

Клінічні дослідження
імунобіологічних (плазмових)
лікарських засобів вироблених в
Україні.

Рибаков Андрій

Медичний радник ФЗ БІОФАРМА

- Практика розвинутих країн з великою кількістю населення : власне виробництво препаратів плазмового походження для забезпечення потреб хворих із хронічними захворюваннями.
- Маленькі країни – контрактне виробництво.

Місце лікарських засобів плазмового походження

Активна терапія

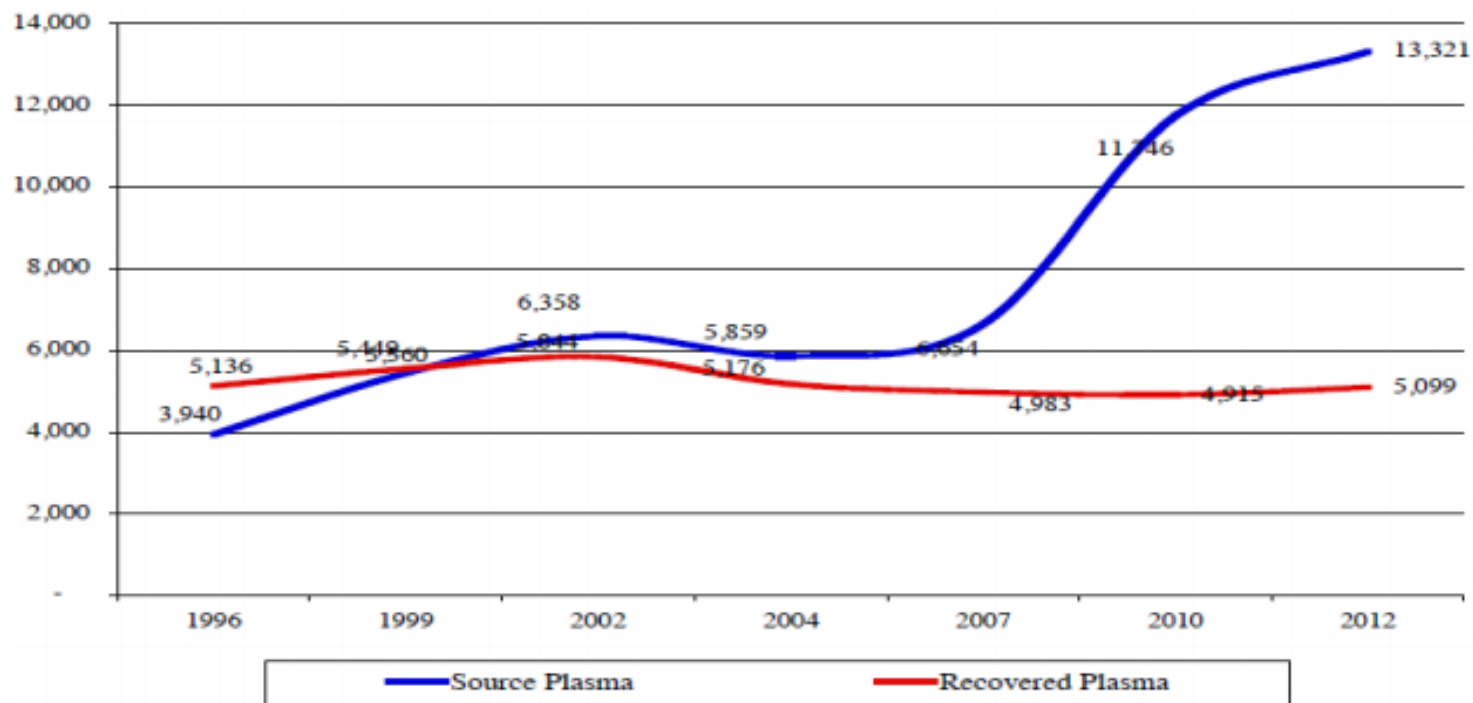
- Імунологія (Первинний імунодефіцит, вторинний і/д)
- Неврологія
- Гематологія
- Репродуктологія
- Інтенсивна терапія
- Комбустіологія

