



# Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Кафедра клинической фармакологии  
и доказательной медицины

## Подходы к пострегистрационной оценке безопасности биологических лекарственных препаратов

Докладчик:  
Филиппова А.В.  
Аспирант кафедры

Санкт-Петербург  
19 апреля 2018



# План

## **Критические точки БЛП**

Из чего следуют риски?

## **Характеристика безопасности**

Чего ожидать?

## **Инструменты мониторинга безопасности**

Как контролировать и управлять?

Обзор регуляторных требований и литературных данных по вопросам мониторинга безопасности биологических лекарственных препаратов (БЛП)



# Определения

## Биологический лекарственный препарат

### Биологические лекарственные препараты (БЛП)

- лекарственные препараты, действующее вещество которых **произведено или выделено из биологического источника** и для определения свойств и качества которых необходима комбинация **биологических и физико-химических методов.**



# Определения

## К БЛП относятся:

- **Иммунобиологические** лекарственные препараты
- Лекарственные препараты, **полученные из крови, плазмы** крови человека и животных (за исключением цельной крови)
- **Биотехнологические** лекарственные препараты
- **Генотерапевтические** лекарственные препараты

# Примеры биологических ЛП

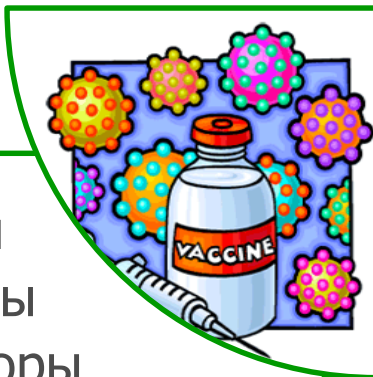
Гормоны  
Факторы роста



Лимфокины  
Факторы крови



Вакцины  
Ферменты  
Ингибиторы



Моноклональные  
антитела





# Определения

## Биоаналог (биоподобный препарат)

**Биоаналоговый  
лекарственный  
препарат  
(биоаналог)**

- биологический лекарственный препарат, **схожий** по параметрам качества, **эффективности и безопасности** с **референтным биологическим** лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения



# Факторы риска для БЛП

## Критические точки производства:

- Выбор продуцента (штамм, вид)
- Характеристика качества сырья
- Процессы ферментации
- Процессы очистки
- Производство готовых лекарственных форм



- Активное вещество
- Вспомогательные вещества
- Производственные примеси





# Факторы иммуногенности

**Иммуногенность** – нежелательный иммунный ответ, который потенциально может иметь клинические последствия и может потребовать проведения специальных действий по фармаконадзору и введения мер снижения риска

**Белки:** БЛП, производственный процесс, белки воспаления

**Препарат:** Штамм, посттрансляционные изменения, 3D-структура, упаковка

**Режим:** Путь введения, дозы, кратность

**Пациент:** Генетические факторы, сопутствующие препараты, иммунный статус, природа заболевания







# Факторы риска для БЛП

**БЛП** - соединения высокого риска, прогнозирование НР после исследований на животных невозможно

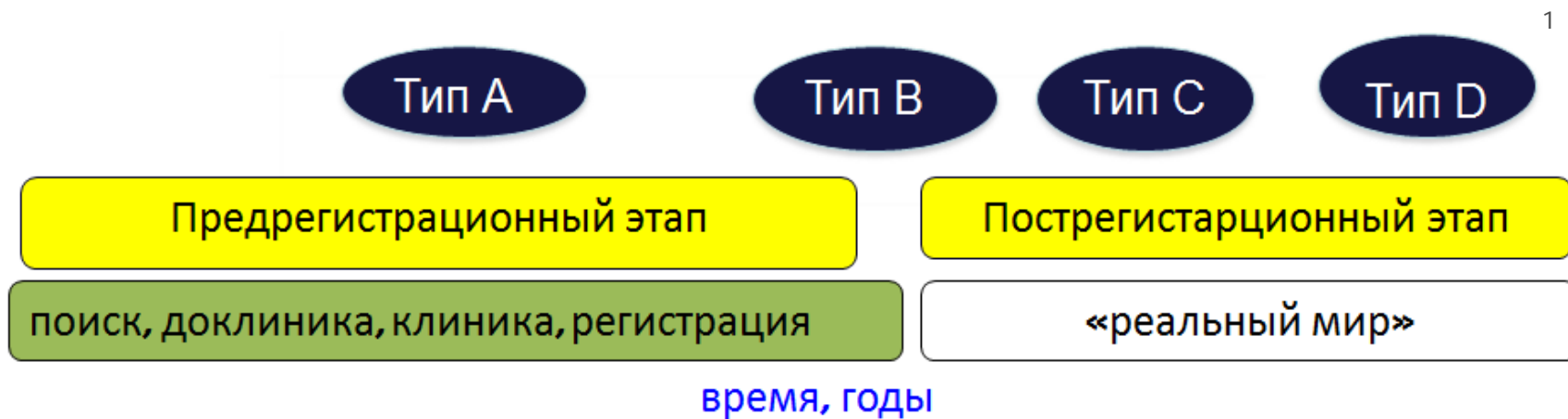
## Факторы риска

- БЛП применяются для лечения более тяжелых заболеваний, чем малые молекулы
- Заболевания определяют профиль безопасности ЛС
- Многие БЛП – иммуносупрессоры, что ведет к повышению риска инфекций и онкологических заболеваний



