

Двенадцатая межрегиональная научно-практическая конференция
«За здоровое завтра!»

Новое в педиатрической профилактике: глобальный взгляд на проблему

Вед Сингх

*Автор – сотрудник медицинского отдела
компании ГлаксоСмитКляйн*

19 апреля 2017 г., Екатеринбург

Исследование и разработка новых препаратов в США: только факты

Инновации



- В среднем – 35 публикаций в год в журналах мирового класса (например, Nature, Cell, Science)
- В 2015 и 2016 гг. ГлаксоСмитКляйн опубликовала 1200 статей, обзоров и др. публикаций
- 80% разработок, находящихся в доклинической фазе, фазах I и II - обладают инновационными механизмами действия
- Инициатива целевых разработок в сотрудничестве с EBI/Sanger & Altius Institute в Сиэтле

Пациент в центре всего



- 5 прорывных разработок с 2013 г.
- 3 приоритетных рассмотрений FDA с 2010 г.
- Фокус на профилактических препаратах и лекарствах с потенциалом полного излечения
- Приоритет на нуждах пациентов input
- В клинических исследованиях - конечные точки связаны с показателями качества жизни

Качество



GSK достигла наибольшего числа одобрений FDA в 2010-15

GlaxoSmithKline

14

Company 1

Company 2

Company 3

Company 4

- Одобрение регуляторами в первый цикл с 2012 г.
- На 10% быстрее происходит регистрация по сравнению со средними параметрами по индустрии
- Ускорение периода клинической разработки на 20% по сравнению со средними показателями
- Стоимость 1 визита пациента на 30% ниже по сравнению с 2008 г.
- Фокус на качестве молекул

Сотрудничество

С академическими учреждениями, фарм. компаниями и регуляторами

Стратегия R&D: центр тяжести – на постоянных инновациях

Ускорить внедрение открытий в практику

- 30 подразделений R&D
- 65% препаратов в клинической разработке (NME)* разработаны этими подразделениями

Фокус на инновациях

- ~40 разработок профилированы, 80% молекул и кандидатных вакцин – потенциально первые в классе

Равновесие внутренних и внешних факторов

- 60% разработок – родились внутри GSK, 40% - в партнерстве или куплены у других компаний

Уменьшить фиксированные расходы

- Баланс: фарм. препараты - 38% на стадии открытия и 62% - в разработке
- Онкологический портфель

Инновационный портфель, сконцентрированный в 6 главных областях

Респираторная патология

ВИЧ/
Инфекционные заболевания

Воспаление

Онкология

Редкие заболевания

Вакцины

*NMEs: Представлены фазы I – III

Препараты в разработке и на ранних стадиях регистрации

Основные лицензии 2013-2016 гг.:

| | | | | | |
|-----------------------|---------------|-------------------|-----------------|----------|------------|
| Breo / Relvar Ellipta | Anoro Ellipta | Incruse Ellipta | Arnuity Ellipta | Mekinist | Nucala |
| Tafinlar | QIV 'flu | Eperzan / Tanzeum | Tivicay | Triumeq | Strimvelis |

Поданы на одобрение:

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| Mosquirix Малярия одобрен в ЕС | Sirukumab РА Подготовлен к подаче | chlorhexidine gel инфекция умбиликального протока Подготовлен к подаче | Benlysta SC СКВ Подготовлен к подаче | Breo SUMMIT – исследование смертности от ХОБЛ | Shingrix опоясывающий лишай Подготовлен к подаче |
|---|--|--|---|--|--|

Разработки на ранних стадиях:

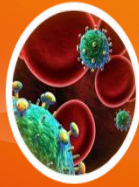
| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Онкология (OX-40, ICOS, TLR-4, BETi, EZH2, LSD-1) | Респираторная патология (PI3Kδ, danirixin, anti-IL33 Ab) | Сердечно-сосудистая патология (TRPV4, BMP-1, PHI) | Воспаление (RIP-1 & 2 kinases, aGM-CSF) | Дерматология (GSK'512 & ROR gamma) |
| | Неврология (Lp-PLA2, LRRK 2, NaV 1.7, Tau) | ADD Anti-SAP, Anti NAV1/7/1.8 mAb, | Инфекционные заболевания GSK'944, GSK'836 | |



R&D в фармацевтике

Инфекционные заболевания - по-прежнему острая проблема общественного здравоохранения