Терапія підтримки

- Неврологія
- Онко гематологія
- Комбустіологія

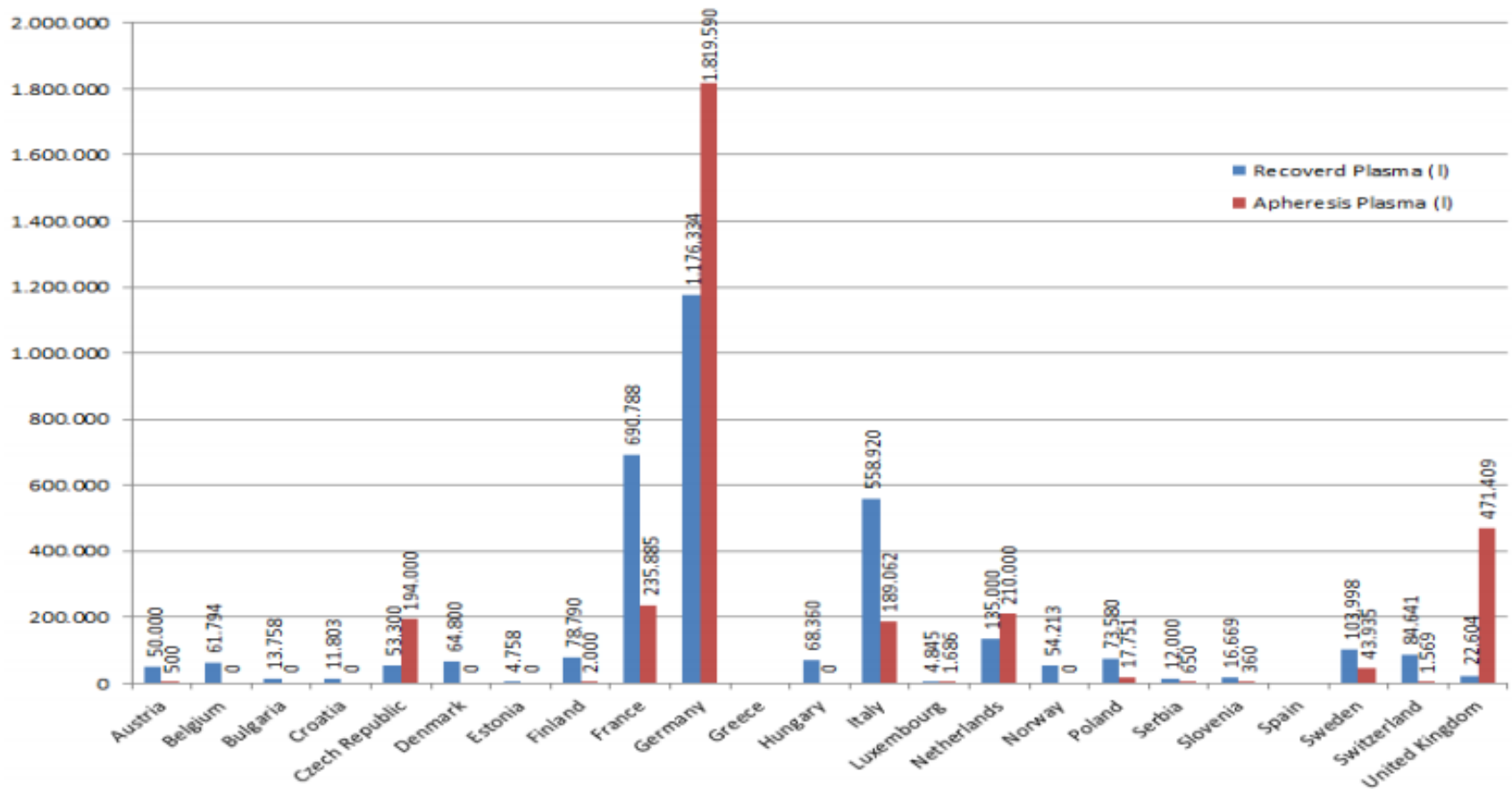
Виробництво імунобіологічних ліків донорського походження – стратегічне значення для забезпечення здоров'я нації

