



Р-ФАРМ

Инновационные
технологии
здоровья

Высокотехнологичные лекарственные средства: от разработки до внедрения в клиническую практику



Группа компаний «Р-Фарм»



Ключевые факты

- Основана в 2001 г.
- Вертикально-интегрированная компания, являющаяся одним из лидеров рынка
- Продуктовый портфель состоит из широкого перечня препаратов для различных терапевтических областей госпитального направления
- Привлекательный партнер для глобальных фармацевтических компаний для совместных проектов
- 3,500+ сотрудников и 50+ филиалов.
- География присутствия: 9 стран.

Р-Фарм – российская фармацевтическая компания полного цикла

Исследования
и разработки

Производство

Дистрибьюция

Маркетинг
и продажи

Исследования, разработки и производство за рубежом



2014 – приобретение производственных активов в Германии



2013 – начало совместных исследовательских проектов в Японии



2014 – в США зарегистрирована R-Pharm US LLC



2011 – образована компания по развитию бизнеса и R&D в США



2010 – запущен партнерский R&D проект в Индии



2014 – проектируется площадка для производства АФС и ГЛФ в Турции



2013 Открыт филиал в Турции



2014 открыто коммерческое представительство в ОАЭ



Производственный комплекс по выпуску готовых лекарственных форм АО «Р-Фарм» (г. Ярославль)



- 1 – Производственный корпус
- 2 – Административно-лабораторный корпус
- 3 – Производственно-исследовательский центр

- 4 – Котельная
- 5 – Проходная

Производство активных фармацевтических субстанций



Описание проекта

«Фармославль» - дочерняя компания «Р-Фарм», осуществляет опытно-промышленное производство активных фармацевтических субстанций.

Совместно с российскими научными учреждениями разработаны уже более 50 технологий синтеза.

Строительство современного научно-производственного комплекса ведется в Ярославской области.

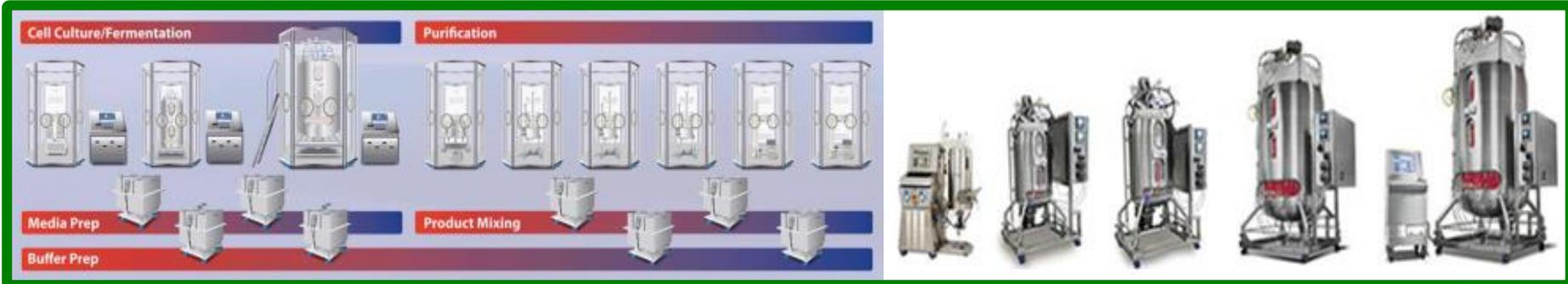
Производственная площадка Р-Фарм в Германии – высокотехнологическое предприятие, одобренное в соответствии с мировыми регуляторными требованиями

- Приобретена в 2014 году у транснациональной компании Pfizer – в настоящее время завершается интеграция предприятия в структуру Р-Фарм.
- Производственная площадка как основа для роста на ключевых европейских рынках – лицензирована и сертифицирована в соответствии со всеми ключевыми мировыми стандартами.
- Высокотехнологичное производство организованное на уровне ОЕВ 5.
- Объем производства твердых форм измеряется в 4 млрд стандартных доз, также характерна высокая гибкость производственных мощностей.
- Паковочные системы блистеров и флаконов работающие на лучших в своем классе упаковочных линиях.
- Подписаны первые партнерские проекты с международными компаниями, при этом остаются возможности для дальнейшего развития.



