

Биоаналоги инсулинов: особенности разработки и интерпретация данных

И. Щемелинин
Зам. Директора по клиническим разработкам

02.06.2016

- 1. Разработка биосимилярных инсулинов: общие подходы**
- 2. Особенности доказательства биологической эквивалентности**
- 3. Особенности клинической программы**



«ГЕРОФАРМ» – портфель биосимиляров

Инсулин Лизпро

Инсулин Лизпро Микс 25

Инсулин Гларгин

Инсулин Деглюдек

Инсулин Аспарт



Особый класс препаратов



Лучше? Хуже? Такой же?

Бiosимилляр – биологический фармацевтический продукт, который содержит разновидность активной субстанции зарегистрированного оригинального биологического фармацевтического продукта (референтный фармацевтический продукт).*

*Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04

Лучше? Хуже? Такой же?



Бiosимильяp – биологический фармацевтический продукт, который содержит разновидность активной субстанции зарегистрированного оригинального биологического фармацевтического продукта (референтный фармацевтический продукт).*

Закончите фразу:

По показателям эффективности...

- ...биосимильяp должен быть лучше оригинального препарата?
- ...биосимильяp имеет право быть хуже оригинального препарата?
- ...биосимильяp должен быть сопоставим с оригинальным препаратом?

*Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04



Лучше? Хуже? Такой же?

Биосимиляр – биологический фармацевтический продукт, который содержит разновидность активной субстанции зарегистрированного оригинального биологического фармацевтического продукта (референтный фармацевтический продукт).*

Закончите фразу:

По показателям эффективности...

- ✗** ...биосимиляр должен быть лучше оригинального препарата?
- ✗** ...биосимиляр имеет право быть хуже оригинального препарата?
- ✓** ...биосимиляр должен быть сопоставим с оригинальным препаратом?

*Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04

В чем преимущества?

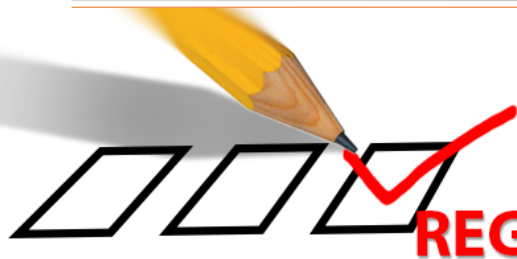
Основное преимущество - цена



\$10



\$200



RULES & REGULATIONS

На что опереться?

Руководства РФ?

Руководства FDA?

Руководства EMA?

Прочее?



Почему ЕМА?

- Законодательная база для биосимиляров создана в 2003 году
- Первые руководства ЕМА по биосимилярам разработаны в 2005-2006 году
- С тех пор разработаны руководства по разработке всех видов биосимиляров
- Первый биосимиляр (Omnitrope) одобрен в ЕС в 2006
- На май 2006 в ЕС одобрено 23 биоаналога



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Руководство по биоаналогам инсулина

European guideline EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_rev.2, Apr. 2014 “Nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Доклиническая разработка:

Доклинические исследования:

- Должны осуществляться пошагово
- Должны носить сравнительный характер
- Должны быть направлены на выявление различий эффектов воспроизведенного и оригинального препаратов, а не эффектов как таковых



Доклиническая разработка:

Сводится к изучению фармакодинамики *in vitro*:

- Связывание с рецептором
- Аутофосфорилирование рецептора
- Метаболическая активность



Доклиническая разработка:

In vivo исследования ФД не требуются т.к. предполагается, что они не достаточно чувствительны для выявления различий оригинального и воспроизведенного препаратов

Токсикологические исследования и исследования местной переносимости требуются только в том случае, если воспроизведенный препарат содержит ранее не применявшиеся вспомогательные вещества.

Изучение репродуктивной токсичности и канцерогенности не требуются.



Клиническая разработка

Нет необходимости исследовать терапевтическую эффективность биоаналогов инсулиновых продуктов, поскольку показатели эффективности, как правило HbA1c, считаются недостаточно чувствительными для доказательства эквивалентности двух инсулинов.*

*Guideline EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_rev.2



Доказательство биоэквивалентности

Демонстрация сходных ФК и ФД свойств рассматривается как основа доказательства одинаковой эффективности воспроизведенного и оригинального инсулина*

*Guideline EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_rev.2



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Клэмп

Для демонстрации сходных ФК и ФД свойств оригинального и воспроизведенного инсулинов подходит перекрестное, предпочтительно двойное слепое исследование с использованием техники зугликемичекий клэмп (clamp).*