# Классификация НР по типам

## Жизненный цикл препарата



**БЛП:** 7,4 (2,5 - 11,4) лет<sup>2</sup>  
**Малые молекулы:** 5,0 (2,5 - 10,0) лет

<sup>1</sup> Колбин А.С.

<sup>2</sup>Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. Drug Saf. 2009; 32 (10): 811–817



# Безопасность БЛП

## Трудности мониторинга безопасности

- БЛП применяются для лечения **более тяжелых заболеваний** (трудность оценки связи)<sup>1</sup>
- В КИ не всегда происходят все НР (**сроки КИ**)<sup>2</sup>
- **Заболевания** определяют профиль безопасности ЛС
- Многие БЛП – **иммуносупрессоры**, что ведет к повышению риска инфекций и онкологических заболеваний<sup>3</sup>

ТИП С  
ТИП D

<sup>1</sup>Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (3): 17-25

<sup>2</sup>Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. Мед. технол. Оценка и выбор. 2012; 2 (8): 87-93.

<sup>3</sup>Vial T., Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. Toxicology. 2003; 185 (3): 229-40.



# Безопасность БЛП

**В**

## Реакции иммунной природы

Обзор литературы, 2002, **БЛП**  
База за 12 лет лечения  
Неэффективность,  
системные иммунные эффекты

Schellekens H., 2002

**С**

## Инфекции

Реестр, обсерв. анализ, 2013 **анти-ФНОα**  
**12 месяцев** лечения, ревм. артрит  
**Серьезные инфекции**  
**в 4,28 раз**, чем у метатрексата (Dixon W.G., 2006)

**D**

## Злокачественные новообразования

Мета-анализ, 2009, **анти-ФНОα**  
**30 месяцев** лечения, дети и подростки  
**Лимфомы, рак кожи** (Khraishi M., 2009)



# Нежелательные реакции БЛП

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
КИ (фаза III-IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай- контроль»	Исследования типа «случай- контроль»

Метод	Частота НПР %	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,01	< 0,001
	Метод спонтанных сообщений	-	+	++	++	++
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	-	
Клинические исследования (фаза III-IV)	++	+	-	-	-	



# Фармаконадзор по БЛП

## **4. Регистрационное досье на ЛП для мед применения представляется в формате общего технического документа**

Раздел документации административного характера включает в себя:

- 11) План управления рисками для биологических лекарственных препаратов для медицинского применения
- 12) Документ о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата

## **7. Раздел клинической документации включает в себя отчеты о результатах клинических исследований ЛП для мед применения, в том числе:**

- 1) Отчет о пострегистрационном опыте применения (при наличии)

(введено 429-ФЗ от 22.12.2014).

п.4 ст 18 ФЗ-61 «Об обращении ЛС» от 12.04.2010

п.7 ст 18 ФЗ-61 «Об обращении ЛС» от 12.04.2010



# Фармаконадзор по БЛП

9. В отношении ЛП, разрешенных для медицинского применения в РФ более 20-ти лет (**за исключением биологических ЛП**) допускается включение в состав раздела клинической документации **вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований** ЛС и клинических исследований ЛП для мед применения **обзора научных работ** о результатах доклинических исследований ЛС и клинических исследований данных ЛП, в том числе включая опыт его пострегистрационного применения.

(введено 429-ФЗ от 22.12.2014).



# ФН по биоаналогичным ЛП

## Фармаконадзор по БЛП при регистрации

### При подаче на регистрацию:

- Нет смягчения требований для биоаналогичных ЛП:
  - Мастер-Файл системы ФН
  - План управления рисками
  - Особое внимание в ПУРе критическим этапам производственного процесса
- Дополнительный мониторинг






# Особенности ФН для БЛП

## Дополнительный мониторинг

### Требования дополнительного мониторинга:

- Включение в ОХЛП и ИМП символ черного треугольника  а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге

*«Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях»*



# Выводы

1. **Рандомизированных КИ не достаточно** для полноценной характеристики безопасности БЛП вследствие того, что большинство НР происходят в отсроченном периоде (типы С и D)
2. Как референтные, так и биоаналогичные препараты требуют **одинаково строгих мер контроля**
3. Оптимальным инструментом фармаконадзора по БЛП является пристальное внимание в вопросам безопасности на пострегистрационном этапе. Эту потребность обеспечивает **дополнительный мониторинг**