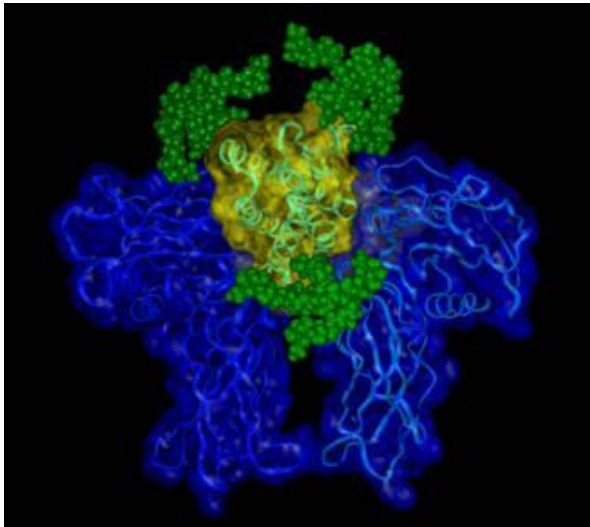


Конгресс «Человек и Лекарство»,  
Москва, апрель, 2010г.

# Актуальные вопросы регулирования обращения биологических препаратов



Ростова Наталья Борисовна  
Доцент, канд.фарм. наук

Апрель, Москва, 2010 г.

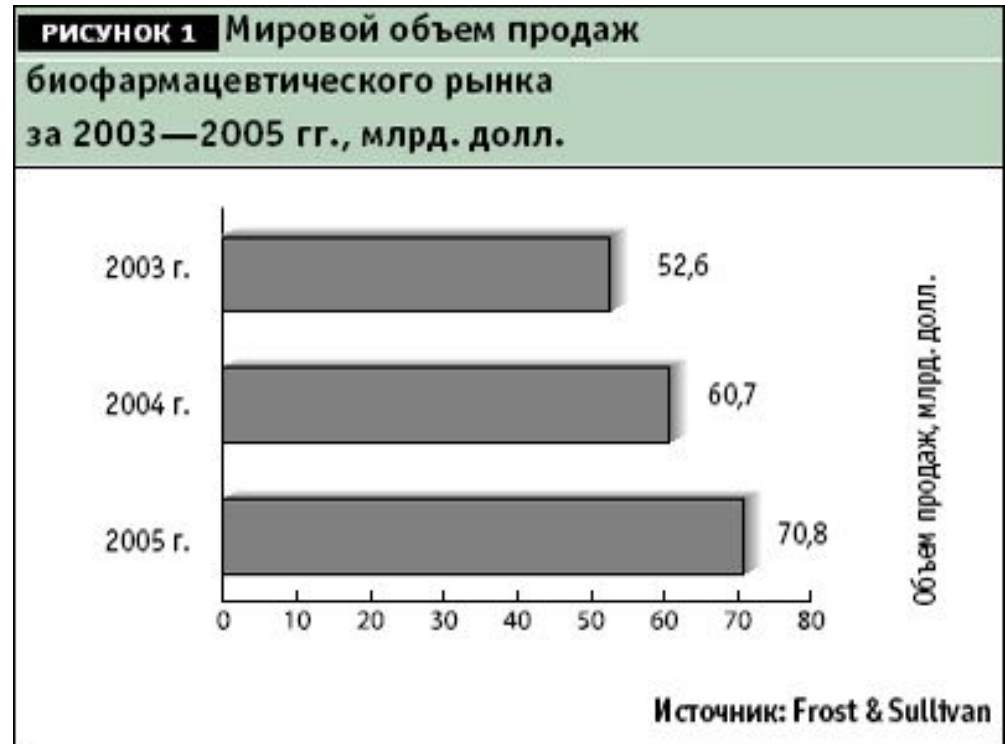
Эритропоэтин человека, связанный с рецептором.  
По Elliott et al. 2003  
Nature Biotechnology 21: 414-421.

# Основные проблемы

- Перспективы рынка биологических ЛС
- Биологическое ЛС, биоаналог –  
определения и отличия
- Свойства и особенности ЛС биологической природы
- Особенности регулирования обращения
- Взаимозаменяемость
- Выводы

# Биофармацевтический рынок является привлекательным для фармацевтических компаний

- Объем мировых продаж биофармацевтического рынка за период 2003-2005г. увеличился с 52,6 до 70,8 млрд. долл., т.е. на 34%<sup>1</sup>
- Положительная динамика рынка делает его привлекательным для многих фармацевтических компаний<sup>1</sup>



# Препараты биологической природы

- Первые биологические лекарственные средства начали использоваться в клинической медицине в 80-х гг.
- Более 150 препаратов в мире
- Более 370 препаратов в процессе разработки для терапии различных серьезных медицинских показаний

# Биологические препараты

Группа ЛС, близких по строению/ составу к природным веществам, синтезируемым в организме человека/ животных/ микроорганизмов.

