

Биосимиляры

Общая информация, барьеры и возможности в применении биосимилярных инсулинов

Кристоф Перрен, Консультант, проект ACCISS

Биологические лекарственные препараты

- Белки, полученные из культуры клеток или в результате процессов ферментации с бактериями или дрожжами, поэтому выработанные в живых организмах
- Примеры: рекомбинантные человеческие и аналоговые инсулины, цитокины, моноклональные антитела, гормон роста человека, эритропоэтин
- Более крупные и более сложные по сравнению с традиционными синтетическими активными ингредиентами; больше вариабельности (изменчивости) из-за производственных характеристик

Аспирин НПВС	Крестор Синтетический и статин	Инсулин Гормон	Пембролизумаб Антитело
			
Традиционные		Биологические	

Определения биосимиляров

- **FDA США - Подобное биологическое средство (Follow-on Biologic) или Биосимиляр**
«Биологический продукт, который очень схож с лицензированным в США референтным биологическим продуктом, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах, и для которого нет клинически значимых различий между биологическим продуктом и референтным продуктом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности продукта»
- **Европейское Агенство Лекарственных Средств - Биосимиляр**
«Биологическое лекарственное средство, которое содержит версию действующего вещества уже разрешенного оригинального биологического лекарственного средства (референтное лекарственное средство). Необходимо установить сходство с референтным лекарственным средством с точки зрения качественных характеристик, биологической активности, безопасности и эффективности на основе комплексного сравнения».
- **ВОЗ - Подобный биотерапевтический продукт**
«Биотерапевтический продукт, схожий по качеству, безопасности и эффективности с уже лицензированным референтным биотерапевтическим продуктом»
- **PMDA Японии - Подобное биологическое средство (Follow-on Biologic) или Биосимиляр,**
- **Health Canada – Последующее биологическое средство (Subsequent Entry Biologic),...**

Биосимилярные лекарственные препараты

- Производятся в живых организмах (клетки млекопитающих, бактерии, дрожжи)
- Больше проблем, чем для традиционных синтетических активных ингредиентов
- Источники неоднородности
 - ✓ Собственное свойство натуральных изоформ
 - ✓ Вариации в условиях клеточных культур
 - ✓ Изменения в производственном процессе
- Регуляторные проблемы с точки зрения эквивалентности референтным продуктам: взаимозаменяемость

Биосимилярные инсулины

- Биосимилярный инсулин подобен существующему инсулину (референтный), но его нельзя считать идентичным из-за разных производственных процессов (разные линии клеток, источники белка, методы выделения и очистки)
- Опубликованные исследования, в которых сравнивали биосимилярные и референтные инсулины

Источник: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195012>

→ указывают на то, что биосимиляры имеют безопасность и клиническую эффективность, сопоставимую с референтным продуктом

- все исследования ФК и / или ФД показали сравнимые параметры в пределах предварительно установленных границ эквивалентности
- клинические исследования показали сходную клиническую эффективность и иммуногенность
- нежелательные явления, наблюдаемые в группах разных исследований, были схожи

Регуляторные рамки

- Два основных ориентира для регулирования биосимиляров:
 - Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)
 - Руководства ВОЗ

→ По-прежнему ведутся технические дискуссии о точных требованиях, которым должны соответствовать биосимиляры, чтобы их можно было считать подобными или терапевтически эквивалентными по отношению к референтным продуктам (взаимозаменяемость)

Регуляторные рамки

- 2006: первый биосимиляр зарегистрирован в Европейском Союзе (ЕС)
- Сентябрь 2014 года: ЕМА предоставило 1-е маркетинговое разрешение, действительное на всей территории ЕС для биосимилярного инсулина, и самое последнее - в конце мая 2017 года.
- ЕМА было первым регулирующим органом, разработавшим руководства для инсулинов; были приняты многими странами для оценки биосимилярных инсулинов

Требования к маркетинговому разрешению по линии биосимиляров для инсулинов, по-видимому, проще, чем для ряда других рекомбинантных белков:

если качественные характеристики биосимилярного инсулина в высокой степени сопоставимы с референтным продуктом, то неклинические и клинические данные могут ограничиваться фармакокинетическими (ФК), фармакодинамическими (ФД) исследованиями и исследованиями иммуногенности

