

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

03.12.2012

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

- **WHO:** *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); WHO: Geneva, Switzerland, 2009, стр.4:*
- вопрос о взаимозаменяемости биоаналогов и оригинальных биологических препаратов должен решаться на национальном уровне:

It was recognized that a number of important issues associated with the use of SBPs need to be defined by the national authorities. They include but are not limited to the following:

- intellectual property issues;
- **interchangeability and substitution of SBP with RBP;**
- labelling and prescribing information.

Therefore, the above mentioned issues are not elaborated in this document

- **FDA:** *Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. P. 7*

- Указывается, что в настоящее время нет четкого представления о том, какие исследования должны быть проведены для доказательства взаимозаменяемости:

... This document is not intended to provide an overview of FDA's approach to determining interchangeability because FDA is continuing to consider the type of information sufficient to enable FDA to determine that a biological product is interchangeable with the reference product.

- **FDA:** *Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; Part I*
- Опубликованные проекты рекомендаций FDA по биоаналогам содержат упоминание о том, что для решения вопроса о взаимозаменяемости биоаналогов и оригинальных биологических препаратов **на усмотрение регулятора может потребоваться** предоставление данных дополнительных клинических исследований:
 - ...Additional considerations apply for a proposed interchangeable product. For example, in reviewing an application for a proposed interchangeable product, FDA may consider whether the differences from the reference product significantly alter critical design attributes, product performance, or operating principles, or would require additional instruction to healthcare providers or patients, for patients to be safely alternated or switched between the reference product and one or more interchangeable products without the intervention of the prescribing healthcare provider.

- **EMA:**

- В рекомендациях EMA вопрос о взаимозаменяемости биоаналогов отнесен к компетенции соответствующих регуляторных органов отдельных стран-членов Евросоюза.
- В рекомендациях EMA по биоаналогам препаратов на основе моноклональных антител указано, что в зависимости от решения локальных регуляторных органов, может иметь место взаимозаменяемость препаратов моноклональных антител:

Depending on the handling of biosimilars and reference medicinal products in clinical practice at national level, ‘switching’ and ‘interchanging’ of medicines that contain a given mAb might occur (*Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010), стр. 16*).

- **Германия:**

- Биоаналоги взаимозаменяемы в рамках тендеров
- «The country's Federal Healthcare Committee (Gemeinsamer Budesausschuss der Selbstverwaltung), which decides which products and services are reimbursed, has embraced biosimilars whole-heartedly.»

- **Венгрия:**

- Биоаналоги взаимозаменяемы в рамках тендеров.

- **Норвегия:**

- Биоаналоги взаимозаменяемы (решение Norwegian Medicines Agency (NOMA) в отношении биоаналогов Г-КСФ от 16 июня 2010 г.

- **Испания:**

- Биоаналоги в принципе взаимозаменяемы в рамках госпитальных закупок – решение принимается фармакологическими комитетами ЛПУ

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf

- **Польша:**

- Ограничения взаимозаменяемости биологических лекарственных средств отсутствуют (на примере опыта применения препаратов соматотропина).

<http://www.biopharminternational.com/biopharm/From+the+Editor/Biosimilars-Part-3-Interchangeability/ArticleStandard/Article/detail/685444>

Страна	Доля биоаналогов на рынке (март 2011)		
	Соматотропин Один биоаналог	Эритропоэтин Пять биоаналогов	ГКСФ Шесть биоаналогов
Австрия	6%	50%	52%
Франция	20%	11%	42%
Германия	12%	65%	45%
Греция	N/A	67%	53%
Италия	12%	7%	18%
Польша	7%	62%	38%
Румыния	34%	58%	77%
Испания	15%	16%	24%
Швеция	21%	63%	45%
Великобритания	4%	9%	80%
Европа в целом	13%	18%	38%

- **Бразилия:** *Resolução RDC n° 55 de 16 de dezembro de 2010.*
Dispões sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e da outras providências
 - Ограничения взаимозаменяемости биологических лекарственных средств отсутствуют
 - Государственные закупки биологических ЛС осуществляются по МНН

- **Индия:** *Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India; Department of Biotechnology, Ministry of Science & Technology; Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, 2012*
 - Ограничения взаимозаменяемости биологических лекарственных средств отсутствуют
 - Закупки биологических ЛС осуществляются по МНН