*Guideline EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_rev.2



Эугликемический клэмп

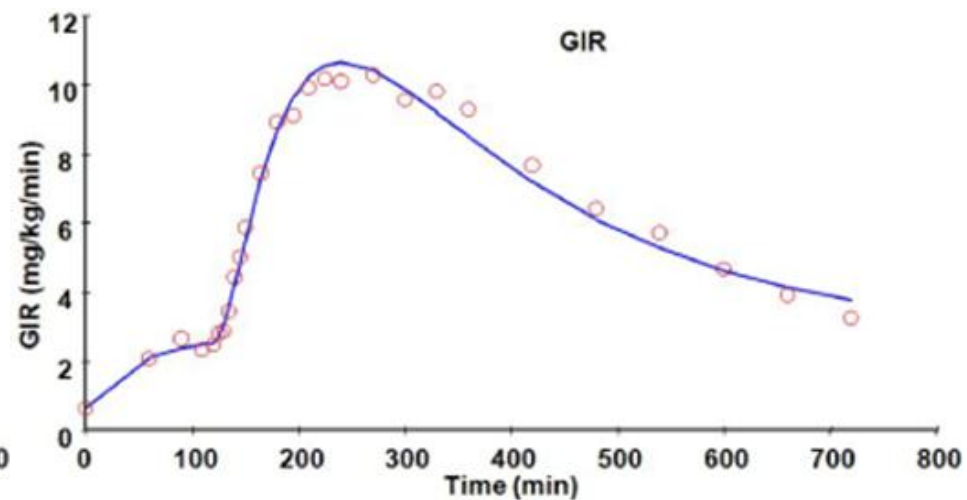
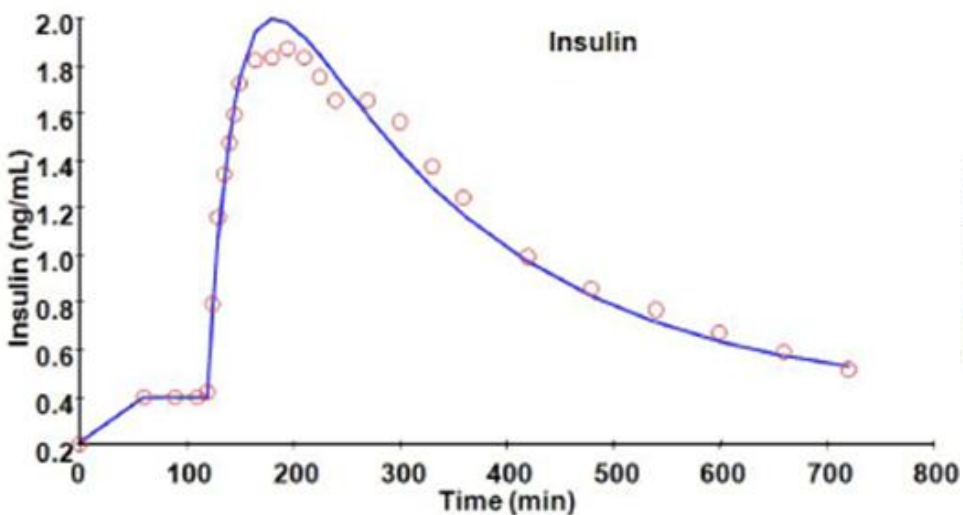
- Повышение концентрации инсулина за счет подкожного введения экзогенного инсулина
- Поддержание уровня глюкозы на определенном заранее уровне за счет управляемой инфузии раствора глюкозы
- Измерение концентрации инсулина в плазме и скорости инфузии глюкозы (GIR) позволяют оценить ФК и ФД параметры