- любые сыворотки,
- белки, вакцины,
- вирусы,
- компоненты крови и препараты, выделенные из крови.

В состав биопрепаратов могут входить сахара, белки, нуклеиновые кислоты или сложные комбинации этих веществ

Могут представлять собой биологические объекты — например, клетки и ткани.

Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации под ред. Г.Я. Шварца

# **Биологическое лекарственное средство**

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

# Биологические препараты

Потенциал медицинского применения клеточных и генных биологических препаратов

- лечение многих заболеваний, неизлечимых в настоящий момент.

## Примеры:

- Инсулины;
- Соматотропный гормон;
- Интерфероны;
- Иммуноглобулины;
- Эритропоэтины;
- Циклоспорины;
- Факторы свертывания крови;
- Колонiestимулирующий фактор;
- Вакцины

# Определение понятия «биологическое ЛС»

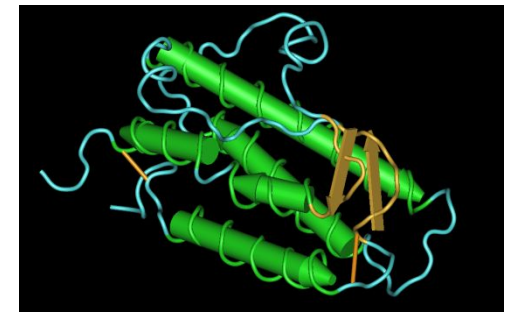
ЕС	Россия
<p>В законодательстве <u>присутствует</u> определение<sup>1</sup> биологического лекарственного средства и воспроизведенного ЛС</p>	<p>В Федеральном законодательстве <u>отсутствует</u> определение биологического лекарственного средства</p>

<sup>1</sup> Определение EMEA



# Чем отличаются биопрепараты от других ЛС?

- Высоким молекулярным весом
- Сложностью пространственной структуры:
  - Четвертичная структура
  - Определенное соотношение изоформ
  - Степень гликозилирования
- Следующими характеристиками:
  - Длительной и наукоемкой технологией производства
  - Высокой степенью биофармацевтической очистки
- Высокой чувствительностью к влиянию на стабильность различных факторов:
  - Лекарственная форма
  - Транспортировка
  - Условия хранения
- Иммуногенностью



# Учитывая особенности препаратов биологической природы

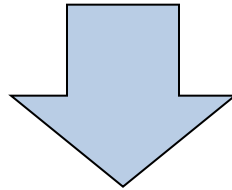
Сложность (невозможность) воспроизведения каждого  
из этапов производства



Непрогнозируемое изменение клинических последствий  
применения препарата при самом незначительном  
изменении процесса производства (при производстве  
воспроизведенных препаратов)

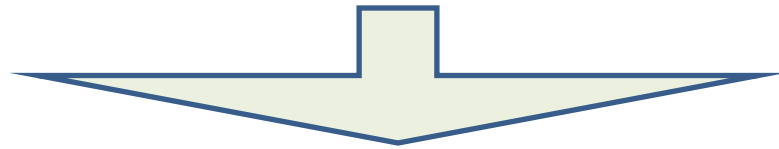
# Воспроизведенные препараты биологической природы (биоаналоги)

- Недостаток средств на лекарственное обеспечение стимулирует использование воспроизведенных препаратов во всем мире в силу экономических причин



Соответствуют ли биоаналоги по показателям эффективности и безопасности оригинальным препаратам?

Почему надо с особенной осторожностью  
говорить о равнозначности  
(взаимозаменяемости) биологических  
лекарственных средств?



Биоаналог  $\neq$  дженерик?

«Биоаналог - это биологическое лекарственное средство, *схожее* с оригинальным биологическим лекарственным средством, но *не являющийся его дженериком* в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога, ...»

Какова законодательная основа  
регуляции обращения  
воспроизведенных лекарственных  
средств в РФ?

Утвержден Приказом Министерства  
Здравоохранения и социального  
развития РФ от 30.10.06. №736

**АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ  
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
ПО ИСПОЛНЕНИЮ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФУНКЦИИ ПО  
ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

# АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ от 30.10.06. №736

«...В том случае, если отличия регистрируемого ЛС от ранее зарегистрированного относятся только к составу вспомогательных веществ и технологии производства и такие отличия не могут оказывать влияние на качество, эффективность и безопасность ЛС, должна быть применена процедура ускоренного рассмотрения документов и принятия решения о государственной регистрации...»

# АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

от 30.10.06. №736

Для прохождения ускоренной процедуры рассмотрения документов и принятия решения о государственной регистрации, документы и данные указанные в подпунктах **11-13** пункта 3.3.3. настоящего Регламента могут быть представлены в виде ссылок на открытые **литературные источники** и в виде отчета об исследованиях **биоэквивалентности**, проведенных с учетом требований Приложения 1 к таким данным.....»



# АДМИНИСТРАТИВНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

(продолжение)

- 1) заявление о государственной регистрации ЛС;
- 2) квитанцию об осуществлении платы за государственную регистрацию ЛС;
- 3) юридический адрес организации - производителя ЛС;
- 4) названия ЛС, включая МНН, научное название на латинском языке, основные синонимы;
- 5) оригинальное название ЛС, если оно зарегистрировано как торговый знак в соответствии с законодательством Российской Федерации о торговых знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров;
- 6) перечень компонентов, входящих в состав ЛС, их количество;
- 7) инструкцию по применению ЛС, оформленную в соответствии с требованиями статьи 16 Федерального закона от 22.06.98 N 86-ФЗ "О лекарственных средствах";
- 8) сертификат качества ЛС;
- 9) данные о производстве ЛС, первоначальный текст фармакопейной статьи (нормативного документа);
- 10) методы контроля качества ЛС;
- 11) результаты доклинических исследований ЛС;
- 12) результаты фармакологических и токсикологических исследований ЛС;
- 13) результаты клинических исследований ЛС;
- 14) образцы ЛС для проведения экспертизы его качества;
- 15) предложения по цене ЛС;
- 16) документы, подтверждающие регистрацию ЛС, если оно зарегистрировано вне пределов РФ.

# Терапевтическая эквивалентность

- Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены {EU}.
- Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с указаниями на этикетке {FDA}.

# Подтверждение терапевтической эквивалентности:

- доказательство биоэквивалентности;
- сравнительное определение фармакодинамических характеристик;
- сравнительные клинические испытания;
- определение растворимости дозированной формы.

**Подтверждение биоэквивалентности ещё не свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов.**

# Примеры отзывов биоаналогов с рынка

- 1996 г, рекомбинантный человеческий интерферон альфа (Lemery, Куба).
- 1997 г, эпоэтин альфа (Cryopharma)
- 1998 г, интерферон альфа (Fustery)

Причина – большое количество побочных реакций, т.к. безопасность препарата не была изучена на момент регистрации

- Учитывая вышесказанные аспекты в европейском и американском законодательстве предусмотрены особые требования по регистрации воспроизведенных ЛС биологической природы и их замены при назначении

# РЕГИСТРАЦИЯ БИОАНАЛОГОВ

Регуляторные органы в ЕС (ЕМЕА) и США (FDA) признают, что биоаналоги отличаются от генериковых препаратов, а именно по:

- размеру и сложности активной субстанции
- Гетерогенности продукта
- Безопасности и эффективности, зависящим от исходного материала и процесса производства
- Невозможности полностью определить структуру молекулы современными аналитическими методами, что может повлиять на эффективность и безопасность
- Иммунной реакции организма (иммуногенность)

**Принципы регистрации генериковых препаратов не могут быть применимы к биоаналогам**

# РЕГИСТРАЦИЯ БИОАНАЛОГОВ В ЕС

Появление Директив, описывающих регистрацию биоаналогов в ЕС:

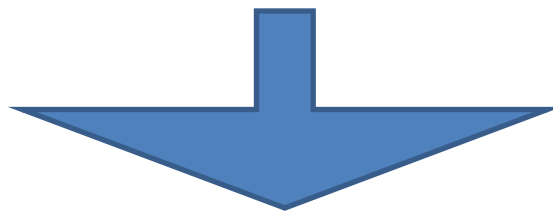
- Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 (Annex I): deadline for national implementation **1 July 2003**
- Directive 2004/27/EC of 31 March 2004 (amending Directive 2001/83/EC): deadline for national implementation **30 October 2005**
- Regulation 726/2004 of 31 March 2004: came into force as of **20 November 2005**

**Четко прописаны определения, требования и процесс регистрации  
для биоаналогов**

# ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ БИОАНАЛОГОВ

## Directive 2004/27/EC – Article 10.4 (Определение):

«В случае если биологический препарат аналогичный оригинальному биологическому препарату не подпадает под определение генерического препарата, особенно при наличие отличий в исходных материалах и процессе производства, необходимо предоставить результаты доклинических тестов и клинических испытаний при его регистрации».