ВИЧ



- 36.9 миллионов человек живут с ВИЧ в мире, 1.2 миллиона смертей & 2 миллиона новых инфицированных ежегодно¹
- Резистентность, приверженность терапии, токсичность при длительной терапии – главные проблемы
- Главные цели – длительная ремиссия и излечение

ВГВ



- 240 миллионов пациентов с ХГВ¹
- 780,000 пациентов погибает ежегодно
- ВГВ уходит от факторов иммунной защиты
- Ремиссия маловероятна

ВГС



- Во всемирном масштабе 130-150 миллионов пациентов страдают от ХГС¹
- 350-500,000 пациентов погибают от исходов ХГС
- По-прежнему, есть необходимость в эффективных препаратах, способных привести к быстрому излечению

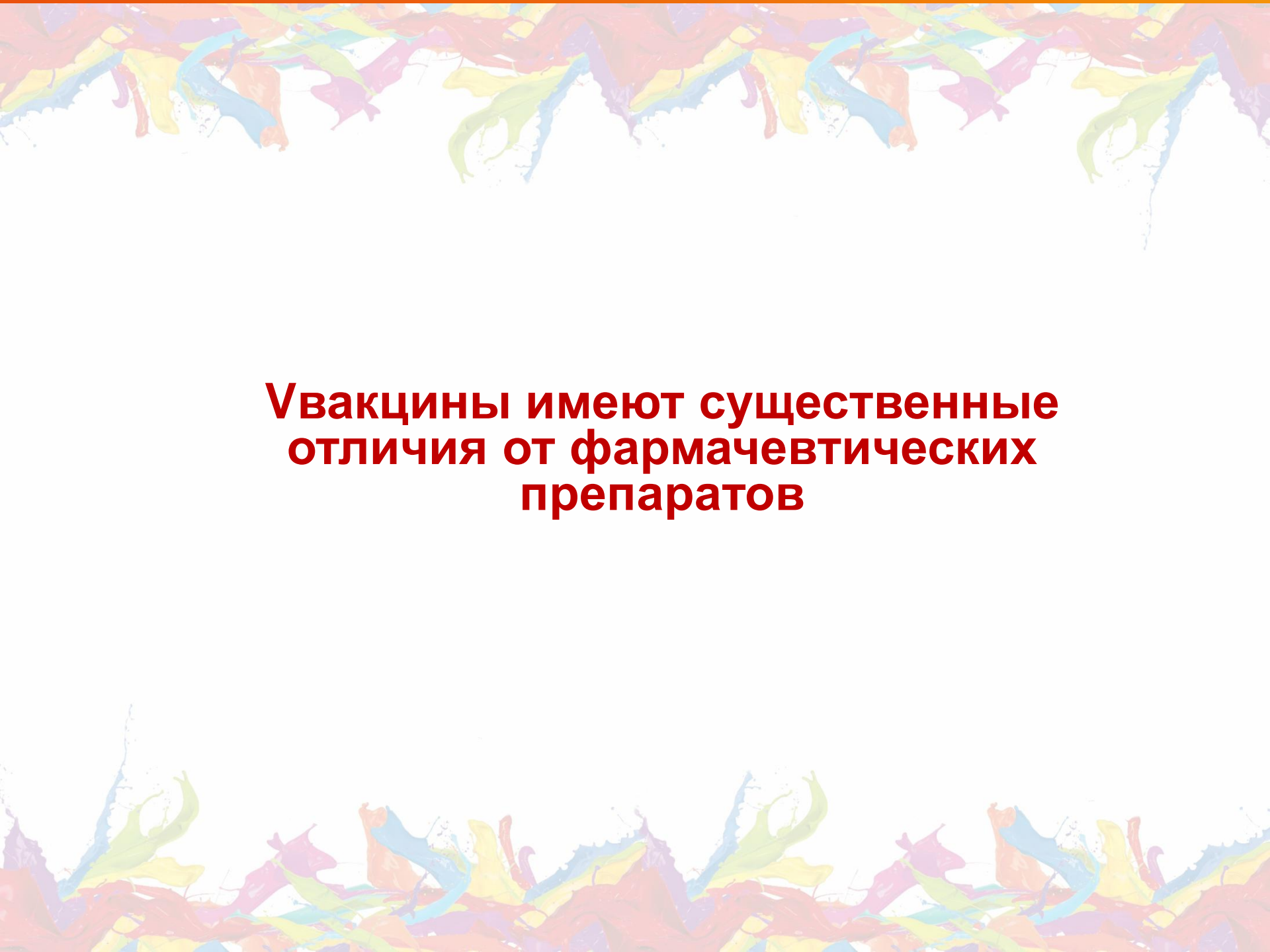
