

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор, Национальний фармацевтичний університет, г. Харків.

Биосимиляры: современный взгляд на проблему

Конец прошлого и начало нынешнего века – время стремительного развития биотехнологий. Не вызывает сомнений тот факт, что будущее фармацевтической отрасли в значительной степени будет определяться именно биотехнологиями и созданными с их помощью новыми лекарственными средствами (ЛС). Основным отличием биотехнологических лекарственных препаратов (БЛП) является их высокая специфичность по отношению к факторам, связанным с возникновением и развитием болезни. Благодаря именно БЛП удалось достичь существенного прогресса в лечении сахарного диабета, онкологических, сердечно-сосудистых и целого ряда других заболеваний [5, 15].

Но каждая медаль имеет две стороны. Высокоэффективные современные БЛП имеют достаточно высокую стоимость, что обусловлено сложностью процесса их разработки и производства. Понятно, что с учетом длительности курса лечения стоимость фармакотерапии соответствующих заболеваний может стать весьма обременительной, а порой просто «неподъемной» не только для больного, но и для государства.

Одним из путей решения проблемы повышения доступности современных ЛС для широких слоев населения является замена оригинальных лекарственных препаратов на их более дешевые копии – генерики. Окончание в ближайшие годы сроков патентной защиты целого ряда оригинальных БЛП создает перспективу выхода на рынок их воспроизведенных копий [3, 6, 16], в связи с чем особую актуальность приобретает вопрос – можно ли воспроизведенные БЛП считать полными аналогами оригинальных? Для ответа на него в первую очередь следует четко определиться с терминологией [7].

Оригинальный (инновационный) лекарственный препарат – впервые выведенный на фармацевтический рынок ЛП, содержащий новый синтезированный активный фармацевтический ингредиент, который прошел полный цикл доклинических и клинических исследований, разрешен к медицинскому применению и защищен патентом на определенный срок.

Биотехнологический препарат – ЛП, полученный путем использования биологических объектов (микроорганизмов, клеток и тканей людей, растений, животных, клеток насекомых и млекопитающих, гибридных клеток, дрожжей, генноинженерных штаммов микроорганизмов, моноклональных антител, ДНК, РНК) и специальных технологических процессов (культивирования, ферментации, биотрансформации, экстракции и т.д.). Биологические объекты для производства БЛП, в свою очередь, получают методами селекции, клеточной и генной инженерии [2, 10, 17].

Уже в самом определении БЛП указаны основные особенности данного препарата и их характерные отличия от обычных синтезированных ЛП.

1. Биологические ЛП (инсулин, эритропоэтин, моноклональные антитела, низкомолекулярные гепарины – НМГ) – вещества чаще всего белковой природы с высоким молекулярным весом (в 100-1000 и более раз превышающим вес традиционных химиопрепаратов). Помимо первичной, определяемой последовательностью аминокислот, молекулы БЛП имеют вторичную, сложную пространственную третичную и четвертичную структуру. Именно уникальная пространственная структура молекулы БЛП определяет ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность сохранять стабильность и вызывать иммунные реакции. Эта уникальная пространственная структура существенно

зависит от особенностей технологического процесса производства БЛП и подвержена изменениям при малейшей его модификации.

2. Биологические ЛП производятся с использованием «живых систем», которым свойственна естественная вариативность. Даже обладая оригинальной субстанцией (культурой клеток, ткани) и запатентованной технологией производственного процесса, крайне сложно получить БЛП со стандартными свойствами.

3. В связи со спецификой процесса производства на определенных стадиях технологического процесса биологический субстрат неминуемо будет содержать не только белок производимого ЛП, но и белковые, а также поли-, олигосахаридные и другие фрагменты клеток-продуцентов, которые невозможно идентифицировать доступными на сегодняшний день методами анализа. Количество и состав этих неидентифицируемых биологических примесей зависят исключительно от особенностей технологии выделения активных компонентов БЛП из биологического сырья и их очистки на всех этапах производства.

4. Иммуногенность БЛП. Потенциальная возможность развития иммунных реакций связана с множеством факторов, зависящих как от особенностей БЛП, так и от индивидуальных особенностей пациента.

Указанные отличия БЛП от ЛП, синтезированных химическим путем, помогают понять, чем принципиально отличаются их воспроизведенные копии.

Генерик (воспроизведенная копия ЛС, полученного путем химического синтеза) при доказанной биоэквивалентности (подтвержденной исследованиями био-доступности – скорости и степени достижения активного вещества места своего действия в организме человека) может рассматриваться как ЛП, аналогичный оригинальному ЛП.