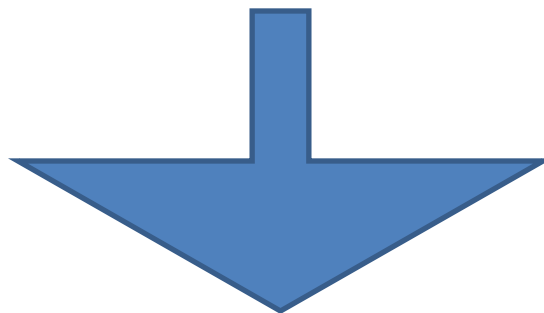
**Биоаналог ≠ Генерик**



# ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ БИОАНАЛОГОВ

## Annex I Directive 2001/83/EC: Документы для регистрации

- Биоэквивалентность и биодоступность
- Другие данные (токсикологические и другие доклинические исследования) + клинические испытания



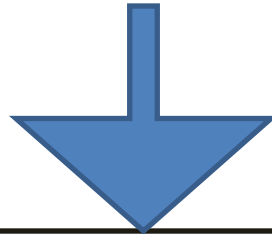
**Один и тот же препарат сравнения должен быть при проведении любых испытаний**

# ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ НОВЫХ ТРЕБОВАНИЙ В ЕС

- Процедура центральной регистрации (Centralized procedure) для всех биопрепаратов и их аналогов
- Жесткие требования при оценке документов, поданных на регистрацию с точки зрения эффективности, безопасности и качества
- Препарат сравнения должен иметь регистрацию в ЕС
- Индивидуальный подход при регистрации каждого биоаналога

# ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ НОВЫХ ТРЕБОВАНИЙ В ЕС

В зависимости от показаний к применению биоаналога



CHMP (EMA) определяет какую информацию подавать при регистрации и какие клинические испытания проводить

# ЕМЕА не гарантирует взаимозаменяемость биологических лекарственных препаратов

- ЕМЕА не гарантирует взаимозаменяемость биологических лекарственных средств и аналогов, в отличие от традиционных дженериков (“the decision ... outside the organization's remit” - EMEA Executive Director Thomas Lonngren)

*Органы здравоохранения должны решать вопрос взаимозаменяемости*

# Обзор взаимозаменяемости биологических лекарственных средств в различных странах

## Страны, в которых запрещена замена биологических лекарственных средств на аналоги

- Франция
- Испания
- Германия (запрещена замена при отпуске из аптеки без четкого указания врача)

## Страны, в которых не рекомендуется замена биологических лекарственных средств на аналоги

- Швеция
- Италия
- Бельгия (на рассмотрении находится законопроект, запрещающий выписку биологических ЛС по МНН)

# Факторы, ограничивающие взаимозаменяемость биологических лекарственных средств

Отличия в производстве

Упрощение стадии очистки для уменьшения

Выбор новой лекарственной формы

Отличия в строении молекул биоаналога и оригинального ЛП

Отличия в биологической активности

Отличия в эффективности

Отличия в безопасности

# Регулирование взаимозаменяемости биологических лекарственных средств в Российском законодательстве

- ⊙ При отпуске препарата по рецепту врача разрешается отпуск любого препарата в рамках одного МНН
- ⊙ Проведение закупок препаратов в рамках государственных программ по МНН не учитывает особенности действия различных групп лекарственных препаратов и делает возможным выбор препарата по единственному показателю - **цена**
- ⊙ Первый шаг по регулированию взаимозаменяемости на российском рынке — разрешение закупок инсулинов и циклоспорина по торговым наименованиям

# Некоторые аспекты законодательства в области обращения биологических лекарственных средств

	ЕС	Россия
Понятие «биологическое ЛС» и «воспроизведенное биологическое ЛС»	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: - <b>запрещена</b> замена оригинального препарата на биоаналог без согласования с врачом. Испания: биоаналоги включены в список <b>невзаимозаменяемых</b> препаратов Швеция: биологические лекарственные средства признаны <b>невзаимозаменяемыми</b>	Допустим отпуск любого торгового наименования в рамках МНН



# Выводы:

- ◎ Гармонизация российского законодательства в области обращения биологических ЛС с законодательством стран Европы
  - Внесение определения «биологические ЛС» и «воспроизведенные биологические ЛС» в действующее законодательство.
  - Регламентация регистрации воспроизведенных биологических ЛС, с учетом требований к предоставлению данных сравнительных клинических исследований биоаналога и оригинального препарата.
  - Регламентация порядка замены оригинального биологического ЛС на воспроизведенное в аптечном учреждении только по согласованию с врачом.
  - Разработка списка невзаимозаменяемых лекарственных препаратов.
- ◎ Получение одобрения на составление заявок на закупку биологических ЛС по торговому наименованию

Существующие аспекты регулирования  
обращения препаратов биологической  
природы в РФ не гарантируют  
качества,  
эффективности  
безопасности  
оказываемой лекарственной терапии  
при выборе биоаналога для  
организации лекарственного  
обеспечения