Производство биотехнологических субстанций

Концепция «Flex Factory» компании Xcellerex Одноразовые биореакторы Xcellerex



Резюме проекта

АО «Р-Фарм» инвестировала в организацию производства биофармацевтических лекарственных средств на базе производственной линии FlexFactory компании Xcellerex (США).

Этот проект окажется одним из первых производственных участков, способных производить большие объёмы моноклональных антител и является ярким примером переноса передовых технологий из-за рубежа, поскольку компания Xcellerex является бесспорным лидером в области производства на основе эукариотических клеточных культур.

В настоящий момент в портфеле Р-Фарм находится более 70 продуктов глобальных фармацевтических компаний, реализуемых по лицензии или условиям ко-промоции

Профиль	Партнер	Продукт
Онкология		<ul style="list-style-type: none"> • Avastin • Herceptin • Tarceva • Xeloda
ВИЧ/СПИД	   	<ul style="list-style-type: none"> • Kaletra • Reyataz • Invirase • Isentress
Антибактериальные	  	<ul style="list-style-type: none"> • Tienam • Invanz • Cubicin • Sebivo • Spectracef
Противовоспалительные		<ul style="list-style-type: none"> • Humira
Другие		<ul style="list-style-type: none"> • Prograf • De-NoI

Ключевые терапевтические области

- Антибактериальная терапия (антибиотики)
- Аутоиммунные заболевания (включая рассеянный склероз, ревматологию)
- Онкология
- Лечение вирусных инфекций (ВИЧ, гепатиты В и С)
- Вакцины
- Эндокринология
- Кардиология
- Орфанные заболевания
- Другие