Figure 1: MRB - Type of Plasma processed in Europe from 1996 to 2012 commercial companies & non-profit organizations (Thousand Liters)

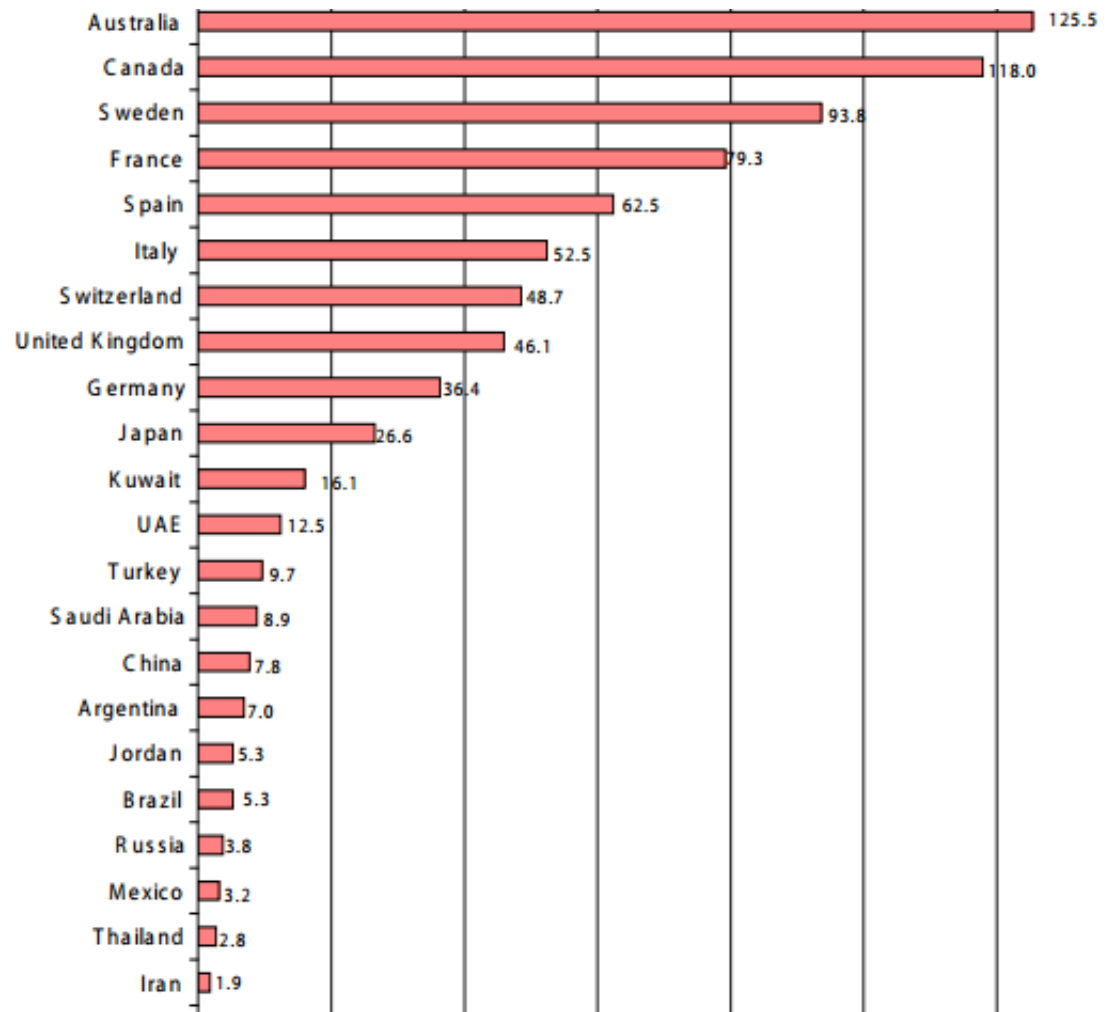


Переробка плазми в різних країнах

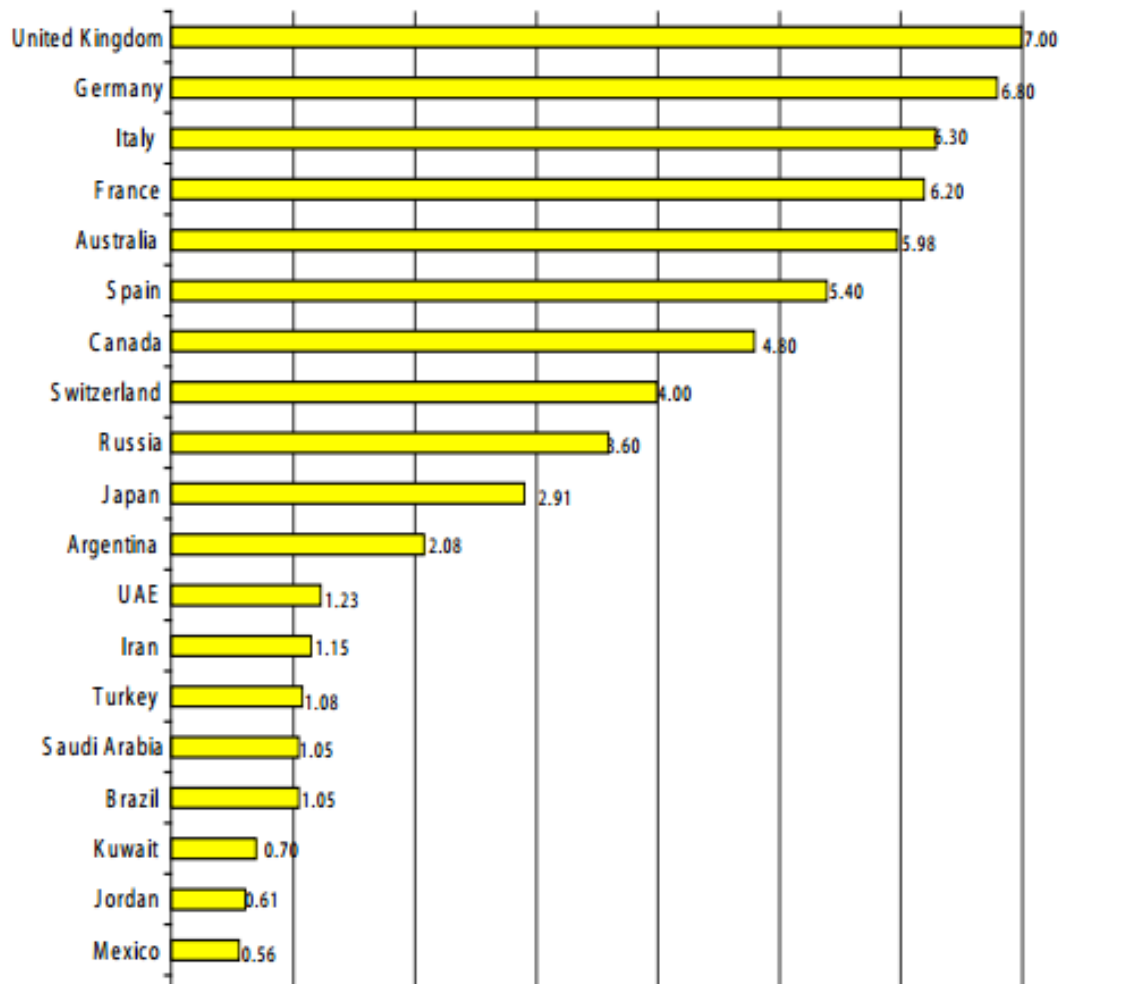
Figure 3: WHO data on plasma volume, recovered & apheresis (WHO Global Database on Blood safety 2011 data) sent for fractionation*



Споживання препаратів ВВІГ кг/млн населення



Споживання VIII фактору згортання крові МО/душу населення



- Наявність власного виробництва препаратів з донорської крові для країни з населенням 45 млн – є необхідністю
- ФЗ Біофарма – єдиний виробник біологічно активних лз плазмового походження та біосимілярних (рекомбінантного походження) лікарських засобів.