Биосимиляр (воспроизведенная копия ЛС, полученного биотехнологическим путем) может рассматриваться только как ЛП, структурно подобный оригинальному БЛП. Именно подобный, но не идентичный [2, 9, 18].

Таким образом, биосимиляры и генерики – понятия принципиально различные, поскольку генерики структурно идентичны оригинальному препарату, а биосимиляры – всего лишь структурно подобны оригиналу [16]. Именно поэтому доказанная биоэквивалентность генерика оригинальному ЛП с высокой степенью достоверности позволяет предполагать равную терапевтическую эффективность и безопасность, а следовательно – взаимозаменяемость препаратов.

В случае с биосимилярами без проведения сравнительных доклинических и клинических исследований с оригинальным БЛП оценивать взаимозаменяемость

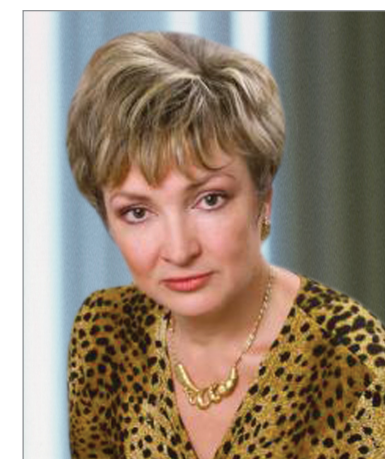
оригинала и биосимиляра неправомерно. На этом обстоятельстве особо концентрируют внимание международные регуляторные органы, в частности ЕМА (European Medicines Agency) [21].

Ряд исследований, в которых проводилось сравнение терапевтической эффективности оригинального БЛП и его биосимиляра подтверждают существование различий между препаратами. Так, в одном из исследований при сравнении 11 препаратов эритропоэтина восьми производителей было установлено, что их биоактивность *in vitro* колебалась в пределах 71-226% от заявленной. Показатели пяти образцов не соответствовали спецификациям. Среди отклонений в изоформном составе были отмечены присутствие одной или более дополнительных кислотных и/или основных изоформ, измененное количественное соотношение различных изоформ. Согласно мнению авторов исследования, такие отклонения от заявленных параметров имеют важное клиническое значение, поскольку могут привести к передозировке или, наоборот, введению недостаточной дозы [19].

В другом исследовании *in vitro* была выявлена различная биологическая активность четырех биоаналогов интерферона бета-1а. В двух препаратах было повышено содержание высокомолекулярных агрегатов интерферона и его аддуктов с человеческим сывороточным альбумином. Эти изменения ассоциировались со снижением биологической активности по сравнению с оригинальным препаратом интерферона бета-1а [8].

На сегодняшний день для профилактики и лечения венозной тромбоземболии, острого коронарного синдрома и тромбоземболии легочной артерии широко применяются НМГ, чья эффективность при указанных состояниях убедительно доказана. Востребованность НМГ в клинике делает актуальной проблему оценки структурных и функциональных характеристик оригинальных и воспроизведенных препаратов.

Биосимиляры НМГ должны содержать те же активные ингредиенты, а также демонстрировать сходные биологическую активность и фармакокинетический/фармакодинамический профиль. В то же время уже на этапе анализа соответствия



Н.В. Бездетко

химической структуры воспроизведенного НМГ возникают определенные проблемы. Дело в том, что как нефракционированный гепарин, так и НМГ содержат олигосахаридные цепочки различной длины. Точный состав фракции олигосахаридов существующими на сегодняшний день методами установить не представляется возможным. В связи с вышеизложенным в статье Европейской фармакопеи, характеризующей свойства эноксапарина, прямо указывается, что его состав на сегодняшний день окончательно не установлен. В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно варьировать по получаемым в результате их применения эффектам [14]. Так, на сегодняшний день установлено, что оригинальный эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования II и X факторов, а соответственно, и степени выраженности получаемых антитромботических эффектов. В результате проведенных клинических исследований, в которых сравнивались свойства оригинального эноксапарина и его биоаналогов, было показано, что разные биосимиляры по-разному расщепляются гепариназой, что свидетельствует о возможных различиях в структуре олигосахаридов, из которых состоит продукт. Было установлено, что биоаналоги эноксапарина обладали неодинаковой анти-Ха-активностью. Различия проявлялись и при изучении других параметров, в частности высвобождении ингибитора тканевого фактора, активации тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза [20].