Острые респираторные заболевания



- В мире ~3.5 миллиона смертей от инфекций нижнего дыхательного тракта²
- Повышается удельный вес резистентных форм (MDR)
- Прямой ущерб от ОРИ >\$35 млрд. в год³
- Неэффективный иммунный ответ – ключевая проблема



R&D в вакцинах



**Вакцины имеют существенные
отличия от фармацевтических
препаратов**

Вакцины предотвращают, препараты - лечат

Как правило,
вакцины назначают
здоровым
с целью предотвращения
заболевания¹

Назначаются **ДЕТЯМ**¹

Назначаются **МАССОВО**¹

Препараты назначают
пациентам,
страдающим
от **заболевания**²

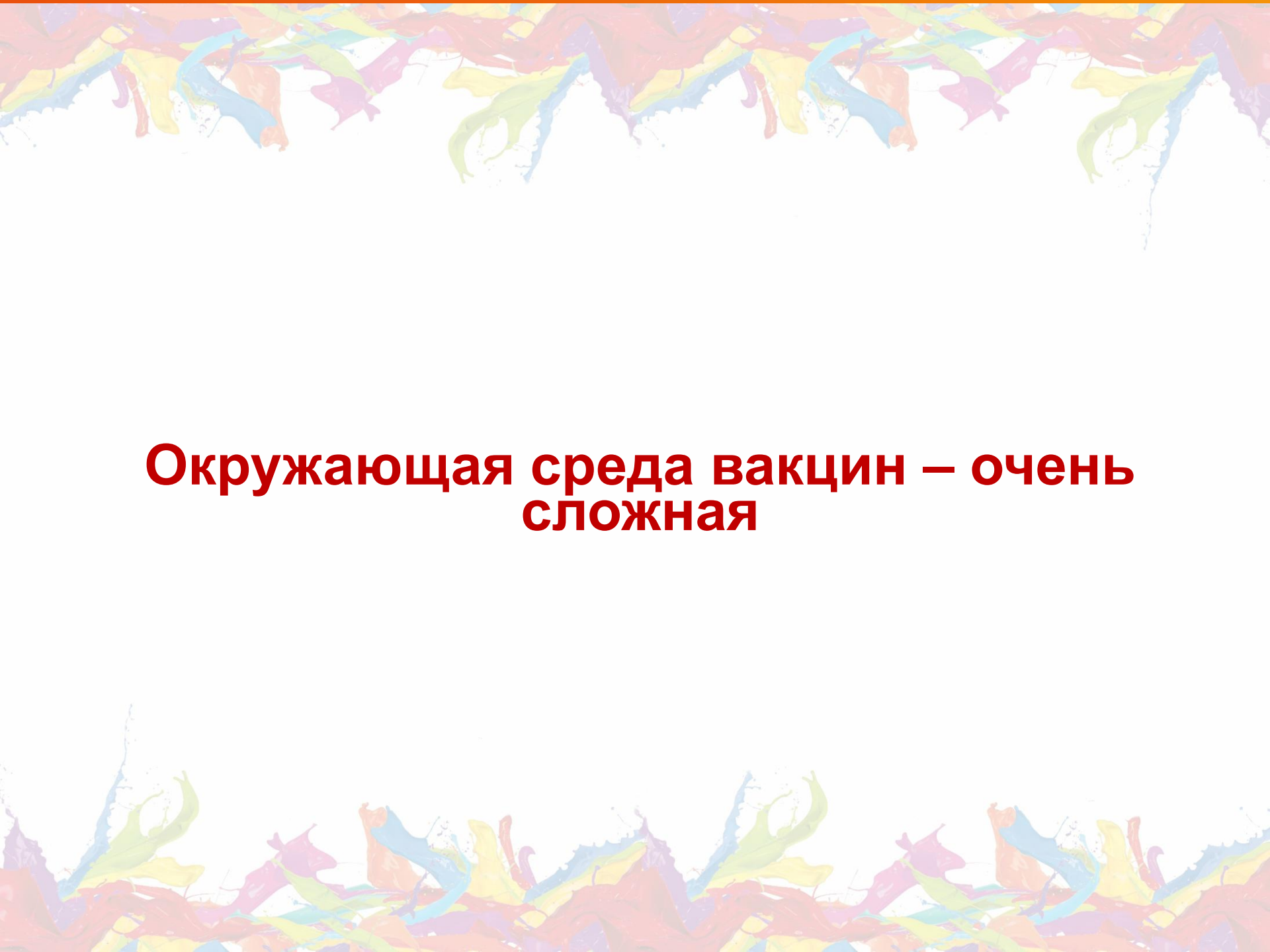
Часто – назначения
в **старших возрастных**
группах²