Цели исследования

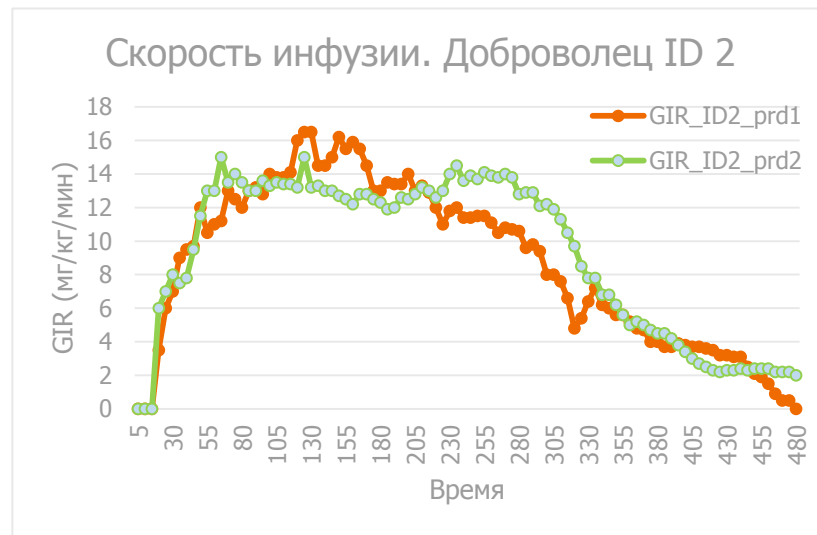
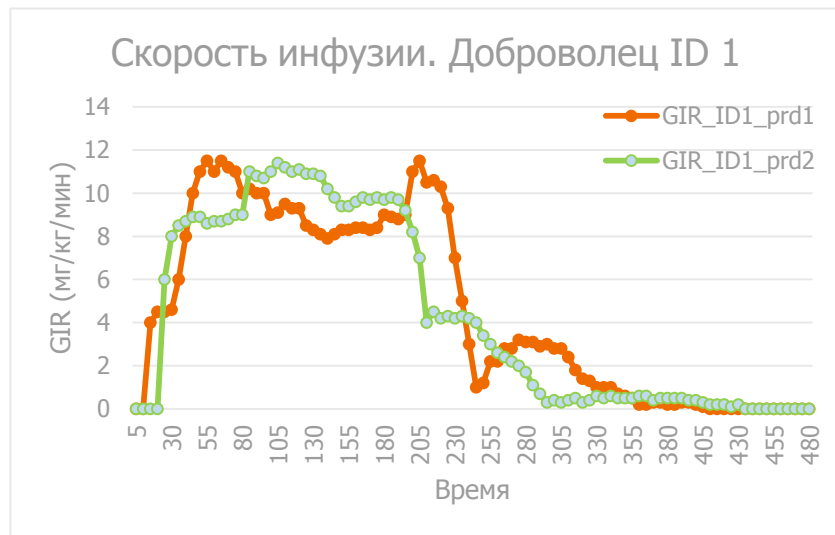
Цели исследования:

- Сравнение ФК и ФД свойств биоаналога и оригинального инсулина

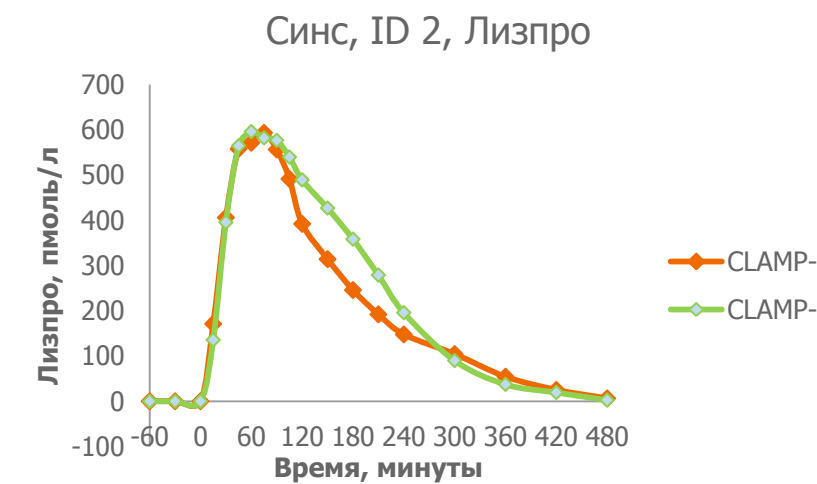
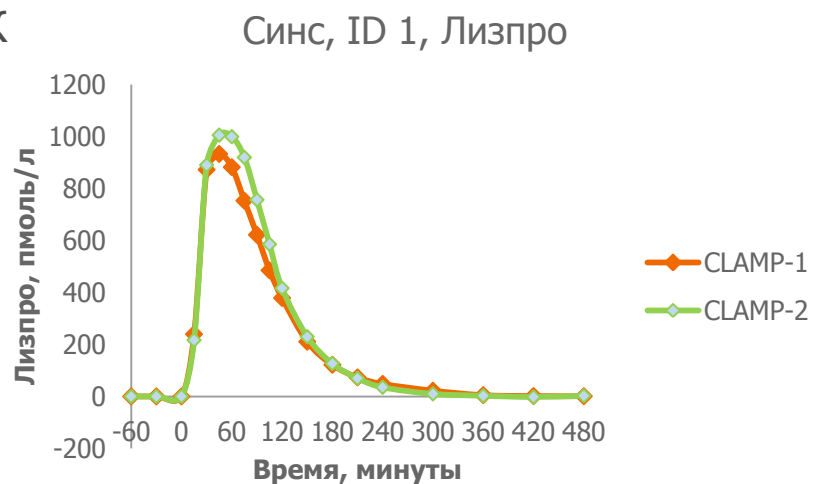