=> нет проблем взаимозаменяемости

Руководства по регулированию биосимиляров

Регистрация регуляторными органами биосимилярных инсулинов

3

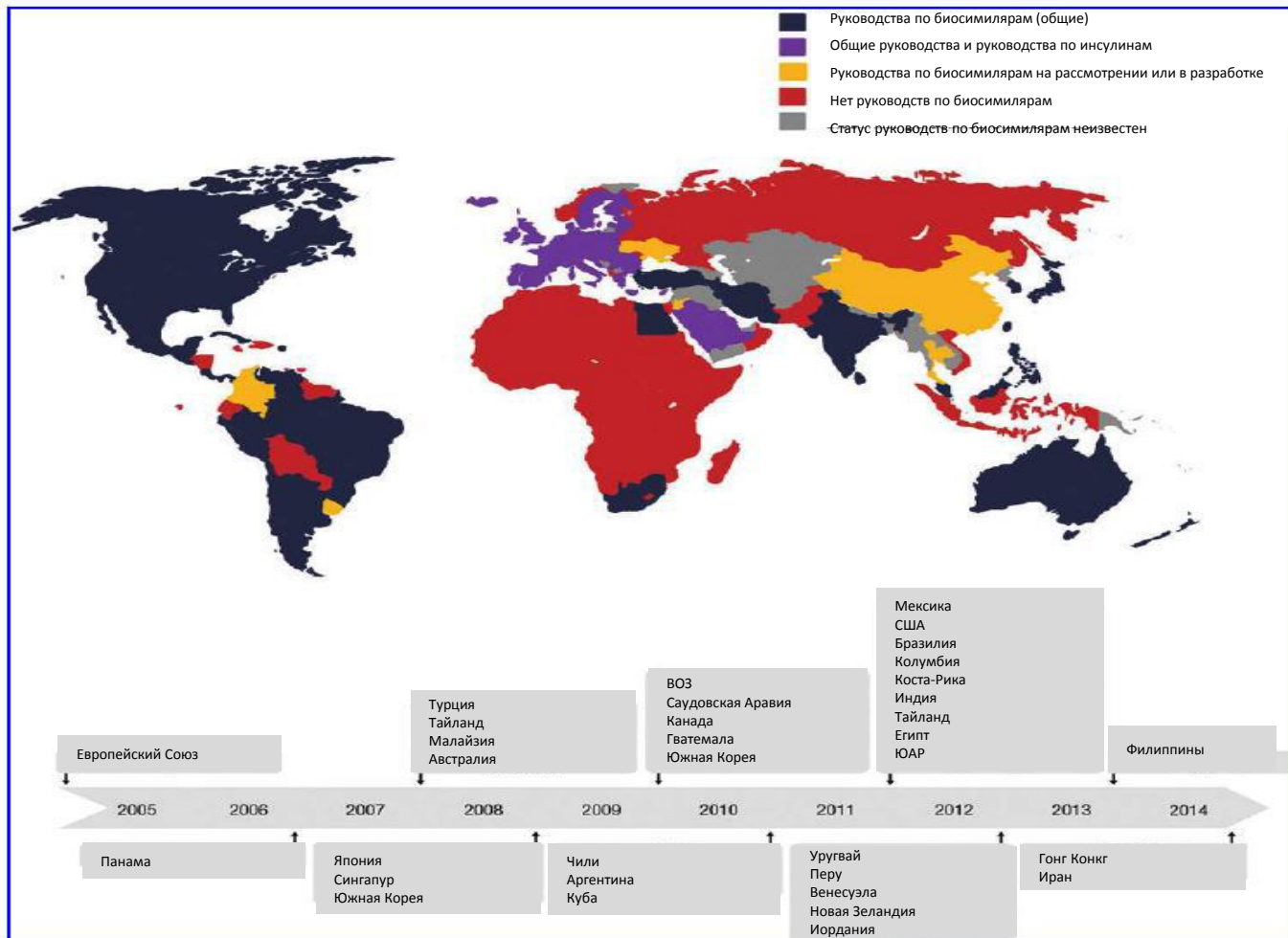


Рис. 1 Глобальный обзор наличия общих и инсулин-специфичных руководств по биосимилярам. ЕС. Европейский Союз; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения. После Шнайберга и Кая. 2012. Macmillan Publishers Limited. Все права защищены

Руководства по регулированию биосимиляров, ЕАЭС

- Январь 2015 года: создание Евразийского экономического союза (ЕАЭС)
 - Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан и Российская Федерация
 - соглашение о создании общего фармацевтического рынка, целью которого является гармонизация ключевых регуляторных аспектов в 5 государствах-членах
- Рабочая группа (РГ) по биологическим / биосимилярным продуктам в рамках ЕАЭС
 - следует руководствам ЕМА по биосимилярам, которые были переведены на русский язык без изменений
 - работа этой Рабочей группы поддерживается техническим департаментом ЕАЭС в Москве.
 - техническая консультация этой РГ доступна для русскоязычных стран