Индивидуальный
подход²

Вакцины отличаются от химических препаратов по составу, способам разработки и введения

| | Вакцины | Химические препараты |
|---|--|---|
| Состав | Сложный – множество компонентов ¹ | Чаще – одно вещество ^{1,5} |
| Исследования | Широкомасштабные в популяции у здоровых ² | Небольшие по масштабу клинические исследования у пациентов, страдающих от заболеваний |
| Регуляторное одобрение | Сложное, длительное по времени ¹ | Более простое |
| Поставки | Требуют соблюдение холодовой цепи ³ | Реже требуется холодовая цепь |
| Период времени от производства до потребителя | Длительный ¹ | Более короткий |
| Способ введения | Многодозовые схемы, с интервалами, которые занимают месяцы и годы ⁴ | Регулярные интервалы – ежедневные схемы ⁶ |

1. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. 2014. Available at: <http://www.ifpma.org/resource-centre/the-complex-journey-of-a-vaccine-2/>. Accessed May 2016; 2. World Health Organisation. Clinical evaluation of vaccines. Last updated, 26 November 2015. Available at: http://www.who.int/biologicals/vaccines/clinical_evaluation/en/. Accessed May 2016; 3. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. 2013. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/storage-distribution-and-disposal-of-vaccines-the-green-book-chapter-3>. Accessed May 2016; 4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – United States, 2016. Available at: www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf. Accessed May 2016; 5. Morrow T & Felcone LH. Biotechnology Healthcare 2004; 1: 24-29; 6. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. March 2009. Available at: <http://www.esoph.org/af/books/BNF%2057.pdf>. Accessed May 2016.



Окружающая среда вакцин – очень сложная

Путь вакцины с завода к пациенту – чрезвычайно сложный

Вакцины сложны по составу¹

Вакцины – сложные биологические препараты

Огромное разнообразие исходных материалов и биологических систем

Производство – сложный процесс¹

Производство включает огромное число промежуточных стадий

Множество заводов вовлечено в различные стадии производства одной вакцины

Сложный процесс регистрации¹

Сотни тестов контроля качества

Тесты выполняет завод, экспортирующая страна и агентство импортирующей страны

Высокая сложность процессов производства приводит к нестабильности цепи поставки (на любой стадии могут произойти события, приводящие к проблеме в поставке)²

Длинный процесс производства



Note: This scenario is fictionalised, based upon industry experience of managing complex manufacturing processes, but it does not represent an actual example.

1. Figure adapted from International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. 2014. Available at: <http://www.ifpma.org/resource-centre/tour-of-a-vaccine-2/>. Accessed May 2016; 2. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. 19 March 2013. Available at: https://www.gov.uk/uploads/system/uploads/attachment_data/file/47000/Green_Book_Chapter_3_v3_0W.pdf. Accessed May 2016. 3. GSK, Data on file 26 April 2016. DNG#_2016N281954_00.

Управление сроком хранения: что это означает с точки зрения предложения?

Пример: Вакцина со сроком годности 36 мес.