- Рекомендации зарубежных регуляторов не говорят о невозможности взаимозаменяемости биологических лекарственных средств
- Проведение дополнительных клинических исследований с целью установления взаимозаменяемости рекомендуется лишь при выявлении различий в свойствах биоаналога и оригинального препарата
- Правительства как развитых, так и, в особенности, крупнейших развивающихся стран предпринимают активные усилия по обеспечению возможности доступа на рынок воспроизведенных биологических лекарственных средств

- **Миф №1:**
 - Биологические лекарственные средства слишком сложны, для того, чтобы их охарактеризовать
- **Реальность:**
 - Уровень развития молекулярной биологии позволяет полностью охарактеризовать структуру и функциональные свойства молекулы белка

- **Миф №2:**
 - Любое изменение процесса производства влечет за собой изменение показателей безопасности и эффективности биологического лекарственного средства
- **Реальность:**
 - Большая часть изменений не отражаются на показателях безопасности и эффективности продукта

- Если производитель доказывает неизменность свойств продукта с помощью физико-химических и биологических тестов, необходимости в проведении доклинических и клинических исследований нет.
- В других случаях необходимость доклинического и клинического изучения определяется степенью риска:
 - Потенциальный эффект изменения на структуру молекулы
 - Степень отличий, выявленных с помощью физико-химических и биологических методов
 - Сложность и гетерогенность белковой молекулы
 - Степень родства с белками человека (риск иммуногенности)
 - Способ и путь введения
 - Терапевтическое окно
- *Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/101695)*
- *Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/572 1/03)*

- **Миф №3:**
 - Биоаналоги допускаются на рынок лишь в странах третьего мира. Общественное мнение в развитых странах настроено против биоаналогов
- **Реальность:**
 - В ЕС за последние 3 года вышло на рынок более 10 биоаналогов

- **Миф №4:**

- Биоаналоги небезопасны, в то время как обширные клинические исследования оригинальных препаратов гарантируют отсутствие неожиданных побочных эффектов

- **Реальность:**

- Ни в одном клиническом исследовании биоаналогов не было выявлено большей частоты побочных эффектов по сравнению с оригинальными препаратами
- Все громкие скандалы с побочными эффектами биологических лекарственных средств были связаны с применением оригинальных препаратов

- **Миф №5:**
 - Биоаналоги не соответствуют по качеству оригинальным препаратам, в то время как характеристики оригинальных препаратов стабильны и постоянны
- **Реальность:**
 - Характеристики оригинальных биологических препаратов варьируют в широких пределах

- **Миф №6:**
 - Биоаналоги менее эффективны по сравнению с оригинальными лекарственными средствами
- **Реальность:**
 - Ни в одном клиническом исследовании не было выявлено меньшей эффективности биоаналогов

- **Миф №7:**

- Переключение пациента с оригинального на воспроизведенный препарат может приводить к появлению нейтрализующих антител, снижающих эффективность лечения

- **Реальность:**

- Экспериментальные доказательства отсутствуют
- В случае биологических препаратов, применяемых на фоне химиотерапии или иммуносупрессивной терапии, вероятность образования клинически значимых нейтрализующих антител ничтожна.

- Доказанная эквивалентность качества, безопасности и эффективности воспроизведенных и оригинальных лекарственных средств должна быть достаточным основанием их взаимозаменяемости
- Основная задача регуляторов – установление четких и максимально подробных критериев эквивалентности (объема сравнительных исследований)

- Единственное основание для отнесения препарата к невзаимозаменяемым – данные клинического исследования, свидетельствующего об ухудшении показателей безопасности и эффективности при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный и наоборот
 - Исследование должно быть проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и доказательной медицины, с включением количества больных, обеспечивающего статистическую достоверность полученных результатов.

- **«оригинальное биологическое лекарственное средство -** лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, полученных из живых организмов, в том числе биотехнологическим путем, эффективность и безопасность которого подтверждены результатами доклинических и клинических исследований»;
- **«воспроизведенное биологическое лекарственное средство –** лекарственное средство, содержащее активную фармацевтическую субстанцию, которая идентична по первичной структуре и эквивалентна по физико-химическим и биологическим свойствам субстанции, входящей в состав оригинального биологического лекарственного средства, или комбинацию таких субстанций, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

- **«Оригинальные и воспроизведенные биологические лекарственные средства являются взаимозаменяемыми.** Решение о невзаимозаменяемости биологических лекарственных средств может принято уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основании данных клинического исследования, свидетельствующего об ухудшении показателей безопасности и эффективности при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный и наоборот.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