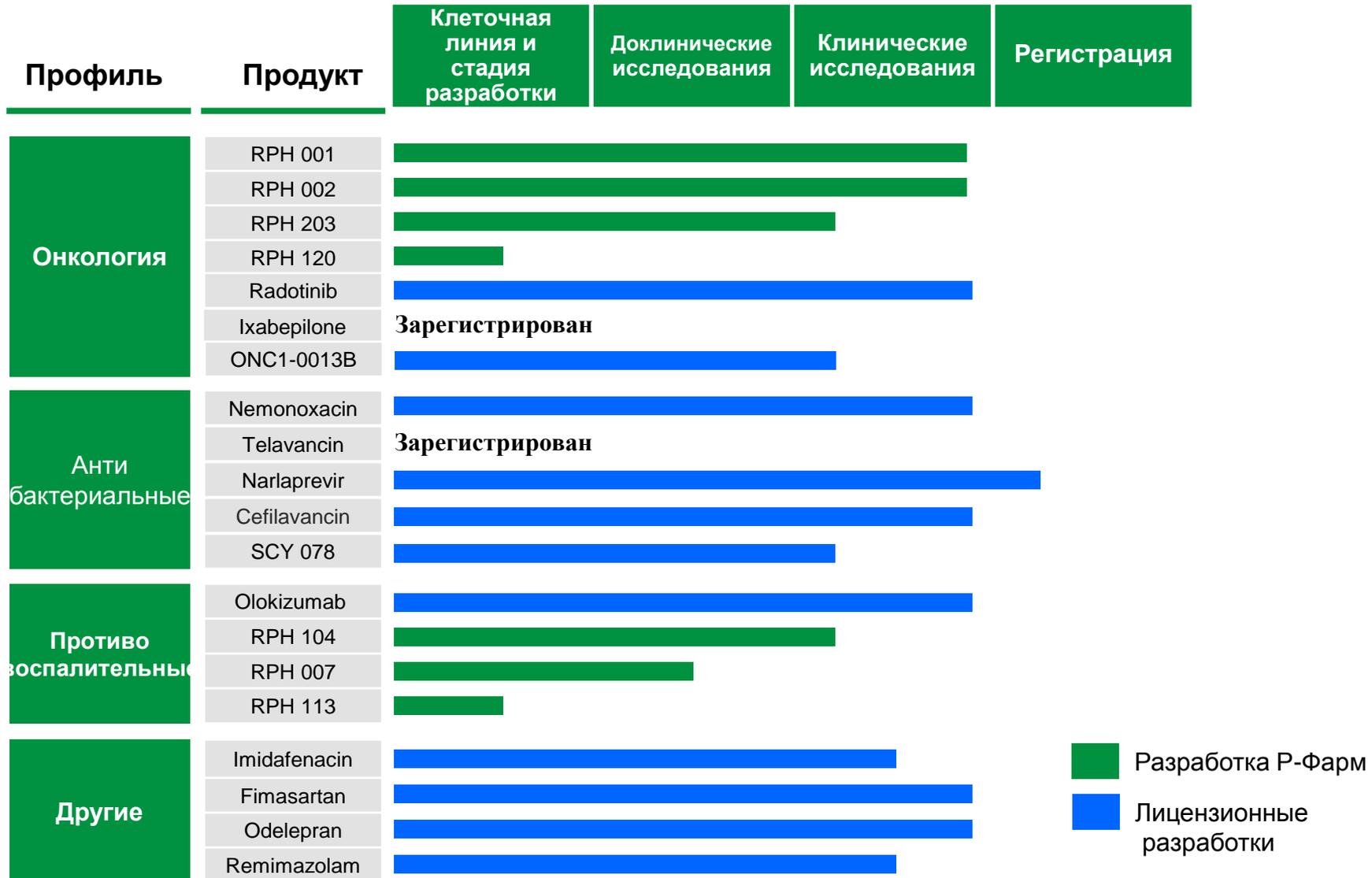
Собственные разработки

Отдел собственных исследований (R-Pharm-US): более 10 молекул на различных стадиях развития

Исследования и разработка ГЛФ (в России и за рубежом):

- 3 моноклональных антитела в стадии клинических испытаний
- 2 моноклональных антитела на стадии доклинических исследований (аутоиммунные заболевания)
- 2 моноклональных антитела готовы к началу доклинических исследований (аутоиммунные заболевания)
- 10 зарегистрированных дженериков
- 18 дженериков в процессе регистрации
- 7 инновационных лекарственных форм в стадии начальных клинических испытаний (липосомальные формы, полимерные наночастицы)
- 69 дженериков на разных стадиях разработки

График разработки молекул ЛС



Исследование фазы II первого применения у пациентов RPH-203, нового потенциального ингибитора RANKL для лечения костных метастазов

- С 2011 года группа компаний «Р-Фарм» ведет исследования нового лекарственного средства RPH-203: человеческий рекомбинантный слитный белок.
 - Он состоит из фрагментов молекулы остеопротегерина и молекулы человеческого иммуноглобулина.
 - За счет воздействия на RANK/RANKL сигнальный путь (важнейший элемент механизма обмена костной ткани) препарат потенциально способен значительно уменьшать разрушение костной ткани.
 - RPH-203 может стать одним из первых среди оригинальных биологических препаратов, которые были полностью разработаны, произведены и внедрены в практику российской фармацевтической компанией.
- Обширная доклиническая программа, проведенная в соответствии международными стандартами, доказала хорошую переносимость, безопасность и биологическую активность RPH-203 и позволила перейти к клиническому изучению препарата
 - Доказано, что препарат подавляет пролиферацию и активацию остеокластов, а также уменьшает степень разрушения костной ткани при ее метастатическом поражении.
- Результаты проведенных исследований были представлены на 50-м международном конгрессе Европейских Обществ Токсикологии, на 54-м международном конгрессе Американского Общества Токсикологии и на 7-м конгрессе Токсикологических Обществ Азии, ESMO 2015 в Сингапуре

Ключевые доклинические исследования

- Множественные сравнительные исследования *in vitro* специфической биоактивности
- *In vivo* биоактивность против костных метастазов у мышей (athymic nude-Foxn1nu)
- *In vitro* гепатотоксичность (HepG2 клеточная линия)
- *In vitro* тканевая кросс-реакция (у человека, обезьяны, мыши)
- *In vitro* иммунотоксичность (FcγRIIIa/b – связывание, высвобождение цитокинов)
- *In vivo* аллергенность, кожная чувствительность (морские свинки), локальная переносимость (мыши)
- Однократной дозы исследование ФК максимально переносимой дозы (п/к и в/в, яванские макаки)
- Исследование токсичности с многократным повторением дозы (п/к, 14 дней, яванские макаки)
- 32-недельное исследование хронической токсичности с 3-недельным промежуточным анализом у яванских макак