Срок годности составляет 36 месяцев с момента заполнения шприца или флакона
Однако до 1/3 срока хранения используется до отгрузки

+/- 18–26 месяцев



Производство



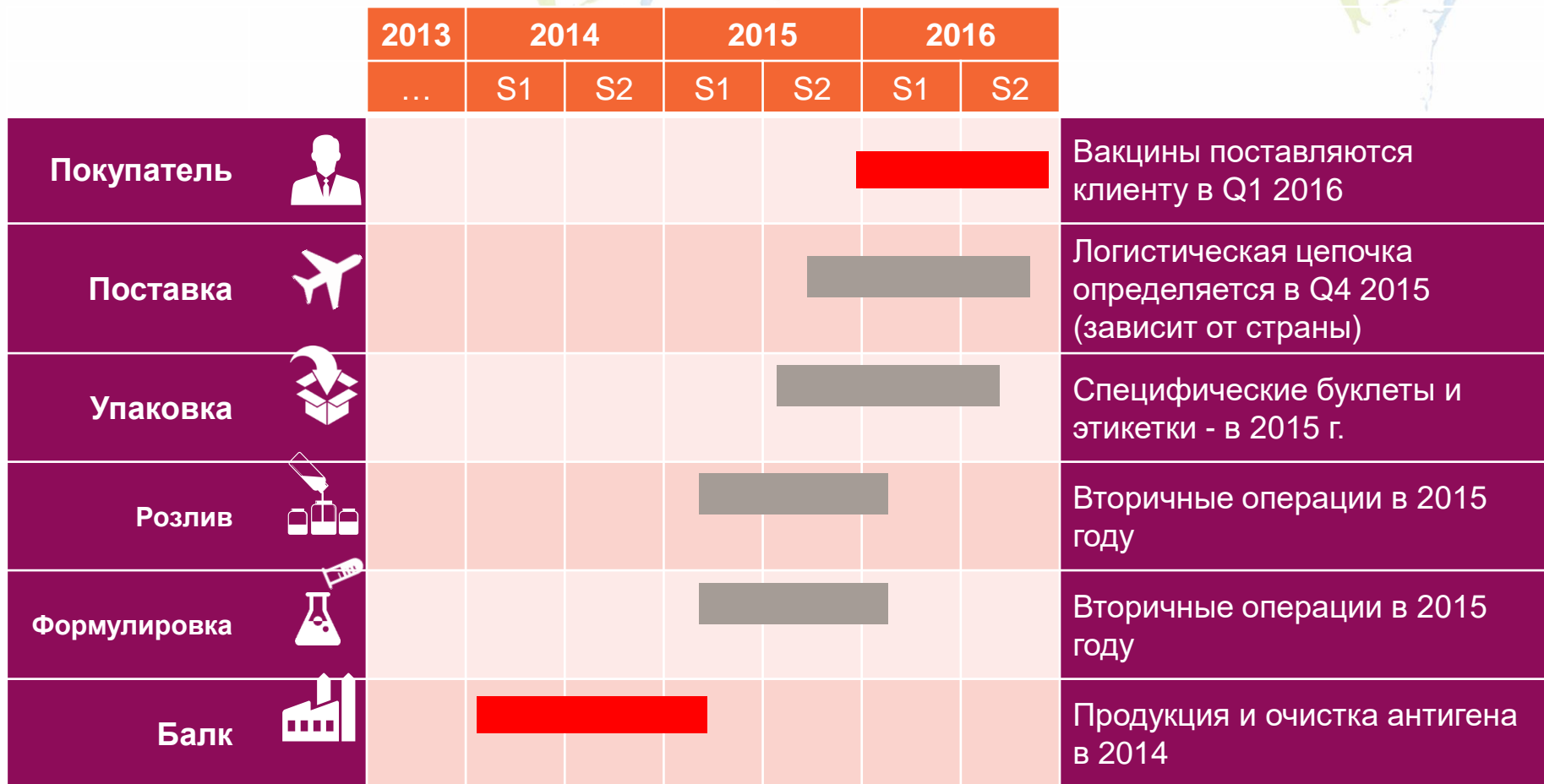
1/3 срока хранения, приходится на розлив и отгрузку



Оставшиеся 2/3 срока хранения между отгрузкой и использованием вакцины

Точное прогнозирование спроса на вакцины имеет решающее значение для: «оптимизации срока годности, доступной клиенту»