Препарати які мають ключове значення

Плазмові

- ВВІГ
- Фактор згортання крові
- Альбумін

Рекомбінантні

- Еритропоетин
- ГКСФ
- Інтерферони (альфа/бета/гамма)

В Україні вимоги до клінічних випробувань біосимілярів та препаратів донорського походження однакові.

EMA:

- Біосиміляри – ... дуже подібні структурово, версії вже зареєстрованого медичного засобу (реферативного), з продемонстрованою подібністю фіз/хім характеристик, ефективністю та безпекою.
- Імунобіологічні препарати - ...плазмового походження – ... молекула діючої речовини не синтезована (природне походження), а виділена з плазми, очищена, нативна.

Дилема визначення: Імунобіологічні (плазмові) ≠ біосиміляри (ЕМА)

Плазмового походження (імунобіологічні)

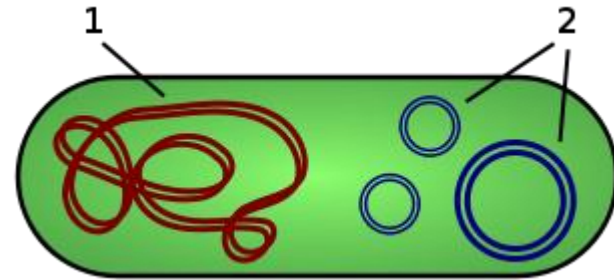
- Більше 10 000 Да
- Плазма крові донора
- В/в крапельно чи струменево
- Під наглядом лікаря чи самотійно вдома
- Альбумін, ВВІГ, f VIII, церулоплазмін

Біосиміляри

- Більше 10 000 Да
- Культури живих ГМО чи гібридних клітин
- В/в крапельно чи струйно
- Частіше в лікарні під наглядом лікаря
- МАБ, рГКСФ, рЕПО, рИФН, f VIIIp, тощо.

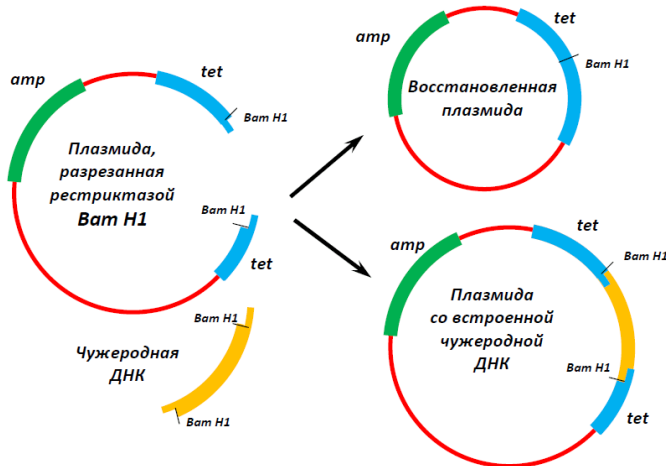
В чому принципова відмінність між біосимілярами та плазмовими препаратами?

- **Плазмід**и - невеликі молекули ДНК, фізично окремі від геномних хромосом і здатні реплікуватись автономно. Як правило, плазмід
- и зустрічаються у бактерій і вони є дволанцюжкові кільцеві молекули, але зрідка плазмід
- и зустрічаються також у архей і еукаріот.



Метод вектору

- **Вектор** - молекула нуклеїнової кислоти, найчастіше ДНК, що використовується в генетичній інженерії для передачі генетичного матеріалу іншій клітині.

