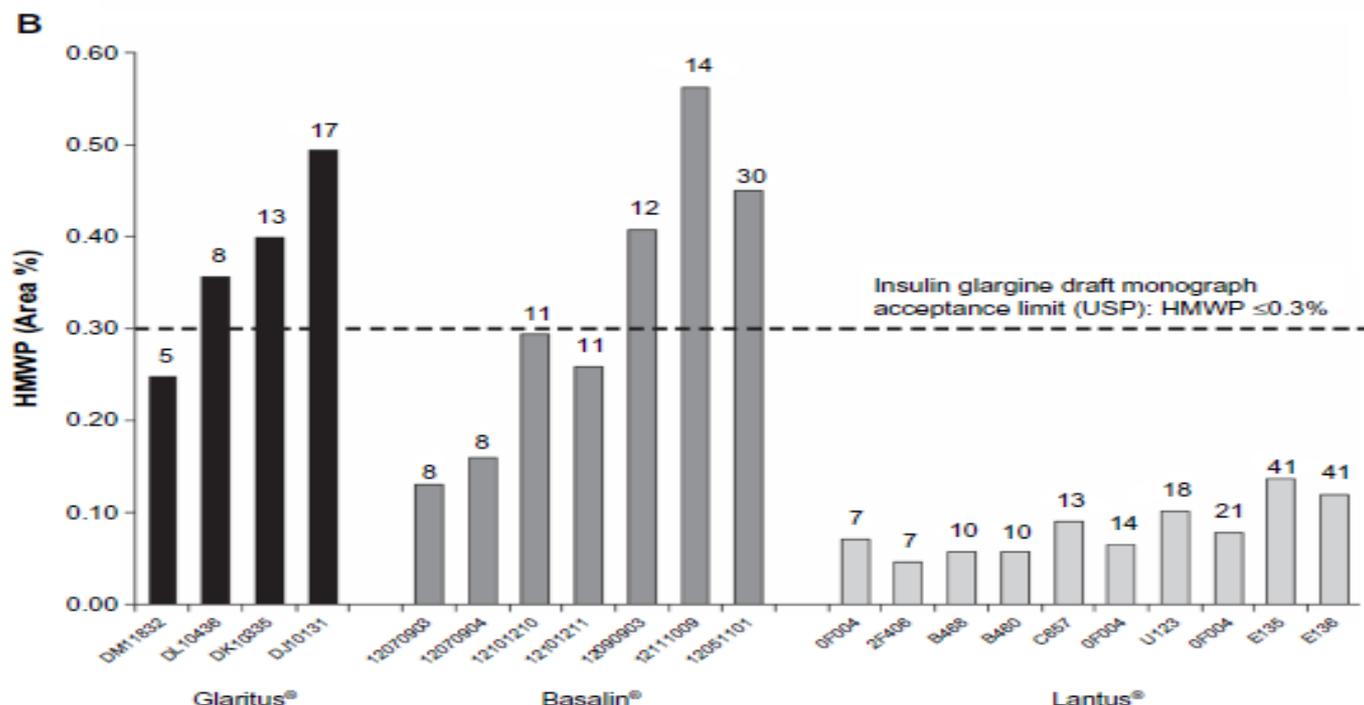