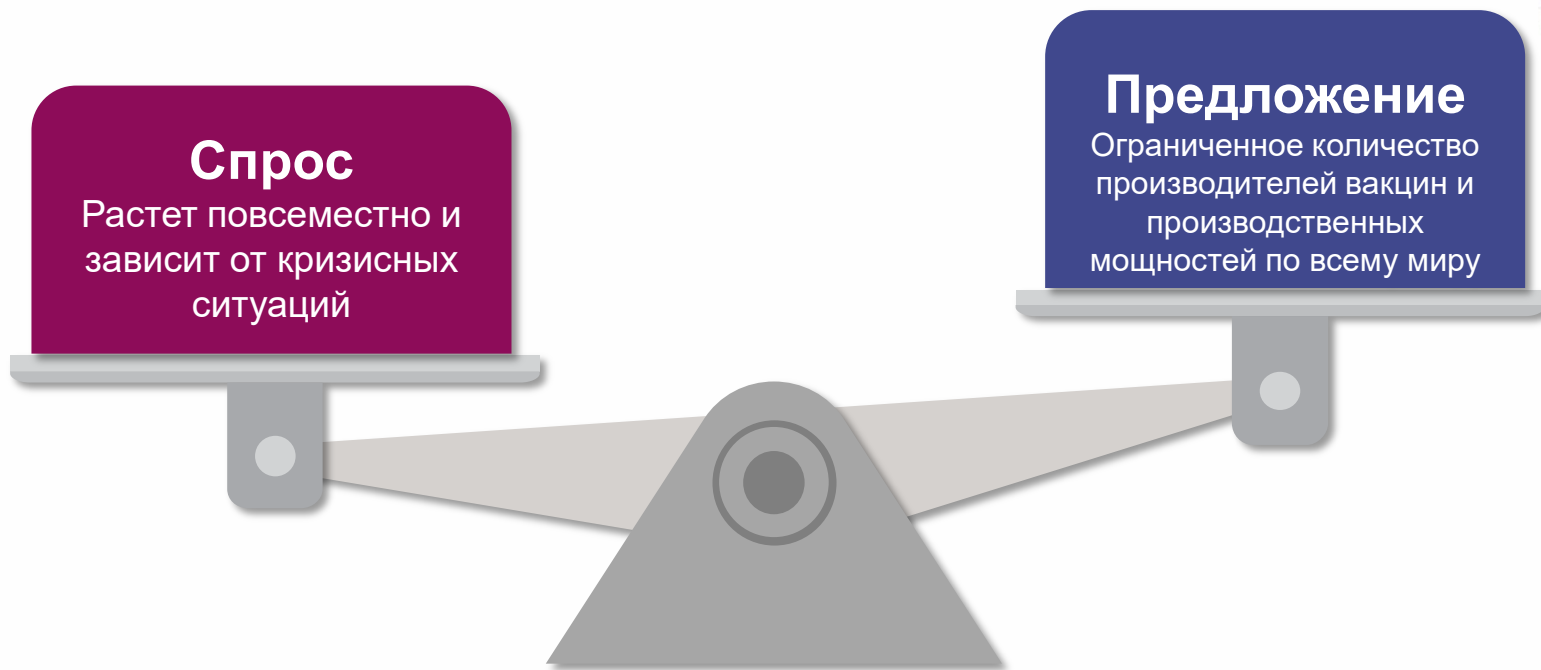
Вакцина со сложным процессом в 2016 году: когда началось производство? *



Производственный план в значительной степени основан на предполагаемом спросе

* ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ: Этот сценарий является беллетризованным, основанным на отраслевом опыте управления сложными производственными процессами, но он не является реальным примером.
GSK, Data on file 26 April 2016. DNG#_2016N281954_00.

Предложение и спрос на вакцины взаимосвязанны



Запуск нового производства вакцин (расширение поставок)

Длительные сроки и крупные капиталовложения



* Время зависит от размера производства, времени утверждения бюджета и правил. Времязапуска производства - приблизительно 5 лет, процессы проверки добавляют дополнительное время.

Цикл исследований, разработок и инвестиции в производстве вакцин



* Миллион доз

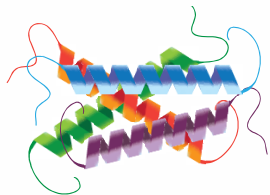
1. Figure adapted from GSK. How we discover new vaccines. Available at: <http://www.gsk.com/en-gb/research/how-we-discover-new-products/how-we-discover-new-vaccines/>. Accessed May 2016; 2. Stergiopoulos S, *et al.* Characterizing the cost of non-clinical development activity. 5 June 2013. Available at: http://www.contractpharma.com/issues/2013-06/view_features/characterizing-the-cost-of-non-clinical-development-activity. Accessed May 2016; 3. U.S. Department of Health and Human Services. Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. 25 July 2014. Available at: <https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development>. Accessed May 2016.