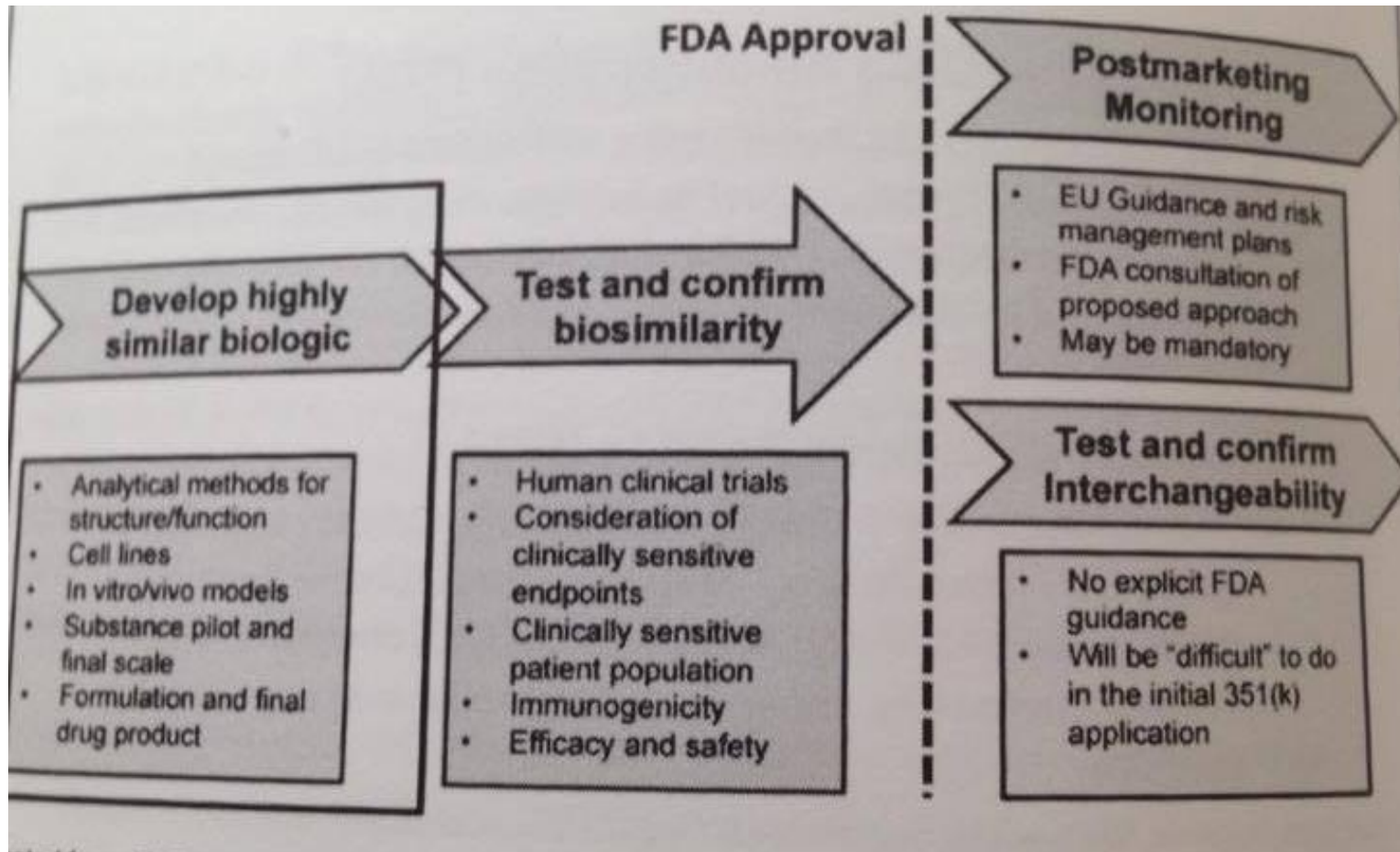


1. Отримання ізольованого гена.
2. Введення гена в вектор для перенесення в організм.
3. Перенесення вектора з геном в модифікований організм.
4. Перетворення клітин організму.
5. Відбір генетично модифікованих організмів і усунення тих, що не були успішно модифіковані.