Клинические исследования

- Исследование фазы I рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики у здоровых добровольцев (проведено в Австралии)
- Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности RPH-203 и Xgeva® (denosumab, Amgen) у пациентов с костными метастазами рака молочной железы (идет в настоящий момент)

Ингибитор Vcr-Abl тирозинкиназы нового поколения

- Препарат радотиниб разработан и зарегистрирован в Корее компанией Иль-Янг Фармачеутикал (Il-Yang Pharmaceutical Co., Ltd. Корея) в качестве терапии первой, второй и третьей линии для лечения больных ХМЛ в хронической фазе.
- Радотиниб зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (KFDA) Республики Корея:
 - во 2 линии терапии 5.01.2012г
 - в 1 линии терапии 27.10.2015г
- Планируется в РФ II фаза клинического исследования фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности препарата радотиниб у пациентов с Ph+ хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом.
- В соответствии с лицензионным соглашением, заключенным 08 декабря 2014 года с компанией Иль-Янг Фармачеутикалз (Il-Yang Pharmaceutical Co., Ltd. Южная Корея), компания "Р-Фарм" планирует локализацию всех этапов производства готовой лекарственной формы препарата радотиниб в Ярославле и регистрацию лекарственного препарата в Российской Федерации

Радотиниб – доклинические и клинические данные

Проведенные исследования в Корее

- Доклинические исследования были проведены на мышах, крысах, собаках, обезьянах
- Исследование фазы I проведено в Корее, исследование фазы I/II в Корее, Индии и Таиланде завершено в Ноябре 2010г
- Исследование фазы III многоцентровое, открытое, рандомизированное эффективности и безопасности радотиниба по сравнению с иматинибом у пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ в хронической фазе

Планируемые исследования в России

- Подача досье, включая одобрение клинического исследования, в МЗ РФ: февраль 2016г
- Проведение II фазы клинического исследования фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности препарата радотиниб у пациентов с Rh+ хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии иматинибом : Май2016- Май 2018

Эффективность радотиниба по сравнению с иматинибом

результаты 12 месяцев терапии

БМО, %	Радотиниб 300 мг x2 раза в день (n = 79)	Радотиниб 400 мг x 2 раза в день (n = 81)	Иматиниб 400 мг x 1 раз в день (n = 81)
БМО за 12 мес ▪ <i>P</i> value vs imatinib	52 .0044	46 .0342	30
БМО в 12 мес ▪ <i>P</i> value vs imatinib	47 .0065	33 .0667	25

БМО: транскрипт BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ ^{IS}

- К 12 месяцам, БМО при терапии радотинибом был достигнут чаще, чем при терапии иматинибом
- В 12 месяцев, БМО на терапии радотинибом 300 мг x 2 раза был достигнут у большего количества пациентов, чем на иматинибоме

Результаты терапии радотинибом в I линии по сравнению с иматинибом

Результат, %	Радотиниб 300 мг x 2 раза в день (n = 79)	Радотиниб 400 мг x 2 раза в день (n = 81)	Иматиниб 400 мг x 1 раз в день (n = 81)
ПМО* за 12 мес ▪ P value vs imatinib	15 .2012	14 .3274	9
ПЦО† в 12 мес ▪ P value vs imatinib	91 .0120	82 .4302	77
BCR-ABL1 ≤ 10% ^{IS} в 3 мес ▪ P value vs imatinib	86 .0179	87 .0096	71
Неудача терапии‡ в 12 мес	0	3	6
Субоптимальный ответ в 12 мес	1	0	4

*BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032%^{IS}. †ПЦР: 0% Ph+ metaphase

‡ в соответствии с рекомендациями ELN 2009

- ПЦО за 12 мес на терапии радотинибом 300 мг был достигнут достоверно чаще, чем при терапии иматинибом;

Сотрудничество с университетами и научными центрами

- Масштабная программа по предоставлению грантов для наиболее талантливых студентов по всей России (7 городов, 19 университетов, более 300 студентов).
- Индивидуальные программы подготовки магистров в фармацевтической/биотехнологической инженерии Томского политехнического университета.
- Совместные разработки с Институтом биоорганической химии РАН (аналоги инсулина, пегилированные интерфероны).
- Исследовательский грант и совместные исследования с университетом г. Нагоя (Япония) в области онкологии и неврологии.