Реальные примеры

ФД



ФК



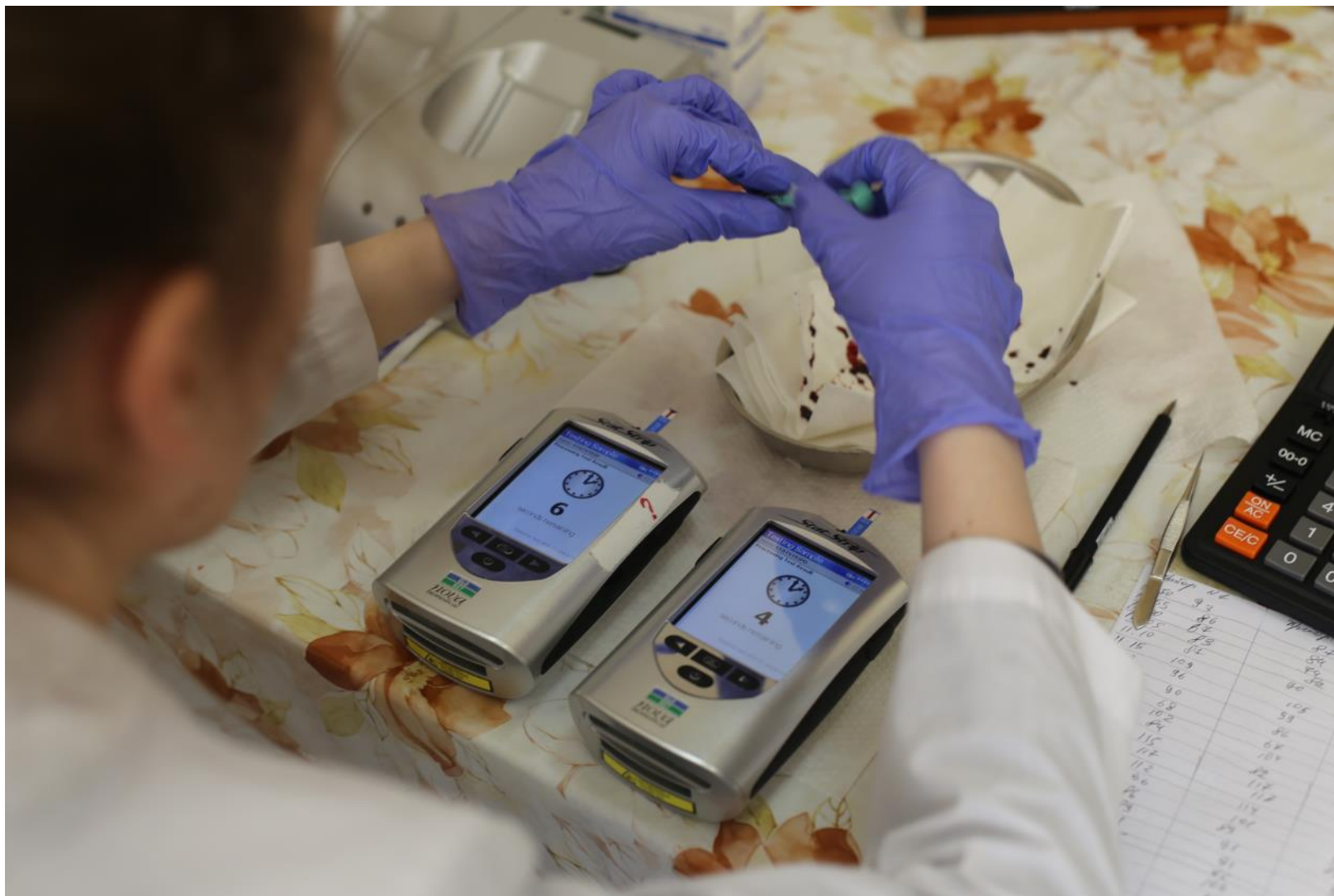
Как это выглядит



Как это выглядит



Как это выглядит



Как это выглядит



Как это выглядит



Безопасность

Исследования безопасности биоаналогов инсулиновых продуктов, главным образом, сводятся к изучению иммуногенности.*

*Guideline EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_rev.2



ФК + ФД + безопасность + иммуногенность



ФК + ФД + безопасность + иммуногенность




ФК + ФД + безопасность + иммуногенность



Выводы



- Биоаналоги имеют высокую социальную значимость, обеспечивая доступ к современной терапии для большего числа пациентов
 - Разработка отечественных биоаналогов осуществляется в соответствии с самыми современными международными требованиями
 - Новизна концепции биоаналогичности и высокая социальная значимость биосимиляров требуют со стороны регуляторов гибкого подхода при принятии решений о проведении клинических исследований, регистрации и проведении экспертиз
 - Комплекс исследований, проводимый в соответствии с современными требованиями ЕМА / Правилами Евразийского Экономического Союза представляется достаточным для признания биоаналогов взаимозаменяемыми с оригинальными препаратами
- 



Спасибо!