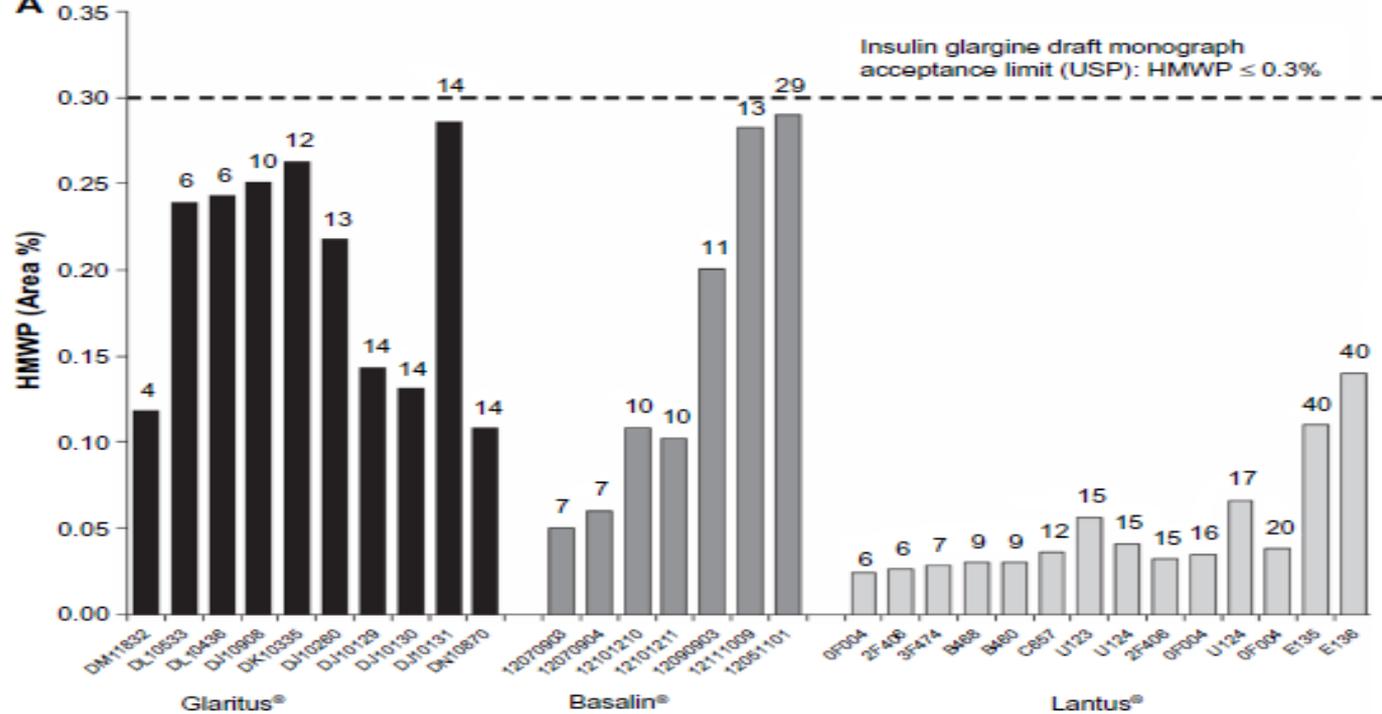
Sample 1 2 3 4