Состав вакцин

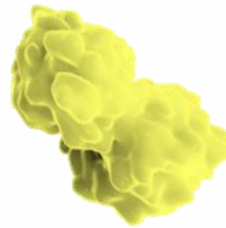
Вакцины содержат более одного компонента и биологически синтезируются^{1,2}

Компоненты вакцины могут включать:*

Антигены^{1,2}

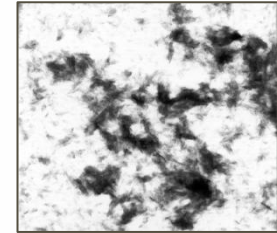
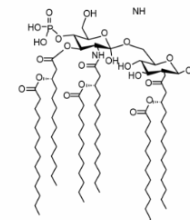


Белок-носитель¹



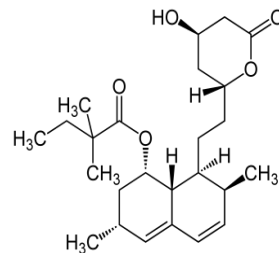
Адъювант¹

Может иметь > 2 компонентов



Courtesy of GSK

Лекарство как правило состоит из одного химического компонента^{2,3}



В отличие от лекарств, вакцины представляют собой смеси гетерогенных биологических веществ, что делает их подверженным изменениям^{1,3}

*Not all vaccines contain carrier proteins or adjuvants – they may also contain preservatives, additives, and trace components from the manufacturing process.¹

1. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Factsheet: vaccine components. May 2013. Available at: http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/factsheets/vaccine-components-fact-sheet.pdf. Accessed May 2016; 2. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. The complex journey of a vaccine. 2014. Available at: <http://www.ifpma.org/resource-centre/the-complex-journey-of-a-vaccine-2/>. Accessed May 2016; 3. Milstien JB *et al.* Health Nutrition and Population Discussion Paper. 2005. Available at: <http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Resources/281627-1095698140167/MilstienVaccinesDrugsFinal.pdf>. Accessed June 2016.

Вакцины будущего

1

Ближайшая перспектива

- Опоясывающий герпес
- Менингит

2

Долгосрочная перспектива

- РСВ
- Инфекция стрептококка гр.В

3

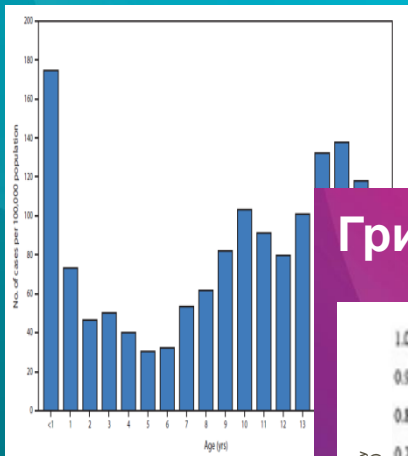
Новая концепция

- ХОБЛ
- Зика

РСВ= респираторно-синцитиальный вирус
ХОБЛ=хроническая обструктивная болезнь легких

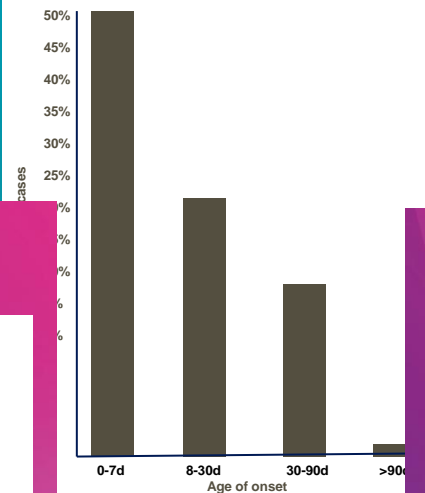
Портфель GSK для потенциальной материнской вакцинации