Не менее острой, чем клиническая эффективность, является проблема безопасности биосимиляров. На особые требования к мониторингу безопасности применения биосимиляров указывают как международные, так и отечественные органы фармаконадзора [1, 11, 12]. Для этого есть веские основания.

Так, в четвертом квартале 2010 г. в Украине было зарегистрировано около 20 случаев побочных реакций (ПР) при медицинском применении препаратов

Таблица. Системные побочные реакции, которые развились при медицинском применении препаратов эноксапарина в Украине (за весь период наблюдения) [2]

Системные нарушения	Всего, %	Клексан, %	Фленокс, %
Гемостатические нарушения	44,4	28,4	100
Кровотечения	22,2	14,2	100
Тромбоцитопения	-	-	-
Гепатоцеллюлярные нарушения (повышение активности печеночных ферментов)	-	-	-
Системные аллергические реакции	11,1	14,2	-
Синдром отмены (рикошета)	-	-	-
Головная боль	11,1	14,2	-
Поражения кожи	44,4	42,6	-
Реакция на месте введения (воспаление, боль, гематома, инфильтрация)	-	-	-

эноксапарина. Из них в целом серьезные ожидаемые ПР составили 22,2%, несерьезные ожидаемые — 77,8%. Во всех зарегистрированных случаях ПР причинно-следственная связь была доказана. Препараты отечественного производства в 100% случаев зарегистрированных ПР вызвали серьезные осложнения; зарубежного — серьезные ПР наблюдались у 11,9% случаев, несерьезные — в 88,1%, что свидетельствует об отличиях в безопасности применения различных БЛП эноксапарина (табл.) [2].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что биосимиляры (воспроизведенные копии оригинальных БЛП) могут отличаться от референтного продукта. Поэтому с точки зрения научной доказательности и с позиций безопасности пациентов нельзя утверждать, что биотехнологический продукт, произведенный как копия, будет обладать такими же клиническими свойствами, что и продукт оригинальный. Следовательно, нельзя без соответствующей доказательной базы решать вопрос о взаимозаменяемости оригинального БЛП на биосимиляр [11-13].

К настоящему моменту замена БЛП на их аналоги запрещена в Германии, Франции и Испании. В Швеции, Италии и Бельгии такая замена не рекомендуется. В Украине проводится постепенная адаптация законодательства по данному вопросу. Так, в последнем нормативном документе МЗ Украины, касающемся вопроса государственной регистрации (перерегистрации) ЛС, даны четкие определения и показаны принципиальные отличия между генериками и биосимилярами [4].

Согласно приказу МЗ Украины № 3 от 04.01.2013 «О внесении изменений к приказу МЗ Украины от 26 августа 2005 года № 426 о «Порядке проведения экспертизы регистрационных материалов на ЛС, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию)»:

Оригинальное (инновационное) лекарственное средство — ЛС, которое было впервые в мире зарегистрировано на основе полной документации относительно его качества, безопасности и эффективности (полного регистрационного досье).

Высокотехнологичные (биотехнологические) лекарственные средства — ЛС, содержащие действующие вещества, полученные с помощью методов биотехнологии, таких как генно-инженерная технология, клеточная инженерия, гибридная технология, инженерная энзимология, инженерная иммунология и т.д. Зависимости от области применения могут использоваться как медицинские иммунобиологические препараты или ЛС при других заболеваниях.

Генерическое лекарственное средство (генерик, многоисточниковый, по сути, аналогичный препарат) — ЛС, которое имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и такую же лекарственную форму, что и референтный препарат, и чья биоэквивалентность референтному лекарственному средству была доказана соответствующими исследованиями биодоступности. Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества считаются одним и тем же действующим веществом при условии, что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности.

Подобный биологический препарат (биосимиляр) — это биологический препарат, подобный по качеству, эффективности и безопасности зарегистрированному референтному биологическому

препарату, период патентной защиты которого истек. Сходство качества, терапевтической эффективности и безопасности такого ЛС референтному должно быть доказано соответствующими сравнительными доклиническими и клиническими исследованиями.

Таким образом, проведенный анализ научной литературы убедительно доказывает существенные особенности разработки и производства биосимиляров как биологических ЛС, что практически исключает создание «классических» генерических препаратов биотехнологического происхождения. Биосимиляры необходимо идентифицировать как новые самостоятельные БЛП и использовать индивидуальные подходы к доклиническим и клиническим исследованиям, контролю производства, качества получаемой продукции, безопасности применения в лечебном процессе.