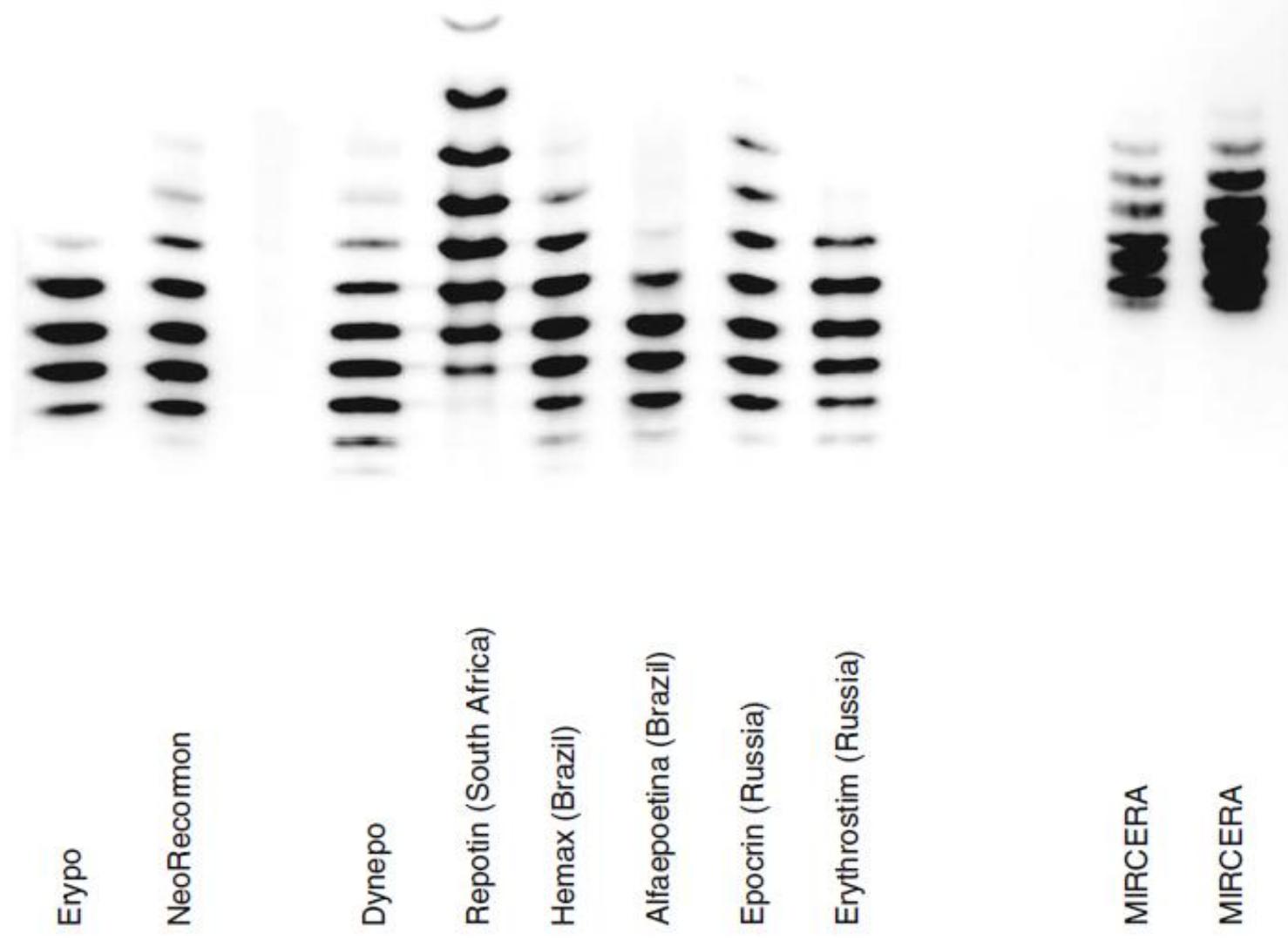
Immunoblot



I- Innovator - 1 - Rebif, 3, 7 - Avonex, 6 - Avonex (+HSA),
NI- Non-innovator - 2- Clausen, 4, 5 - Cinnovex, 8 - Jumbat







Source: Reichel et al. (2009), Wiley (permission granted)

Биологические / биотехнологические лекарственные препараты

Оригинальные препараты, зарегистрированные на основании полной программы исследований и полного регистрационного досье

Препараты, зарегистрированные на основании сокращенной программы исследований

Орфанные препараты - зарегистрированные на основании особой сокращенной программы исследований

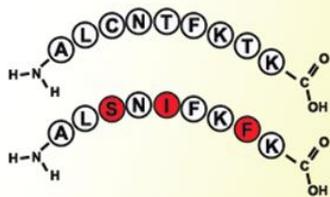
Препараты "biosimilars" – зарегистрированные на основании сравнительных исследований качества, безопасности и эффективности с референтным (оригинальным) препаратом

Препараты "non-innovator" – зарегистрированные на основании неполных сравнительных исследований с референтным препаратом

Частота выработки антител к препаратам

Препарат	Антитела к препарату	Нейтрализующие антитела к препарату
GM-CSF	95%	45%
Хумира	12%	5%
Интерферон α – 2a	47%	29%
ИНФ – β (Авонекс)	20%	5%
ИНФ – β (Ребиф)	81%	44%
ИЛ – 2	53%	5%
Тизабри	6%	6%