«Філософія» дослідження БС: demonstrating biosimilarity

- Клінічна ефективність молекули вже була продемонстрована
- Б/с має довести те, що продукт не відрізняється від продукту оригінатора
- Коли б/с «затверджений» не має бути очікувань відмінності по безпеці та ефективності
- Структура
- Функція
- Токсичність
- ФК/ФД(люди)
- Ефективність
- Безпечність
- Імуногенність

Підхід до розробки біосимілярів (FDA)



Імуногенність біосимілярів

- Ключова кінцева точка – імуногенність біосимілярного препарату
- Імуногенність – здатність молекули діючої речовини сенсibilізувати організм реципієнта (створення B лімфоцитарного клону з доменом в ДНК, що визначає специфічність плазматичних клітин до АГ біосиміляру).
- Імуногенність знижує ефективність лікування (зв'язування, нейтралізація).

FDA рекомендує паралельне порівняльне дослідження.

Можлива відмінність в структурі

- Відмінність в структурі молекули діючої речовини може вплинути на показники імуногенності.
 - МАБи – в природі не існує
 - Рекombінантні молекули – можлива помилка при переносі вектора в продукуючу культуру.

Препарати плазмового походження

- Не є принципово новими – молекули діючої речовини добре вивчені, мають досвід використання, є протокольними.
- Вдосконалюється технологія виробництва та форма випуску (чистота, зручність використання, тощо).
- Не мають ключових відмінностей в рамках однієї групи препаратів.

Препарати плазмового походження мають інший підхід

- Молекула діючої речовини є відомою, та вивченою (альбумін, IgG, fVIII)

Виробник доводить, що технологія виробництва відповідає параметрам закладеним монографією ЄФ.

Виробник доводить що параметри кінцевого продукту при вищенаведеній технології відповідають вимогам ЄФ.

Виробник доводить ефективність та безпечність кінцевого продукту

Дизайн клінічних досліджень для БА ЛЗ плазмового походження

- Згідно з рекомендаціями ЕМА дизайн не має бути порівняльним.

... нема оригінатора!

Вивченні ключових параметрів властивих діючій речовині що досліджуються.

Параметр порівняння:

нормальні значення для людини чи розрахункові значення (рівні ВВІГ, альбуміну, розрахункова активність фактору)

Після проведення необхідних процедур препарат отримує покази до застосування типові для цієї групи.

Кейс: ІГВВ 5% і 10%

5% - попередник

- Є фармакопейним препаратом третього покоління ВВІГ.
- Використовується з початку 2000 х.
- Має дитячі показання (життєво необхідний при первинному імунодефіциті, для лікування глибоко недоношених дітей)
- Застосовується при лікуванні аутоімунних захворювань (неврологія, гематологія, ревматологія).
- Трансплантологія

10% - наступник

- Четверте фармакопейне покоління, «правонаступник» 5%, більш очищений та ефективний.
- Логічне продовження розвитку препаратів ВВІГ
- Використовується з початку 10 х років 21 ст.

10 %

- - не має дитячих показів
- - не має декількох ключових показів для дорослих
- - не має показів при трансплантації

Ініційоване проведення досліджень по показам:

Первинний імунодефіцит

Лікування та профілактика інфекцій у недоношених

Ініціація к. д. по показу трансплантологія, в Україні не є можливою.

- Як результат:

- Пацієнти, що потребують лікування в першу чергу, не можуть отримати терапію новим препаратом (покращеним старим).

- Доцільне розділення вимог до біологічно активних л. з. плазмового походження та біосимілярів.
- Доведення ефективності по кожному показу при якому застосовуються препарати ВВІГ не доцільно, оскільки механізм дії препарату той самий при різних показах.

Дизайни і методологія

- Методологія та дизайни досліджень передбачені рекомендаціями ЕМА і є визначеними для кожного з типів препаратів.
- Рекомендована кількість пацієнтів передбачена цими ж протоколами.
- Фармакокінетика і фармакодинаміка (12 здорових добровольців)
- Ефективність (кількість випадків тяжких інфекцій протягом року)
- Безпека (вірусні маркери)
- Переносимість
- При хрон. нозологіях передбачено дослідження імуногенності.