Скоординированные усилия медиков, фармацевтов, производителей лекарственных препаратов, регуляторных органов позволят достичь главной цели — обеспечить население нашей державы современными высокоэффективными, безопасными и экономически доступными лекарственными препаратами.

Литература

1. Биосимиляри. Питання безпеки їх застосування // О.В. Матвеева, В.Є. Бліхар, В.П. Яйченя // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1. — С. 26-30.
2. Вікторов О.П. Препарати біологічного походження у фокусі безпечного медичного застосування // Новини медицини та фармації. — 2011. — № 3 (353).
3. Генерики и биосимиляры в России и странах СНГ: уроки настоящего и взгляд в будущее // Еженедельник Аптека. — 2012. — № 837 (16). — <http://www.apteka.ua/article/137945>
4. Наказ МОЗ України № 3 від 04.01.2013 Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 щодо Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію).
5. Перспективы развития рынка биотехнологических лекарственных средств в России / Д.А. Борисов, М.В. Проценко, А.В. Печенкин // Фармакоэкономика. — 2011. — № 3. — С. 34-39.
6. Широкова И. Биотехнологии на фармрынке // Ремедиум — 2012. — № 9. — С. 18-25.
7. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. — К: Моріон, 2005. — 848 с.
8. An Assessment of Biological Potency and Molecular Characteristics of Different Innovator and Non-innovator Interferon-Beta Products. / A. Meager, C. Dolman, P. Dilger et al. // J. Interferon. Cytokine Res. — 2011. — Vol. 31. — № 3. — 383-392.
9. Azevedo V.F. Are we prepared to prescribe biosimilars? // Bras J. Rheumatol. — 2010. — № 50 (3). — P. 221-224.
10. Bols T. Biosimilars in Europe: from approval to clinical practice. — G. Washington University, 2008. — 16 p.
11. EMEA. Guidelines on clinical and non-clinical development of medicinal products containing low-molecular-weight heparins. European Medical Agency. London, 19 March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/1182640enfin.pdf. Accessed September 7, 2010.
12. Guidance for Industry Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 // U.S. FDA/CDER/CBER. — 2012. — 18 p. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM273001.pdf>
13. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins. — London, 19 March 2009. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007.
14. Harenberg J. Overview on guidelines and recommendations for generic low molecular weight heparins // Thrombosis Research. — 2011. — Vol. 127, Suppl. 3. — P. S100-S104.
15. Kresse G.-B. Biosimilars — Science, status, and strategic perspective // Eur. J. Pharm. Biopharm. — 2009. — № 72 (3). — P. 479-86.
16. Mijuk G. Generics Companies Weigh In on Biological Drugs. // WSJ. — 2011. — № 1.
17. Misra A. Are biosimilars really generics? // Expert Opin. Biol. Ther. — 2010. — № 10(4). — P. 489-494.
18. Nowicki M. Basic Facts about Biosimilars. // Kidney Blood Press Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 267-272.
19. Ofosu F.A. A review of the two major regulatory pathways for non-proprietary low-molecular-weight heparins // Thromb. Haemost. — 2012. — Vol. 107. — P. 201-214.
20. Schellekens H. Biosimilar epoetin: how similar are they? // Eur. J. Hosp. Pharm. — 2004. — № 3. — P. 43-47.
21. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products / C. Adiguzel, W. Jeske, D. Hoppensteadt et al. // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 15 № 2. — P. 137-144.
22. The European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to medicinal products for human use. // OJ. — 2001. — L 311. — P. 67-128.

АНОНС

Боли в суставах контролируют жизнь украинцев

Более миллиона жителей Украины, страдающих артритом, не понаслышке знают, что такое сильная боль. Лучшие украинские ортопеды-травматологи рассказали о нюансах этой опасной болезни, от которой не застрахован никто в мире.

3 октября 2013 г. в Харькове в рамках XVI съезда ортопедов-травматологов Украины прошел круглый стол, посвященный Всемирному дню борьбы с артритом и методам его эффективно-го лечения. Известные специалисты обсудили предпосылки появления этого заболевания, факторы риска и возможные последствия, а также достижения современной медицины, позволяющие пациентам справляться с болями в суставах — неотъемлемым симптомом артрита.