Sequence Variation



Formulation



UNKNOWN



Application route



Patient Features



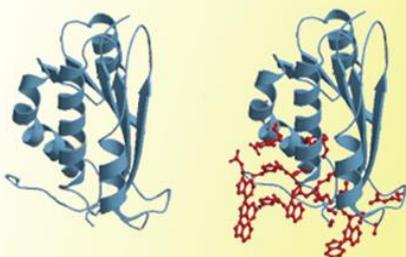
Length of Treatment



Nature of Disease



Product modification



IMMUNOGENICITY

Dose



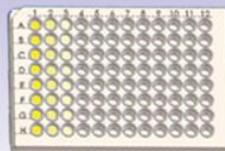
Concomitant Medications



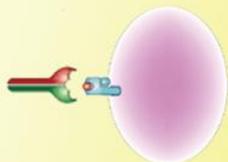
Contaminants and Impurities



Assay Technology



Biological Activity

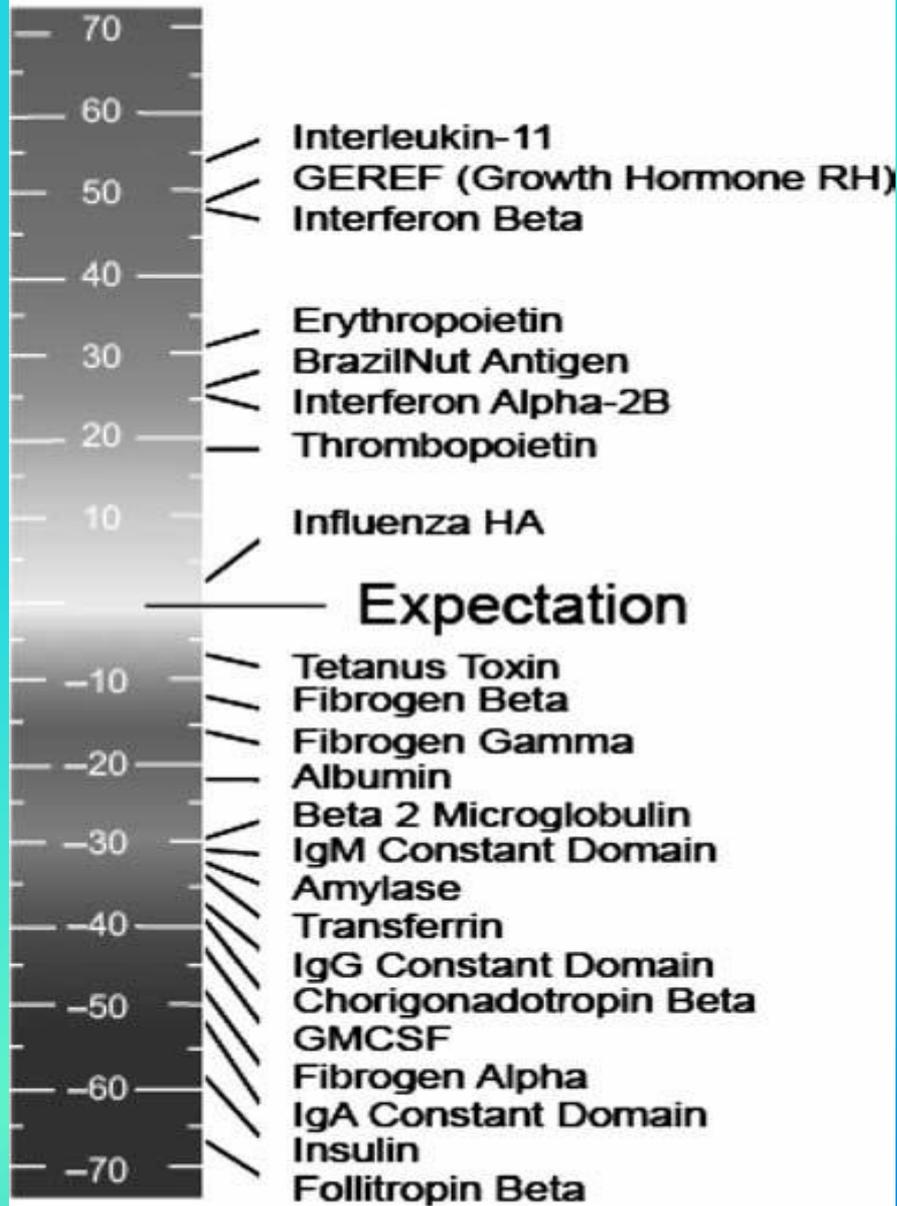


PRODUCT RELATED

ANALYSIS RELATED

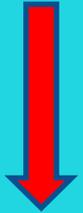
TREATMENT RELATED

High Immunogenic Potential

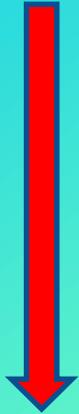


Low Immunogenic Potential

“Нежелательная” иммуногенность (появление антител к препарату) может вызвать:



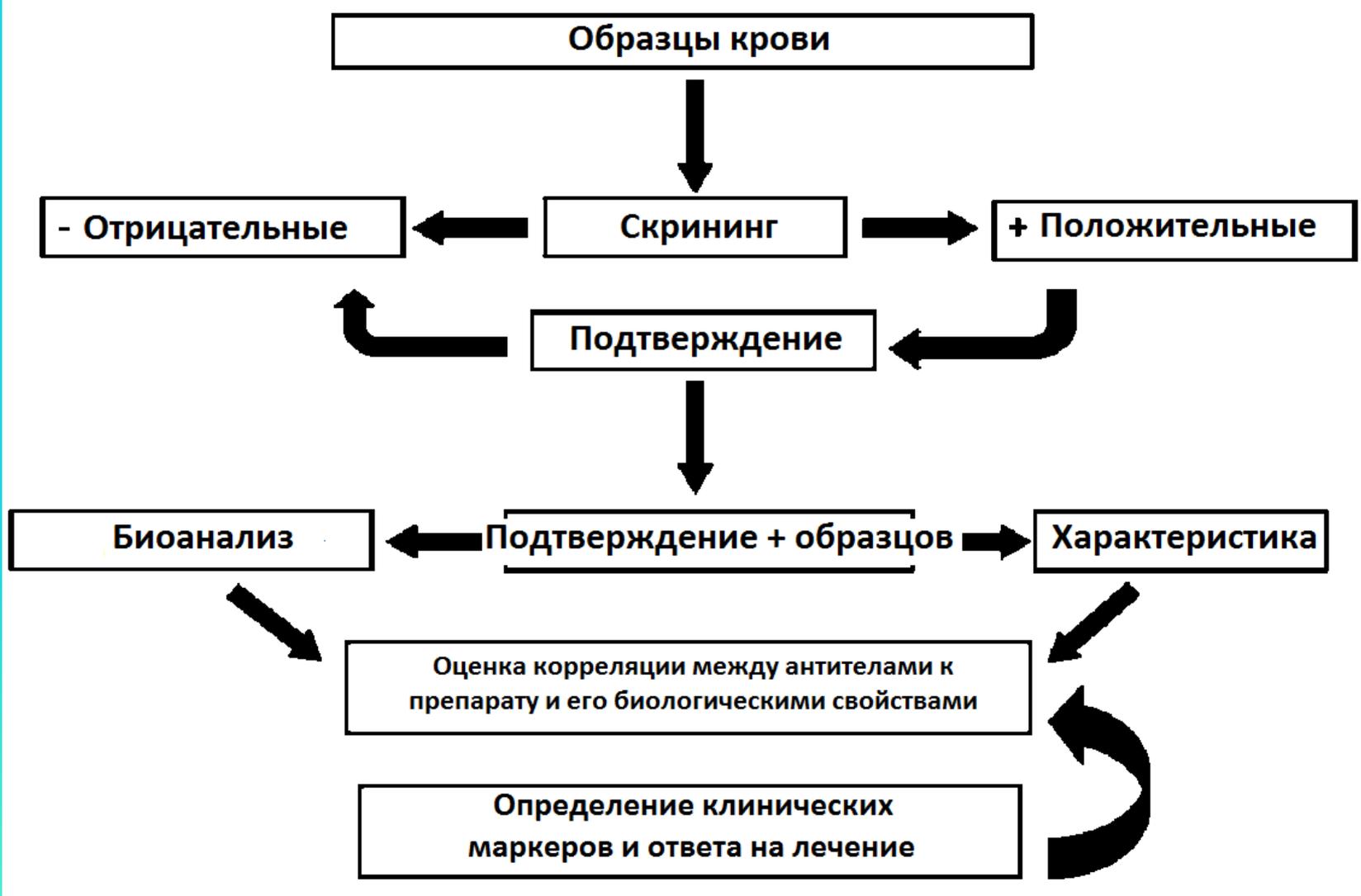
**Ускорение
выведение
препарата**



**Снижение
эффективности
(нейтрализующие
антитела)**



**Развитие
аллергических реакций
(I, II III типа)**



London, 13 December 2007

Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006

GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED THERAPEUTIC PROTEINS

Оценка иммуногенности, кроме стандартных методов (определение частоты выработки антител к препарату и их нейтрализующей активности), должна включать:

- определение класса иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE);**
- оценку возможности переключения синтеза антител от одного класса к другому;**
- оценку степени связывания;**
- оценку перекрестной реактивности с эндогенными белками;**
- картирование антигенных детерминант**

24 September 2015
EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on Immunogenicity assessment of
biotechnology-derived therapeutic proteins
Draft

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