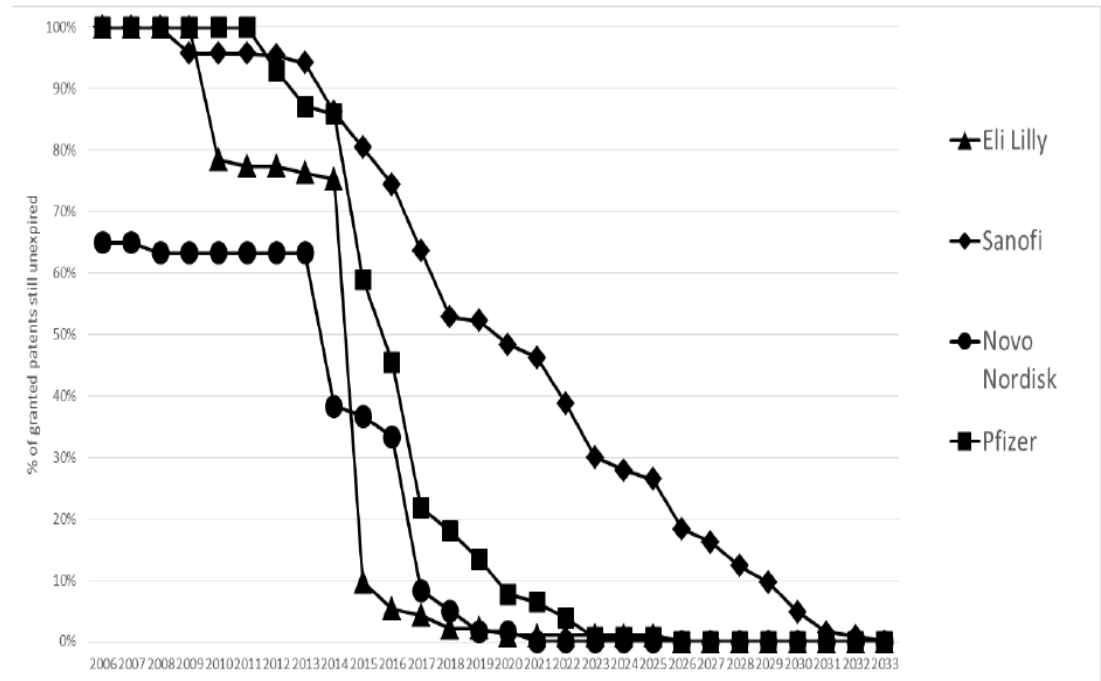
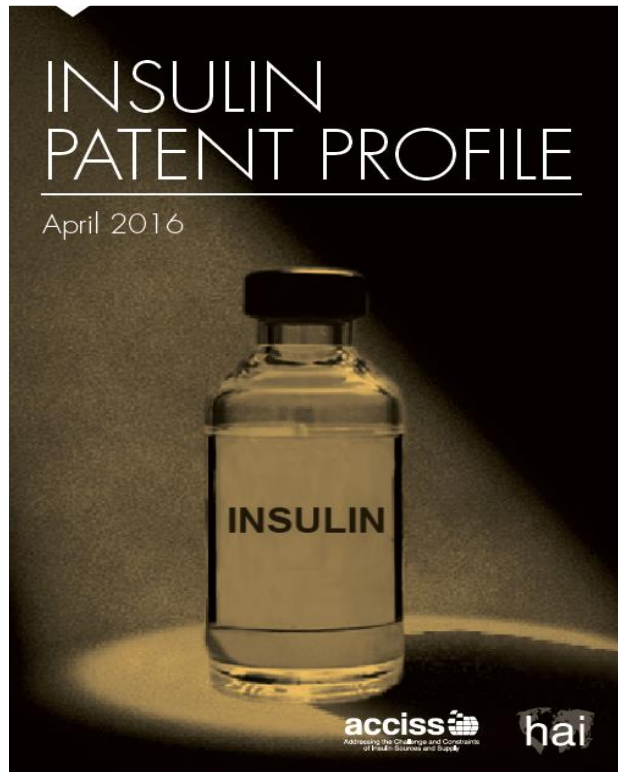
Категории производителей инсулинов

Обзор современного рынка (примерный перечень): как минимум 10 независимых производителей биосимиляров по всему миру

A. Производители инсулина, контролирующие весь производственный процесс	
Производители оригинальных инсулинов	Дания (Novo Nordisk), Франция (Sanofi), США (Eli Lilly)
Производители биосимиляров инсулина с отечественными инсулинами (кристаллы и готовые продукты) на рынке	Индия, Китай, ОАЭ, Польша, Российская Федерация, Украина, США
B. Производители только готовых продуктов	
С кристаллами от Novo Nordisk, Lilly и Sanofi (тип партнерства неизвестен)	Беларусь, Индия
С кристаллами от производителей биосимиляров инсулина	Бангладеш, Бразилия, Китай, Индия, Мексика, Марокко, Польша