По данным экспертов, артритом в Украине страдают свыше 1,2 млн человек. К сожалению, вовремя к врачам обращаются лишь единицы, хотя в случае с артритом крайне важна ранняя диагностика и профилактика — именно от этого напрямую зависит эффективность терапии.

Артрит — воспалительное заболевание одного или нескольких суставов. Различают более ста разновидностей артрита, его наиболее распространенные формы — остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА — одна из десяти болезней, которые чаще других приводят к необратимым изменениям и инвалидизации пациентов в развитых странах. От симптоматичного ОА страдают каждый десятый мужчина и каждая пятая женщина старше 60 лет. 80% людей с ОА испытывают мучительные боли и ограничения в движениях.

Не менее опасен и РА. Средний возраст пациентов, которые из-за болезни не могут работать, — 45-55 лет. Заболевание может возникнуть в любой период жизни, даже у детей. При этом 50% пациентов становятся инвалидами I и II группы в течение первых трех лет с момента постановки диагноза, а через 10-15 лет от начала болезни уровень инвалидизации достигает почти 90%.

«У каждого вида артрита существует своя причина, на устранение которой и должно быть направлено основное лечение. Симптомы артрита могут отличаться в зависимости от стадии заболевания и его вида, но боль в суставах — неизбежный спутник любого артрита. Основными последствиями или осложнениями запущенного артрита по отношению к суставу являются разрушение и/или деформация сустава. Целый ряд артритов могут сопровождать поражения некоторых внутренних органов, чаще всего почек, мочевого пузыря, печени и сердца», — объясняет президент Украинской ассоциации ортопедов-травматологов Николай Алексеевич Корж.

К симптомам артритов относятся:

- интенсивная и/или подергивающая боль в пораженном суставе, усиливающаяся в ночное время при неподвижном положении тела;
- отек и припухлость в области сустава;
- покраснение кожи в области сустава;
- повышение температуры в месте поражения сустава;
- нарушение двигательной функции сустава, скованность.

Результаты исследования Pain Story, которое в 2008-2009 гг. проходило в Европе (включая Великобританию, Францию, Германию, Италию, Испанию, Бельгию, Финляндию, Нидерланды и Норвегию) и охватывало 294 больных, свидетельствуют, что более половины пациентов, испытывающих хронические боли, считают, что боль оказывает огромное влияние на их повседневную деятельность. Так, 6 из 10 заболевших утверждают, что хроническая боль контролирует их жизнь.

Врачи настаивают на необходимости профилактики артрита. Среди основных мер предупреждения заболевания: достаточная двигательная активность на протяжении всей жизни, снижение избыточного веса, своевременная активная терапия очагов инфекции и коррекция приобретенного или врожденного нарушения биомеханики сустава.

Для лечения артритов используют как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы.

- Фармакотерапия:
 - противовоспалительное и обезболивающее лечение. Включает парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и коксибы. Последняя группа препаратов является сравнительно новым классом, который обладает выраженными обезболивающими и противовоспалительными свойствами при минимальном риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в отличие от более ранних классов;
 - глюкокортикоиды (гормональные противовоспалительные средства) — их внутрисуставное введение используется при резком обострении боли в суставе, а также при наличии внутрисуставного выпота;
 - хондропротекторы.
- Ортопедическое лечение:
 - корригирующие остеотомии (устранение деформации);
 - эндопротезирование (замена с помощью имплантатов элементов опорно-двигательного аппарата);
 - артродез пораженного сустава в функционально выгодном положении (операция, создающая полную неподвижность сустава, с целью восстановления утраченной при некоторых заболеваниях и повреждениях опороспособности конечности).
- Лечебная физкультура, мануальная терапия, направленные на восстановление естественной биомеханики суставов и предотвращение застойных явлений в суставах, дистрофии околосуставных связок и мышц.
- Физиотерапевтические процедуры — лазерная, магнитная, электроимпульсная, ударно-волновая терапия.
- Санаторно-курортное лечение.

«При заболевании суставов не стоит заниматься самолечением. Шансов, что вы самостоятельно справитесь с болезнью, практически нет. Если вас начали беспокоить боли в суставах, даже в случае, когда они носят эпизодический характер, стоит в обязательном порядке пройти медицинское обследование. Ведь успешное выздоровление чаще всего складывается из правильной диагностики и своевременной выработки стратегии и тактики лечения, а также неукоснительного соблюдения всех предписаний врача», — утверждает директор НИИ травматологии и ортопедии Владимир Гарриевич Климовицкий.