Коклюш



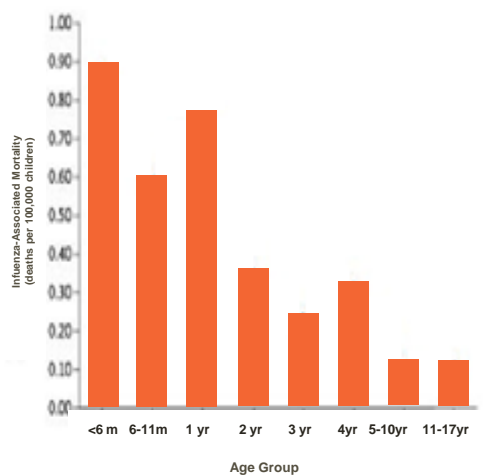
Winter K, MMWR 63:1122-1140, 2014

Инфекция, вызванная стрептококком гр. В



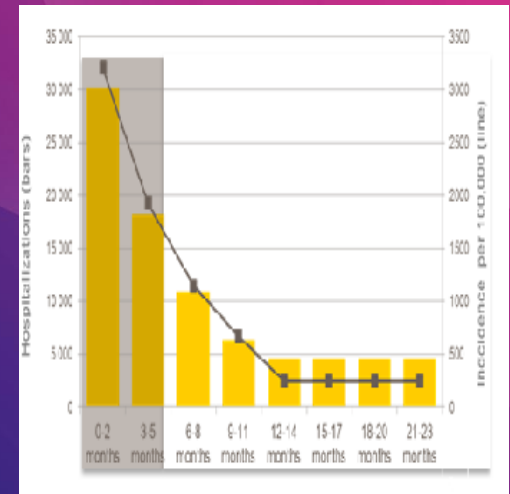
Melin, Clin Microbiol Inf, 17:1294-1303, 2011

Грипп



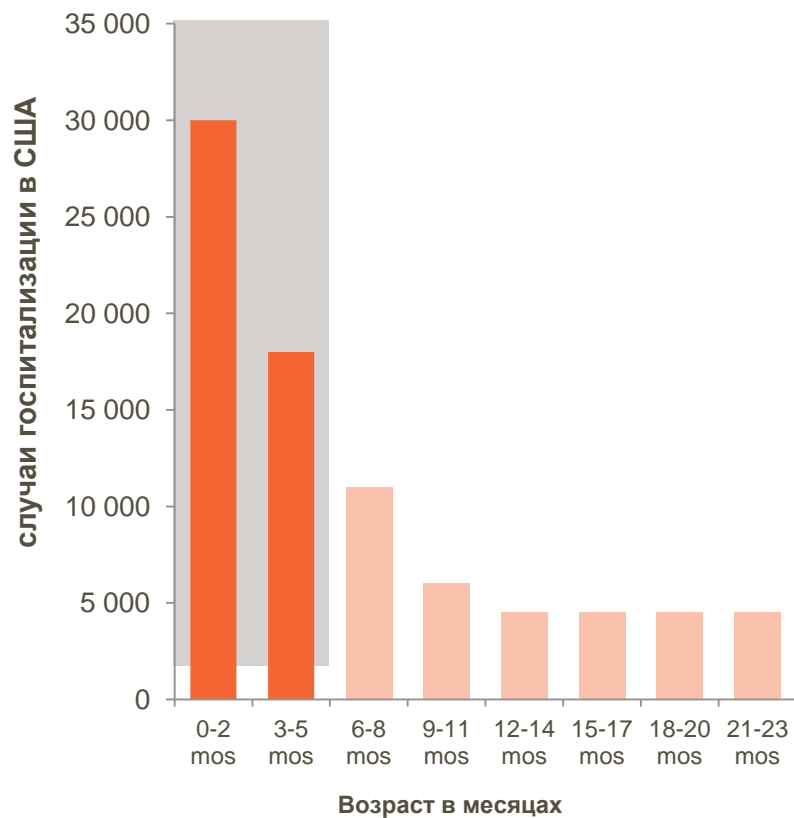
Bhat N Engl J Med.353:2559-67, 2005

PCV



Paramore, Pharmacoeconomics 22:274-285, 2004

Период регистрации наиболее тяжелых случаев РСВ-инфекции у детей от рождения до 12 месяцев жизни



Потенциал для вакцины Зика: доклинические исследования синтетической мРНК-вакцины в государственно-частном партнерстве (начнутся в 2016 году)

Вакцина на основе самоамплифицирующейся мРНК (SAM®)

- Самоамплифицирующаяся мРНК для экспрессии структурных белков вируса Зика в вакцинах
- Трансформационная технология для упрощения разработки и производства вакцин
- Вакцина SAM® не требует производства на основе клеточной культуры
- Может быть легко произведена

Цели:

- Предупредить вертикальную передачу
- Предупредить осложнения





Спасибо за внимание!