Биосимиляры инсулинов и патенты

- Рынок биосимиляров значительно расширяется благодаря тому, что многие биопрепараты выходят из-под действия патента
→ срок действия патентной защиты для нескольких аналогов инсулина истек в июне 2014 года



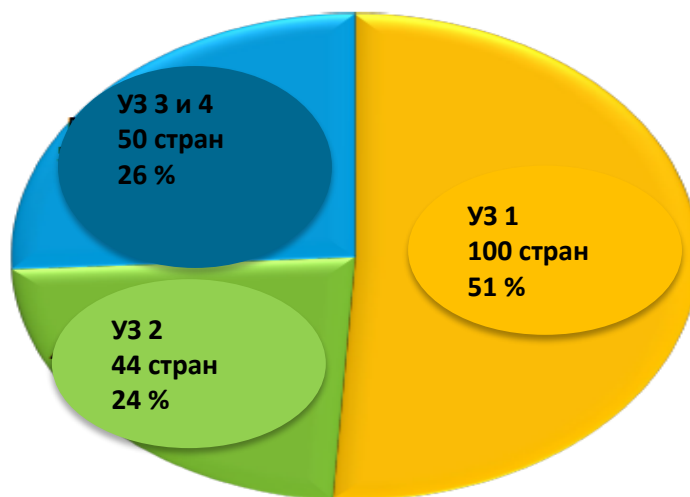
Биосимиляры инсулинов и цены

- Снижение стоимости при запуске на рынок биосимиляров (на 20-30%) более скромное по сравнению с теми, которые предлагаются для низкомолекулярных генериков.
- В США и ЕС бренды-оригиналы подешевели на 12-51% после внедрения биосимиляра (Источник: отчет ACCISS, Отчет о ценах на инсулин, 2016 г.)
- Возможности для снижения цены на **аналоговые** инсулины:
- 2015: Lilly получила маркетинговое разрешение от EMA и FDA на продажу биосимиляра гларгин Basaglar®. В Великобритании цена по преискуранту на 15% ниже, чем цена оригинального препарата Lantus® от Sanofi (Источник: отчет ACCISS, Отчет о ценах на инсулин, 2016 г. - Информация о лекарствах в Великобритании)
- Возможности снижения цены на **человеческие** инсулины :
- Сентябрь 2019 года: Bioson Biologics предлагает человеческий инсулин по цене 0,10 долл. США в день (40 единиц) для стран с низким и средним уровнем дохода, то есть 2,50 долл. США за флакон объемом 10 мл.

Биосимиляры инсулинов и барьеры

- Ограниченность экспертизы большинства национальных регулирующих органов по лекарственным средствам для:
 - оценки производственных объектов и досье биологических препаратов, включая биосимиляры
 - проведения мониторинга безопасности и эффективности, когда они доступны на их рынках

Статус национальных систем регулирования по Уровню Зрелости (УЗ) в 194 странах-членах ВОЗ



Факты

- 51% имеют ограниченный потенциал для выполнения основных функций
- Заявители сталкиваются с условиями несоизмеримых регуляторных требований, частыми запаздываниями и ограниченной прозрачностью

Последствия

- Доступ к лекарствам и вакцинам с обеспеченным качеством и безопасностью в странах с УЗ 1 и 2
 - Высокий риск лекарственных средств SF
- Издержки неэффективных регуляторных систем ведет к повышению цены
- Регуляторы плохо подготовлены к чрезвычайным ситуациям для общественного здоровья

Биосимиляры инсулинов и возможности

- Биосимилярные аналоговые инсулины в настоящее время зарегистрированы в ряде стран, включая ЕС, Австралию, Японию, США.
- Программа преквалификации ВОЗ:
 - 2017: запущен пилотный проект по оценке биотерапевтических препаратов
→ 2 моноклональных антитела к раку (референтные продукты и биосимиляры)
 - 2020: планы по расширению списка биотерапевтических препаратов для человеческих инсулинов, включая биосимиляры
- Инициирована работа в ВОЗ по обновлению Руководства 2013 года по оценке симилярных биотерапевтических продуктов (SBPs)
- Усиление регулирования ВОЗ в области оценки биотерапевтических лекарственных средств
- → дискуссии по расширению этой работы до Региональных инициатив по гармонизации регуляторных актов (ЕАЭС, Восточноафриканское Сообщество, Западноафриканская Регуляторная Гармонизация и т. д.)